

Análise de curvas epidêmicas da Covid-19 via modelos generalizados de crescimento: Estudo de caso para as cidades de Recife e Teresina

Analysis of Covid-19 epidemic curves via generalized growth models: Case study for the cities of Recife and Teresina

Giovani L. Vasconcelos ¹, Gerson C. Duarte-Filho ², Arthur A. Brum ³, Raydonal Ospina ⁴, Francisco A. G. Almeida ⁵, Antônio M. S. Macêdo ⁶

Resumo: Introdução: A pandemia da Covid-19 é uma das maiores crises de saúde pública que o mundo já enfrentou. Nesse contexto, é importante ter modelos eficazes para descrever os diferentes estágios da evolução da epidemia, a fim de orientar as autoridades competentes na adoção de políticas públicas para o enfrentamento da mesma. **Objetivo:** Apresentar uma análise de curvas epidêmicas com base em modelos fenomenológicos de crescimento, tomando como exemplo as curvas acumuladas de casos confirmados de infecção pelo novo coronavírus (Sars-Cov-2) e de óbitos atribuídos à doença (Covid-19) causada pelo vírus, para as cidades do Recife e Teresina. **Métodos:** Foram utilizados o modelo generalizado de Richards e o modelo de crescimento generalizado para fazer o ajuste numérico das respectivas curvas empíricas. **Resultados:** Verificou-se que os modelos utilizados descrevem muito bem as curvas empíricas em que foram testados. Em particular, o modelo generalizado de Richards é capaz de identificar com razoável confiabilidade o surgimento do ponto de inflexão nas curvas acumuladas, o qual corresponde ao ponto de máximo das respectivas curvas diárias. Apresenta-se ainda uma breve discussão sobre a relação entre os parâmetros obtidos no ajuste do modelo e as medidas de mitigação adotadas para retardar a propagação da Covid-19 em cada um dos municípios considerados. **Conclusões:** O modelo generalizado de Richards mostrou-se bastante eficaz para descrever curvas epidêmicas da Covid-19 e estimar parâmetros epidemiológicos importantes, como o pico das curvas de casos e óbitos diários, permitindo assim realizar de modo prático e eficiente o monitoramento da evolução da epidemia.

Palavras-chave: Covid-19, Modelos epidemiológicos, Modelos de crescimento, Políticas de saúde pública

¹Departamento de Física, Universidade Federal do Paraná, 81531-990 Curitiba, Brazil {giovani.vasconcelos@ufpr.br}. ORCID: <<https://orcid.org/0000-0001-6609-5960>>

²Departamento de Física, Universidade Federal de Sergipe, 49100-000 São Cristóvão, Brazil {gcdf@uufs.br}. ORCID: <<https://orcid.org/0000-0003-4975-4981>>

³Departamento de Física, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-901 Recife, Brazil {arthurbrum@df.ufpe.br}. ORCID: <<https://orcid.org/0000-0002-2843-042X>>

⁴Departamento de Estatística, CASTLab, Universidade Federal de Pernambuco, 50740-540 Recife, Brazil {raydonal@de.ufpe.br}. ORCID: <<https://orcid.org/0000-0002-9884-9090>>

⁵Departamento de Física, Universidade Federal de Sergipe, 49100-000 São Cristóvão, Brazil {falmeida@uufs.br}. ORCID: <<https://orcid.org/0000-0002-9884-9090>>

⁶Departamento de Física, Universidade Federal de Pernambuco, 50670-901 Recife, Brazil {antonio.smacedo@ufpe.br}. ORCID: <<https://orcid.org/0000-0002-4522-031X>>

Abstract: Introduction: *The Covid-19 pandemic is one of the biggest public health crises the world has ever faced. In this context, it is important to have effective models to describe the different stages of the epidemic's evolution in order to guide the authorities in taking appropriate measures to fight the disease. Objective:* *To present an analysis of epidemic curves of Covid-19 based on phenomenological growth models, with applications to the curves for the cumulative numbers of confirmed cases of infection by the novel coronavirus (Sars-Cov-2) and deaths attributed to the disease (Covid-19) caused by the virus, for the Brazilian cities of Recife and Teresina. Methods:* *The Richards generalized model and the generalized growth model were used to make the numerical fits of the respective empirical curves. Results:* *The models used described very well the empirical curves against which they were tested. In particular, the generalized Richards model was able to identify the appearance of the inflexion point in the cumulative curves, which in turn represents the peak of the respective daily curves. A brief discussion is also presented on the relationship between the fitting parameters obtained from the model and the mitigation measures adopted in each of the municipalities considered. Conclusions:* *The generalized Richards model proved to be very effective in describing epidemic curves of Covid-19 and estimating important epidemiological parameters, such as the time of the peak of the curve for daily cases and deaths, thus allowing a practical and efficient monitoring of the epidemic evolution.*

Keywords: *Covid-19, Epidemiological models, Growth model, Public health policies*

INTRODUÇÃO

A pandemia da Covid-19 é uma das maiores crises de saúde pública que o mundo já enfrentou. Desde o primeiro caso de infecção pelo novo coronavírus (Sars-Cov-2), que causa a Covid-19, em Wuhan, China, em dezembro de 2019, o vírus já se espalhou por praticamente todos os países do planeta. Até o momento da escrita deste artigo, o mundo já ultrapassou a triste marca de 350 mil mortes por Covid-19. No Brasil, a infecção pelo Sars-Cov-2 foi primeiramente confirmada na cidade de São Paulo em 26 de fevereiro de 2020. Desde então, a epidemia se alastrou pelo país, o que obrigou vários estados e municípios brasileiros a adotarem medidas de isolamento social e outras medidas de mitigação, para conter a propagação do vírus. Nesse contexto, é importante conhecer o estágio da epidemia em cada local afetado, sobretudo naqueles em que há um grande incidência da doença ou onde há grande risco para tal, a fim de orientar as autoridades sanitárias e governamentais na adoção de medidas de combate à epidemia. O uso de modelos matemáticos é uma importante ferramenta para isso, pois os modelos permitem fazer um acompanhamento da dinâmica da epidemia e projetar possíveis cenários para sua evolução.

De modo simplificado, podemos dizer que a curva epidêmica para o número acumulado de casos (ou de óbitos), em função do tempo, apresenta três regiões distintas, a saber: i) uma fase inicial de crescimento rápido; ii) uma região intermediária, onde a curva cresce aproximadamente de modo linear; e iii) uma parte final, quando a taxa de crescimento diminui e a curva tende a um platô de saturação; vide Fig. 1. Na fase inicial, tipicamente verifica-se um crescimento exponencial da curva epidêmica, a partir de um valor inicial C_0 , que representa o número de casos (óbitos) observados no primeiro dia em que um caso (óbito) foi registrado. Essa subida exponencial é caracterizada por uma taxa r de crescimento. Contudo, quando medidas de mitigação são adotadas no início da epidemia, é possível que esse crescimento dê-se de forma *sub-exponencial*, ou seja, mais lento que o crescimento exponencial. A possibilidade de um crescimento sub-exponencial pode ser caracterizada através de um parâmetro q , que interpola entre o regime linear ($q = 0$) e o regime exponencial ($q = 1$), de modo que para valores de q no intervalo $0 < q < 1$ verifica-se o crescimento sub-exponencial.

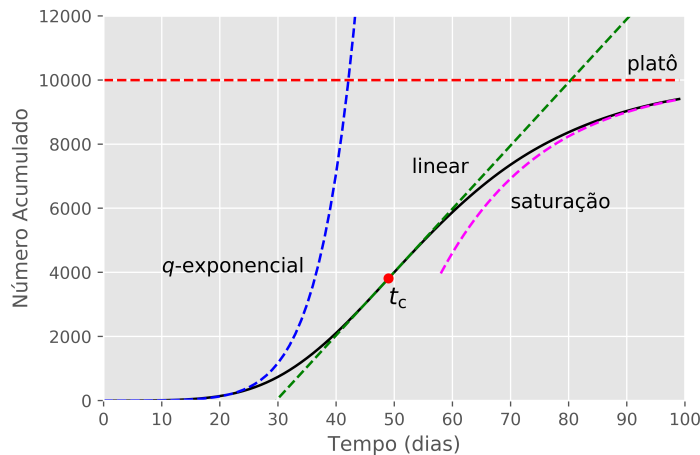


Figura 1: Esboço qualitativo da curva epidêmica (preto) para o número acumulado de casos, com indicação de suas diferentes ‘fases’. O círculo vermelho indica o ponto de inflexão da curva

Na sua região intermediária, a curva epidêmica apresenta um *ponto de inflexão*, aqui denotado por t_c (vide Fig. 1), que corresponde ao instante de tempo em que a taxa de crescimento atinge seu valor máximo e, portanto, passa a decrescer a partir de então. A porção final da curva, após o ponto de inflexão, pode ser caracterizada por um parâmetro α que controla a rapidez com que a curva epidêmica se afasta da tendência linear e “se dobra” em direção do platô. O valor do platô, aqui denotado pelo parâmetro K , representa o número total de casos (ou óbitos) no final da epidemia.

Da discussão qualitativa acima, vemos que uma curva epidêmica pode ser genericamente caracterizada por cinco parâmetros: (r, q, α, K, C_0) . No Apêndice apresentamos um modelo matemático de crescimento, conhecido como modelo generalizado de Richards (MGR), que descreve a curva epidêmica através desses cinco parâmetros. Modelos fenomenológicos de crescimento, como o modelo de Richards [1, 2, 3] e sua versão generalizada [4, 5], têm sido largamente usados para descrever várias epidemias, como Zika [6], influenza [7] e mais recentemente a Covid-19 [8, 9]. O MGR, em particular, pode ser considerado como o modelo matemático mais simples que contempla os cinco parâmetros acima, tendo sido aplicado com sucesso recentemente a dados da Covid-19 da China [8]. (É possível estabelecer, em certos casos, uma relação entre os parâmetros dos modelos de crescimento e os parâmetros epidemiológicos relacionados a modelos compartimentais do tipo SIR—suscetível-infectado-recuperado—, mas essa discussão está além dos propósitos do presente artigo [10].)

O MGR tem ainda a vantagem de possuir uma fórmula matemática exata para a curva epidêmica $C(t; r, q, \alpha, K, C_0)$, onde a variável C representa o número total de casos (ou óbitos) em um dado tempo t . Ao melhor do nosso conhecimento, essa solução exata do MGR não era conhecida na literatura, sendo reportada aqui pela primeira vez. Uma solução em série de potências e uma solução explícita para o caso particular $q = 2/3$ e $\alpha = 1/3$ podem ser encontradas na Ref. [4]. No entanto, vale ressaltar que uma solução geral explícita para q e α arbitrários não era conhecida. Aplicações anteriores do MGR baseavam-se essencialmente na integração numérica da equação diferencial ordinária que descreve o modelo; vide Apêndice. A solução exata do MGR, embora envolva certas funções especiais, pode ser facilmente implementada no computador. Isso permite fazer, de modo rápido e eficiente, o ajuste da curva teórica para um conjunto de dados empíricos de interesse e assim determinar os parâmetros (r, q, α, K, C_0) que melhor descrevem esses dados. Com o conhecimento desses parâmetros, podemos determinar também o ponto de inflexão t_c da curva epidêmica.

Vale lembrar que a derivada, dC/dt , da curva acumulada corresponde ao número diário de casos (ou óbitos). Isso nos permite obter uma previsão teórica para o comportamento da curva diária, a partir do ajuste do modelo para a curva acumulada. Em particular, o ponto de inflexão, t_c , da curva acumulada corresponde ao chamado “pico da curva” diária. Vê-se, portanto, que t_c é um parâmetro importante para determinar o estágio de uma epidemia que ainda está em evolução. Por exemplo, se a curva empírica já tiver ultrapassado o ponto de inflexão t_c , isso significa que o número diário de novos casos (ou óbitos) tende a decrescer a partir desse ponto, indicando por conseguinte que o pico da curva diária já teria ocorrido.

Em situações em que a curva empírica ainda não apresenta um ponto de inflexão, o MGR não se aplica. Nesses casos, pode-se usar uma versão simplificada do MGR, conhecido como modelo de crescimento generalizado (MCG) [6, 8], que descreve apenas o regime inicial de crescimento da epidemia. O MCG permite então calcular os parâmetros r e q que governam a região inicial da curva epidêmica, permitindo assim determinarmos a dinâmica de crescimento (se exponencial ou sub-exponencial) da respectiva curva. Em geral, um crescimento sub-exponencial pode ser visto como o resultado de estratégias de intervenção contra a epidemia, uma vez que se espera um crescimento exponencial na ausência de medidas de mitigação. De fato, essa associação entre medidas de intervenção e crescimento sub-exponencial foi recentemente verificado em dados da Covid-19 para China [11] e Brasil [9].

Neste artigo, vamos aplicar o MGR e o MCG para as curvas acumuladas de casos e de óbitos para as cidades do Recife e Teresina, com o objetivo de exemplificar o uso prático desses modelos e demonstrar a sua eficácia no ajuste das respectivas curvas empíricas. Esperamos, com o presente trabalho, despertar o interesse da comunidade científica e de autoridades sanitárias para esse tipo de modelagem matemática, que além de ser de fácil implementação computacional, permite fazer um acompanhamento confiável, e praticamente em tempo real, da dinâmica de epidemias de rápida evolução, como a Covid-19. Embora nós aqui nos restrinjamos a dois municípios, a aplicabilidade de modelos fenomenológicos, como o modelo de Richards e sua versão generalizada, a curvas epidêmicas da Covid-19 para populações maiores, como países e estados ou províncias, já foi amplamente demonstrada [8, 9, 12]. Não é objetivo, portanto, do presente trabalho fazer uma aplicação exaustiva do MGR a diferentes grupos populacionais, mas sim apresentar sua solução exata, discutir suas principais características e ilustrar sua eficácia.

MÉTODOS

ÁREA DE ESTUDO

Este estudo analisa dados da epidemia de Covid-19 para as cidades do Recife e de Teresina, ambas na região Nordeste do Brasil. Recife é a capital do estado de Pernambuco e possui uma população estimada (2019) de 1.645.727 pessoas, com uma densidade demográfica de 7534,17 hab/km². Teresina é a capital do estado do Piauí, possuindo uma população estimada (2019) de 864.845 pessoas e densidade demográfica de 621,30 hab/km². O Recife encontra-se na subregião litorânea (Zona da Mata) do Nordeste brasileiro, ao passo que Teresina está na subregião do Meio-Norte. Para testar o modelo aqui apresentado, escolhemos essas duas cidades que, embora possuam diferenças demográficas e sócio-econômicas, compartilham também semelhanças, uma vez que estão na mesma região geográfica do Brasil e possuem variáveis climáticas semelhantes (pelo menos quando comparadas a outras regiões do país). Isso permite uma comparação entre as respectivas curvas epidêmicas, sem a necessidade de usar variáveis que não são capturadas pelo modelo matemático.

DADOS

Neste estudo nós analisamos os números de casos confirmados de infecção pelo Sars-Cov-2 e de óbitos atribuídos à Covid-19 para as cidades do Recife e de Teresina. Os dados foram fornecidos pelas respectivas prefeituras municipais e correspondem a dados de domínio público anonimizado, sendo também divulgados em portais públicos (https://dados.seplag.pe.gov.br/apps/corona_dados.html e <http://www.painelCovid19teresina.pmt.pi.gov.br>). Os dados nos foram enviados em forma de tabelas contendo o número de novos casos confirmados e de óbitos, em função da data em que os resultados dos testes foram divulgados, para o primeiro conjunto de dados, e da data do óbito, para o segundo. A partir das tabelas originais, nós construímos as curvas acumuladas para os números totais de casos e óbitos, que foram os principais objetos de análise do presente estudo. Os dados aqui utilizados foram atualizados até o dia 26 de maio de 2020 para a cidade do Recife e até 29 de maio de 2020 para a cidade de Teresina.

MODELO MATEMÁTICO E ANÁLISE DOS DADOS

Para cada curva empírica acumulada, nós ajustamos a curva teórica $C(t; r, q, \alpha, K, C_0)$ prevista pelo modelo generalizado de Richards (MGR), conforme descrito na Eq. (3) do Apêndice. A depender do caso, a variável C pode denotar tanto o número acumulado de casos ou o número acumulado de óbitos até o tempo t , contado em dias a partir do dia em que o primeiro caso ou primeiro óbito foi registrado. Os parâmetros (r, q, α, K, C_0) do modelo foram brevemente descritos na introdução e estão formalmente definidos na Eq. (1) do Apêndice.

Embora o MGR seja conhecido há bastante tempo [4], nós apresentamos aqui uma solução exata do modelo, vide Eq. (3), que ao melhor do nosso conhecimento não havia sido reportada ainda na literatura. A existência de uma solução analítica facilita sobremaneira a aplicação do MGR, uma vez que possibilita sua implementação numérica de modo rápido e eficiente. Antes do conhecimento dessa solução exata, a solução do modelo tinha de ser obtida através da integração numérica da equação diferencial descrita em (1), o que dificultava a sua aplicação prática. Destacamos aqui que a solução exata apresentada em (3) é escrita em forma implícita, ou seja, t em função de C , e envolve uma função especial hipergeométrica. Isso, contudo, não apresenta maiores empecilhos numéricos, uma vez que, para um dado conjunto de parâmetros (r, q, α, K, C_0) , pode-se facilmente obter a curva t em função de C , com C variando de $C(0)$ a K , e depois fazer o gráfico dos pontos $(t(C), C)$ para obter a curva desejada.

Para cada uma das curvas empíricas acumuladas consideradas aqui, nós fizemos o ajuste da fórmula teórica $C(t; r, q, \alpha, K, C_0)$ descrita em (3) aos dados, ou seja, determinamos os parâmetros (r, q, α, K, C_0) que melhor descrevem a curva epidêmica em questão. A partir dos parâmetros de ajustes, calculamos também o ponto de inflexão t_c definido em (6). Entretanto, no caso da curva de óbitos para Teresina, o ponto de inflexão t_c gerado pelo MGR mostrou-se excessivo (ou seja, além do último ponto empírico), indicando que a curva epidêmica ainda está no regime de crescimento inicial, para o qual o MGR não é estatisticamente justificável. Nesse caso, aplicamos então o modelo de crescimento generalizado descrito na Eq. (8) do Apêndice, que possui uma solução analítica em termos de funções elementares, como mostrado em (9).

Para os respectivos ajustes, nós usamos o algoritmo de Levenberg-Marquardt para resolver o problema de otimização não-linear pelo método dos mínimos quadrados [13]. Os códigos computacionais para realizar os ajustes e confeccionar as figuras foram escritos na linguagem Python e encontram-se à disposição dos interessados no site fisica.ufpr.br/redecovid19 ou podem ser solicitados aos autores.

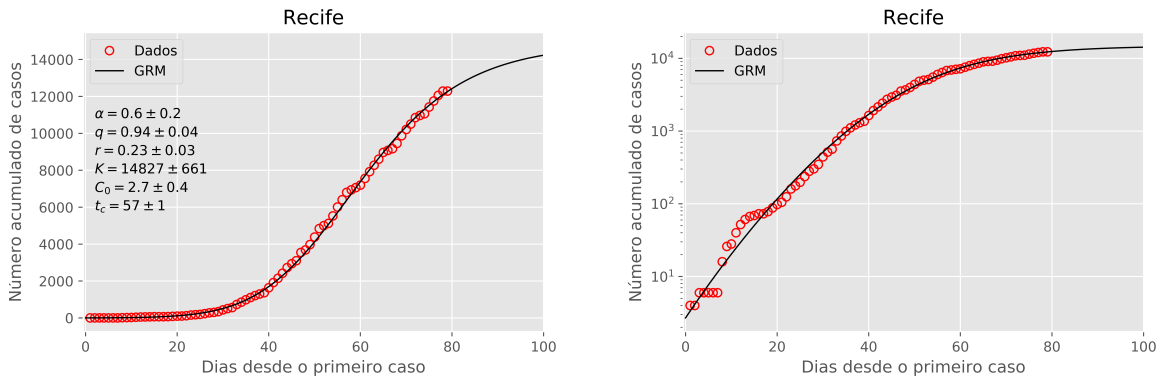


Figura 2: Número cumulativo de casos confirmados de infecção pelo Sars-Cov-2 na cidade do Recife. Os círculos vermelhos representam os dados e a curva preta é o ajuste pelo modelo generalizado de Richards. (a) Escala linear e (b) escala semilog.

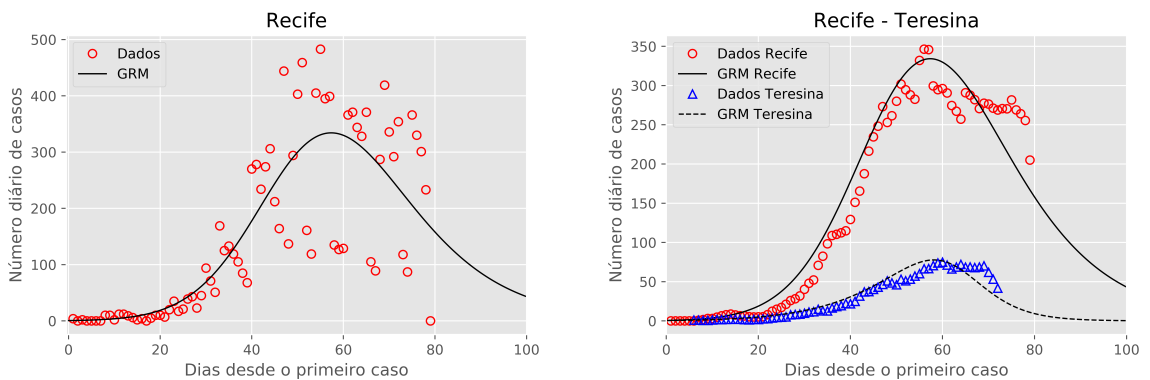


Figura 3: (a) Números diários de novos casos confirmados de infecção pelo Sars-Cov-2 na cidade do Recife, em função do tempo contado em dias a partir do primeiro caso; a curva preta representa a derivada da função teórica indicada pela linha contínua na Fig. 2. Em (b) mostramos os números de novos casos diários, após a realização de média móvel com um intervalo de sete dias, para a cidade do Recife (círculos vermelhos) e Teresina (triângulos azuis), juntamente com as respectivas derivadas das curvas teóricas para o número acumulado de casos mostradas nas Figs. 2 e 6.

RESULTADOS

Na Fig. 2 nós mostramos a curva acumulada de casos confirmados de infecção pelo Sars-Cov-2 para a cidade do Recife, em função do tempo contado em dias a partir o registro do primeiro caso (confirmado por teste), tanto em escala linear (a) quanto em escala semilogarítmica (b). Os círculos vermelhos representam os dados e a curva preta indica o ajuste pelo MRG. No *inset* da figura temos os respectivos parâmetros do fit. Em particular, o modelo prevê o ponto de inflexão da curva de casos para $t_c = 57$ dias após o primeiro caso, que corresponde ao dia 30/04/2020.

Na Fig. 3(a), mostramos os dados empíricos para o número diário de novos casos confirmados (círculos vermelhos) para a cidade do Recife. A curva preta nessa figura corresponde à derivada temporal, dC/dt , da curva mostrada na Fig. 2. Vê-se na Fig. 3(a) que há muita dispersão dos valores oficialmente

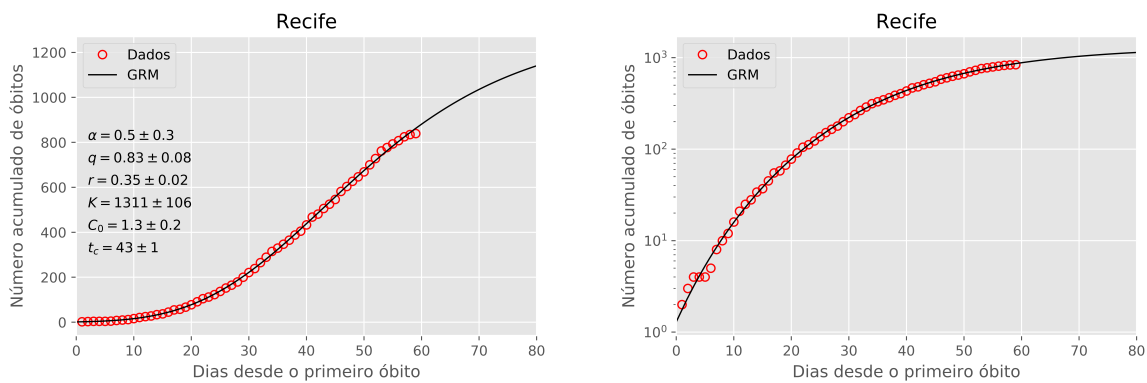


Figura 4: Número cumulativo de óbitos atribuídos à Covid-19 na cidade do Recife. Os círculos vermelhos representam os dados e a curva preta é o ajuste pelo modelo generalizado de Richards. (a) Escala linear e (b) escala semilog.

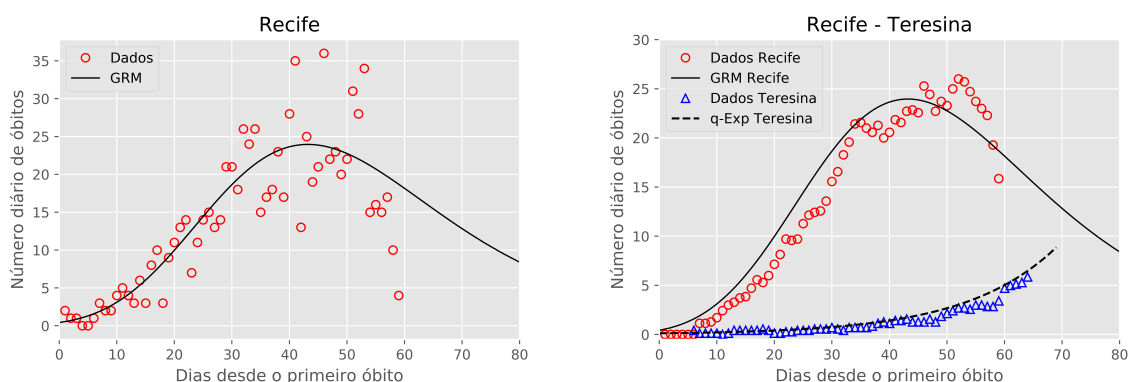


Figura 5: (a) Número diário de óbitos atribuídos à Covid-19 na cidade do Recife, em função do tempo contado em dias a partir do primeiro óbito; a curva preta representa a derivada da função teórica indicada pela linha contínua na Fig. 4. Em (b) mostramos os números diários de óbitos, após a realização de uma média móvel com intervalo de sete dias, para a cidade do Recife (círculos vermelhos) e Teresina (triângulos azuis), juntamente com as respectivas derivadas das curvas teóricas para o número acumulado de óbitos mostradas nas Figs. 4 e 7.

registrados para o número diário de novos casos, o que parece ser típico para esse tipo de medida, em função dos vários problemas com essa estatística, como demora para divulgação dos resultados dos testes, atraso na tabulação dos novos casos, etc. Contudo, apesar da flutuação nos dados, vemos que a curva teórica descreve bem a tendência dos dados. Para reduzir a flutuação nos valores diários é comum aplicar-se aos dados originais uma média móvel. Esse procedimento para o caso de uma média móvel com intervalo de sete dias é mostrado na parte superior da Fig. 3(b), onde os círculos indicam os valores promediados e a curva preta contínua é a derivada da curva acumulada de casos para o Recife; vide Fig. 2. Vemos que também nesse caso há uma boa concordância entre a curva teórica e a curva empírica ‘suavizada’. A realização de uma média móvel introduz, entretanto, incerteza adicional nos dados, uma vez que, por exemplo, valores elevados em um dado dia tendem a aumentar a média dos intervalos que incluem esse ponto. Isso provoca um deslocamento (avanço) temporal da curva empírica promediada, em relação à previsão teórica, como visto na Fig. 3(b).

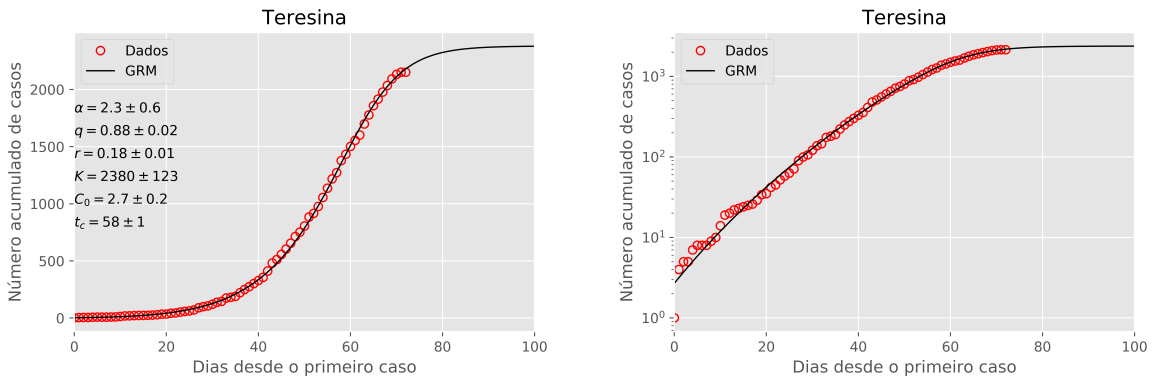


Figura 6: Número cumulativo de casos confirmados de infecção pelo Sars-Cov-2 na cidade de Teresina. Os círculos vermelhos representam os dados e a curva preta é o ajuste pelo modelo generalizado de Richards. (a) Escala linear e (b) escala semilog.

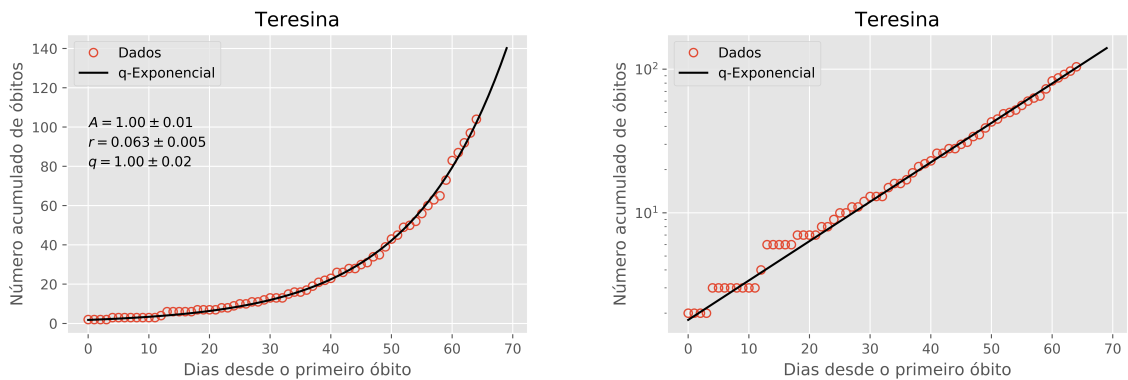


Figura 7: Número cumulativo de óbitos pela Covid-19 na cidade de Teresina. Os círculos vermelhos representam os dados e a curva preta é o ajuste pelo modelo de crescimento generalizado. (a) Escala linear e (b) escala semilog.

A Fig. 4 mostra a curva de fatalidades da Covid-19 para a cidade do Recife. Nessa figura representamos o número cumulativo de óbitos atribuídos à Covid-19, em função do tempo medido em termos de dias desde a primeira morte. Mais uma vez, os círculos vermelhos representam os dados e a curva preta indica o ajuste pelo MGR, com os respectivos parâmetros de ajuste indicados no *inset*. A concordância entre o modelo e os dados é, mais uma vez, muito boa. O ponto de inflexão da curva de óbitos do Recife aconteceu em $t_c = 43$ dias após o primeiro óbito, que corresponde à data de 06/05/2020.

Na Fig. 5(a) mostramos o número diário de óbitos (círculos vermelhos) para o Recife, juntamente com a derivada (curva preta) da curva teórica mostrada na Fig. 4. Vê-se mais uma vez que há muita dispersão dos valores diários de óbitos, por razões semelhantes àsquelas mencionadas acima para as flutuações diárias no número de casos. Apesar dessas flutuações, a curva teórica para óbitos diários descreve muito bem a tendência exibida pelos dados. Essa concordância é ainda melhor quando se considera a média móvel com intervalo de sete dias, como mostrado na curva preta contínua da Fig. 5(b). Note-se, contudo, que mais uma vez o procedimento de média móvel causa um deslocamento horizontal na curva empírica, em relação à curva teórica, como pode ser visto na Fig. 5(b).

Na Fig. 6 nós mostramos a curva acumulada de casos confirmados para a cidade de Teresina, tanto em escala linear (a) quanto em escala semilog (b), juntamente com o ajuste pelo MGR. Vemos mais uma vez que o ajuste teórico é muito bom. De forma análoga, apresentamos na Fig. 7 a curva acumulada de óbitos para Teresina. Nesse caso, entretanto, a curva empírica ainda não exhibe, de forma evidente, um ponto de inflexão, de modo que o MGR não é recomendado para esse caso. A tentativa de ajustar os dados com o MGR produz parâmetros não aceitáveis, como por exemplo um t_c cerca de 34% maior que a data do último dado empírico. Os dados empíricos foram então ajustados pela função q -exponencial dada em (9), que é a solução exata do modelo de crescimento generalizado (MCG), tendo resultado em $q = 1$. Ou seja, a curva de óbitos para Teresina ainda apresenta um crescimento puramente exponencial.

As curvas inferiores das Fig. 3(b) e Fig. 5(b) correspondem aos números diários, após média móvel com intervalo de sete dias, de casos e óbitos registrados em Teresina, respectivamente. Os dados empíricos para Teresina são indicados por triângulos azuis, e as curvas pretas tracejadas são as derivadas das curvas teóricas mostradas nas Figs. 6 e 7, respectivamente. Mais uma vez há uma boa concordância entre a previsão teórica, para os valores diários tanto de casos como de óbitos, e os dados empíricos. Vê-se nas curvas diárias para Teresina o mesmo efeito mencionado anteriormente, em que o procedimento de média móvel causa um deslocamento horizontal nas curvas empíricas. No caso de Teresina, contudo, em face dos baixos valores absolutos registrados, esse efeito de deslocamento é menor do que aquele observado para as curvas do Recife.

DISCUSSÃO

Vimos acima que o MGR descreve muito bem três das quatro curvas epidêmicas de Covid-19 consideradas no presente estudo. Em particular, o modelo sinaliza que as curvas de casos e óbitos para o Recife apresentam um ponto de inflexão nos dias 30/04/2020 e 06/05/2020, respectivamente. É interessante observar que há um atraso entre os pontos de inflexão das curva de óbitos e de casos de aproximadamente uma semana. Um atraso semelhante, da ordem de sete dias, entre as curvas de óbitos e de casos também foi observado em dados da China [14] e dos Estados Unidos [15]. Esses resultados anteriores e as observações semelhantes do presente estudo parecem sugerir que o valor do atraso entre as duas curvas parece não variar muito entre regiões. Entretanto, há que se reconhecer que há um elevado grau de sub-notificação nas estatísticas de casos confirmados, uma vez que uma grande parcela dos portadores do vírus são assintomáticos ou apresentam apenas sintomas leves [16], e portanto não serão incluídos nas estatísticas se não forem testados. Em outras palavras, a confiabilidade do número de casos confirmados como parâmetro para medir a real extensão da epidemia depende da política de testagem adotada em cada grupo populacional considerado.

No caso da curva de casos para Teresina, o MGR também apresentou um bom ajuste dos dados, tendo indicado um ponto de inflexão em $t_c = 58$ dias após o primeiro caso, que corresponde ao dia 15/05/2020. A curva de óbitos para Teresina, entretanto, não apresenta ainda (até a última data contemplada nesse estudo) uma evidência clara de um ponto de inflexão, razão pela qual o MRG não se aplica a essa curva. Foi usado então o MCG, que resultou um valor de $q = 1$, indicando um crescimento puramente exponencial. Nesse regime, observou-se ainda uma baixa taxa de crescimento, $r = 0.061$, do número de óbitos em Teresina, o que resultou conseqüentemente em valores absolutos de mortes bem mais baixos do que aqueles observados no Recife, cuja curva de óbitos apresentou $r = 0.35$ e $q = 0.83$ (obtidos pelo ajuste do MGR).

Acreditamos que essa diferença nos parâmetros r e q que descrevem o regime inicial das curvas de óbitos para Recife e Teresina tenha relação com as estratégias de mitigação adotadas pelos respectivos municípios. Primeiramente, vale lembrar que, em uma situação em que nenhuma medida de mitigação é

adotada, espera-se um crescimento exponencial, ou seja, $q = 1$, sendo a taxa r de crescimento um reflexo dos parâmetros epidemiológicos de cada situação. Por exemplo, espera-se que o parâmetro r do modelo de crescimento seja tanto maior quanto maior for a razão de reprodução básica, R_0 , da epidemia no grupo em questão. Intuitivamente, R_0 pode ser definido como o número esperado de infecções secundárias causadas por um indivíduo durante todo o período em que ele permanece infectado. Portanto, apenas quando $R_0 > 1$ é que o vírus se propaga na população susceptível e provoca a epidemia, sendo a ‘velocidade’ de propagação do vírus tanto maior quanto maior for R_0 ; logo um R_0 mais elevado leva a uma maior taxa de crescimento r do MGR. Por outro lado, medidas de mitigação adotadas no início da epidemia podem ser caracterizadas [9] através de alterações nos dois parâmetros do MGR que governam essa fase: seja i) diminuindo a taxa r , e assim retardando o crescimento da curva; ou ii) reduzindo o valor do parâmetro q , o que levaria a um crescimento subexponencial ($q < 1$).

Intervenções eficazes adotadas logo no início da epidemia podem resultar em um baixo r , o que tende a deter o crescimento da curva epidêmica, estendendo a fase exponencial e retardando, portanto, o aparecimento do ponto de inflexão na curva acumulada (e conseqüentemente do pico da curva diária). Ou seja, nesses casos, as intervenções tendem a “achatar a curva” diária. Isso parece ter acontecido, por exemplo, em Teresina, como pode ser visto nas curvas diárias de casos e óbitos mostradas nas Fig. 3(b) e Fig. 5(b). Por outro lado, se a dinâmica da epidemia resultar em um r mais alto, seja por falta de intervenções iniciais ou porque a epidemia espalhou-se mais rapidamente por outros fatores, o crescimento da curva será naturalmente mais acelerado, de modo que intervenções posteriores serão necessárias com o objetivo (em termos dos parâmetros do MGR) de produzir um $q < 1$ e assim reduzir o ritmo de crescimento da curva epidêmica. De fato, o regime sub-exponencial foi recentemente associado com medidas de mitigação tanto na China [11] como no Brasil [9]. Uma situação semelhante parece ter ocorrido no Recife, conforme argumentado acima. Em particular, vale notar que o primeiro caso de infecção por Sars-Cov2 no Recife foi confirmado em 05/03/2020, apenas uma semana após o feriado de Carnaval. Considerando que o Recife é um reconhecido destino de turistas nacionais e internacionais, sobretudo no período de Carnaval, as aglomerações típicas desse período podem ter contribuído para a aceleração inicial da epidemia, em comparação com o baixo ritmo de crescimento verificado em Teresina.

Com os dados usados nesse estudo não foi possível identificar um ponto de inflexão na curva de óbitos para Teresina. Deve-se, portanto, aguardar mais dados para que o MGR possa ser aplicado. Como mencionado acima, a tentativa de aplicar o MGR à curva de óbitos de Teresina resultou em um t_c cerca de 30% maior que o tempo do último ponto. Isso sugere, por outro lado, que essa inflexão possa estar próxima (ou mesmo já ter acontecido recentemente), sendo necessário contudo acumular mais dados para termos qualquer estimativa confiável nesse sentido. Essa situação de incerteza sobre a estimativa de parâmetros relevantes da epidemia, demonstra, por sua vez, a importância de termos um método eficaz (e simples de implementar) para monitorar continuamente a evolução de curvas epidêmicas, especialmente quando elas estão em estágio intermediário. Nessa situação, a epidemia pode estar prestes a apresentar (ou ter apresentado recentemente) uma mudança de comportamento em direção a um regime de decréscimo na velocidade de crescimento.

Vimos ainda que há um elevado grau de flutuação nos dados oficiais para os números diários de novos casos e de óbitos. A utilização de médias móveis, embora tenha a vantagem de ‘suavizar’ as curvas diárias, tende a acrescentar incertezas adicionais, as quais por sua vez devem ser levadas em conta em previsões baseadas em dados promediados. Nossas análises sugerem que nesses casos, quando há muito “ruído” nos dados diários, é preferível fazer a análise diretamente a partir das curvas acumuladas, onde o efeito relativo das flutuações torna-se bem menor.

CONCLUSÕES

Neste trabalho, nós aplicamos o modelo generalizado de Richards para descrever as curvas epidêmicas da Covid-19, referentes ao número acumulado de casos confirmados e de óbitos para as cidades do Recife e Teresina. O modelo mostrou-se bastante eficaz para ajustar as respectivas curvas empíricas. A partir dos parâmetros obtidos dos ajustes foi possível estimar parâmetros epidemiológicos importantes, como por exemplo o ponto de inflexão, t_c , das respectivas curvas. Esse ponto indica o momento em que as taxas diárias de novos casos e óbitos alcançaram seus respectivos máximos, de modo que partir desse ponto as curvas acumuladas tendem a caminhar na direção do platô, levando a uma estabilização (saturação) do número total de casos e óbitos. Para o Recife, os pontos de inflexão para os número de casos confirmado e de óbitos, determinados a partir do modelo, deram-se em 30 de abril de 2020 e 06 de maio de 2020, respectivamente. Para Teresina o ponto de inflexão da curva de casos aconteceu em 15 de maio de 2020. Entretanto, não se pode afirmar ainda quando se deu (ou dar-se-á) a inflexão para a curva de óbitos de Teresina, uma vez que a mesma ainda é melhor descrita (até a presente data) por um crescimento puramente exponencial. À medida que mais dados foram sendo acrescentados, espera-se uma melhor convergência do MGR, que constatará então a inflexão da referida curva.

Vale destacar que a presente análise está sujeita às limitações inerentes à modelagem de sistemas complexos em um cenário de ‘informação incompleta’, como é o caso da epidemia de Covid-19. Por exemplo, em face do tempo de incubação do vírus Sars-Cov-2, que em 99% dos casos não ultrapassa os 14 dias [17], os dados epidêmicos registrados em um dado instante de tempo tendem a refletir o padrão de infecção que existia na população nas duas semanas anteriores. Dito de maneira mais direta, analisar os dados atuais corresponde a olhar a epidemia “através do retrovisor”, com um alcance de tempo de 14 dias aproximadamente. Por outro lado, o uso de modelos matemáticos adequados permite-nos lançar um “olhar à frente” e prever, com alguma confiabilidade, o estágio atual da epidemia e sua possível evolução no futuro próximo.

Há que se ter em mente, contudo, que qualquer estimativa para um sistema em evolução (e sujeito a fatores imprevisíveis) deve ser tratada com cautela, pois tais estimativas pressupõem que o futuro seguirá a tendência atual, o que pode não ser necessariamente o caso. Por exemplo, se (e quando) as atuais medidas de contenção contra a propagação do vírus foram relaxadas e substituídas por outras, há que se monitorar com atenção a evolução da epidemia, pois o risco de novas infecções pode levar a um rápido crescimento da curva epidêmica, desviando-a da tendência de saturação indicada pelos dados atuais.

Esse ponto foi enfatizado pelo Diretor de Emergências da Organização Mundial de Saúde, Dr. Mike Ryan, quando em entrevista no dia 25 de maio de 2020 afirmou que “não podemos fazer suposições de que, só porque a doença está no caminho certo, agora ela vai continuar a descer” [18]. É necessário manter-se vigilante para evitar uma nova onda de infecções. O primeiro ministro japonês, Shinzo Abe, também manifestou-se na mesma linha, quando suspendeu em 25 de maio de 2020 o estado de emergência que vigorava no país desde 07 de abril de 2020 [18]. “Se baixarmos a guarda, a infecção se espalhará muito rapidamente... precisamos estar vigilantes”, disse Abe.

AGRADECIMENTOS

Esse trabalho foi apoiado em parte pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), através dos processos de bolsa de produtividade de N.^{os} 303772/2017-4 (GLV), 312612/2019-2 (AMSM) e 312612/2019-2 (RO). AAB agradece o apoio do CNPq através de bolsa de doutorado (processo 167348/2018-3). Os autores agradecem às Prefeituras Municipais do Recife e de Teresina pelo envio dos dados. GLV agradece a Firmino Soares-Filho e Augusto-Hildebaldo S. Oliveira

por relevantes discussões. Os autores declaram que não possuem qualquer conflito de interesse.

Colaboração da produção do artigo

Vasconcelos, Giovani Lopes: Conceituação (Igual), Curadoria de dados (Igual), Análise formal (Igual), Investigação (Igual), Metodologia (Igual), Administração de projeto (Igual), Supervisão (Igual), Validação (Igual), Visualização (Igual), Escrita - rascunho original (Igual), Escrita - revisão e edição (Igual)

Duarte-Filho, Gerson Cortês: Conceituação (Igual), Curadoria de dados (Igual), Análise formal (Igual), Investigação (Igual), Metodologia (Igual), Software (Igual), Supervisão (Igual), Validação (Igual), Visualização (Igual), Escrita - rascunho original (Igual), Escrita - revisão e edição (Igual)

Brum, Arthur Araújo: Curadoria de dados (Igual), Análise formal (Igual), Investigação (Igual), Software (Igual), Validação (Igual), Visualização (Igual)

Ospina, Raydonal: Conceituação (Igual), Curadoria de dados (Igual), Análise formal (Igual), Investigação (Igual), Metodologia (Igual), Supervisão (Igual), Validação (Igual), Visualização (Igual), Escrita - rascunho original (Igual), Escrita - revisão e edição (Igual)

Almeida, Francisco Assis Gois: Análise formal (Igual), Investigação (Igual), Metodologia (Igual), Supervisão (Igual), Validação (Igual), Escrita - rascunho original (Igual), Escrita - revisão e edição (Igual)

Macêdo, Antônio Murilo Santos: Conceituação (Igual), Curadoria de dados (Igual), Análise formal (Igual), Investigação (Igual), Metodologia (Igual), Administração de projeto (Igual), Supervisão (Igual), Validação (Igual), Visualização (Igual), Escrita - rascunho original (Igual), Escrita - revisão e edição (Igual)

APÊNDICE: MODELO GENERALIZADO DE RICHARDS

O modelo de crescimento generalizado de Richards (MGR) é definido pela seguinte equação diferencial ordinária (EDO) [2, 3]:

$$\frac{dC}{dt} = r [C(t)]^q \left(1 - \left(\frac{C(t)}{K} \right)^\alpha \right), \quad (1)$$

onde $C(t)$ é o número cumulativo de casos (ou óbitos) no instante de tempo t , r é a taxa de crescimento na fase inicial, $0 \leq q \leq 1$ é o parâmetro que permite interpolar entre crescimento linear ($q = 0$), sub-exponencial ($q < 1$) e exponencial ($q = 1$), K é o tamanho final da epidemia e α é o parâmetro que mede a assimetria da curva em relação à forma simétrica do modelo logístico padrão, que é recuperado para o caso de $q = \alpha = 1$. A EDO (1) deve ser complementada com a condição inicial

$$C(0) = C_0, \quad (2)$$

para um dado valor de C_0 .

A solução exata de (1) para $0 \leq q < 1$, sujeita à condição (2), pode ser escrita de forma implícita como

$$x^{1-q} {}_2F_1 \left(1, \frac{1-q}{\alpha}; 1 + \frac{1-q}{\alpha}; x^\alpha \right) = \frac{r(1-q)(t+t_i)}{K^{1-q}}, \quad (3)$$

onde

$$x = \frac{C(t)}{K} \quad (4)$$

e ${}_2F_1(a, b; c; x)$ é a função hipergeométrica de Gauss. O parâmetro t_i que aparece em (3) é determinado pela condição inicial C_0 através da relação:

$$t_i = \frac{C_0^{1-q}}{r(1-q)} {}_2F_1 \left(1, \frac{1-q}{\alpha}; 1 + \frac{1-q}{\alpha}; \frac{C_0^\alpha}{K^\alpha} \right). \quad (5)$$

Resolvendo-se numericamente a Eq. (3) para x em função de t (ou na verdade para t em função de x), pode-se obter a forma da curva teórica para $C(t; r, q, \alpha, K, C_0)$ prevista pelo MGR, onde denotamos explicitamente a dependência da solução do modelo com os respectivos parâmetros livres.

O ponto de inflexão, t_c , da curva $C(t)$ é definido como o instante de tempo no qual a segunda derivada é nula, ou seja, $\ddot{C}(t_c) = 0$, onde os pontos indicam derivada em relação ao tempo. Usando (3), encontramos

$$t_c = \frac{K^{1-q}}{r(1-q)} \left(\frac{q}{q+\alpha} \right)^{(1-q)/\alpha} {}_2F_1 \left(1, \frac{1-q}{\alpha}; 1 + \frac{1-q}{\alpha}; \frac{q}{q+\alpha} \right) - t_i. \quad (6)$$

Para $q = 1$ o modelo definido em (1) reduz-se ao modelo de Richards (MR), para o qual existe uma fórmula explícita em termos de funções elementares [9]:

$$C(t; r, \alpha, K, t_c) = \frac{K}{\{1 + \alpha \exp[-\alpha r(t - t_c)]\}^{1/\alpha}}. \quad (7)$$

Do ponto de vista prático, o MR pode ser usado como uma primeira tentativa de modelagem de uma dada curva epidêmica, por ser mais simples e possuir uma solução explícita (ao contrário da solução implícita do MGR). Se esse modelo ‘convergir’, ou seja, produzir um ajuste com parâmetros aceitáveis [9], recomenda-se então refazer o ajuste com o MGR para melhor capturar um possível crescimento subexponencial no início da curva epidêmica, caso exista.

Vale observar, no entanto, que nem o MR nem o MGR são aplicáveis a situações em que a epidemia encontra-se na fase inicial de crescimento, quando os dados disponíveis ainda estão abaixo do ponto de inflexão t_c , estimado por esses modelos [9]. Nesse caso, podemos fazer a aproximação de que $C \ll K$ na Eq. (1), de modo que o MGR reduz-se ao chamado modelo de crescimento generalizado [9], o qual é definido pela seguinte EDO:

$$\frac{dC}{dt} = r [C(t)]^q, \quad (8)$$

cujas solução é

$$C(t; r, q, A) = [A + (1-q)rt]^{1/(1-q)} = A^{1/(1-q)} e_q(rt/A), \quad (9)$$

onde a função $e_q(x) = [1 + (1-q)x]^{1/(1-q)}$ é conhecida na literatura física como a função q -exponencial [9]. O parâmetro A acima está relacionado com a condição inicial, ou seja, $A = C(0)^{(1-q)}$, mas devemos tratar A como um parâmetro livre a ser determinado a partir do ajuste de (9) a um dado conjunto de dados.

Referências

- [1] RICHARDS, F. A flexible growth function for empirical use. *Journal of experimental Botany*, Oxford University Press, v. 10, n. 2, p. 290–301, 1959.
- [2] HSIEH, Y.-H. Richards model: a simple procedure for real-time prediction of outbreak severity. In: *Modeling and dynamics of infectious diseases*. [S.l.]: World Scientific, 2009. p. 216–236.
- [3] WANG, X.-S.; WU, J.; YANG, Y. Richards model revisited: Validation by and application to infection dynamics. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 313, p. 12–19, 2012.
- [4] TSOULARIS, A.; WALLACE, J. Analysis of logistic growth models. *Mathematical biosciences*, Elsevier, v. 179, n. 1, p. 21–55, 2002.

- [5] CHOWELL, G. Fitting dynamic models to epidemic outbreaks with quantified uncertainty: a primer for parameter uncertainty, identifiability, and forecasts. *Infectious Disease Modelling*, Elsevier, v. 2, n. 3, p. 379–398, 2017.
- [6] CHOWELL, G. et al. Using phenomenological models to characterize transmissibility and forecast patterns and final burden of zika epidemics. *PLOS Currents Outbreaks*, Public Library of Science, 2016.
- [7] BÜRGER, R.; CHOWELL, G.; LARA-DÍAZ, L. Y. Comparative analysis of phenomenological growth models applied to epidemic outbreaks. *Mathematical biosciences and engineering: MBE*, v. 16, n. 5, p. 4250–4273, 2019.
- [8] WU, K. et al. *Generalized logistic growth modeling of the COVID-19 outbreak in 29 provinces in China and in the rest of the world*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2020. <<https://www.medrxiv.org/content/early/2020/03/16/2020.03.11.20034363.full.pdf>>. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/early/2020/03/16/2020.03.11.20034363>>.
- [9] VASCONCELOS, G. L. et al. *Modelling fatality curves of COVID-19 and the effectiveness of intervention strategies*. 2020. <<https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20051557>>.
- [10] MACÊDO, A. M. S. et al. A comparative analysis between SIRD models and the Richards growth model. *Working Paper*, 2020.
- [11] MAIER, B. F.; BROCKMANN, D. Effective containment explains subexponential growth in recent confirmed covid-19 cases in china. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 368, n. 6492, p. 742–746, 2020.
- [12] DUARTE-FILHO, G. C. et al. *Comparative analysis of mortality rates and testing policies for COVID-19 in the Brazilian Northeastern Region*. 2020.
- [13] NEWVILLE, M. et al. *Non-linear least-squares minimization and curve-fitting for Python*. Chicago, IL, 2015.
- [14] FAMULARE, M. *2019-nCoV: Preliminary Estimates of the Confirmed-Case-Fatality-Ratio and Infection-Fatality-Ratio, and Initial Pandemic Risk Assessment*. v2. 2020. <<https://institutefordiseasemodeling.github.io/nCoV-public>>.
- [15] PEI, S.; KANDULA, S.; SHAMAN, J. *Differential Effects of Intervention Timing on COVID-19 Spread in the United States*. [S.l.]: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2020. <<https://doi.org/10.1101/2020.05.15.20103655>>.
- [16] LI, R. et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science*, American Association for the Advancement of Science, 2020.
- [17] LAUER, S. A. et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (covid-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals of internal medicine*, American College of Physicians, v. 172, n. 9, p. 577–582, 2020.
- [18] GUARDIAN, T. *Guardian staff and agencies, Global report: 'disaster' looms for millions of children as WHO warns of second peak*. 2020. <<https://www.theguardian.com/world/2020/may/26/global-report-disaster-looms-for-millions-of-children-as-who-warns-of-second-peak>>. Accessed: 2020-05-26.