
NOTA TÉCNICA 06

VACINAÇÃO, NOVAS VARIANTES E RELAXAMENTO DAS RESTRIÇÕES DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Rafael Sachetto Oliveira^{2,3}, Carolina Ribeiro Xavier^{2,3}, Vinícius da Fonseca Vieira^{2,3},
Ruy Freitas Reis¹, Bernardo Martins Rocha^{1,4}, Rodrigo Weber dos Santos^{1,4}

¹ Departamento de Ciência da Computação, Universidade Federal de Juiz de Fora

² Departamento de Ciência da Computação, Universidade Federal de São João del-Rei

³ Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação, Universidade Federal de São João del-Rei

⁴ Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, Universidade Federal de Juiz de Fora

sachetto@ufsj.edu.br, carolinaxavier@ufsj.edu.br, vinicius@ufsj.edu.br
ruy.reis@ufjf.br, bernardomartinsrocha@ice.ufjf.br, rodrigo.weber@ufjf.edu.br

RESUMO

Esse estudo foi dividido em duas partes. Primeiro procuramos quantificar como as novas ondas em Israel e Alemanha (associadas a novas variantes, no caso a Delta) afetaram esses países. Os modelos estimaram um aumento considerável (entre 50 e 70 %) na taxa de transmissão do vírus. O aumento da taxa de transmissão, a flexibilização das medidas não farmacológicas (liberação do uso de máscaras e aglomerações) e uma proteção imunológica baixa (total de vacinados abaixo de 70% e população recentemente infectada baixa) foram condições para promover as novas ondas observadas nesses países. Na segunda parte do estudo, analisamos como uma nova variante com potencial de contágio semelhante ao observado nas últimas ondas em Israel e Alemanha pode afetar o Brasil via projeções de diferentes cenários. Observamos novas ondas de casos no Brasil quando simulamos o aumento na taxa de transmissão do vírus (entre 50 e 70%) e um número ainda maior de óbitos foi observado quando esse aumento ocorre concomitantemente com a flexibilização das medidas não farmacológicas. Finalmente, as simulações apontam que, nos cenários estudados, uma nova onda pode ser evitada mantendo a taxa de vacinação alta, como a observada atualmente (1-2 milhões de doses por dia), e aumentando as medidas farmacológicas em 50%. Dessa forma, dado o atual aumento de casos ao redor do mundo, esse estudo sugere que a manutenção de medidas não farmacológicas, como o uso de máscaras, e de altas taxas de vacinação para alcançarmos mais de 75% da população brasileira totalmente vacinada é essencial para o controle de novos surtos e ondas da COVID-19 no Brasil.

1 Introdução

Em dezembro de 2019, o primeiro caso de COVID-19 foi identificado em Wuhan (China) [14]. Devido à rápida disseminação do vírus, uma epidemia começou em Wuhan e, em março de 2020, o vírus atingiu todos os cinco continentes (Ásia, Europa, África, América e Oceania) [1, 20, 31].

Em 11 de março de 2020, já haviam sido registrados mais de 118.000 casos em 114 países com cerca de 4.000 óbitos [31, 37]. O nível alarmante de disseminação do vírus levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar a COVID-19 uma pandemia [37].

Até 29 de outubro de 2021, a COVID-19 já havia infectado mais de 245 milhões de pessoas no mundo, 21,78 milhões no Brasil, 4,57 milhões na Alemanha e 1,32 milhões em Israel. A Figura 1 ilustra a razão entre o número de pessoas infectadas e o tamanho da população de cada país. O número global de mortes atingiu mais de 4,98 milhões, 607.068 no Brasil, 95.640 na Alemanha e 8.085 em Israel ¹.

¹ disponível em <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>

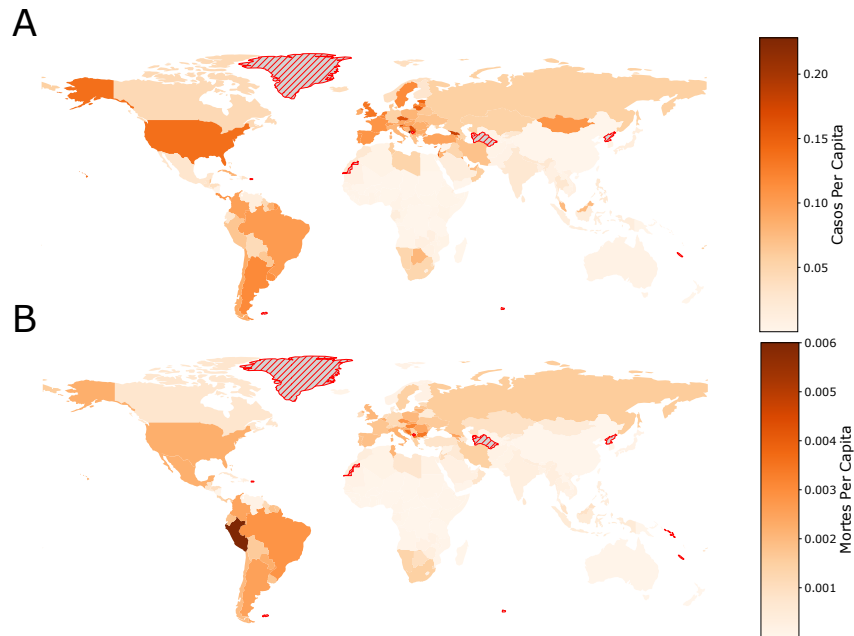


Figura 1: Mapa coroplético da incidência de COVID-19 ao redor do globo. O painel A apresenta o número de casos de COVID-19 em relação à população total, enquanto o painel B apresenta o número de óbitos de COVID-19 em relação à população total. A área hachurada significa que o local não tem dados disponíveis. Dados atualizados até o dia 29 de outubro de 2021.

Segundo [18], as vacinas são fundamentais para mitigar o impacto das doenças infecciosas. Projeta-se que elas prevenirão cerca de 69 milhões de mortes de 2000 a 2030. Os primeiros testes de segurança e eficácia das vacinas COVID-19 foram publicados entre o final de 2020 e o início de 2021 [3, 28, 36]. Esse marco levou o mundo a iniciar uma corrida de vacinação objetivando o controle da pandemia. Em 29 de outubro de 2021, 6,97 bilhões de vacinas foram administradas globalmente, 49,1% da população mundial. No Brasil, o número de pessoas vacinadas é de 119,89 milhões, 74,39% de sua população (55% totalmente vacinadas), na Alemanha 57,34 milhões de pessoas foram vacinadas, 68,73% de sua população (66% totalmente vacinadas) e em Israel, este número chega a 6,22 milhões, 70,85% de sua população (65,11% totalmente vacinado). A figura 2 ilustra a razão entre o número de pessoas vacinadas e o tamanho da população de cada país.

Detectada pela primeira vez na Índia em outubro de 2020 [9, 27], a mutação do coronavírus conhecida como variante Delta já foi registrada em mais de 130 países, conforme publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 30 de julho de 2021 [38]. É considerada uma variante preocupante porque é mais transmissível do que as anteriores (Alfa, Beta e Gama) [7, 26, 32, 33].

Países como Israel, Reino Unido, Estados Unidos e Alemanha vivenciaram uma nova onda de infecções com a evolução dessa variante, que atualmente representa quase 100% dos casos nesses países. Essa variante já está chegando também em outros países, como o Brasil. A Figura 3 mostra a evolução da incidência da variante Delta ao longo do tempo nesses países. A Figura 4 ilustra a incidência da variante Delta no globo. Esse mapa coroplético mostra a proporção entre os casos da variante Delta e o número total de amostras analisadas nas últimas duas semanas em cada país. Além do maior nível de transmissibilidade da nova variante, podemos indicar diversos fatores que contribuem para essa nova onda de infecções, como relaxamento dos protocolos de biossegurança, tempo desde a última dose da vacina, eficácia da vacina para esta variante Sars-CoV-2, entre outros. Países como Brasil e Chile, por exemplo, iniciaram a aplicação de doses de reforço de vacinas, depois que Israel, o país mais avançado em termos de taxa de vacinação, constatou essa necessidade, tendo aplicado essa dose em aproximadamente 44% de sua população [4, 31].

Muitos estudos de modelagem computacional investigaram como a vacinação e as estratégias não farmacológicas podem impactar o curso das epidemias [6, 22, 34]. Em [5], os autores investigaram a propagação do vírus A(H1N1)dm09 de 2009-2010 e afirmaram que o momento de início programa de vacinação influencia significativamente a eficácia da imunização. Os autores estimam que muitos casos clínicos, hospitalizações e mortes foram evitados pela vacinação do vírus nos Estados Unidos, enfatizando a importância da confiança do público nos programas de vacinação e sugerindo que programas de imunização robustos devem ser abordados em epidemias, especialmente nos estágios

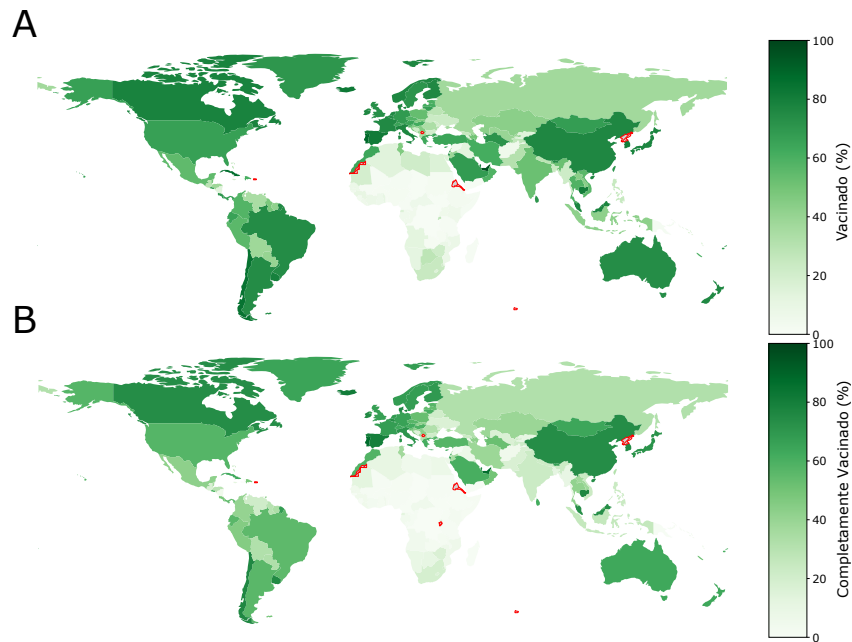


Figura 2: Mapa coroplético da vacinação em todo o mundo. O Painel A apresenta a parcela da população parcialmente vacinada, enquanto o Painel B apresenta a parcela da população totalmente vacinada, ou seja, pessoas que receberam todas as doses prescritas pelo protocolo de imunização. A área hachurada significa que o local não tem dados disponíveis. Dados atualizados até o dia 29 de outubro de 2021.

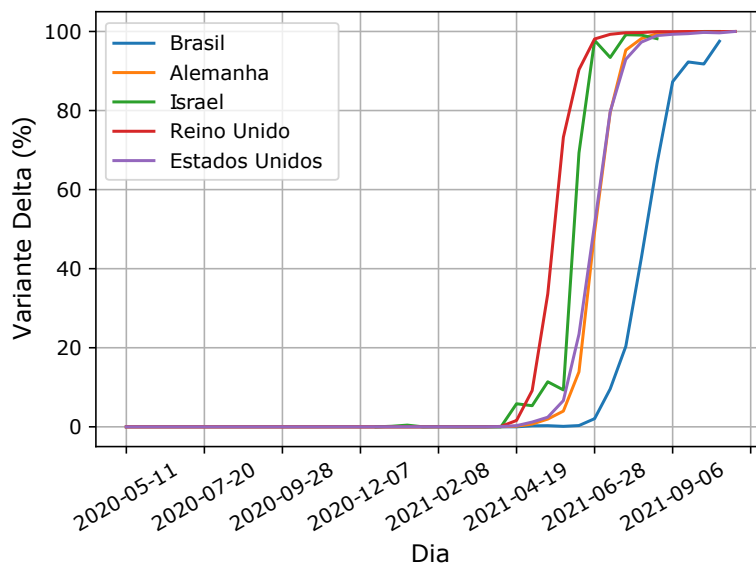


Figura 3: Incidência da variante Delta em em Israel, Reino Unido, Estados Unidos, Brasil e Alemanha ao longo do tempo.

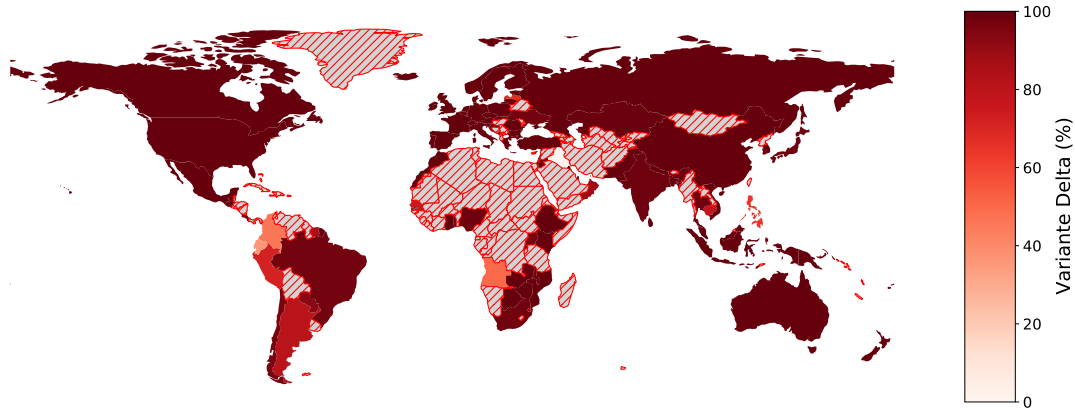


Figura 4: Mapa coroplético da incidência da variante Delta de Sars-CoV-2 ao redor do globo, *ou seja*, este mapa mostra a participação da variante Delta no total de sequências analisadas nas últimas duas semanas. Os dados pode não refletir o cenário real, uma vez que apenas uma fração de todos os casos são sequenciados. A área hachurada significa que o local não tem disponibilidade de dados.

iniciais, aumentando seus efeitos. Nguyen e Carlson [24] consideram um modelo SIR estocástico para analisar o impacto dos atrasos de vacinação nas epidemias e a definição de estratégias ótimas de alocação de recursos. O trabalho mostra que a epidemia pode ser erradicada de forma mais eficaz, exigindo menos vacinas, ao se adotar a vacinação em massa precoce.

Reis [29] propõe uma modificação do modelo SIRD clássico [10, 11, 19, 35] para investigar o impacto das políticas de mitigação, subnotificação e incertezas da pandemia de COVID-19 na Coreia do Sul, Itália e Brasil. Este estudo foi estendido para analisar os desafios da previsão de picos do COVID-19, destacando a importância do uso de modelos matemáticos para a caracterização da dinâmica do COVID-19 e para projeções de diferentes cenários que podem auxiliar nas tomadas de decisão [30].

Em um trabalho mais recente [25], o modelo proposto em [29] foi estendido com a adição de uma nova variável dependente do tempo que representa a taxa de imunização. Essa variável usa a eficácia da vacina e a taxa de vacinação (pessoas/dia) como parâmetros para simular diferentes estratégias de vacinação.

Nesta nota técnica, avaliamos o impacto da vacinação, das políticas de mitigação e da variante Delta na dinâmica da COVID-19 em três países diferentes: Israel, Alemanha e Brasil. Uma caracterização detalhada da dinâmica foi realizada em países onde a variante Delta já é dominante, e vários parâmetros do modelo SIRD foram ajustados para avaliar o impacto de cada causa potencial de sua progressão separadamente. Para o Brasil, onde a disseminação da variante Delta está, teoricamente, em sua fase inicial, diferentes cenários foram avaliados para prever a evolução da pandemia de COVID-19 nos próximos meses, considerando que a variante Delta e o relaxamento das medidas restritivas podem seguir uma tendência semelhante à observada em Israel e na Alemanha.

Para realizar este estudo, usamos dados epidemiológicos disponíveis publicamente para calibrar o modelo SIRD entre dezembro de 2020 e 5 de setembro de 2021. Além disso, diferentes cenários foram considerados para as projeções da dinâmica da COVID-19 no Brasil após 29 de outubro de 2021.

2 Material e Métodos

2.1 Modelo Matemático

Para esta nota, consideramos uma modificação do modelo apresentado em [25], baseado no conhecido modelo SIRD [8, 13, 15, 16, 17]. A metodologia apresentada neste trabalho está dividida em duas etapas: a primeira visa ajustar os parâmetros do modelo a partir de dados do mundo real observados no passado; então, os modelos ajustados são usados para prever a evolução da epidemia considerando diferentes cenários possíveis. Ao contrário do modelo de [25], que considera apenas um esquema de vacinação durante a etapa de previsão, este estudo inclui um esquema de vacinação tanto durante a etapa de calibração de parâmetros com base em dados anteriores quanto na etapa de previsão

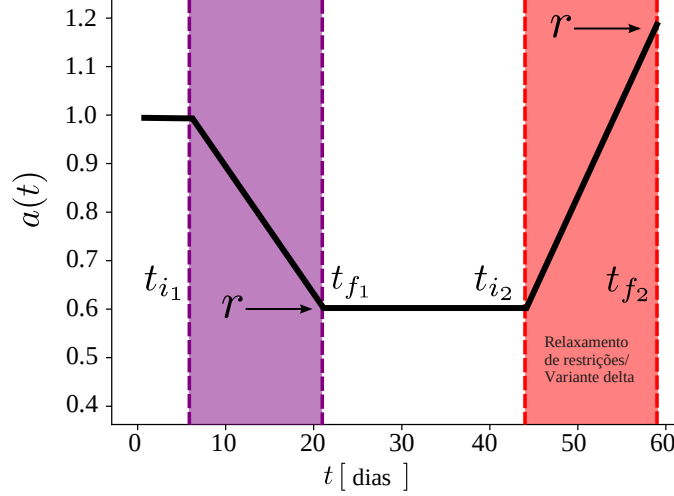


Figura 5: Exemplo ilustrativo da função $a(t, r, t_i, t_f)$ que modela a modificação da probabilidade de contato entre pessoas ao longo do tempo. Neste exemplo, apresentamos duas fases. Na fase inicial, a política de restrição é implementada entre os tempos t_{i_1} e t_{f_1} , e reduz a probabilidade de contato por um fator r_1 . Em seguida, uma segunda fase ocorre devido ao relaxamento das políticas de restrição ou ao surgimento de uma variante mais contagiosa, entre o intervalo de tempo definido por t_{i_2} e t_{f_2} , quando $a(t)$ aumenta para r_2 .

de diferentes cenários. O seguinte conjunto de equações descreve o modelo proposto neste trabalho:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\frac{\alpha(t)}{N}(S - \xi v(t)S)I, \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\alpha(t)}{N}(S - \xi v(t)S)I - \beta I - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I, \\ \frac{dD}{dt} = \beta I, \\ I_r = \theta I, \\ R_r = \theta R, \\ C = I_r + R_r + D, \end{cases} \quad (1)$$

onde S , I , R , D e C são as variáveis que representam o número de indivíduos dentro de uma população de tamanho N que são Suscetíveis, Infectados, Recuperados, Mortos e o total casos confirmados, respectivamente. Além disso, I_r e R_r representam os indivíduos informados como infectados e recuperados, respectivamente. O termo $\alpha(t)$ é dado por

$$\alpha(t) = a(t, r_1, t_{i_1}, t_{f_1})a(t, r_2, t_{i_2}, t_{f_2})b, \quad (2)$$

onde b é a taxa de infecção, os termos $a(t, r_1, t_{i_1}, t_{f_1})$ e $a(t, r_2, t_{i_2}, t_{f_2})$ representam diferentes estágios da taxa de infecção. Duas taxas de transmissão diferentes r_1 e r_2 são adotadas nas funções para considerar políticas diferentes de restrição de contato e transmissibilidade das distintas variantes do vírus. A função $a(t, r, t_i, t_f)$ é dada por:

$$a(t, r, t_i, t_f) = \begin{cases} 1, & t < t_i \\ \frac{1-r}{t_i-t_f}(t-t_i) + 1, & t_i \leq t \leq t_f \\ r, & \text{c. c.} \end{cases} \quad (3)$$

Esta abordagem simples usada para $a(t)$ assume que quando as políticas de restrição começam a ser adotadas em t_{i_1} , a probabilidade de contato é multiplicada por $r_1 < 1, 0$ no tempo final t_{f_1} . À medida que as restrições são relaxadas ou uma nova variante mais transmissível aparece no instante de tempo t_{i_2} , no tempo final (t_{f_2}) a probabilidade de contato ou transmissão é multiplicada por $r_2 > 1, 0$. A Figura 5 apresenta uma representação esquemática da função $a(t)$.

O termo $v(t)$ denota a porcentagem da população que está totalmente imunizada, conforme descrito pela seguinte equação:

$$v(t) = \begin{cases} 0, & \text{if } t < t_{vs} + t_{im}, \\ D_r(t + t_{im}), & \text{if } t > t_{vs} + t_{im} \text{ and } t < t_p + t_{im}, \\ D_r(t_p) + v_r t, & \text{c. c.} \end{cases} \quad (4)$$

onde t_{vs} é a data de início do programa de vacinação; t_{im} é o atraso da imunização, ou seja, o tempo entre a data da vacinação e a soro-conversão; $D_r(t)$ é a taxa real de vacinação (com dados da imunização completa) observada no Brasil no tempo t ; t_p é o número de dias disponíveis de dados públicos sobre a vacinação; e v_r é a taxa de vacinação (a quantidade da população vacinada por dia).

Para a fase de estimativa de parâmetros, usamos os dados reais de vacinação $D_r(t)$. Para simplificar o modelo, assumimos o tempo entre a aplicação da segunda dose e a soro-conversão como $t_{im} = 15$, e deslocamos para frente usando $v(t) = D_r(t + t_{im})$. Ou seja, presumimos que as pessoas estão totalmente imunizadas com uma eficácia de v_e após t_{im} dias da segunda dose.

Um estudo recente [12] mostrou que as vacinas da AstraZeneca e Pfizer, amplamente aplicadas no Brasil, conseguiram reduzir a transmissão do vírus entre 40% e 50%. Assim, assumimos neste trabalho que a transmissão do vírus é reduzida em cerca de 50% entre os vacinados. Portanto, assumimos $\xi = 0,5v_e$ na Eq. 1, onde v_e é a eficácia da vacina.

A taxa de mortalidade (onde β é proporcional à mortalidade m) também é modificada de acordo com a taxa de vacinação. Esta modificação visa descrever a redução da mortalidade entre os vacinados e representa uma média ponderada entre a taxa de mortalidade dos não vacinados e dos vacinados. Portanto, a nova taxa de mortalidade m_n é definida por:

$$m_n(t) = \begin{cases} m, & \text{if } t < (t_{vs} + t_{im}), \\ (m(1 - v(t))) + (m(1 - \mu_m)v(t)), & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (5)$$

onde m é a taxa de mortalidade do modelo original e μ_m é a taxa de redução da mortalidade entre os vacinados. Consideramos $\mu_m = 0,85$, o que reflete os resultados recentes sobre a redução da mortalidade das vacinas Coronavac [2], AstraZeneca e Pfizer [21].

Para simplificar o modelo e devido à falta de dados para as vacinas de COVID-19, as seguintes premissas são consideradas:

1. A eficácia das vacinas foi tomada como a média entre os valores informados pelos fabricantes (0,55 a 0,90, adotamos 0,75 no Brasil e 0,90 em Israel e Alemanha).
2. A imunidade de um indivíduo só existe após ele estar totalmente vacinado.
3. Uma vez imunizado, o indivíduo ainda tem 50% de chance de transmitir a doença e infectar outro indivíduo.

Vale ressaltar que essas premissas podem ser facilmente modificadas para trabalhos e projeções futuras.

2.2 Simulações Numéricas

Estimamos os parâmetros para o modelo descrito na Seção 2.1 usando o método de Evolução Diferencial (ED) com a mesma abordagem descrita antes em [25, 29, 30] e nas notas técnicas anteriores.

Para a taxa de vacinação diária, usamos os dados disponíveis no repositório *Our World in Data* [31]. Para os estudos de caso envolvendo Alemanha e Israel, a variante Delta e o relaxamento das políticas de distanciamento foram consideradas, o que significa que na Equação (2), a_1 e a_2 foram incluídos. No estudo de caso do Brasil, apenas a_1 foi levada em consideração, uma vez que a variante Delta ainda não havia sido encontrada em 100% das amostras sequenciadas, no momento do desenvolvimento desta nota. Portanto, para o Brasil, $a(t, r_2, t_{i_2}, t_{f_2}) = 1$ durante a fase de estimativa de parâmetros.

Após a estimativa de parâmetros, o modelo foi utilizado para prever o que poderia acontecer no Brasil caso a variante Delta se tornasse dominante, supondo que seu comportamento fosse semelhante ao apresentado em Israel ou na Alemanha. Este estudo foi realizado incluindo a flexibilização das restrições de contato e a variante Delta para simular um ano (360 dias).

Mais especificamente, usamos o valor de $r_1 r_2$ para estimar um fator Delta, ou seja, o aumento da transmissibilidade do vírus observado em Israel e na Alemanha. A ideia por trás deste modelo é que o valor recuperado para r_2 durante a estimativa dos parâmetros reflete tanto o relaxamento das restrições quanto a nova variante, $r_2 = (1.0/r_1) \text{fatorDelta}$. Sendo assim, assumimos que o relaxamento das restrições é igual ao inverso do valor de r_1 (**lockdown** anterior) encontrado pela estimativa do parâmetro. Desta forma, na ausência de uma nova variante, $r_2 r_1 = (1, 0/r_1) * 1, 0 * r_1 = 1, 0$. Ou seja, após a fase de **lockdown**, r_1 , e a fase de relaxamento das restrições, r_2 , a taxa de infecção retorna ao seu valor original. Portanto, na presença da variante Delta, temos $r_2 r_1 = (1.0/r_1) \text{fatorDelta} * r_1 = \text{fatorDelta}$.

Realizamos oito cenários de simulação, considerando uma eficácia de vacinação fixa e variando a taxa de vacinação diária para a segunda dose (ou a dose única). Uma descrição detalhada de cada cenário é apresentada a seguir.

- **Cenário 1:** Projeção para o Brasil assumindo que as políticas de restrição são mantidas.

- **Cenário 2:** Projeção para o Brasil assumindo que as restrições são relaxadas e a variante Delta não altera a dinâmica da pandemia.
- **Cenário 3:** Projeção para o Brasil assumindo que as restrições são relaxadas e o comportamento da variante Delta é semelhante ao de Israel.
- **Cenário 4:** Projeção para o Brasil assumindo que as restrições são relaxadas e o comportamento da variante Delta é semelhante ao da Alemanha.
- **Cenário 5:** Projeção para o Brasil assumindo que o comportamento da variante Delta é semelhante ao de Israel, sem relaxar as políticas de restrição.
- **Cenário 6:** Projeção para o Brasil assumindo que o comportamento da variante Delta é semelhante ao da Alemanha, sem relaxar as políticas de restrição.
- **Cenário 7:** Projeção para o Brasil assumindo que o comportamento da variante Delta é semelhante ao de Israel, e as medidas de restrição são aumentadas.
- **Cenário 8:** Projeção para o Brasil assumindo que o comportamento da variante Delta é semelhante ao da Alemanha, e as medidas de restrição são aumentadas.

Em todas as simulações realizadas, consideramos que cada vacina leva 15 dias para desencadear a resposta imune. A taxa diária de vacinação leva em consideração apenas o número de aplicações de segunda dose ou dose única. A população máxima a ser vacinada é limitada a 170 milhões no Brasil, o que corresponde ao número de pessoas elegíveis para imunização, de acordo com o Programa Brasileiro de Imunização [23].

3 Resultados

Conforme proposto na Seção 2, os experimentos são separados em dois: o primeiro realiza a estimativa de parâmetros e o segundo realiza projeções usando diferentes cenários. A seção 3.1 apresenta os valores estimados dos parâmetros, dados e modelos ajustados para os três países analisados. Alguns parâmetros de interesse neste estudo são explorados posteriormente. A seção 3.2 apresenta as projeções dos oito cenários propostos.

3.1 Estimativa de parâmetros

O primeiro conjunto de experimentos ajusta um conjunto de parâmetros do modelo. A Tabela 1 apresenta todos os parâmetros estimados para cada um dos três países analisados. Para ajustar os dados de Israel e Alemanha, apenas o parâmetro de eficácia da vacina foi fixado (90%), os outros parâmetros foram estimados pelo algoritmo de evolução diferencial. Para o Brasil, a eficácia também é fixa, mas em 75% devido às diferentes vacinas presentes no programa de imunização. Os valores dos parâmetros que aparecem com $(-)^*$ na Tabela 1 não foram estimados para o Brasil porque para este país havia apenas o ajuste do contexto antes do surgimento da variante Delta.

As Figuras 6(a), 6(b) e 6(c) mostram como os modelos ajustados se comparam aos dados reais para casos ativos, mortes, casos recuperados e confirmados para Alemanha, Israel e Brasil, respectivamente. Como se pode ver, o modelo reproduz o comportamento da pandemia em três cenários diferentes, mesmo quando dois picos diferentes estão presentes.

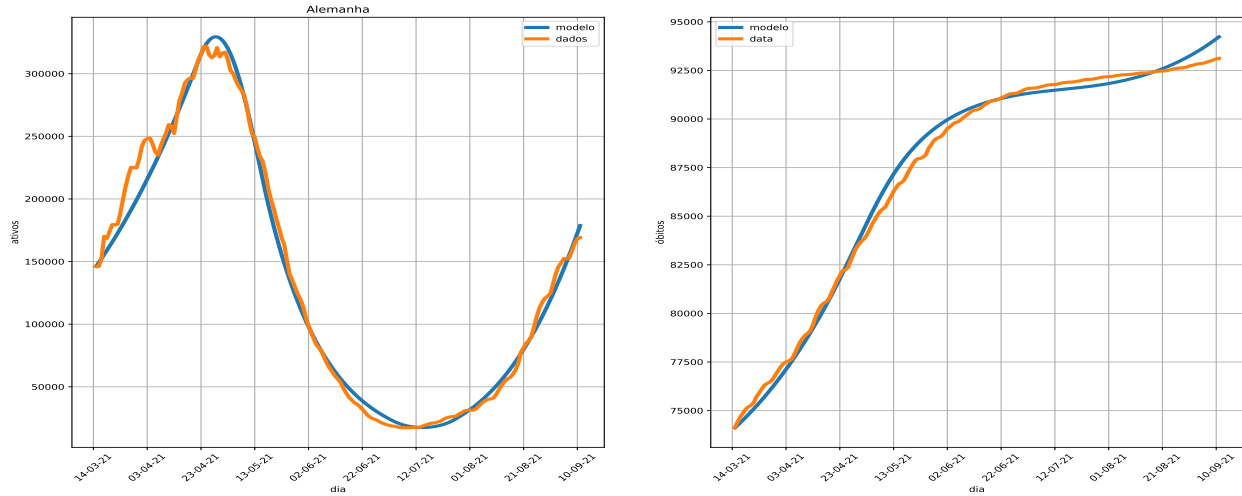
A Figura 7 mostra seis gráficos de violino, cada um com a distribuição dos parâmetros estimados (fração de casos notificados, taxa de mortalidade, taxas de redução de contato, taxas de transmissão, duração da intervenção e o fator delta-variante). Usamos os 5% dos principais resultados da etapa de estimativa de parâmetros para caracterizar o comportamento em diferentes países.

3.2 Projeção da evolução das pandemias no Brasil

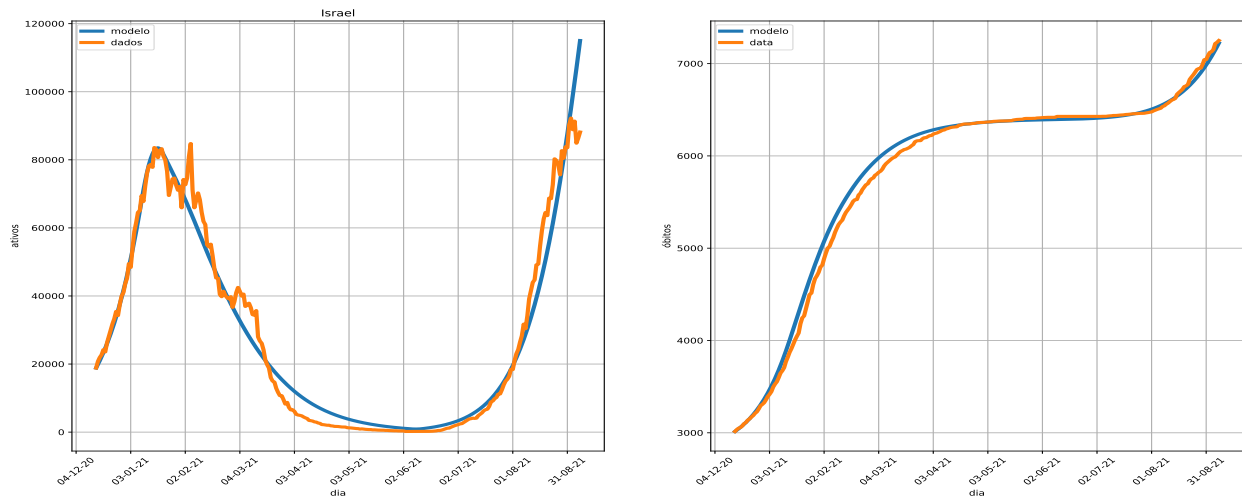
O segundo conjunto de experimentos utiliza os parâmetros estimados do modelo, mostrados na Tabela 1, para produzir projeções (após 180 dias) para diferentes cenários para o Brasil. Para isso, são utilizados os valores da Tabela 1 para o Brasil, enquanto os diferentes cenários usam valores distintos para r_2 , t_{i_2} , e $\Delta_2 = t_{f_2} - t_{i_2}$.

3.2.1 Cenários 1 e 2

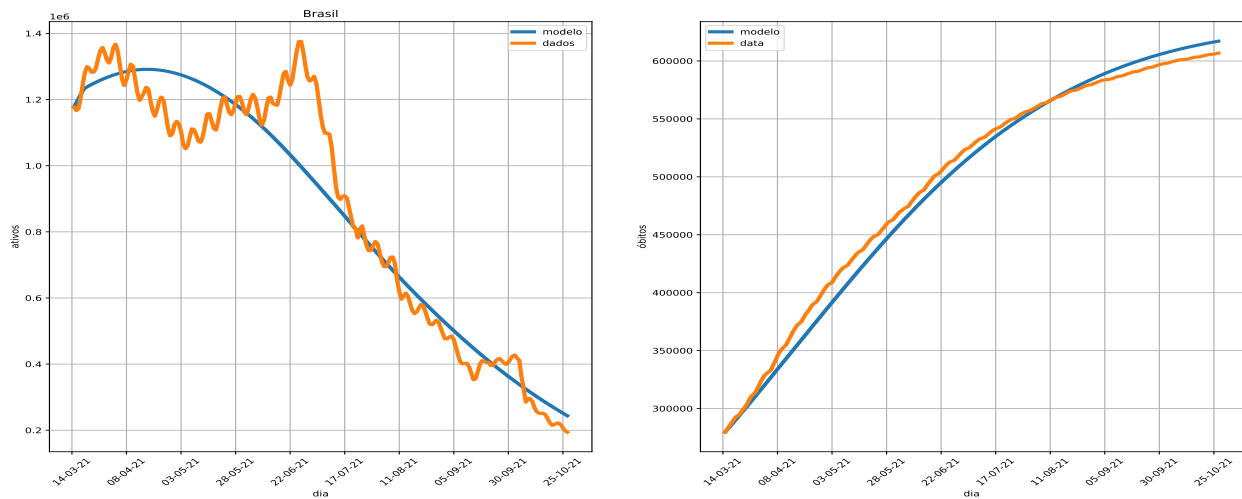
Esses dois cenários são os mais otimistas, pois consideram que a variante Delta não alterará significativamente a taxa de transmissão do vírus, ao contrário do que foi observado em Israel e na Alemanha. As projeções do Cenário 1 usam $r_2 = 1$, ou seja, assumem que não há mudança na dinâmica da pandemia, enquanto, para o Cenário 2, definimos $r_2 = 1/r_1$ para modelar o relaxamento das medidas restritivas. A Figura 8(a) mostra a evolução dos casos ativos e óbitos no Brasil, considerando a simulação do modelo na Seção 2 variando a taxa de vacinação.



(a) Casos Ativos (esquerda) e número de mortes (direita) para Alemanha.



(b) Casos Ativos (esquerda) e número de óbitos (direita) para Israel.



(c) Casos Ativos (esquerda) e número de óbitos (direita) para Brasil.

Figura 6: Evolução do número de casos ativos (esquerda) e do número de óbitos (direita) previstos pelo modelo ajustado com base nos dados disponíveis para cada país estudado.

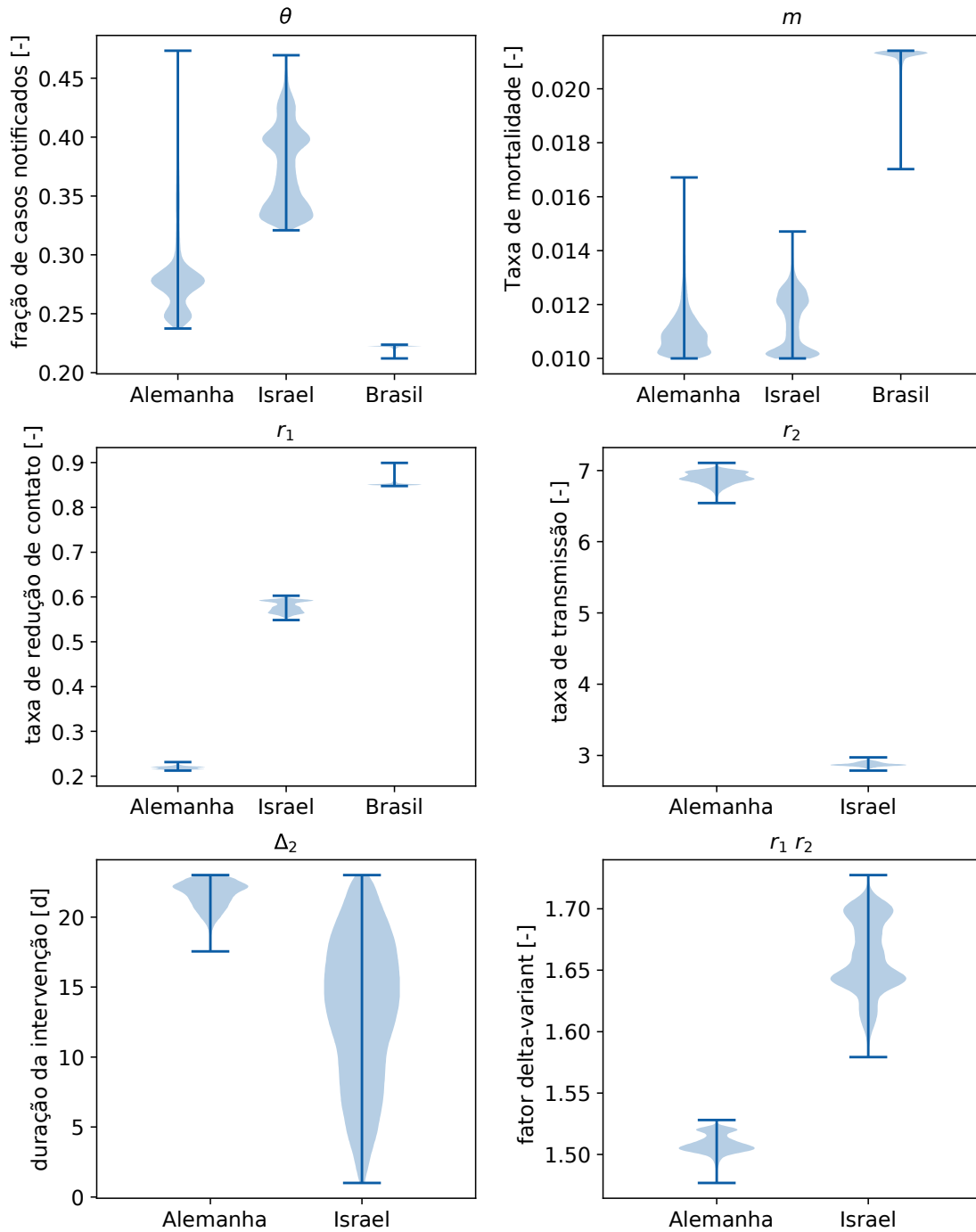


Figura 7: Gráfico de violino dos parâmetros: θ , m , r_1 , r_2 , Δ_2 , e $r_1 r_2$ para Alemanha, Israel e Brasil. Os casos em que os parâmetros para o Brasil não são apresentados correspondem àqueles em que esses parâmetros não foram estimados, mas adotados de outros países.

Tabela 1: Caracterização da pandemia de COVID-19 pelo melhor conjunto de valores para os parâmetros por país: b representa a taxa de infecção, m , a taxa de mortalidade; r_1 , o fator de redução de contato; t_{i_1} , a data de início para a política de intervenção 1; Δ_1 , a duração da política de intervenção; r_2 , fator de taxa de transmissão; t_{i_2} , a data de início para a política de intervenção 2 + variante Delta; Δ_2 , duração da política de intervenção + duração da variante Delta; τ_1 , o período de incubação; τ_2 , o tempo desde os sintomas até a morte; τ_3 , o tempo desde os sintomas até a recuperação; θ são os casos infectados notificados; e v_e eficácia representa a v_e eficácia média das vacinas usadas no país.

Parâmetros	Alemanha	Israel	Brasil
b	0,085266	0,149084	0,067449
m	0,010084	0,010001	0,018244
r_1	0,212768	0,597887	0,894253
t_{i_1}	38,489814	24,001870	3,916377
Δ_1	22,982899	14,102478	1,106913
r_2	7,201733	2,874946	(-)*
t_{i_2}	110,465627	171,003304	(-)*
Δ_2	22,675933	12,135442	(-)*
τ_1	8,430510	2,432887	10,904278
τ_2	39,807306	38,492108	39,989796
τ_3	7,169638	8,070725	7,056784
θ	0,235147	0,332529	0,222388
v_e	0,900000	0,900000	0,750000

A projeção neste cenário sugere que a taxa de vacinação não afeta significativamente o número de casos ativos. O número total de mortes chegaria a aproximadamente 630.000. Os resultados da projeção para o Cenário 2 são apresentados na Figura 8(b), onde se pode observar a mesma tendência relatada anteriormente para o Cenário 1, com o número total de mortes chegando a aproximadamente 638.000.

3.2.2 Cenário 3 e 4

Diferentemente dos cenários anteriores, no Cenário 3, simulamos a evolução dos casos ativos e óbitos no Brasil considerando os valores dos parâmetros t_{i_2} , e Δ_2 estimados para Israel. Além disso, para esses cenários, definimos r_2 para refletir o fator Delta estimado para Israel e o relaxamento das restrições, ou seja, $r_2 = 1/r_1 * FatorDelta$ de Israel.

A Figura 9(a) mostra as projeções. Na projeção para o Cenário 3 podemos observar que o número de casos ativos é levemente afetado pela taxa de vacinação. No final de 2021 e início de 2022, podemos observar um novo pico de casos. A taxa de vacinação tem efeito agora nas projeções. O número total de mortes ficaria entre 663.000 e 666.000, dependendo da taxa de vacinação.

O Cenário 4 é semelhante ao Cenário 3, mas usa os valores estimados para a Alemanha (ver Figura 9(a), linhas sólidas). As projeções para o Cenário 4 (após 180 dias) mostram que o número de casos ativos é levemente afetado pela taxa de vacinação. Além disso, uma nova onda com pico em dezembro também pode ser observada. O número total de mortes ficaria entre 650.000 e 651.000.

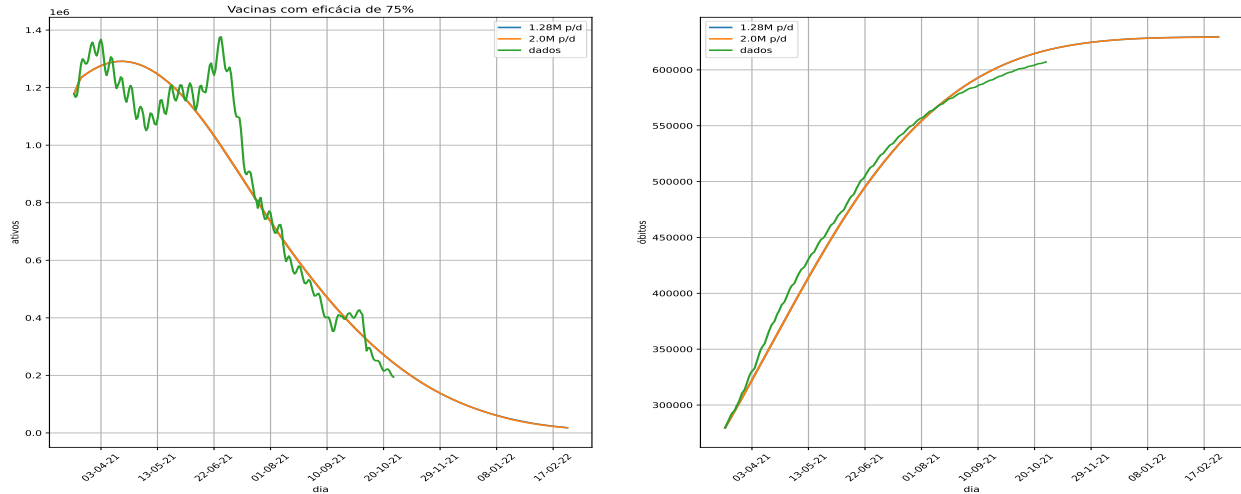
3.2.3 Cenários 5 e 6

Para esses cenários, assumimos que o impacto da variante Delta é semelhante ao observado em Israel (Cenário 5) ou na Alemanha (Cenário 6), mas as políticas de restrição atuais no Brasil não são relaxadas.

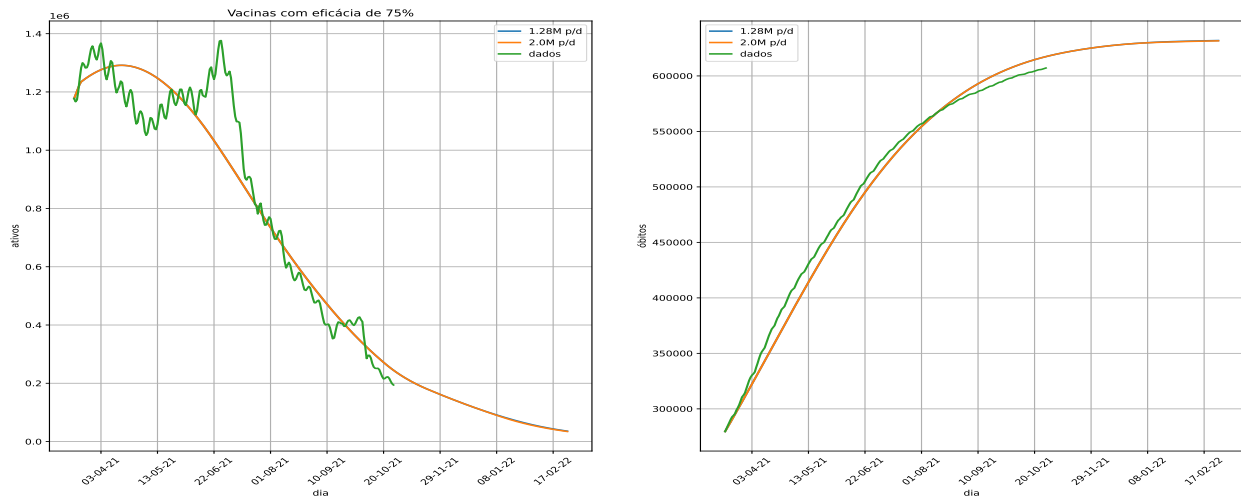
A Figura 9(b) mostra as projeções dos Cenários acima mencionados. Como pode ser visto, mantendo as restrições atuais, o número de óbitos e casos ativos seria menor do que os encontrados nos Cenários 3 e 4, e a pandemia seria controlada mais rapidamente.

3.2.4 Cenários 7 e 8

Nos Cenários 7 e 8, assumimos mais uma vez que o impacto da variante Delta é semelhante ao observado em Israel (Cenário 5) ou Alemanha (Cenário 6). No entanto, também simulamos um aumento de restrições tornando $r_2 = 0,5 * FatorDelta$. Portanto, o objetivo dessas simulações era analisar se as medidas de restrição poderiam conter a variante Delta. Como pode ser visto na Figura 9(c), a pandemia seria controlada mais rapidamente e a variante Delta não teria impacto significativo.



(a) Considerando que comportamento da pandemia é mantido.



(b) Considerando que as medidas de restrição serão relaxadas.

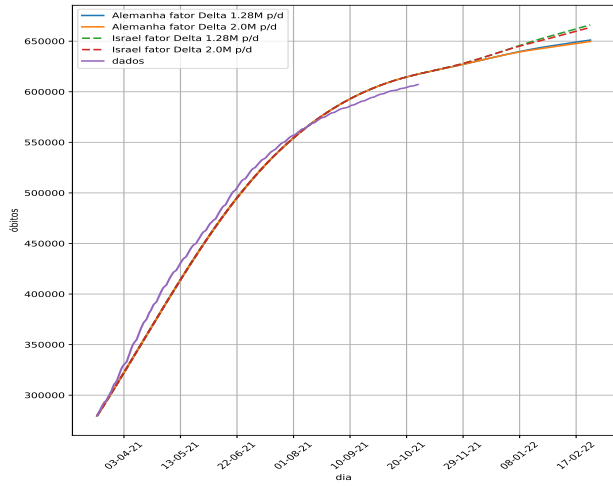
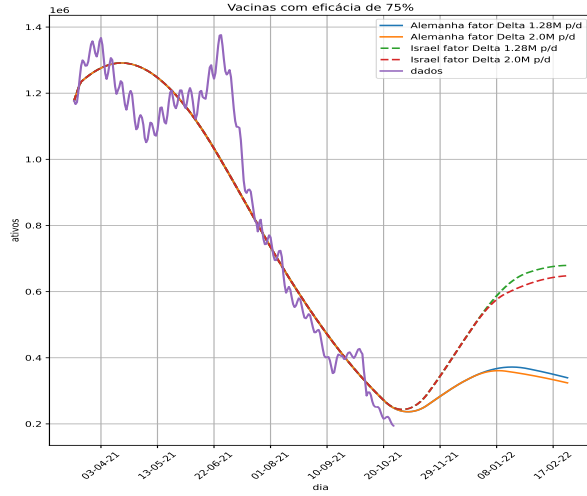
Figura 8: Modelo ajustado e projeções para o Brasil assumindo que a variante Delta não altera o comportamento da pandemia.

4 Discussão

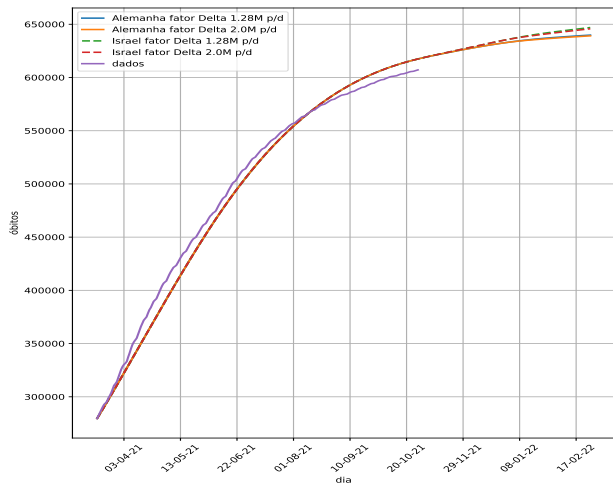
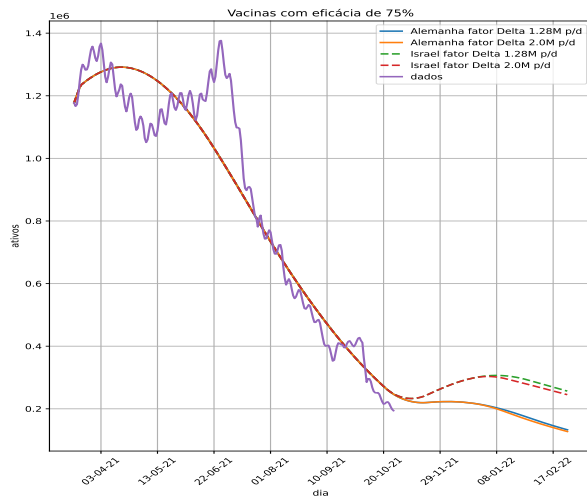
A partir dos resultados apresentados na Seção 2.2, podemos ver que o modelo foi capaz de ajustar os dados reais para a Alemanha (Figura 6(a)), Israel (Figura 6(b)) e Brasil (Figura 6(c)). A Tabela 1 e a Figura 7 comparam os diferentes países. Podemos destacar a taxa de mortalidade (m), que no Brasil é o dobro da Alemanha e Israel. O parâmetro θ sugere que a subnotificação de casos no Brasil é mais significativa do que na Alemanha e Israel.

As taxas de redução de contato associadas às políticas de mitigação não farmacológicas (r_1) são muito distintas nos três países estudados: cerca de 0,85 no Brasil (pobre), 0,6 em Israel (moderado) e 0,2 na Alemanha (forte). Como valores maiores de r_1 indicam cenários com adoção de políticas de distanciamento social, a Alemanha apresentou o maior isolamento, com valores entre 0,21 e 0,25, com alta concentração na região inferior do intervalo.

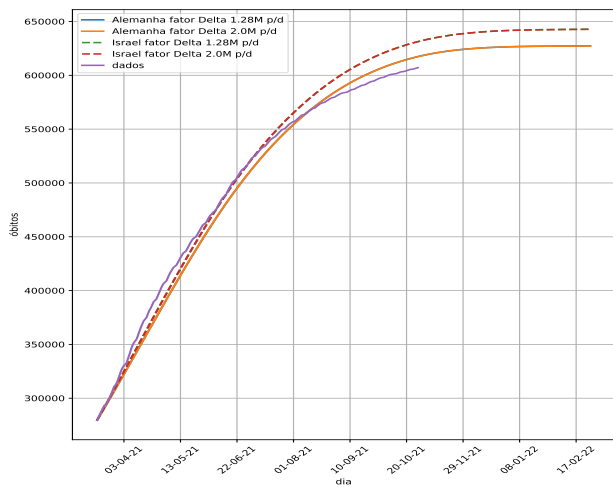
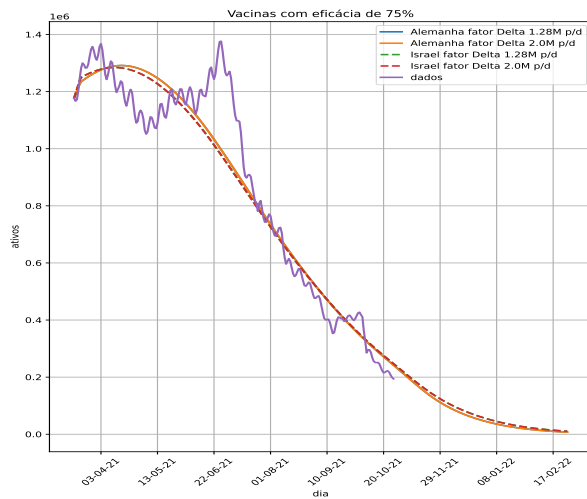
O parâmetro Δ_2 estima o tempo que a variante Delta levou para se espalhar nos países estudados. Os valores para a Alemanha foram os mais elevados, entre 17 e 24, com um valor médio de 22. Para Israel, os valores encontrados estão distribuídos entre 1 e 20 com 12 como média. Essa descoberta sugere que a propagação da variante Delta foi mais rápida em um país de menor território e maior densidade populacional, como Israel, do que na Alemanha.



(a) Cenários 3 e 4: impacto da variante Delta relaxando as políticas de restrição



(b) Cenários 5 e 6: impacto da variante Delta sem relaxar as políticas de restrição



(c) Cenários 7 e 8: Aumento das políticas de restrição após a introdução da variante delta

Figura 9: Modelo ajustado e projeções para o Brasil assumindo a introdução da variante Delta e seis cenários diferentes, usando os valores ajustados de Israel e Alemanha

O fator Delta, dado pelo produto $r_1 r_2$, permite observar que o impacto da variante Delta foi mais significativo em Israel do que na Alemanha, corroborando a realidade observada para casos ativos e óbitos nos dois países.

O Cenário 1 considera apenas os parâmetros ajustados para o Brasil para prever como o número de casos ativos e óbitos se modificaria caso nenhuma política mudasse, considerando a variação apenas na taxa de vacinação. Nesse cenário, as diferentes taxas de vacinação não mostram diferenças relevantes nas curvas analisadas, o que sugere que a pandemia estaria sob controle até fevereiro de 2022, com o número total de óbitos próximo a 630.000.

No Cenário 2, o distanciamento social foi simulado com seu valor mínimo para reproduzir a variação do número de casos ativos e óbitos com um relaxamento das políticas de restrição. Nesse cenário, as diferentes taxas de vacinação levam a curvas levemente diferentes. Os casos de óbito chegariam a 638.000, e cerca de 45.000 casos ativos seriam observados até fevereiro de 2022.

Os Cenários 3 e 4 consideraram os dados ajustados para o Brasil de Abril de 2021 a Outubro de 2021. Os próximos dias consideram os valores observados para Israel e Alemanha, respectivamente, para reproduzir o que ocorreria com o número de casos ativos e óbitos no Brasil se a variante Delta apresentasse o comportamento semelhante ao observado nesses países. Além disso, esses cenários também consideram que, após a fase de adaptação, as restrições são relaxadas. Os cenários mostram que o aumento da taxa de vacinação é importante para reduzir o número de mortes e controlar mais rapidamente as pandemias.

Os Cenários 5 e 6 consideraram os dados ajustados para o Brasil de Abril de 2021 a Outubro de 2021. Os próximos dias consideram os valores observados para Israel e Alemanha, respectivamente, para reproduzir o que ocorreria com o número de casos ativos e óbitos no Brasil se a variante Delta apresentasse comportamento semelhante ao observado nesses países, estimado pelos valores $r_1 r_2$. Porém, ao contrário dos Cenários 5 e 6, consideramos que as restrições observadas hoje serão mantidas. A diferença entre Israel e Alemanha é mantida, mas em ambos os cenários, as novas ondas são significativamente reduzidas em comparação com os Cenários 3 e 4, destacando a importância das políticas de restrição.

Os Cenários 7 e 8 consideraram os dados ajustados para o Brasil para o mesmo período anteriormente citado. Os próximos dias consideram metade dos valores estimados para o fator Delta em Israel e na Alemanha. Os cenários modelam um fator Delta mais fraco do que os observados em Israel e Alemanha ou um aumento das medidas de restrição no Brasil. A diferença nas taxas de vacinação não impacta significativamente o número de casos ativos e óbitos nesses casos. Ambos mostram o controle das pandemias até fevereiro de 2022, reforçando a importância da vacinação e das medidas de restrição no enfrentamento da pandemia.

5 Limitações

A principal limitação do modelo está relacionada ao comportamento pouco compreendido da doença e o real impacto da vacinação, atualmente em investigação. Por exemplo, não há consenso sobre a frequência com que as reinfecções de COVID-19 ocorrem e como elas podem afetar a dinâmica de transmissão. Atualmente, ainda não se sabe como as diferentes variantes podem impactar tanto a taxa de transmissão quanto a gravidade do COVID-19.

Outras limitações vêm das hipóteses assumidas na formulação do modelo. Conforme afirmado anteriormente na Seção 2, nos concentramos em um modelo simplificado com poucos parâmetros que poderiam ser ajustados para estudar diferentes cenários. No entanto, nossos resultados sugerem que o modelo simplificado não comprometeu os estudos realizados neste trabalho, trazendo uma melhor compreensão do efeito das mudanças nas medidas restritivas, da vacinação e da dinâmica da doença, adotando parâmetros ajustados para diferentes países.

6 Conclusões

Neste trabalho, consideramos uma extensão do modelo SIRD descrito em [25] e [29], adicionando os efeitos da variante Delta. Neste contexto, foram realizados dois tipos de experimentos, caracterização de parâmetros essenciais da dinâmica da pandemia via estimativa de parâmetros e projeções de diferentes cenários. O primeiro ajusta os modelos aos dados observados em cada um dos três países considerados neste trabalho. Foi possível observar que os modelos ajustados podem reproduzir as diferentes dinâmicas observadas em Israel, Alemanha e Brasil. Entre os países analisados, Israel e Alemanha experimentaram novas ondas recentemente, possivelmente atribuídas ao aumento da prevalência da variante Delta em um momento em que as políticas de contenção do vírus foram relaxadas. Para esses países, os parâmetros ajustados distinguiram dois momentos da pandemia: antes da variante Delta e depois da variante Delta.

Pode-se notar que a taxa de mortalidade estimada para o Brasil foi o dobro das estimadas para Alemanha e Israel, com a subnotificação de casos no Brasil também mais significativa do que na Alemanha e Israel. As estimativas para as taxas

de redução de contato associadas às políticas de mitigação não farmacológicas foram muito distintas nos três países estudados: cerca de 0,85 no Brasil (pobre), 0,6 em Israel (moderado) e 0,2 na Alemanha (forte).

O fator Delta, que modela o aumento da taxa de transmissão do vírus devido à variante Delta, foi estimado para Israel, em torno de 1,65, e na Alemanha, em torno de 1,5. Portanto, a variante Delta foi mais agressiva em Israel do que na Alemanha, corroborando a realidade observada para casos ativos e óbitos em ambos os países. Também estimamos o tempo que a variante Delta levou para se espalhar nos países estudados. Os valores para a Alemanha foram os mais elevados, entre 17 e 24, com um valor médio de 22. Para Israel, os valores encontrados estão distribuídos entre 1 e 20 com 12 como média. Essa descoberta sugere que a propagação da variante Delta foi mais rápida em um país de menor território e maior densidade populacional, como Israel, do que na Alemanha.

No Brasil, a variante Delta ainda não é encontrada em 100% das amostras analisadas. Assim, diferentes cenários foram projetados no Brasil, variando: a velocidade da vacinação, o aumento da taxa de transmissão devido à variante Delta e o grau das medidas de restrição. Nos cenários que utilizaram valores para fatores Delta, como os observados em Israel e Alemanha, juntamente com o relaxamento das medidas de restrição, foram projetadas novas ondas de casos ativos. Nos casos em que o fator Delta foi de 1,0 (sem impacto da Variante Delta na taxa de transmissão) ou o fator Delta foi considerado como a metade dos estimados para Israel e Alemanha, a pandemia estava sob controle em fevereiro de 2022. Além disso, as projeções também mostraram que tanto a velocidade da vacinação quanto as medidas de restrição são essenciais para contenção do vírus e o fim da epidemia.

Referências

- [1] T. ACTER, N. UDDIN, J. DAS, A. AKHTER, T. R. CHOUDHURY, AND S. KIM, *Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (sars-cov-2) as coronavirus disease 2019 (covid-19) pandemic: A global health emergency*, Science of the Total Environment, 730 (2020), p. 138996.
- [2] D. S. M. M. O. H. ARAOS R., *Efectividad de la vacuna coronavac con virus inactivo contra SARS-CoV-2 en chile. preliminary report.*, 2021.
- [3] L. R. BADEN, H. M. EL SAHLY, B. ESSINK, K. KOTLOFF, S. FREY, R. NOVAK, D. DIEMERT, S. A. SPECTOR, N. ROUPHAEL, C. B. CREECH, ET AL., *Efficacy and safety of the mrna-1273 sars-cov-2 vaccine*, New England Journal of Medicine, 384 (2021), pp. 403–416.
- [4] Y. M. BAR-ON, Y. GOLDBERG, M. MANDEL, O. BODENHEIMER, L. FREEDMAN, N. KALKSTEIN, B. MIZRAHI, S. ALROY-PREIS, N. ASH, R. MILO, ET AL., *Protection of bnt162b2 vaccine booster against covid-19 in israel*, New England Journal of Medicine, (2021).
- [5] R. H. BORSE, S. S. SHRESTHA, A. E. FIORE, C. Y. ATKINS, J. A. SINGLETON, C. FURLOW, AND M. I. MELTZER, *Effects of vaccine program against pandemic influenza a (h1n1) virus, united states, 2009–2010*, Emerging infectious diseases, 19 (2013), p. 439.
- [6] C. CAETANO, M. L. MORGADO, P. PATRÍCIO, J. F. PEREIRA, AND B. NUNES, *Mathematical modelling of the impact of non-pharmacological strategies to control the covid-19 epidemic in portugal*, Mathematics, 9 (2021), p. 1084.
- [7] N. G. DAVIES, S. ABBOTT, R. C. BARNARD, C. I. JARVIS, A. J. KUCHARSKI, J. D. MUNDAY, C. A. PEARSON, T. W. RUSSELL, D. C. TULLY, A. D. WASHBURNE, ET AL., *Estimated transmissibility and impact of sars-cov-2 lineage b. 1.1. 7 in england*, Science, 372 (2021).
- [8] O. DIEKMANN AND J. HEESTERBEEK, *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*, Wiley Series in Mathematical & Computational Biology, Wiley, 2000.
- [9] K. DOUGHERTY, M. MANNELL, O. NAQVI, D. MATSON, AND J. STONE, *Sars-cov-2 b. 1.617. 2 (delta) variant covid-19 outbreak associated with a gymnastics facility—oklahoma, april–may 2021*, Morbidity and Mortality Weekly Report, 70 (2021), p. 1004.
- [10] D. FURUSHIMA, S. KAWANO, Y. OHNO, AND M. KAKEHASHI, *Estimation of the basic reproduction number of novel influenza a (h1n1) pdm09 in elementary schools using the sir model*, The open nursing journal, 11 (2017), p. 64.
- [11] J. GAUDART, M. GHASSANI, J. MINTSA, M. RACHDI, J. WAKU, AND J. DEMONGEOT, *Demography and diffusion in epidemics: malaria and black death spread*, Acta Biotheoretica, 58 (2010), pp. 277–305.
- [12] R. J. HARRIS, J. A. HALL, A. ZAIDI, N. J. ANDREWS, J. K. DUNBAR, AND G. DABRERA, *Impact of vaccination on household transmission of sars-cov-2 in england*, medRxiv, (2021).
- [13] H. W. HETHCOTE, *The mathematics of infectious diseases*, SIAM Review, 42 (2000), pp. 599–653.
- [14] C. HUANG, Y. WANG, X. LI, L. REN, J. ZHAO, Y. HU, L. ZHANG, G. FAN, J. XU, X. GU, ET AL., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, china*, The lancet, 395 (2020), pp. 497–506.
- [15] M. J. KEELING AND P. ROHANI, *Modeling infectious diseases in humans and animals*, Princeton University Press, 2011.
- [16] W. O. KERMACK AND A. G. MCKENDRICK, *Contributions to the mathematical theory of epidemics—I*, Bulletin of Mathematical Biology, 53 (1991), pp. 33–55.
- [17] W. O. KERMACK, A. G. MCKENDRICK, AND G. T. WALKER, *A contribution to the mathematical theory of epidemics*, Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character, 115 (1927), pp. 700–721. Publisher: Royal Society.
- [18] X. LI, C. MUKANDAVIRE, Z. M. CUCUNUBÁ, S. E. LONDONO, K. ABBAS, H. E. CLAPHAM, M. JIT, H. L. JOHNSON, T. PAPADOPOULOS, E. VYNNYCKY, ET AL., *Estimating the health impact of vaccination against ten pathogens in 98 low-income and middle-income countries from 2000 to 2030: a modelling study*, The Lancet, 397 (2021), pp. 398–408.
- [19] F. LIN, K. MUTHURAMAN, AND M. LAWLEY, *An optimal control theory approach to non-pharmaceutical interventions*, BMC infectious diseases, 10 (2010), pp. 1–13.
- [20] T. LIU, D. GONG, J. XIAO, J. HU, G. HE, Z. RONG, AND W. MA, *Cluster infections play important roles in the rapid evolution of covid-19 transmission: a systematic review*, International Journal of Infectious Diseases, (2020).

- [21] J. LOPEZ BERNAL, N. ANDREWS, C. GOWER, C. ROBERTSON, J. STOWE, E. TESSIER, R. SIMMONS, S. COTTRELL, R. ROBERTS, M. O'DOHERTY, K. BROWN, C. CAMERON, D. STOCKTON, J. MCMENAMIN, AND M. RAMSAY, *Effectiveness of the pfizer-biontech and oxford-astrazeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in england: test negative case-control study*, *BMJ*, 373 (2021).
- [22] M. MAKHOUL, H. H. AYOUB, H. CHEMAITELLY, S. SEEDAT, G. R. MUMTAZ, S. AL-OMARI, AND L. J. ABU-RADDAD, *Epidemiological impact of sars-cov-2 vaccination: Mathematical modeling analyses*, *Vaccines*, 8 (2020), p. 668.
- [23] MINISTÉRIO DA SAÚDE, *Preliminary vaccination plan against covid-19 foresees four phases*, 2021. Last accesses on Feb 3 of 2021 (in portuguese).
- [24] C. NGUYEN AND J. M. CARLSON, *Optimizing real-time vaccine allocation in a stochastic sir model*, *PloS one*, 11 (2016), p. e0152950.
- [25] R. S. OLIVEIRA, C. R. XAVIER, V. D. F. VIEIRA, R. F. REIS, DOS SANTOS, B. D. M. QUINTELA, ROCHA, B. MARTINS, AND R. WEBER, *How fast vaccination can control the covid-19 pandemic in brazil?*, in *International Conference on Computer Science 2021*, 2021.
- [26] S. W. X. ONG, C. J. CHIEW, L. W. ANG, T.-M. MAK, L. CUI, M. P. H. S. TOH, Y. D. LIM, P. H. LEE, T. H. LEE, P. Y. CHIA, S. MAURER-STROH, R. T. P. LIN, Y.-S. LEO, V. J. LEE, D. C. LYE, AND B. E. YOUNG, *Clinical and virological features of sars-cov-2 variants of concern: a retrospective cohort study comparing b.1.1.7 (alpha), b.1.315 (beta), and b.1.617.2 (delta)*, *Clinical Infectious Diseases*, (2021). ciab721.
- [27] D. PLANAS, D. VEYER, A. BAIDALIUK, I. STAROPOLI, F. GUIVEL-BENHASSINE, M. M. RAJAH, C. PLANCHAIS, F. PORROT, N. ROBILLARD, J. PUECH, ET AL., *Reduced sensitivity of sars-cov-2 variant delta to antibody neutralization*, *Nature*, 596 (2021), pp. 276–280.
- [28] F. P. POLACK, S. J. THOMAS, N. KITCHIN, J. ABSALON, A. GURTMAN, S. LOCKHART, J. L. PEREZ, G. PÉREZ MARC, E. D. MOREIRA, C. ZERBINI, R. BAILEY, K. A. SWANSON, S. ROYCHOUDHURY, K. KOURY, P. LI, W. V. KALINA, D. COOPER, R. W. FRENCK, L. L. HAMMITT, O. TURECI, H. NELL, A. SCHAEFER, S. UNAL, D. B. TRESNAN, S. MATHER, P. R. DORMITZER, U. ŞAHIN, K. U. JANSEN, AND W. C. GRUBER, *Safety and efficacy of the bnt162b2 mrna covid-19 vaccine*, *New England Journal of Medicine*, 383 (2020), pp. 2603–2615. PMID: 33301246.
- [29] R. F. REIS, B. DE MELO QUINTELA, J. DE OLIVEIRA CAMPOS, J. M. GOMES, B. M. ROCHA, M. LOBOSCO, AND R. W. DOS SANTOS, *Characterization of the COVID-19 pandemic and the impact of uncertainties, mitigation strategies, and underreporting of cases in South Korea, Italy, and Brazil*, *Chaos, Solitons & Fractals*, 136 (2020), p. 109888.
- [30] R. F. REIS, R. S. OLIVEIRA, B. D. M. QUINTELA, J. D. O. CAMPOS, J. M. GOMES, B. M. ROCHA, M. LOBOSCO, AND R. W. DOS SANTOS, *The quixotic task of forecasting peaks of covid-19: Rather focus on forward and backward projections*, *Frontiers in Public Health*, 9 (2021), p. 168.
- [31] H. RITCHIE, E. MATHIEU, L. RODÉS-GUIRAO, C. APPEL, C. GIATTINO, E. ORTIZ-OSPINA, J. HASELL, B. MACDONALD, D. BELTEKIAN, AND M. ROSER, *Coronavirus pandemic (covid-19)*, *Our World in Data*, (2020). <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
- [32] M. Z. SALLEH, J. P. DERRICK, AND Z. Z. DERIS, *Structural evaluation of the spike glycoprotein variants on sars-cov-2 transmission and immune evasion*, *International journal of molecular sciences*, 22 (2021), p. 7425.
- [33] P. R. SANCHES, I. CHARLIE-SILVA, H. L. BRAZ, C. BITTAR, M. CALMON, P. RAHAL, AND E. M. CILLI, *Recent advances in sars-cov-2 spike protein and rbd mutations comparison between new variants alpha (b. 1.1. 7, united kingdom), beta (b. 1.351, south africa), gamma (p. 1, brazil) and delta (b. 1.617. 2, india)*, *Journal of Virus Eradication*, (2021), p. 100054.
- [34] K. SARKAR, S. KHAJANCHI, AND J. J. NIETO, *Modeling and forecasting the covid-19 pandemic in india*, *Chaos, Solitons & Fractals*, 139 (2020), p. 110049.
- [35] T. W. TULU, B. TIAN, AND Z. WU, *Modeling the effect of quarantine and vaccination on ebola disease*, *Advances in Difference Equations*, 2017 (2017), pp. 1–14.
- [36] M. VOYSEY, S. A. C. CLEMENS, S. A. MADHI, L. Y. WECKX, P. M. FOLEGATTI, P. K. ALEY, B. ANGUS, V. L. BAILLIE, S. L. BARNABAS, Q. E. BHORAT, ET AL., *Safety and efficacy of the chadox1 ncov-19 vaccine (azd1222) against sars-cov-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in brazil, south africa, and the uk*, *The Lancet*, 397 (2021), pp. 99–111.
- [37] WORLD HEALTH ORGANIZATION, *WHO timeline - covid-19 - 27 april 2020*. <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline—covid-19>, 2020. Last accesses on February 03 of 2021.

- [38] —, *Who director-general's opening remarks at the media briefing on covid-19 – 30 july 2021*. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-30-july-2021>, 2021. Last accesses on September 29 of 2021.

As análises e previsões aqui divulgadas representam os resultados técnicos com base em estudo científico utilizando modelos matemáticos e simplificações propostas pelos autores envolvidos no estudo e não necessariamente representam a visão das instituições aos quais são associados.