



ESTIMATIVA DE PARÂMETROS APLICADOS EM MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS

Thiago Moreira Pinto

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos – Mestrado Profissional, PPGEP/ITEC, da Universidade Federal do Pará, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia de Processos.

Orientador: Diego Cardoso Estumano

Belém

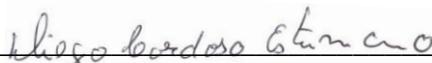
Janeiro de 2022

**ESTIMATIVA DE PARÂMETROS APLICADOS EM MODELOS
EPIDEMIOLÓGICOS**

Thiago Moreira Pinto

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA PROCESSOS – MESTRADO PROFISSIONAL (PPGEP/ITEC) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ENGENHARIA DE PROCESSOS.

Examinada por:



Prof. Diego Cardoso Estumano, Dr.
(PPGEP/ITEC/UFPA-Orientador)



Prof. Bruno Marques Viegas, Dr.
(PPGEP/ITEC/UFPA-Membro)



Prof. Emerson Cardoso Rodrigues, Dr.
(FEQ/ITEC/UFPA-Membro)

BELÉM, PA - BRASIL

JANEIRO DE 2022

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFPA

Pinto, Thiago Moreira, 1984-
Estimativa de parâmetros aplicados a modelos
epidemiológicos / Thiago Moreira - 2022.

Orientador: Diego Cardoso Estumano

Dissertação (Mestrado Profissional) - Universidade Federal
do Pará. Instituto de Tecnologia. Programa de Pós-Graduação
em Engenharia de Processos, 2022.

1. Método de Monte Carlo via Cadeia de Markov 2. Covid-
19 3. Estimativas de Parâmetros I. Título

CDD 670.42

*Dedico este trabalho a todos aqueles que
contribuíram para o controle e medidas
de prevenção da Covid-19 no estado do
Pará, salvando vidas e dando esperança.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Diego Cardoso Estumano pela paciência e conselhos, e ao aluno de iniciação científica Salomão Braga Santos pelo apoio e suporte na elaboração dos modelos.

Agradeço também minha esposa Verônica e meus filhos Miguel e Ísis pela compreensão durante as horas extras trabalhadas nas madrugadas e finais de semana.

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre os ombros de gigantes”

(Isaac Newton)

Resumo da Dissertação apresentada ao PPGEP/UFPA como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia de Processos (M. Eng.)

ESTIMATIVA DE PARÂMETROS APLICADOS EM MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS

Thiago Moreira Pinto

Janeiro/2022

Orientador: Diego Cardoso Estumano

Área de Concentração: Engenharia de Processos

Neste estudo foi selecionada a técnica bayesiana de Monte Carlo via Cadeia de Markov (MCMC) para estimativa dos parâmetros das equações diferenciais dos modelos compartimentais SQUIDER¹ e SEIR², buscando refletir a propagação da Covid-19 no estado do Pará. Foi elaborado um algoritmo em Matlab reproduzindo a técnica de MCMC que utiliza processos estocásticos e simula um passeio aleatório, onde temos os possíveis valores do parâmetro amostrados aleatoriamente. Ao fazer uma amostragem proporcional à probabilidade dos valores, alcançou-se uma distribuição de probabilidade que se aproximou dos dados para conseguir ajustar os parâmetros do modelo e convergiu para a distribuição estacionária de interesse. Os parâmetros estimados neste trabalho para os modelos SQUIDER e SEIR foram comparados aos dados reais e aplicadas as métricas de *Akaike Information Criterion* (AIC) corrigido e *Bayesian Information Criteria* (BIC) para melhor definir o modelo que melhor representa o fenômeno de propagação da Covid-19 no estado do Pará. Como resultados foram obtidos histogramas que indicam uma convergência de parâmetros no modelo SQUIDER, o que não aconteceu com o modelo SEIR. Pela aplicação do AIC e BIC foi demonstrado que o modelo SQUIDER é o modelo que melhor representou a propagação da Covid-19 no estado do Pará e possui um potencial de ser utilizado como modelo preditivo.

¹ SQUIDER: Modelo comportamental que leva em conta o distanciamento social

² SEIR: Modelo compartimental que significa Susceptível Exposto Infectado Recuperado

Abstract of Dissertation presented to PPGE/UFPA as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Process Engineering (M. Eng.)

PARAMETERS ESTIMATION APPLIED IN EPIDEMIOLOGICAL MODELS

Thiago Moreira Pinto

January/2022

Advisor: Diego Cardoso Estumano

Research Area: Process Engineering

In this study, the Bayesian Monte Carlo technique via Markov Chain (MCMC) was selected to estimate the parameters of the differential equations of the SQUIDER³ and SEIR⁴ compartmental models, seeking to reflect the propagation of Covid-19 in the state of Pará. An algorithm was developed in Matlab, reproducing the MCMC technique that uses stochastic processes and simulates a random selection of values of each parameter. When sampling proportionally to the probability of the values, a probability distribution was reached in order to be able to both adjust the model parameters and converge to the stationary distribution of interest. The parameters estimated in this paper for the SQUIDER and SEIR compartmental models were compared to real data using the Akaike Information Criterion (AIC) and Bayesian Information Criterion (BIC) metrics. Both of these were applied for a better definition of the model that best represents the Covid-19 propagation phenomenon in the state of Pará. As a result, histograms were obtained that indicate a convergence of parameters in the SQUIDER model, which did not happen in the SEIR model. By applying the AIC and BIC, it was demonstrated that the SQUIDER model was the best model to represent the phenomena (i.e. the propagation of Covid-19 in the state of Pará), and has the potential to be used as a predictive model.

³ SQUIDER: Compartmental model that considers social distancing

⁴ SEIR: Compartmental model that means Susceptible Exposed Infected Recovered

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO.....	1
1.1 - MOTIVAÇÃO.....	1
1.2 - OBJETIVOS.....	2
1.2.1 - Objetivo geral.....	2
1.2.2 - Objetivos específicos.....	3
1.3 - CONTRIBUIÇÕES DA DISSERTAÇÃO.....	3
1.4 - ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO.....	3
CAPÍTULO 2 - REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1 - EPIDEMIOLOGIA.....	5
2.1.1 - Epidemiologia matemática.....	5
2.2 - COVID-19.....	6
2.2.1 - Propagação da Covid-19 no Brasil.....	8
2.2.2 - Propagação da Covid-19 no estado do Pará.....	9
2.3 - MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	10
2.3.1 - História e evolução dos modelos epidemiológicos.....	10
2.3.2 - Tipos de modelos epidemiológicos.....	14
2.3.2.1 - Modelo Epidemiológico SI e SIS.....	16
2.3.2.2 - Modelo Epidemiológico SIR e SIRS.....	19
2.3.2.3 - Modelo Epidemiológico SEIR e SEIRS.....	21
2.3.2.4 - Modelo Epidemiológico SQUIDER.....	23
2.3.3 - Comparativo de modelos epidemiológicos.....	26
2.4 - MÉTODO DE MONTE CARLO VIA CADEIAS DE MARKOV.....	28
2.4.1 - Métricas de mensuração de qualidade dos modelos estatísticos.....	30
2.4.1.1 - Critério de informação de Akaike.....	30
2.4.1.2 - Critério Bayesiano de Schwarz.....	31
CAPÍTULO 3 - MATERIAIS E MÉTODOS.....	32
3.1 - METODOLOGIA.....	32
CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
4.1 - MODELAGEM MATEMÁTICA.....	35
4.2 - ESTIMATIVA DE PARÂMETROS VIA MCMC.....	36
4.3 - MENSURAÇÃO DA QUALIDADE DOS MODELOS.....	38

CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES E SUGESTÕES.....	40
5.1 - CONCLUSÕES.....	40
5.2 - SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS.....	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
APÊNDICE A - HISTOGRAMA DOS PARÂMETROS DAS EQUAÇÕES SEIR.....	47
APÊNDICE B - HISTOGRAMA DOS PARÂMETROS DAS EQUAÇÕES SQUIDER.....	49
APÊNDICE C - SINTAXES DO ALGORITMO MATLAB UTILIZADO NO DESENVOLVIMENTO DESTE ESTUDO.....	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1	Mortes por Covid-19 para uma população de 100 mil habitantes em outubro de 2021.....	7
Figura 2.2	Taxa de mortalidade nos 20 países com maiores índices em outubro 2021.....	8
Figura 2.3	Média móvel de mortes por Covid-19 no estado do Pará do início da pandemia em março de 2020 até agosto de 2021.....	9
Figura 2.4	Simulação de uma contaminação de gripe comum usando um modelo matemático SIR.....	13
Figura 2.5	Descrição gráfica do fenômeno de uma infecção ao longo do tempo.....	14
Figura 2.6	Representação gráfica do modelo compartimental SI e SIS.....	17
Figura 2.7	Representação gráfica do modelo compartimental SIR e SIRS.....	20
Figura 2.8	Representação gráfica do modelo compartimental SEIR e SEIRS...	22
Figura 2.9	Representação gráfica do modelo compartimental SQUIDER.....	24
Figura 3.1	Fluxograma da metodologia experimental adotada.....	32
Figura 3.2	Sintaxe do Matlab para o passo MCMC.....	33
Figura 4.1	Infectados Cumulativo do Modelo SEIR no estado do Pará no período de 15 de março de 2020 até 20 de dezembro de 2020.....	35
Figura 4.2	Infectados Cumulativo do Modelo SQUIDER no estado do Pará no período de 15 de março de 2020 até 20 de dezembro de 2020.....	36
Figura 4.3	Histogramas do parâmetro “ β ” para os modelos compartimentais SEIR e SQUIDER.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1	Principais compartimentos utilizados na literatura, em modelos matemáticos para descrição de doenças infecciosas.....	15
Tabela 2.2	Significado dos parâmetros do modelo SQUIDER.....	26
Tabela 2.3	Comparativo entre modelos epidemiológicos.....	27
Tabela 4.1	Valores para cada parâmetro dos modelos SEIR.....	37
Tabela 4.2	Valores para cada parâmetro do modelo SQUIDER.....	37
Tabela 4.3	Valores de taxa de aceitação, e dos critérios de mensuração de qualidade para os modelos SEIR e SQUIDER.....	39
Tabela 5.1	Comparativo dos valores dos parâmetros encontrados nesse estudo com a literatura.....	41

NOMENCLATURA

ANVISA	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
COVID-19	CORONA VIRUS DISEASE 2019
JHU	JONHS HOPKINS UNIVERSITY
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE
SI/ SIS	MODELO MATEMÁTICO COMPARTIMENTAL DO TIPO: SUSCEPTÍVEL (S), INFECTADO (I), SUSCEPTÍVEL (S)
SIR/ SIRS	MODELO MATEMÁTICO COMPARTIMENTAL DO TIPO: SUSCEPTÍVEL (S), INFECTADO (I), RECUPERADO (R), SUSCEPTÍVEL (S)
SEIR/ SEIRS	MODELO MATEMÁTICO COMPARTIMENTAL DO TIPO: SUSCEPTÍVEL (S), EXPOSTO (E), INFECTADO (I), RECUPERADO (R), SUSCEPTÍVEL (S)
SQUIDER	MODELO MATEMÁTICO COMPARTIMENTAL DO TIPO: SUSCEPTÍVEL (S), QUARENTENA (Q), INFECTADO E NÃO- DETECTADO (U), INFECTADO (I), ÓBITOS (D), EXPOSTO (E), RECUPERADO (R)
WHO	WORLD HEALTH ORGANIZATION

LISTA DE PARÂMETROS E VARIÁVEIS DOS MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS UTILIZADOS

MODELOS SI/SIS, SIR/SIRS/ SEIR/SEIRS

μ = Taxa de natalidade

ν = Taxa de mortalidade

β = Taxa de transmissão devido contato com infectados

σ = Taxa de infecção (exposto-infectados)

γ = Taxa de recuperação

ξ = Taxa de recontaminação (recuperado-susceptível)

MODELO SQUIDER*

$q(t)$ = Taxa de quarentena

β = Taxa de infectados não-detectados

ρ = Taxa de recontaminação (recuperado-susceptível)

ε = Taxa de exposição

δ = Taxa de infecção detectados

γ = Taxa de mortes

α = Taxa de recuperação

NOTA: Todos os parâmetros dos modelos epidemiológicos, a unidade de medida é “tempo⁻¹”. A unidade de tempo considerada em todos as figuras é “dias”.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 - MOTIVAÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2020), epidemia é definido como “a ocorrência de uma doença, condição específica de comportamento de saúde ou algum outro evento relacionado à saúde em uma determinada região que excede claramente às expectativas em condições normais”.

No ano de 2019 na província de Wuhan na China foi descoberta uma nova doença causada por um vírus da família dos coronavírus, que pela rápida disseminação geográfica foi classificada como pandemia. Por esta doença ter sido descoberta em 2019 e ser causada pelo vírus SARS-CoV-2 que é do tipo corona, recebeu o nome de Covid-19 que significa *Corona Virus Disease 19*.

A Covid-19 apresenta um quadro clínico que varia de infecções assintomáticas a quadros respiratórios graves. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 80% dos pacientes com Covid-19 podem ser assintomáticos e cerca de 20% dos casos podem requerer atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória. Desses casos aproximadamente 5% podem necessitar de suporte para o tratamento de insuficiência respiratória (suporte ventilatório) e aproximadamente 1,5% dos infectados vão a óbito. (BARRETO *et al.*, 2020).

O Brasil foi um dos países mais afetados pela pandemia Covid-19, onde até julho de 2021 foram mais de 19 milhões de casos confirmados que causaram mais de 500 mil óbitos. No estado do Pará até data supracitada, foram registrados mais de 550 mil casos de contaminação por Covid-19 e 15 mil mortes (BRASIL, 2021a).

A mensuração da extensão de uma pandemia pode ser expressa através de um modelo matemático, que pode prever a dinâmica da contaminação, comportamento da doença e simular ações de prevenção como isolamento e vacinação em massa conforme KEELING e ROHANI (2018).

A complexidade da doença e seus meios de contaminação definem qual modelo matemático seria o mais adequado para representá-la. Muitos estudos para tentar modelar a epidemia Covid-19 usaram modelos compartimentais do tipo SIR (susceptível, infectado, recuperado) ou uma variação desse modelo chamada SEIR que introduz um

grupo E (exposto e não infectado) conforme proposto por RUSTAN e ANDAYANI (2020). Contudo devido à complexidade e mortalidade da Covid-19, modelos mais complexos foram desenvolvidos como o SQUIDER que leva em conta também uma população Q (quarentena), U (infectada e não-detectada) e D (óbitos). (KHAN *et al.*, 2020).

Um grande desafio dos modelos matemáticos é encontrar parâmetros que devem ser inseridos na equação de maneira a construir uma curva que reflita a realidade e que possa também ser usado como um modelo preditivo. Estes parâmetros não são diretamente medidos, sendo o resultado de diversas interações matemáticas que buscam representar em nível teórico uma situação real.

Quanto mais complexo o modelo, maior a chance de ele ter elementos suficientes que possam representar com precisão a realidade e funcionar como modelos preditivos. Contudo, isso não quer dizer necessariamente que o modelo representa melhor o fenômeno visto que alguns modelos simples representam com bastante precisão fenômenos complexos. E quanto mais complexo o modelo, mais difícil estimar os parâmetros da equação.

A necessidade de representar a Covid-19 em um modelo matemático é para prever o seu comportamento e a possível propagação da doença, com o propósito de criar melhores políticas de saúde pública e analisar seus potenciais efeitos, ao exemplo de uma vacinação em massa. E para criar um modelo que possa representar a complexidade da Covid-19 em um estado como o do Pará, técnicas de estimativa de parâmetros são necessárias para melhor precisão dos modelos.

Este trabalho tem a motivação de estudar a Covid-19 no estado do Pará e mostrou como resultados que o modelo compartimental do tipo SQUIDER pode ser indicado como um modelo. Este modelo, quando comparado ao SEIR, é melhor para representar o comportamento do grupo de pessoas infectadas considerando as diferentes ondas de contaminação nos anos de 2020 e 2021.

1.2 - OBJETIVOS

1.2.1 - Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho é estudar dois modelos matemáticos compartimentais que podem descrever a propagação da Covid-19 no estado do Pará, e

usando uma técnica de Monte Carlo via Cadeia de Markov, fazer a estimativa dos parâmetros das equações diferenciais desses modelos.

1.2.2 - Objetivos específicos

O objetivo específico deste trabalho é:

- Estimar os parâmetros para dois modelos matemáticos compartimentais, do tipo SQUIDER e SEIR, que simulam a progressão da Covid-19 no estado do Pará.
- Definir qual dos dois modelos é o mais adequado para o fenômeno em estudo (propagação da Covid-19 no estado do Pará).
- Mensurar quantitativamente de acordo com métricas de qualidade qual o melhor modelo seguindo os critérios:
 - *Akaike Information Criterion* (AIC) corrigido;
 - *Bayesian Information Criteria* (BIC).

1.3 - CONTRIBUIÇÕES DA DISSERTAÇÃO

Essa dissertação faz uma contribuição para melhor entendimento dos mecanismos de propagação da Covid-19 no estado do Pará, sendo assim possível servir de instrumento auxiliar no desenvolvimento de políticas de saúde pública para combater o vírus. Sabendo-se o modelo mais adequado que possa prever o comportamento da Covid-19 no estado do Pará, é possível a introdução de novas variáveis ou projeção de ações de saúde pública verificando de maneira teórica a resposta da população diante essas ações.

Este trabalho contribui com a estimativa de parâmetros de propagação da Covid-19 em um local onde até então houve poucos estudos científicos desse assunto, e por outro lado a doença em estudo matou mais de 16 mil pessoas.

1.4 - ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

O capítulo 1 deste trabalho apresenta os objetivos e a motivação desta dissertação, bem como sua contribuição para o fenômeno em estudo (propagação da Covid-19 no estado do Pará). Este capítulo também descreve a forma e a organização dessa dissertação de mestrado.

No capítulo 2 é apresentada uma revisão bibliográfica sobre a epidemiologia e modelos epidemiológicos, com um breve histórico dessa ciência e os principais modelos compartimentais existentes. Na sequência deste capítulo é abordado o tema específico da Covid-19 no âmbito o Brasil e no estado do Pará. Este capítulo também aborda uma revisão a respeito do método matemático empregado para estimativa de parâmetros das equações (Método de Monte Carlo via Cadeias de Markov), além da apresentação das métricas de mensuração da qualidade desses modelos (critério de informação de Akaike e critério bayesiano de Schwarz).

O capítulo 3 apresenta uma breve descrição da metodologia experimental adotada e o uso de algoritmo por programação de Matlab para estimativa de parâmetros.

No capítulo 4, os resultados são apresentados em uma secção exclusiva para aqueles da modelagem matemática, uma segunda secção para a estimativa de parâmetros via MCMC e uma terceira secção para a mensuração da qualidade dos modelos matemáticos.

No capítulo 5 são apresentadas as conclusões e sugestões de trabalhos futuros.

CAPÍTULO 2

REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - EPIDEMIOLOGIA

Epidemia é definido como a ocorrência de uma doença, condição específica de comportamento de saúde ou algum outro evento relacionado à saúde em uma determinada região que excede claramente às expectativas em condições normais. O local afetado e o intervalo de tempo da epidemia são bem definidos em função da variação do número de casos. A epidemia pode variar de acordo com o agente transmissor, tamanho e tipo da população exposta bem como a experiência prévia ou falta de exposição em relação à doença, tempo e local de ocorrência. E epidemiologia é o nome da ciência que foi estruturada para entender os mecanismos de propagação de uma epidemia, criando modelos que facilitam na previsão e ação pelos órgãos competentes.

2.1.1 - Epidemiologia matemática

Epidemia é definido como (WHO, 2020) “Doença que surge rapidamente num lugar e acomete, a um tempo, grande número de pessoas”. É necessário um ramo da ciência que possa primeiramente entender os mecanismos transmissores e propor soluções para a população exposta. Neste contexto foi criada epidemiologia que é definida como “Estudo das inter-relações dos vários determinantes da frequência e distribuição de doenças num conjunto populacional” (FERREIRA, 1999).

A epidemiologia é um ramo da ciência essencialmente ligado área médica, mas que assim como diversos outros ramos é necessária uma abordagem multidisciplinar para seu pleno desenvolvimento. Dentro deste contexto, existe a epidemiologia matemática que tem como foco estudar modelos matemáticos dos tipos compartimentais, sendo eles determinísticos ou estocásticos, de propagação de doenças infecciosas.

O maior defensor da epidemiologia matemática talvez tenha sido Ronald Ross, ganhador do prêmio Nobel de medicina em 1902. Ross escreveu em 1911 que “Epidemiologia é um estudo matemático e menos erros teriam sido cometidos se fosse dada uma ênfase mais matemática a este ramo da ciência” (KUCHARSKI, 2020).

Hoje em dia a epidemiologia matemática conta com recursos computacionais e com ferramentas específicas para análise e previsão da propagação de doenças levando-se em conta bases de dados cada vez maiores e mais complexas. Esses modelos auxiliam profissionais de saúde a fazerem análises cada vez mais eficazes e em menor espaço de tempo, poupando recursos do sistema de saúde e salvando vidas.

2.2 - COVID-19

A Covid-19 é uma doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que apresenta um quadro clínico que varia de infecções assintomáticas a quadros respiratórios graves. De acordo com a OMS, a maioria dos pacientes com Covid-19 (cerca de 80%) podem ser assintomáticos e cerca de 20% dos casos podem requerer atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória e desses casos aproximadamente 5% podem necessitar de suporte para o tratamento de insuficiência respiratória (suporte ventilatório) (BARRETO *et al.*, 2020).

O novo agente do coronavírus que causa a doença Covid-19 foi descoberto na China, em uma província com o nome de Wuhan. Oficialmente o primeiro caso foi reportado em 31 de dezembro de 2019. A doença então se espalhou pelo mundo rapidamente, mostrando o seu alto grau de contágio. (WU *et al.*, 2020) e foi declarada como pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde, órgão ligado à Organização das Nações Unidas. Com os dados obtidos por estudos em diversos locais do mundo, a universidade John Hopkins (JHU, 2021) identificou que as taxas de mortalidade divulgadas variam significativamente de país para país, podendo indicar mecanismos de contaminação não conhecido ou uma subnotificação em alguns locais. Na Figura 2.1, mostra um resultado de um estudo pela Universidade Johns Hopkins com as mortes por Covid-19 nos países com maiores números em cada 100 mil habitantes.

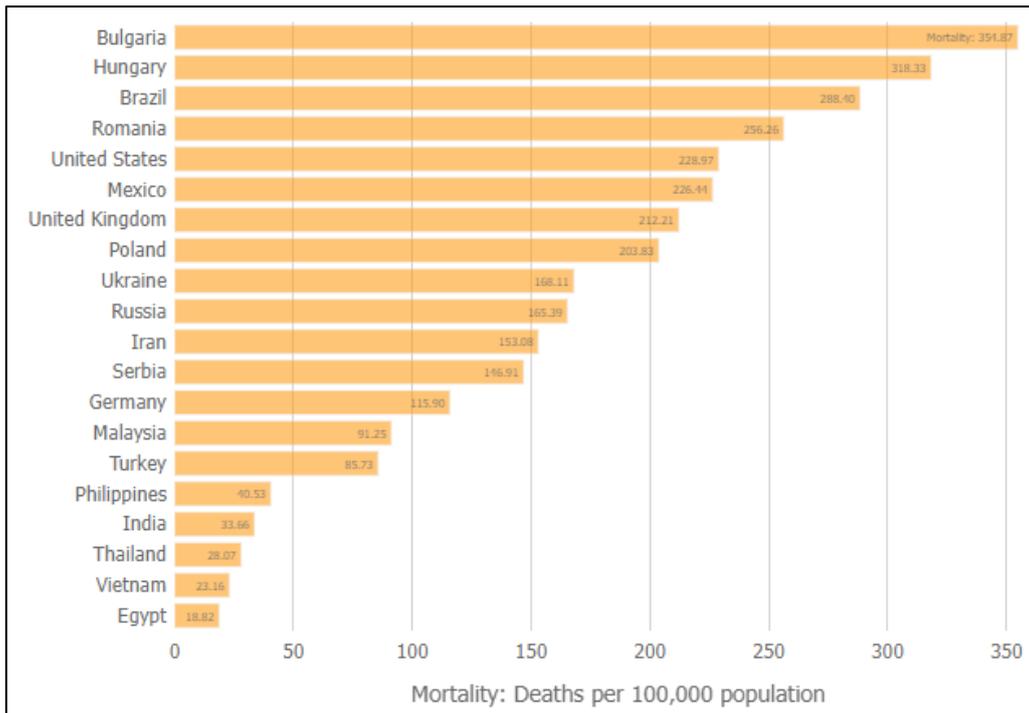


Figura 2.1 - Mortes por Covid-19 para uma população de 100 mil habitantes em outubro de 2021.

Fonte: JHU (2021).

Diversos estudos têm sido conduzidos por universidades e centro de pesquisa em todo o mundo de maneira a entender os mecanismos de propagação e características da doença. Os esforços estão sendo voltados no sentido de entendimento dos mecanismos de propagação da doença e sua prevenção, bem como esforços para a cura e medidas preventivas como o desenvolvimento de vacinas.

De acordo com proposto por Adam Kucharski (KUCHARSKI, 2020), surtos como o Covid-19 dependem de três coisas para iniciar:

1. Um patógeno suficientemente infeccioso: No caso o Covid-19 tem se mostrado um patógeno infeccioso poderoso com número de reprodução acima de 2.
2. Interações suficientes entre os diferentes grupos: As interações dependem do tipo da doença e como se dá sua contaminação. No caso do Covid-19, sua contaminação é por secreções corporais da boca e nariz e não sendo transmitido sexualmente. Semelhante a uma gripe comum, simples interações de um indivíduo contaminado que apresente um dos sintomas como tosse contamina diversos outros indivíduos susceptíveis.
3. Número mínimo de indivíduos susceptíveis: Não foi identificado indicativos de indivíduos que sejam imunes ao vírus, somente aqueles que já foram infectados e

se recuperaram (ainda em avaliação se a imunidade adquirida seria temporária ou definitiva). Sendo assim para efeito de estimativas considera-se que toda a população inicialmente faça parte do grupo de susceptíveis.

2.2.1 - Propagação da COVID-19 no Brasil

De acordo com BARRETO *et al.* (2020), o insuficiente conhecimento científico sobre o novo coronavírus, sua alta velocidade de disseminação e capacidade de provocar mortes em populações vulneráveis geram incertezas quanto à escolha das melhores estratégias a serem utilizadas para o enfrentamento da epidemia em diferentes partes do mundo. No Brasil, os desafios que se apresentam são ainda maiores, pois pouco se sabe sobre as características de transmissão da Covid-19 num contexto de grande desigualdade social e demográfica, com populações vivendo em condições precárias de habitação e saneamento, sem acesso constante à água, em situação de aglomeração e com alta prevalência de doenças crônicas. Pelas curvas da propagação Covid-19 e pelo fato de o Brasil ter sido o terceiro país do mundo com mais mortes a cada 100 mil habitantes (vide Figura 2.1), e o sétimo país em termos de mortalidade (Figura 2.2), indicam que esta afirmativa estava correta.

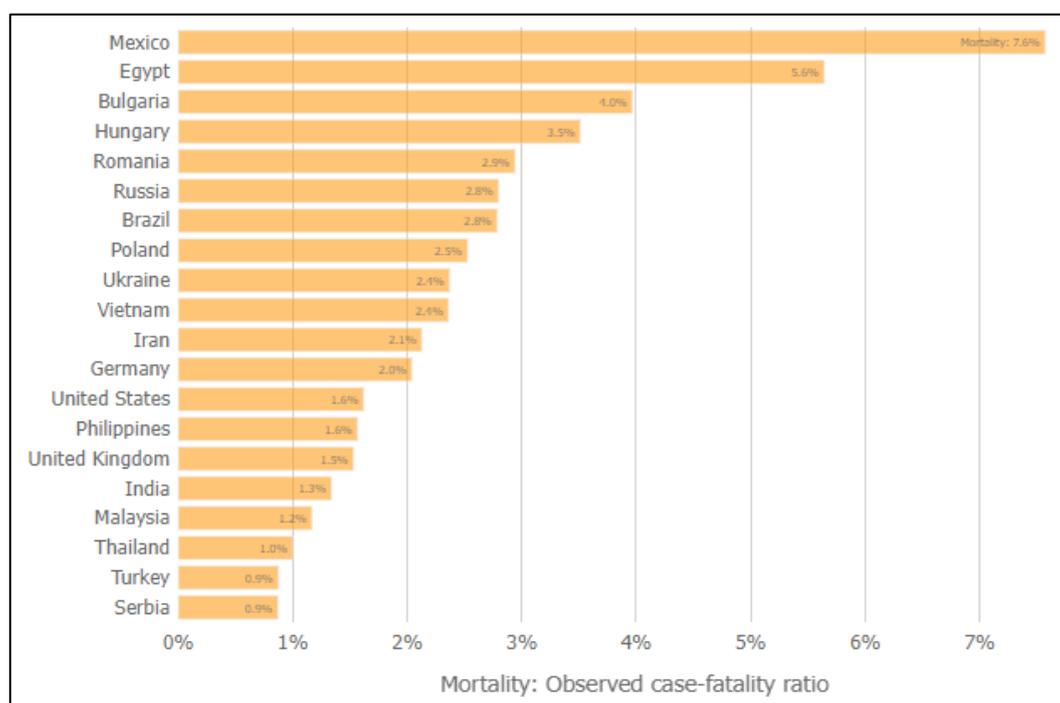


Figura 2.2 - Taxa de mortalidade nos 20 países com maiores índices em outubro 2021.
Fonte: JHU (2021).

No Brasil, talvez diferente de outros países, divergências sociais e políticas foram acentuadas durante a pandemia. Estas divergências causaram ineficiências no monitoramento e na implementação de políticas públicas (THE LANCET, 2020).

2.2.2 - Propagação da Covid-19 no estado do Pará

No estado do Pará houve quase 600 mil casos confirmados de contaminação por Covid-19 que tiveram como a consequência a morte de mais de 16 mil pessoas. Houve duas ondas bastante acentuadas, cada uma com média de mortes que chegou a superar 200 pessoas por dia (BRASIL, 2021a). Medidas foram tomadas em um dos auges da crise sanitária em março de 2021, e seu efeito pode ser observado por uma curva menos acentuada na segunda onda de contaminação mostrada na Figura 2.3 que mostra a média móvel de mortes por Covid-19 no estado do Pará em 2020 e 2021.

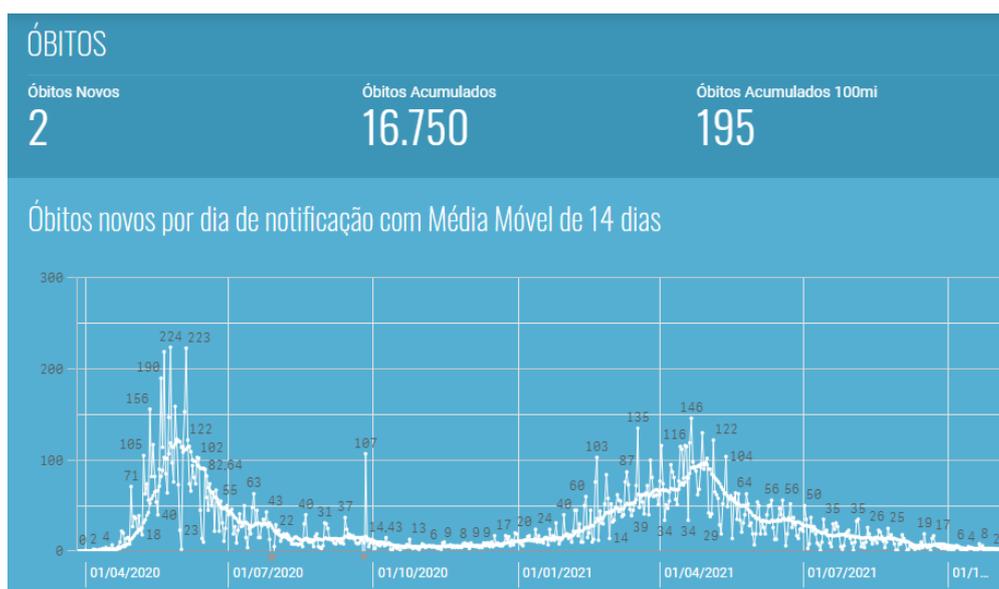


Figura 2.3 - Média móvel de mortes por Covid-19 no estado do Pará do início da pandemia em março de 2020 até agosto de 2021.

Fonte: BRASIL (2021a).

Medidas sanitárias como esta podem também ser representadas em modelos matemáticos, e terem seus parâmetros calculados para até mesmo prever o número de contaminados ou de óbitos.

Com os elevados índices de mortes diárias no estado do Pará, seguindo uma tendência nacional, diversas medidas foram tomadas pelas autoridades locais como:

- Proibição de circulação de pessoas entre 22:00 e 05:00.

- Proibição de venda de bebidas alcoólicas após 18:00.
- Proibição de festas e esportes coletivos com objetivo de evitar aglomerações.

2.3 - MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os modelos, de acordo com KEELING e ROHANI (2008), são qualquer ferramenta conceitual que explicam como um objeto ou sistema de objetos irá se comportar. Geralmente eles utilizam de uma linguagem matemática para produzir uma descrição mais refinada e precisa dos sistemas. E modelos epidemiológicos nos possibilitam a entender o comportamento e fazer predições, ou extrapolar dados de uma condição para outra. Como exemplo, modelos epidemiológicos permitem prever a população infectada de maneira dinâmica ou entender o impacto da vacinação em massa para controlar a propagação de uma determinada infecção.

Então podemos classificar os modelos epidemiológicos em dois grandes grupos conforme a seguir:

- Modelos epidemiológicos mecanicistas: modelos gerais que tem como foco explicar os mecanismos de transmissão e propagação das doenças. Seu objetivo é entender os parâmetros em escala macro, definindo por exemplo se existe imunidade para a doença infecciosa e se ela é temporária ou permanente. Não se atém a explicar variações nas curvas dos de infectados ou criação de parâmetros que expliquem variações menores. Nesse sentido geralmente não são modelos com boa base preditiva.
- Modelos epidemiológicos descritivos: são os modelos que procuram descrever matematicamente as variações dos modelos, em geral com a criação de diversos fatores que explicam a sazonalidade de uma doença ou comportamentos inesperados em determinados locais (exemplo influências de temperatura e umidade na propagação de infecções).

2.3.1 - História e evolução dos modelos epidemiológicos

O primeiro cientista a fazer um estudo quantitativo das doenças humanas como e as mortes por elas causadas foi o cientista britânico John Graunt em seu livro *Natural and Political Observations made upon the Bills of Mortality* de 1662. Neste livro, Graunt

observou a correlação das mortes por doenças com alguns fatores de riscos, propondo a teoria dos “Riscos Competitivos” que até hoje é utilizada por epidemiologistas, conforme DALEY e GANI (1999).

O estudo de Graunt serviu de motivação para análises futuras de outros cientistas, como o matemático suíço Daniel Bernoulli que em 1760 publicou o artigo “Teste de uma nova análise da mortalidade por varíola e os benefícios da inoculação para preveni-la” na Real Academia de Ciências de Paris. Bernoulli aplicou para a varíola a teoria de riscos competitivos proposta por Graunt. Ele foi o primeiro a propor um modelo matemático determinístico que previsse o contágio e mortes, de acordo com DALEY e GANI (1999). Com este modelo ele previu uma morte de 10 a 40% dos indivíduos na idade de 2 a 23 anos por causa da doença. A equação principal utilizada por Bernoulli em seu trabalho é apresentada na Eq. (2.1):

$$\zeta(t) = \frac{\varepsilon_{\beta}(t)}{1 - \alpha + \alpha e^{-\beta t}} \quad (2.1)$$

Sendo:

$\zeta(t)$ = população sobrevivente no instante e tempo ‘t’ em uma condição de erradicação da varíola.

$\varepsilon_{\beta}(t)$ = população sobrevivente no instante ‘t’ estando imune ou não à varíola

β = taxa de infecção (indivíduos infectados por unidade de tempo)

α = taxa de morte de indivíduos infectados (indivíduos mortos por unidade de tempo)

t = unidade de tempo adotada.

Alguns anos após Bernoulli propor o modelo determinístico, os cientistas noruegueses Cato Maximilian Guldberg e Peter Waage (1864-1879) descobriram a “Lei de Ação das Massas”. Nessa lei é expresso que para um sistema homogêneo, a taxa de uma reação química é proporcional ao produto das concentrações das moléculas participantes. Essa lei é abrangente e pode ser aplicada à diversos ramos da ciência, entre estes aos processos populacionais DALEY e GANI (1999). Na prática significa que a taxa de interação entre dois subgrupos da população é proporcional ao produto do número em cada um dos subgrupos. Esta interação considera que os indivíduos da população homogênea se dividem subgrupos com características como idade, gênero, classe social,

características genéticas etc. Essa lei influenciou pesquisadores e cientistas no campo da epidemiologia.

Willian Farr, cientista inglês, estudou a disseminação da varíola no surto de 1837 a 1839 e escreveu em 1840 o artigo “*Progress of epidemics*” publicado em “*Annual Report of the Registrar-General of Births, Deaths and Marriage*”. Neste artigo o autor calculou a variação da mortalidade de acordo com dados trimestrais, que após vacinação implementada pelo governo inglês diminuiu a concentração de indivíduos contaminados nos diversos subgrupos da população e levou a um controle da disseminação daquela doença. Contudo Farr não levou em conta em seus estudos os mecanismos de transmissão da varíola. (KUCHARSKI, 2020)

Diversos modelos foram propostos nos anos seguintes, como destaque para os trabalhos de Ronald Ross e Hilda Hudson (1917). Neste modelo os autores fazem uma nova consideração, mostrando que o contágio de uma doença pode variar por uma mutação intrínseca do agente infeccioso ou ainda de condições externas. Ross chega a escrever que “epidemiologia é na verdade uma ciência matemática” (KUCHARSKI, 2020), fazendo alusão da necessidade de maiores estudos matemáticos nos mecanismos de contaminação de doenças infecciosas. Seus estudos foram voltados principalmente para os mecanismos de transmissão da malária, sendo inclusive o primeiro a identificar que a transmissão se dava por um inseto, mosquito do gênero *Anopheles*. Ross publicou em 1910 o livro “*The Prevention of Malaria*”. Através de uma modelagem mecanicista, cujo objetivo era de previsão do futuro e responder a questionamentos como: quais efeitos teriam uma redução de mosquitos ou a velocidade que a malária iria desaparecer caso se a taxa de transmissão diminuísse.

As pesquisas de ROSS e HUDSON (1917) são a base dos trabalhos da epidemiologia com a abordagem matemática, tal como é aplicada atualmente. Baseado nela, os dois pesquisadores escoceses Anderson Gray McKendrick e Willian Ogilvy Kermack que publicaram diversos artigos em 1927, 1932 e 1933 sobre a temática. Essas pesquisas são hoje a base para caracterização das epidemias de maneira geral, entendendo a variação do número de infectados e os mecanismos de contaminação (DALEY e GANI 1999).

Anderson McKendrick era amigo pessoal de Ronald Ross e chegou certa vez a comentar com ele que estava buscando encontrar as mesmas soluções propostas por Ross, mas desta vez utilizando equações diferenciais. Eles publicaram trabalhos que são a base de um modelo que adota três subgrupos dentro de uma população (Susceptível, Infectado

e Recuperados). Eles propuseram que a soma dos indivíduos em cada dos subgrupos é o tamanho total da população N . Ainda propuseram que a variação do número de indivíduos no tempo pode ser calculada empiricamente pelas equações diferenciais (JONES, 2007). Essas equações são mostradas nas Eqs. (2.2), Eq. (2.3) e Eq. (2.4):

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N} \quad (2.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta * S * I}{N} - \gamma I \quad (2.3)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I \quad (2.4)$$

Sendo:

β = coeficiente de transmissão e tem unidades tempo⁻¹.

γ = taxa de recuperação ou taxa de remoção.

O parâmetro “ γ ” é uma taxa per-capita e por unidade de tempo. O seu recíproco, $1/\gamma$, pode ser identificado como o tempo de residência no compartimento infeccioso, isto é, o tempo médio em que um indivíduo é infeccioso.

O modelo SIR inicialmente proposto por Kermack e McKendrick ficou popularmente conhecido por poder descrever diversas infecções, entre elas a Influenza (gripe comum). Este modelo retorna curvas do tipo mostrado na Figura 2.4:

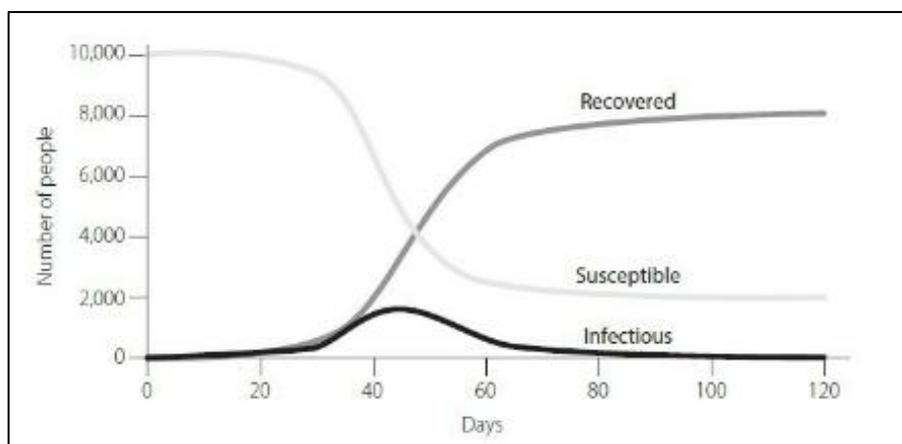


Figura 2.4 - Simulação de uma contaminação de gripe comum usando um modelo matemático SIR.

Fonte: KUCHARSKI (2020).

De acordo com a Figura 2.4, Kermack e McKendrick observaram que após um número de dias, o número de indivíduos susceptíveis se estabiliza. Isso significa numericamente que nem toda a população foi contaminada, tendo a mesma adquirindo o que o estatístico norte-americano Major Greenwood denominou de “*herd immunity*” que em tradução livre seria imunidade grupal ou de bando (KEELING, 2008).

O conceito de imunidade grupal foi futuramente estudado pelo pesquisador Klaus Dietz, quem em 1967 propôs o que ficou conhecido como “número de reprodução” ou fator R. Esse fator adimensional é um conceito que busca descrever o número médio de novos indivíduos infectados para cada indivíduo infectado. (KUCHARSKI, 2020, DIETZ, 1967). Matematicamente, para um $R > 1$ significa que o número de indivíduos infectados cresce com o tempo, o que conseqüentemente diminui o grupo de indivíduos do grupo susceptível.

2.3.2 - Tipos de modelos epidemiológicos

As epidemias quando modeladas, geralmente resultam em uma equação diferencial ou um sistema de equações diferenciais (JONES *et al.*, 2009). Em sua modelagem tradicional ela é estruturada em classes ou compartimentos representando uma relação de causa e efeito com a doença expressa pode ser expressa em um fluxograma. Esses compartimentos são termos estabelecidos para grupos de indivíduo de uma população que passam pelos estágios da infecção. Na Figura 2.5, mostra-se os diferentes estágios da infecção desde o grupo de susceptíveis até imune:

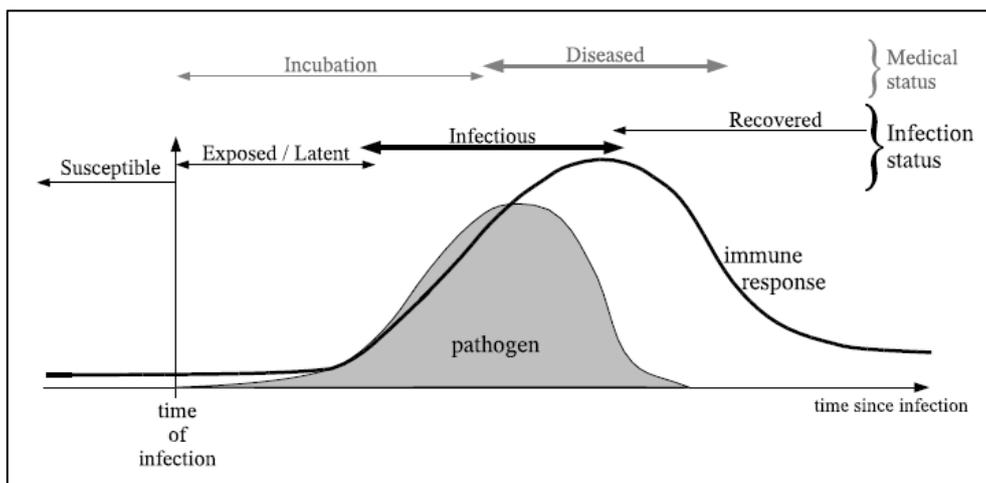


Figura 2.5 - Descrição gráfica do fenômeno de uma infecção ao longo do tempo.
Fonte: KEELING (2008).

Na Figura 2.5 é demonstrado que na classe de suscetíveis, considera-se os indivíduos sem infecção e que ainda não tiveram contato com o vírus. Após contato com o vírus, o indivíduo passa a ser da classe de expostos, onde o indivíduo foi infectado com o vírus, mas ainda não é capaz de infectar outros indivíduos. A partir do momento que o indivíduo está infectado e já pode infectar outros indivíduos, passa a ser da classe de infectados até se curar completamente do vírus. Após eliminar o vírus ou morrer, o indivíduo passa a ser da classe de removidos.

Para cada modelo, a combinação de compartimentos escolhida visa explicar da melhor maneira o comportamento de cada doença. Estão listados na Tabela 2.1 os principais compartimentos utilizados na literatura:

Tabela 2.1 - Principais compartimentos utilizados na literatura, em modelos matemáticos para descrição de doenças infecciosas.

Código identificador da classe	Nome da classe	Condição da classe	Descrição da condição da classe
M	Nascidos imunes	Indivíduos com imunidade passiva	Acontece quando anticorpos são transmitidos pela mãe ao filho ainda na placenta e o indivíduo já nasce imune à doença. Não são transmissores.
S	Susceptíveis	Indivíduos suscetíveis	Todas os indivíduos da população que potencialmente podem contrair a doença, não-imunes. Não são transmissores.
E	Latentes	Portadores da doença sem sintomas	Indivíduos que possuem a doença, mas não manifestaram qualquer sintoma e que são potenciais transmissores
I	Infectados	Infectados com sintomas	Indivíduos que possuem a doença pela primeira ou mais vezes e que apresentam os sintomas sendo também potenciais transmissores.
R	Recuperados	Recuperados ou Resistentes	Indivíduos que foram infectados e se recuperaram, ou que estiveram como latentes e não se infectaram. Não são agentes transmissores.

Fonte: Adaptado de KEELING (2008).

2.3.2.1 - Modelo Epidemiológico SI e SIS

O modelo SI (Susceptível-Infetado) é um modelo que considera que toda população seja de indivíduos susceptíveis à doença ou indivíduos infectados. Neste modelo é considerado que um indivíduo que é susceptível quando infectado permanece nesse segundo estágio até morrer (doenças sem cura conhecida). Um exemplo de doença que este modelo é aplicado é o caso do HIV, herpes e da malária (KEELING, 2008).

O modelo compartimental SI pode ser descrito por um conjunto de duas equações diferenciais ordinárias conforme Eq. (2.5) e Eq. (2.6):

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta * S * I}{N} - \nu S \quad (2.5)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \nu I \quad (2.6)$$

Sendo:

S = número de indivíduos susceptíveis;

I = número de indivíduos infectados;

N = S + I = população total;

μ = taxa de natalidade da população;

β = taxa de infecção, indivíduos que passam do grupo susceptível para o grupo infectado;

ν = taxa de mortalidade.

No caso de um modelo SIS (Susceptível-Infetado-Susceptível), também se agrupa toda a população em dois grupos, de susceptíveis ou de infectados. Contudo neste segundo modelo é conhecida a cura para a doença, mas o indivíduo curado não se torna imune, voltando então ao grupo de susceptíveis. Este modelo se aplica a algumas doenças sexualmente transmissíveis como a gonorreia. (KEELING, 2008). O modelamento também pode ser feito por equações diferenciais ordinárias, somente adicionando a influência de um fator de recuperação. Este fator que tem como símbolo “ γ ” é adicionado nas Eq. (2.7) e Eq. (2.8):

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta SI}{N} + \gamma I - \nu S \quad (2.7)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \nu I \quad (2.8)$$

Sendo:

γ = taxa de recuperação dos indivíduos do grupo de infectado retornando para o grupo de susceptíveis.

O fluxograma na Figura 2.6 mostra o modelo compartimental dos SI e SIS:

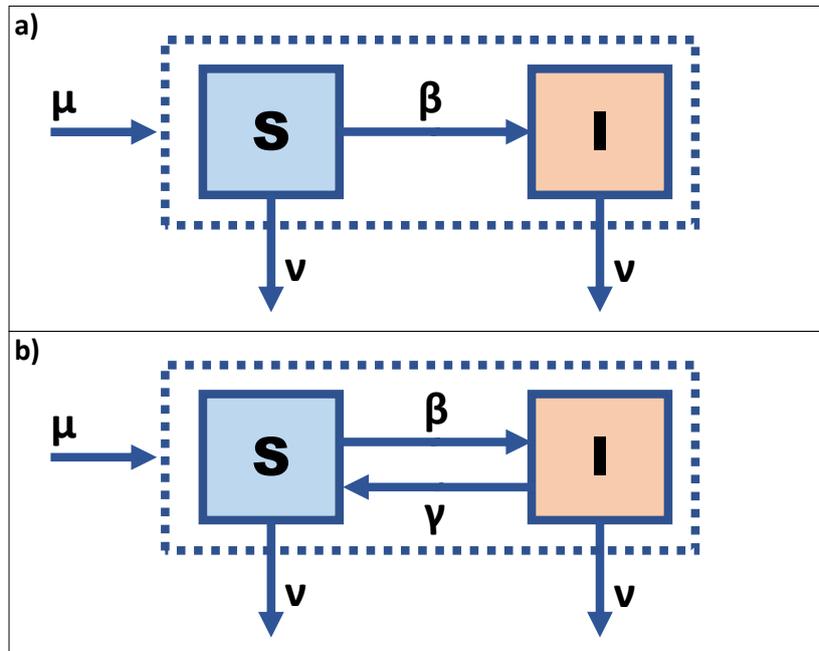


Figura 2.6 - Representação gráfica do modelo compartimental SI e SIS.

Sendo:

- a) Modelo SI em que não existe cura para a doença nem qualquer indivíduo que seja imune.
- b) No modelo epidemiológico SIS existe uma cura para doença, mas esta cura não os torna imunes temporária ou permanentemente.

Para efeitos de cálculo, alguns autores preferem trabalhar com um modelo simplificado excluindo a influência das taxas de natalidade e de mortalidade. Com isto o foco é mantido na doença e em seus mecanismos de contágio. Com essa abordagem é possível entender matematicamente o fator de propagação da doença, determinado a partir do cálculo de equilíbrio da doença.

No modelo SI, excluindo-se a influência da taxa de mortalidade podemos calcular o equilíbrio da seguinte maneira conforme Eq. (2.9):

$$\frac{dI}{dt} = 0 = \frac{\beta SI}{N} - \nu I = \frac{\beta SI}{N} \quad (2.9)$$

Sabendo que a população neste caso é a soma dos grupos de susceptíveis e infectados, temos conforme Eq. (2.10):

$$N = S + I \quad \rightarrow \quad S = N - I \quad (2.10)$$

Substituindo o termo “S” na equação acima chegamos à Eq. (2.11):

$$\beta I \left(1 - \frac{I}{N}\right) = 0 \quad (2.11)$$

Com alguns cálculos algébricos chegamos que em uma situação de equilíbrio, $I=N$. Isto significa que para uma doença sem cura conhecida o equilíbrio é dado quando toda a população for contaminada.

No modelo SIS, a doença apesar de não ter uma cura conhecida, os indivíduos deixam de manifestar os sintomas infecciosos por um período de tempo. Essa é a situação típica da malária que é reativada por fatores não totalmente conhecidos ainda. Na situação de equilíbrio, para que o grupo de indivíduos infectados não aumente a igualdade conforme Eq. (2.12) deve ser atendida:

$$\frac{dI}{dt} = 0 = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I \quad (2.12)$$

Sabendo que a população total é dada pela soma dos grupos de susceptíveis e de infectados, fazendo alguns cálculos algébricos chegamos na seguinte igualdade mostrada na Eq. (2.13):

$$\beta I \left(1 - \frac{I}{N}\right) = \gamma I \quad (2.13)$$

Isolando o fator “I” chegamos na seguinte igualdade matemática expressa em Eq. (2.14):

$$I = \left(1 - \frac{\gamma}{\beta}\right) N \quad (2.14)$$

De acordo com a equação acima, podemos observar que o fato de a doença estar controlada ou não depende da relação entre γ (taxa de recuperação) e β (taxa de contágio).

Essa relação entre as taxas de recuperação e de contágio deu origem a um conceito que dentro da epidemiologia é chamado de número de reprodução (R).

Esta relação é o conceito básico para entendimento da propagação de uma dada doença infecciosa, sendo essa relação o inverso do chamado

2.3.2.2 - Modelo Epidemiológico SIR e SIRS

O modelo compartimental SIR (Susceptível-Infetado-Recuperado) está relacionado com as doenças que os indivíduos susceptíveis são infectados e podem morrer ou recuperar-se permanentemente tornando-se imunes. Exemplos de doenças que este modelo é aplicado são a rubéola e o sarampo. (KEELING, 2008)

Para este modelo a população total é dada pela soma dos grupos de indivíduos susceptíveis, indivíduos infectados e indivíduos recuperados conforme Eq. (2.15):

$$N = S + I + R \quad (2.15)$$

Este modelo é o modelo clássico estudado por Kermack e McKendrick, (KEELING, 2008), dispõe de três equações diferenciais ordinárias já apresentadas simplificadamente na secção 2.1.1. As mesmas equações são reapresentadas agora em Eq. (2.16), Eq. (2.17) e Eq. (2.18) considerando a dinâmica populacional com taxas de natalidade e de mortalidade:

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta * S * I}{N} - \nu S \quad (2.16)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \nu I \quad (2.17)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \nu R \quad (2.18)$$

Os fatores são os mesmos apresentados no modelo SIS. Contudo a diferença fundamental neste modelo compartimental é que existe um grupo de indivíduos recuperados (R) que adquirem imunidade permanente.

O modelo SIRS é semelhante, porém se considera que alguns dos indivíduos recuperados tem uma imunidade temporária e podem voltar a integrar o grupo de susceptíveis a novamente serem infectados. O vírus da gripe é um exemplo clássico de doença que segue esse modelo.

A imunidade temporária dos indivíduos é matematicamente expressa nas equações matemáticas por uma variável chamada de taxa de perda de imunidade (ξ). As equações diferenciais para o modelo SIRS considerando essa taxa são mostradas nas Eq. (2.19), Eq. (2.20) e Eq. (2.21):

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta SI}{N} + \xi R - \nu S \quad (2.19)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I - \nu I \quad (2.20)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \xi R - \nu R \quad (2.21)$$

Os modelos compartimentais SIR e SIRS podem ser expressos como mostrado na Figura 2.7:

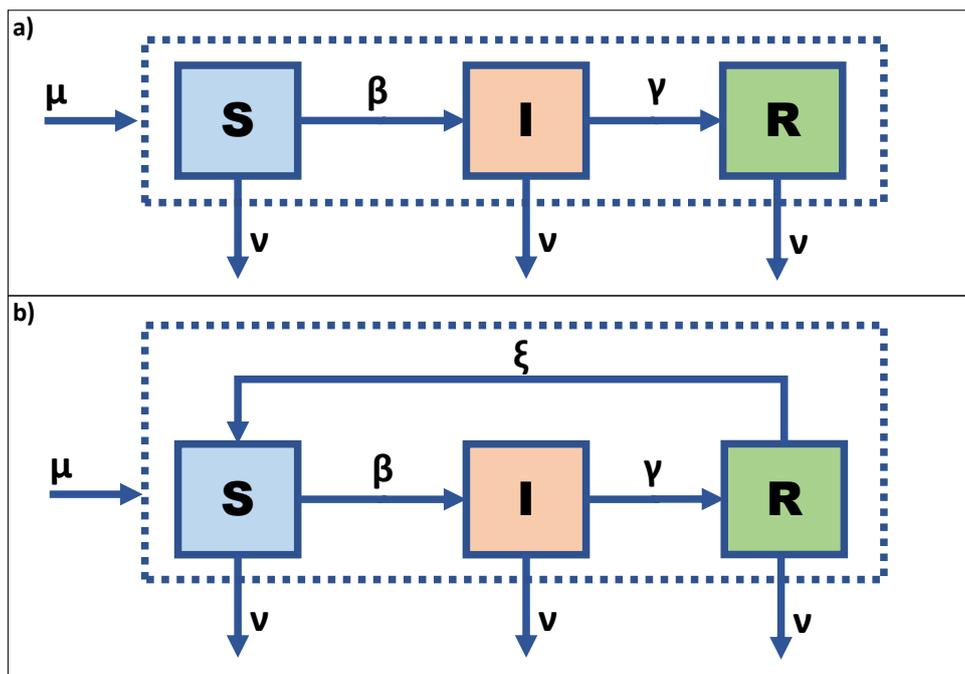


Figura 2.7 - Representação gráfica do modelo compartimental SIR e SIRS.

Sendo:

- a) No modelo SIR, indivíduos infectados (I) podem morrer ou recuperar e se tornar imunes (R).
- b) No modelo SIRS, os indivíduos que tenham sido infectados (I) se recuperado estão imunes temporariamente (R). Uma vez recuperados da doença, depois passam a integrar o grupo susceptíveis (S).

Tanto para o modelo SIR quanto para o modelo SIRS é válido procurar a situação de equilíbrio, quando a variação de indivíduos contaminados no tempo é zero. Utilizado a Eq. (2.18) chegamos à mesma solução já expressa na Eq. (2.12).

Isto significa que para ambos os modelos (assim como já apresentado e explicado para o modelo SIS), a relação da taxa de recuperação pela taxa de contágio é que determina a propagação da doença.

2.3.2.3 - Modelo Epidemiológico SEIR e SEIRS

O modelo SEIR (Susceptível-Latente-Infetado-Recuperado) tem as considerações semelhantes ao modelo SIR. Contudo este modelo foi criado porque considera que uma determinada doença pode ter um estágio latente (E). Neste estágio os indivíduos estão infectados, mas não infecciosos, ou seja, existe um período de incubação que quanto maior ele é menor seria a curva de propagação da doença. Mesmo assim esse grupo de indivíduos latentes são potenciais agentes transmissores da doença, podendo infectar indivíduos que morrerão ou serão recuperados (ETBAIGHA *et al.*,2018). Existem pesquisas que alguns tipos de vírus da gripe Influenza que seguem esse modelo, assim como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e recentemente pesquisas apontam como sendo o modelo mais indicado para entender o contágio pelo Covid-19. LOPEZ e RODO (2021).

Para o modelo SEIR a população total é a soma dos indivíduos dos quatro grupos: susceptíveis (S), latentes ou expostos (E), infectados (I) e recuperados (R). A soma desses grupos compõe o total da população (N), conforme Eq. (2.22):

$$N = S + E + I + R \quad (2.22)$$

O conjunto de equações diferenciais ordinárias que representa este modelo SEIR é expresso pelas Eq. (2.23), Eq. (2.24), Eq. (2.25) e Eq. (2.26):

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta SI}{N} - \nu S \quad (2.23)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \sigma E - \nu E \quad (2.24)$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - \gamma I - \nu I \quad (2.25)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \nu R \quad (2.26)$$

Onde todas as variáveis já foram apresentadas e explicadas nos outros modelos com exceção da variável σ (taxa de progressão do estágio latente para o estágio infectado) (JONES, 2007).

A diferença entre os modelos SEIR e SEIRS é que este segundo apresenta uma variável ξ (taxa de perda de imunidade), semelhante ao modelo SIRS. As equações diferenciais ordinárias que define este modelo compartimental com esta taxa são expressas em Eq. (2.27), Eq. (2.28), Eq. (2.29) e Eq. (2.30):

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta SI}{N} + \xi R - \nu S \quad (2.27)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \sigma E - \nu E \quad (2.28)$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - \gamma I - \nu I \quad (2.29)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \xi R - \nu R \quad (2.30)$$

No modelo SEIR expresso na Figura 2.8 considera-se a existência de um grupo intermediário entre os susceptíveis (S) e os infectados (I), sendo este grupo denominado expostos ou latentes (E):

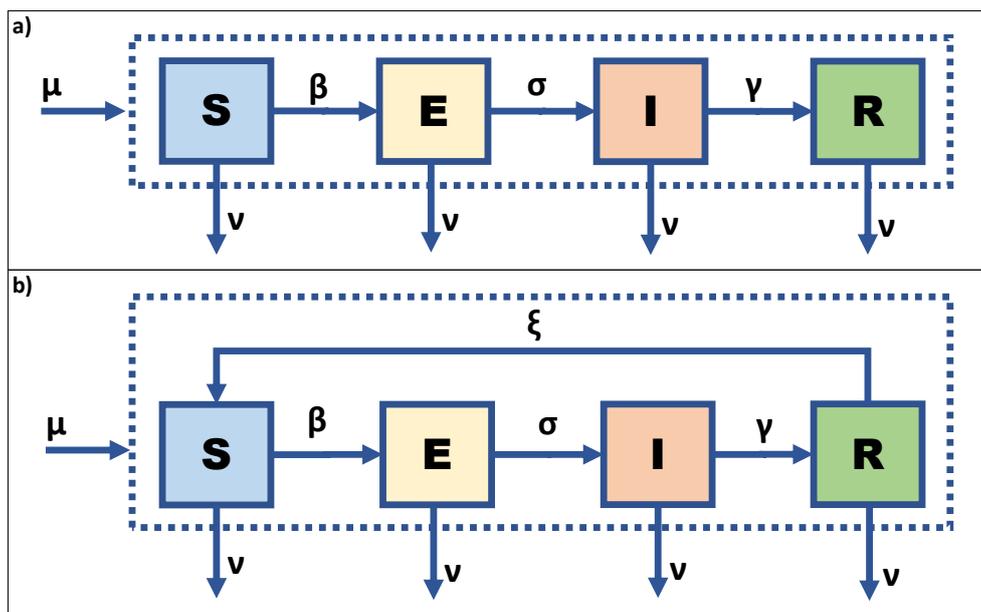


Figura 2.8 - Representação gráfica do modelo compartimental SEIR e SEIRS.

Sendo:

- a) No modelo SEIR, indivíduos infectados (I) podem morrer ou recuperar e se tornar imunes (R).
- b) No modelo SEIRS, os indivíduos que tenham sido infectados (I) se recuperado estão imunes temporariamente (R) a doença e depois passam a integrar o grupo de susceptíveis (S).

Os modelos SEIR e SEIRS tem pouca diferença conceitual em relação ao modelo SIR. Sendo assim fica fácil evidenciar pelas equações que representam esse modelo que quando simplificado a situação de equilíbrio é a mesma definida pela Eq. (2.12).

2.3.2.4 - Modelo Epidemiológico SQUIDER

No modelo SQUIDER é adicionado novos grupos além dos que foram colocados no modelo SEIR. Adicionando esses novos grupos é possível diferenciar casos que foram detectados dos não detectados, assim como a parcela da população que seguiu as recomendações de segurança e respeitou o *lockdown*. Ainda é possível simular a parte dos indivíduos que não praticaram esse isolamento.

O modelo SQUIDER também considera que a proporção dos casos de profissionais que trabalham na linha de frente na pandemia é insignificante, assumindo que tais indivíduos já estavam preparados e tomando todas as devidas precauções.

O modelo também considera que casos leves ou assintomáticos não são fatais, a ponto de ocorrer morte por conta deles. Dessa forma, todas as vezes que houver a saída de indivíduos do modelo será por morte relacionada diretamente ao vírus, mas estas serão apenas de casos graves.

São também excluídos os efeitos dos nascimentos, transmissões verticais, imigrantes, emigrantes ou mortes devido a outras doenças ou traumas. Um detalhe relevante nesse modelo é a inserção de uma função $q(t)$, que tem o papel de remover os suscetíveis e infectados não detectados na mesma taxa. (KHAN *et al.*,2020)

É possível uma melhor visualização do modelo comportamental SQUIDER através do diagrama de blocos e das suas equações diferenciais ordinárias não lineares como mostra a Figura 2.9:

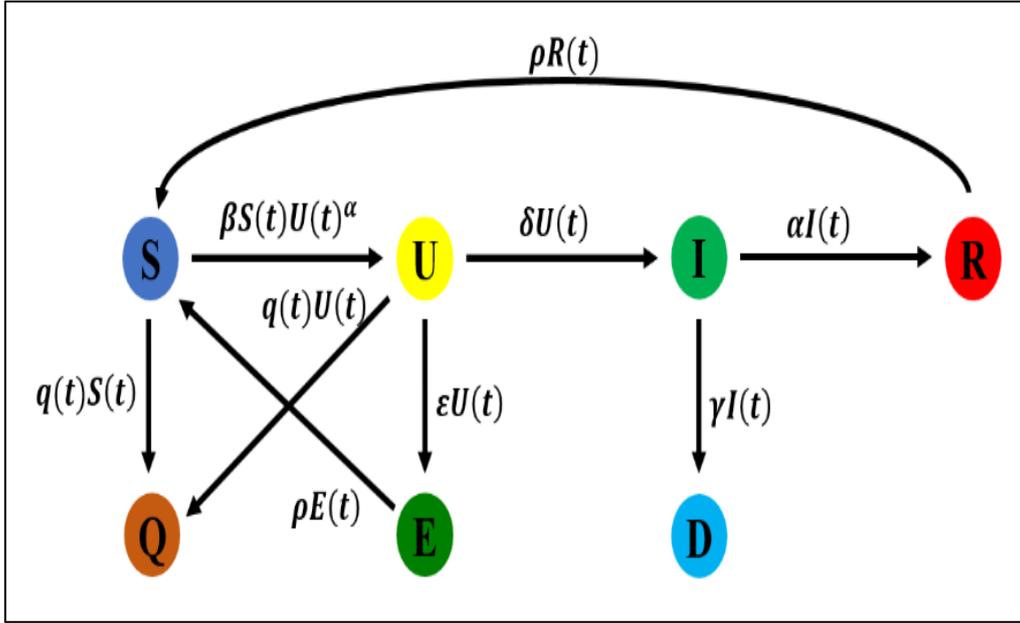


Figura 2.9 - Representação gráfica do modelo compartimental SQUIDER.

Nas Eq. (2.31), Eq. (2.32), Eq. (2.33), Eq. (2.34), Eq. (2.35), Eq. (2.36) e Eq. (2.37), as variáveis $S(t)$, $Q(t)$, $U(t)$, $I(t)$, $D(t)$, $E(t)$ e $R(t)$ representam respectivamente: o número de indivíduos suscetíveis; o número de indivíduos que respeitaram o distanciamento social; o número de indivíduos infectados não detectados; o número de indivíduos infectados detectados; o número de indivíduos mortos (ou recuperados não detectados) e o número de indivíduos recuperados detectados.

$$S(t)' = -\beta S(t)U(t)^\alpha - q(t)S(t) + \rho E(t) + \rho R(t) \quad (2.31)$$

$$Q(t)' = q(t)U(t) + q(t)S(t) \quad (2.32)$$

$$U(t)' = \beta S(t)U(t)^\alpha - U(t)q(t) - U(t)\epsilon - U(t)\delta \quad (2.33)$$

$$I(t)' = \delta U(t) - I(t)\gamma + I(t)\alpha \quad (2.34)$$

$$D(t)' = I(t)\gamma \quad (2.35)$$

$$E(t)' = U(t)\epsilon - \rho E(t) \quad (2.36)$$

$$R(t)' = I(t)\alpha - \rho R(t) \quad (2.37)$$

Na Eq. (2.31), o primeiro termo representa a quantidade de indivíduos que sai do grupo de suscetíveis e se tornam infectados que foram detectados; o segundo termo

representa o fluxo de indivíduos que está saindo do grupo de suscetíveis e vai para o grupo de pessoas que estão praticando o distanciamento social. Já o terceiro termo representa o número de indivíduos que foram infectados pelo vírus, mas não sabia que estavam infectados e conseguiram se recuperar e voltaram para o grupo de suscetíveis. O quarto termo representa a quantidade de pessoas que tiveram contato com o vírus, se infectaram e sabiam que estavam infectadas, portanto, foram para os grupos subsequentes até conseguirem se curar e retornarem para o grupo dos suscetíveis.

Na Eq. (2.32), o primeiro termo representa o fluxo de indivíduos do grupo dos infectados não detectados que estavam praticando distanciamento social e o segundo termo a parcela dos suscetíveis que estavam praticando o distanciamento social.

Na Eq. (2.33), o primeiro termo representa o fluxo de pessoas que entraram em contato com o vírus, foram infectadas, mas não sabiam, por isso estão no grupo de infectados não detectados. Já o segundo termo representa o fluxo de pessoas que estavam infectadas com o vírus e estavam praticando o isolamento social. O terceiro termo representa a taxa de infectados não detectados que morreram ou se recuperaram da infecção. O quarto termo representa a quantidade de indivíduos que já estavam infectados, mas não sabiam ou não foram detectadas de alguma forma e conseguiram descobrir, por isso estão no grupo de infectados detectados.

Na Eq. (2.34), o primeiro termo representa a taxa de indivíduos que não sabiam que estavam infectados com o Covid-19 e conseguiram descobrir, por meio de um teste que comprovou a presença do vírus no organismo. O segundo termo representa a quantidade de indivíduos que entraram em contato com o vírus e que foram infectados, falecendo em decorrência da infecção. O terceiro termo representa o fluxo de pessoas que detectaram a presença do vírus no seu organismo e conseguiram se recuperar, tendo a recuperação comprovada por algum teste e foram para o grupo de recuperados detectados.

Na Eq. (2.35), o único termo representa a quantidade de pessoas que foram detectadas com o vírus e vieram a falecer em decorrência da infecção.

Na Eq. (2.36), o primeiro termo representa a quantidade de pessoas que estavam infectadas, mas não foram detectadas e morreram; ou se recuperaram e também não foram detectadas. O segundo termo representa o fluxo de indivíduos que tiveram contato com o vírus e se contaminaram sem saber do fato e conseguiram se recuperar, não foram detectados e voltaram a se tornarem suscetíveis.

Na Eq. (2.37), o primeiro termo representa o número de infectados que foram detectados que conseguiram se recuperar e a recuperação foi detectada, ou seja,

confirmada por meio de testes, enquanto o segundo termo representa o número de pessoas que se recuperaram, foram detectadas, mas, voltaram para o grupo de suscetíveis (KHAN *et al.*, 2020).

Na Tabela 2.2 são explicadas as letras gregas que constam nas equações Eq. (2.31), Eq. (2.32), Eq. (2.33), Eq. (2.34), Eq. (2.35), Eq. (2.36) e Eq. (2.37). Estas letras são os parâmetros que representam as diversas taxas de relação entre os diferentes grupos de indivíduos e definem as relações matemáticas entre os diversos grupos que compõe a população em estudo para o modelo comportamental tipo SQUIDER.

Tabela 2.2 - Significado dos parâmetros do modelo SQUIDER.

Parâmetros	Unidade	Significado
β	tempo ⁻¹	Taxa de transmissão por contato com infectados
α	tempo ⁻¹	Taxa de heterogeneidade da população
ρ	tempo ⁻¹	Taxa de perda de imunidade após a recuperação
ε	tempo ⁻¹	Taxa de recuperação ou morte não detectada
δ	tempo ⁻¹	Taxa de infectados detectados
γ	tempo ⁻¹	Taxa de mortes detectadas
α	tempo ⁻¹	Taxa de recuperação de infectados detectados

Fonte: Adaptado de KHAN *et al.* (2020).

2.3.3 - Comparativo de modelos epidemiológicos

Cada modelo epidemiológico desenvolvido é mais adequado para representar uma ou outra das diversas doenças infecciosas existentes.

O ideal é encontrar o modelo que possa de maneira o mais simples possível representar a dinâmica da infecção e variação dos diversos grupos da população. Ele deve refletir se a doença tem cura conhecida, existe período de latência e outros fatores que sejam importantes de serem representados.

A Tabela 2.3 mostra um comparativo entre os modelos epidemiológicos existentes e que foram estudados neste trabalho (SI, SIR, SER, SEIR e SQUIDER).

Tabela 2.3 - Comparativo entre modelos epidemiológicos.

Comparativo	Tipos de Modelos Compartimentais			
	<i>SI/SIS</i>	<i>SIR/SIRS</i>	<i>SEIR/SEIRS</i>	<i>SQUIDER</i>
<i>Número de compartimentos</i>	2	3	4	7
<i>Modela possível recuperação de infectados</i>	Não	Sim	Sim	Sim
<i>Modela período de latência</i>	Não	Não	Sim	Sim
<i>Modela distanciamento social</i>	Não	Não	Não	Sim
<i>Número de parâmetros</i>	3	5	6	7
<i>Parâmetros</i>	μ = taxa de natalidade ν = taxa de mortalidade γ = taxa de recuperação	Todos parâmetros do modelo SI/SIS e também: β = taxa de infecção ξ = taxa de perda de imunidade	Todos parâmetros do modelo SIR/SIRS e também: σ = Taxa de infecção (exposto-infectados)	$q(t)$ = Taxa de quarentena β = Taxa de infectados não-detectados ρ = Taxa de recontaminação (recuperado-susceptível) ε = Taxa de exposição δ = Taxa de infecção detectados γ = Taxa de mortes α = Taxa de recuperação

De acordo com a Tabela 2.3, o único modelo que simula uma doença infecciosa que tenha período de latência (indivíduo infectado sem sintomas que pode infectar outros indivíduos), são os modelos SEIR e SQUIDER. Estes dois modelos foram os escolhidos para este estudo.

O modelo SQUIDER tem uma complexidade adicional em relação ao modelo SEIR, sendo que este primeiro possui sete compartimentos e nove parâmetros (modelo SEIR possui quatro compartimentos e seis parâmetros). Apesar da maior complexidade do SQUIDER, a melhor representatividade do fenômeno depende do mecanismo da doença e do comportamento da infecção.

2.4 - MÉTODO DE MONTE CARLO VIA CADEIAS DE MARKOV

O método da cadeia de Markov via Monte Carlo (MCMC) é um método estatístico com potencial para otimização de parâmetros para modelos epidemiológicos por possibilitar a estimação de parâmetros em modelos complexos. Contudo, é necessário um entendimento básico do método para entender quando o método convergiu para a distribuição.

De acordo com (HAMRA *et al.*, 2013), Monte Carlo via Cadeias de Markov (MCMC) é um método estocástico que repetidamente gera amostras aleatórias que caracterizam a distribuição de um parâmetro de interesse. O processo de gerar valores aleatórios é papel da cadeia de Markov, enquanto o de testar a hipótese de descartar ou não cada amostra é papel do Método de Monte Carlo.

A associação de cadeias de Markov e do método de Monte Carlo têm sido usados dentro da epidemiologia para estimativa de parâmetros (WU *et al.*, 2020, HAMRA *et al.*, 2013). Para isto utilizamos processos estocásticos com simulação de um passeio aleatório, onde os possíveis valores dos parâmetros são amostrados aleatoriamente e alguns valores podem ter maior probabilidade que outros.

Ao fazer uma amostragem proporcional à probabilidade dos valores, o método tenta chegar numa distribuição de probabilidade que se aproxime dos dados para conseguir ajustar os parâmetros do modelo e convergir para a distribuição estacionária de interesse. O processo de gerar um resumo estatístico dessas amostras é papel da integração usando o Método de Monte Carlo.

Existem alguns algoritmos para essa simulação, dentre os mais utilizados estão o algoritmo de *Metropolis-Hastings* e o algoritmo de Gibbs. De acordo com (TOWERS, 2014), o algoritmo de *Metropolis-Hastings* consiste em:

1. Começar com um valor Θ_1 que poderia otimizar os parâmetros para se ajustarem aos dados.

2. Calcular a probabilidade associada a Θ_1 (P1).
3. Gerar um novo conjunto de parâmetros a partir de uma certa distribuição dada para Θ_1 e calcular P2 associada a Θ_2 .
4. Gerar um número aleatório, u entre 0 e 1. Se $\Theta_1 = \Theta_2$ então retorna ao passo 3.
5. Caso contrário, volta ao passo 2, usando o Θ_1 para alterar a região amostral.

Esse algoritmo vai ser repetido pelo número de iterações desejado para se obter um bom ajuste. Para as iterações, considera-se um período de aquecimento, onde a ideia é que o parâmetro comece a se aproximar da distribuição desejada. Os resultados do período de aquecimento não são utilizados. Após o período de aquecimento, iniciam-se as iterações.

De acordo com SIMON e BLUME (1994), um processo estocástico é uma regra que informa a probabilidade de um sistema (ou parte de um sistema) estar em um estado “ i ” em um intervalo de tempo “ $n+1$ ”, dada as probabilidades de ter assumido diferentes estados em diferentes estados de tempo. Esta probabilidade poderia depender, por exemplo, de todo o histórico do processo nos intervalos tempos “1, 2, 3, ..., n ”.

Mas caso a probabilidade de o sistema estar em um estado “ i ” em um intervalo de tempo “ $n+1$ ” dependa unicamente de seu estado no intervalo “ n ”, este processo estocástico é chamado de cadeia de Markov.

Os dois principais elementos de uma cadeia de Markov são:

1. A probabilidade $x^i(n)$ de ocorrer o estado i no intervalo de tempo n , ou a fração da população em estudo que está no estado i no intervalo de tempo n ;
2. As probabilidades de transição m_{ij} , que representam as probabilidades do processo estar no estado i no tempo $(n+1)$ considerando que o mesmo está no estado j no tempo n .

O método de Monte Carlo é classificado como uma classe de métodos estatísticos que se baseiam em amostragens massivas e aleatórias para calcular probabilidades heurísticamente, semelhantes a jogos em cassinos (motivo do nome).

De acordo com BERG (2004), um algoritmo de Monte Carlo organiza os pesos estatísticos de uma cadeia de Markov para um elevado número de estados “ n ”, então a distribuição desejada de probabilidade é aproximada. Os pesos são organizados de acordo com equações diferenciais.

2.4.1 - Métricas e mensuração de qualidade dos modelos estatísticos

Diversos modelos matemáticos podem ser utilizados para representar um mesmo fenômeno, onde a escolha do modelo mais adequado depende da metodologia que o pesquisador julgar mais adequada (EMILIANO *et al.*, 2020). Contudo a escolha do modelo pode limitar o entendimento do fenômeno e levar a conclusões errôneas caso a metodologia não seja adequadamente selecionada. Isto depende da complexidade do fenômeno e das limitações de recurso do pesquisador, como limitação de recursos computacionais de modelagem. A seguir são apresentadas duas técnicas para mensuração da qualidade de modelos, levando-se em conta sua precisão.

2.4.1.1 - Critério de informação de Akaike

A seleção de modelos usando o critério de informação de Akaike (*Akaike Information Criteria - AIC*), é feita com base em uma equação que considera:

- “p” o número de parâmetros da equação
- “L” valor máximo da função de verosimilhança, que permite inferir sobre o valor dos parâmetros a partir de um conjunto de observações.

O AIC leva em conta que um fenômeno nunca é perfeitamente representado e algumas informações serão perdidas quando de sua modelagem estatística.

A relação entre essas duas variáveis Eq. (2.43), mostra que o modelo com um menor resultado é o escolhido como melhor representando o fenômeno em estudo:

$$AIC = 2p - 2 \log(L) \quad (2.43)$$

O critério de informação de Akaike bonifica a qualidade de ajuste (altos valores para a função de probabilidade) e, por outro lado, penaliza a quantidade de parâmetros do modelo.

Para tamanhos amostrais pequenos, foi proposta por Bolzdogan em 1987 (EMILIANO *et al.*, 2020), um uma correção para o modelo AIC:

Considerando “n” como o tamanho amostral temos a equação Eq. (2.44):

$$n \rightarrow \infty \quad \text{então} \quad AICc \rightarrow AIC \quad (2.44)$$

2.4.1.2 - Critério Bayesiano de Schwarz

O Critério Bayesiano de Schwarz (*Bayesian Information Criteria* - BIC) tem a premissa da existência de um “modelo verdadeiro” que descreva uma relação perfeita entre as variáveis dependentes e independentes do modelo.

Esse critério de mensuração AIC estabelece uma relação entre o número de parâmetros de um modelo (n), o número de variáveis (p) e a função do modelo selecionado (f). A equação Eq. (2.45) estabelece essa relação:

$$BIC = -2 \log (f) + p \log (n) \quad (2.45)$$

Ambas os critérios de mensuração (AIC e BIC) foram inseridos no modelo matemático em MATLAB.

CAPÍTULO 3

MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 - METODOLOGIA

A metodologia experimental desse trabalho foi toda desenvolvida usando um algoritmo no Matlab, cuja sintaxes principais estão disponíveis no Anexo I deste documento. Foi utilizada a função “*fminsearch*” no Matlab, para calcular o valor da variável independente onde ocorre um mínimo da função com múltiplas variáveis. Neste trabalho foi utilizada para calcular o mínimo da diferença entre os dados reais e da função que descreve os dois modelos matemáticos em estudo (SEIR e SQUIDER).

A estruturação lógica do método utilizada é descrita conforme a Figura 3.1:

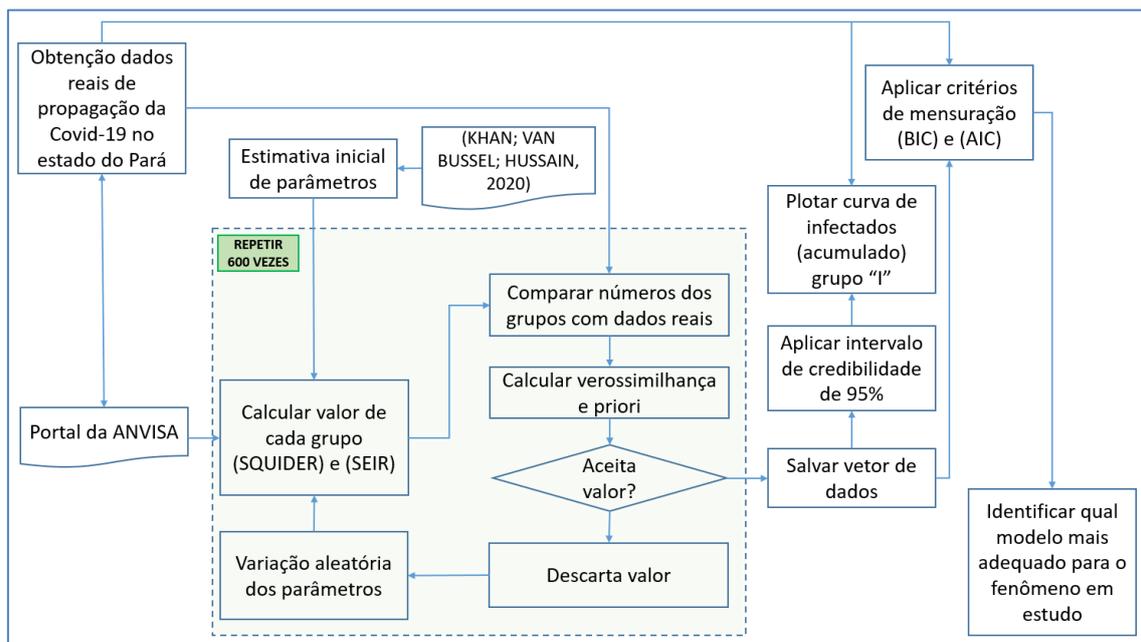


Figura 3.1 - Fluxograma da metodologia experimental adotada.

A obtenção de dados reais da propagação da Covid-19 no estado do Pará: estes dados foram obtidos de relatórios oficiais divulgados pelo Ministério da Saúde, atualizados diariamente e disponíveis eletronicamente pelo portal da ANVISA na internet (BRASIL, 2021b). As interações destacadas em verde na Figura 3.1 são o passo MCMC, que foi repetido por 600 vezes sendo que as primeiras 100 vezes foram descartadas (aquecimento). O método utiliza processos estocásticos e simula um passeio aleatório,

onde temos os possíveis valores do parâmetro, que são amostrados aleatoriamente e alguns valores podem ser mais prováveis que outros. Os parâmetros amostrados aleatoriamente foram os parâmetros descritos nas equações do modelo SEIR e SQUIDER, respectivamente nas secções 2.3.2.3 e 2.3.2.4 deste documento. Ao fazer uma amostragem proporcional à probabilidade dos valores, o método tenta chegar numa distribuição de probabilidade que se aproxime dos dados para conseguir ajustar os parâmetros do modelo e convergir para a distribuição estacionária de interesse. Neste trabalho foram utilizados os algoritmos de Metropolis-Hastings e o algoritmo de Gibbs descrito na secção 2.4 deste documento e uma repetição de 1.000 vezes do passeio aleatório pelas variáveis. Como saída obteve-se um histograma com o valor mais provável das variáveis de interesse, e foi utilizada aquela com maior probabilidade para a etapa posterior. A sintaxe utilizada no Matlab é mostrada a conforme a Figura 3.2:

```

%=====
%           PASSO MCMC
%=====
for i=2:N
100*i/N
p_new = p_old + w.*randn(1,Np).*p_old;           % novo parâmetro sendo gerado
qe = SEIR (p_new)';                             % TROCAR resolvendo o modelo com o novo parâmetro
Veross_new = (qe_med - qe)*(qe_med - qe)./(desvio^2); % nova verossimilhança
Prior_new = sum(((p_new(Estimate) - Media(Estimate))./desvio_p(Estimate))); % calculando nova priori

if log(rand)<{-0.5*(Veross_new + Prior_new - Veross_old - Prior_old)}; % TESTANDO VALORES
    p_old = p_new;
    Veross_old = Veross_new;
    Prior_old = Prior_new;
    k = k + 1;
end

% Guardando os valores dos: parâmetros, aceitação, e Lk_old
Aceitacao(i) = k;
Cadeia(:,i) = p_old;
Conv_likeli(i) = Veross_old + Prior_old;

end

```

Figura 3.2 - Sintaxe do Matlab para o passo MCMC.

Quanto à mensuração da qualidade dos modelos, foram utilizados dois diferentes métodos para mensurar a qualidade dos modelos matemáticos em estudo, o critério

bayesiano de Schwarz (BIC) e o critério de informação de Akaike. Estes critérios foram modelados em Matlab onde para cada um deles obteve-se um valor numérico baseado no modelo específico em estudo e o número de variáveis. Este valor numérico é mais um indicativo de qual modelo matemático mais se adequa aos dados reais do fenômeno em estudo.

A partir dos dados gerados, baseados na estruturação mencionada, avaliou-se qual o melhor modelo entre o SEIR e o SQUIDER que melhor pode representar a propagação da Covid-19 no estado do Pará.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 - MODELAGEM MATEMÁTICA

A modelagem foi realizada com os modelos compartimentais SEIR e SQUIDER em relação ao estado do Pará. A Figura 4.1 e a Figura 4.2 mostram a evolução cumulativa do número de infectados reais representada por uma linha preta, enquanto o número de infectados simulados pelos modelos SEIR e SQUIDER está representado por uma linha tracejada vermelha.

De acordo com a Figura 4.1, fica claro que o modelo SEIR apresenta dificuldades para modelar os dados reais de infectados, uma vez que ele não conseguiu acompanhar as ondas de infectados de forma precisa. De acordo com um teste R-quadrado, o resultado foi de 0,9955. A Figura 4.1 mostra a curva teórica versus a real para o modelo SEIR

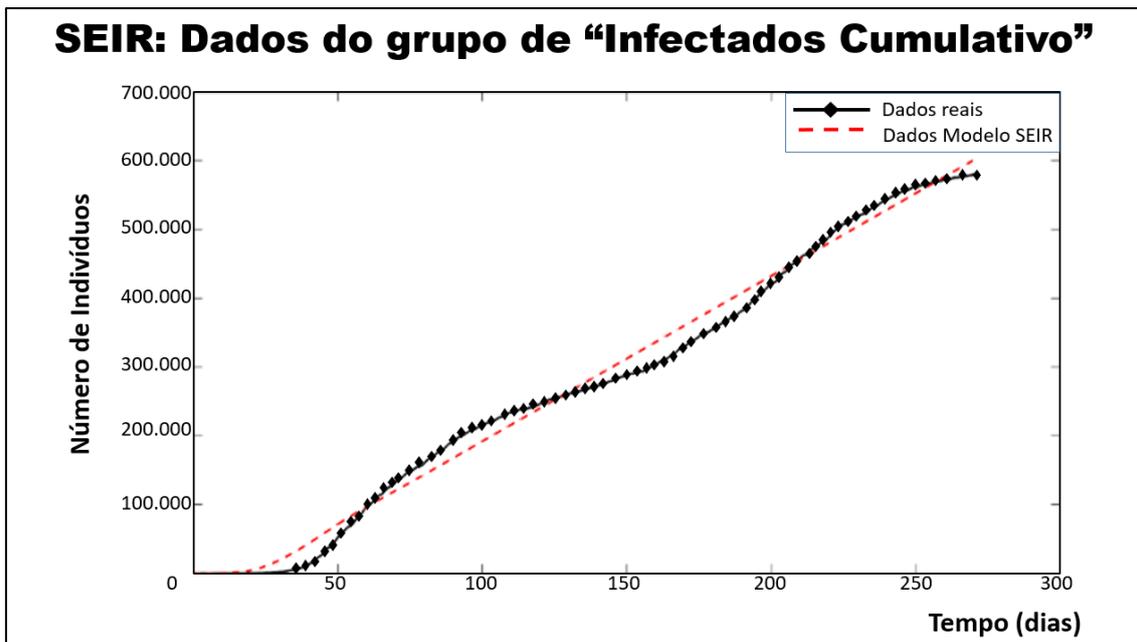


Figura 4.1 - Infectados Cumulativo do Modelo SEIR no estado do Pará no período de 15 de março de 2020 até 20 de dezembro de 2020.

As curvas tracejadas em vermelho são as obtidas pelo modelo SEIR e as curvas em preto são os dados reais com base.

Na Figura 4.2, temos a curva resultante do modelo SQUIDER. Com este modelo foi possível simular os dados de infectados, inclusive as ondas de infectados que

ocorreram durante a pandemia, de tal modo que a curva simulada ficou idêntica a curva real de infectados. De acordo com um teste R-quadrado, o resultado foi de 1,0000. A Figura 4.2 mostra a curva teórica do modelo SQUIDER e a curva com os dados reais.

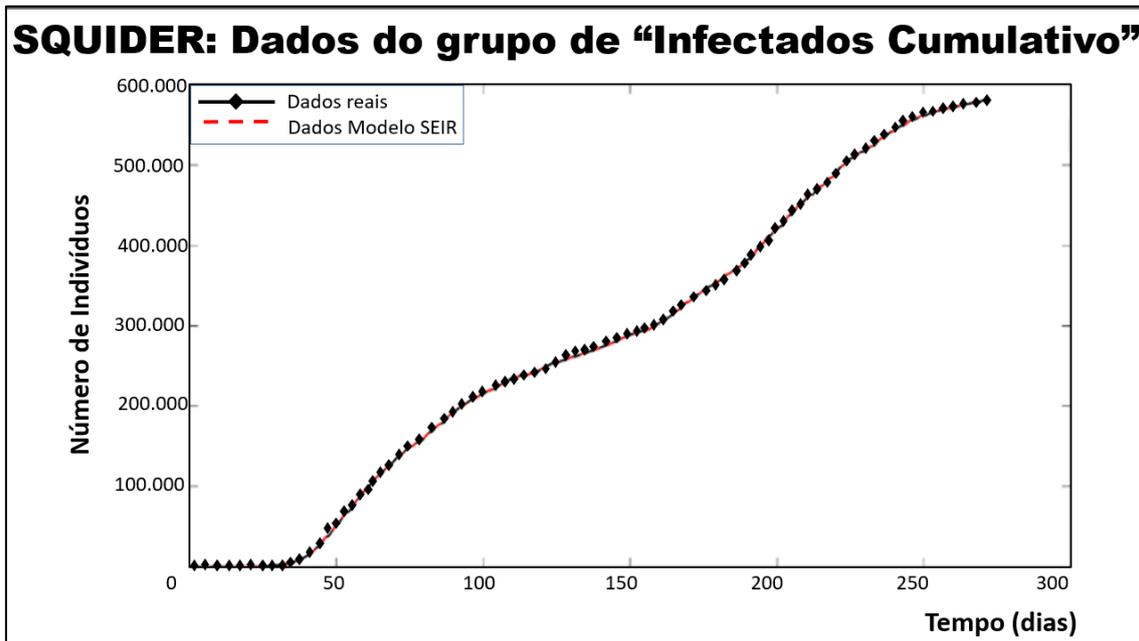


Figura 4.2 - Infectados Cumulativo do Modelo SQUIDER no estado do Pará no período de 15 de março de 2020 até 20 de dezembro de 2020.

As curvas tracejadas em vermelho são as obtidas pelo modelo SQUIDER e as curvas em preto são os dados reais com base.

De acordo com os dois gráficos acima, fica claro que o modelo SEIR apresenta dificuldades para modelar os dados reais de infectados, uma vez que ele não conseguiu acompanhar as ondas de infectados de forma precisa. Já a curva resultante do modelo SQUIDER conseguiu simular os dados de infectados, inclusive as ondas de infectados que ocorreram durante a pandemia, de tal modo que a curva simulada ficou idêntica a curva real de infectados.

4.2 - ESTIMATIVA DE PARÂMETROS VIA MCMC

Os valores dos parâmetros estimados via MCMC relativos ao modelo SEIR (referentes às equações citadas na secção 2.3.2.3 deste documento), encontrados como resultado do código em MATLAB são mostrados na Tabela 4.1:

Tabela 4.1 - Valores para cada parâmetro dos modelos SEIR.

<i>SEIR</i>	<i>Média</i>	<i>Intervalo de Credibilidade</i>
β	8,3352	8,1336 – 8,8391
γ	3,7861	3,7160 – 3,9613
σ	12,9018	11,5926 – 13,4254
η	0,0396	0,0360 – 0,0410
ν	0,0241	0,0231 – 0,0245
$\eta\epsilon$	1,2355	1,2250 – 1,2617

De maneira semelhante, foram obtidos também estimados os parâmetros via MCMC para o modelo SQUIDER, mostrados na Tabela 4.2:

Tabela 4.2 - Valores para cada parâmetro do modelo SQUIDER.

<i>SQUIDER</i>	<i>Média</i>	<i>Intervalo de Credibilidade</i>
β	$9,6558 \times 10^{-6}$	$2,8056 \times 10^{-6}$ – $1,610 \times 10^{-5}$
α	0,2074	0,0162 – 0,5789
$q(t)$	$7,0740 \times 10^{-8}$ – $9,6569 \times 10^{-5}$	$2,2100 \times 10^{-8}$ – $1,2845 \times 10^{-7}$
ρ	0,2992	0,0771 – 1,0895
ϵ	$2,4054 \times 10^{-6}$	$1,4403 \times 10^{-6}$ – $3,6681 \times 10^{-6}$
δ	$2,9110 \times 10^{-5}$	$1,2468 \times 10^{-5}$ – $7,7189 \times 10^{-5}$
γ	$7,9417 \times 10^{-5}$	$3,0587 \times 10^{-5}$ – $1,821 \times 10^{-4}$

Ainda de acordo com os dados de saída do código de MATLAB para os modelos SEIR e SQUIDER, foram plotados os histogramas da distribuição de probabilidade dos parâmetros utilizados, também denominada de posteriori. Estes histogramas para os modelos SEIR e modelo SQUIDER são apresentados, respectivamente, no Apêndice A e Apêndice B deste documento. A Figura 4.3 mostra como exemplo os histogramas obtidos para o parâmetro “beta”:

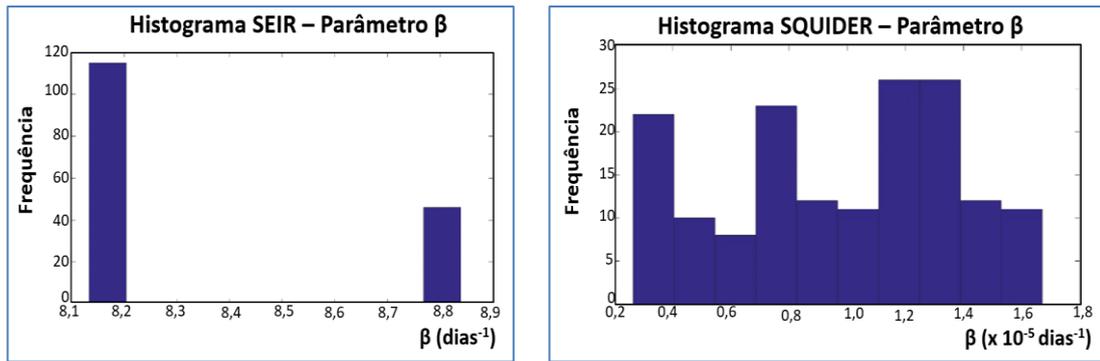


Figura 4.3 - Histogramas do parâmetro “ β ” para os modelos compartimentais SEIR e SQUIDER.

Observou-se com os histogramas para os modelos SEIR que para todos os parâmetros estimados, eles variaram apenas entre duas faixas de valores distintos para cada parâmetro. Já para os histogramas plotados com os parâmetros do modelo SQUIDER os valores variaram em mais de duas faixas.

4.3 - MENSURAÇÃO DA QUALIDADE DOS MODELOS

A escolha de um modelo que consiga simular dados reais da forma mais fidedigna possível é de extrema importância para que previsões mais assertivas consigam ser realizadas sobre o problema estudado (EMILIANO, 2009). Por isso, utilizaremos neste artigo o Critério de Informação de Akaike (AIC) e o Critério Bayesiano de Schwarz (BIC), visando comparar as previsões que foram realizadas pelos modelos epidemiológicos. Dessa forma, a seleção de modelos que irá ser feita será baseada na teoria da informação, onde mostra a perda de informação ao fazer aproximações de dados reais com um modelo, tanto o método AIC quanto o BIC mostram essa perda de informação, onde o melhor modelo será aquele que consegue aproximar os dados reais dos simulados com uma menor perda de informação (EMILIANO *et al.*, 2010).

Considerando o exposto anteriormente, os critérios de mensuração de qualidade dos modelos SEIR e SQUIDER foram calculados como parte do código em MATLAB. Os resultados dos cálculos com as taxas de aceitação para os dois modelos e dos critérios de mensuração de qualidade são mostrados na Tabela 4.3.

Tabela 4.3 - Valores de taxa de aceitação, e dos critérios de mensuração de qualidade para os modelos SEIR e SQUIDER.

	<i>Modelo SEIR</i>	<i>Modelo SQUIDER</i>
<i>Taxa de aceitação do MCMC</i>	1%	23%
<i>Critério de informação de Akaike (AIC)</i>	-4,0777	-12,2215
<i>Critério Bayesiano de Schwarz (BIC)</i>	15.7122	10,8667

CAPÍTULO 5

CONCLUSÕES E SUGESTÕES

5.1 - CONCLUSÕES

Comparando-se visualmente os modelos matemáticos SEIR e SQUIDER para previsão do comportamento da Covid-19 no estado do Pará, observou-se que este segundo modelo representou melhor o comportamento da doença em estudo. De certa maneira isto já era esperado em virtude da maior complexidade do modelo e do número de variáveis, que possibilitam representarem melhor as nuances das curvas dos casos de pessoas infectadas (Figura 4.1 e Figura 4.2).

Para cada um dos parâmetros do modelo estimados via método MCMC foi calculado o intervalo de credibilidade e também o histograma para cada variável como saída do script desenvolvido em Matlab.

Pela análise desses histogramas conforme mostrados na Figura 4.3 e também nos Apêndice A e Apêndice B, a conclusão é que também o modelo SQUIDER é mais representativo da propagação da Covid-19 no estado do Pará, comparando-se com o modelo SEIR. No modelo SQUIDER, a variação dos parâmetros ocorre se aproximando mais de uma distribuição normal, que reflete um comportamento de um fenômeno natural. Em probabilidade e estatística, a distribuição normal é uma das distribuições de probabilidade mais utilizadas para modelar fenômenos naturais. Isso se deve ao fato de que um grande número de fenômenos naturais apresenta sua distribuição de probabilidade tão proximoamente normal, que a ela pode ser com sucesso referida, e, portanto, com adequado acerto por ela representada como se normal fosse de acordo com BITTENCOURT e VIALI (2006).

Já o histograma obtido pelo modelo SEIR, mostra uma distribuição em apenas duas faixas, indicando um fenômeno não-natural. A indicação que o modelo SEIR modela um fenômeno não-natural indica que este modelo em específico não consegue refletir adequadamente o comportamento da doença em estudo, sabendo que a propagação de uma doença é um fenômeno natural e sujeito a variações diversas em virtudes do ambiente e grupos de infectados dentro de uma mesma população.

Mesmo o modelo SQUIDER melhor que o SEIR, no sentido de uma melhor adequação aos dados reais fenômeno em estudo, considerando uma análise visual e

qualitativa, é também necessária uma análise quantitativa para mensuração da qualidade de cada modelo analisado. Para tal foi inicialmente realizado um teste “R-quadrado (R^2)”, e o resultado obtivo foi que o modelo SQUIDER se adequa melhor ao modelo SEIR, sendo o R^2 do primeiro de 0,9955 e o do segundo de 1,0000.

Foi também calculada a taxa de aceitação da estimativa de parâmetros, obtida como saída da aplicação do Método de Monte Carlo via Cadeias de Markov. Aplicando-se um intervalo de credibilidade de 95%, os resultados obtidos pela taxa de aceitação para o modelo SQUIDER foi de 23%, significativamente maior que a taxa de aceitação para o modelo SEIR que foi de 1% (vide Tabela 4.3). O significado matemático da taxa de aceitação é que pelo passeio aleatório das variáveis (descrito na seção 2.3), o número de variáveis aceitas no modelo SQUIDER foi 23 vezes maior que no modelo SEIR quando comparados aos dados reais. Novamente, mais um indicativo que o modelo matemático SQUIDER é superior ao modelo SEIR, na representação do fenômeno de propagação da Covid-19.

Outra análise importante foi que alguns parâmetros encontrados para o modelo SQUIDER são significativamente diferentes dos encontrados na literatura. De acordo com KHAN *et al.* (2020), o modelo SQUIDER foi utilizado para alguns estados norte-americanos encontrados uma variação dos parâmetros entre 0 e 1. A Tabela 5.1 mostra que cinco dos sete parâmetros calculados neste estudo são da ordem de 10^{-5} , (parâmetros β , $q(t)$, ε , δ e γ).

Tabela 5.1 - Comparativo dos valores dos parâmetros encontrados nesse estudo com a literatura.

SQUIDER	Valor encontrado nesse estudo	Média valores encontrados por KHAN <i>et al.</i>, (2020) nos EUA
β	$9,6558 \times 10^{-6}$	0,7510
α	0,2074	0,9937
$q(t)$	$7,0740 \times 10^{-8}$ – $9,6569 \times 10^{-5}$	0,1423
ρ	0,2992	0,0213
ε	$2,4054 \times 10^{-6}$	0,1546
δ	$2,9110 \times 10^{-5}$	0,5134
γ	$7,9417 \times 10^{-5}$	0,0263

Fonte: Adaptado de KHAN *et al.* (2020).

Os parâmetros muito menores do que os encontrados na literatura podem indicar que o comportamento da infecção no estado do Pará tem diferentes características ou a indicar que os mesmos não convergiram com o número de passos adotados (mil passos). Como por exemplo o parâmetro β que significa a taxa de infecção de indivíduos ao longo do tempo. De acordo com os dados do modelo SQUIDER neste trabalho, essa taxa é quase insignificante mostrando que no estado do Pará a taxa de contaminação é muito próxima de zero. Por outro lado, analisando esse mesmo cenário o parâmetro ρ (taxa de recontaminação) indica que apesar de a taxa de contaminação ser próxima de zero os indivíduos tendem a ter Covid-19 por diversas vezes no estado do Pará. Apesar de saber que pontualmente existem casos desse modelo, o número de análises não foi suficiente para comprovar uma contaminação próxima de zero e elevadas taxas de recontaminação quando comparados à aplicação do modelo nos Estados Unidos.

Contudo, o teste mais importante para mensuração da qualidade dos modelos matemáticos e para uma comparação qualitativas entre eles é o critério de informação de Akaike (AIC) e o critério bayesiano de Schwarz (BIC), ambos descrito na seção 2.4. Estes dois critérios possibilitaram uma resposta quantitativa para verificar qual o modelo matemático (SQUIDER ou SEIR) melhor representa o fenômeno de propagação da Covid-19 no estado do Pará.

Primeiramente analisando o critério AIC de para mensuração da qualidade dos modelos matemáticos, obteve-se o valor de -4,0777 para o modelo SEIR e de -12,2215 para o modelo SQUIDER. A premissa é de quanto menor o valor, mais adequado é o modelo em comparação com os dados reais do estudo. Sendo assim, mais uma vez o modelo SQUIDER representou melhor a curva de contaminação. O menor valor encontrado para o modelo SQUIDER é devido à relação matemática do resultado numérico desse modelo e a função probabilidade, expressos na Eq. (2.41). Quando maior a semelhança entre os valores de saída do modelo e os dados reais, mais negativo é este índice e mais representativo do fenômeno em estudo.

Em relação ao critério bayesiano de Schwarz, a premissa para um melhor modelo é semelhante. Quanto menor o resultado encontrado, mais adequado é o modelo. Apesar de este critério levar em conta que quanto mais parâmetros a serem estimados, pior o modelo; existe também um peso grande em função da equação representativa do modelo em si, vide Eq. (2.43). Os valores encontrados usando o critério BIC foram 15,7192 para o modelo SEIR e 10,8667 para o modelo SQUIDER. Repetidamente o modelo SQUIDER

se mostrou mais adequado que o modelo SEIR para representar a propagação da Covid-19 no estado do Pará.

Em resumo, com este trabalho conclui-se que o modelo SQUIDER é mais representativo do fenômeno em estudo do que o modelo SEIR porque:

- Análise visual e qualitativa: as curvas plotadas mostram que o modelo SQUIDER se moldam com mais exatidão aos dados reais do que as curvas do modelo SEIR.
- Os histogramas obtidos na saída de estimativa de parâmetros por MCMC para modelo SQUIDER se aproxima de uma curva normal, indicando a ocorrência de um fenômeno natural. Já os histogramas do modelo SEIR apresentaram variando em somente duas faixas.
- A taxa de aceitação dos parâmetros do modelo SQUIDER foi 23 vezes maior do que para o modelo SEIR., considerando um intervalo de credibilidade de 95%.
- Os critérios de mensuração de qualidade pelos métodos AIC e BIC foram menores para o modelo SQUIDER do que para o modelo SEIR, indicando que este primeiro modelo melhor reflete o fenômeno de propagação da Covid-19 no estado do Pará.

5.2 - SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

Este trabalho teve a pretensão de estudar dois modelos compartimentais distintos e testar sua aplicação diante de o cenário de uma pandemia de abrangência mundial, usando recursos computacionais em um algoritmo de Matlab. Como sugestões de trabalho futuro, recomenda-se os seguintes tópicos:

- Refinar o estudo para os principais municípios do estado do Pará, procurando entender alguma correlação entre a contaminação por Covid-19 características específicas como grupos étnicos, distância de grandes centros, faixa etária.
- Estudar efeitos de vacinação em massa e seus efeitos nos parâmetros dos modelos, tendo como referência os dados reais de contaminação.
- Refinar o estudo de maneira a entender a influência da recontaminação por Covid-19 e sua influência em taxas de óbitos e efeitos da vacinação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARRETO, M., BARROS, A. J. D., CARVALHO, M. S., CODECO, C. T. *et al.* O que é urgente e necessário para subsidiar as políticas de enfrentamento da pandemia de COVID-19 no Brasil? **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, n.1, pp. 252-254, 2020.

BERG, B. **Markov Chain Monte Carlo Simulations and their Statistical Analysis**. 1. ed. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2004.

BITTENCOURT, H. R., VIALI, L. Contribuições para o Ensino da Distribuição Normal ou Curva de Gauss em Cursos de Graduação. **III Seminário Internacional de Pesquisa em Educação Matemática**. 2006. Águas de Lindóia. Anais do III SIPEM, 2006.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. - Doença pelo Coronavírus COVID-19. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico especial**. v. 71, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/novembro/26/boletim_epidemiologico_covid_90_26nov21_eapv3b.pdf>. Acesso em: 5 de novembro de 2021, 20h52min.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Painel Coronavírus**. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 5 de novembro de 2021, 20h32min.

DALEY, D. J., GANI, J. **Epidemic Modelling: An Introduction**. 1. ed. New York: Cambridge University Press, 1999.

DIETZ, K. Epidemics and Rumours: A Survey. **Journal of the Royal Society**. v. 130, n. 4. pp. 505-528, 1967.

EMILIANO, P. C. **Fundamentos e aplicações dos critérios de Informação: Akaike e Bayesiano**. 2009. 92f. Dissertação (Mestrado em Estatística) – Universidade federal de Lavras, Lavras, 2009.

EMILIANO, P. C. *et al.* Critérios de informação de Akaike versus Bayesiano: análise comparativa. **19º Simpósio Nacional de Probabilidade e Estatística**, pp. 6-10, 2010.

ETBAIGHA, F., WILLMS, A. R., POLJAK, Z. An SEIR model of influenza: A virus infection and reinfection within a farrow-to-finish swine farm. **Plos One Journal**, v. 13, pp. 1–19, 2018.

FERREIRA, A. B. H. **Novo Aurélio século XXI: dicionário da língua portuguesa**. 3. ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1999.

HAMRA, G., MACLEHOSE, R., RICHARDSON, D. Markov Chain Monte Carlo: an introduction for epidemiologists. **International Journal of Epidemiology**, v.42, pp. 627-634, 2013.

JHU, Johns Hopkins University. “Mortality Analyses”. **Coronavirus Resource Center**. 2021. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/data/Mortality>>. Acesso em: 5 de novembro de 2021, 20h35min.

JONES, J. H. Notes on R0. **California: Journal of the Department of Anthropological Sciences**. v. 323, pp. 1-19, 2007.

JONES, D. S., PLANK, M. J., SLEEMAN, B. D. **Differential Equations and Mathematical Biology**. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2009.

KEELING, M, ROHANI, P. **Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals**. 2. ed. New Jersey: Princeton University Press, 2008.

KHAN, Z. S., VAN BUSSEL, F., HUSSAIN, F. A. predictive model for COVID-19 spread – with application to eight US states and how to end the pandemic. **Epidemiology and Infection Journal**. v. 148, pp. 34-43, 2020.

KUCHARSKI, A. J. **The Rules of Contagion: Why Things Spread - and Why They Stop**. 1. ed. New York: Profile Books, 2020.

LOPEZ, L., RODO, X. A modified SEIR model to predict the CoViD-19 outbreak in Spain and Italy: simulating control scenarios and multi-scale epidemics. **Results in Physics**, v. 21. pp. 234-239, 2021.

RUSTAN, R., HANDAYANI, L. The Outbreak’S Modeling of Coronavirus (CoViD-19) Using the Modified Seir Model in Indonesia. **Spektra: Jurnal Fisika dan Aplikasinya**, v. 5, n. 1, pp. 61–68, 2020.

SIMON, C., BLUME, L. **Markov Processes: Mathematics for Economists**. 1. ed. New York: W. W. Norton & Company, 1994.

THE LANCET. **CoViD-19 in Brazil: “So what?”**. v.395, 2020. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31095-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31095-3)>. Acesso em: 6 de novembro de 2021, 14h52min.

TOWERS, S. **Markov Chain Monte Carlo parameter optimization method**. 2014. Disponível em: <sherrytowers.com/2014/07/15/markov-chain-monte-carlo-parameter-optimization-method/>. Acesso em: 4 de agosto de 2020, 02h33min.

WHO, World Health Organization. **Glossary of humanitarian terms**. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/hac/about/definitions/en/#:~:text=Checchi>>. Acesso em: 30 de julho de 2020, 03h35min.

WU, T., LEUNG K., LEUNG, G. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. **The Lancet Journal**. v.395, pp. 689-697, 2020.

APÊNDICE A

HISTOGRAMA DOS PARÂMETROS DAS EQUAÇÕES SEIR

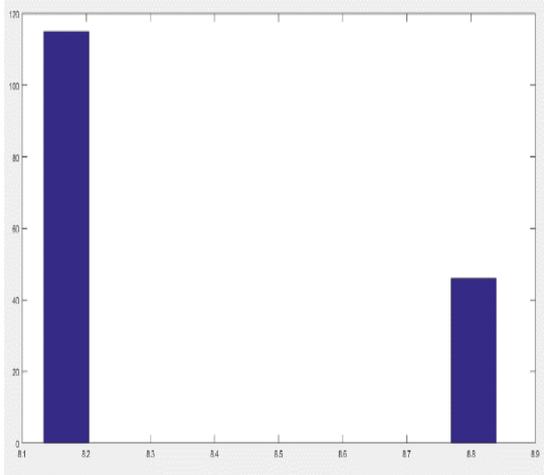


Figura A.1 - Histograma SEIR – Parâmetro β .

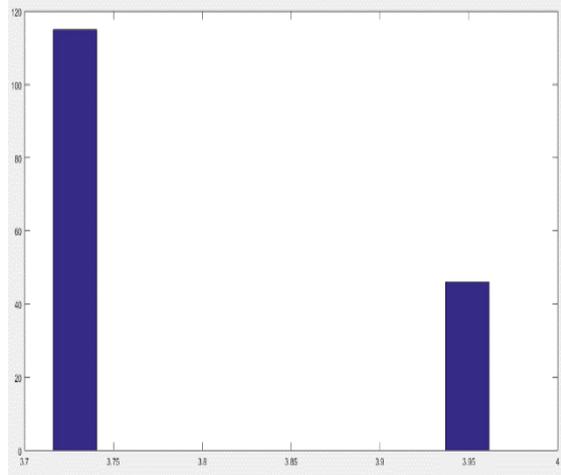


Figura A.2 - Histograma SEIR – Parâmetro γ .

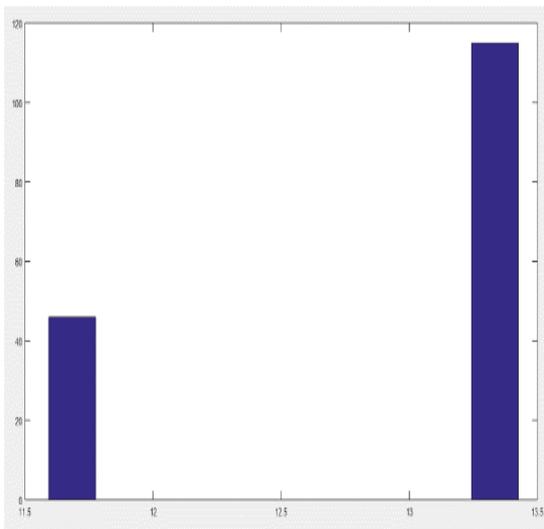


Figura A.3 - Histograma SEIR – Parâmetro σ .

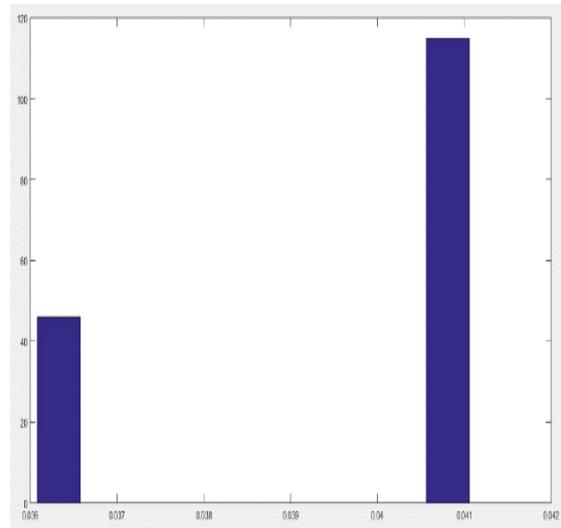


Figura A.4 - Histograma SEIR - Parâmetro ψ .

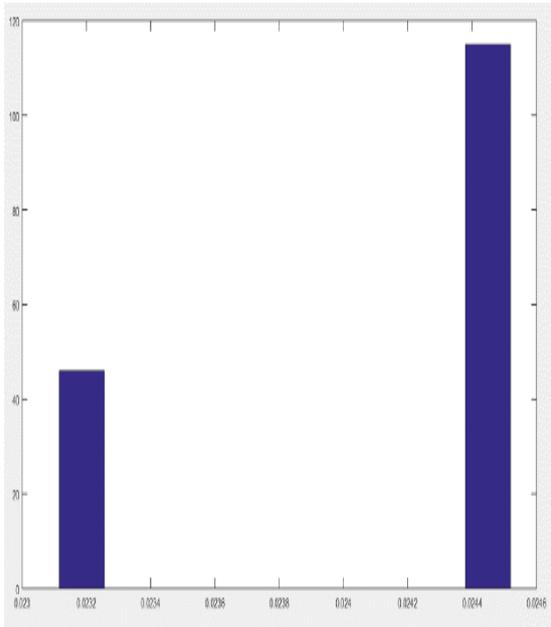


Figura A.5 - Histograma SEIR -
Parâmetro v .

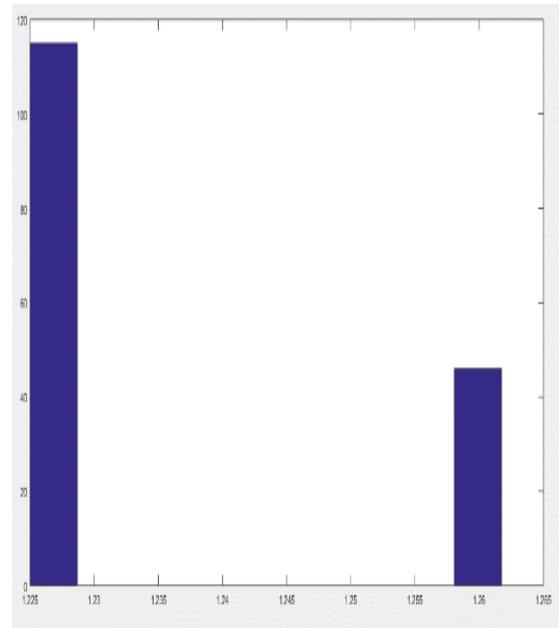


Figura A.6 - Histograma SEIR -
Parâmetro η_c .

APÊNDICE B

HISTOGRAMA DOS PARÂMETROS DAS EQUAÇÕES SQUIDER

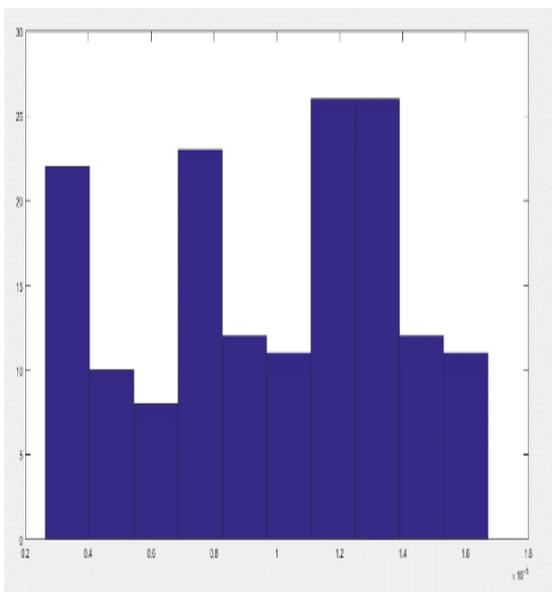


Figura B.1 - Histograma SQUIDER – Parâmetro β .

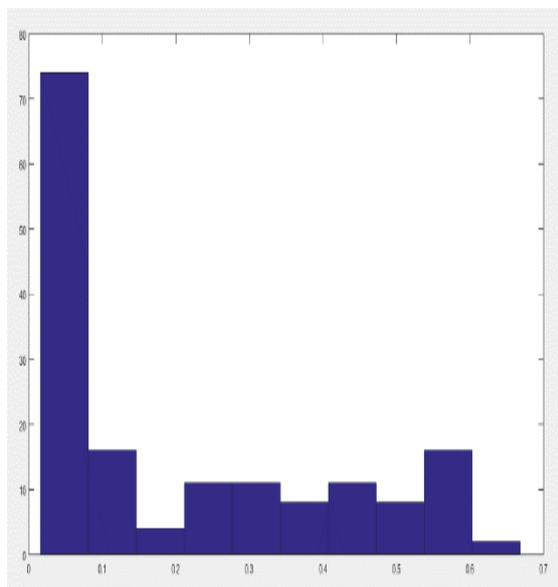


Figura B.2 - Histograma SQUIDER – Parâmetro α .

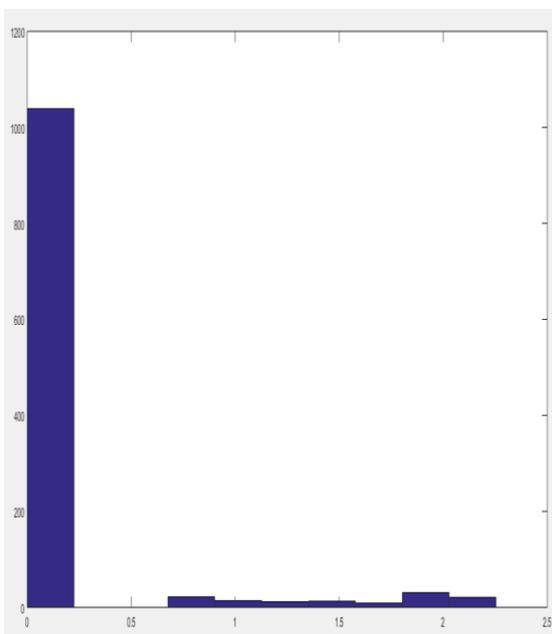


Figura B.3 - Histograma SQUIDER – Parâmetro $q(t)$.

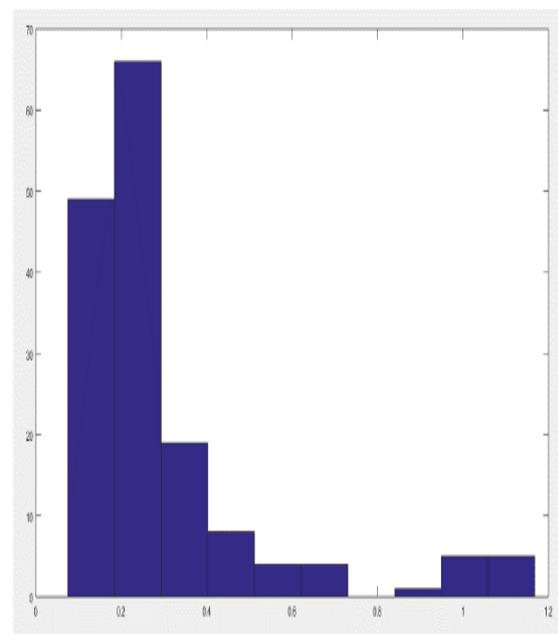


Figura B.4 - Histograma SQUIDER – Parâmetro ρ .

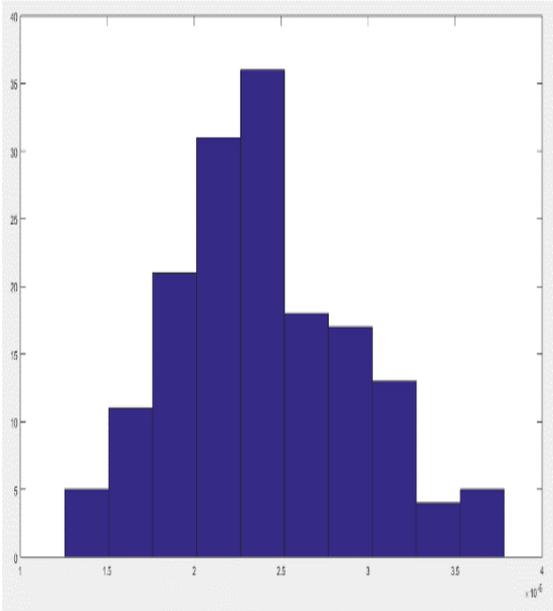


Figura B.5 - Histograma SQUIDER – Parâmetro ϵ .

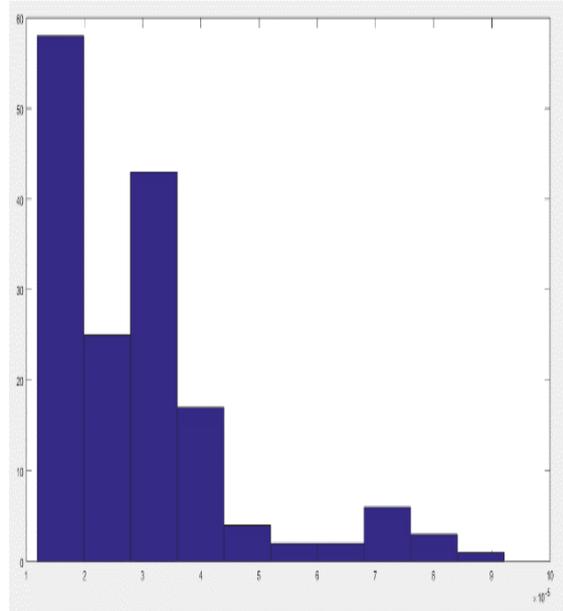


Figura B.6 - Histograma SQUIDER – Parâmetro δ .

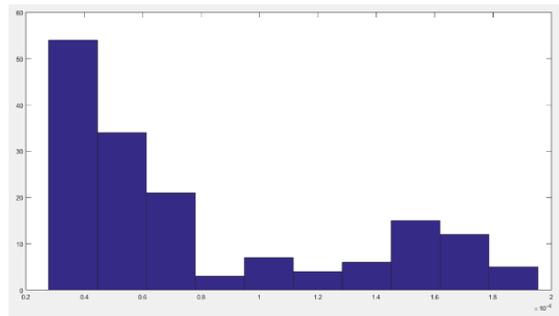


Figura B.7 - Histograma SQUIDER – Parâmetro γ .

APÊNDICE C

SINTAXES DO ALGORITMO MATLAB UTILIZADO NO DESENVOLVIMENTO DESTE ESTUDO

Função “fminsearch”:

A função “fminsearch” utilizada, ela calcula o valor da variável independente onde ocorre um mínimo da função com múltiplas variáveis. Neste caso a função objetivo é de encontrar o valor onde a diferença entre os dados reais do fenômeno em estudo e os dados fornecidos pelos modelos matemáticos seja menor conforme Eq. (C.1).

$$[potimo, resnorm] = fminsearch('COVID_I', p0) \quad (\text{Eq. C.1})$$

Sendo:

- $fobj = \text{sum}(\text{abs}(qe - qe_med1).^2)$
- qe = equações diferenciais dos modelos matemáticos SEIR e SQUIDER descritas nas secções 2.3.2.3 e 2.3.2.4.

Método de Monte Carlo via Cadeia de Markov:

Estimou-se um valor aleatório para cada uma das variáveis das equações do modelo matemático em estudo, e a probabilidade associada a cada uma delas. Repetiu-se esse procedimento por 1.000 vezes para este trabalho. Na Tabela C.1 são descritos os códigos dos modelos SEIR e modelo SQUIDER em Matlab, parte do modelo MCMC para aleatoriamente estimar as variáveis em cada modelo.

Tabela C.1 - Códigos SEIR e SQUIDER utilizados na programação em Matlab para as iterações MCMC.

Modelo SEIR	Modelo SQUIDER
<pre>rng('shuffle') % qe_med = qe_med'; Ce = 1e-3:0.5:272.5 ; param(1) = beta ; param(2) = gama ; param(3) = sigma ;</pre>	<pre>clc rng('shuffle') % qe_med = qe_med'; Ce = 1e-3:0.5:272.5 ; param(1) = qt_list(n) ; S = valor aleatório (chute inicial)</pre>

<pre> param(4) = mi ; param(5) = ni ; param(6) = mi_c ; S = valor aleatório (chute inicial) E = valor aleatório (chute inicial) I = valor aleatório (chute inicial) R = valor aleatório (chute inicial) CI(1,1) = S ; CI(1,2) = E ; CI(1,3) = I ; CI(1,4) = R ; NCe = length(Ce); Np = length(param); % qe_ref = salomao_teste_03(param); % TROCAR qe_ref = xlsread('COVID_MATLAB.xlsx'); desvio = 0.02*max(qe_ref); % nível de incerteza for i=1:NCe qe_med(i) = qe_ref(i) + desvio*randn; while qe_med(i)<0 qe_med(i) = qe_ref(i) + desvio*randn; end end </pre>	<pre> Q = valor aleatório (chute inicial) U = valor aleatório (chute inicial) I = valor aleatório (chute inicial) D = valor aleatório (chute inicial) E = valor aleatório (chute inicial) R = valor aleatório (chute inicial) CI(1,1) = S ; CI(1,2) = Q ; CI(1,3) = U ; CI(1,4) = I ; CI(1,5) = D ; CI(1,6) = E ; CI(1,7) = R ; NCe = length(Ce); Np = length(param); % qe_ref = salomao_teste_03(param); % TROCAR qe_ref = xlsread('COVID_MATLAB.xlsx'); desvio = 0.02*max(qe_ref); % nível de incerteza for i=1:NCe qe_med(i) = qe_ref(i) + desvio*randn; while qe_med(i)<0 qe_med(i) = qe_ref(i) + desvio*randn; end end </pre>
---	---

Intervalo de credibilidade

Em estatística bayesiana, um intervalo de credibilidade é um intervalo de probabilidade a posteriori, usado para fins similares aos dos intervalos de confiança em estatística freqüentista.

Neste trabalho, um intervalo de credibilidade de 95% para os parâmetros em estudo significa que a probabilidade a posteriori de que o valor esteja no intervalo definido é de 0,95. Em geral, os intervalos de credibilidade bayesianos não coincidem com os intervalos de confiança freqüentistas posto que o intervalo de credibilidade incorpora informação contextual específica do problema da distribuição a priori; por outro lado, os intervalos de confiança são baseados unicamente nos dados. A Tabela B.2 mostra o script utilizada para o cálculo de credibilidade das amostras neste presente estudo.

Tabela C.2 - Script do Matlab utilizado para o cálculo de credibilidade:

Script em Matlab

```
% definir o aquecimento = quanto do início da simulação será desprezado  
aq = 1000; % round(0.8*N);  
IC = 0.95; % intervalo de credibilidade  
xaux = (1-IC)/2;  
IC_inf = xaux;  
IC_sup = 1 - xaux;  
for i=1:Nfix  
    ii = Estimate(i);  
    Tabela_resp(i,1) = p_ref(ii);  
    Tabela_resp(i,2) = mean(Cadeia(ii,aq:end));  
    y = quantile(Cadeia(ii,aq:end),[IC_inf IC_sup]); % calcula o intervalo de  
credibilidade  
    Tabela_resp(i,3) = y(1,1);  
    Tabela_resp(i,4) = y(1,2);  
End
```
