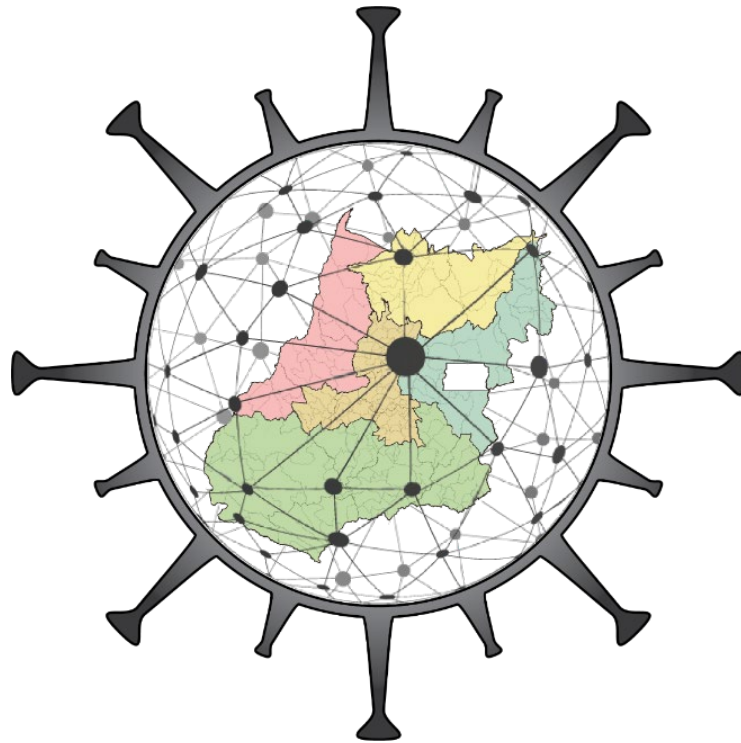


Nota Técnica 4

Esclarecimentos sobre o Número Reprodutivo Efetivo (R_e) da COVID-19 em Goiás

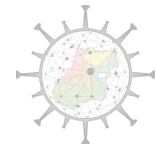


Modelagem da expansão espaço-temporal da COVID-19 em Goiás

Prof. Dr. José Alexandre Felizola Diniz Filho

Prof. Dr. Thiago F. Rangel

Profa. Dra. Cristiana M. Toscano



EQUIPE

Prof. Dr. José Alexandre F. Diniz-Filho

Professor Titular-Livre

Departamento de Ecologia, ICB, Universidade Federal de Goiás

Pesquisador CNPq 1A

Academia Brasileira de Ciências

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Ecologia, Evolução e Biodiversidade

Programa de Pós-Graduação em Ecologia e Evolução

Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular

Biólogo, mestre e doutor em Zoologia

Prof. Dr. Thiago F. Rangel

Professor Titular-Livre

Departamento de Ecologia, ICB, Universidade Federal de Goiás

Pesquisador CNPq 1D

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Ecologia, Evolução e Biodiversidade

Programa de Pós-Graduação em Ecologia e Evolução

Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular

Biólogo, mestre e doutor em Ecologia e Evolução

Profa. Dra. Cristiana M. Toscano

Professora Associada

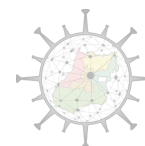
Chefe do Departamento de Saúde Coletiva, IPTSP, Universidade Federal de Goiás

Pesquisadora CNPq 2

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Avaliação de Tecnologia em Saúde

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública

Médica, mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, doutora em Epidemiologia



Os dados divulgados recentemente pelo jornal “O Globo” (<https://oglobo.globo.com/sociedade/coronavirus/taxa-de-contagio-da-covid-19-mostra-crescimento-em-estados-ainda-pouco-atingidos-rio-sp-longo-da-estabilizacao-24449549>) sugerem que o número efetivo de reprodução da COVID-19 em Goiás (R_e , ou R_t) seria o mais alto entre os Estados do Brasil, com valores superiores a 6,0 no final de maio. Esses valores estimados podem ser considerados extremamente elevados, até mesmo em relação ao número reprodutivo básico inicial (R_0) da pandemia (que tem sido estimado entre 2,0 e 3,0) e bem acima inclusive da média estimada em meta-análises internacionais (ver Liu et al. 2020). Segundo o website do grupo de pesquisa *covid19-analytics* da PUC-Rio (<https://covid19analytics.com.br/publicacoes/nota-tecnica-numero-de-reproducao-r/>), esse número elevado é estimado a partir de um modelo SIRD e baseado também (aparentemente) no número de óbitos, e os resultados obtidos para Goiás podem ser visualizados na plataforma disponibilizada pelo grupo (Figs. 1 e 2; acesso em 28/05/2020).

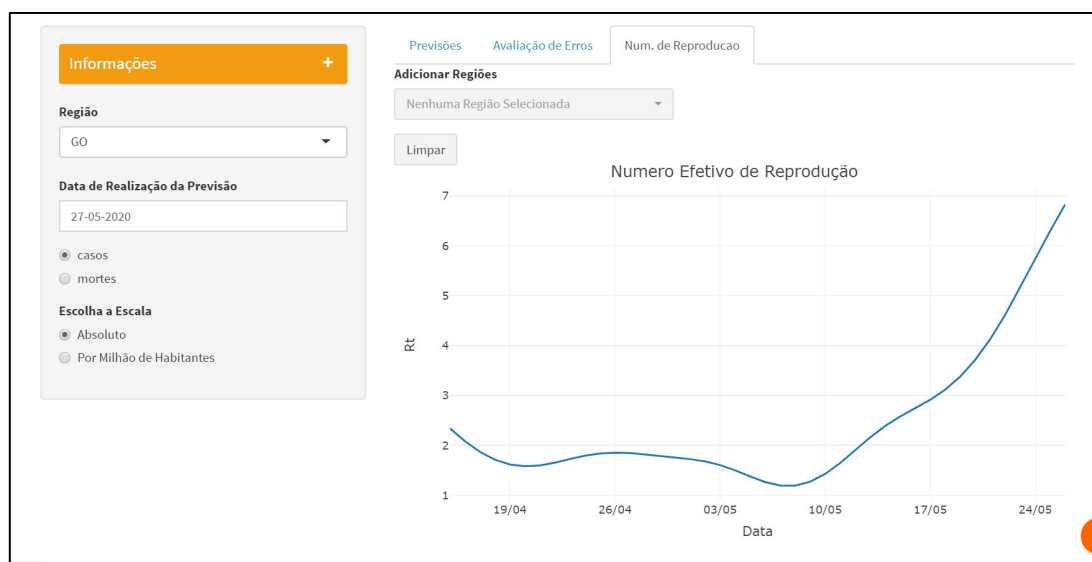
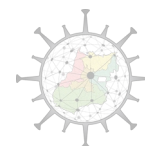


Fig. 1. Valor do R_e para Goiás em 24/05, estimado pela *covid-analytics*.

Entretanto, entendemos que esse número não é consistente com as estimativas realizadas pela UFG tanto a partir dos dados empíricos quanto a partir do modelo de simulação que tem sido utilizado para prever a expansão espacial e temporal da



pandemia em Goiás (www.covid.bio.br). Em certo sentido, essa estimativa de Re parece não ser compatível mesmo com as projeções realizadas pelo próprio website do grupo *covid19-analytics*, que estimam em torno de 6000 casos por volta de 10/06 (Fig. 2), como será demonstrado a seguir.

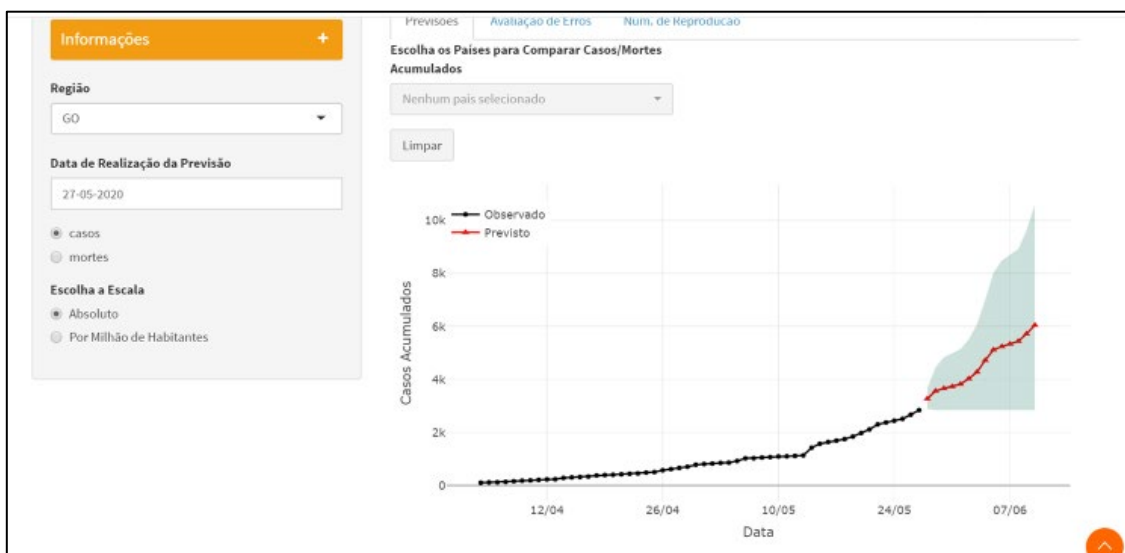


Fig. 2. Projeção do número de casos acumulados para Goiás pela *covid19-anaytics*, para 10 de junho (aproximadamente).

Existem muitas maneiras de estimar esse valor de Re considerando dados observados e modelos epidemiológicos analíticos ou por simulação. No caso, como a pandemia em Goiás está em uma fase inicial, é possível estimar inicialmente esse valor utilizando-se um ajuste exponencial simples a partir da curva acumulada de incidência de casos (embora isso tenda certamente a superestimar às vezes o valor do Re ou R_0 em longo / médio prazo).

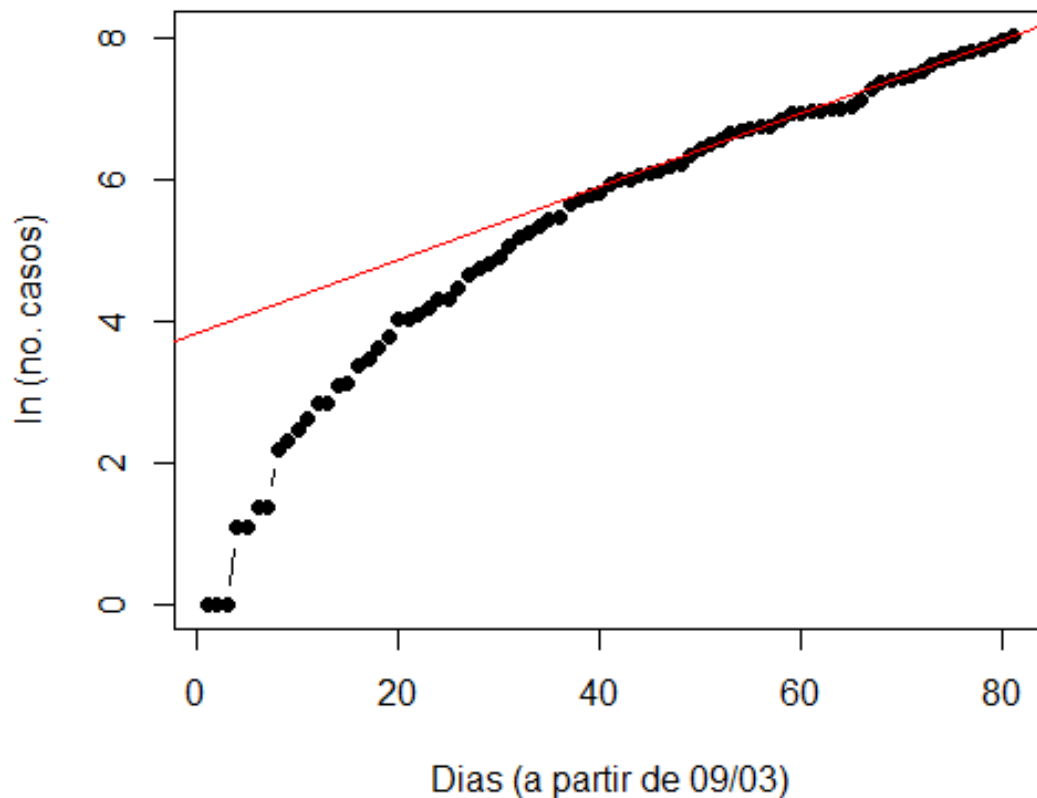
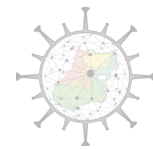
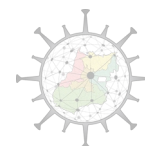


Fig. 3. Número acumulado de casos em Goiás, em escala logaritmica, até dia 28 de maio (ponto 81 na série temporal). A reta vermelha mostra o ajuste considerando apenas os ultimos 10 dias da série, que se comporta de forma aproximadamente linear em escala logaritmica nesse período de tempo.

É possível perceber que mesmo em escala logaritmica o número acumulado de casos confirmados em Goiás não é linear (Fig. 3), descartando-se assim um crescimento exponencial simples desde o início da pandemia. Mas ainda assim é possível usar uma parte dessa curva mais recente dessa curva para avaliar o R_e . Usando-se, por exemplo, apenas os últimos 10 dias da série é possível ajustar um modelo que se comporta de forma razoavelmente linear e, a partir dele, calcular o R_e e projetar o número de casos esperado em curto espaço de tempo. O R_e calculado a partir desse modelo, combinando-se o coeficiente angular da regressão com o utilizando-se um tempo de geração (interval time) de 6,5 dias (He et al. 2020; Mellan et al. 2020), está em torno de 1,33 (intervalo de confiança de 95% entre 1,28 e 1,4) (Bjornstad 2018). Esse R_e , entretanto, em geral deve refletir em parte os eventos passados e não pode ser



considerando uma estimativa da transmissão na data final da análise, dada a demora em confirmar os casos.

Um ponto importante é que, mesmo a partir desse modelo simples, pode-se prever em torno de 4000 - 5000 casos em 10 de maio (Fig. 4) (com uma grande incerteza, por causa do pequeno número de pontos na série, e provavelmente um valor superestimado). Essas estimativas não devem ser as mais adequadas, mas o importante aqui é observar que esse valor projetado do número de casos a partir de um Re de 1,33, de qualquer modo, é muito próximo do valor predito pelo grupo da *covid-analytics* na mesma época (conforme apresentado na Fig. 2). Mesmo considerando que os efeitos da COVID19 podem ser observados como um grande atraso, o ponto a ser ressaltado é que um $Re > 6$ geraria em 24/05, ou seja, em 10-15 dias, um número muito mais elevado de casos (note-se que, na realidade, mesmo em 07/05, o Re da Fig. 1 já seria em torno de 3, aumentando ainda mais o número de casos projetados).

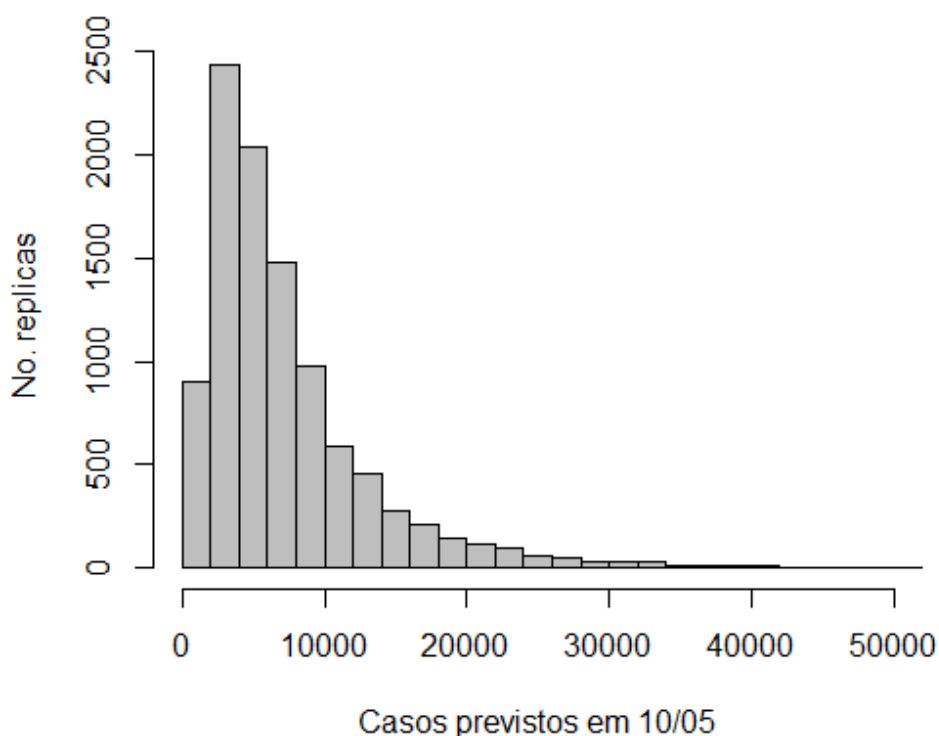
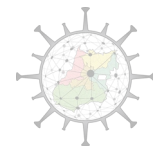


Fig. 4. Número estimado de casos projetados para 10/05 a partir do modelo exponencial simples da Fig. 3.



Seguindo-se esse mesmo raciocínio de ajustar um modelo exponencial para parte dos dados da série de casos acumulados é possível calcular o Re para diferentes intervalos de tempo sobrepostos, em uma “janela móvel” de 20 dias, por exemplo (que gera ajustes excelentes, com coeficientes de determinação maiores do que 0,95 em todos os casos; ver Nota Técnica 01 em www.covid.bio.br), nesse caso utilizando-se o pacote RO da plataforma R para estimar os valores de Re (Obadia et al. 2012). Pode-se perceber um Re mais alto no início do mês de março, que decai em função da implementação de medidas de distanciamento social e que depois começa gradualmente a subir, estando atualmente próximo a 1,5 (embora ainda seja novamente importante considerar o atraso da confirmação dos casos).

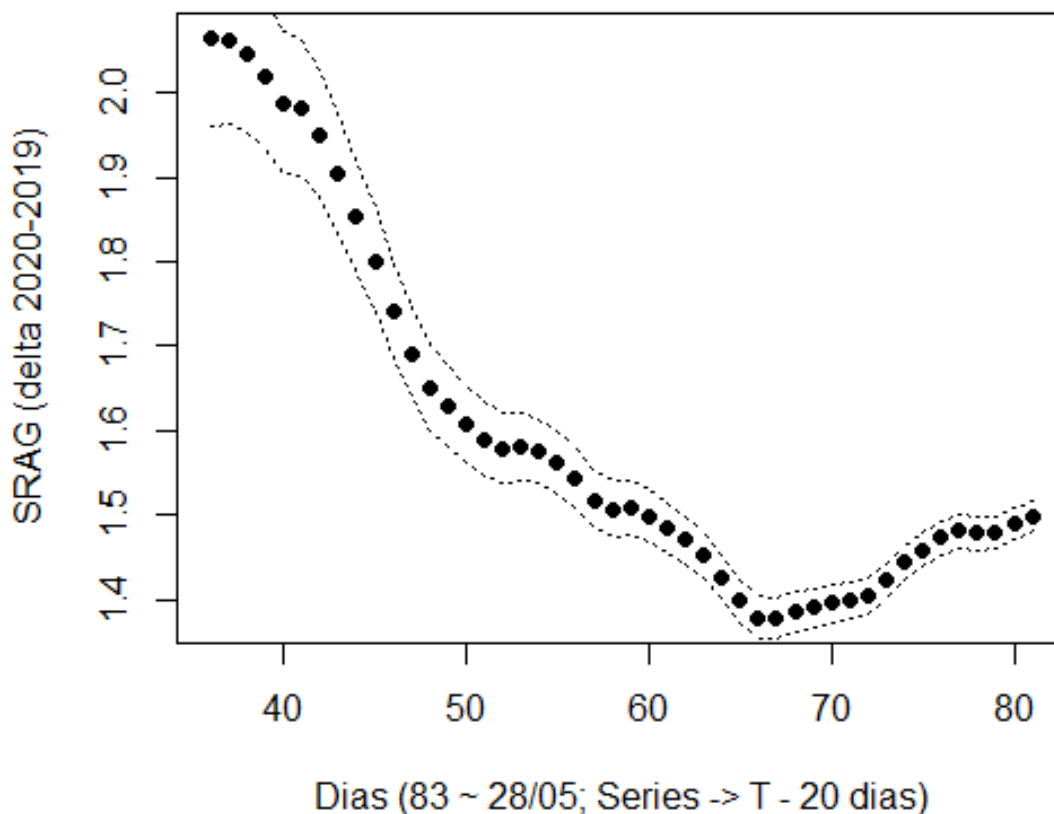
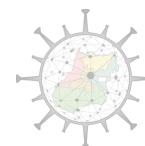


Fig. 5. Estimativas de variação no Re nos últimos 81 dias, a partir do caso 50, utilizando-se janelas móveis com séries de 20 dias.



Outra possibilidade para estimar o Re é considerar o número de casos por data de sintoma nas últimas semanas epidemiológicas, o que de certo modo resolve a questão do atraso nas confirmações. A partir desses dados, disponíveis na webpage da SES

(<https://extranet.saude.go.gov.br/pentaho/api/repos/:coronavirus:paineis:painel.wcdf/generatedContent>) e consultados em 29/05 às 15:00 (Fig. 6.) pode-se calcular o R ajustando-se, novamente, um modelo exponencial (é preciso novamente excluir as duas últimas semanas epidemiológicas, pois ainda há poucos casos confirmados). O Re calculado para toda a serie a partir do caso 50 é de 1,31 (intervalo de confiança 95% entre 1,07 e 1,55), e se forem consideradas apenas as últimas 4 semanas da série, o valor eleva-se para 1,47 (intervalo de confiança 95% entre 1,20 e 1,75), indicando uma aceleração recente, de fato, mas muito distante de um $Re > 3,0$, ou mesmo $> 2,0$.

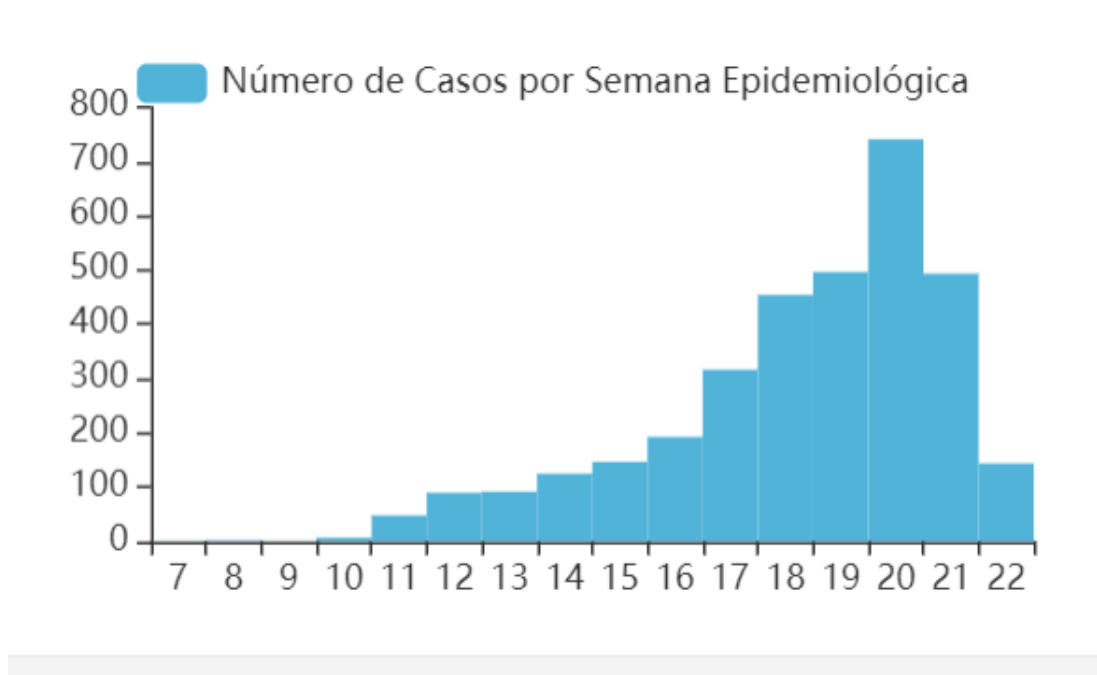
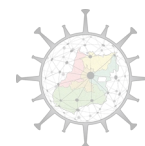


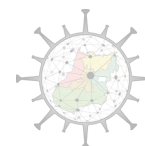
Fig. 6. Crescimento no número de casos confirmados em Goiás por semana epidemiológica, por data de sintoma, obtido a partir do portal Covid19 da SES-GO em 29/05.



Finalmente, ainda no contexto de estimativas simples com base em dados de séries temporais de casos, embora ainda haja um número relativamente pequeno de óbitos confirmados para Goiás (115 em 28/05), a estimativa por semana epidemiológica do crescimento sugere um Re ainda em torno de 1,22 (IC95% 0,99 – 1,45), o que é coerente com as estimativas apresentadas a seguir, considerando-se que o evento óbito deve ocorrer com um grande atraso em relação à confirmação, superior a 20-25 dias. Assim, mesmo considerando a possibilidade de subnotificações e ainda a variação na definição de casos, torna-se difícil imaginar que essas séries de casos e óbitos possam ser associadas a valores tão elevados de Re quanto aqueles apresentado na Fig. 2.

Entretanto, todas essas estimativas a partir de ajustes exponenciais simples, por mais que sejam em princípio adequadas no início de uma epidemia e considerando projeções de curto prazo, não são capazes de recuperar a dinâmica geral de uma epidemia. Essa dinâmica é melhor definida por modelos epidemiológicos da classe SIR. No caso, o modelo que tem sido utilizado para analisar de Goiás implementa um modelo classe SIR complexo a partir de uma estratégia de construir um modelo de simulação (*Agent-Based Model*), que tem sido capaz de reproduzir de forma adequada o avanço da epidemia em Goiás (ver notas técnicas em www.covid.bio.br). Um dos *outputs* do modelo é justamente a dinâmica efetiva do Re em Goiás calibrados a partir dos dados de isolamento social. Essa série de Re permite reconstruir com grande acuidade a série temporal de óbitos e de hospitalização no Estado e, no passado, permitiu projetar corretamente o número de óbitos com cerca de 1 mês de antecedência.

Pela curva gerada pelo modelo (Fig. 7), é possível perceber que o Re atualmente estaria de fato em uma trajetória ascendente, mas ainda em torno de 1,5 - 1,6 (em 23/05), e esse crescimento pode ser de certo modo validado pelas estimativas empíricas a partir dos dados contidos em boletins publicados pela Secretaria Estadual de Saúde (círculos vermelhos; para mais detalhes ver a NT03). As estimativas do modelo de Goiás, de qualquer modo, não indicam um Re em torno de 1,0 no início de maio, conforme Fig. 2, e que teria aumentado tão rapidamente em poucos dias. Note-se que tanto a forma da curva de Re estimada pelo modelo de simulação (Fig. 7) quanto a obtida empiricamente a partir dos casos confirmados (Fig. 5) são coerentes com as medidas de



isolamento social implementadas em final de março pelo Governo do Estado de Goiás, que foram importantes para a redução do Re e muito similares observadas para diversos outros Estados do Brasil (Mellan et al. 2020). Finalmente, ainda no contexto do modelo ABM-Covid19-GO III, um cenário no qual o Re foi reduzido a partir de março para valores próximos a 1,0 e manteve-se constante desde então (até início de maio, como o apresentado na Fig. 2 pela *covid-analytics*) não seria capaz de explicar adequadamente a sequência de óbitos no Estado (resultados não publicados).

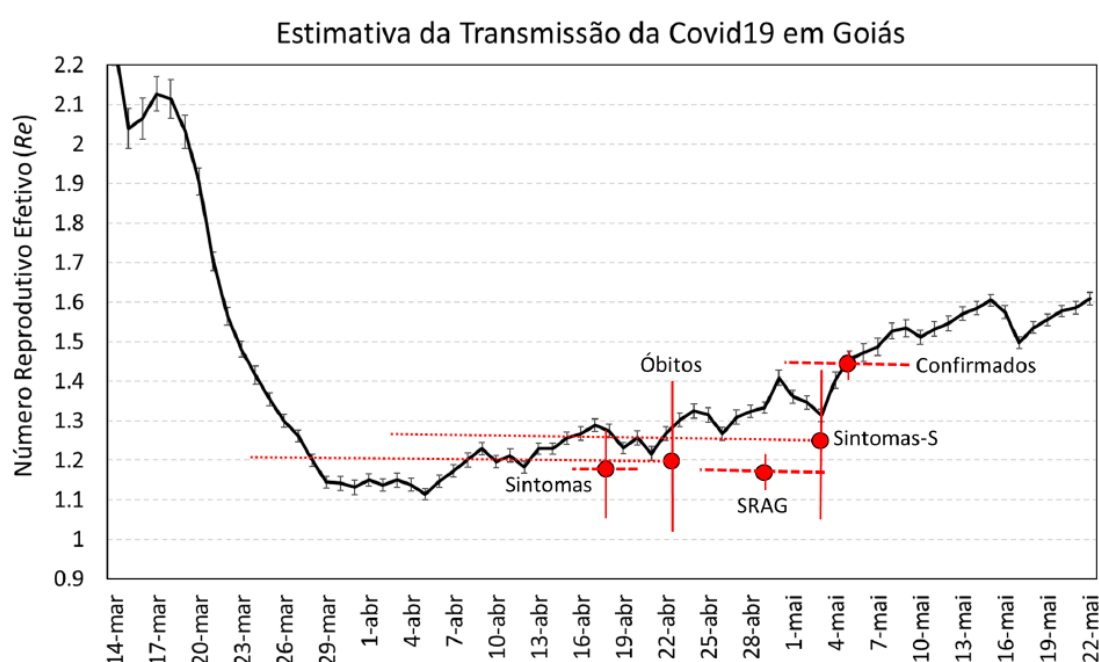
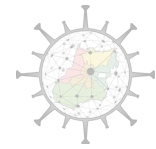


Fig. 7. Resultado da simulação do ABM Covid-GO III mostrando o Re ao longo do tempo (linha preta), com as estimativas empíricas a partir de diferentes conjuntos de dados (para maiores detalhes ver www.covid.bio.br)

Assim, nossas estimativas do Re , embora infelizmente estejam prevendo um aumento do número médio de transmissões no Estado e requeiram, portanto, uma grande atenção por meio das autoridades de saúde do Estado, não permitem de modo algum chegar a valores extremamente altos como aqueles apresentados pelo grupo da *covid19-analytics*. As estimativas de Re podem ser controversas e podem variar muito em função do método e dos pressupostos do modelo, ou ainda dependendo dos métodos estatísticos utilizados para sua estimativa. Porém, as estimativas feitas pelo



referido grupo estão muito além das estimativas já publicadas no Brasil ou em outros locais do mundo (e.g., Mellan et al. 2020; Liu et al. 2020), especialmente após a implementação de medidas de distanciamento social. Ao contrário, as estimativas que foram produzidas por nós especificamente para Goiás, seja utilizando um modelo de simulação ou por métodos estatísticos que utilizam dados oficiais, permitem ajustar de forma coerente os eventos de óbitos e hospitalizações no Estado nos últimos meses. De qualquer modo, o ponto importante é apresentar claramente esses métodos, modelos e pressupostos a fim de que as estimativas possam ser entendidas corretamente e permitam, portanto, tomadas de decisão que auxiliem o controle mais efetivo da expansão da pandemia.

Referências

- Bjornstad, O. N. 2018. *Epidemics: model and data using R*. Springer, NY.
- He, X. et al. 2020. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Liu, Y. et al. 2020. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 2020, 1–4.
- Mellan, T. A. et al. (2020). Estimating COVID-19 cases and reproduction number in Brazil. Imperial College London (08-05-2020), doi: <https://doi.org/10.25561/78872>.
- Obadia, T. et al. 2012. The R0 package: a toolbox to estimate reproduction numbers for epidemic outbreaks. *BMC Med Inform Decis Mak.* 12: 147.