

ARTHUR BRAGA SILVA SCHULENBURG

EFEITOS NÃO LINEARES DOS PADRÕES DE CONTATOS EM
ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Física para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Sílvio da Costa Ferreira Júnior

Coorientador: Wesley Francis Costa Cota

VIÇOSA - MINAS GERAIS

2022

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

S386e
2022
Schulenburg, Arthur Braga Silva, 1995-
Efeitos não lineares dos padrões de contatos em estratégias
de vacinação / Arthur Braga Silva Schulenburg. – Viçosa, MG,
2022.

1 dissertação eletrônica (80 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndice.

Orientador: Silvio da Costa Ferreira Junior.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Física, 2022.

Referências bibliográficas: f. 70-80.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2022.619>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Modelos multiníveis (Estatísticas). 2. Epidemiologia -
Modelos matemáticos. 3. COVID-19 (Doença) - Vacinação -
Modelos matemáticos. I. Ferreira Junior, Silvio da Costa, 1976-.
II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Física.
Programa de Pós-Graduação em Física. III. Título.

CDD 22. ed. 519.5

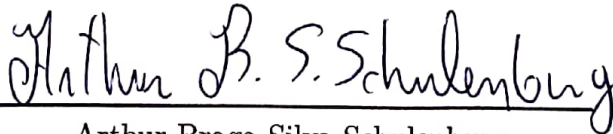
ARTHUR BRAGA SILVA SCHULENBURG

EFEITOS NÃO LINEARES DOS PADRÕES DE CONTATOS EM
ESTRATÉGIAS DE VACINAÇÃO

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Física para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 09 de agosto de 2022.

Assentimento:


Arthur Braga Silva Schulenburg
Autor


Sílvio da Costa Ferreira Júnior
Orientador

Dedico à minha mãe, Flavina, com todo amor e gratidão.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a minha família, principalmente minha mãe, Flavina, por todo o apoio e carinho com os quais ela me criou.

A minha namorada, Marcela, pelo apoio e compreensão ao longo de todo nosso tempo juntos, principalmente nos momentos mais difíceis.

Ao meu orientador, Prof. Silvio Ferreira, e ao meu co-orientador, Wesley Cota, por todos os ensinamentos, pelo apoio e compreensão ao longo destes tempos difíceis pelos quais eu passei.

Ao meu amigo Paulo César, cujo apoio ao longo do mestrado foi essencial, agradeço a sua colaboração e paciência.

Aos professores da UFV, pela minha formação.

Ao GISC (Grupo de Investigação de Sistemas Complexos), pelo suporte computacional.

Aos demais amigos e colegas de Viçosa, pelas conversas, apoio e paciência.

À Universidade Federal de Viçosa.

Ao CNPq, à FAPEMIG, pelo apoio financeiro e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos, vinculado ao projeto nº 88887.507046/2020-0.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Resumo

SCHULENBURG, Arthur Braga Silva, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, agosto de 2022. **Efeitos não-lineares dos padrões de contatos em estratégias de vacinação.** Orientador: Silvio da Costa Ferreira Junior. Coorientador: Wesley Francis Costa Cota

Com populações densas e altamente conectadas, as doenças infecciosas conseguem se instalar com muito mais facilidade em nossa sociedade. Quando surge uma nova ameaça, é extremamente importante a elaboração de medidas de mitigação a fim de suprimir seu avanço. Entre estas medidas, uma das mais importantes é a vacinação, logo, a fim de maximizar sua eficiência, é necessário buscar estratégias de vacinação efetivas para minimizar os danos causados pela doença. Nesta dissertação, apresentamos um modelo compartimental estratificado por idade e orientado por dados, com o qual analisamos o papel da razão infecção-fatalidade (IFR, do inglês *infection fatality ratio*), e das matrizes de contatos sociais na definição de estratégias de vacinação para três países com padrões demográficos distintos (Brasil, Alemanha e Uganda), com o intuito de averiguar as estratégias mais efetivas na redução de casos fatais pela doença. Constatamos que uma vacinação, mesmo que modesta, se iniciada com antecedência o suficiente consegue reduzir consideravelmente esse número. Entretanto, sua eficiência decai rapidamente à medida que a transmissão se torna descontrolada e/ou o atraso para se iniciar a vacinação se estende. Além disso, observamos também que, para um IFR que cresce exponencialmente com a idade, é mais efetivo uma estratégia de vacinação que prioriza os mais idosos nos cenários de alta transmissão e, por outro lado, vacinar aqueles que realizam mais contatos é mais efetivo no cenário em que a transmissão está melhor controlada. Os diagramas de fase para as estratégias mais e menos efetivas dependem não linearmente dos parâmetros epidemiológicos considerados. Observamos também que, apesar dos padrões demográficos e matrizes sociais de contato alterarem quantitativamente os diagramas de fase, eles são qualitativamente semelhantes. Concluimos, então, que indicar uma estratégia de vacinação não é uma tarefa simples, pois é um processo que depende de vários parâmetros, como o perfil etário do IFR da doença, padrões populacionais, contatos sociais, eficácia da vacina e cenário de transmissão da doença na população.

Palavras-chave: Epidemiologia matemática. Modelos compartimentais. COVID-19.

Abstract

SCHULENBURG, Arthur Braga Silva, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, August, 2022. **Nonlinear effects of contact patterns on vaccination strategies.** Adviser: Silvio da Costa Ferreira Junior. Co-adviser: Wesley Francis Costa Cota

With dense and highly connected populations, infectious diseases are able to occur much often in our society. When a new threat arises, it is extremely important to develop mitigation measures in order to suppress its advance. One of the most important measure is vaccination, so in order to maximize its efficiency, it is necessary to find out effective vaccination strategies to minimize the damage caused by the disease. In this dissertation, we present an age-structured compartmental model in a data-driven approach, with which we analyzed the role of the infection fatality ratio (IFR), and the social contact matrices in defining vaccination strategies for three countries with different demographics (Brazil, Germany and Uganda), in order to investigate the more effective strategies in reducing fatal cases of disease. We found out that a vaccination, even if modest, if started early enough can considerably reduce this number. However, its efficiency rapidly drops as the transmission becomes uncontrolled and/or the delay in starting vaccination becomes long. In addition, we also observed that a vaccination strategy that prioritizes the elderly people in high transmission scenarios is more effective and, on the other hand, vaccinating those ones who make more contacts is more effective in the better controlled transmission scenario. The phase diagrams for the most and least effective strategies depend non-linearly with the epidemiological parameters considered. We also observed that, although demographic patterns and social contact matrices quantitatively change the phase diagrams, they are qualitatively similar. We conclude then that indicating a vaccination strategy is not a simple task, as it is a process that depends on several parameters, such as the age profile of the disease's IFR, demographic patterns, social contacts, vaccine efficacy and the disease's transmission scenario.

Keywords: Mathematical epidemiology. Compartmental models. COVID-19.

Sumário

I	Introdução	9
II	Modelagem matemática de epidemias	12
2.1	Doenças e epidemias	12
2.2	Pandemia da COVID-19 (2020–x)	14
2.3	Vacinas	15
2.4	Epidemiologia matemática e modelos compartimentais	18
2.4.1	Conceitos importantes	20
2.4.2	Modelo Suscetível-Infetado (SI)	21
2.4.3	Modelo Suscetível-Infetado-Suscetível (SIS)	23
2.4.4	Modelo Suscetível-Infetado-Removido (SIR)	25
III	Modelagem compartimental para COVID-19	33
3.1	Modelo compartimental	33
3.1.1	Modelo SEAIRD	33
3.1.2	Compartimentos da vacinação	34
3.1.3	Sistema de equações diferenciais não-lineares	35
3.2	Demografia e contatos	37
3.3	Parametrização da taxa de infecção	40
3.4	Razão infecção-fatalidade (IFR) dependente da idade	42
3.5	Dinâmica de vacinação	43
IV	Resultados	47
4.1	Vacinação DAP	47
4.2	Comparando estratégias	52
4.3	Efeitos dos padrões de contatos sociais e demografia	56
V	Considerações finais	63
	Apêndices	65
	APÊNDICE A Cálculos suplementares para a Seção 2.4	66
A.1	Termo de transmissão para o modelo SI	66
A.2	Solução analítica para o modelo SI	66
A.3	Tempo infeccioso médio para o modelo SIS	67
A.4	Solução analítica para o modelo SIS	67
A.5	Método da matriz jacobiana	68
A.6	Problema de auto valor para o cálculo da distribuição de infecção no período inicial da epidemia	68
	Referências	70

I Introdução

As doenças infecciosas fazem parte da história da humanidade, estando presentes em relatos históricos primordiais, e são diversos os desafios para combater sua disseminação e consequências. Nos últimos séculos a população tornou-se altamente conectada, aumentando consideravelmente a transmissão de doenças infecciosas, devido ao crescente número de contatos realizado pela população. A pandemia da COVID-19, que se iniciou em 2020, é um exemplo de uma doença infecciosa se espalhando rapidamente pelo mundo, levando à necessidade de adotar medidas de mitigação, e assim, alterando significativamente a forma com que as pessoas interagem. Diversas intervenções não farmacêuticas (NPI, do inglês *Non-pharmaceutical intervention*) foram adotadas a fim de mitigar a disseminação da doença, como o uso de máscaras, distanciamento social, até mesmo medidas mais extremas como fechamento de escolas, lockdown e restrições de viagens [1–5]. Estas medidas afetaram em diversos níveis as rotinas das pessoas, entretanto foram tomadas com o intuito de suprimir a transmissão da doença e aliviar a demanda dos sistemas de saúde [4, 5]. Elas foram bastante eficazes em reduzir a transmissão, entretanto não recuperaram o estilo de vida pré-pandêmico nem evitam o impacto econômico [6]. Com uma transmissão sustentada na população, favorecendo o surgimento de novas variantes devido às mutações do vírus [7–13], impulsionadas pelo comportamento de muitos ao negligenciarem as medidas de mitigação, indicando que a imunidade de rebanho natural, na qual os indivíduos são imunes e o número de suscetíveis não são suficientes para uma transmissão sustentada [14], é difícil de ser alcançada [15].

Apesar dos grandes esforços para suprimir a disseminação da doença, a única medida de longo prazo que protege a população com o menor risco é a vacinação. A vacina da COVID-19 foi desenvolvida em uma velocidade nunca antes vista, devido à colaboração de vários pesquisadores, recursos investidos, experiências obtidas de outras doenças infecciosas e alterações de alguns protocolos e cronogramas [16, 17]. Todas as vacinas aprovadas para o uso emergencial mostraram-se altamente eficazes em prevenir casos graves da doença após o primeiro ciclo de vacinação completa com duas doses. Entretanto, como acontece com outras vacinas anti-virais, a eficácia da vacina da COVID-19 para impedir infecções e sintomas leves é menor que sua eficácia para impedir mortes e casos mais sérios [18–22]. Apesar disso, embora atingir a imunidade de rebanho através de uma vacinação massiva da população seja uma meta, o objetivo principal da vacina é prevenir casos sérios e que possam resultar em mortes e sequelas graves [23–27].

Mesmo após o desenvolvimento das vacinas, há diversas barreiras a serem ultrapassadas para garantir a vacinação em massa da população. Não somente a produção das vacinas, mas uma distribuição justa entre os países, principalmente para os de baixa renda, é essencial para reduzir o número de casos graves e alcançar a imunidade de reba-

nho [28–30]. Ainda há outros problemas em questão, inclusive para os países desenvolvidos, onde comumente há indivíduos que se recusam a se vacinar, por diversas questões. Logo, devido a diversos fatores, incluindo a finita capacidade de vacinação dos países, é necessário elaborar estratégias de vacinação a fim de minimizar os danos causados pela doença [23, 24, 26, 27, 31–36].

Quando estamos estudando a disseminação de alguma doença infecciosa, um dos parâmetros mais importantes a levar em consideração é a razão infecção-fatalidade (do inglês *infection fatality ratio*, IFR), que muitas vezes é dependente da idade e pode também ser afetada por questões de saúde dos indivíduos [37–43]. A COVID-19, assim como várias doenças infecciosas, como a gripe sazonal, possui um IFR que cresce exponencialmente com a idade, sendo consideravelmente alto para os indivíduos mais idosos, diferentemente dos mais jovens, crianças e principalmente os recém nascidos, que possuem um valor de IFR mais baixo [42–45]. Em contrapartida, os mais jovens são bem mais ativos e expostos à infecção do que os mais idosos, sendo eles então o fator chave para a disseminação da doença na população, principalmente na população idosa que é a mais vulnerável [46–48]. Logo, é de grande importância levar estas questões em consideração, assim como o nível de transmissão sustentada, para o sucesso das campanhas de vacinação [30, 33–35, 48, 49]. Outras questões importantes, ao modelar matematicamente a dinâmica de doenças infecciosas, dizem respeito à estrutura da população. Uma das aproximações possíveis é a hipótese da mistura homogênea, na qual é assumido que qualquer indivíduo possui igual chance de entrar em contato com qualquer outro [14]. É também possível adaptar grupos populacionais no contexto de metapopulações, levando em consideração a mobilidade humana entre regiões [50–52].

O objetivo principal deste trabalho foi investigar o papel da vacinação, através de um modelo compartimental estratificado por idade para a dinâmica de uma doença infecciosa [14]. Usamos uma dinâmica suscetível-exposto-assintomático-infectado-recuperado-falecido (SEAIRD), estratificando a população por idade seguindo uma matriz de contatos [53] obtida para três países com demografias distintas, Brasil, Alemanha e Uganda. A ideia fundamental por trás do modelo é unir dados a respeito da interação humana com a dinâmica da epidemia e de vacinação [54]. Estudamos cenários epidêmicos que representam diferentes níveis de NPI, assim como atrasos para o início da vacinação. Comparamos também os resultados para o IFR estimado da COVID-19 [42–44] com o IFR da influenza sazonal [45].

Entre os resultados obtidos encontramos que uma vacinação, mesmo que modesta, é bastante efetiva na redução de casos fatais se for adotada cedo o suficiente, e concomitantemente com estratégias de mitigação de contágio. Entretanto, sua eficiência é reduzida à medida que a transmissão da epidemia aumenta e se torna descontrolada ou, principalmente, se há um atraso para o início da vacinação. Quando analisamos as diferentes estratégias de vacinação consideradas, é possível ver que todas elas possuem grande

eficiência em reduzir o número de casos fatais, principalmente em cenários de baixa transmissão e alta taxa de vacinação. Concluímos que vacinar os indivíduos mais vulneráveis é a estratégia mais efetiva para reduzir o número de casos fatais no cenário de alta transmissão, em contrapartida, vacinar inicialmente os indivíduos mais expostos é mais efetivo nos cenários de baixa transmissão. Ao comparar os resultados do IFR da COVID-19 com o IFR da influenza sazonal, notamos que a região do espaço de parâmetros onde priorizar os mais vulneráveis é a estratégia mais efetiva depende do IFR da doença em questão. Outrossim, mudanças nos padrões demográficos da população alteram quantitativamente os resultados das estratégias mais efetivas, mas preservam seus aspectos qualitativos. Além das estratégias mais efetivas, analisamos também as menos efetivas dentro do mesmo conjunto de parâmetros considerados, e encontramos uma dependência mais complexa do que no caso das estratégias mais efetivas. Os diagramas de fase para as estratégias menos efetivas mostram uma forte dependência tanto com o IFR quanto com os padrões demográficos da população.

Parte dos resultados mostrados nesta dissertação estão presentes no artigo publicado no periódico *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* [55].

A dissertação foi organizada da seguinte forma: no Capítulo II iniciamos com uma breve revisão histórica à respeito de epidemias, na qual também foram discutidas algumas características relevantes sobre doenças. Em sequência discutimos a COVID-19 e seu patógeno causador, o vírus SARS-CoV-2. Na seção seguinte tratamos das vacinas, suas origens históricas, como funcionam, e alguns exemplos. O restante do capítulo foi dedicado a uma descrição de alguns modelos compartimentais como SI, SIS e SIR, no qual, além da formulação matemática, foram discutidos conceitos importantes que serão necessários na construção do modelo. A descrição do modelo estratificado por idade usado no trabalho foi feita no Capítulo III. Nele, foram estabelecidos os compartimentos do modelo e os parâmetros usados na modelagem orientada por dados, como os padrões demográficos, eficácias das vacinas, IFR e parametrização da taxa de infecção. Os resultados obtidos através das simulações computacionais foram discutidos no Capítulo IV. E, por fim, no Capítulo V há uma conclusão do trabalho e um sumário sobre os principais resultados obtidos.

II Modelagem matemática de epidemias

Neste capítulo tratamos inicialmente a respeito da história de epidemias e dos conceitos relevantes sobre doenças, que serão utilizados posteriormente nos modelos. Depois será feita uma breve revisão da origem das vacinas e de suas aplicações, assim como suas limitações e alguns exemplos. A seguir será introduzida a descrição de alguns modelos compartimentais, como o SI, SIS e SIR, juntamente com adaptações relevantes para a criação do modelo utilizado neste trabalho.

2.1 Doenças e epidemias

Ao longo de sua história, a humanidade enfrentou diversas adversidades que a colocavam em risco, como mudanças climáticas, guerras ou predadores. Entretanto, de todas estas ameaças, nenhuma mostrou-se tão mortal quanto as epidemias. Uma epidemia ocorre quando há um grande aumento no número de casos de uma certa doença em uma população. O número de mortos pelas epidemias dos últimos séculos é impreciso, entretanto estudos sugerem que este número supera as mortes causadas por todas as guerras até então [56].

O registro de epidemias é grande, a começar por uma das primeiras registradas que foi a Praga de Atenas, na Grécia (430-428 a.C.), descrita pelo historiador grego conhecido como Tucídides (460-400 a.C.) [57]. Ele tomou notas a respeito de informações importantes como os sintomas apresentados pelos indivíduos, número de mortos e o avanço da doença na região. Há ainda diversas outras que poderíamos citar, como a Peste de Siracusa (395-x a.C.), Peste Antonina (166-x d.C.), Peste do Século III (251-266) ou Peste de Justiniano (542-x d.C.) [58].

Um dos maiores exemplos do impacto que uma epidemia pode ter em uma população é o caso da peste bubônica, que no século XIV resultou na morte de aproximadamente 25 milhões de pessoas na Europa, dentro de uma população de 100 milhões [56]. Além deste exemplo, há outros que podemos citar, como a varíola que matou cerca de 35 milhões de pessoas no século XVI no México [59], e a gripe espanhola, que no início do século XX, depois da primeira guerra mundial, matou aproximadamente 20 milhões de pessoas ao redor do mundo [60].

Apesar da longa lista de epidemias que afetaram a humanidade, o estudo a respeito delas começou apenas há poucos séculos. Quando se trata das doenças que afetam os seres vivos, o significado da palavra doença no dicionário nos fornece uma descrição extremamente superficial de seu significado. O dicionário Michaelis [61] define uma doença como: *“Processo de alteração biológica, com sintomas característicos, muitas vezes imperceptíveis, que pode afetar o corpo todo ou uma ou, ainda, várias de suas partes,*

resultando na deterioração ou enfraquecimento do estado de saúde de um ser”. Esta definição pode representar diversas doenças conhecidas, como a AIDS (do inglês *acquired immunodeficiency syndrome*), artrite, um simples resfriado ou um câncer.

As classificações das doenças como objeto de estudo podem variar drasticamente a depender do interesse científico do profissional que irá estudá-la. Enquanto médicos e veterinários estarão primeiramente interessados em tratar os seus pacientes, seus interesses serão principalmente a respeito da fisiopatologia da infecção ou dos sintomas clínicos; já os microbiologistas possuem como foco de estudo as características do organismo causador da doença, qual organismo é, suas condições de crescimento, etc. Ainda há os epidemiologistas que, assim como físicos e matemáticos, estão interessados nos padrões da distribuição da doença na população [14].

As doenças podem ser classificadas em dois grandes grupos, as infecciosas e não-infecciosas. A primeira se trata daquelas que podem ser transmitidas entre os indivíduos, como AIDS, influenza e COVID-19 (do inglês *coronavirus disease*), já a segunda trata das doenças que se desenvolvem ao longo da vida do indivíduo, como artrite ou câncer. O estudo por trás das doenças não-infecciosas se dá principalmente pelo estudo dos fatores de risco que favorecem seu desenvolvimento, como uma dieta não saudável, sedentarismo, entre outros exemplos. Estas categorias não são excludentes, há doenças que se encaixam em ambas, como por exemplo, o HPV (do inglês *human papillomavirus*) [14].

Os patógenos causadores de doenças infecciosas podem ser divididos em duas categorias, os microparasitas (como organismos unicelulares, vírus, bactérias ou protozoários) e macroparasitas (como helmintos). O conhecimento do patógeno causador da doença é de grande importância para o estudo da sua dinâmica. Infecções por microparasitas, por exemplo, se desenvolvem rapidamente, sendo possível desconsiderar o ciclo de vida de cada patógeno individualmente dentro do hospedeiro, sendo mais importante o estado geral deste. Por outro lado os macroparasitas possuem um ciclo de vida mais complexo, sendo necessário levá-los em conta na modelagem da dinâmica da doença, pois isto pode ser um fator crucial no entendimento de sua transmissão [14, 56].

Além destas duas categorias que dependem do agente causador da doença, as doenças infecciosas podem ainda ser classificadas quanto a sua transmissão, que pode ser direta ou indireta. As doenças infecciosas de transmissão direta representam aquelas que requerem um contato próximo entre dois ou mais indivíduos para que ocorra a transmissão, boa parte das doenças ocasionadas por microparasitas possuem transmissão direta, mas ainda há exceções, como a cólera. Em geral, os patógenos de transmissão direta não sobrevivem por muito tempo fora de um hospedeiro, em contrapartida, os de transmissão indireta, como leptospirose e toxoplasmose, podem possuir um tempo de vida considerável fora dos hospedeiros [14, 56].

2.2 Pandemia da COVID-19 (2020–x)

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2 (do inglês *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). O SARS-CoV-2 pertence ao grupo dos coronavírus, conhecidos desde a década de 1960 e são, em maior parte, responsáveis por infecções respiratórias brandas e moderadas [62]. Ainda assim houve surtos ao longo das últimas décadas que levantaram preocupações consideráveis a respeito do vírus. Entre eles podemos citar o surto de 2002 iniciado na China se espalhando para outros doze países, causado pelo SARS-CoV, que entre 2002 e 2003 foi responsável por mais de 8 mil infecções e cerca de 800 mortes [63]. Há também outros que ocorreram depois, como em 2012 no Oriente Médio (MERS-CoV, do inglês *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) e em 2015 na Coreia do Sul [63].

A pandemia de 2020 da COVID-19 iniciou-se em Wuhan, na China, com os primeiros casos registrados em dezembro de 2019 [64]. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que o SARS-CoV-2 tenha origem zoonótica (doenças infecciosas que são naturalmente transmitidas de animais a humanos). Apesar das diversas medidas de mitigação adotadas em Wuhan a infecção continuou a se espalhar, resultando na primeira morte no dia 9 de janeiro de 2020. Em 24 de janeiro de 2020 o primeiro caso foi confirmado na França, juntamente com outros casos que foram confirmados ao redor do mundo em meados de janeiro, ultrapassando cem mil mortes no dia 10 de abril e dois milhões de infectados no dia seguinte [65]. A OMS havia classificado em 20 de janeiro de 2020 o surto como Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional e em 11 de março de 2020 como pandemia [66].

A transmissão da COVID-19 ocorre através da presença do vírus em gotículas produzidas pelas vias respiratórias do indivíduo infeccioso, expelidos através de espirros ou tosses, com gotículas que podem atingir outras pessoas, que acabam inalando-as e contraindo a infecção. A transmissão também pode ocorrer a partir de uma simples fala ou respiração, através de aerossóis, partículas menores que as gotículas e, sob certas condições, podem permanecer no ar por vários minutos [67].

Uma vez que um indivíduo contrai o vírus, este afeta, na fase mais avançada, principalmente os pulmões, se instalando nas células alveolares e se reproduzindo, o que resulta em sintomas respiratórios e, em alguns casos, podendo evoluir para uma insuficiência respiratória e morte. Este vírus pode afetar outros órgãos, como o coração ou órgãos gastrointestinais [68]. Apesar do grande potencial de causar danos a saúde, ainda há diversos indivíduos que não chegam a ter quaisquer sintomas, mas ainda assim sendo capaz de transmitir a doença para outros [69, 70].

Visto que a transmissão da COVID-19 se dá por meio de contato próximo com um indivíduo infeccioso, sua transmissão é considerada direta. Dessa forma, os primeiros meios adotados de prevenir a propagação desta nova doença estavam relacionadas a esta forma de transmissão, como as intervenções não-farmacêuticas (NPI), tais como distan-

ciamento social, uso de máscaras, higiene das mãos, entre outros [71]. Entretanto, uma vez que a imunidade adquirida a partir da infecção não é permanente e coloca em risco os indivíduos, a medida mais segura de medio a longo prazo para prevenir os casos mais severos é através da vacina.

2.3 Vacinas

No século XVII e XVIII a Europa foi assolada por uma epidemia de varíola, com taxas de mortalidade que chegavam a quase 30% das crianças em Londres [72]. Na época, o método de controle da doença era chamado de variolação, que foi introduzido na Inglaterra por Lady Mary Wortley Montagu em 1722 [72], embora o método tenha se originado no extremo oriente por volta do século XIV [73]. Este método consiste em transformar cascas de feridas de varíola em um pó e espalhar nos ferimentos de pessoas saudáveis com o intuito de garantir uma proteção maior contra a doença. Este método induzia uma certa proteção em alguns casos, mas algumas pessoas chegavam a desenvolver a doença e podiam falecer tempos depois. Algumas décadas mais tarde, por volta de 1798, Edward Jenner soube da existência da varíola bovina, que era muito comum na zona rural e semelhante à varíola humana, entretanto com sintomas muito mais brandos. Desta forma, ele aplicou a variolação utilizando cascas de feridas de indivíduos infectados com a varíola bovina e observou que a eficiência do método contra a varíola humana era muito mais alta, pois os indivíduos que acabavam manifestando a doença possuíam os sintomas mais leves. Este método foi a primeira forma que a humanidade recorreu para se proteger de alguma doença, utilizando elementos do patógeno causador para induzir uma proteção no corpo dos indivíduos. Com esta ideia, um século mais tarde Louis Pasteur trabalhou na vacina anti-rábica, e a partir de então houve uma corrida para a criação de novas vacinas [72]. Em 1980, a World Health Assembly declarou que o mundo estava livre da varíola [74], um grande feito para a humanidade.

Ao longo do século XX e início do século XXI, diversas técnicas foram desenvolvidas e aperfeiçoadas, resultando em vários tipos de vacinas diferentes, para as mais variadas doenças, todas elas com suas muitas vantagens e algumas desvantagens. Em suma, as vacinas são um produto biológico que possui intuito de induzir uma resposta imunológica que confere uma proteção contra uma infecção e/ou doença, quando o indivíduo é submetido à exposição do patógeno causador. Os programas de vacinação ao longo do tempo já mostraram diversos resultados positivos, reduzindo drasticamente a incidência de várias doenças, alguns exemplos podem ser vistos na Figura 2.1.

Todos os tipos de vacinas possuem o mesmo objetivo, que é induzir uma resposta imunológica no organismo a fim de protegê-lo contra o patógeno causador de alguma doença, prevenindo a infecção e/ou sintomas mais graves. Entre as tecnologias utilizadas atualmente podemos citar algumas na Tabela 2.1. Podemos mencionar também

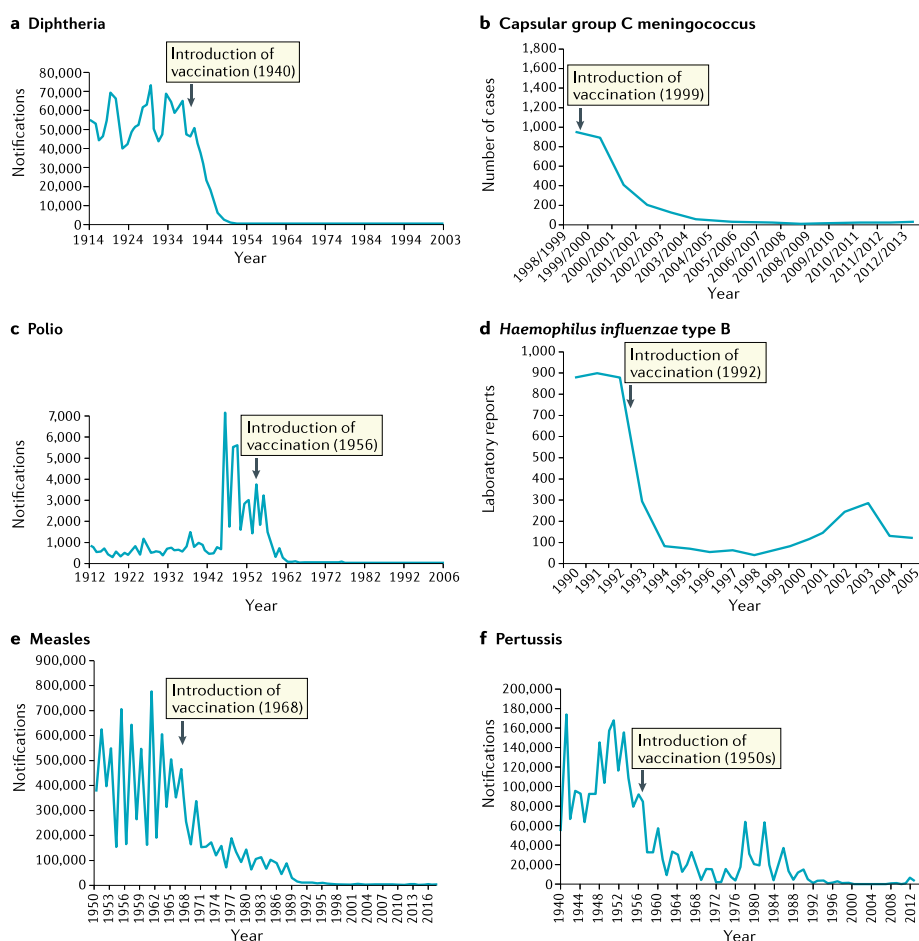


Figura 2.1 – Exemplos da quantidade de notificações para diferentes doenças antes e após a introdução de vacinação, (a) difteria, (b) meningococo do grupo capsular C, (c) poliomielite, (d) *Haemophilus influenzae* tipo B, (e) sarampo e (f) coqueluche. Figura extraída de [72].

as principais tecnologias usadas nas vacinas contra a COVID-19, como por exemplo a Pfizer-BioNTech e Moderna que utilizaram o RNA-mensageiro, a AstraZeneca e Janssen que utilizaram o vetor viral não replicante e a CoronaVac que utilizou o vírus inativado. Segue abaixo uma breve descrição de cada tipo de vacina mencionada na Tabela 2.1:

- Atenuada (inativada ou enfraquecida): Estas vacinas possuem o patógeno inativo ou enfraquecido, obtidos através de agentes químicos, radiação ou antibióticos.
- Toxoide: Nelas são utilizados os compostos tóxicos inativos que causam a doença, não o agente causador em si.
- Subunidade: Em vez de utilizar o patógeno, é utilizada alguma parte dele, como uma subunidade proteica ou polissacarídeos.

- Conjugada: Ligando certas proteínas (como toxinas) a revestimentos externos de polissacarídeos é possível induzir uma resposta imunológica no organismo.
- Vetor viral: É introduzido dentro de um vírus o gene que codifica a produção da proteína responsável pela doença do agente causador, este vírus é modificado para que não se replique dentro do organismo. Desta forma, o organismo é induzido a gerar uma resposta imune a esta proteína.
- RNA-Mensageiro: Semelhante à vetor viral, as vacinas carregam apenas o ácido nucleico com o código da produção de uma determinada proteína responsável pela doença do patógeno, induzindo a produção dela nas células do organismo, que posteriormente é combatido pelo mesmo, resultando em uma proteção imunológica contra a doença.

Tabela 2.1 – Tipos de vacinas, exemplos e data da primeira aplicação e respectiva doença/patógeno combatido. Dados obtidos de [72].

Tipo de vacina	Exemplos	Primeiro uso
Atenuada (inativada ou enfraquecida)	Raiva, BCG, febre amarela, caxumba, sarampo	1798 (variola)
Toxoide	Tétano, difteria	1923 (difteria)
Subunidade	Coqueluche, influenza, hepatite B, febre tifoide	1970 (antraz)
Conjugada	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, febre tifoide	1987 (<i>H. influenzae</i> tipo B)
RNA-Mensageiro	SARS-CoV-2	2020 (SARS-CoV-2)
Vetor viral	Ebola	2019 (ebola)

Em geral as vacinas levam um tempo considerável para produção, que pode ser de anos, ou até mesmo décadas, uma vez que precisam passar por diversos testes e fases de estudo clínico para serem consideradas seguras e possuem uma boa eficácia, então é de grande importância que todas as etapas de produção sejam rigorosamente monitoradas, desde o desenvolvimento do produto até os testes em humanos. Todavia, a vacina contra a COVID-19 surgiu meses após o início da pandemia em 2020, uma vez que sua tecnologia já estava em andamento há anos devido ao surto de coronavírus em 2003 e 2012, mas como estes surtos acabaram rápido o suficiente para que a imunização coletiva não tenha vindo a ser necessária, o imunizante não chegou a ficar pronto. Sendo assim, quando surgiu o vírus SARS-CoV-2 a tecnologia para desenvolver a vacina já estava pronta, então com os esforços colaborativos e investimentos, bastou adaptar a vacina para o novo vírus e alterar alguns protocolos e cronogramas, permitindo que a vacinação contra a doença pudesse se iniciar com a pandemia ainda em curso [75].

Quando se trata de vacinas há um conceito importante a ser levado em conta, a chamada imunidade de rebanho. Uma vez tendo em mãos a disponibilidade de uma vacina contra alguma doença, quantos indivíduos precisam ser imunizados a fim de encerrar a disseminação desta doença? As vacinas podem proteger diretamente um indivíduo

vacinado, mas ainda há aqueles que não a recebem por diversas razões, como por exemplo questões de saúde ou comportamentais, e ainda há aqueles que a recebem mas não desenvolvem resposta imunológica. No entanto, se há indivíduos vacinados o suficiente dentro da população e a vacina consegue protegê-los também da infecção, isto significa que a transmissão do patógeno pode ser suprimida e sua incidência reduzida, resultando em uma proteção indireta daqueles que não foram vacinados.

Algumas doenças são extremamente transmissíveis, como o sarampo e coqueluche. Para cessar a disseminação destas doenças, considerando uma vacina que protege contra a infecção, é necessário que aproximadamente 95% da população esteja vacinada [76], enquanto doenças menos transmissíveis requerem uma porcentagem menor de pessoas vacinadas para que a transmissão seja mitigada. Na Figura 2.2 pode ser visto um esquema do significado da imunidade de rebanho e como ela fornece uma proteção indireta a indivíduos que não foram vacinados. Apesar da proteção indireta fornecida pela imunidade de rebanho ser algo que pode ser aplicado para diversas doenças, existe algumas que não se pode levar em conta, como o tétano, pois sua transmissão não se dá de indivíduo a indivíduo, mas sim do contato de feridas na pele com uma bactéria chamada *Clostridium tetani*, que causa a doença, portanto uma vacinação em massa não impede que indivíduos não vacinados adquiram-na ao entrar em contato com o meio contaminado.

Um grande exemplo da proteção indireta resultante da imunidade de rebanho foi a vacinação em massa contra o HPV, que causa o câncer de colon de útero em mulheres. Inicialmente os programas de vacinação contra HPV foram destinados as mulheres jovens, mas posteriormente foram encontradas evidências de proteção contra a doença em homens heterossexuais, o que resultou em uma grande redução nos casos totais de HPV na população [72].

2.4 Epidemiologia matemática e modelos compartimentais

A expectativa de vida humana teve um enorme aumento nos últimos séculos, enquanto que no século XVIII a expectativa de vida na Europa e América do Norte era por volta de 25 a 30 anos, em 1970 já era entre 70 a 75 [56]. Este avanço provém de uma drástica redução no número de mortes devido a infecções virais e bacterianas ao longo deste período. Entre os fatores está o aumento dos padrões de higiene e nutrição dos indivíduos. Apesar do declínio da mortalidade, a frequência e magnitude de epidemias cresceram durante este intervalo de tempo, como resultado das mudanças nos padrões de contatos da população e crescimento dos centros urbanos nas sociedades industrializadas [56].

O interesse humano pelas epidemias é bastante antigo, mas o estudo científico da epidemiologia de doenças infecciosas só se iniciou após o desenvolvimento da teoria microbiana das doenças no século XIX [56]. Por volta dessa época houve tentativas

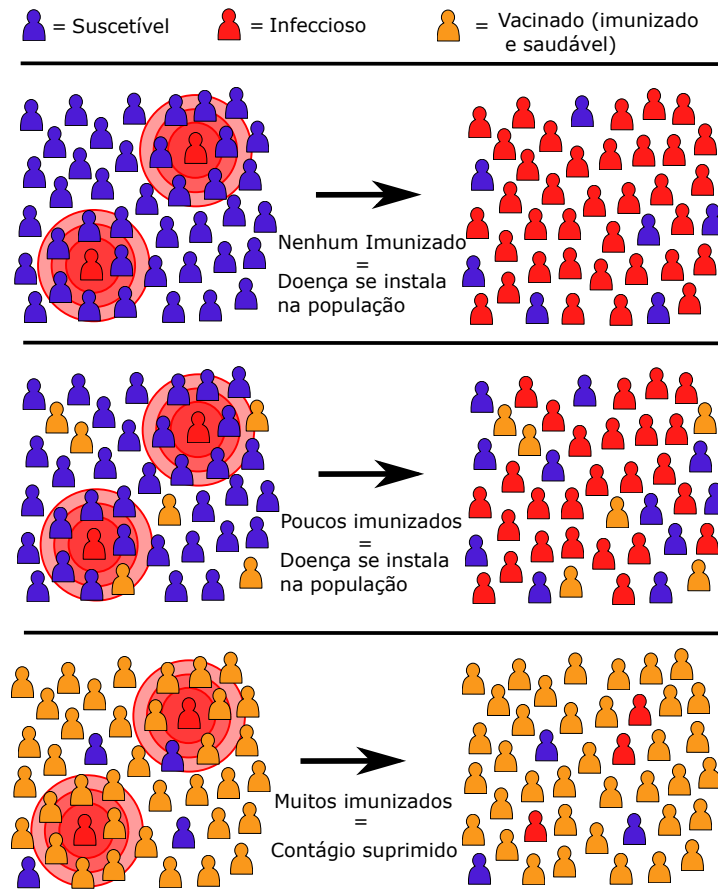


Figura 2.2 – Esquema da disseminação de uma doença em uma população para três cenários, considerando uma vacinação que protege totalmente contra a infecção de uma doença: cenário 1 (figura superior), não há nenhum imunizado e a doença se instala na população, cenário 2 (figura do meio), há poucos imunizados e a doença consegue se instalar na população e cenário 3 (figura inferior), há muitos imunizados devido à vacina, conseqüentemente a doença não consegue se instalar, uma vez que a população atingiu a imunidade de rebanho.

de alguns cientistas de aplicar a matemática para estudar as epidemias, como Daniel Bernoulli no final do século XVIII, na qual ele usou um método matemático para avaliar a eficiência no método de variação [56, 77], ou William Farr, que em 1840 conseguiu aproximar uma curva normal aos dados de mortes por varíola na Inglaterra no período de 1837 a 1839 [56]. Mas uma teoria mais sólida surgiu apenas em 1927, com o estudo de Kermack e McKendrick [78]. Esse estudo introduz um modelo que permite observar a evolução de uma doença a partir de certos parâmetros epidemiológicos, como a taxa de infecção e taxa de cura, além de estabelecer um limite abaixo do qual a epidemia não se sustentaria nesta população, conhecido atualmente como modelo Suscetível-Infetado-Removido (SIR).

A ideia por trás do modelo proposto por Kermack e McKendrick é de classificar indivíduos de uma população dentro de compartimentos que representam indivíduos em

diferentes estágios da doença. A depender da infecção considerada, diversos outros compartimentos podem ser definidos na descrição do modelo. Considere a Figura 2.3, baseada na referência [14], que mostra o nível de concentração de algum determinado patógeno dentro do organismo de um indivíduo ao longo do tempo. Antes de entrar em contato com a doença o indivíduo se encontra em um estado suscetível, ou seja, ele pode contrair e desenvolver a doença em seu organismo após adquirir o patógeno. No caso de infecção, ele passará para um estado latente ou exposto, onde os níveis do patógeno não são altos a ponto deste indivíduo transmiti-lo a outros e de apresentar qualquer sintoma característico. Após um período latente, ele passa a transmitir este patógeno a outros indivíduos, passando para um estado infeccioso. Por fim, após seu sistema imune eliminar o patógeno de seu organismo, ele se encontrará recuperado e não transmitirá mais a doença. Note que o estado de infecção nem sempre coincide com o estado clínico, como no caso de mesmo infeccioso, o indivíduo não apresentar sintomas da doença. Um exemplo é na COVID-19, que apresenta um período assintomático (ou pré-sintomático) em que os indivíduos podem transmitir a doença antes de desenvolver quaisquer sintomas [69, 70].

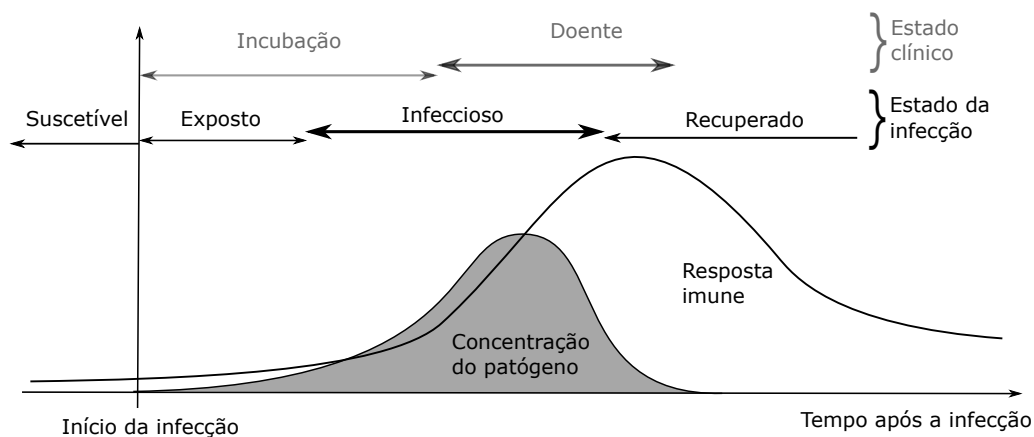


Figura 2.3 – Exemplo da evolução temporal de uma infecção. A concentração do patógeno no organismo é representado pela região cinza, e a resposta imune do hospedeiro é representada pela linha preta. Ambos estão classificados em diferentes estados a depender do instante de tempo em que se encontra a infecção. Figura inspirada de [14].

2.4.1 Conceitos importantes

No desenvolvimento de modelos epidêmicos é importante levar em consideração a estrutura de interação dentro da população considerada. Uma aproximação que pode ser feita é a chamada hipótese da mistura homogênea, a qual assume que cada indivíduo possui igual chance de entrar em contato com qualquer outro dentro desta população. Esta

hipótese elimina a necessidade de saber a rede de contatos de cada indivíduo durante a disseminação da doença, substituindo pela suposição de que qualquer um pode infectar qualquer outro. Para os próximos modelos mencionados, assim como o modelo utilizado no trabalho, será considerada esta hipótese no tratamento dos contatos da população.

2.4.2 Modelo Suscetível-Infetado (SI)

Um dos modelos mais simples que podemos mencionar é o modelo SI, Suscetível-Infetado, um possível exemplo é a herpes, pois uma vez infectado, o indivíduo permanece assim por tempo indeterminado. Neste modelo os indivíduos se encontram em apenas dois compartimentos, suscetível S e infectado I , matematicamente cada sigla representa o número total de indivíduos dentro de cada compartimento. Um indivíduo suscetível, com uma certa taxa de infecção por contato λ , torna-se infectado ao interagir com um indivíduo infeccioso, permanecendo assim por tempo indeterminado. Uma representação da transição entre os compartimentos pode ser vista na Figura 2.4.

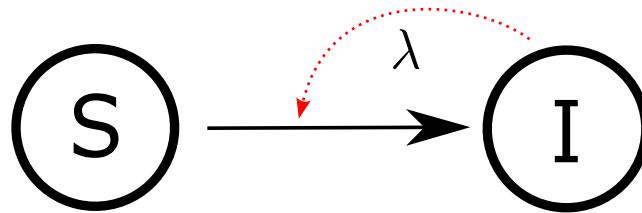


Figura 2.4 – Esquema exemplificando a transição de indivíduos entre os dois compartimentos do modelo SI, suscetível (S) e infeccioso (I). A seta tracejada representa o processo de infecção de um indivíduo suscetível ao entrar em contato com um infeccioso, com uma taxa de infecção por contato λ .

Considerando a hipótese da mistura homogênea e sem dinâmica vital, isto é, não são considerados nascimentos e mortes na população, a equação diferencial para o número de indivíduos do compartimento I no instante de tempo t , $I(t)$, de uma população com N indivíduos será escrita da seguinte forma:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \lambda \langle k \rangle \frac{S(t)I(t)}{N}, \quad (2.1)$$

na qual estamos supondo que todos os indivíduos realizam o mesmo número $\langle k \rangle$ de contatos, e possuem igual chance de os realizarem com qualquer outro dentro da população, como descrito pela hipótese da mistura homogênea.

Se considerarmos a população como um termo constante N , o número de suscetíveis pode ser calculado como $S(t) = N - I(t)$. Embora o termo de transmissão possa parecer intuitivo com uma dedução direta, ele pode ser derivado a partir de primeiros princípios (Apêndice A.1). Por conveniência podemos usar as frações (ou densidades)

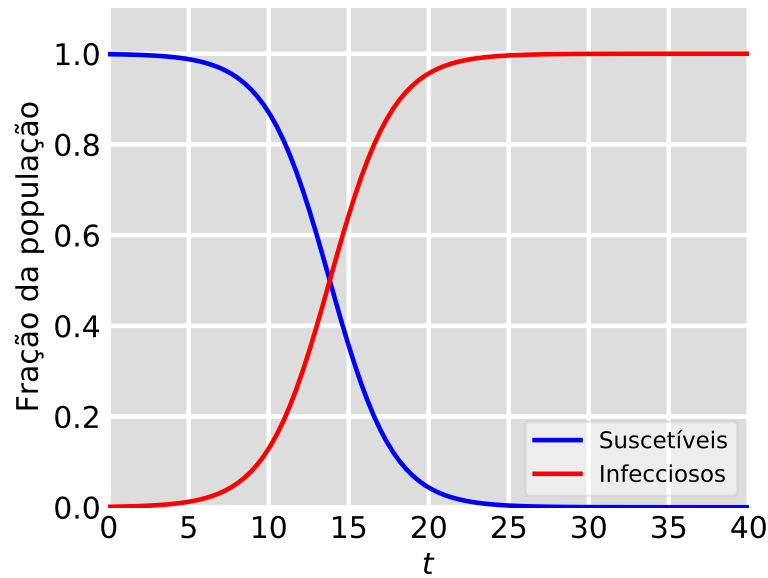


Figura 2.5 – Evolução temporal para a fração de infecciosos e suscetíveis no modelo SI, a partir de uma condição inicial $I(t = 0) = 1$ com $\lambda\langle k \rangle = 0,5$, onde λ é a taxa de infecção por contato e $\langle k \rangle$ é o número médio de contatos que um indivíduo suscetível realiza dentro da população.

$s(t) = S(t)/N$ e $i(t) = I(t)/N$, omitindo a dependência temporal e considerando o termo constante da população na Eq. (2.1), obtendo:

$$\frac{di}{dt} = \lambda\langle k \rangle si = \lambda\langle k \rangle i(1 - i). \quad (2.2)$$

Resolvendo a equação diferencial (Apêndice A.2) e considerando a condição inicial como $i(t = 0) = i_0$ teremos:

$$i(t) = \frac{i_0 e^{\lambda\langle k \rangle t}}{1 - i_0 + i_0 e^{\lambda\langle k \rangle t}}. \quad (2.3)$$

A partir da equação (2.3) podemos tirar algumas conclusões:

- No início da epidemia a fração de infectados cresce exponencialmente, uma vez que os infectados presentes encontram apenas indivíduos suscetíveis ao realizar seus contatos.
- Ao final da epidemia os infectados presentes na população passam a encontrar cada vez menos suscetíveis para entrarem em contato, até que todos se tornem infectados, ou seja, $i(t \rightarrow \infty) = 1$ e $s(t \rightarrow \infty) = 0$.

Na Figura 2.5 pode-se observar o comportamento da fração de infecciosos e suscetíveis em função do tempo para o modelo SI, com $\lambda\langle k \rangle = 0,5$.

2.4.3 Modelo Suscetível-Infetado-Suscetível (SIS)

O modelo SI considera que o indivíduo, uma vez infectado, permanece infectado indefinidamente. Entretanto existem doenças cujo patógeno consegue ser completamente eliminado do organismo do indivíduo, sem desenvolver imunidade, tornando-o suscetível novamente, como por exemplo, a gonorréia e clamídia. É possível visualizar um esquema compartimental para as transições entre os compartimentos do modelo SIS na Figura 2.6.

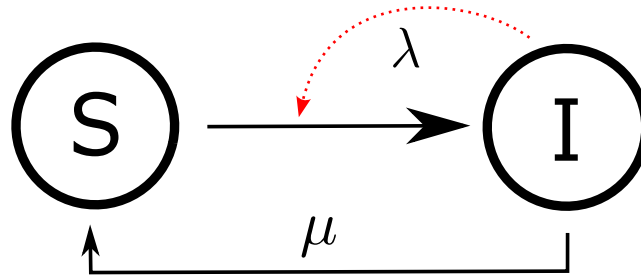


Figura 2.6 – Esquema exemplificando a transição de indivíduos entre os dois compartimentos do modelo SIS, suscetível (S) e infeccioso (I). A seta tracejada representa o processo de infecção de um indivíduo suscetível ao entrar em contato com um infeccioso, com uma taxa de infecção por contato λ . μ representa a taxa de cura, com a qual os indivíduos infecciosos tornam-se novamente suscetíveis.

Portanto podemos reescrever o modelo SI permitindo que os indivíduos infectados tornem-se suscetíveis novamente, chamamos este modelo de SIS. Semelhante à Eq. (2.2), incluindo uma taxa de transição do compartimento I para o compartimento S, chamada de taxa de cura μ , teremos:

$$\frac{di}{dt} = \lambda \langle k \rangle i(1 - i) - \mu i, \quad (2.4)$$

onde μ representa a taxa com que os indivíduos infectados se recuperam da doença e possui como dimensão o inverso do tempo. Como ainda consideramos a população como uma constante $N = S + I$, podemos encontrar a quantidade S novamente através desta relação. É possível mostrar que $1/\mu$ equivale ao tempo médio que um indivíduo neste compartimento permanece infeccioso (Apêndice A.3). Este modelo SIS também permite uma solução analítica (Apêndice A.4), definindo a fração de infectados em função do tempo por:

$$i(t) = \left(1 - \frac{\mu}{\lambda \langle k \rangle}\right) \frac{C e^{(\lambda \langle k \rangle - \mu)t}}{1 + C e^{(\lambda \langle k \rangle - \mu)t}}, \quad (2.5)$$

onde $C = i_0/[1 - i_0 - \mu/(\lambda \langle k \rangle)]$ é uma constante. Na Figura 2.7 pode-se observar o comportamento do número de infecciosos e suscetíveis em função do tempo para o modelo SIS, com $\lambda \langle k \rangle = 0,5$ e $\mu = 1/10$.

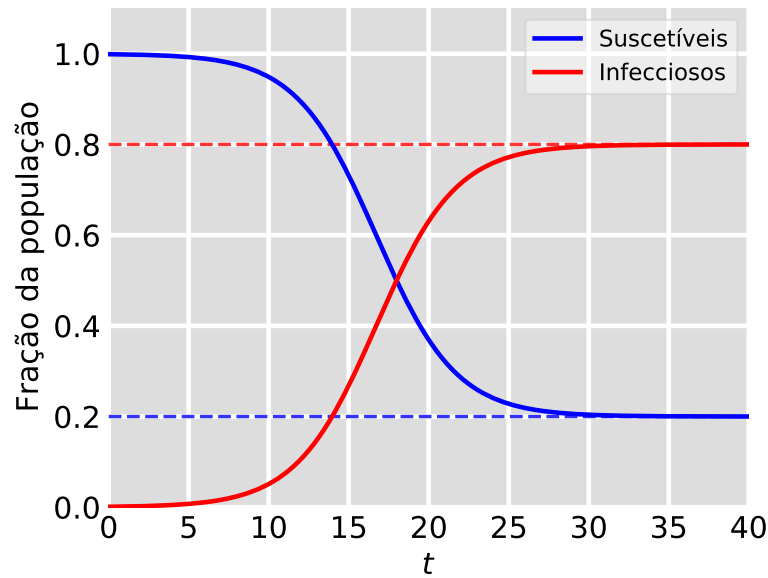


Figura 2.7 – Evolução temporal para a fração de infecciosos no modelo SIS, a partir de uma condição inicial $I(t = 0) = 1$ e $\mu = 1/10 < \lambda\langle k \rangle = 0,5$. As linhas tracejadas representam o limite assintótico da fração de infecciosos (linha vermelha) e suscetíveis (linha azul).

Diferente do modelo SI, em que no limite $i(t \rightarrow \infty) = 1$, o modelo SIS apresenta dois regimes diferentes, a depender da relação entre as taxas de cura e infecção, estes regimes são:

- Estado endêmico $\mu < \lambda\langle k \rangle$: Na situação em que a taxa de cura é menor que a taxa de infecção, a fração final de infectados é finita e entre 0 e 1. Em suma, o número com que novos indivíduos se tornam infectados é maior do que o número com que os infectados se curam para o período inicial da disseminação. O valor para $i(t \rightarrow \infty)$ pode ser encontrado fazendo $di/dt = 0$ na Eq. (2.4), resultando em:

$$i(t \rightarrow \infty) = 1 - \frac{\mu}{\lambda\langle k \rangle}. \quad (2.6)$$

- Estado livre da doença $\mu > \lambda\langle k \rangle$: Nesta situação o número de infectados que se recuperam excede o número com que novos infectados surgem ao longo da disseminação da doença. A Eq. (2.5) mostra que o número de infectados inicialmente decairá de forma exponencial a partir do valor inicial i_0 , deixando a população totalmente suscetível, ou seja, livre da doença.

Estes dois estados são separados por um limiar podendo ser definido pelo número:

$$R_0 = \frac{\lambda\langle k \rangle}{\mu}. \quad (2.7)$$

Este parâmetro adimensional representa o número médio de indivíduos suscetíveis que são infectados por um indivíduo infeccioso ao longo de seu período de infecciosidade, quando ele é introduzido em uma população completamente suscetível. Em suma, este número nos dá quantas novas infecções um único indivíduo infeccioso consegue gerar ao longo de seu período infeccioso. Desta forma, o valor do R_0 consegue fornecer informações importantes a respeito da disseminação da doença:

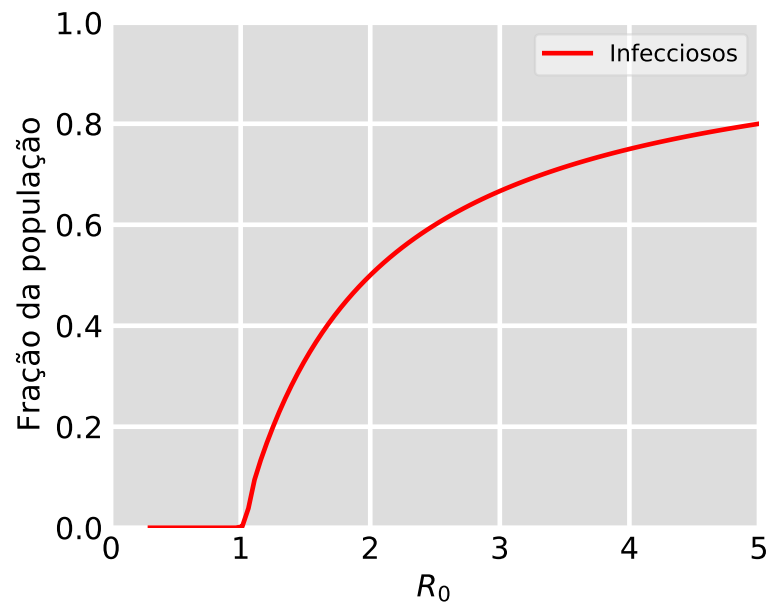


Figura 2.8 – Valor estacionário da fração de infecciosos para o modelo SIS em função do parâmetro R_0 , a partir de uma condição inicial $I(t = 0) = 1$ e $\mu = 0,5$ e $\lambda\langle k \rangle = \mu R_0$.

- $R_0 > 1$: Estes valores de R_0 indicam que, ao longo de um ciclo, um indivíduo consegue infectar mais de um suscetível, resultando em um crescimento de infecciosos ao longo do tempo. Quanto maior o valor de R_0 , mais rapidamente a doença se dissemina.
- $R_0 < 1$: Nesta situação um indivíduo infeccioso não consegue infectar mais que um suscetível em média e, conseqüentemente, a epidemia se extingue e a população se torna livre da doença.

Para ilustrar o significado do R_0 , na Figura 2.8 pode-se observar o valor estacionário de infecciosos para o modelo SIS em função do valor do R_0 .

2.4.4 Modelo Suscetível-Infectado-Removido (SIR)

Diferentemente do modelo SIS, no qual consideramos que um indivíduo torna-se novamente suscetível à doença após se recuperar dela, no modelo SIR consideramos que ele se tornará imune a ela, não participando mais do processo de transmissão. Por algum

período de tempo após a recuperação, algumas doenças podem ser citadas como exemplos que seguem este padrão, como a catapora, rubéola ou sarampo. Podemos escrever as seguintes equações diferenciais, considerando $N = S + I + R$:

$$\frac{ds}{dt} = -\lambda\langle k\rangle si, \quad (2.8a)$$

$$\frac{di}{dt} = \lambda\langle k\rangle si - \mu i, \quad (2.8b)$$

$$\frac{dr}{dt} = \mu i, \quad (2.8c)$$

na qual μ agora é a taxa de recuperação que leva os indivíduos infecciosos ao compartimento removido. Na Figura 2.9 pode-se observar um esquema compartimental para as transições do modelo SIR.

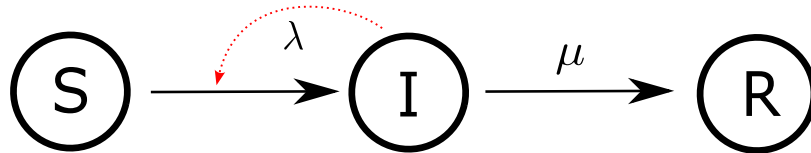


Figura 2.9 – Esquema exemplificando a transição de indivíduos entre os três compartimentos do modelo SIR, suscetível (S), infeccioso (I) e removido (R). A seta tracejada representa o processo de infecção de um indivíduo suscetível ao entrar em contato com um infeccioso.

O modelo SIR determinístico (2.8) não possui solução analítica fechada, mas é possível obter resultados analíticos aproximados. Mas, em geral, os resultados são obtidos numericamente. Na Figura 2.10 pode-se ver o comportamento da curva de infecciosos, suscetíveis e removidos para o modelo SIR, para uma condição inicial $I(t = 0) = 1$ com $\lambda\langle k\rangle = 0,5$ e $\mu = 1/10$.

Assim como no modelo SIS, o modelo SIR possui um limiar que separa dois regimes, um livre da doença e outro no qual a doença consegue se instalar, pois, em uma população completamente suscetível, a inserção de um indivíduo infeccioso resultará em:

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{t=0} = \lambda\langle k\rangle \frac{S(t=0)I}{N} - \mu I = (\lambda\langle k\rangle - \mu)I, \quad (2.9)$$

em que avaliamos a equação (2.8) para o número total de infecciosos em $t = 0$, quando $S(t = 0) \approx N$ e $I(t = 0) = 1$. Portanto, o valor de $R_0 = \lambda\langle k\rangle/\mu$ para o modelo SIR é o mesmo do modelo SIS. Note que, para qualquer tempo, teremos:

$$\frac{dI}{dt} = I \left(\lambda\langle k\rangle \frac{S(t)}{N} - \mu \right). \quad (2.10)$$

Logo, podemos definir o número de reprodução efetivo $R_t = R_0 S(t)/N$ que nos dá como está a disseminação da doença no instante de tempo t .

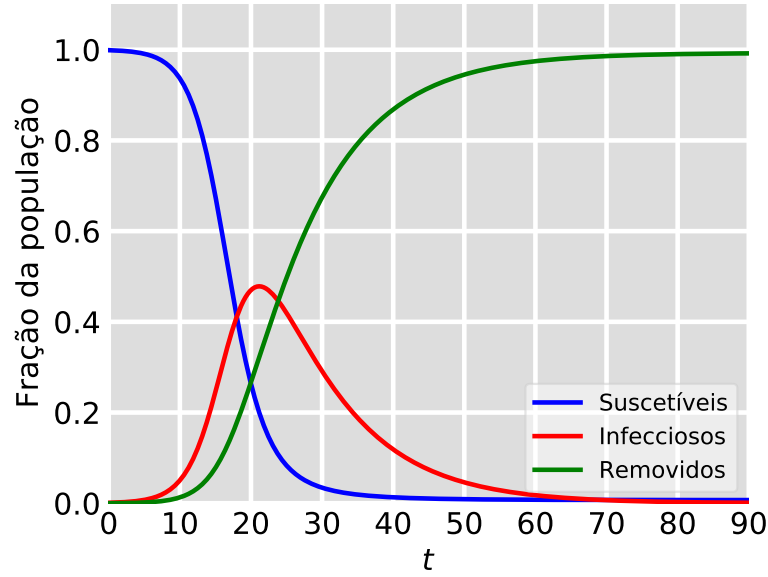


Figura 2.10 – Evolução temporal para a fração de infecciosos (vermelho), suscetíveis (azul) e removidos (verde) no modelo SIR, a partir de uma condição inicial $I(t=0) = 1$ com $\lambda\langle k \rangle = 0,5$ e $\mu = 1/10$.

Até agora não levamos em consideração mortes ou nascimentos na população. Muitas doenças possuem um período de existência na população relativamente curto, como surtos que se iniciam e terminam em poucos meses. Neste caso, mudanças quantitativas na população devido ao ciclo de vida dos indivíduos podem ser facilmente desconsideradas. Entretanto, há doenças que persistem tempo suficiente para que seja necessário levar esta característica em consideração, um exemplo é a AIDS [79]. Desta forma, algumas mudanças no modelo precisam ser feitas. Usemos como exemplo o modelo SIR. Considerando uma taxa de mortalidade γ e uma taxa de nascimento Ψ , vamos assumir que todos os indivíduos recém nascidos são suscetíveis, enquanto todos podem morrer igualmente com uma taxa γ , desta forma as equações diferenciais tornam-se:

$$\frac{ds}{dt} = \Psi(S,I,R) - \lambda\langle k \rangle si - \gamma s, \quad (2.11a)$$

$$\frac{di}{dt} = \lambda\langle k \rangle si - \mu i - \gamma i, \quad (2.11b)$$

$$\frac{dr}{dt} = \mu i - \gamma r, \quad (2.11c)$$

na qual $\Psi(S,I,R)$ pode ser ajustado de forma a manter constante a população $N = S + I + R$, ou permitir variações no tempo, como crescimento ou redução. Com esta mudança no modelo o valor do R_0 também se altera. Fazendo

$$\left. \frac{dI}{dt} \right|_{t=0} = \lambda\langle k \rangle \frac{S(t=0)I}{N} - \mu I - \gamma I = (\lambda\langle k \rangle - \mu - \gamma)I, \quad (2.12)$$

encontramos:

$$R_0 = \frac{\lambda\langle k \rangle}{\mu + \gamma}. \quad (2.13)$$

Note que a inclusão do parâmetro γ no denominador reduz o valor do R_0 se comparado com o modelo SIR sem dinâmica vital, a razão disso é que com uma taxa de mortalidade inclusa o tempo médio de infecciosidade é reduzido.

A inclusão da dinâmica vital pode permitir que o modelo encontre novos estados de equilíbrio endêmico, nos quais $dI/dt = dS/dt = dR/dt = 0$, supondo que as taxas de natalidade e mortalidade se equilibrem mantendo a população constante. Sendo s^* , i^* e r^* as populações de cada compartimento no estado de equilíbrio, é perceptível que o estado livre da doença será dado por $(s^*, i^*, r^*) = (1, 0, 0)$. Para o estado endêmico podemos começar fazendo $di/dt = 0$, o que implica em:

$$(\lambda\langle k \rangle s - \mu - \gamma)i = 0, \quad (2.14)$$

a qual é satisfeita para $i^* = 0$ ou $s^* = (\gamma + \mu)/(\lambda\langle k \rangle) = 1/R_0$. O primeiro se refere ao estado livre da doença, já o segundo se refere ao estado endêmico. Substituindo s^* em (2.11) com $dR/dt = 0$ encontramos:

$$i^* = \frac{\mu}{\lambda\langle k \rangle}(R_0 - 1). \quad (2.15)$$

Como a fração da população endêmica não pode ser negativa, esta condição só é satisfeita para $R_0 > 1$, de acordo com a sua definição. E utilizando a condição de que $s^* + i^* + r^* = 1$ temos que o estado de equilíbrio endêmico será:

$$(s^*, i^*, r^*) = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\lambda\langle k \rangle}(R_0 - 1), 1 - \frac{1}{R_0} - \frac{\mu}{\lambda\langle k \rangle}(R_0 - 1) \right). \quad (2.16)$$

O R_0 é um dos parâmetros mais importantes na epidemiologia matemática, pois é ele que nos diz se a doença é transmissível o suficiente para se instalar na sociedade. Para modelos mais simples como SIS ou SIR o seu cálculo é relativamente simples, entretanto para modelos mais sofisticados torna-se necessário o uso de métodos mais complexos [14, 76, 80]. Um exemplo muito utilizado é o método da matriz jacobiana (Apêndice A.5), o qual através da análise do ponto de equilíbrio do modelo podemos encontrar o valor de R_0 , uma vez que o cálculo do R_0 está principalmente associado à mudança de estabilidade dos pontos fixos. Aplicando este método ao modelo SIR com dinâmica vital (2.11) com equivalência entre as taxas de nascimento e morte ($\Psi(S, I, R) = \gamma$) temos que a matriz jacobiana será dada por:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} -\lambda\langle k \rangle i^* - \gamma & -\lambda\langle k \rangle s^* & 0 \\ \lambda\langle k \rangle i^* & \lambda\langle k \rangle s^* - (\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & \mu & -\gamma \end{pmatrix},$$

na qual s^* e i^* equivalem à proporção da população nos compartimentos S e I no estado de equilíbrio livre da doença, cujos valores são 1 e 0, respectivamente, uma vez que no estado livre da doença em $t = 0$ $S = N$ e $I = 0$. Igualando o determinante de $(\mathbf{J} - \Lambda \mathbf{I})$ a 0, sendo \mathbf{I} a matriz identidade, teremos:

$$(-\gamma - \Lambda)[\lambda\langle k \rangle - (\gamma + \mu) - \Lambda](-\gamma - \Lambda) = 0. \quad (2.17)$$

Desta forma encontramos o primeiro e segundo autovalor como $\Lambda_{1,2} = -\gamma$, e o terceiro autovalor, o qual precisa ser menor que 0 para que seja mantido a condição de estabilidade do estado livre da doença, nos fornece $R_0 = \lambda\langle k \rangle / (\mu + \gamma)$.

Uma outra adaptação possível no modelo se refere à imunidade de rebanho, geralmente relacionada com a vacinação. Vamos supor que no instante de tempo $t = 0$ tenhamos V indivíduos vacinados e permanentemente imunizados, ou seja, não estão aptos a adquirir e transmitir a doença. "Quantos indivíduos vacinados são necessários para que a doença não se instale na população?". A resposta para esta pergunta pode ser obtida analisando a expressão de $R_t(t = 0)$, dada por:

$$R_t(t = 0) = \frac{\lambda\langle k \rangle}{\mu} (s(t = 0)) = \frac{\lambda\langle k \rangle}{\mu} (1 - v(t = 0)), \quad (2.18)$$

na qual teremos $s(t = 0) = 1 - v(t = 0)$, com $v(t = 0)$ sendo a fração de vacinados no instante de tempo $t = 0$. Logo, para a doença não se instalar na população, a seguinte relação deve ser satisfeita:

$$R_t(t = 0) \leq 1 \Rightarrow v(t = 0) \geq 1 - \frac{\mu}{\lambda\langle k \rangle} = 1 - \frac{1}{R_0}. \quad (2.19)$$

Alguns exemplos da porcentagem da população vacinada requerida para evitar a disseminação da doença podem ser vistos na Tabela 2.2.

Considerar uma população homogênea nem sempre é a melhor opção. Para muitas doenças alguns parâmetros dependem de características distintas dentro da população, como por exemplo, para doenças sexualmente transmissíveis em que a transmissão depende do número de parceiros que os indivíduos possuem, que pode mudar consideravelmente dentro da população analisada. Outros exemplos notáveis são a influenza e COVID-19, que possuem riscos muito maiores aos idosos do que os jovens. Todas estas características levam à necessidade de considerar uma heterogeneidade dentro da população [14]. Vamos considerar inicialmente o modelo SI (2.2) com a população dividida em dois grupos: um grupo de alto risco (grupo A) e um grupo de baixo risco (grupo B). Um esquema de compartimentos pode ser visto na Figura 2.11. Neste modelo, os indivíduos suscetíveis de cada grupo irão interagir com todos os outros, incluindo o próprio grupo,

Tabela 2.2 – Valores estimados de R_0 [76] e porcentagem necessária para alcançar a imunidade de rebanho segundo a Eq. (2.19), na hipótese da mistura homogênea no modelo SIR sem dinâmica vital.

Doença e localidade	R_0	$1 - \frac{1}{R_0}$
Varíola (Índia, 1968-73)	4.5	77%
Poliomelite (Europa, 1955-60)	6	83%
Sarampo (Gana, 1960-68)	14.5	93%
SARS (China, 2002-03)	3.5	71%
Gripe espanhola (Genebra, 1918) durante a primavera	1.5	33%
Gripe espanhola (Genebra, 1918) durante o inverno	3.8	73%
H2N2 (Estados Unidos, 1957)	1.68	40%
H1N1 (África do Sul, 2009)	1.33	25%
Ebola (Guiné, 2014)	1.51	33%
Zika (América do Sul, 2015-16)	2.06	51%

considerando ainda a hipótese da mistura homogênea para cada população, de modo a introduzir apenas a heterogeneidade de risco.

Na Figura 2.11 a população total é $N = N_A + N_B$, e suas populações de suscetíveis e infecciosos serão, respectivamente, S_A e I_A para o grupo A e S_B e I_B para o grupo B. A fim de generalizar o modelo vamos definir $\beta = \lambda \langle k \rangle$ como o produto do número médio de contatos com a taxa de transmissão por contato. Como temos quatro parâmetros de interação podemos definir a matriz β :

$$\beta = \begin{pmatrix} \beta_{AA} & \beta_{AB} \\ \beta_{BA} & \beta_{BB} \end{pmatrix},$$

na qual β_{ij} representa a transmissão a partir da interação entre os grupos i e j , com origem no grupo j , ou seja, a infecção de um indivíduo do grupo i devido ao contato com um infeccioso do grupo j . A ideia é dividir a população em dois grupos a partir do risco de contrair a doença, que pode ser interpretada como indivíduos que possuem taxas de transmissão λ diferentes entre si, ou indivíduos que realizem número de contatos diferentes a depender do grupo em que estão. Desta forma, a equação dinâmica para os indivíduos infectados do grupo A será:

$$\frac{di_A}{dt} = \beta_{AA} s_A i_A + \beta_{AB} s_A i_B - \mu i_A, \quad (2.20)$$

e de forma análoga para o grupo B,

$$\frac{di_B}{dt} = \beta_{BA} s_B i_A + \beta_{BB} s_B i_B - \mu i_B. \quad (2.21)$$

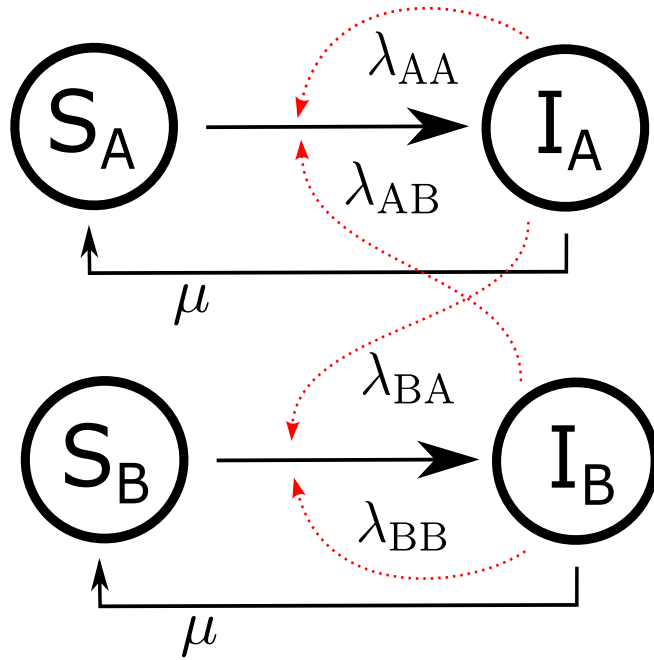


Figura 2.11 – Esquema exemplificando a transição de indivíduos entre os dois compartimentos do modelo SI, suscetível (S) e infeccioso (I) no grupo de alto risco (A) e no grupo de baixo risco (B). A seta tracejada representa o processo de infecção de um indivíduo suscetível ao entrar em contato com os infecciosos de ambos os grupos, com suas respectivas taxas de infecção por contato λ . Todos os indivíduos infecciosos retornam ao compartimento suscetível S de seu respectivo grupo com uma taxa de cura μ .

Como $N_i = S_i + I_i$ ($i = A, B$) não há necessidade de escrever a equação para os suscetíveis. Para o cálculo do R_0 neste modelo é necessário considerar tanto o compartimento infeccioso do grupo A quanto do grupo B. Com a mesma ideia dos cálculos anteriores, considerando a interação entre cada grupo, além de que $s_A = n_A < 1$ e $s_B = n_B < 1$ em $t = 0$, onde n_A e n_B equivale a fração da população de A e B, teremos:

$$R_0^A = \frac{\beta_{AA}}{\mu} n_A + \frac{\beta_{BA}}{\mu} n_B, \quad (2.22)$$

e

$$R_0^B = \frac{\beta_{AB}}{\mu} n_A + \frac{\beta_{BB}}{\mu} n_B. \quad (2.23)$$

Para certos conjuntos de parâmetros os valores de cada R_0 podem se encontrar em regimes diferentes ($R_0^A > 1$ e $R_0^B < 1$, por exemplo), portanto para calcular o R_0 é preciso realizar uma média ponderada entre os valores encontrados. Uma forma de fazer isto é através do problema de autovalor (Apêndice A.6), linearizando as equações dinâmicas no regime inicial da epidemia para encontrar o autovetor associado ao autovalor dominante, e assim, associar este autovetor à distribuição da infecção neste regime. Com este resultado, podemos calcular a média de R_0 com os valores de cada grupo. Obtemos assim:

$$R_0 = R_0^A p_A + R_0^B p_B, \quad (2.24)$$

na qual p_A e p_B equivalem a distribuição de infecção de cada grupo determinada pelo autovetor, com $p_A + p_B = 1$.

Para certas doenças, a utilização de novos compartimentos torna-se necessária para abordar algumas das suas características importantes. Por exemplo, algumas doenças possuem um período latente (tempo que leva entre o indivíduo contrair a doença e estar apto a transmiti-la) diferente do período de incubação (tempo até o indivíduo demonstrar sintomas da doença), como a influenza ou COVID-19. Portanto, para estas doenças a utilização de um novo compartimento A (assintomático ou pré-sintomático) pode ser útil. Outros compartimentos que dividem os infecciosos entre si também podem ser úteis, como um compartimento Q (quarentena), representando os infecciosos que se isolam, reduzindo seus contatos com os demais. A utilização de novos compartimentos pode tornar os resultados mais realistas, permitindo interpretações mais consistentes, que não seriam possíveis em modelos mais simples.

III Modelagem compartimental para COVID-19

Neste capítulo iremos descrever o modelo compartimental para a COVID-19 estratificado por idade orientado por dados, no qual introduziremos uma dinâmica para a vacinação em diferentes cenários epidemiológicos. Inicialmente discutiremos os compartimentos usados no modelo, juntamente com suas equações dinâmicas que descrevem as transições entre eles. As seções seguintes serão referentes aos padrões demográficos e os cenários considerados, parametrização da taxa de infecção, IFR e por fim descreveremos como foi introduzida a vacinação no modelo, assim como as estratégias de vacinação utilizadas.

3.1 Modelo compartimental

Esta seção será dividida em três sub-seções. Na primeira iremos descrever apenas os compartimentos para a dinâmica da doença sem vacinação. Na segunda iremos introduzir os demais compartimentos para a dinâmica da vacinação. Por fim, a terceira sub-seção será destinada às equações diferenciais que regem às transições entre os compartimentos.

3.1.1 Modelo SEAIRD

Primeiramente consideramos um conjunto de compartimentos para a dinâmica da doença sem vacinação. Com uma população estratificada por idade, consideramos um modelo SEAIRD, cujo esquema pode ser observado na Figura 3.1. Os demais compartimentos serão explicados na Seção 3.1.2. Dentro de cada faixa etária $i = 1, \dots, N_g$, onde N_g é o número total de faixas etárias consideradas, um indivíduo pode se encontrar dentro de um dos seguintes compartimentos: S (suscetível), E (exposto), A (assintomático ou pré-sintomático), I (infectado), R (recuperado) ou D (falecido). Todas as transições entre estes compartimentos são espontâneas, com exceção da transição de um indivíduo suscetível para exposto, que ocorre com taxa $\Pi^{(i)}$, dada pela Equação (3.4), ao entrar em contato com os indivíduos infecciosos de cada uma das faixas etárias, uma vez que estamos tratando de uma doença de transmissão direta. As demais transições ocorrem com as seguintes taxas: $E \rightarrow A$ ocorre com taxa $\mu_A^{(i)}$; $A \rightarrow I$ e $A \rightarrow R$ ocorrem respectivamente com taxas $\beta_I^{(i)}$ e $\beta_R^{(i)}$; $I \rightarrow R$ e $I \rightarrow D$ ocorrem com taxa $\alpha_R^{(i)}$ e $\alpha_D^{(i)}$, respectivamente.

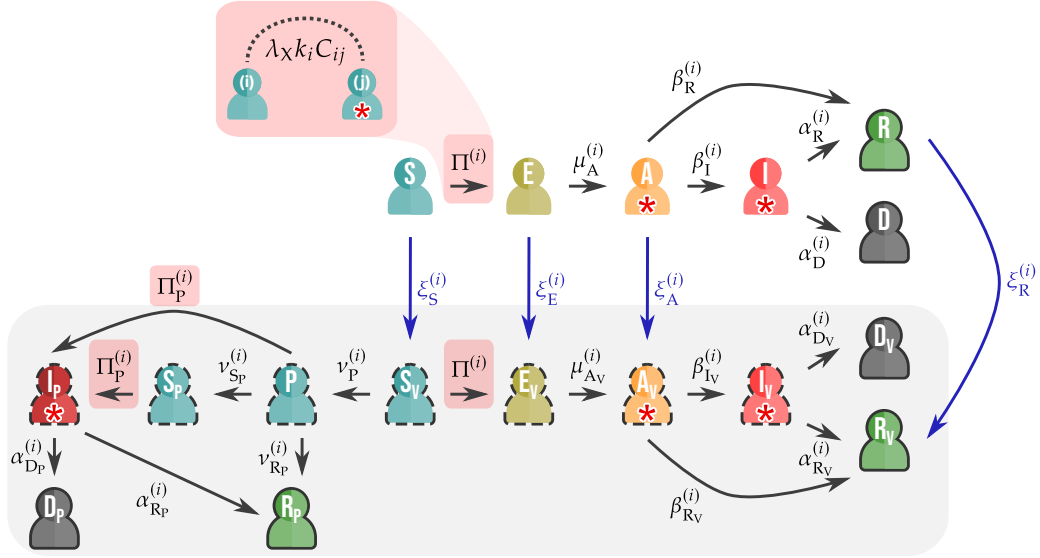


Figura 3.1 – Esquema do modelo compartimental para a dinâmica da doença com vacinação. As transições entre os compartimentos estão representadas por setas com suas respectivas taxas. Os compartimentos com o símbolo \star representam compartimentos infecciosos. Os compartimentos com contorno tracejado representam aqueles que estão vacinados com pelo menos uma dose da vacina.

3.1.2 Compartimentos da vacinação

Indivíduos no conjunto de compartimentos $\mathcal{Z} \in \{S, E, A, R\}$ estão aptos a receber a primeira dose com taxa $\xi_{\mathcal{Z}}^{(i)}$, dado pela Eq. (3.15), e transitam para seu respectivo conjunto de compartimentos vacinados $\mathcal{Z} \in \{S_V, E_V, A_V, R_V\}$. Com exceção do compartimento S_V , os demais possuem uma dinâmica de transição igual aos seus compartimentos não vacinados, pois consideramos que esses já tinham sido infectados pelo vírus ao ser vacinado (E e A), estavam completamente recuperados (R) ou adquiriram a doença antes da vacina desenvolver uma resposta imunológica no organismo ($S_V \rightarrow E_V$). Entretanto, um indivíduo suscetível que recebeu a vacina ($S \rightarrow S_V$) e não adquiriu a doença em um certo intervalo de tempo, passa para o conjunto de compartimentos $\mathcal{Z} \in \{P, R_P, S_P, I_P, D_P\}$, que se refere aos protegidos, aqueles em que a chance de adquirir, transmitir e falecer devido à doença é reduzida de acordo com a eficácia da vacina.

A partir do compartimento S_V , o indivíduo que adquiriu resposta imunológica da vacina transitará para o compartimento P com uma taxa $\nu_P^{(i)}$, cujo inverso está associado ao intervalo entre as doses da vacina. A partir do compartimento P o indivíduo pode espontaneamente evoluir para dois compartimentos, S_P e R_P , com taxas $\nu_{S_P}^{(i)}$ e $\nu_{R_P}^{(i)}$, respectivamente. O compartimento R_P refere-se aos indivíduos completamente protegidos contra a infecção e morte, devido à imunização da vacina ou recuperação da doença, já os indivíduos no compartimento S_P , embora protegidos com a vacina, estão suscetíveis a adquirir a doença. A relação entre as taxas $\nu_{S_P}^{(i)}$ e $\nu_{R_P}^{(i)}$ dependerá da eficácia $\psi_{\text{inf}}^{(i)}$ da vacina contra infecções. A probabilidade do indivíduo do compartimento P tornar-se completamente protegido devido à imunização da vacina ($P \rightarrow R_P$) é dada por:

$$\psi_{\text{inf}}^{(i)} = \frac{\nu_{\text{RP}}^{(i)}}{\nu_{\text{RP}}^{(i)} + \nu_{\text{SP}}^{(i)}}, \quad (3.1)$$

que foi obtida diretamente do modelo e usada para parametrizar as taxas em termos da eficácia da vacina contra infecção e do tempo característico $1/(\nu_{\text{RP}}^{(i)} + \nu_{\text{SP}}^{(i)})$. Uma vez que os indivíduos dos compartimentos P e S_P não estão completamente imunizados, eles podem adquirir a doença com uma taxa $\Pi_P^{(i)}$ ao entrar em contato com outro infeccioso. Desses compartimentos eles são movidos para o compartimento infeccioso I_P , a partir do qual podem se recuperar, indo para o compartimento R_P ou falecer, indo para o compartimento D_P , com suas respectivas taxas $\alpha_{\text{RP}}^{(i)}$ e $\alpha_{\text{DP}}^{(i)}$. Estas duas últimas taxas foram parametrizadas em termos da eficácia contra mortes que a vacina proporciona, cuja relação é descrita como:

$$(1 - \psi_{\text{death}}^{(i)}) \Theta^{(i)} = \frac{\alpha_{\text{DP}}^{(i)}}{\alpha_{\text{RP}}^{(i)} + \alpha_{\text{DP}}^{(i)}}, \quad (3.2)$$

na qual $\Theta^{(i)}$ é o IFR para a faixa etária i ; veja Figura 3.7.

3.1.3 Sistema de equações diferenciais não-lineares

A partir do modelo esquematizado na Figura 3.1, a simulação consiste em resolver numericamente as equações diferenciais que regem a evolução dos indivíduos de cada faixa etária entre os seus compartimentos com suas respectivas taxas de transição. Podemos dividir os compartimentos em três grupos: os não vacinados, representados pelos compartimentos $\{S, E, A, I, R, D\}$, os indivíduos vacinados, representados pelos compartimentos $\{S_V, E_V, A_V, I_V, R_V, D_V\}$, e os protegidos, representados pelos compartimentos $\{P, R_P, S_P, I_P, D_P\}$. A evolução dos indivíduos não vacinados são dadas pelas equações dinâmicas:

$$\frac{dS^{(i)}}{dt} = -\Pi^{(i)} S^{(i)} - \xi_S^{(i)} S^{(i)}, \quad (3.3a)$$

$$\frac{dE^{(i)}}{dt} = \Pi^{(i)} S^{(i)} - (\xi_E^{(i)} + \mu_A^{(i)}) E^{(i)}, \quad (3.3b)$$

$$\frac{dA^{(i)}}{dt} = \mu_A^{(i)} E^{(i)} - (\xi_A^{(i)} + \beta_I^{(i)} + \beta_R^{(i)}) A^{(i)}, \quad (3.3c)$$

$$\frac{dI^{(i)}}{dt} = \beta_I^{(i)} A^{(i)} - (\alpha_R^{(i)} + \alpha_D^{(i)}) I^{(i)}, \quad (3.3d)$$

$$\frac{dR^{(i)}}{dt} = \beta_R^{(i)} A^{(i)} + \alpha_R^{(i)} I^{(i)} - \xi_R^{(i)} R^{(i)}, \quad (3.3e)$$

$$\frac{dD^{(i)}}{dt} = \alpha_D^{(i)} I^{(i)}, \quad (3.3f)$$

nas quais $\Pi^{(i)}$ é a taxa de infecção *per capita* dos indivíduos suscetíveis dentro de uma faixa etária i e é dada por:

$$\Pi^{(i)} = \frac{k_i}{n} \sum_j C_{ij} \left(\lambda_A A^{(j)} + \lambda_I I^{(j)} + \lambda_{A_V} A_V^{(j)} + \lambda_{I_V} I_V^{(j)} + \lambda_{I_P} I_P^{(j)} \right), \quad (3.4)$$

na qual o número de indivíduos em cada compartimento infeccioso $\mathcal{Z} \in \{A, I, A_V, I_V, I_P\}$ em uma faixa etária j é denotada por símbolos itálicos, a taxa de infecção por contato é representada por $\lambda_{\mathcal{Z}}$. Além disso k_i é o número de contatos feitos por um indivíduo de uma faixa etária i e C_{ij} o elemento da matriz de contatos que nos dá a fração dos contatos que a faixa etária i realiza com a faixa etária j . A vacinação ocorre com uma taxa $\xi_{\mathcal{Z}}$, na qual $\mathcal{Z} \in \{S, E, A, R\}$, e as equações dinâmicas para os indivíduos vacinados, mas não protegidos são dadas pelas equações:

$$\frac{dS_V^{(i)}}{dt} = - \left(\Pi^{(i)} + \nu_P^{(i)} \right) S_V^{(i)} + \xi_S^{(i)} S^{(i)}, \quad (3.5a)$$

$$\frac{dE_V^{(i)}}{dt} = \Pi^{(i)} S_V^{(i)} + \xi_E^{(i)} E^{(i)} - \mu_{A_V}^{(i)} E_V^{(i)}, \quad (3.5b)$$

$$\frac{dA_V^{(i)}}{dt} = \mu_{A_V}^{(i)} E_V^{(i)} + \xi_A^{(i)} A^{(i)} - \left(\beta_{I_V}^{(i)} + \beta_{R_V}^{(i)} \right) A_V^{(i)}, \quad (3.5c)$$

$$\frac{dI_V^{(i)}}{dt} = \beta_{I_V}^{(i)} A_V^{(i)} - \left(\alpha_{R_V}^{(i)} + \alpha_{D_V}^{(i)} \right) I_V^{(i)}, \quad (3.5d)$$

$$\frac{dR_V^{(i)}}{dt} = \alpha_{R_V}^{(i)} I_V^{(i)} + \beta_{R_V}^{(i)} A_V^{(i)} + \xi_R^{(i)} R^{(i)}, \quad (3.5e)$$

$$\frac{dD_V^{(i)}}{dt} = \alpha_{D_V}^{(i)} I_V^{(i)}. \quad (3.5f)$$

Já para os indivíduos que desenvolveram uma resposta imunológica a partir do compartimento S_V , as equações são dadas por:

$$\frac{dP^{(i)}}{dt} = \nu_P^{(i)} S_V^{(i)} - \left(\Pi_P^{(i)} + \nu_{S_P}^{(i)} + \nu_{R_P}^{(i)} \right) P^{(i)}, \quad (3.6a)$$

$$\frac{dS_P^{(i)}}{dt} = \nu_{S_P}^{(i)} P^{(i)} - \Pi_P^{(i)} S_P^{(i)}, \quad (3.6b)$$

$$\frac{dI_P^{(i)}}{dt} = \Pi_P^{(i)} P^{(i)} + \Pi_P^{(i)} S_P^{(i)} - \left(\alpha_{R_P}^{(i)} + \alpha_{D_P}^{(i)} \right) I_P^{(i)}, \quad (3.6c)$$

$$\frac{dR_P^{(i)}}{dt} = \nu_{R_P}^{(i)} P^{(i)} + \alpha_{R_P}^{(i)} I_P^{(i)}, \quad (3.6d)$$

$$\frac{dD_P^{(i)}}{dt} = \alpha_{D_P}^{(i)} I_P^{(i)}, \quad (3.6e)$$

nas quais, por simplicidade, consideramos $\Pi_p^{(i)} = \Pi^{(i)}$ e assumimos que o infecciosos protegidos (I_p) são menos contagiosos ($\lambda_{I_p} < \lambda_Z$) pois sua carga viral é menor [81].

3.2 Demografia e contatos

A matriz de contatos original foi obtida da referência [53], na qual eles obtiveram as estimativas para o número de contatos dentro da população para 152 países diferentes. Essas matrizes foram obtidas a partir de um estudo chamado POLYMOD [82], que reuniu dados empíricos dos contatos realizados por parte da população de oito países europeus, e com estes dados eles obtiveram as matrizes de contatos dos indivíduos de cada país em diferentes locais (casa, trabalho, escola, outros), além de informações detalhadas a respeito do tempo e frequência de cada contato. Os pesquisadores elaboraram um modelo que leva em consideração parâmetros a respeito do país em questão, tais como indicadores sociodemográficos, número de trabalhadores em empregos formais, razão de professores para alunos e taxas de matrículas escolares. Tudo isso com o intuito de estender este modelo para estimar as matrizes de contato em outros países.

Usando o repositório da referência [53], extraímos as matrizes m_{ij} de contato para três países: Brasil, Uganda e Alemanha. Estas matrizes fornecem uma estimativa do número de contatos por indivíduo estratificado em 16 faixas etárias com idades 0 – 4, 5 – 9, \dots , 75 – 79, onde assumimos que os indivíduos com idade ≥ 80 seguem os mesmos padrões de contato que a faixa 75 – 79. Consideramos as matrizes para quatro localidades, trabalho, escola, casa e outros locais. A partir destas informações, obtivemos os elementos de matriz $m_{ij}^{\{X\}}$ para um determinado cenário $\{X\}$ através da soma dos contatos de cada local pesados pela fração de contatos permitidos neles.

Como estamos tratando de contatos diretos dentro da população, ou seja, se um indivíduo A está em contato com um indivíduo B, isto implica que o indivíduo B está em contato com o indivíduo A, logo, é importante garantir a simetria do número total de contatos realizados entre cada faixa etária. Para isto, construímos outra matriz de contatos c , com elementos c_{ij} tal que o número total de contatos realizados pela faixa etária i com a faixa etária j , $n^{(i)}c_{ij}$, seja o mesmo que o número total de contatos realizados pela faixa etária j com a faixa etária i , $n^{(j)}c_{ji}$. Desta forma, podemos obter c_{ij} a partir dos elementos m_{ij} , igualando $c_{ij}n^{(i)}$ ao número de contatos estimados das duas faixas, usando a seguinte relação [83]:

$$c_{ij}n^{(i)} = \frac{m_{ij}n^{(i)} + m_{ji}n^{(j)}}{2}, \quad (3.7)$$

na qual $i, j = 1, \dots, 16$ e $n^{(i)}$ é o número de indivíduos na faixa etária i . Assim, podemos obter também a partir dos elementos c_{ij} desta matriz o número médio de contatos totais k_i realizados pela faixa etária i , dado por:

$$k_i = \sum_j c_{ij}. \quad (3.8)$$

Logo, para obtermos os elementos C_{ij} da matriz final C , que satisfaz $\sum_j C_{ij} = 1$, seguimos a relação $c_{ij} = k_i C_{ij}$.

Consideramos como jovens os indivíduos nas faixas de 0 a 19 anos, adultos os que pertencem a faixa de 20 a 59 e os idosos os que possuem idade superior a 60 anos. A partir das projeções demográficas do Brasil de 2020 [84] e para Uganda e Alemanha [85], as proporções de cada grupo para os três países podem ser vistas na Tabela 3.1. A motivação para a escolha dos países Uganda e Alemanha é devido à grande população jovem, no caso de Uganda, e idosa, no caso da Alemanha, enquanto o Brasil possui um grande número de indivíduos adultos.

Tabela 3.1 – Proporção da população para os grupos de jovens, adultos e idosos nos três países considerados: Brasil [84], Alemanha [85] e Uganda [85].

	Jovens	Adultos	Idosos
Brasil	27,9%	57,6%	14,5%
Alemanha	18,9%	52,0%	29,1%
Uganda	57,1%	39,6%	3,3%

Consideramos um cenário com distanciamento social, denotado por $\{S\}$, possuindo 100%, 50%, 50% e 30% dos contatos permitidos nas casas, trabalho, escola e outras localidades, respectivamente, e este cenário foi comparado com o sem mitigação, denotado por $\{U\}$, onde 100% de todos os contatos são permitidos. Os padrões demográficos da população e contatos para o Brasil pode ser visto na Figura 3.2.

O número médio de contatos para cada faixa etária pode ser visto na Figura 3.2(a). O número médio de contatos totais realizado por toda a população do Brasil foi de $\langle k \rangle^{\{U\}} \approx 15$ no cenário sem mitigação, e cai para $\langle k \rangle^{\{S\}} \approx 8,3$ no cenário de distanciamento social. Na Figura 3.2(b) é possível ver a matriz de contatos normalizada de cada faixa etária, sendo notável a forte diagonal na matriz para os mais jovens, indicando um grande número de contatos realizados por um indivíduo com a mesma faixa etária. Outrossim, para as faixas etárias dos mais idosos, a distribuição de contatos é mais distribuída com as outras faixas, revelando principalmente uma grande interação dos idosos com os mais jovens.

Na Figura 3.3 pode ser vista a fração $\sigma_{ij} = C_{ij}^{\{Y\}} / \max(C_{ij}^{\{Y\}})$, na qual $\{Y\}$ se refere a cada localidade para o Brasil no cenário sem mitigação. Como esperado, as matrizes das escolas mostram um grande número de contatos dos jovens com suas próprias faixas etárias, assim como as matrizes do trabalho, na qual os contatos são distribuídos ao longo do grupo etário dos adultos. Já a matriz de contatos das casas é mais espalhada entre as faixas etárias, revelando a origem do grande número de contatos que os adultos e,

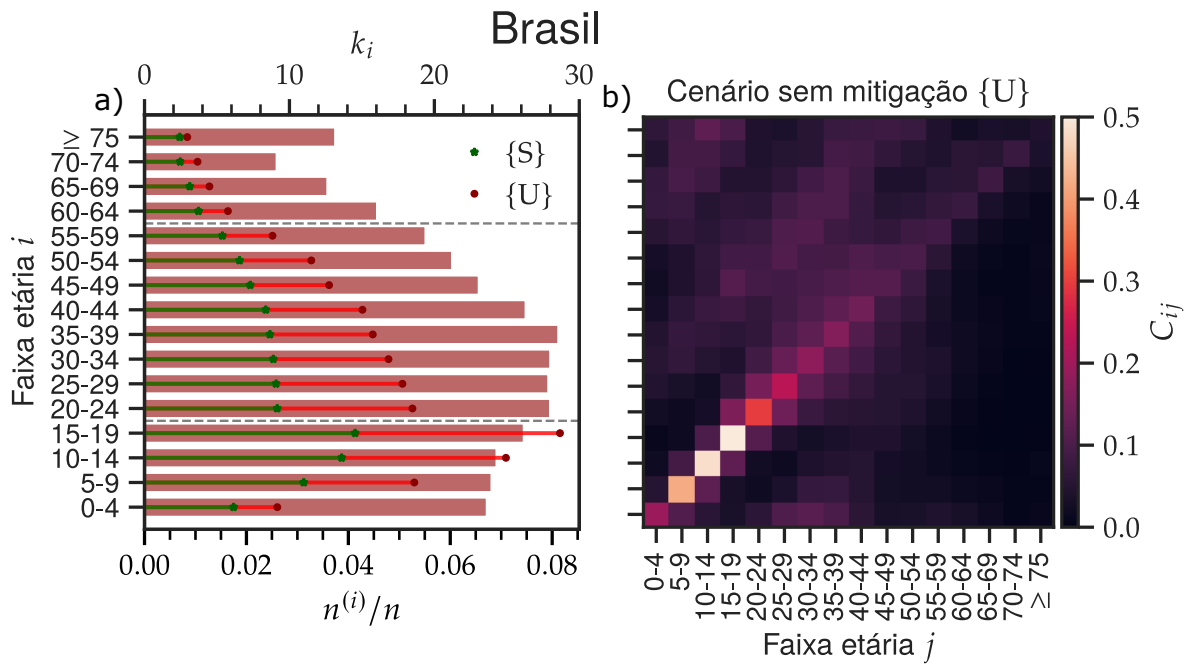


Figura 3.2 – Demografia e padrões de contato para o Brasil. (a) Número médio de contatos totais k_i (símbolos) que cada grupo etário realiza nos cenários de distanciamento social $\{S\}$ e sem mitigação $\{U\}$ e as barras representam a fração da população $n^{(i)}/n$ de cada faixa etária i . (b) Matriz de contatos C_{ij} do Brasil para o cenário sem mitigação. Dados obtidos e adaptados das referências [53, 84].

principalmente os idosos, realizam com as crianças.

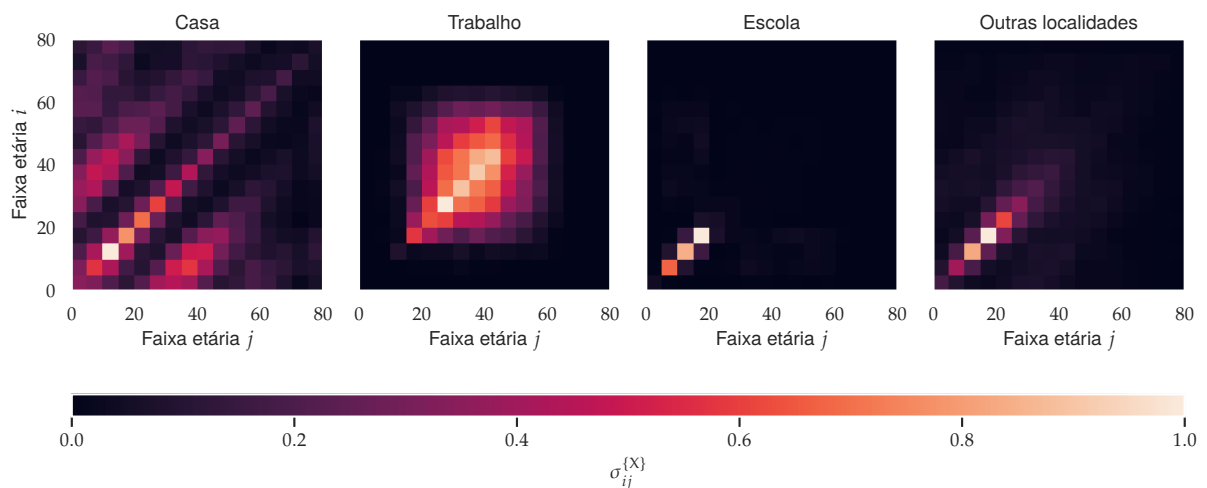


Figura 3.3 – Fração $\sigma_{ij} = C_{ij}^{\{Y\}} / \max(C_{ij}^{\{Y\}})$ de cada local para o Brasil no cenário sem mitigação. Dados obtidos e adaptados das referências [53, 84].

Os padrões demográficos da população e de contatos para Uganda podem ser vistos na Figura 3.4. O número médio de contatos totais realizado por toda sua população obtido foi de $\langle k \rangle^{\{U\}} \approx 24,2$ no cenário sem mitigação, e cai para $\langle k \rangle^{\{S\}} \approx 11,7$ no cenário de distanciamento social. Além da forte diagonal para os jovens, é perceptível a distribuição

aproximadamente uniforme dos contatos dos adultos com os jovens e adultos de mesma idade, mas principalmente podemos ver a fração majoritária de contatos que os idosos realizam com os jovens.

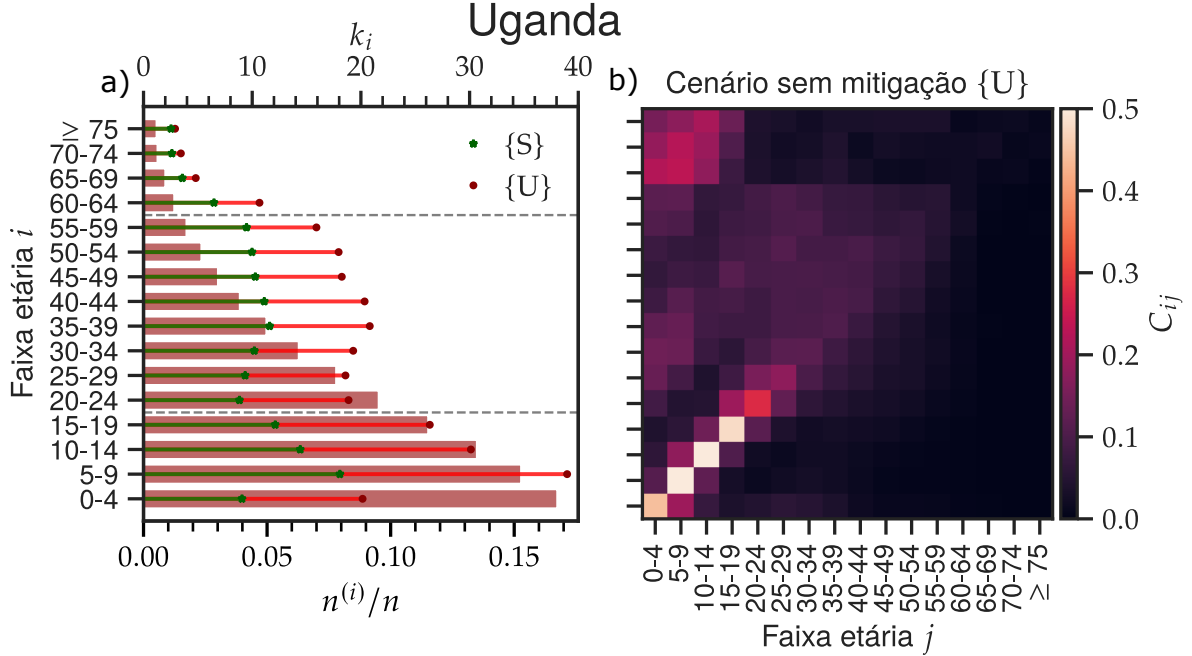


Figura 3.4 – Demografia e padrões de contato para Uganda. (a) Número médio de contatos totais k_i (símbolos) que cada grupo etário realiza nos cenários de distanciamento social $\{S\}$ e sem mitigação $\{U\}$ e as barras representam a fração da população $n^{(i)}/n$ de cada faixa etária i . (b) Matriz de contatos C_{ij} de Uganda para o cenário sem mitigação. Dados obtidos e adaptados das referências [53, 85].

Já para a Alemanha, seus padrões demográficos da população e contatos podem ser vistos na Figura 3.5. O número médio de contatos totais obtido foi de $\langle k \rangle^{\{U\}} \approx 6,8$ no cenário sem mitigação e cai para $\langle k \rangle^{\{S\}} \approx 3,8$ no cenário de distanciamento social. Diferente de Uganda e Brasil, a matriz de contatos da Alemanha possui uma forte diagonal para os jovens e idosos, sendo os contatos dos adultos distribuído de forma mais uniforme com o próprio grupo etário.

3.3 Parametrização da taxa de infecção

Para o cálculo do número básico de reprodução R_0 , foi utilizado apenas os compartimentos do modelo na ausência de vacinação, uma vez que o R_0 é calculado para o modelo sem intervenções. O resultado é a contribuição de cada compartimento infeccioso (A e I) de cada faixa etária. A contribuição para o compartimento dos assintomáticos é dada por:

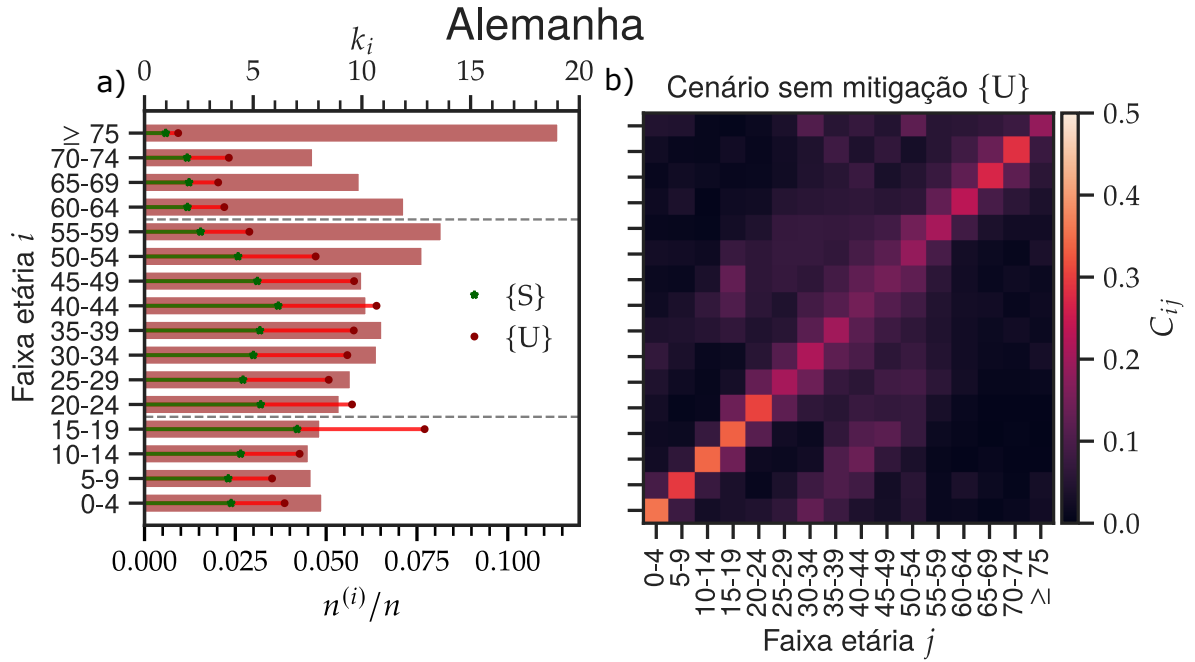


Figura 3.5 – Demografia e padrões de contato para a Alemanha. (a) Número médio de contatos totais k_i (símbolos) que cada grupo etário realiza nos cenários de distanciamento social {S} e sem mitigação {U} e as barras representam a fração da população $n^{(i)}/n$ de cada faixa etária i . (b) Matriz de contatos C_{ij} do Alemanha para o cenário sem mitigação. Dados obtidos e adaptados das referências [53, 85].

$$R_0^A = \sum_{ij} \frac{S^{(i)}}{n} a_j k_i C_{ij} \frac{\lambda_A}{\beta_I^{(i)} + \beta_R^{(i)}}, \quad (3.9)$$

na qual $i = 1, \dots, N_g$, cada faixa etária i com uma população de $n^{(i)}$ indivíduos, realizando k_i contatos totais, sendo C_{ij} a fração destes contatos realizada pela faixa etária i com a faixa etária j , e $n = \sum_i n^{(i)}$ a população total. Consideramos que a taxa de infecção por contato λ_A é igual para todos os grupos etários e o período médio que um indivíduo de idade i permanece no compartimento assintomático é $1/(\beta_I^{(i)} + \beta_R^{(i)})$. O termo a_j é a distribuição de infecção para cada faixa etária j , que assumimos ser proporcional ao número total de contatos realizados pela faixa j em $t = 0$, no qual temos $S^{(i)} = n^{(i)} \forall i$. O termo a_j é dado por:

$$a_j = \frac{k_j n^{(j)}}{\sum_l k_l n^{(l)}} = \frac{k_j n^{(j)}}{n \langle k \rangle}. \quad (3.10)$$

na qual $\langle k \rangle = \sum_i k_i n^{(i)}/n$. A expressão final para a contribuição dos compartimentos dos assintomáticos é, então:

$$R_0^A = \sum_{ij} \frac{\lambda_A n^{(i)} n^{(j)} k_i k_j C_{ij}}{n^2 \langle k \rangle (\beta_I^{(i)} + \beta_R^{(i)})}. \quad (3.11)$$

O cálculo para o compartimento dos infectados é similar, entretanto precisamos introduzir a probabilidade de um indivíduo se tornar sintomático (para os assintomáticos a probabilidade é 1), que neste caso é $\beta_I^{(i)}/(\beta_I^{(i)} + \beta_R^{(i)})$, e o tempo médio que um indivíduo na faixa etária i permanece no compartimento infetado é $1/(\alpha_D^{(i)} + \alpha_R^{(i)})$, resultando em:

$$R_0^I = \sum_{ij} \frac{\lambda_I}{\alpha_D^{(i)} + \alpha_R^{(i)}} \frac{n^{(i)}n^{(j)}k_ik_jC_{ij}\beta_I^{(i)}}{n^2\langle k \rangle (\beta_I^{(i)} + \beta_R^{(i)})}. \quad (3.12)$$

Somando ambas contribuições, Equações (3.11) e (3.12), temos:

$$R_0 = \sum_{i,j=1}^{N_g} \frac{n^{(i)}n^{(j)}k_ik_jC_{ij}}{n^2\langle k \rangle (\beta_I^{(i)} + \beta_R^{(i)})} \left[\lambda_A + \frac{\lambda_I\beta_I^{(i)}}{\alpha_D^{(i)} + \alpha_R^{(i)}} \right]. \quad (3.13)$$

Assumimos $\lambda_Z = \lambda$ para $Z \in \{A, I, A_V, I_V\}$ e $\lambda_{I_p} = \lambda/2$ [81]. Parametrizamos a taxa de infecção λ em função do parâmetro de controle ω definido como $\omega \equiv R_0^{\{S\}}$ para o cenário de distanciamento social, uma vez que é mais fácil interpretar ω em vez de λ como o nível de espalhamento da epidemia em termos de uma quantidade adimensional. Os valores de $R_0^{\{X\}}$ para ambos cenários, de distanciamento social e sem mitigação, em função do parâmetro ω pode ser visto na Figura 3.6. Esta figura nos mostra que, mantendo os mesmos parâmetros e alternado os padrões de contato, o valor de $R_0^{\{U\}}$ é praticamente duas vezes maior que $R_0^{\{S\}}$, revelando a extrema importância do distanciamento social na população como forma de mitigar o espalhamento da doença.

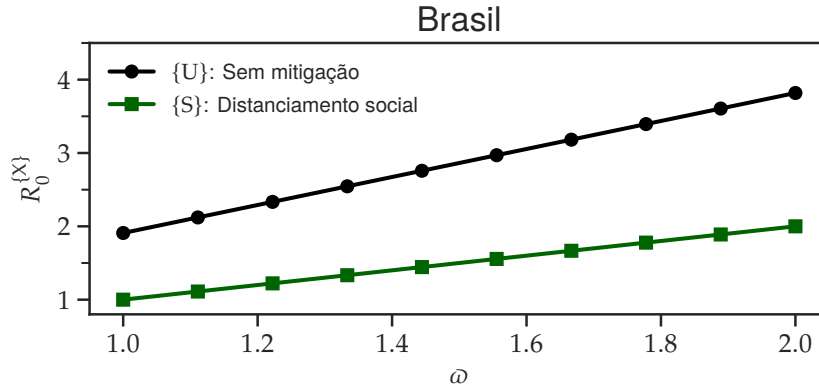


Figura 3.6 – Número básico de reprodução $R_0^{\{X\}}$ para os cenários de distanciamento social $\{S\}$ e sem mitigação $\{U\}$ em função do parâmetro ω .

3.4 Razão infecção-fatalidade (IFR) dependente da idade

A razão infecção-fatalidade (IFR), $\Theta^{(i)}$, é definida como a fração dos indivíduos que adquiriram a doença e vieram a falecer. A partir das taxas definidas no modelo representado na figura 3.1, a taxa $\Theta^{(i)}$ pode ser escrita como:

$$\Theta^{(i)} = \frac{\beta_I^{(i)}}{\beta_I^{(i)} + \beta_R^{(i)}} \frac{\alpha_D^{(i)}}{\alpha_R^{(i)} + \alpha_D^{(i)}}, \quad (3.14)$$

a qual podemos usar para obter a taxa $\alpha_D^{(i)}$ em termos dos valores de IFR e outros parâmetros epidemiológicos. Na Equação (3.14) o termo $\beta_I^{(i)}/(\beta_I^{(i)} + \beta_R^{(i)})$ representa a fração dos indivíduos com que assintomáticos se tornam sintomáticos, e $\alpha_D^{(i)}/(\alpha_R^{(i)} + \alpha_D^{(i)})$ é o termo que representa a fração destes sintomáticos que faleceram. Utilizamos os valores de IFR documentados para a COVID-19 [44].

Com o intuito de averiguar o impacto da IFR nos resultados, utilizamos também outros valores a fim de comparação, como a IFR da influenza [45] e um valor uniforme de IFR, calculado a partir da IFR da COVID-19, como uma média ponderada pela população de cada grupo etário. Os demais parâmetros foram mantidos os mesmos estimados para a COVID-19, descritos na Tabela 4.1. Os valores de IFR considerados podem ser vistos na Figura 3.7 para diferentes faixas etárias. É possível notar um crescimento exponencial em função da idade para a COVID-19 e influenza, resultados similares podem ser observados em outras referências [42, 43].

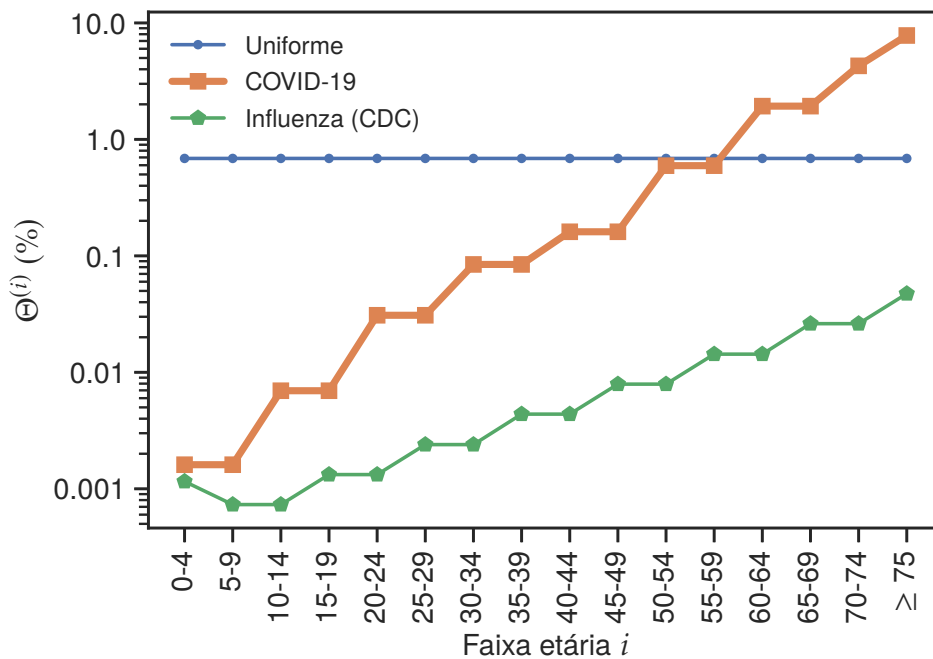


Figura 3.7 – Razão infecção-fatalidade, $\Theta^{(i)}$, para cada faixa etária i , para a COVID-19, influenza e um valor uniforme calculado a partir da média da COVID-19 pesada pela população de cada faixa i . Dados obtidos e adaptados de [44, 45].

3.5 Dinâmica de vacinação

A vacinação foi implementada a partir da taxa $\xi(t)$, que representa o número *per capita* de primeiras doses aplicadas diariamente da vacina, nos compartimentos aptos a

serem vacinados, $\mathcal{Z} \in \{S, E, A, R\}$. Para representar as faixas etárias que podem receber a vacinação, definimos o parâmetro $\Omega^{(i)}(t)$, que é igual a 1 se a faixa i pode receber a vacinação no instante de tempo t , e 0 caso contrário. Consideramos a taxa de vacinação igual para todos os compartimentos das faixas que podem ser vacinadas. Embora a taxa $\xi(t)$ esteja relacionada com a população total, a taxa de cada compartimento se refere apenas a população dos grupos aptos a serem vacinados, logo, elas não são iguais. Podemos calcular a taxa de vacinação de cada compartimento $\mathcal{Z} \in \{S, E, A, R\}$ dentro de uma faixa etária i no instante de tempo t através da expressão:

$$\xi_{\mathcal{Z}}^{(i)}(t) = \frac{n\xi(t)\Omega^{(i)}}{\sum_j [S^{(j)} + E^{(j)} + A^{(j)} + R^{(j)}] \Omega^{(j)}}. \quad (3.15)$$

A vacinação se inicia no instante de tempo t_v , tal que $\Omega^{(i)}(t < t_v) = 0 \forall i$. A taxa de vacinação para cada compartimento de uma faixa i é calculada a partir do parâmetro de controle $\xi(t)$, que por simplicidade consideramos constantes ao longo do tempo. Uma vez definida a ordem de prioridade das faixas etárias a partir das estratégias de vacinação, o critério de mudança de prioridade se dá a partir do momento em que 80% da última faixa prioritária recebe a primeira dose da vacina, concomitantemente com aqueles que já iniciaram anteriormente.

Consideramos quatro diferentes estratégias de vacinação:

- *Decreasing Age Priority* (DAP): Esta estratégia define a prioridade a partir das idades, iniciando na faixa etária mais idosa (≥ 75 anos) e decresce progressivamente até a faixa etária mais jovem (0-4 anos);
- *Highly-Vulnerable Priority* (HVP): A prioridade a partir das idades é considerada apenas para os idosos (≥ 60 anos), no qual cada faixa etária é incluída individualmente, assim como na estratégia DAP. Após os idosos, os adultos (20-59 anos) são incluídos todos ao mesmo tempo e depois os jovens (0-19 anos);
- *Decreasing Contact Priority* (DCP): A prioridade desta estratégia corresponde ao número de contatos de cada faixa etária. Iniciando pela faixa com o maior número de contatos, as seguintes são incluídas progressivamente até aquela que realiza o menor número de contatos;
- *No Priority* (NP): Esta estratégia simplesmente não considera nenhuma prioridade, todas as idades são vacinadas concomitantemente no instante de tempo t_v .

Enquanto a estratégia DAP prioriza cada faixa etária individualmente, a estratégia HVP o faz apenas com o grupo dos idosos. Uma vez que os adultos podem representar a população economicamente ativa, esta estratégia visa avaliar se a participação deles na disseminação da doença é um fator de maior impacto do que sua vulnerabilidade perante ela. Já a estratégia DCP avalia isto de forma mais direta, ignorando a mortalidade em

função da faixa etária e priorizando apenas o número de contatos que cada uma realiza. Esta estratégia corresponde vacinar primeiramente os mais expostos, em vez dos mais vulneráveis.

Os indivíduos já são considerados vacinados após a primeira dose, entretanto eles não adquirem proteção imediatamente. Eles adquirem proteção se permanecerem tempo o suficiente no compartimento dos suscetíveis vacinados ($S_V \rightarrow P$), o que acontece após um intervalo médio de tempo $1/\nu_{SP}^{(i)}$, que pode ser interpretado como o intervalo entre as doses.

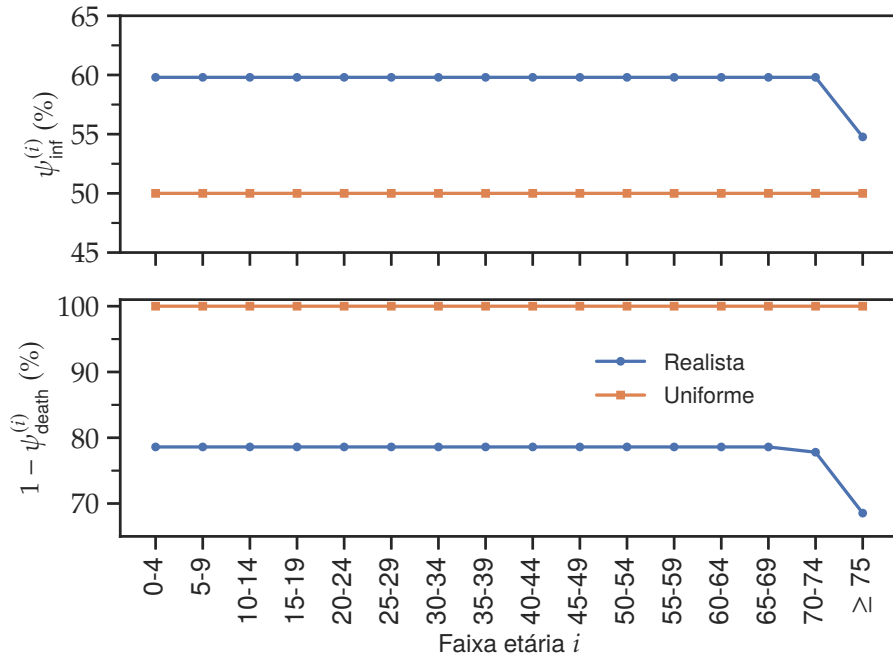


Figura 3.8 – Eficácias contra infecções (ψ_{inf}) e mortes ($1 - \psi_{\text{death}}$) para as os dois modelos considerados, uniforme e dependente da idade (realista). Os dados para a eficácia realista foram baseados na referência [86].

Nós adotamos dois modelos para a eficácia da vacina, primeiramente nós consideramos um modelo uniforme, com eficácia contra infecções moderada de 50% ($\psi_{\text{inf}}^{(i)} = 50\% \forall i$), e uma eficácia completa contra mortes ($\psi_{\text{death}}^{(i)} = 100\% \rightarrow \alpha_{DP}^{(i)} = 0 \forall i$). No segundo modelo consideramos eficácias dependentes da idade, baseado nas eficácias para duas doses de CoronaVac da referência [86], na qual os indivíduos mais idosos possuem uma eficácia contra infecção e mortes reduzida. Na referência [86] são reportados os valores de eficácias para os grupos etários de idades < 60 , $60-69$, $70-79$, $80-89$ e ≥ 90 anos. A partir destes dados assumimos uma eficácia constante contra infecção para < 75 anos, e uma eficácia constante contra mortes para < 70 anos. O valor reportado para a eficácia contra mortes para $70-79$ anos foi utilizado para o grupo etário de $70-74$ anos, enquanto para os indivíduos com idade superior a 75 anos foi realizado uma média ponderada pela população a partir dos dados da referência.

Após o indivíduo receber a segunda dose e ir para o compartimento P, ele perma-

nece neste compartimento por um tempo médio de $1/(\nu_{R_P} + \nu_{S_P}) = 7$ dias, tornando-se completamente imunizado (R_P) ou permanecendo suscetível a doença (S_P), a depender da eficácia da vacina considerada.

IV Resultados

Neste capítulo apresentaremos os resultados obtidos através das simulações computacionais do modelo compartimental descrito no Capítulo III. Primeiramente, serão mostrados os resultados obtidos utilizando apenas a vacinação DAP, comentado na Seção 3.5. Em seguida mostraremos os resultados para as demais estratégias utilizadas, além de compararmos os resultados do IFR da COVID-19 com o IFR uniforme e da influenza sazonal. Por fim, na última seção do capítulo, apresentaremos os resultados onde analisamos os efeitos dos padrões demográficos da população utilizando os dados da Uganda e da Alemanha (Seção 3.2) e comparando-os com o Brasil.

Utilizamos o intervalo $\omega \in [1,2]$, compatível com o intervalo $R_0 \in [2,4]$ estimado para SARS-CoV-2 no início da pandemia [87–90], como visto na Figura 3.6. Podemos interpretar este intervalo como diferentes intensidades de uso de NPI tais como uso de máscaras e precauções sanitárias.

Consideramos uma condição inicial em que um indivíduo exposto é inserido em uma faixa etária s de uma população total de $n = 10^5$ (os resultados independem deste parâmetro se este for grande o suficiente). Integramos numericamente as equações diferenciais utilizando o método Runge-Kutta de quarta ordem e os resultados foram obtidos a partir de uma média sob a condição inicial $s = 1, \dots, N_g$, ponderados pelo número total de contatos da faixa etária s . Em suma, os resultados para um compartimento X no instante de tempo t podem ser expressos como:

$$\langle X^{(i)}(t) \rangle = \sum_{s=1}^{N_g} X_{\{s\}}^{(i)}(t) \frac{n^{(s)} k_s}{n \langle k \rangle}. \quad (4.1)$$

Na tabela 4.1 temos os valores de todos os parâmetros usados no modelo.

4.1 Vacinação DAP

Primeiramente analisamos a fração de indivíduos infecciosos ρ_{inf} (I, I_V, A, A_V e I_P) e a fração de indivíduos falecidos ρ_d (D, D_V, e D_P), considerando $\omega = 1,3$, um cenário de distanciamento social, uma taxa moderada de vacinação $\xi = 0,15\%$, eficácia dependente da idade, um período de atraso de $t_v = 30$ dias e com a estratégia DAP, definida na Seção 3.5. Fizemos uma comparação com o caso sem vacinação e os resultados para a evolução temporal de ρ_{inf} e ρ_d podem ser vistos na Figura 4.1(a,b,d,e). Dividimos as proporções correspondentes aos grupos etários dos jovens, adultos e idosos de acordo com os padrões demográficos do Brasil.

Se compararmos a redução do caso em que a vacinação está inclusa com o que não está, pode-se notar que mesmo uma taxa de vacinação moderada ($\xi = 0,15\%$), quando

Tabela 4.1 – Tabela com os parâmetros epidemiológicos usados no modelo, suas descrições, valores e referências.

Parâmetro	Descrição	Valor	Referência
$\lambda_{\mathcal{Z}}$, —	Taxa de transmissão para $\mathcal{Z} = A, I, A_V$, e I_V	Equação (3.13)	—
—, λ_{I_P}	Taxa de transmissão para os indivíduos parcialmente protegidos	$\frac{\lambda_{\mathcal{Z}}}{2}$	[81]
$\mu_A^{(i)}$, $\mu_{A_V}^{(i)}$	Taxa para o período latente	$(5,2 \text{ dias})^{-1}$	[87]
$\beta_I^{(i)}$, $\beta_{I_V}^{(i)}$	Taxa para o período dos assintomáticos	$(2,6 \text{ dias})^{-1}$	[87]
$\alpha_R^{(i)}$, $\alpha_{R_V}^{(i)}$	Taxa de cura (com sintomas)	$(3,2 \text{ dias})^{-1}$	[91,92]
$\beta_R^{(i)}$, $\beta_{R_V}^{(i)}$	Taxa de cura (sem sintomas)	$\frac{1}{\beta_I^{-1} + \alpha_R^{-1}}$	—
$\alpha_D^{(i)}$, $\alpha_{D_V}^{(i)}$	Taxa de morte	Equação (3.14)	—
—, $\nu_P^{(i)}$	Taxa de resposta imune	$(21 \text{ dias})^{-1}$	[93,94]
—, $\nu_{R_P}^{(i)}$	Taxa de sucesso da vacina	$\frac{1}{7 \text{ dias}} \psi_{\text{inf}}^{(i)}$	—
—, $\nu_{S_P}^{(i)}$	Taxa de insucesso da vacina	$\frac{1}{7 \text{ dias}} (1 - \psi_{\text{inf}}^{(i)})$	—
—, $\alpha_{R_P}^{(i)}$	Taxa de cura para os indivíduos protegidos	$\beta_R^{(i)}$	—
—, $\alpha_{D_P}^{(i)}$	Taxa de morte para os indivíduos protegidos	Equação (3.2)	—
$\Theta^{(i)}$	<i>Infection Fatality Ratio</i> (IFR)	Figura 3.7	[44, 45]
$\psi_{\text{inf}}^{(i)}$	Eficácia contra infecção	Figura 3.8	[86]
$\psi_{\text{death}}^{(i)}$	Eficácia contra mortes	Figura 3.8	[86]

iniciada com um pequeno atraso ($t_v = 30$), é possível reduzir substancialmente a fração de mortos ao longo da epidemia, em contrapartida o mesmo não é observado de forma tão expressiva na redução de infecciosos, já que a vacina apresenta uma eficácia menor contra infecções.

Nas Figuras 4.1(c,f) é possível ver as relações entre os grupos etários no que diz respeito à proporção de cada um nas frações de infecciosos e falecidos. Podemos perceber que sem vacinação o perfil de participação dos grupos etários na fração de infecciosos, Figura 4.1(c), está altamente correlacionado com os padrões demográficos do Brasil, indicados na Tabela 3.1, enquanto que na fração de falecidos, Figura 4.1(f), o perfil de participação corresponde ao IFR da COVID-19, mostrado na Figura 3.7, para a qual as mortes estão predominantemente concentradas nos idosos, embora eles correspondam a uma fração menor da população em comparação com os dois outros grupos etários.

Podemos ver claramente na Figura 4.1 o impacto que a estratégia de vacinação DAP resulta na participação de cada grupo etário na fração de infecciosos e, consideravelmente mais, na de falecidos. A estratégia DAP é capaz de reduzir drasticamente o número de falecidos de cada grupo; note que as escalas das figuras 4.1(d,e) são diferentes. Além disso a participação dos adultos e idosos é praticamente invertida, indicando que o perfil de fatalidade por idade é fortemente afetada pela estratégia utilizada. Um exemplo real disto aconteceu no primeiro semestre de 2021 no Brasil, onde foi adotada

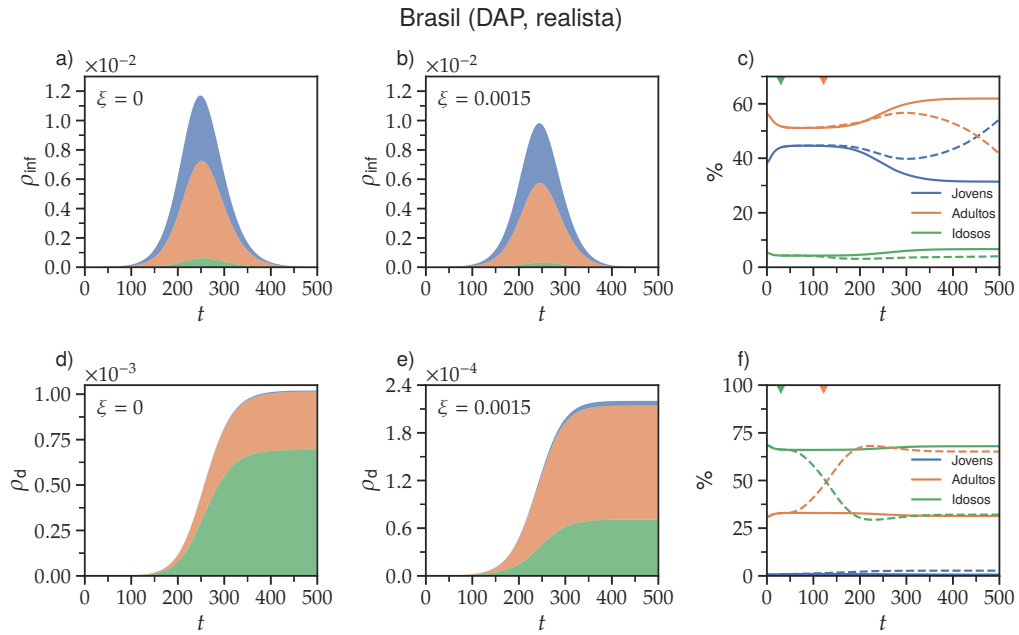


Figura 4.1 – Evolução temporal da (a-b) fração de infecciosos e (d-e) mortes acumuladas seccionados pela proporção de cada grupo etário, jovens (0-19 anos, azul), adultos (20-59 anos, laranja) e idosos (≥ 60 , verde) para a estratégia DAP com eficácia de vacinação dependente da idade. Os parâmetros são $\xi = 0,15\%$ e $t_v = 30$ dias, no cenário de distanciamento social com $\omega = R_0^{\{S\}} = 1,3$. Os pares (a,d) e (b,e) representam, respectivamente, o cenário sem vacinação e com vacinação, enquanto que em (c) e (f) temos a proporção de cada grupo etário na fração de infecciosos e falecidos, respectivamente, sendo as linhas sólidas e tracejadas o resultado sem e com vacinação, respectivamente. Os triângulos representam o início da vacinação no grupo representado pela respectiva cor.

a estratégia DAP após a vacinação dos trabalhadores na área de saúde e pessoas com comorbidades [95]. Além disso, o perfil de falecidos começa a mudar substancialmente após o período de resposta imune da vacina $1/\nu_p^{(i)} = (21 \text{ dias})$ após completar as doses necessárias para um primeiro ciclo de imunização.

Na Figura 4.1 foram utilizados dados de eficácia dependentes da idade (eficácia realista) para a vacina, tanto contra a infecção quanto para mortes, já na Figura 4.2 utilizamos valores uniformes de eficácia, e resultados similares podem ser vistos na fração de infecciosos, e uma diferença considerável na fração de falecidos. As diferenças podem ser justificadas devido à uniformidade da eficácia para todas as idades e devido ao fato da eficácia contra mortes ser considerada ideal (100%), o que explica o alto desempenho da vacinação DAP para a redução de falecidos nos idosos.

Uma outra forma de analisar as relações entre os parâmetros é através do espaço de parâmetros ξ versus ω e ξ versus t_v , observando o comportamento da redução de certas quantidades, como o número de recuperados e o número de falecidos ao final da epidemia. As reduções foram computadas em relação ao valor das quantidades no cenário

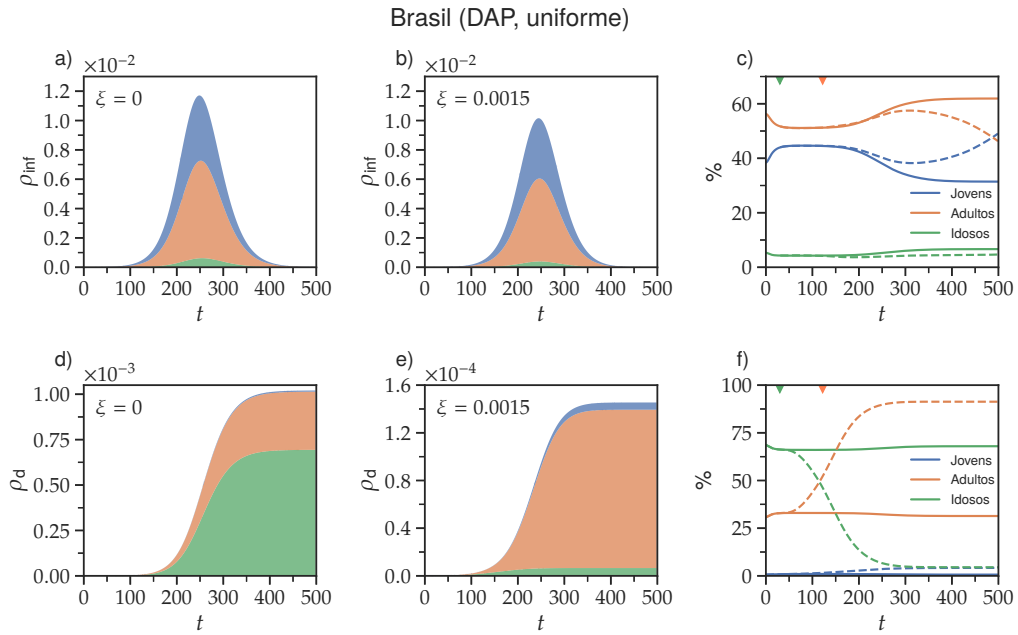


Figura 4.2 – Evolução temporal da (a-b) fração de infecciosos e (d-e) mortes acumuladas seccionados pela proporção de cada grupo etário, jovens (0-19 anos, azul), adultos (20-59 anos, laranja) e idosos (≥ 60 , verde) para a estratégia DAP com eficácia de vacinação uniforme. Os parâmetros são $\xi = 0,15\%$ e $t_v = 30$ dias, no cenário de distanciamento social com $\omega = R_0^{\{S\}} = 1,3$. Os pares (a,d) e (b,e) representam, respectivamente, o cenário sem vacinação e com vacinação, enquanto que em (c) e (f) temos a proporção de cada grupo etário na fração de infecciosos e falecidos, respectivamente, sendo as linhas sólidas e tracejadas o resultado sem e com vacinação, respectivamente. Os triângulos representam o início da vacinação no grupo representado pela respectiva cor.

sem vacinação. Primeiramente investigamos a relação entre a taxa de vacinação ξ e a taxa de efetividade da infecção parametrizada por ω considerando a estratégia DAP e valores de eficácia para a vacinação dependentes da idade, fixando o parâmetro $t_v = 30$ dias para o início da vacinação. Depois investigamos a relação entre a taxa de vacinação ξ e o atraso para o início da vacinação t_v fixando $\omega = 1,3$ ($R_0 > 1$ para $\xi = 0$). Os resultados para a redução na fração de falecidos ao final da epidemia podem ser vistos na Figura 4.3, enquanto para a redução no número de recuperados podem ser visto na Figura 4.4, ambos com os mesmos conjuntos de parâmetros. Nestes dois resultados comparamos os dois cenários, sem mitigação $\{U\}$ e com distanciamento social $\{S\}$ para os padrões demográficos do Brasil.

Como verificado nos resultados da evolução temporal da Figura 4.1 e 4.2, a redução na fração de falecidos é muito mais expressiva em comparação com a redução no número de recuperados, para ambos cenários. Na Figura 4.3(a) podemos observar que a estratégia DAP é bastante eficaz em reduzir o número de falecidos ao final da epidemia no cenário de distanciamento social, com exceção das regiões em que a taxa de vacinação é muito baixa e a taxa de efetividade de infecção alta (ω maior). Mas quando estamos

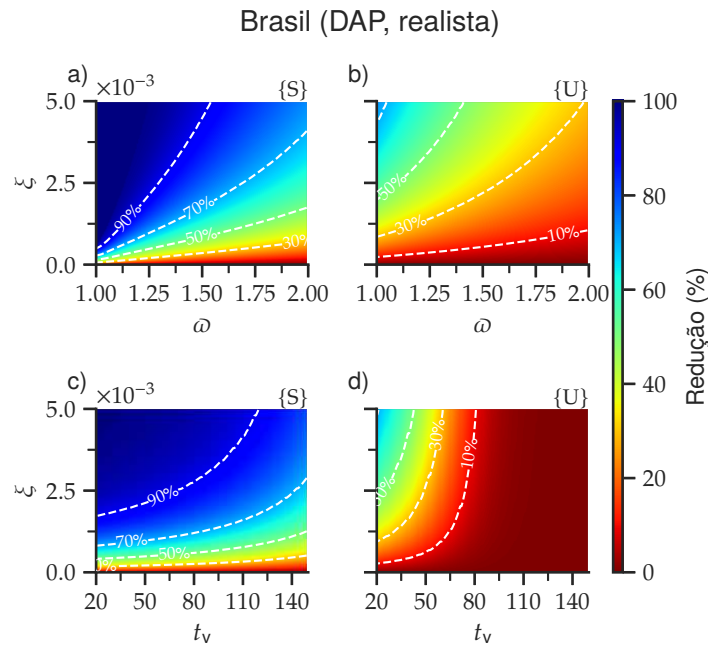


Figura 4.3 – Mapas de calor para a redução de óbitos usando a estratégia DAP e valores de eficácia dependentes da idade para a vacinação comparando os dois cenários utilizados, (a,c) distanciamento social {S} e (b,d) sem mitigação {U}. Fixando os parâmetros $t_v = 30$ para o atraso no início da vacinação em (a,b) e fixando uma taxa de efetividade da infecção $\omega = 1,3$ em (c,d).

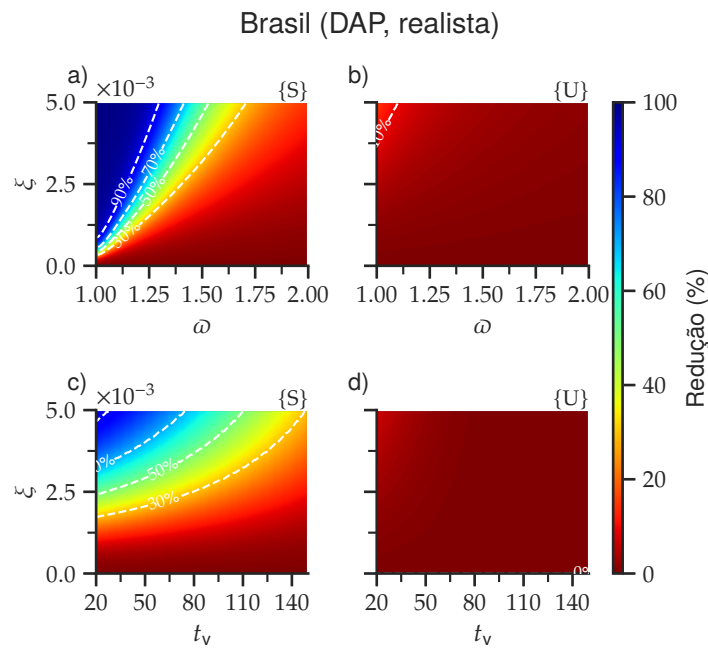


Figura 4.4 – Mapas de calor para a redução de recuperados usando a estratégia DAP e valores de eficácia dependentes da idade para a vacinação comparando os dois cenários utilizados, (a,c) distanciamento social {S} e (b,d) sem mitigação {U}. Fixando os parâmetros $t_v = 30$ para o atraso no início da vacinação em (a,b) e fixando uma taxa de efetividade da infecção $\omega = 1,3$ em (c,d).

tratando do cenário sem mitigação mostrado na Figura 4.3(b), mesmo para taxas de vacinação altas ($\xi = 0,5\%$ por dia), a redução de óbitos não é tão significativa quanto no cenário de distanciamento social se o valor de ω for alto o suficiente, sendo necessária uma redução neste valor mantendo uma alta taxa de vacinação para que a redução seja significativa. Ainda assim, redução alguma acima de 10% pode ser observada quando analisamos a redução de recuperados na Figura 4.4(b), enquanto ainda é possível ver um efeito significativo no cenário de distanciamento social, Figura 4.4(a).

Para estes últimos resultados mencionados, consideramos um atraso de vacinação de $t_v = 30$ dias. É preciso analisar também a relação entre ξ versus t_v , uma vez que t_v é outro parâmetro chave para o desempenho da estratégia de vacinação. Nas Figuras 4.3(c,d) e 4.4(c,d) podemos observar os resultados para este espaço de parâmetros, fixando $\omega = 1,3$. Nos resultados podemos observar que atrasos para o início da vacinação podem ser bastante prejudiciais para a redução de óbitos, salvo para o cenário de distanciamento social. Em contrapartida, para o cenário sem mitigação a redução de óbitos é extremamente baixa até mesmo para altas taxas de vacinação, sendo ainda praticamente inexistente para um valor de $t_v \gtrsim 80$ dias. Já para a redução de infecciosos os resultados são ainda menos expressivos. Enquanto que no cenário com distanciamento social reduções significativas no número de infecciosos só é observada para valores $\xi > 0,25\%$ e baixo t_v , no cenário sem mitigação não é observada nenhuma redução.

4.2 Comparando estratégias

Nesta seção comparamos diferentes estratégias de vacinação. Uma vez que em muitos locais do mundo o número de vacinas disponíveis é limitado, é de grande importância uma distribuição eficiente a fim de maximizar o número de vidas salvas. Primeiramente analisamos os mapas de cores para a redução de óbitos para cada estratégia no espaço de parâmetros ξ versus ω , fixando $t_v = 30$ dias no cenário de distanciamento social {S} e uma eficácia de vacinação dependente da idade. Na Figura 4.5 podemos observar que, qualitativamente, todas as estratégias possuem o mesmo comportamento de redução de óbitos ao final da epidemia, embora seus desempenhos sejam diferentes a depender da região do espaço de parâmetros. Observe que para valores baixos de ω e altos de ξ , todas as estratégias são muito próximas em questão de desempenho, mas, à medida que ξ diminui e ω aumenta, a estratégia DCP supera as demais. Em contrapartida, seu desempenho é menor para valores altos de ω e baixos de ξ , que, por sua vez, é a região onde as estratégias DAP e HVP reduzem mais o número de óbitos.

Em seguida comparamos as estratégias mais e menos efetivas no espaço de parâmetros $\xi \times \omega$, fixando $t_v = 30$ dias e usando padrões demográficos do Brasil (Figura 3.2). A fim de isolar o efeito dos diferentes perfis etários do IFR (Figura 3.7), foram considerados os mesmos parâmetros epidemiológicos da COVID-19, com exceção do IFR,

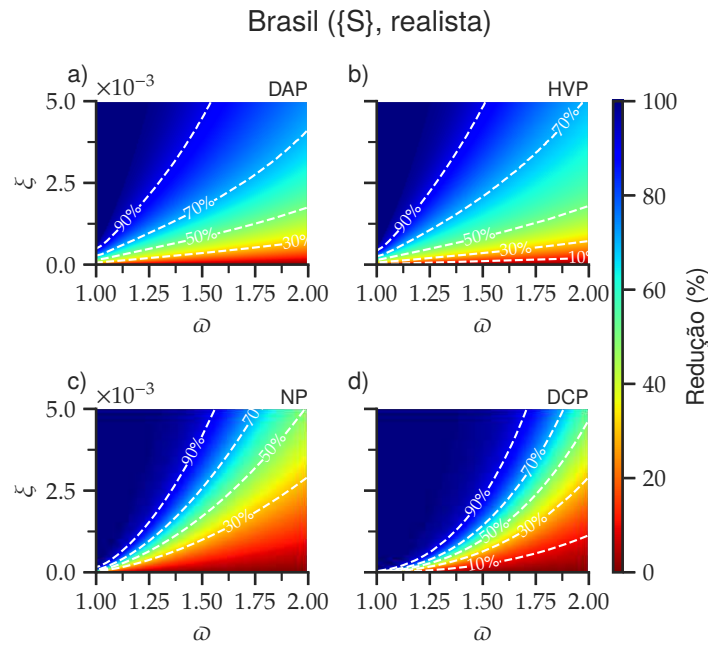


Figura 4.5 – Mapas de calor para a redução de óbitos no cenário de distanciamento social, fixando $t_v = 30$ e utilizando eficácia dependente da idade para a vacinação. Na figura é mostrado as reduções de óbitos ao final da epidemia para cada uma das estratégias, (a) DAP, (b) HVP, (c) NP e (d) DCP.

utilizando uma eficácia uniforme da vacinação. Os resultados podem ser observados na Figura 4.6.

Na Figura 4.6 (a) temos o resultado para o IFR uniforme, a estratégia mais eficaz para esta situação é aquela que prioriza o número total de contatos de cada faixa etária, a DCP, seguido da estratégia NP, uma vez que os adultos representam as faixas etárias que realizam o maior número de contatos e correspondem à maior parcela da população. Já a estratégia menos efetiva, mostrada na Figura 4.6(b), é a estratégia DAP, pois para valores uniformes de IFR, as maiores contribuições para o número de falecidos são os mais expostos na população, logo, uma estratégia que prioriza os idosos antes dos adultos e jovens acaba sendo a menos efetiva nesta situação, pois eles realizam o menor número de contatos e correspondem à menor parcela da população.

Quando olhamos os resultados para o IFR da influenza e da COVID-19, os padrões são mais distintos. Para o IFR da influenza, na Figura 4.6(c), observamos que priorizar os indivíduos mais expostos é mais efetivo em uma grande região do espaço de parâmetros, principalmente se ω é baixo ou a taxa de vacinação é alta. Para a região que corresponde a uma transmissão descontrolada (alto ω), vacinar os mais vulneráveis primeiro, priorizando uma ordem decrescente com a idade, é mais efetivo. Quanto à COVID-19, na Figura 4.6(e), qualitativamente o padrão é semelhante ao da influenza. Entretanto, aqui a estratégia DAP corresponde a uma região maior do espaço de parâmetros utilizado, comparado com a estratégia DCP, que só é a mais efetiva em uma região bem mais estreita. Estes resultados indicam que as melhores estratégias de vacinação são as

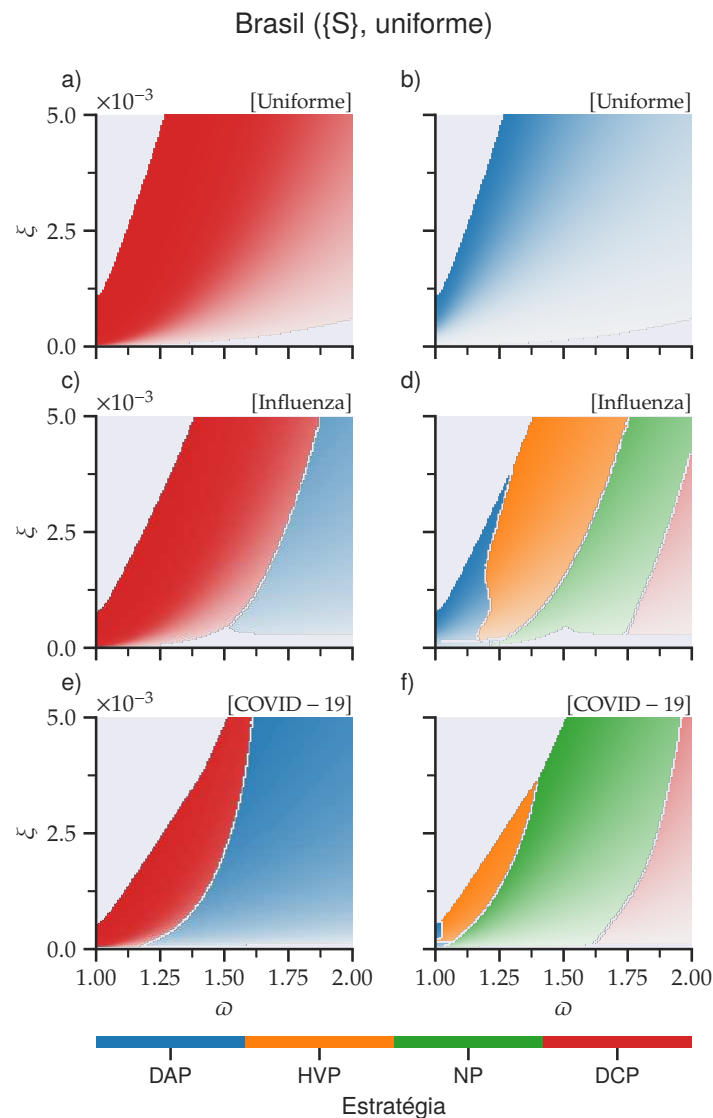


Figura 4.6 – Diagrama comparando as estratégias mais (esquerda) e menos (direita) efetivas para a redução de óbitos no espaço de parâmetros ω versus ξ . Três IFR foram consideradas: (a,b) uniforme, (c,d) Influenza e (e,f) COVID-19. Os outros parâmetros considerados foram um atraso fixo de vacinação $t_v = 30$ dias, eficácia uniforme de vacinação, padrões demográficos do Brasil e padrões de contato do cenário de distanciamento social $\{S\}$. Os gradientes de cores se referem à redução de mortes, no qual mais escuro significa maior a redução. Regiões em cinza representam uma diferença menor que 5% entre a estratégia mais e menos efetiva.

que correspondem a uma priorização total na faixa etária (mais vulneráveis até os menos vulneráveis) ou no número total de contatos. Não há nenhuma região em que a estratégia HVP é a mais efetiva, sendo esta a estratégia que prioriza por faixa etária apenas os mais vulneráveis (idosos), seguido do grupo completo dos adultos e jovens.

Enquanto que para valores uniformes de IFR, apenas uma única estratégia menos efetiva domina quase em sua totalidade o espaço de parâmetros considerado, para o IFR da influenza e o da COVID-19, dependentes da idade, os padrões são mais complexos.

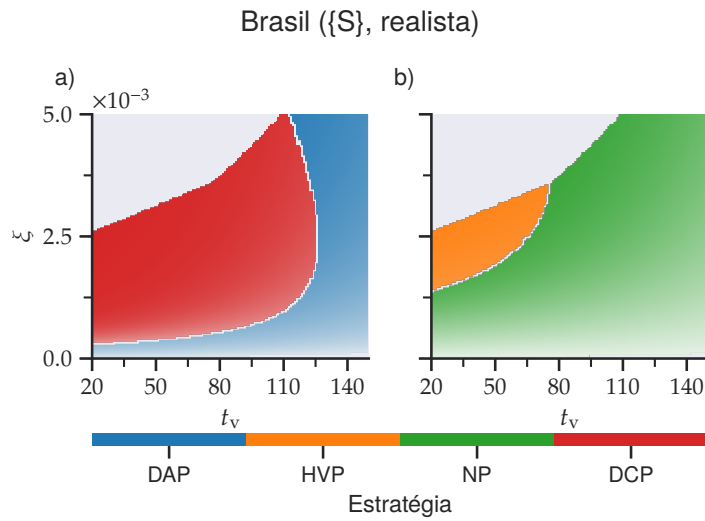


Figura 4.7 – Diagrama comparando as estratégias (a) mais e (b) menos efetivas para a redução de óbitos no espaço de parâmetro ω versus t_v . Considerando o IFR da COVID-19, cenário de distanciamento social, eficácias de vacinação dependente da idade, padrões demográficos do Brasil e taxa de efetividade da infecção dada por $\omega = 1,3$. Cores como na Figura 4.6.

Mesmo a estratégia de vacinação dos mais expostos, que foi amplamente discutida ao longo da pandemia da COVID-19 [24, 25], corresponde a uma parte do espaço de parâmetros no qual ela é a menos efetiva, que é para uma situação descontrolada de infecção (alto ω). O mesmo pode ser dito à respeito da estratégia DAP, que representa a estratégia menos efetiva para uma situação altamente controlada da epidemia ($\omega = R_0^{\{S\}} \approx 1$). Além destes, as estratégias HVP e NP representam a maior parte do espaço de parâmetro no que diz respeito à estratégia menos efetiva.

Também foi feita uma análise da comparação entre as estratégias no espaço de parâmetros ξ versus t_v . Na Figura 4.7(a) podem ser vistos os resultados com $\omega = R_0^{\{S\}} = 1,3$, cenário de distanciamento social, IFR da COVID-19 e valores de eficácia contra morte e infecção dependentes da idade. Para grandes atrasos de vacinação ou baixa taxa de vacinação a estratégia DAP se torna a mais efetiva, mas um comportamento curioso pode ser observado por volta de $t_v \sim 115$ dias, em que a estratégia DCP é a mais efetiva apenas para valores intermediários de ξ , enquanto que para valores altos ou baixos a estratégia DAP retorna como a melhor. Já na Figura 4.7(b) temos que a estratégia menos efetiva corresponde a NP, sem priorização, na maior região do espaço de parâmetros, reservando apenas uma pequena região para baixo valor de t_v e ξ intermediário na qual a estratégia HVP é proeminente.

4.3 Efeitos dos padrões de contatos sociais e demografia

Nesta seção analisaremos os efeitos da demografia e padrões de contatos de dois outros países: Uganda, que possui um grande número de indivíduos jovens, e Alemanha, com um grande número de indivíduos idosos. Na Tabela 3.1 é possível ver as diferenças populacionais entre os grupos etários para os três países considerados, já nas Figuras 3.4 e 3.5 podemos ver a distribuição populacional e padrões de contatos para Uganda e Alemanha para cada uma das 16 faixas etárias.

Inicialmente é possível mostrar como que diferentes padrões demográficos afetam o cronograma de uma estratégia de vacinação. Na Figura 4.8 podemos ver o início da vacinação para cada faixa etária com as estratégias DAP e HVP para cada um dos países considerados. Fixando $t_v = 1$ dia (intervalo para a vacinação se iniciar na faixa etária prioritária), cenário de distanciamento social e $\xi = 0,005$, nota-se que a proporção de idosos afeta a velocidade de vacinação para cada país. Enquanto na Uganda a vacinação nos idosos progride rapidamente até atingir os adultos e, posteriormente, os jovens, na Alemanha, que possui uma fração considerável de idosos em sua população, sua vacinação progride mais lentamente. Iniciando no mesmo dia a vacinação na Uganda e Alemanha, uma mesma faixa etária pode ter sua vacinação iniciada com uma diferença de até ≈ 90 dias com a estratégia DAP.

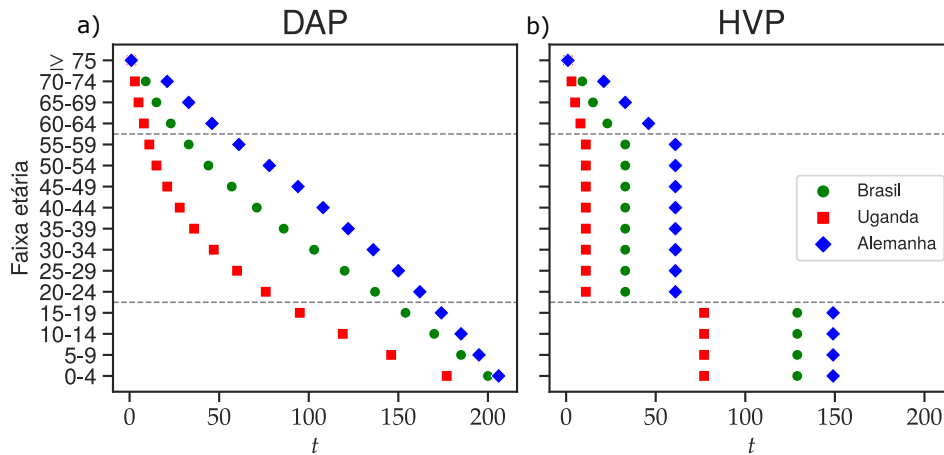


Figura 4.8 – Início da vacinação para cada grupo etário (começando com $t_v = 1$ para o grupo mais vulnerável) e para cada país, Brasil (verde), Uganda (vermelho) e Alemanha (azul), com cenário de distanciamento social e $\xi = 0,005$. Duas estratégias são comparadas, (a) DAP e (b) HVP. As linhas tracejadas representam a divisória entre os grupos etários dos jovens (região inferior), adultos (região intermediária) e idosos (região superior).

Na Figura 4.9 são observados os mapas de cores para a redução de óbitos no espaço de parâmetro ξ versus ω para cada estratégia usando os padrões demográficos da Alemanha, no cenário de distanciamento social $\{S\}$, com $t_v = 30$ dias. Assim como o Brasil, todas as estratégias possuem um comportamento qualitativo semelhante, mas, a

depender da região do espaço de parâmetros, cada uma possui um desempenho distinto. Para valores baixos de ω e altos de ξ todas as estratégias são igualmente efetivas, com poucas diferenças entre elas. À medida que ξ diminui e ω aumenta podemos perceber que a estratégia DCP permanece altamente efetiva na redução de óbitos, mas a partir das regiões intermediárias de ω a estratégia DAP se mostra a mais efetiva, seguida da HVP.

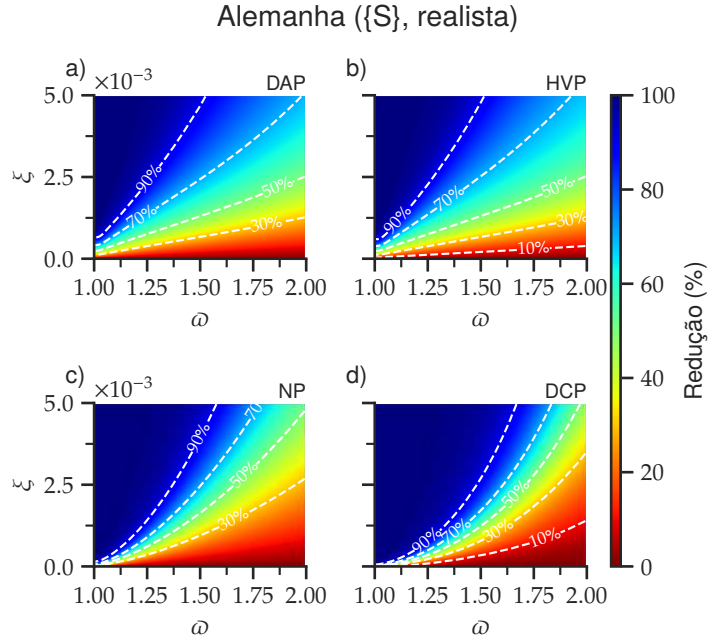


Figura 4.9 – Mapas de calor para a redução de óbitos no cenário de distanciamento social para a Alemanha, fixando $t_v = 30$ e utilizando eficácia dependente da idade para a vacinação. Na figura é mostrado as reduções de óbitos ao final da epidemia para cada uma das estratégias, (a) DAP, (b) HVP, (c) NP e (d) DCP.

Na Figura 4.10 temos a análise da comparação entre as estratégias no espaço de parâmetros ξ versus t_v para a Alemanha com $\omega = R_0^{\{S\}} = 1,3$ e cenário de distanciamento social. Na Figura 4.10(a) temos o diagrama para as estratégias mais efetivas. Podemos observar que para valores altos de ξ todas as estratégias são igualmente efetivas, com poucas diferenças entre elas, o mesmo observado em uma região estreita para valores baixos de ξ . Para as demais regiões do espaço de parâmetros a estratégia DCP é a dominante, com exceção de uma estreita região para altos valores de t_v . Na Figura 4.10(b) temos as estratégias menos efetivas, com a maior região do espaço de parâmetros dividida entre as estratégias NP e HVP.

Na Figura 4.11 temos os mapas de cores para a redução de óbitos para cada estratégia para a Uganda, no cenário de distanciamento social $\{S\}$, com $t_v = 30$ dias. Os padrões qualitativos dos pares de estratégias DAP-HVP e NP-DCP são muito distintos entre si, devido ao padrão populacional de Uganda, no qual apenas 3,3% da população é idosa. Por esta razão, apenas em uma pequena região de alto ξ e baixo ω todas as estratégias possuem um desempenho similar. Diminuindo ξ e aumentando ω a estratégia

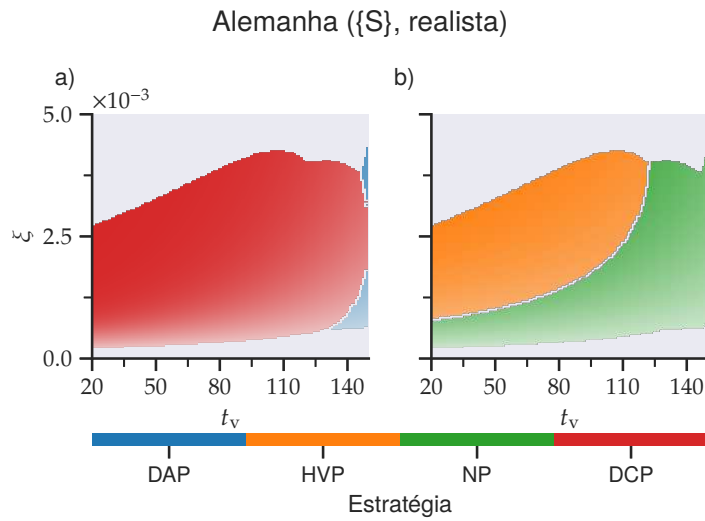


Figura 4.10 – Diagrama comparando as estratégias (a) mais e (b) menos efetivas para a redução de óbitos no espaço de parâmetros ξ versus t_v . Considerando o IFR da COVID-19, cenário de distanciamento social, eficácias de vacinação dependente da idade, padrões demográficos do Alemanha e taxa de efetividade da infecção dada por $\omega = 1,3$.

DCP se destaca como a mais efetiva, mas logo superada pela HVP e DAP que se tornam as mais efetivas para valores baixos de ξ e altos de ω .

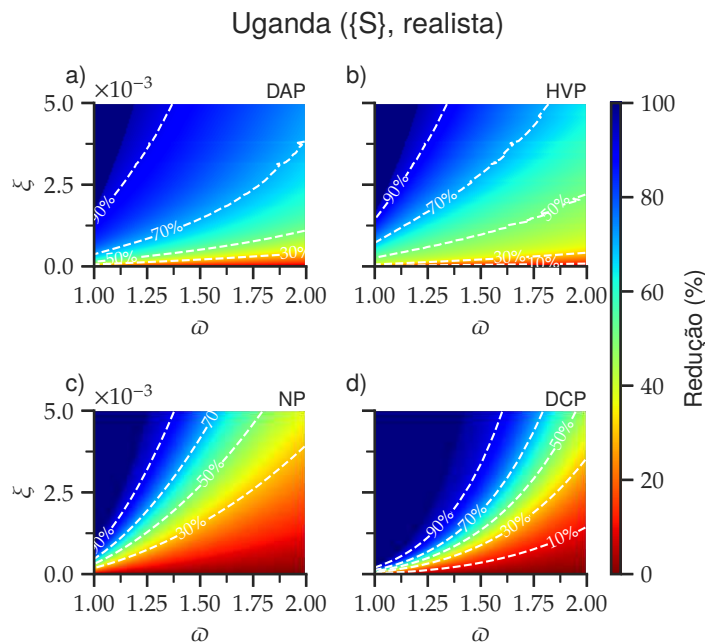


Figura 4.11 – Mapas de calor para a redução de óbitos no cenário de distanciamento social para a Uganda, fixando $t_v = 30$ e utilizando eficácia dependente da idade para a vacinação. Na figura é mostrado as reduções de óbitos ao final da epidemia para cada uma das estratégias, (a) DAP, (b) HVP, (c) NP e (d) DCP.

Analisando o espaço de parâmetros ξ versus t_v para Uganda, com $\omega = R_0^{\{S\}} = 1,3$

no cenário de distanciamento social, temos o diagrama para as estratégias mais e menos efetivas. Mostrado na Figura 4.12(a), temos as estratégias mais eficazes para Uganda, onde diferentemente do Brasil e Alemanha, é observado que todas as estratégias são igualmente eficazes apenas em uma pequena região de alto ξ e baixo ω , sendo a estratégia DAP a predominante para a maior região do espaço de parâmetros, com apenas uma pequena parcela ocupada pela estratégia DCP. Já na Figura 4.12(b) temos o diagrama para as estratégias menos efetivas. Com exceção da região onde todas são igualmente efetivas, o restante é ocupado apenas pela estratégia NP.

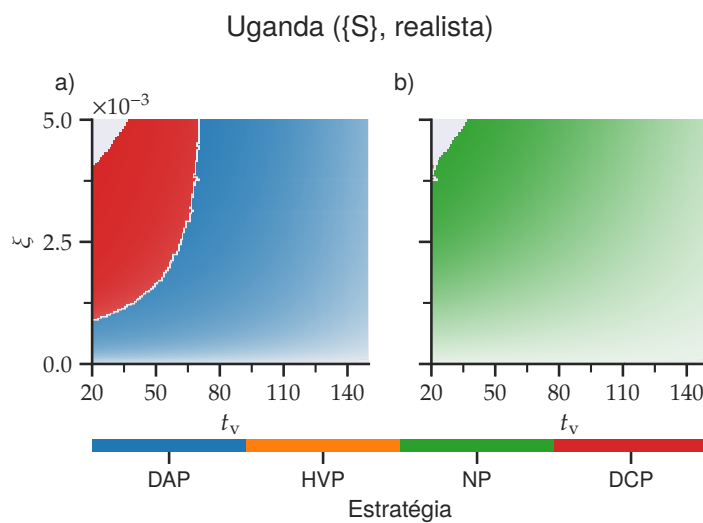


Figura 4.12 – Diagrama comparando as estratégias (a) mais e (b) menos efetivas para a redução de óbitos no espaço de parâmetros ξ versus t_v , considerando o IFR da COVID-19, cenário de distanciamento social, eficácias de vacinação dependente da idade, padrões demográficos de Uganda e taxa de efetividade da infecção dada por $\omega = 1.3$.

Na Figura 4.13 temos os resultados para as estratégias mais (esquerda) e menos (direita) efetivas com valores de eficácia contra infecção e mortes dependente da idade, IFR da COVID-19, cenário de distanciamento social de acordo com os padrões de contato do Brasil, Uganda e Alemanha e um atraso de vacinação $t_v = 30$ dias. Podemos observar que os padrões das estratégias mais efetivas são qualitativamente semelhantes para os três países. Enquanto que para o regime de alta transmissão (alto ω) a estratégia mais efetiva é a DAP, para o regime de baixa transmissão (baixo ω) ou alta taxa de vacinação a estratégia DCP segue sendo a mais efetiva. Para o regime de baixa transmissão e alta taxa de vacinação todas as estratégias são equivalentes (representado pela região cinza). Entre os três diagramas, é possível perceber que o do Brasil e Alemanha são mais próximos entre si que o de Uganda. Para este último, mesmo possuindo uma proporção muito pequena de idosos (3,3 % de indivíduos com idade ≥ 60 anos), podemos notar que a estratégia DAP possui uma região do espaço de parâmetros significativamente maior em comparação com o diagrama do Brasil e Alemanha. Uma vez que o IFR da COVID-19 cresce exponencialmente com a idade, uma possível justificativa para este comportamento

no diagrama da Uganda é olhar onde a população mais exposta está presente. Enquanto no Brasil e Alemanha os adultos representam maior parte dela, em Uganda esta população é representada pelos mais jovens.

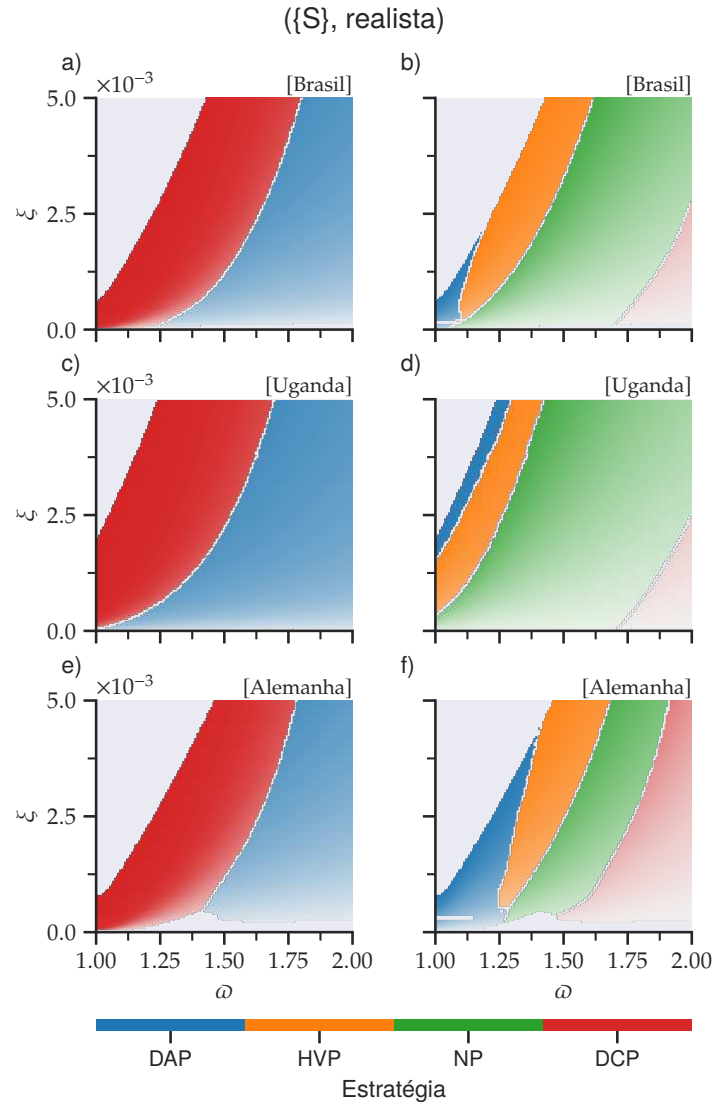


Figura 4.13 – Comparação entre as estratégias mais (esquerda) e menos (direita) efetivas para padrões demográficos do (a,b) Brasil, (c,d) Uganda e (e,f) Alemanha no espaço de parâmetros ξ versus ω , com IFR da COVID-19, atraso de vacinação $t_v = 30$ dias, eficácia de vacinação dependente da idade e cenário de distanciamento social.

Quando analisamos as estratégias menos efetivas os padrões são mais complexos, mostrando uma forte correlação com a demografia e padrões de contatos de cada país. A estratégia sem prioridade (NP) está presente em uma ampla região do espaço de parâmetros para o Brasil e Uganda, enquanto que para a Alemanha, a estratégia NP ocupa uma região mais estreita, aumentando o espaço ocupado pelas outras estratégias. A estratégia que prioriza o número de contatos ocupa a região com alta transmissão e baixa taxa de vacinação para os três países, sendo mais perceptível na Alemanha. Em contrapartida a

estratégia que prioriza a idade (DAP) está presente para valores baixos de ω e, no caso de Uganda, alta taxa de vacinação. Já a estratégia HVP está presente em uma região de transmissão moderada e no intervalo de toda a taxa de vacinação estudada, com exceção de Uganda no qual a estratégia também está inclusa para baixo ω .

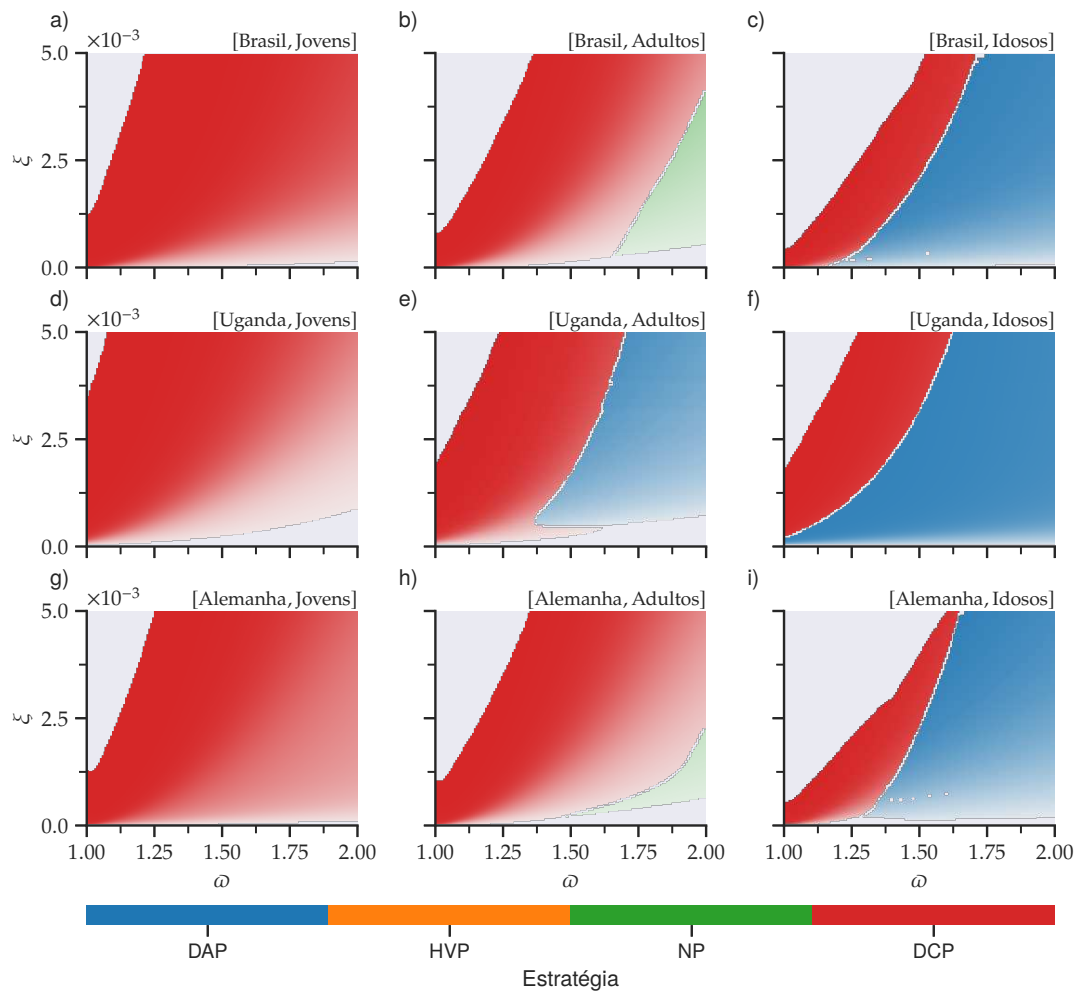


Figura 4.14 – Diagramas das estratégias mais efetivas no espaço de parâmetros ξ versus ω para os grupos etários de (a,d,g) jovens, (b,e,h) adultos e (c,f,i) idosos para o (a-c) Brasil, (d-f) Uganda e (g-i) Alemanha, considerando o IFR da COVID-19, um atraso de vacinação igual a $t_v = 30$ dias, eficácia de vacinação dependente da idade e cenário de distanciamento social.

Efeitos não-lineares podem ser vistos também nos diagramas isolados para os grupos de jovens, adultos e idosos, de cada país. Os resultados para as estratégias mais e menos efetivas podem ser vistos nas Figuras 4.14 e 4.15, respectivamente. Para a população jovem, a estratégia mais efetiva é a DCP, uma vez que eles são menos afetados pelo IFR da COVID-19 e mais pelos padrões de contatos, o que justifica a estratégia DAP ser a menos efetiva para este grupo. Como os idosos são os mais afetados pelo IFR da COVID-19, os padrões para as estratégias mais e menos efetivas são semelhantes ao da população inteira. Já os padrões para a população adulta depende fortemente da demografia do país considerado: enquanto o Brasil e Alemanha compartilham diagramas semelhantes,

a Uganda possui uma distribuição de estratégias mais complexa. Note que mesmo as estratégias consideradas menos efetivas ainda reduzem consideravelmente o número de óbitos (Figuras 4.5, 4.9 e 4.11).

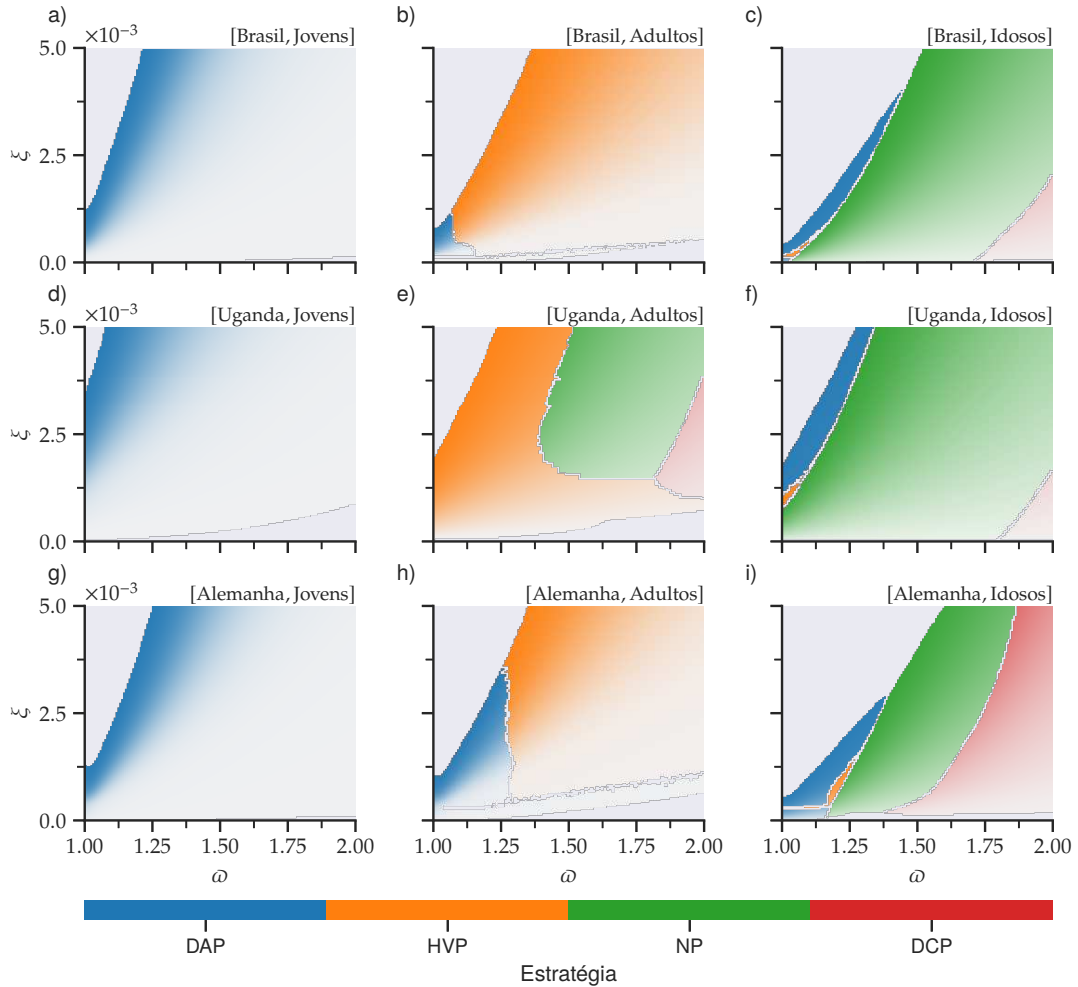


Figura 4.15 – Diagramas das estratégias menos efetivas no espaço de parâmetros ξ versus ω para os grupos etários de (a,d,g) jovens, (b,e,h) adultos e (c,f,i) idosos para o (a-c) Brasil, (d-f) Uganda e (g-i) Alemanha, considerando o IFR da COVID-19, um atraso de vacinação igual a $t_v = 30$ dias, eficácia de vacinação dependente da idade e cenário de distanciamento social.

V Considerações finais

A existência de doenças infecciosas sempre foi um fato ao longo da história da humanidade [56]. Mas o surgimento de uma nova doença, altamente letal e transmissível, pode trazer consequências catastróficas se ela for negligenciada pelas pessoas. Sendo assim necessário adotar medidas de mitigação a fim de controlar sua disseminação e, principalmente, casos mais severos. Os desafios em adotar medidas de controle de alguma doença nova que dissemina na população são enormes, desde econômicos a psicológicos [4–6]. A velocidade com que estas medidas são tomadas afeta diretamente a disseminação da doença, principalmente quando se trata de uma doença infecciosa com uma alta transmissão e grande potencial para sintomas severos. Entre as diversas medidas que podem ser adotadas, a mais viável de médio a longo prazo é a vacinação em massa da população, que visa principalmente a redução de casos severos causados pela doença [24–26].

Vivenciamos o notável sucesso das campanhas de vacinação contra a COVID-19, com a redução considerável dos casos graves nos mais diversos locais em que as vacinas foram adotadas. Apesar disso, as condições não são as mesmas em todos o globo: baixas taxas de vacinação, números limitados de doses, atrasos dos programas de vacinação, desprezo pelas medidas de mitigação, são problemas encontrados em diversos países; tais problemas afetam consideravelmente o controle da doença.

As estratégias para implementar as medidas de mitigação, assim como os planos de vacinação, podem visar tanto diminuir a disseminação da doença quanto proteger a população de casos fatais, sendo este último o principal objetivo das vacinas. Apontar a melhor estratégia de vacinação na redução de casos fatais é uma tarefa extremamente complicada, uma vez que a análise envolve diversos parâmetros epidemiológicos relevantes. Neste trabalho, estudamos os efeitos dos padrões sociais de contato (Seção 3.2) e da razão infecção-fatalidade (Seção 3.4) nas estratégias de vacinação, através de um modelo compartimental estratificado por idade e orientado por dados.

Inicialmente usando dados demográficos do Brasil, observamos que a estratégia que prioriza os mais vulneráveis (priorização por idade) consegue alterar substancialmente o perfil etário dos casos fatais da doença, para o qual, na presença da vacinação, os adultos representam a maior parte dos falecidos, situação contrária ao caso sem vacinação, em que os idosos representam a maior parcela. Entretanto, o mesmo não é observado com os perfis etários de infecção, possuindo uma menor alteração após a inclusão da vacina. Observamos também que a eficiência da vacinação possui uma dependência muito forte com as medidas de mitigação, tais como as intervenções não farmacológicas por exemplo. Em uma situação de alta disseminação da doença, a eficiência da vacinação é consideravelmente reduzida. O mesmo é válido para atrasos para o início da vacinação, que pode tornar as estratégias quase completamente inefetivas para grandes atrasos e/ou alta disseminação da doença.

Apesar disso, verificamos que com uma modesta taxa de vacinação todas as estratégias conseguem reduzir significativamente o número de casos fatais ao final da epidemia, se a vacinação é iniciada precocemente.

Já quando averiguamos as estratégias mais e menos efetivas, verificamos uma dependência também com o perfil etário do IFR. Verificamos que as estratégias mais eficazes priorizam a idade ou os mais expostos, a depender do cenário epidemiológico, sendo a primeira estratégia a melhor no cenário de alta disseminação da doença, enquanto a segunda é melhor no cenário em que a doença está bem controlada, ou seja, com uma baixa taxa de transmissão. Este padrão observado para o IFR da COVID-19 é qualitativamente semelhante ao padrão observado quando utilizamos o IFR da influenza, com a diferença de que a estratégia que prioriza os mais vulneráveis é mais restrita, no intervalo analisado, para o IFR da influenza do que para da COVID-19. Para o IFR uniforme observamos que a estratégia mais eficaz depende unicamente dos contatos realizados, sendo assim, a estratégia que prioriza os mais expostos torna-se dominante em todo o espaço de parâmetros.

Com o intuito de investigar o impacto da demografia e dos padrões de contato sociais, utilizamos também os dados para as populações de Uganda e da Alemanha. Analisando os resultados, constatamos que a comparação entre as estratégias mais eficazes não apresenta grandes alterações, revelando uma baixa dependência qualitativa com estes parâmetros demográficos. Por outro lado, ao analisar as estratégias menos eficazes, observamos padrões distintos, indicando uma alta sensibilidade com estes parâmetros.

É imprescindível ressaltar que os resultados aqui apresentados não representam uma previsão quantitativa do número de mortos ou infectados pela COVID-19 com e sem vacinação. O objetivo deste trabalho foi levantar considerações importantes a respeito da relação de alguns parâmetros epidemiológicos juntamente com a influência das estratégias de vacinação utilizadas na disseminação da COVID-19. O modelo base estratificado por idade permite uma adaptação para o estudo de outras doenças infecciosas utilizando uma população estratificada por idade, permitindo a análise de outros possíveis cenários epidemiológicos ou até mesmo com outros padrões de contato.

Apêndices

APÊNDICE A – Cálculos suplementares para a Seção 2.4

A.1 Termo de transmissão para o modelo SI

A partir do modelo contínuo (Equação 2.2), iremos aqui derivar o termo de transmissão a partir de um processo microscópico que descreve a interação entre dois indivíduos. Considere o contato entre um indivíduo suscetível com um indivíduo infeccioso. Se a taxa de infecção por contato é λ , então ao longo do intervalo de tempo t e $t + \delta t$ a probabilidade deste contato resultar em uma infecção será $\lambda \delta t$. Considerando que o indivíduo suscetível realize $\langle k \rangle$ contatos, dentre eles $\langle k \rangle I/N$ contatos com indivíduos infecciosos, onde I representa o número de infecciosos dentro de uma população com N indivíduos, a probabilidade de que o indivíduo suscetível não seja infectado será $(1 - \lambda \delta t)^{\langle k \rangle I/N}$. Assumindo $\lambda \delta t \ll 1$, a probabilidade $\delta \phi$ de que o indivíduo suscetível seja infectado será:

$$\delta \phi = 1 - (1 - \lambda \delta t)^{\langle k \rangle I/N} \approx \lambda \langle k \rangle I/N \delta t. \quad (\text{A.1})$$

Desta forma obtemos a taxa de transmissão por indivíduo suscetível:

$$\frac{d\phi}{dt} = \lambda \langle k \rangle i, \quad (\text{A.2})$$

que podemos estender para toda a população de suscetíveis, resultando em:

$$\frac{ds}{dt} = -\lambda \langle k \rangle s i. \quad (\text{A.3})$$

A.2 Solução analítica para o modelo SI

A partir da Equação (2.2), podemos resolvê-la escrevendo-a como:

$$\left(\frac{1}{i} + \frac{1}{1-i} \right) di = \lambda \langle k \rangle dt. \quad (\text{A.4})$$

Integrando ambos lados e isolando i , temos:

$$i(t) = \frac{e^{\lambda \langle k \rangle t C}}{e^{\lambda \langle k \rangle t C} + 1}, \quad (\text{A.5})$$

na qual C é a constante de integração. Com a condição inicial $i(t=0) = i_0$ temos que $C = i_0/(1 - i_0)$, o qual substituindo na Equação (A.5) obtemos a Equação (2.3).

A.3 Tempo infeccioso médio para o modelo SIS

As equações dinâmicas são a soma de um conjunto de termos que representam a entrada (termos positivos) de novos indivíduos no compartimento com a saída (termos negativos) daqueles que já estão no compartimento. Vamos considerar aqui a Equação (2.4), mas ignoraremos o termo de entrada, pois nosso interesse é no tempo médio em que os indivíduos que já estão no compartimento permanecem nele. Mantendo apenas os termos negativos, temos que a solução da equação, integrando de $t_i = 0$ a $t_f = t$ será:

$$\frac{dI}{dt} = -\mu I \Rightarrow I(t) = I(0)e^{-\mu t}, \quad (\text{A.6})$$

na qual $I(0)$ é o número de indivíduos dentro do compartimento I em $t = 0$.

Em um dado momento $t = t'$, teremos um número de infecciosos restantes $I(t')$, que representa o número de indivíduos infecciosos que possuem um tempo de infecciosidade maior que t' . Podemos fazer a seguinte pergunta: Quantos indivíduos possuem um tempo de infecciosidade entre t e $t + \delta t$? A resposta para esta pergunta é simplesmente a subtração do número de infecciosos no instante de tempo t com o instante de tempo $t + \delta t$, uma vez que a função decai exponencialmente. Teremos, assim:

$$I(t) - I(t + \delta t) = -\delta t \frac{dI}{dt}. \quad (\text{A.7})$$

Logo, o tempo médio de infecciosidade será dado pela média ponderada do tempo de infecciosidade t pesado pelo número de infecciosos que existem naquele tempo:

$$\begin{aligned} -\left(\frac{1}{I_0}\right) \int_0^{\infty} t \frac{dI}{dt} dt &= -\int_0^{\infty} \frac{d}{dt} [tI(t)] dt + \int_0^{\infty} I(t) dt = \\ &= \frac{1}{I_0} [tI(t)]_0^{\infty} - \frac{1}{\mu} (e^{\infty} - e^0) = \frac{1}{\mu}. \end{aligned} \quad (\text{A.8})$$

Portanto, podemos associar o tempo médio de infecciosidade que um indivíduo possui com a taxa de recuperação μ , tornando possível a obtenção deste valor através de dados epidemiológicos obtidos do histórico da doença em questão.

A.4 Solução analítica para o modelo SIS

A partir da Equação diferencial (2.4), podemos reescrevê-la como:

$$\left(\frac{1}{i} + \frac{1}{1 - \frac{\mu}{\lambda\langle k \rangle} - i}\right) di = (\lambda\langle k \rangle - \mu) dt. \quad (\text{A.9})$$

Integrando ambos lados e isolando i , temos:

$$i(t) = \left(1 - \frac{\mu}{\lambda \langle k \rangle}\right) \frac{e^{(\lambda \langle k \rangle - \mu)t} C}{e^{(\lambda \langle k \rangle - \mu)t} C + 1}, \quad (\text{A.10})$$

na qual C é a constante de integração. Com a condição inicial $i(t=0) = i_0$ temos que $C = i_0 / (1 - \frac{\mu}{\lambda \langle k \rangle} - i_0)$, o qual substituindo na Equação (A.10) obtemos a Equação final (2.5).

A.5 Método da matriz jacobiana

Primeiramente assumamos que temos n variáveis, $N_i (i = 1, 2, \dots, n)$ e que o sistema em questão possui um conjunto de n equações diferenciais ordinárias acopladas:

$$\frac{dN_i}{dt} = f_i(N_1, N_2, \dots, N_n), \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (\text{A.11})$$

Sendo o estado de equilíbrio, $f_i^* = 0 \forall i$, teremos que a estabilidade do ponto de equilíbrio será determinada pelos autovalores Λ_i da matriz jacobiana. Se $Re(\Lambda_i) < 0 \forall i$ então é garantido que o ponto de equilíbrio é estável [14]. A matriz jacobiana é dada por:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1^*}{\partial N_1} & \frac{\partial f_1^*}{\partial N_2} & \cdots & \frac{\partial f_1^*}{\partial N_n} \\ \frac{\partial f_2^*}{\partial N_1} & \frac{\partial f_2^*}{\partial N_2} & \cdots & \frac{\partial f_2^*}{\partial N_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n^*}{\partial N_1} & \frac{\partial f_n^*}{\partial N_2} & \cdots & \frac{\partial f_n^*}{\partial N_n} \end{pmatrix},$$

na qual f_i^* se refere às funções $f_i(N_1, N_2, \dots, N_n)$ calculadas no equilíbrio, ou seja, $f_i(N_1^*, N_2^*, \dots, N_n^*)$. Após determinar a matriz jacobiana, os autovalores Λ serão as soluções de $\det(\mathbf{J} - \Lambda \mathbf{I}) = 0$, na qual \mathbf{I} é a matriz identidade de ordem n .

A.6 Problema de auto valor para o cálculo da distribuição de infecção no período inicial da epidemia

Primeiramente vamos considerar a dinâmica da infecção no início da disseminação da doença. Linearizando as equações dinâmicas teremos:

$$\frac{di_A}{dt} \approx (\beta_{AA} n_A - \mu) i_A + \beta_{AB} n_A i_B, \quad (\text{A.12a})$$

$$\frac{di_B}{dt} \approx \beta_{BA} n_B i_A + (\beta_{BB} n_B - \mu) i_B, \quad (\text{A.12b})$$

nas quais foram feitas as aproximações $s_A = n_A$ e $s_B = n_B$ logo no início da infecção. Reescrevendo estas equações na forma matricial $d\mathbf{X}/dt = M\mathbf{X}$, temos:

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \begin{pmatrix} \frac{di_A}{dt} \\ \frac{di_B}{dt} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{X} = \begin{pmatrix} i_A \\ i_B \end{pmatrix} \quad \text{e} \quad \mathbf{M} = \begin{pmatrix} \beta_{AA}n_A - \mu & \beta_{AB}n_A \\ \beta_{BA}n_B & \beta_{BB}n_B - \mu \end{pmatrix}.$$

Assim, dinâmica será regida pelo autovalor dominante Λ_{\max} :

$$i_A \propto e^{\Lambda_{\max}t} \quad \text{e} \quad i_B \propto e^{\Lambda_{\max}t}. \quad (\text{A.13})$$

Desta forma, podemos determinar o peso que cada grupo infeccioso terá na disseminação da doença a partir do autovetor associado ao autovalor dominante. Se definirmos p_A e p_B como a distribuição de infecção de cada grupo determinada pelo autovetor, assumindo $p_A + p_B = 1$, teremos:

$$R_0 = R_0^A p_A + R_0^B p_B. \quad (\text{A.14})$$

Referências

- [1] Sam Moore, Edward M Hill, Michael J Tildesley, Louise Dyson, and Matt J Keeling. Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect. Dis.*, 21(6):793–802, jun 2021.
- [2] Colin J. Worby and Hsiao-Han Chang. Face mask use in the general population and optimal resource allocation during the COVID-19 pandemic. *Nat. Commun.*, 11(1), aug 2020.
- [3] Paulo Cesar Ventura, Alberto Aleta, Francisco Aparecido Rodrigues, and Yamir Moreno. Modeling the effects of social distancing on the large-scale spreading of diseases. *ArXiv*, May 2022.
- [4] Sen Pei, Sasikiran Kandula, and Jeffrey Shaman. Differential effects of intervention timing on COVID-19 spread in the United States. *Sci. Adv.*, 6(49), dec 2020.
- [5] Yacong Bo, Cui Guo, Changqing Lin, Yiqian Zeng, Hao Bi Li, Yumiao Zhang, Md Shakhaoat Hossain, Jimmy W.M. Chan, David W. Yeung, Kin On Kwok, Samuel Y.S. Wong, Alexis K.H. Lau, and Xiang Qian Lao. Effectiveness of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 transmission in 190 countries from 23 january to 13 april 2020. *Int. J. Infect. Dis.*, 102:247–253, jan 2021.
- [6] Raffaele Vardavas, Aaron Strong, Jennifer Bouey, Jonathan Welburn, Pedro de Lima, Lawrence Baker, Keren Zhu, Michelle Priest, Lynn Hu, and Jeanne Ringel. *The Health and Economic Impacts of Nonpharmaceutical Interventions to Address COVID-19: A Decision Support Tool for State and Local Policymakers*. RAND Corporation, 2020.
- [7] Tara Alpert, Anderson F. Brito, Erica Lasek-Nesselquist, Jessica Rothman, Andrew L. Valesano, Matthew J. MacKay, Mary E. Petrone, Mallery I. Breban, Anne E. Watkins, Chantal B.F. Vogels, Chaney C. Kalinich, Simon Dellicour, Alexis Russell, John P. Kelly, Matthew Shudt, Jonathan Plitnick, Erasmus Schneider, William J. Fitzsimmons, Gaurav Khullar, Jessica Metti, Joel T. Dudley, Megan Nash, Nike Beaubier, Jianhui Wang, Chen Liu, Pei Hui, Anthony Muyombwe, Randy Downing, Jafar Razeq, Stephen M. Bart, Ardath Grills, Stephanie M. Morrison, Steven Murphy, Caleb Neal, Eva Laszlo, Hanna Rennert, Melissa Cushing, Lars Westblade, Priya Velu, Arryn Craney, Lin Cong, David R. Peaper, Marie L. Landry, Peter W. Cook, Joseph R. Fauver, Christopher E. Mason, Adam S. Luring, Kirsten St. George, Duncan R. MacCannell, and Nathan D. Grubaugh. Early introductions and transmission

- of SARS-CoV-2 variant b.1.1.7 in the United States. *Cell*, 184(10):2595–2604.e13, may 2021.
- [8] Muluneh Alene, Lelteywork Yismaw, Moges Agazhe Assemie, Daniel Bekele Ketema, Wodaje Gietaneh, and Tilahun Yemanu Birhan. Serial interval and incubation period of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.*, 21(1), mar 2021.
- [9] Delphine Planas, Timothée Bruel, Ludivine Grzelak, Florence Guivel-Benhassine, Isabelle Staropoli, Françoise Porrot, Cyril Planchais, Julian Buchrieser, Maaran Michael Rajah, Elodie Bishop, Mélanie Albert, Flora Donati, Matthieu Prot, Sylvie Behillil, Vincent Enouf, Marianne Maquart, Mounira Smati-Lafarge, Emmanuelle Varon, Frédérique Schortgen, Layla Yahyaoui, Maria Gonzalez, Jérôme De Sèze, Hélène Péré, David Veyer, Aymeric Sève, Etienne Simon-Lorière, Samira Fafi-Kremer, Karl Stefic, Hugo Mouquet, Laurent Hocqueloux, Sylvie van der Werf, Thierry Prazuck, and Olivier Schwartz. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 b.1.1.7 and b.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nat. Med.*, 27(5):917–924, mar 2021.
- [10] Felipe Gomes Naveca, Valdinete Nascimento, Victor Costa de Souza, André de Lima Corado, Fernanda Nascimento, George Silva, Ágatha Costa, Débora Duarte, Karina Pessoa, Matilde Mejía, Maria Júlia Brandão, Michele Jesus, Luciana Gonçalves, Cristiano Fernandes da Costa, Vanderson Sampaio, Daniel Barros, Marneide Silva, Tirza Mattos, Gemilson Pontes, Ligia Abdalla, João Hugo Santos, Ighor Arantes, Filipe Zimmer Dezordi, Marilda Mendonça Siqueira, Gabriel Luz Wallau, Paola Cristina Resende, Edson Delatorre, Tiago Gräf, and Gonzalo Bello. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and p.1 emergence. *Nat. Med.*, 27(7):1230–1238, may 2021.
- [11] Weilin Zhou and Wei Wang. Fast-spreading SARS-CoV-2 variants: challenges to and new design strategies of COVID-19 vaccines. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 6(1), jun 2021.
- [12] Finlay Campbell, Brett Archer, Henry Laurenson-Schafer, Yuka Jinnai, Franck Konings, Neale Batra, Boris Pavlin, Katelijn Vandemaele, Maria D Van Kerkhove, Thibaut Jombart, Oliver Morgan, and Olivier le Polain de Waroux. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at june 2021. *Eurosurveillance*, 26(24), jun 2021.
- [13] Kai Kupferschmidt and Meredith Wadman. Delta variant triggers new phase in the pandemic. *Science*, 372(6549):1375–1376, jun 2021.
- [14] Pejman Rohani Matt J. Keeling. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. PRINCETON UNIV PR, October 2007.

- [15] Devi Sridhar and Deepti Gurdasani. Herd immunity by infection is not an option. *Science*, 371(6526):230–231, jan 2021.
- [16] Penny M. Heaton. The Covid-19 vaccine-development multiverse. *N. Engl. J. Med.*, 383(20):1986–1988, nov 2020.
- [17] Philip Ball. The lightning-fast quest for COVID vaccines — and what it means for other diseases. *Nature*, 589(7840):16–18, dec 2020.
- [18] Ricardo Palacios, Ana Paula Batista, Camila Santos Nascimento Albuquerque, Elizabeth González Patiño, Joane do Prado Santos, Mônica Tilli Reis Pessoa Conde, Roberta de Oliveira Piorelli, Luiz Carlos Pereira Júnior, Sonia Mara Raboni, Fabiano Ramos, Gustavo Adolfo Sierra Romero, Fábio Eudes Leal, Luis Fernando Aranha Camargo, Francisco Hideo Aoki, Eduardo Barbosa Coelho, Danise Senna Oliveira, Cor Jesus Fernandes Fontes, Gecilmará Cristina Salviato Pileggi, Ana Lúcia Lyrio de Oliveira, André Machado de Siqueira, Danielle Bruna Leal de Oliveira, Viviane Fongaro Botosso, Gang Zeng, Qianqian Xin, Mauro Martins Teixeira, Maurício Lacerda Nogueira, and Esper Georges Kallas. Efficacy and safety of a COVID-19 inactivated vaccine in healthcare professionals in Brazil: The PROFISCOV study. *SSRN Electronic Journal*, 2021.
- [19] Idan Yelin, Rachel Katz, Esma Herzel, Tamar Berman-Zilberstein, Amir Ben-Tov, Jacob Kuint, Sivan Gazit, Tal Patalon, Gabriel Chodick, and Roy Kishony. Associations of the BNT162b2 COVID-19 vaccine effectiveness with patient age and comorbidities. *MedRxiv*, mar 2021.
- [20] Alejandro Jara, Eduardo A. Undurraga, Cecilia González, Fabio Paredes, Tomás Fontecilla, Gonzalo Jara, Alejandra Pizarro, Johanna Acevedo, Katherinne Leo, Francisco Leon, Carlos Sans, Paulina Leighton, Pamela Suárez, Heriberto García-Escorza, and Rafael Araos. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N. Engl. J. Med.*, jul 2021.
- [21] Otavio T Ranzani, Matt D T Hitchings, Murilo Dorion, Tatiana Lang D’Agostini, Regiane Cardoso de Paula, Olivia Ferreira Pereira de Paula, Edlaine Faria de Moura Villela, Mario Sergio Scaramuzzini Torres, Silvano Barbosa de Oliveira, Wade Schulz, Maria Almiron, Rodrigo Said, Roberto Dias de Oliveira, Patricia Vieira da Silva, Wildo Navegantes de Araújo, Jean Carlo Gorinchteyn, Jason R Andrews, Derek A T Cummings, Albert I Ko, and Julio Croda. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. *BMJ*, 374, 2021.
- [22] Robert W. Frenc, Nicola P. Klein, Nicholas Kitchin, Alejandra Gurtman, Judith Absalon, Stephen Lockhart, John L. Perez, Emmanuel B. Walter, Shelly Senders,

- Ruth Bailey, Kena A. Swanson, Hua Ma, Xia Xu, Kenneth Koury, Warren V. Kalina, David Cooper, Timothy Jennings, Donald M. Brandon, Stephen J. Thomas, Özlem Türeci, Dina B. Tresnan, Susan Mather, Philip R. Dormitzer, Uğur Şahin, Kathrin U. Jansen, and William C. Gruber. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N. Engl. J. Med.*, 385(3):239–250, jul 2021.
- [23] Joshua R. Goldstein, Thomas Cassidy, and Kenneth W. Wachter. Vaccinating the oldest against COVID-19 saves both the most lives and most years of life. *PNAS*, 118(11):e2026322118, feb 2021.
- [24] Meagan C. Fitzpatrick and Alison P. Galvani. Optimizing age-specific vaccination. *Science*, 371(6532):890–891, jan 2021.
- [25] Laura Matrajt, Julia Eaton, Tiffany Leung, and Elizabeth R. Brown. Vaccine optimization for COVID-19: Who to vaccinate first? *Sci. Adv.*, 7(6):eabf1374, feb 2020.
- [26] Marcelo Moret, Tarcisio Rocha Filho, José Mendes, Thiago Murari, Aloísio Nascimento Filho, Antônio Cordeiro, Walter Ramalho, Fulvio Scorza, and Antonio-Carlos Almeida. WHO vaccination protocol can be improved to save more lives. *Res. Sq.*, jan 2021.
- [27] Laura Matrajt, Julia Eaton, Tiffany Leung, Dobromir Dimitrov, Joshua T. Schiffer, David A. Swan, and Holly Janes. Optimizing vaccine allocation for COVID-19 vaccines shows the potential role of single-dose vaccination. *Nat. Commun.*, 12(1), jun 2021.
- [28] Sabrina L Li, Rafael H M Pereira, Carlos A Prete Jr, Alexander E Zarebski, Lucas Emanuel, Pedro J H Alves, Pedro S Peixoto, Carlos K V Braga, Andreza Aruska de Souza Santos, William M de Souza, Rogerio J Barbosa, Lewis F Buss, Alfredo Mendrone, Cesar de Almeida-Neto, Suzete C Ferreira, Nanci A Salles, Izabel Marcilio, Chieh-Hsi Wu, Nelson Gouveia, Vitor H Nascimento, Ester C Sabino, Nuno R Faria, and Jane P Messina. Higher risk of death from COVID-19 in low-income and non-white populations of São Paulo, Brazil. *BMJ Glob. Health*, 6(4):e004959, apr 2021.
- [29] Ezekiel J. Emanuel, Govind Persad, Adam Kern, Allen Buchanan, Cécile Fabre, Daniel Halliday, Joseph Heath, Lisa Herzog, R. J. Leland, Ephrem T. Lemango, Florencia Luna, Matthew S. McCoy, Ole F. Norheim, Trygve Ottersen, G. Owen Schaefer, Kok-Chor Tan, Christopher Heath Wellman, Jonathan Wolff, and Henry S. Richardson. An ethical framework for global vaccine allocation. *Science*, 369(6509):1309–1312, sep 2020.

- [30] Caroline Buckee, Abdisalan Noor, and Lisa Sattenspiel. Thinking clearly about social aspects of infectious disease transmission. *Nature*, 595(7866):205–213, jun 2021.
- [31] Marcia C. Castro and Burton Singer. Prioritizing COVID-19 vaccination by age. *PNAS*, 118(15):e2103700118, mar 2021.
- [32] Giulia Giordano, Marta Colaneri, Alessandro Di Filippo, Franco Blanchini, Paolo Bolzern, Giuseppe De Nicolao, Paolo Sacchi, Patrizio Colaneri, and Raffaele Bruno. Modeling vaccination rollouts, SARS-CoV-2 variants and the requirement for non-pharmaceutical interventions in Italy. *Nat. Med.*, 27(6):993–998, apr 2021.
- [33] Kate M. Bubar, Kyle Reinholt, Stephen M. Kissler, Marc Lipsitch, Sarah Cobey, Yonatan H. Grad, and Daniel B. Larremore. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. *Science*, 371(6532):916–921, jan 2021.
- [34] Jack H. Buckner, Gerardo Chowell, and Michael R. Springborn. Optimal dynamic prioritization of scarce COVID-19 vaccines. *MedRxiv*, sep 2020.
- [35] Jeta Molla, Alejandro Ponce de León Chávez, Takayuki Hiraoka, Tapio Ala-Nissila, Mikko Kivelä, and Lasse Leskelä. Adaptive and optimized COVID-19 vaccination strategies across geographical regions and age groups. *ArXiv*, May 2022.
- [36] Oren Milman, Idan Yelin, Noga Aharony, Rachel Katz, Esma Herzal, Amir Ben-Tov, Jacob Kuint, Sivan Gazit, Gabriel Chodick, Tal Patalon, and Roy Kishony. Community-level evidence for SARS-CoV-2 vaccine protection of unvaccinated individuals. *Nat. Med.*, jun 2021.
- [37] Roberto Pastor-Barriuso, Beatriz Pérez-Gómez, Miguel A Hernán, Mayte Pérez-Olmeda, Raquel Yotti, Jesús Oteo-Iglesias, Jose L Sanmartín, Inmaculada León-Gómez, Aurora Fernández-García, Pablo Fernández-Navarro, Israel Cruz, Mariano Martín, Concepción Delgado-Sanz, Nerea Fernández de Larrea, Jose León Paniagua, Juan F Muñoz-Montalvo, Faustino Blanco, Amparo Larrauri, and Marina Pollán. Infection fatality risk for SARS-CoV-2 in community dwelling population of Spain: nationwide seroepidemiological study. *BMJ*, page m4509, nov 2020.
- [38] John P A Ioannidis. Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bull. World Health Organ.*, 99(1):19–33F, oct 2020.
- [39] Smriti Mallapaty. How deadly is the coronavirus? scientists are close to an answer. *Nature*, 582(7813):467–468, jun 2020.
- [40] Isabelle Ribeiro Barbosa, Maria Helena Rodrigues Galvão, Talita Araújo de Souza, Sávio Marcelino Gomes, Arthur de Almeida Medeiros, and Kenio Costa de Lima. Incidence of and mortality from COVID-19 in the older brazilian population and

- its relationship with contextual indicators: an ecological study. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.*, 23(1), 2020.
- [41] Marcia C Castro, Susie Gurzenda, Eduardo Marques Macário, and Giovanny Vinícius A França. Characteristics, outcomes and risk factors for mortality of 522 167 patients hospitalised with COVID-19 in Brazil: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 11(5):e049089, may 2021.
- [42] Piero Poletti, Marcello Tirani, Danilo Cereda, Filippo Trentini, Giorgio Guzzetta, Valentina Marziano, Sabrina Buoro, Simona Riboli, Lucia Crottoni, Raffaella Piccarreta, Alessandra Piatti, Giacomo Grasselli, Alessia Melegaro, Maria Gramegna, Marco Ajelli, and Stefano Merler. Age-specific SARS-CoV-2 infection fatality ratio and associated risk factors, Italy, February to April 2020. *Eurosurveillance*, 25(31), aug 2020.
- [43] Andrew T. Levin, William P. Hanage, Nana Owusu-Boaitey, Kensington B. Cochran, Seamus P. Walsh, and Gideon Meyerowitz-Katz. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur. J. Epidemiol.*, 35(12):1123–1138, dec 2020.
- [44] Robert Verity, Lucy C Okell, Ilaria Dorigatti, Peter Winskill, Charles Whittaker, Natsuko Imai, Gina Cuomo-Dannenburg, Hayley Thompson, Patrick G T Walker, Han Fu, Amy Dighe, Jamie T Griffin, Marc Baguelin, Sangeeta Bhatia, Adhiratha Boonyasiri, Anne Cori, Zulma Cucunubá, Rich FitzJohn, Katy Gaythorpe, Will Green, Arran Hamlet, Wes Hinsley, Daniel Laydon, Gemma Nedjati-Gilani, Steven Riley, Sabine van Elsland, Erik Volz, Haowei Wang, Yuanrong Wang, Xiaoyue Xi, Christl A Donnelly, Azra C Ghani, and Neil M Ferguson. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 20(6):669–677, jun 2020.
- [45] Centers for Disease Control, Prevention, et al. Estimated influenza illnesses, medical visits, hospitalizations, and deaths in the United States—2018–2019 influenza season, 2020.
- [46] Nicholas G. Davies, Petra Klepac, Yang Liu, Kiesha Prem, Mark Jit, Carl A. B. Pearson, Billy J. Quilty, Adam J. Kucharski, Hamish Gibbs, Samuel Clifford, Amy Gimma, Kevin van Zandvoort, James D. Munday, Charlie Diamond, W. John Edmunds, Rein M. G. J. Houben, Joel Hellewell, Timothy W. Russell, Sam Abbott, Sebastian Funk, Nikos I. Bosse, Yueqian Fiona Sun, Stefan Flasche, Alicia Rosello, Christopher I. Jarvis, and Rosalind M. Eggo and. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat. Med.*, 26(8):1205–1211, jun 2020.

- [47] Kaitlyn E. Johnson, Michael Lachmann, Madison Stoddard, Remy Pasco, Spencer J. Fox, Lauren Ancel Meyers, and Arijit Chakravarty. Detecting in-school transmission of SARS-CoV-2 from case ratios and documented clusters. *MedRxiv*, apr 2021.
- [48] Muge Cevik and Stefan D. Baral. Networks of SARS-CoV-2 transmission. *Science*, 373(6551):162–163, jul 2021.
- [49] Joshua M. Epstein, Erez Hatna, and Jennifer Crodelle. Coupled contagion: A two-fears epidemic model. *ArXiv*, February 2021.
- [50] Guilherme S. Costa, Wesley Cota, and Silvio C. Ferreira. Outbreak diversity in epidemic waves propagating through distinct geographical scales. *Physical Review Research*, 2(4):043306, dec 2020.
- [51] Wesley Cota, David Soriano-Paños, A Arenas, Silvio C Ferreira, and Jesús Gómez-Gardeñes. Infectious disease dynamics in metapopulations with heterogeneous transmission and recurrent mobility. *New Journal of Physics*, 23(7):073019, jul 2021.
- [52] Alex Arenas, Wesley Cota, Jesús Gómez-Gardeñes, Sergio Gómez, Clara Granell, Joan T. Matamalas, David Soriano-Paños, and Benjamin Steinegger. Modeling the spatiotemporal epidemic spreading of COVID-19 and the impact of mobility and social distancing interventions. *Physical Review X*, 10(4):041055, dec 2020.
- [53] Kiesha Prem, Alex R. Cook, and Mark Jit. Projecting social contact matrices in 152 countries using contact surveys and demographic data. *PLOS Comput. Biol.*, 13(9):e1005697, sep 2017.
- [54] Zhen Wang, Chris T. Bauch, Samit Bhattacharyya, Alberto d'Onofrio, Piero Manfredi, Matjaž Perc, Nicola Perra, Marcel Salathé, and Dawei Zhao. Statistical physics of vaccination. *Physics Reports*, 664:1–113, dec 2016.
- [55] Arthur Schlenburg, Wesley Cota, Guilherme S. Costa, and Silvio C. Ferreira. Effects of infection fatality ratio and social contact matrices on vaccine prioritization strategies. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 32(9):093102, 2022.
- [56] R.M. Anderson and R.M. May. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. OUP Oxford, 1992.
- [57] Jorge Dagnino. What was the plague of Athens? *Revista chilena de infectología : órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*, 28:374–80, 08 2011.
- [58] Joffre Marcondes de Rezende. *À sombra do Plátano : crônicas de história da medicina*. SciELO Books - Editora Fap-Unifesp, Brazil, 2009.

- [59] Francis J. Brooks. Revising the conquest of Mexico: smallpox sources and populations. *Journal of Interdisciplinary History*, 24:1, 1993.
- [60] Linda Bryder. Britain and the 1918–19 Influenza Pandemic: A Dark Epilogue. *Social History of Medicine*, 20(2):411–412, 08 2007.
- [61] Edições Melhoramentos. *Michaelis dicionário escolar língua portuguesa*. Dicionários Michaelis. Melhoramentos, 2002.
- [62] Beate M. Crossley, Richard E. Mock, Scott A. Callison, and Sharon K. Hietala. Identification and characterization of a novel alpaca respiratory coronavirus most closely related to the human coronavirus 229e. *Viruses*, 4(12):3689–3700, 2012.
- [63] Ben Hu, Xingyi Ge, Lin-Fa Wang, and Zhengli Shi. Bat origin of human coronaviruses. *Virology Journal*, 12(1), 2015.
- [64] Peng Zhou, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang, Ben Hu, Lei Zhang, Wei Zhang, Hao-Rui Si, Yan Zhu, Bei Li, Chao-Lin Huang, Hui-Dong Chen, Jing Chen, Yun Luo, Hua Guo, Ren-Di Jiang, Mei-Qin Liu, Ying Chen, Xu-Rui Shen, Xi Wang, Xiao-Shuang Zheng, Kai Zhao, Quan-Jiao Chen, Fei Deng, Lin-Lin Liu, Bing Yan, Fa-Xian Zhan, Yan-Yi Wang, Geng-Fu Xiao, and Zheng-Li Shi. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 2020.
- [65] Worldometers.info. Worldometer. <https://www.worldometers.info/>, 2004.
- [66] Betsy McKay, Jennifer Calfas, and Talal Ansari. Coronavirus declared pandemic by World Health Organization, 2020.
- [67] Tomasz R. Sosnowski. Inhaled aerosols: Their role in COVID-19 transmission, including biophysical interactions in the lungs. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 54:101451, 2021.
- [68] Ben Hu, Hua Guo, Peng Zhou, and Zheng-Li Shi. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 2021.
- [69] Diana Buitrago-Garcia, Dianne Egli-Gany, Michel J. Counotte, Stefanie Hossmann, Hira Imeri, Aziz Mert Ipekci, Georgia Salanti, and Nicola Low. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine*, 17(9):e1003346, sep 2020.
- [70] Rahul Subramanian, Qixin He, and Mercedes Pascual. Quantifying asymptomatic infection and transmission of COVID-19 in new york city using observed cases, serology, and testing capacity. *PNAS*, 118(9):e2019716118, feb 2021.

- [71] Kristian Soltesz, Fredrik Gustafsson, Toomas Timpka, Joakim Jaldén, Carl Jidling, Albin Heimerson, Thomas B. Schön, Armin Spreco, Joakim Ekberg, Örjan Dahls-tröm, Fredrik Bagge Carlson, Anna Jöud, and Bo Bernhardsson. The effect of inter-ventions on COVID-19. *Nature*, 588(7839), 2020.
- [72] Andrew J. Pollard and Else M. Bijker. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology*, 21(2), 2021.
- [73] Nature Milestones in Vaccines. The origins of vaccination. <https://www.nature.com/articles/d42859-020-00006-7>, 2020.
- [74] Marc A. Strassburg. The global eradication of smallpox. *American Journal of Infec-tion Control*, 10(2):53–59, 1982.
- [75] Wen-Hsiang Chen, Ulrich Strych, Peter J. Hotez, and Maria Elena Bottazzi. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview. *Current Tropical Medicine Reports*, 7(2):61–64, 2020.
- [76] Pauline van den Driessche. Reproduction numbers of infectious disease models. *In-fectious Disease Modelling*, 2(3):288–303, 2017.
- [77] Klaus Dietz and J.A.P. Heesterbeek. Daniel Bernoulli’s epidemiological model revi-sited. *Mathematical Biosciences*, 180(1):1–21, 2002.
- [78] Kermack William Ogilvy and McKendrick A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. Lond. A*, 115:700–721, 1927.
- [79] L. Billard, G. F. Medley, and R. M Anderson. *Stochastic Processes in Epidemic Theory*. Springer Berlin Heidelberg, 1990.
- [80] Maia Martcheva. *An Introduction to Mathematical Epidemiology*. Springer New York, NY, 2015.
- [81] Matan Levine-Tiefenbrun, Idan Yelin, Rachel Katz, Esmá Herzal, Ziv Golan, Licita Schreiber, Tamar Wolf, Varda Nadler, Amir Ben-Tov, Jacob Kuint, Sivan Gazit, Tal Patalon, Gabriel Chodick, and Roy Kishony. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nature Medicine*, 27(5), aug 2021.
- [82] Joël Mossong, Niel Hens, Mark Jit, Philippe Beutels, Kari Auranen, Rafael Miko-lajczyk, Marco Massari, Stefania Salmaso, Gianpaolo Scalia Tomba, Jacco Wallinga, Janneke Heijne, Malgorzata Sadkowska-Todys, Magdalena Rosinska, and W. John Edmunds. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLOS Medicine*, 5(3):1–1, 03 2008.

- [83] J. Medlock and A. P. Galvani. Optimizing influenza vaccine distribution. *Science*, 325(5948):1705–1708, aug 2009.
- [84] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, editor. *Projeções da população: Brasil e unidades da Federação, revisão 2018*. Number volume 40 in Séries Relatórios metodológicos. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Rio de Janeiro, 2a edição edition, 2018.
- [85] United Nations. World Population Prospects 2019. *Department of Economic and Social Affairs, Population Division*, 2019.
- [86] Thiago Cerqueira-Silva, Vinicius de Araújo Oliveira, Viviane S. Boaventura, Julia M. Pescarini, Juracy Bertoldo Júnior, Tales Mota Machado, Renzo Flores-Ortiz, Gerson O. Penna, Maria Yury Ichihara, Jacson Venâncio de Barros, Mauricio L. Barreto, Guilherme Loureiro Werneck, and Manoel Barral-Netto. Influence of age on the effectiveness and duration of protection of vaxzevria and coronavac vaccines: A population-based study. *The Lancet Regional Health - Americas*, 6:100154, 2022.
- [87] Qun Li, Xuhua Guan, Peng Wu, Xiaoye Wang, Lei Zhou, Yeqing Tong, Ruiqi Ren, Kathy S.M. Leung, Eric H.Y. Lau, Jessica Y. Wong, Xuesen Xing, Nijuan Xiang, Yang Wu, Chao Li, Qi Chen, Dan Li, Tian Liu, Jing Zhao, Man Liu, Wenxiao Tu, Chuding Chen, Lianmei Jin, Rui Yang, Qi Wang, Suhua Zhou, Rui Wang, Hui Liu, Yinbo Luo, Yuan Liu, Ge Shao, Huan Li, Zhongfa Tao, Yang Yang, Zhiqiang Deng, Boxi Liu, Zhitao Ma, Yanping Zhang, Guoqing Shi, Tommy T.Y. Lam, Joseph T. Wu, George F. Gao, Benjamin J. Cowling, Bo Yang, Gabriel M. Leung, and Zijian Feng. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 382(13):1199–1207, mar 2020.
- [88] Sheng Zhang, MengYuan Diao, Wenbo Yu, Lei Pei, Zhaofen Lin, and Dechang Chen. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the diamond princess cruise ship: A data-driven analysis. *Int. J. Infect. Dis.*, 93:201–204, apr 2020.
- [89] Ruiyun Li, Sen Pei, Bin Chen, Yimeng Song, Tao Zhang, Wan Yang, and Jeffrey Shaman. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*, 368(6490):489–493, mar 2020.
- [90] Steven Sanche, Yen Ting Lin, Chonggang Xu, Ethan Romero-Severson, Nick Hengartner, and Ruian Ke. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerging Infect. Dis.*, 26(7):1470–1477, jul 2020.
- [91] Jonathan M. Read, Jessica R. E. Bridgen, Derek A. T. Cummings, Antonia Ho, and Chris P. Jewell. Novel coronavirus 2019-nCoV (COVID-19): early estimation

- of epidemiological parameters and epidemic size estimates. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 376(1829):20200265, may 2021.
- [92] Leon Danon, Ellen Brooks-Pollock, Mick Bailey, and Matt Keeling. A spatial model of COVID-19 transmission in England and Wales: early spread, peak timing and the impact of seasonality. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 376(1829):20200272, may 2021.
- [93] Gabriel Chodick, Lilac Tene, Tal Patalon, Sivan Gazit, Amir Ben Tov, Dani Cohen, and Khitam Muhsen. The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence. *MedRxiv*, jan 2021.
- [94] Benjamin F. Maier, Angelique Burdinski, Annika H. Rose, Frank Schlosser, David Hinrichs, Cornelia Betsch, Lars Korn, Philipp Sprengholz, Michael Meyer-Hermann, Tanmay Mitra, Karl Lauterbach, and Dirk Brockmann. Potential benefits of delaying the second mRNA COVID-19 vaccine dose. *ArXiv*, February 2021.
- [95] Llanos Bernardeau-Serra, Agathe Nguyen-Huynh, Lara Sponagel, Nathalia Sernizon Guimarães, Raphael Augusto Teixeira de Aguiar, and Milena Soriano Marcolino. The covid-19 vaccination strategy in brazil—a case study. *Epidemiologia*, 2(3):338–359, 2021.