



Programa de Pós-Graduação em
Saúde Coletiva
Mestrado e Doutorado Acadêmico

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

LÍVIA ALMEIDA DA CRUZ

**NOVO MÉTODO PARA A MENSURAÇÃO DE PESSOA-TEMPO EM CURVAS
EPIDEMIOLÓGICAS DE COVID-19.**

FEIRA DE SANTANA – BA
2024

LÍVIA ALMEIDA DA CRUZ

**NOVO MÉTODO PARA A MENSURAÇÃO DE PESSOA-TEMPO EM CURVAS
EPIDEMIOLÓGICAS DE COVID-19.**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Davi Félix Martins Júnior

Coorientador: Prof. Dr. Márcio Campos Oliveira

FEIRA DE SANTANA – BA
2024

Ficha Catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteado - UEFS

Cruz, Livia Almeida da
C962n Novo método para a mensuração de pessoa-tempo em curvas
epidemiológicas de Covid-19 / Livia Almeida da Cruz. – 2024.
52 f.: il.

Orientador: Davi Félix Martins Júnior.
Coorientador: Márcio Campos Oliveira.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Feira de Santana,
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2024.

1. Covid-19. 2. Epidemiologia. 3. Cálculo infinitesimal. 4. Variável
pessoa-tempo. 5. Saúde Coletiva. I. Título. II. Martins Júnior, Davi Félix,
orient. III. Oliveira, Márcio Campos, coorient. IV. Universidade Estadual de
Feira de Santana.

CDU 616-036.22

Renata Aline Souza Silva - Bibliotecária - CRB-5/1702

LÍVIA ALMEIDA DA CRUZ

**NOVO MÉTODO PARA A MENSURAÇÃO DE PESSOA-TEMPO EM CURVAS
EPIDEMIOLÓGICAS DE COVID-19.**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós- Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

Feira de Santana, Bahia, 23 de maio de 2024.

BANCA EXAMINADORA:

Orientador: PROF. DR. DAVI FÉLIX MARTINS JÚNIOR
PROF. ADJUNTO (UEFS)

Examinador: PROF. DR. CARLOS ALBERTO RODRIGUES
PROF. TITULAR (UEFS)

Examinador: PROF. DR. EDUARDO LUIZ ANDRADE MOTA
PROF. TITULAR (INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA - UFBA)

Examinador: PROF. DR. EDER PEREIRA RODRIGUES
PROF. ADJUNTO (UFRB)

DEDICATÓRIA

Meus pais, José e Devanice, por propiciar um lar amoroso, acolhedor e seguro. Airandes, meu amor, meu amigo, meu companheiro leal de jornada, pelo apoio em todas as horas e essencial na construção deste trabalho. Arthur e Álvaro, tesouros da minha vida, pelo sacrifício das horas ausentes.

A vocês dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, força amorosa que sustenta o universo, sob forma de leis capazes de serem compreendidas pela ciência e outras que ainda nos escapa. Minha gratidão diária.

Ao professor Dr. Davi Félix, meu orientador, pela serenidade, pelo exemplo constante de humildade e generosidade em partilhar suas opiniões sempre sensatas e ricas.

Ao professor Dr. Airandes Pinto, meu esposo, coordenador da linha de pesquisa, pela partilha de uma mente criativa e inquieta, pela mão e coração sempre disponíveis. Quebrando protocolos, amo você.

Ao professor Dr. Márcio Campos, meu coorientador, pelas opiniões abalizadas e acolhimento sempre fraterno e cheio de prontidão.

Ao professor Dr. Carlos Rodrigues, pela contribuição técnica e ponderações cuidadosas e fomentadoras para o aprimoramento do trabalho.

Ao professor e amigo leal João Medrado, pelas opiniões detalhadas, enriquecedoras e, especialmente, pela amizade blindada.

A Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, por propiciar aprimoramento pessoal e engrandecimento do pensamento científico em nossa cidade.

A CAPES pela inestimável contribuição ao desenvolvimento científico brasileiro.

CRUZ, L.A. **Novo método para mensuração de pessoa-tempo em curvas epidemiológicas de COVID-19.** 2024, 52 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós- Graduação em Saúde Coletiva – Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, 2024.

RESUMO

O cálculo infinitesimal é um conjunto de ferramentas de versatilidade ímpar, conectando disciplinas distintas, simplificando a interpretação de fenômenos complexos. Apesar disso, a integral, conceito pertencente ao cálculo infinitesimal, não tem sido utilizada para o cálculo de pessoa-tempo em curvas epidemiológicas de COVID-19. O propósito deste estudo é demonstrar a viabilidade da aplicação de cálculo infinitesimal, especificamente a integral, para cálculo de pessoa-tempo de casos ativos, taxa de prevalência e média de casos ativos em curvas epidêmicas de COVID-19 durante a primeira onda no Brasil e Alemanha. Utilizou-se de um estudo ecológico, com análise de série temporal de casos ativos obtidos do worldmeter.com/coronavirus. Curvas brutas de casos ativos e novos foram geradas através do Matlab versão R 2017^a. Automaticamente, foi gerado pelo software, por meio de interpolação polinomial, polinômios representativos das curvas de casos novos e ativos, que demonstraram correlação significativa com as curvas de dados brutos provenientes dos boletins epidemiológicos ($r_s=0,99$). Posteriormente, calculamos a área acumulada sob a curva de casos ativos correspondente a variável pessoa-tempo de casos ativos ao longo da série histórica considerada. Adicionalmente, foi calculado média de casos ativos, e, taxa de prevalência através da razão entre a integral de casos ativos e população em risco. Nossos resultados demonstram uma descrição original de uma ferramenta para o cálculo de pessoa-tempo de casos ativos diretamente das curvas epidemiológicas, sem uso de tabelas de consulta. Possibilita melhor entendimento do comportamento das curvas epidêmicas bem como proporciona o estabelecimento das políticas públicas e a gestão do contexto epidêmico, seja pelo uso direto de pessoa-tempo de casos ativos ou cálculos adicionais tais como taxa de prevalência e média de casos ativos.

Palavras-Chave: COVID-19, pessoa-tempo, cálculo infinitesimal.

CRUZ, L.A. **New method for measuring person-time in epidemiological curves of COVID-19.** 2024, 52 f. Dissertation (Master's) – Postgraduate Program in Public Health – State University of Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, 2024.

ABSTRACT

Infinitesimal calculus is a set of tools of unique versatility, connecting different disciplines, simplifying the interpretation of complex phenomena. Despite this, the integral, a concept belonging to infinitesimal calculus, has not been used to calculate person-time in COVID-19 epidemiological curves. The purpose of this study is to demonstrate the feasibility of applying infinitesimal calculation, specifically integral, to calculate person-time of active cases, prevalence rate and average of active cases in COVID-19 epidemic curves during the first wave in Brazil and Germany. An ecological study was used, with time series analysis of active cases obtained from worldmeter.com/coronavirus. Raw curves of active and new cases were generated using Matlab version R 2017^a. The software automatically generated, through polynomial interpolation, polynomials representing the curves of new and active cases, which demonstrated a significant correlation with the raw data curves from epidemiological bulletins ($r=0.99$). Subsequently, we calculated the accumulated area under the curve of active cases corresponding to the person-time variable of active cases throughout the historical series considered. Additionally, the average number of active cases and prevalence rate were calculated using the ratio between the total number of active cases and the population at risk. Our results demonstrate an original description of a tool for calculating person-time of active cases directly from epidemiological curves, without using look-up tables. It enables a better understanding of the behavior of epidemic curves as well as providing the establishment of public policies and management of the epidemic context, whether through direct use of person-time of active cases or additional calculations such as prevalence rate and average number of active cases.

Keywords: COVID-19, person-time, infinitesimal calculus.

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

TABELA 1: Dados demográficos e epidemiológicos do Brasil e Alemanha durante a pandemia de COVID-19.	31
GRÁFICO 01: Curva epidemiológica de casos novos de COVID-19 na Alemanha e o polinômio correspondente, com a série histórica e valor do pico de casos novos: casos novos em azul e polinômio em vermelho	32
GRÁFICO 02: Casos ativos de COVID-19 na Alemanha durante o intervalo do dia 1 até o dia 94 em azul, dados diários e seu respectivo polinômio em vermelho	33
GRÁFICO 03: Representação gráfica da área sob o polinômio da curva de casos novos de COVID-19 na Alemanha no período de 1 a 94 da série histórica	34
GRÁFICO 04: Valor da área sob a curva de COVID-19 durante os dias 1 a 94 da série histórica	35
GRÁFICO 05: Curva de casos novos no Brasil em 2020.....	36
GRÁFICO 06: Casos ativos de COVID-19 no Brasil entre os dias 1 a 275 da série histórica	37
GRÁFICO 07: Polinômio x curva de casos ativos de COVID-19 no Brasil durante os dias 1 a 275 da série histórica	38
GRÁFICO 08: Representação da área sob a curva de Casos ativos de COVID-19 no Brasil no período de 1 a 275	39
GRÁFICO 09: Valor da área sob a curva de COVID-19 no período de 1 a 275 no Brasil ...	40

LISTA DE ABREVEATURAS

HCoVs - Coronavírus Humanos

ICTV - *International Committee on Taxonomy of Viruses*

MERS-CoV - Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio

OMS - Organização Mundial de Saúde

PIB - Produto Interno Bruto

SARS - Síndrome Respiratória Aguda Grave

SARS-CoV - Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave

SARS-CoV-2 - Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 HIPÓTESE.....	12
3 OBJETIVOS	13
3.1 Objetivo geral.....	13
3.2 Objetivos específicos	13
4 REVISÃO LITERATURA	14
4.1 Contextualização da pandemia de COVID-19	14
4.2 Aspectos epidemiológicos da pandemia de COVID-19 no Brasil e na Alemanha durante a primeira onda	17
4.3 Aplicação de modelos matemáticos para estudo das curvas epidemiológicas em COVID-19.....	21
5 METODOLOGIA.....	28
5.1 Desenho do estudo.....	28
5.2 População.....	28
5.3 Fontes dos dados	28
5.4 Modelagem matemática da curva de COVID-19.....	28
5.5 Aspectos éticos.....	30
5.6 Análise estatística	30
6 RESULTADOS	31
7 DISCUSSÃO	41
8 CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

O desejado diálogo transdisciplinar aponta novas percepções sobre objetos complexos de análise trazendo à tona um novo pensar em torno de uma base axiomática comum (Almeida Filho, 1997). A Matemática tem como característica a capacidade de articulação de conceitos bem conhecidos em determinada área de conhecimento, sendo, dessa forma, integradora de um campo metadisciplinar, atuando como mediadora da comunicação entre as disciplinas. Este estudo tem este cenário na medida que provê lacunas até então ignoradas pela prática de distinto saber, integrando, simplificando e enriquecendo seu arcabouço teórico (Almeida Filho, 1997).

A Epidemiologia, como ciência básica da Saúde Coletiva, apresenta múltiplas facetas. Utiliza-se de conhecimento gerado em outras ciências, entre elas a Matemática, base estrutural da Estatística, reconhecido pilar da Epidemiologia; e atua como metadisciplina integrando vários saberes (Almeida Filho; Rouquayrol, 2006).

O cálculo infinitesimal, importante ramo da Matemática, é um conjunto de instrumentos de versatilidade ímpar, conectando disciplinas distintas, simplificando a interpretação de fenômenos complexos (Durán, 2017). No entanto, apesar disso, a integral, conceito pertencente ao cálculo infinitesimal, não tem sido utilizada para o cálculo de pessoa-tempo em curvas epidemiológicas.

A interpolação polinomial vem trazer uma alternativa à interpretação da curva epidemiológica na medida em que serve para cálculo exato de área sob a curva dada por uma função, facilmente calculável. Gera a variável pessoa-tempo, capaz de trazer dados importantes para o manejo do quadro epidêmico no âmbito da gestão pública (Almeida Filho; Rouquayrol, 2006).

O surgimento da infecção por COVID-19 foi inicialmente identificado na China, sendo reconhecida como pandemia pela OMS em março de 2020 (OMS, 2020). As curvas epidêmicas da COVID-19 apresentam comportamento heterogêneo, refletindo a complexidade dos mecanismos subjacentes ao fenômeno (Sousa Pinto et al., 2020; Panovska-Griffiths, 2020).

Os primeiros casos de COVID-19 na Alemanha foram confirmados em janeiro de 2020, apresentando rápida expansão em fevereiro e março daquele ano, levando à implementação de severas medidas de distanciamento social pelo governo alemão. A ampla capacidade de testagem, o rastreamento de contatos e a conjuntura socioeconômica e geográfica do país favoreceram a redução de casos e óbitos, levando ao abrandamento da pandemia durante a primeira onda, findando a primavera europeia (Gonçalves, 2021; Graichen, 2021a; Pereira *et al.*, 2021).

Já no Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi documentado em fevereiro de 2020, após o Carnaval. Evoluiu com rápida elevação dos números de casos e óbitos, especialmente nas grandes cidades. Evidenciou-se fragilidade estrutural do sistema de saúde, bem como gritante desigualdade socioeconômica, aprofundando a gravidade da crise sanitária. Destaca-se ainda ação governamental negacionista, desarticulada com os segmentos estaduais e municipais, confirmando o Brasil na posição de epicentro da pandemia de COVID-19, com segundo maior número de casos no mundo em julho de 2020 (Freitas *et al.*, 2023; Matta *et al.*, 2021a; Mota; Teixeira, 2020; Neiva *et al.*, 2020).

O Brasil e a Alemanha apresentaram perfis epidemiológicos bem distintos entre si, sinalizando fenômenos subjacentes de caráter social, político, econômico, geográfico e temporal. A Alemanha, caracterizada por uma primeira onda com descenso mais curto; e o Brasil, com um grande alargamento de tempo, adiando o descenso da primeira onda de COVID-19 (Cacciapaglia; Cot; Sannino, 2020; Freitas *et al.*, 2023; Mota; Teixeira, 2020).

Optamos por selecionar o Brasil e a Alemanha para conduzir um estudo ecológico com o objetivo de desenvolver uma ferramenta epidemiológica para mensurar pessoa-tempo de casos ativos e média de casos ativos em COVID-19. O estudo ecológico desempenha papel fundamental na saúde coletiva por permitir uma visão abrangente de fenômenos complexos, em âmbito populacional, contextualizados sob as óticas social, econômica e ambiental. Por conta disso, fornece dados significativos para o desenvolvimento e implementação de políticas públicas em saúde. Devido à falácia ecológica, esse tipo de estudo não contempla inferência de causalidade, sendo gerador de hipótese (Almeida Filho; Rouquayrol, 2006; Medronho, 2009).

Em nosso estudo, pessoa-tempo refere-se ao produto dos casos pelo tempo que ficou em doença ativa, ou seja, incorpora o tempo ao número absoluto de casos. Utilizamos, para tal, a leitura direta da curva de casos ativos, sem a necessidade de acessar tabelas de consulta. Desta feita, torna-se uma medida inovadora, mais abrangente, por traduzir com maior fidedignidade o impacto da doença na população ao se embutir tempo.

O objetivo deste estudo é descrever uma nova ferramenta epidemiológica para mensurar pessoa-tempo de casos ativos e média de casos ativos em curvas epidêmicas de COVID-19 em período considerado, utilizando o cálculo da área sob a curva por meio de modelagem matemática, conceito proveniente do cálculo infinitesimal.

2 HIPÓTESE

Com vista no exposto, pretendemos, no presente trabalho, testar a hipótese de que é possível utilizar interpolação polinomial, através da integral, para cálculo de pessoa-tempo de casos ativos, taxa de prevalência e média de casos ativos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar uma nova ferramenta epidemiológica para mensurar pessoa-tempo de casos ativos e média de casos ativos em período considerado, utilizando o cálculo da área sob a curva por meio de modelagem matemática, especificamente o cálculo da sua integral.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Mensurar a área sob a curva de casos ativos da Alemanha e Brasil durante a primeira onda de COVID-19;
- Mensurar o valor médio de casos ativos por COVID -19 da Alemanha e Brasil durante a primeira onda de COVID-19.
- Calcular a taxa de prevalência através da razão entre a integral de casos ativos e população em risco por 1000

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DA PANDEMIA DE COVID-19

Os coronavírus pertencem à ordem *Nidovirales*, à família *Coronaviridae*. O SARS-CoV-2, causador da síndrome COVID-19, pertencente ao gênero Betacoronavírus, subgênero Sarbecovírus, foi classificado pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) de acordo principalmente com as características moleculares e filogenéticas, e não pela doença que causa (Khalil; Khalil, 2020), sendo inserido na subfamília *Orthocoronavirinae* que compreende quatro gêneros de acordo ao padrão genético: Alfacoronavírus, Betacoronavírus (grupo a que pertence o SARS-CoV-2), Gamacoronavírus e Deltacoronavírus (Khalil; Khalil, 2020; Su *et al.*, 2016).

Os dois primeiros grupos infectam exclusivamente os mamíferos e, habitualmente, são correlacionadas com infecções respiratórias em humanos e gastroenterites em animais. Os coronavírus humanos (HCoV) estão em dois desses gêneros alfacoronavírus (229E e NL63) e betacoronavírus (HKU1; OC43; Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, MERS-CoV; o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave, Sars-Cov; e o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, SARS-CoV-2).

A maioria desses vírus é responsável por infecções leves do trato respiratório superior em adultos imunocompetentes e quadros graves em crianças e idosos com sazonalidade hibernal. Já SARS-CoV e MERS-CoV, ambos patógenos emergentes a partir de um reservatório animal, são responsáveis por infecções graves e potencialmente fatais de insuficiência respiratória (Cui; Li; Shi, 2019).

Os coronavírus são vírus encapsulados que possuem genoma de RNA não segmentado, fita simples, de sentido positivo e tamanho surpreendentemente grande, variando de 26 (vinte e seis) a 32 (trinta e dois) kilobases. O termo “coronavírus” refere-se à aparência, pois, quando observado na microscopia eletrônica, de projeções espiculares da membrana viral, assemelha-se a uma coroa ou corona, em latim (Su *et al.*, 2016).

O novo coronavírus compartilha 79,5% de sua sequência genética com o SARS-Cov, e tem 96,2% de homologia com um coronavírus de morcego (Perlman, 2020). O reservatório animal intermediário entre morcegos e humanos do SARSCov-2 ainda não foi identificado. Em relação ao SARS, foram os gatos civet; enquanto no caso do MERS, foram os dromedários (Cui; Li; Shi, 2019).

A alta prevalência desses vírus, sua alta capacidade de sofrerem mutações rápidas e adaptação a novas espécies e regiões com intensa interação entre animais e humanos favorecem o aparecimento dessas zoonoses emergentes, transmissíveis e potencialmente letais (Khalil; Khalil, 2020; Su *et al.*, 2016).

O último surto epidêmico de doença respiratória aguda por um coronavírus é o terceiro em vinte anos, recentemente em escala mundial (Viruses, 2020). Em 2002, Dr. Carlo Urbani, infectologista da Organização Mundial da Saúde (OMS), detectou em um executivo admitido em um hospital vietnamita doença pulmonar contagiosa grave, de origem viral. Era Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), causada pelo SARS-CoV, contabilizando vários casos com aproximadamente 10% de mortalidade, alcançando até 50% em idosos vulneráveis à doença (Martini, 2021; Su *et al.*, 2016).

Após dez anos, eclode novo surto de patologia infectocontagiosa oriunda de um coronavírus, identificada na Arábia Saudita, caracterizada por síndrome respiratória aguda severa, chegando a 40% de mortalidade. Denominada como Síndrome Respiratória do Oriente Médio, era causada pelo MERS-CoV, presente de forma endêmica na região da Península Arábica, com casos ocasionalmente exportados para outros países mediante viagens (Khan et al., 2015; Su *et al.*, 2016).

O novo coronavírus SARS-CoV-2 foi identificado inicialmente em Wuhan, província chinesa de Hubei, com cerca de 59 (cinquenta e nove) milhões de habitantes, nos fins de 2019. Nomeado inicialmente como 2019-nCoV, o SARS-CoV-2 é o agente etiológico da COVID-19, primeira pandemia do século vigente (Khalil; Khalil, 2020; WHO s/d). Dados acessados em 02 de novembro de 2023 contabilizavam 697.320.077 (seiscentos e noventa e sete milhões, trezentos e vinte mil e setenta e sete) casos no mundo, e 6.934.072 (seis milhões, novecentas e trinta e quatro mil e setenta e duas) mortes (World o Meters, 2021).

A transmissibilidade do SARS-CoV-2 se dá principalmente de pessoa para pessoa, por via inalatória de partículas respiratórias, eliminadas ao falar, tossir ou espirrar. A infecção também pode ocorrer por contaminação de mãos ou superfícies com secreções dos infectados; em seguida, contato com olhos, nariz e boca, embora seja rota de menor expressividade de disseminação da doença (Morawska; Milton, 2020; Van Der Valk; In'T Veen, 2021). O tempo médio de transmissão dos pacientes infectados é de 5 a 7 (sete) dias após o início dos sintomas (Su *et al.*, 2016).

Clinicamente, a COVID-19 contempla ampla gama de apresentações que variam de quadros assintomáticos a doença crítica e fatal. Embora não exista precisão nesse dado por

conta da variabilidade conceitual nos estudos, estimativas sugerem em torno de 40% de infecções assintomáticas (Oran *et al.*, 2021). A maioria dos casos é de apresentação moderada, caracterizada por mialgia, tosse não produtiva, febre, coriza, anosmia (perda do olfato), ageusia (perda do paladar) e, mais incomumente, sintomas gastrointestinais, como diarreia, náuseas e vômitos. Casos severos podem evoluir com dispnéia, hipóxia e evoluções críticas, que são reportadas em torno de 5%, com insuficiência respiratória, choque e falência de múltiplos órgãos. A mortalidade alcança em torno de 3% (Wu; Mcgoogan, 2020).

Os fatores de risco para adoecimento grave incluem idade avançada, comorbidades, sexo, contexto socioeconômico, fatores referentes ao vírus e fatores genéticos do hospedeiro (Ahmed *et al.*, 2020; Souza; Do Carmo; Machado, 2020; Genomewide, 2020; Petrilli *et al.*, 2020; Wu; Mcgoogan, 2020; Xu *et al.*, 2021).

O surto de COVID-19 foi considerado como uma emergência de saúde pública global em 30 de janeiro de 2020 pela OMS. Trouxe um dano avassalador entre os sistemas globais de saúde, com um efeito dominó em todos os aspectos da vida humana e, especialmente, no âmbito socioeconômico. Como abordagens para controle do surto, os governos impuseram fechamentos de fronteiras, distanciamento social, medidas de “*lockdown*” e restrições de viagens que, por um lado, reduziram a disseminação da doença bem como, restringiram a força de trabalho através dos setores econômicos com aumento do desemprego e empobrecimento da população em locais sem suporte econômico do estado de forma adequada (Nicola *et al.*, 2020).

A pandemia veio evidenciar a fragilidade dos sistemas de saúde em perspectiva mundial. Com disseminação global exponencial, a pandemia de COVID-19 exerceu pressão nos serviços nacionais de saúde, com demanda por leitos de terapia intensiva e ventiladores mecânicos, ultrapassando a disponibilidade rapidamente, mesmo em ambientes com recursos relativamente expressivos (GT Walker *et al.*, 2020). Os EUA, por exemplo, cujo sistema de saúde é caracterizado pela descentralização, demonstrou grande fragilidade pela ausência de decisão uníssona de caráter federal que trouxesse operacionalidade eficaz no enfrentamento da pandemia, bem como ausência de políticas públicas capazes de agir coletivamente em proteção à saúde coletiva (Blumenthal *et al.*, 2020).

Esta trágica conjuntura revelou-se semelhante entre os países mais pobres. O acometimento da doença na América Latina, por exemplo, mostrou-se desproporcional. Contabilizou-se quase um terço do total mundial de mortes quando seus habitantes representam 10% da população global (Arreaza; López; Toledo, 2021).

Na Índia, os números de infectados e mortos alcançaram cifras impressionantes após segunda onda, por falta de abrangência do programa de vacinação e negligência política (Chakraborty *et al.*, 2021). Já na África, apesar da fragilidade dos sistemas nacionais de saúde, não se tem descrito o colapso da assistência. O número de casos, bem como a mortalidade nas regiões mais afetadas, comparativamente, apresentou-se menores que a Europa e a América. Vários aspectos são considerados para explicar essa inesperada situação: de subnotificação, perfil populacional e experiência prévia com outras epidemias a fatores biológicos e físicos locais (Aranzabal *et al.*, 2020).

O Brasil, diante da ingerência de um governo federal ineficiente, obtuso e desumano, conquistou editorial da *The Lancet*, renomado periódico científico, denunciando postura política nociva, traduzida por abertura de covas em massa devido à alta mortalidade por COVID-19 em Manaus (Chakraborty *et al.*, 2021; Matta *et al.*, 2021). Turbulência política, ausência da coordenação nacional, desigualdade social, atraso em estabelecer medidas de distanciamento social, estímulo federal para uso de tratamentos ineficazes, adiamento em aquisição de vacinas e suporte frágil de políticas econômico-sociais levaram o Brasil a altas cifras de mortalidade por COVID-19, evidenciando a precariedade estrutural do sistema de saúde e a incapacidade estatal de enfrentamento da crise sanitária (Matta *et al.*, 2021).

4.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA PANDEMIA DE COVID-19 NO BRASIL E NA ALEMANHA DURANTE A PRIMEIRA ONDA

O registro do primeiro caso de COVID-19 na Alemanha ocorreu em 27 de janeiro de 2020, quando um homem de 33 (trinta e três) anos, residente no distrito de Starnberg, na Baviera, foi diagnosticado. A origem da infecção foi identificada como sendo um colega de trabalho da empresa filial chinesa (Tagesschau, 2020; Schilling *et al.*, 2021). Do início de março de 2020 ao final do mesmo mês, os casos confirmados de COVID-19 na Alemanha saltaram de 100 (cem) para 10.000 (dez mil), segundo Zhang *et al.* (2021).

Naquela ocasião, a agência alemã responsável pelo controle de doenças infecciosas avaliou que o risco na Alemanha era baixo, optando por não recomendar o fechamento de fronteiras ou a interrupção de voos oriundos de regiões de alto risco. Acreditava-se que os casos emergentes estavam sob controle e isolados. Festejos carnavalescos de cidades do oeste da Alemanha e infectados vindos de férias da Itália e Áustria magnificaram o surto, agravando as estatísticas (Jung *et al.*, 2020; Robert Koch Institute, 2020).

A abordagem inicial de enfrentamento não farmacológico da Alemanha foi a mitigação: trata-se de estratégia de obtenção de imunidade coletiva cujo objetivo consistia em achatamento da curva epidemiológica, estabelecendo medidas para redução do número de infectados simultaneamente a um nível possível de atenção do sistema de saúde – diferenciando-se da estratégia chinesa caracterizada por bloqueio austero e erradicação total do vírus, também chamada de supressão (Zhang *et al.*, 2021).

No entanto, a estratégia alemã mostrou-se inaceitável por exigir altas cifras de óbitos para conferir o percentual necessário de indivíduos imunes para estabelecer a proteção do restante da população, bem como a sobrecarga dos sistemas de saúde. Naquele momento, calculou-se a mortalidade por COVID-19 na Alemanha em torno de 0,5% (embora a OMS considerasse em torno de 4% - 5%), o que acarretaria cerca de 250.000 mortes apenas com COVID-19. (Jung *et al.*, 2020; Lacerda; Chaimovich, 2024).

Em 23 de março de 2020, após o mobilizador e impactante discurso da chanceler Ângela Merkel, o governo alemão adotou rigorosas medidas de distanciamento social com expressiva aderência da população (Gonçalves, 2021). Resoluções como isolamento dos casos, quarentena de contatos, distanciamento físico, *lockdown* com suspensão de atividades não essenciais, suspensão de grandes eventos e controle de fronteiras com restrições de viagens domésticas e internacionais favoreceram queda substancial das estatísticas (Pereira *et al.*, 2021).

Ajuntavam-se a essas determinações a alta capacidade de testagem de infectados e o rastreamento dos contatos. A Alemanha reduzia mortes por COVID-19 até meados de abril, diferenciando-se de seus vizinhos, tais como Itália, Espanha e França, com altas taxas de mortalidade (Gonçalves, 2021; Lippold *et al.*, 2022).

A Alemanha é um país cuja confluência de fatores econômicos, sociais e estruturação do sistema de saúde contribuiu para um enfrentamento eficaz durante a primeira onda de COVID -19. Trata-se de um país com estabilidade econômica, que ocupa a vaga de quarta posição entre os Produtos internos Brutos (PIB) no cenário mundial, e apresenta baixa taxa de desemprego, alcançando percentuais de 3,4%, em 2018 (Pereira *et al.*, 2021).

A organização do sistema de saúde alemão é do tipo seguro social, com vasta cobertura da população. Apresenta vigorosa estrutura hospitalar com bom número de leitos/habitantes, bem como grande disponibilidade de força de trabalho especializada (Pereira *et al.*, 2021). Por conta desse cenário, além da eficiente capacidade de gestão política implementadora de medidas de fortalecimento do sistema de saúde e da confiabilidade da governança junto à

população, a Alemanha se destacou como “[...] um dos melhores lugares para se viver em um contexto mundial, já tomado pela pandemia” (GONÇALVES, 2021, p. 215).

No início de outubro de 2020, cerca de 400 (quatrocentos) pacientes infectados se internavam em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e 10 (dez) pacientes morriam de (ou com) COVID-19 diariamente. No entanto, a segunda onda da pandemia de COVID-19 na Alemanha foi caracterizada por um aumento expressivo de pacientes graves, com necessidade de tratamento em UTI, bem como o número de mortes, em oposição à primeira onda, cujo perfil de gravidade mostrou-se majoritariamente moderado (Graichen, 2021; Schilling *et al.*, 2021).

Em dezembro de 2020, mais de 5.500 (cinco mil e quinhentos) pacientes eram internados em UTI e 1000 (mil) pacientes morriam por dia. Após a implementação de austeras medidas de distanciamento social durante a primeira onda, a perspectiva de um previsível abrandamento da pandemia durante o verão europeu incentivou a reabertura econômica em alguns países e a mobilização da população para as férias. Ocorreu uma lentificação de resposta política unificada, acreditando na viabilidade de controle da crise por restrições mínimas, o chamado “*lockdown-light*” (Graichen, 2021).

Esses fatos foram de grande importância para o agravamento exponencial das estatísticas, igualando os números germânicos aos países vizinhos, expondo toda a força da crise sanitária ainda com a vacinação recém iniciada, durante a segunda onda da pandemia de COVID-19 (Cacciapaglia; Cot; Sannino, 2020; Diaz; Vergara, 2021; Graichen, 2021; Lippold *et al.*, 2022).

A pandemia de COVID-19 chegou à América Latina mais tarde do que em outros continentes. Desta feita, o Brasil estava em etapa anterior da crise sanitária, em comparação com os países que apresentavam os mais altos números de casos confirmados da doença, durante a primeira onda da pandemia (Cavalcante *et al.*, 2020). Ao final de maio de 2020, o Brasil já se posicionava como epicentro da pandemia (Feuer, 2020), apresentando expressivas diferenças regionais justificadas pela vasta extensão territorial do país e suas diversas características sociodemográficas e de saúde (Cavalcante *et al.*, 2020).

No início, a disseminação se deu nas capitais, partindo das regiões periféricas para alcançar posteriormente as cidades menores e áreas rurais, ocasionando um processo gradual de interiorização da pandemia (Freitas *et al.*, 2023). Não apenas o Brasil, mas também outras nações, como os Estados Unidos, transitaram da primeira para a segunda onda de forma mais direta. Esse fenômeno pode ser atribuído justamente pela extensão territorial desses países, onde

uma primeira onda ainda poderia se propagar por áreas mais distantes, enquanto a segunda onda já estaria surgindo (Cacciapaglia; Cot; Sannino, 2020; Lippold *et al.*, 2022).

No Brasil, o primeiro caso confirmado de COVID-19 ocorreu em 26 de fevereiro de 2020. Foi emblemático, por traduzir uma dura realidade social embutida na trajetória do Brasil: a pandemia de COVID-19 era caracterizada por desigualdade e vulnerabilização (Albuquerque; Ribeiro, 2020; Freitas *et al.*, 2023). Tratava-se de um homem branco, 61 anos, recém-chegado da Itália e tratado em hospital privado. Curado.

Já as três primeiras mortes envolveram pacientes com condições sociais desfavoráveis: uma diarista, um porteiro e uma trabalhadora doméstica que auxiliava sua empregadora que tinha chegado da Itália e cumpria quarentena (Albuquerque; Ribeiro, 2020). Na família da primeira vítima, outras quatro pessoas, em um intervalo de 50 (cinquenta) dias, também morreram (Vérdelio, 2020).

Não se pode descrever epidemiologicamente a pandemia de COVID-19 no Brasil, sem realçar as estatísticas que apontam maior vulnerabilidade de grupos carentes de proteção social e a marcante desigualdade social (Zeiser *et al.*, 2022). Idosos, portadores de doenças crônico-degenerativas, imunossuprimidos apontam apenas para o filtro biomédico (Matta *et al.*, 2021). A dinâmica de vulnerabilização das populações é resultante das iniquidades socioeconômicas e estruturação dos sistemas locais de saúde (REDEFINING, 2020).

A disseminação inicial e as mortes de COVID-19 no Brasil foram principalmente afetadas por padrões de vulnerabilidade socioeconômica em detrimento da estrutura etária ou prevalência de doenças crônicas (Rocha *et al.*, 2021; Zeiser *et al.*, 2022). Também é importante destacar que as taxas de mortalidade variam entre regiões geográficas e grupos étnicos, revelando resultados notavelmente desfavoráveis para negros, minorias étnicas e região norte do Brasil (Ribeiro; Lima; Waldman, 2020).

O conceito de sindemia precisa ser resgatado para compreensão mais exata do cenário epidemiológico brasileiro no contexto da pandemia de COVID-19. Conceito estabelecido por Merrill Singer, na década de 1990, para compreensão das relações do HIV/AIDS, drogadição e violência. Trata-se de um entrelaçamento cumulativo de fatores de risco e comorbidades que agrava o sofrimento inerente de uma patologia em uma população, perpetuando adversamente condições sociais nocivas (Bambra *et al.*, 2020; Singer *et al.*, 2017).

Partindo deste pressuposto, a pandemia de COVID-19 não deve restringir abordagens terapêuticas apenas a medidas medicamentosas, como vacinas, ou não farmacológicas.

Enquanto não se abordarem as variáveis socioeconômicas e a desigualdade social, estaremos diante de falha de tratamento (Matta *et al.*, 2021).

Outro elemento de forte importância no cenário epidemiológico da pandemia de COVID-19 no Brasil foi a dinâmica política. Desde o início da pandemia, o discurso federal apresentou viés minimizador da gravidade da patologia frente à importância da agenda econômica. Como agravante, estimulava uso de tratamento precoce, sem evidência científica robusta e, numa atitude negacionista, desestimulava medidas de afastamento social e de uso de máscaras.

Permeando esse cenário, as redes sociais pululavam de *fake news* produzindo desinformação e desqualificação do conhecimento científico (Freitas *et al.*, 2023; Matta *et al.*, 2021; Singer *et al.*, 2017). O produto veio representado nas estatísticas assustadoras com cerca de 1000 (mil) óbitos por dia em agosto de 2020, colapso do sistema de saúde das grandes cidades e a evidência das desigualdades estruturais, com mais de 90% dos municípios com ausência de recursos para tratamento de pacientes graves, especialmente na região Norte do país (Matta *et al.*, 2021; Brasil, 2020).

Diante da falta de articulação federal, alguns estados iniciaram flexibilização de medidas não farmacológicas, reprisando medidas tomadas em países europeus que se encontravam em outra etapa da pandemia. Mantiveram-se, dessa forma, altas cifras de casos e óbitos, embora com certa estabilidade, contribuindo para o adiamento do descenso da curva epidêmica (Mota; Teixeira, 2020).

4.3 APLICAÇÃO DE MODELOS MATEMÁTICOS PARA ESTUDO DAS CURVAS EPIDEMIOLÓGICAS EM COVID-19

Na literatura epidemiológica, encontramos uma expressiva variabilidade terminológica que resulta, em parte, da natureza interdisciplinar e multiprofissional da Epidemiologia (Merchán-Hamann; Tauil; Costa, 2000). Na convergência de numerosos conhecimentos originários de várias convenções e bases teórico-metodológicas, diversos conceitos trazem jargões já estabelecidos em múltiplos campos disciplinares (Merchán-Hamann; Tauil; Costa, 2000). O afastamento da nomenclatura do conhecimento matemático seminal que origina as diversas medidas em Epidemiologia dificulta o uso e interpretação dessas ferramentas em seu uso rotineiro na ciência em questão. Revisitar esses conceitos matemáticos é de fundamental importância para familiarização e resgate dessas conexões.

O cálculo infinitesimal, cuja disputa célebre quanto a sua autoria (ou descobrimento?) entre Isaac Newton e Gottfried Wilhelm von Leibniz tem trezentos anos, é definido como uma área da Matemática que estuda a mudança, crescimento ou variação de grandezas, fazendo-o com total abstração. Justamente por isso, por usar uma linguagem lógico-simbólica, torna-se modelável e adaptável a inúmeros aspectos da realidade em mudança (Matijasevic, 2010; Durán, 2017).

A sua versatilidade possibilita uma gama extensa de aplicações em múltiplas áreas que variam de espectroscopia molecular a fisiopatologia cardíaca (Chen; Childs; Hung, 2018; Pinto, 2019; Pinto *et al.*, 2022a; Wu *et al.*, 2019), sendo utilizada também como ferramenta matemática em modelos preditivos de taxas de incidência e mortalidade em COVID-19, co-infecção de COVID-19 e outras patologias infecciosas (Abioye *et al.*, 2023). Poder-se-ia afirmar que nenhum dos operadores que são utilizados em estatística médica existiria sem o cálculo infinitesimal (Matijasevic, 2010).

Uma das formas mais utilizadas para estudar a progressão da pandemia pelo coronavírus, já consagrada nos estudos de diversas outras epidemias, é a análise das curvas de casos e óbitos. As curvas que representam a epidemia causada pelo SARS-CoV-2 têm apresentado um padrão, com uma fase de crescimento lento, seguida pela fase acelerada de eventos, um período estacionário denominado pico, que pode ser curto ou mais prolongado, e, por fim, uma fase final de desaceleração. Esse comportamento tem sido observado tanto para novos casos, como para óbitos, e com algumas variações regionais, tipicamente assumindo um modelo de crescimento exponencial na fase precoce da epidemia. Entretanto, a literatura indica que tal premissa pode gerar erros e superestimar o número de casos (Panovska-Griffiths, 2020; Varenkamp, 2020).

A descrição inicial reflete um curso de epidemia sem medidas protetivas; enquanto as medidas para reduzir o contágio, tais como distanciamento social, uso de máscaras e lavagem das mãos tenderiam a modificar essas curvas, tornando-as mais achatadas, distanciando do comportamento exponencial inicial. Dessa forma, a curva de eventos não é representada por uma única função exponencial, mas apresenta modificação no valor da base e expoente da expressão em vários instantes. Seria, então, uma função composta formada por várias funções exponenciais (Varenkamp, 2020). Essa complexidade leva a grande diversidade na apresentação das curvas epidemiológicas que criam importantes desafios para a construção de modelos preditores em epidemias virais, tais como COVID-19 (Panovska-Griffiths, 2020).

Modelos matemáticos foram utilizados para o cálculo de média móvel, de R (taxa de reprodução), taxa de crescimento e modelos preditivos na COVID-19. O principal modelo matemático utilizado pelos epidemiologistas para estudar as curvas de casos e óbitos por COVID-19 tem sido a análise da média móvel de sete dias. Apesar de demonstrar facilmente o pico, a curva obtida por esse método não permite o cálculo numérico da aceleração, por não ser derivável (Pinto *et al.*, 2022).

O R, ou taxa de reprodução, é o número de pessoas infectadas, em média, por uma única pessoa. Trata-se de um número absoluto representativo de como se comporta uma doença. Sabemos que $R=1$ significa estabilidade da epidemia; $R>1$ aponta para crescimento da epidemia; e $R<1$ denota um declínio do comportamento epidêmico. No entanto, não se incorpora tempo, o que traz uma desvantagem, pois não esclarece a taxa de variação diária. Logo, o R traz uma predição intuitiva inferindo intervenções para controle epidêmico. Já a taxa de variação traduz com exatidão como se comportam os casos ao longo do tempo (Gog; Thomas; Freiburger, 2020).

Kerr e colaboradores (2020) estudaram a epidemia de COVID-19 na região nordeste do Brasil, discutindo as diferenças e similaridades entre os estados dessa região, com o objetivo de relacionar medidas de isolamento social implementadas e indicadores epidemiológicos, entre eles o R, número de reprodução. Os autores concluíram que pobreza, desigualdade e altas taxas de trabalho informal estão relacionadas à intensidade da COVID-19 na região. Por outro lado, as medidas tomadas precocemente pelos governos estaduais mitigaram os efeitos da pandemia (Kerr *et al.*, 2020).

Pinto e colaboradores (2020) utilizaram o método de interpolação polinomial para o cálculo de aceleração, conceito proveniente do cálculo infinitesimal. A interpolação polinomial é um método simples que se adequa à variação da curva, sendo aplicada em situações diversas em várias áreas do conhecimento, o que possibilita o cálculo do valor numérico da aceleração. Dessa forma, permite o diagnóstico diário, instantâneo e pontual da situação epidemiológica, diferindo da média móvel de sete dias, rotineiramente usada à época – medida mais grosseira. A subsequente comparação das curvas trazia dados que contribuíam para o estabelecimento de ações em saúde em vigência de quadros epidêmicos (Pinto *et al.*, 2020, 2022a, 2022b).

Utsunomiya e colaboradores (2020) estudaram a taxa de variação diária de casos novos e aceleração de casos, partindo do pressuposto de que a curva de casos novos se assemelhava a curvas sigmoidais. Eles encontraram correlação entre as medidas de saúde pública para limitar a propagação do COVID-19 com medidas de aceleração de casos novos.

Em nota técnica, a Fundação Oswaldo Cruz reconheceu a importância da medida da aceleração para caracterizar e comparar curvas epidêmicas. Cita igualmente a dificuldade em prever como a epidemia de COVID-19 iria evoluir devido à diversidade das variáveis envolvidas nesse processo devido a características próprias de cada território geográfico (Guimarães *et al.*, 2020).

Góis e colaboradores (2020) desenvolveram um modelo biomatemático de transmissão de COVID-19 no estado de Sergipe com o intuito de estimar a distribuição de casos através do tempo e o impacto das medidas de isolamento social. Através de um modelo de crescimento logístico, observaram que o lockdown era a intervenção com mais alta eficácia para reduzir a disseminação do vírus na população.

Yajada e colaboradores (2022) propuseram um modelo matemático com o objetivo de prever as taxas de incidência e óbitos em três países: Iran, Estados Unidos e Coreia do Sul. Foram utilizados diversos métodos, e concluíram que a interpolação polinomial apresentou maior acurácia em prever taxas de incidência e mortalidade em COVID-19.

Já Abusam (2022) estudou a curva de aceleração de casos de COVID-19 a partir da curva de casos novos em países do Golfo Pérsico (Kwait, Arábia Saudita, Omã, Emirados Árabes Unidos, Bahrein e Catar), e encontrou taxas de aceleração e casos novos diários diferentes entre os países, apesar da similaridade socioeconômica. A taxa de aceleração variou de 9 (nove) casos/dia² no Bahrein x 53 (cinquenta e três) casos/dia² na Arábia Saudita.

Souza e colaboradores (2021) analisaram curvas epidêmicas do Mato Grosso do Sul, baseando-se em modelos matemáticos (regressão linear, polinomial e exponencial) para avaliar os pontos de pico de casos das curvas. O modelo polinomial, em particular, foi capaz de identificar os pontos máximos de casos e mortes diários.

A interpolação polinomial permite, também, gerar o cálculo da área sob a curva, ou seja, a integral, como ferramenta diagnóstica da curva epidemiológica. A integral, como conceitualmente é estabelecida, expressa uma medida exata, robusta, que possibilita a leitura de toda a curva que pode ser determinada por uma função, calculando a relação de modo contínuo em lugar de discretizada (Stewart, 2015). Função essa oriunda de dados colhidos nos boletins epidemiológicos em intervalo de tempo estabelecido.

Neste projeto de pesquisa, utilizamos a integral que permite a leitura quantitativa, resultante da área sob a curva de casos ativos, gerando a variável pessoa-tempo de casos ativos. Após a divisão de pessoa-tempo pelo tempo, determinaremos o número médio de casos ativos na primeira onda de cada país.

Na Epidemiologia, pessoa-tempo é designada como uma medida que cobre a extensão de tempo em que cada indivíduo estava na população exposta ao risco para o evento; o período durante o qual o evento era uma possibilidade e teria sido contabilizado como um evento na população, caso ele ocorresse (Rothman; Greenland; Lash, 2011). É a soma dos períodos de tempo de risco para cada um dos sujeitos. Desta forma, cada sujeito contribui apenas com a quantidade de tempo em que estava em risco de contrair a doença (Porta, 2014). Trata-se, portanto, de um componente da medida (denominador) de taxa de incidência de pessoa-tempo em risco, e se refere a um indivíduo não doente, embora em risco.

A taxa de incidência segundo pessoa-tempo em risco é calculada da seguinte forma (Porta, 2014):

$$TI: C/PT$$

Onde TI= Taxa de incidência C = Número de pessoas que adoeceram no período (casos) e PT= pessoa-tempo.

Equação 1: Cálculo da taxa de incidência.

Para cada ano de observação e até que o indivíduo desenvolva a doença, ou seja, perda do acompanhamento, cada pessoa da população em estudo contribui com uma pessoa-ano ou dia ou mês no denominador (Bonita; Beaglehole; Kjellstrom, 2006).

Embora amplamente empregada, uma desvantagem dessa medida é que trata igualmente diferentes durações de seguimento. Um reduzido número de pacientes seguidos por um longo período pode contribuir com a mesma quantidade de “pessoa-ano” que um grande número de pacientes acompanhados por curto período. Para contornar essa questão, é possível estratificar em tempo de acompanhamento e calcular as taxas dentro dos intervalos de tempo resultantes na tabela de vida (Fletcher; Fletcher, 2006; Porta, 2014).

Trata-se de uma medida de fundamental importância para a compreensão da dinâmica da transmissão de patologias ao longo do tempo, bem como o impacto de intervenções eficazes de prevenção e controle de doenças, que se configura como especialmente útil em populações dinâmicas caracterizadas pela perda ou admissão de novos integrantes ao longo do período de estudo (Medronho, 2009).

O uso de pessoa-tempo foi incorporado a partir da década de 50. Compreendida como uma medida que expressa magnitude de mudança em relação ao tempo, abarca a ideia de mudança instantânea, oriunda da matemática. Também nomeada como “risco instantâneo” e “força de morbidade”, é pouco utilizada em estudos de dados secundários visto que nos sistemas de informação, não costumam descrever a participação particularizada de tempos de

seguimento. De outro modo, em estudos de dados primários, pode ser adotada como conectada a uma tática de coleta de dados. (Merchán-Hamann; Tauil; Costa, 2000).

O uso de pessoa-tempo em estudos sobre COVID-19 tem sido utilizado para caracterizar populações em risco, especialmente em avaliação de efetividade vacinal e taxa de mortalidade. Elimian e colaboradores (2022) pesquisaram, através de estudo retrospectivo, a taxa de mortalidade da Nigéria durante a primeira e a segunda ondas de COVID-19, bem como fatores de risco associados no período entre fevereiro de 2020 e abril de 2021. Calculou-se a taxa de mortalidade dividindo o número de mortes pelo total de pessoa-tempo (em dias), e concluíram que a mortalidade da Nigéria foi maior na primeira onda que na segunda, sugerindo avanços na resposta da saúde pública e cuidados clínicos na segunda onda (Elimian *et al.*, 2022).

Malhotra e colaboradores (2022) avaliaram, através de estudo observacional, a efetividade vacinal por meio da detecção de infecção e reinfecção em trabalhadores da saúde durante o período de transmissão pela variante ômicron. Calcularam o risco de pessoa-tempo até a data da infecção/reinfecção ou data da entrevista. A taxa de incidência foi calculada dividindo o número de infecções ou reinfecções com o respectivo total pessoa-tempo em risco, apresentando como taxa 10.000 (dez mil) pessoa/dia. Concluíram que quase um quinto dos participantes foram infectados pelo SARS-COV-2 durante o período de infecção da ômicron, com maior risco de reinfecção que em fases anteriores da pandemia (Malhotra *et al.*, 2022).

Consonni e colaboradores (2022) investigaram imunogenicidade e efetividade vacinal de BNT162b2 para COVID-19 em uma coorte de trabalhadores da saúde em Milão. Usaram pessoa-tempo de não vacinados como referência e encontraram que, apesar do rápido declínio da eficácia, a vacinação auxiliou evitar centenas de infecções no estudo.

Fano e colaboradores (2022) estudaram a efetividade vacinal para COVID-19 numa população da região do Lazio, através de um desenho de coorte. Utilizaram pessoa-tempo de não vacinados como referência (população sob risco, não vacinados). Os resultados apoiam a recomendação da dose de reforço, priorizando idosos e frágeis.

Naylor e colaboradores (2022) testaram, através de estudo de coorte, a efetividade de três doses de vacina para COVID-19 em pacientes transplantados, no Canadá. Foi utilizado pessoa-tempo em não vacinados como referência em qualquer das doses. Concluiu-se que a efetividade em transplantados de órgãos sólidos é menor do que aquela da população em geral; entretanto, com a efetividade vacinal aumentada na terceira dose.

Yu e colaboradores (2022) pesquisaram a associação do uso de anticoagulantes e efeitos adversos em pacientes portadores de COVID-19, na Coréia do Sul. Usaram pessoa-tempo para

calcular população em risco. Os resultados foram inconclusivos em relação à mortalidade por todas as causas e eventos combinados.

Sileo e colaboradores (2023) compararam, através de um estudo retrospectivo italiano, a probabilidade de testar positivo uma gestante ou puérpera para COVID-19, em relação à população feminina em geral, em idade reprodutiva. Pessoa-tempo foi usado como referência de risco. Mulheres grávidas apresentaram um pequeno aumento no risco de infecção, compatível com maior chance de ser testada. Menor possibilidade de infecção foi identificado entre as puérperas durante toda a pandemia, sugerindo adoção de medidas comportamentais protetivas.

Shrotri e colaboradores (2021) avaliaram o efeito protetivo da primeira dose da vacina Oxford-AstraZeneca e a Pfizer-Biontech em idosos institucionalizados, através de uma coorte prospectiva, com o uso de pessoa-tempo. Concluíram que a dose única das vacinas estudadas proporciona a proteção em idosos de 4 (quatro) a 7 (sete) semanas e pode reduzir a transmissão por SARS-Cov-2, embora não elimine o risco de infecção.

Damkier e colaboradores (2023) compararam a ocorrência de perda auditiva neurossensorial súbita após imunização com a vacina BNT162b2 ou mRNA-1273 com não vacinados. Pessoa-tempo foi utilizado para determinar população sob risco, não vacinados. As vacinas não foram associadas com aumento de risco de diagnóstico para perda auditiva súbita neurossensorial ou neurite vestibular.

Essas medidas de pessoa-tempo são de valiosa importância, visto que contextualizam com maior fidedignidade o fenômeno epidêmico em questão, proporcionando intervenções estruturais nos serviços de saúde mediante políticas públicas, estabelecendo bases para a instituição de abordagens preventivas em epidemias porvindouras, e desenvolvendo praticidade na interpretação dos dados epidemiológicos (Pinto *et al.*, 2022b).

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo ecológico, com análise de série temporal de casos ativos por COVID-19 no Brasil e Alemanha durante a primeira onda de COVID-19 nesses países. Faz parte do projeto de pesquisa registrado na Universidade Estadual de Feira de Santana, intitulado como “Análise da curva epidemiológica de COVID-19 através do método de interpolação polinomial”, sob a coordenação do Prof. Dr. Airandes de Sousa Pinto.

A pandemia apresentou comportamento distinto entre esses dois países, portanto, as séries históricas foram distintas. Para a Alemanha, utilizamos dados de 25 de fevereiro a 28 de maio de 2020; e 25 de fevereiro a 25 de novembro para o Brasil.

5.2 POPULAÇÃO

Nenhum paciente foi envolvido. Trata-se de pesquisa envolvendo dados secundários, por meio de estudo ecológico.

5.3 FONTES DOS DADOS

A série temporal de casos novos e casos ativos foram obtidas através do site <http://worldometer.com/coronavirus>. Trata-se de um site que publica contagens estatísticas mundiais em tempo real versando por vários temas como população, economia, sociedade, meio ambiente, alimentação, energia, mídia, saúde. Em janeiro de 2020, iniciou a mostrar estatísticas sobre a pandemia de COVID-19.

Fundado há 20 anos, foi eleito como um dos melhores sites pela *American Library Association*. Descreve como fontes web sites de ministérios da saúde, instituições governamentais, transmissões coletivas de imprensa, contas de autoridades governamentais nas redes sociais etc. Amplamente consultado pela mídia e mercado editorial. (site: worldmeter.info/coronavirus/about. Acessado em 23 de março de 2024).

5.4 MODELAGEM MATEMÁTICA DA CURVA DE COVID-19

As curvas epidêmicas de casos novos e casos ativos dos dois países foram obtidas por modelagem matemática utilizando o método de interpolação polinomial, conforme descrição anterior (Pinto *et al.*, 2020, 2022a). Foram analisadas separadamente. Inicialmente, o gráfico de casos novos ao longo da série histórica foi feito pelo *software* “*Matlab*”. Posteriormente, o polinômio foi automaticamente gerado com o grau e coeficientes que permitiram o melhor

ajuste possível aos dados, sendo que o grau máximo foi limitado a 8 (oito). O polinômio está de acordo com a equação geral:

$$P(x) = a_n x^n + a_{n-1} x^{(n-1)} + \dots + a_1 x + a_0$$

Sendo a_n , a_{n-1} , ..., a_1 , a_0 coeficientes do polinômio; x dia da série histórica, n é o grau do polinômio.

Equação 2: Equação geral do polinômio

Subsequentemente, a mesma operação foi realizada para a análise de casos ativos.

O valor de pico de casos novos e casos ativos das séries históricas foi conhecido pela leitura direta do polinômio representativo de cada curva. A área sob a curva, somente do gráfico de casos ativos, foi obtida pela integral do polinômio correspondente ao período da curva epidemiológica, segundo a Equação 3.

$$S = \int_a^b f(x) dx$$

Onde S é a integral definida da função polinomial $f(x)$ no intervalo entre “ a ” e “ b ”; a = início do período, b = fim do período; $f(x)$ é o integrando, polinômio gerado pelo *Matlab*.

Equação 3: Cálculo da integral definida.

O cálculo da integral permite o cálculo da área acumulada sob a curva ao longo do tempo, dia a dia. A área acumulada é igual a pessoa x dia (Equação 3). Em seguida, calculamos a razão entre a área acumulada e o tempo correspondente, obtendo o valor médio de pessoas infectadas (Equação 4).

$$MCA = IAC / T$$

Onde MCA = média de casos ativos no período da epidemia; IAC = integral da curva de casos ativos, pessoas x dia; T = intervalo de tempo em dias.

Equação 4: Cálculo da média de casos ativos.

Calculamos a taxa de incidência acumulada pela população em risco conforme a equação abaixo (Equação 5):

$$TIA = Ca/P$$

Onde TIA = taxa de incidência acumulada; Ca = casos acumulados; P =população sob risco de adoecer.

Equação 5: Cálculo da taxa de incidência acumulada

Calculamos a taxa de prevalência pela razão entre área de casos ativos e população em risco por 1000* (Equação 6)

$$RCP = IAC / Pt$$

Onde RCP = razão entre a integral de casos ativos e população em risco; IAC= integral da curva de casos ativos (pessoa-tempo); Pt= população em risco, população x tempo da série histórica.

Equação 6: Taxa de prevalência pela razão da integral de casos ativos e população em risco

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa obedeceu à Resolução número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, apesar de ser um estudo populacional com dados secundários e públicos.

Este projeto pertence à linha de pesquisa coordenada por Prof. Dr. Airandes de Sousa Pinto, intitulada “Análise da curva epidemiológica de COVID-19 através do método de interpolação polinomial”, sob número do CONSEPE 117/2023.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Este trabalho apresenta uma nova ferramenta para o cálculo da variável pessoa-tempo, sem comparação entre grupos. Foi aplicado teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk (por SPSS).

As correlações entre a curva de casos novos e polinômio, e, entre a curva de casos ativos e polinômio foram mensuradas pelo coeficiente de correlação de Spearman. A significância estatística foi considerada com $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

Através de uma amostra de conveniência, estudamos a curva epidemiológica de dois países: Alemanha e Brasil. A análise envolveu casos ativos durante a série histórica, envolvendo a primeira onda em cada país. Os dados demográficos e epidemiológicos do Brasil e Alemanha estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Dados demográficos e epidemiológicos do Brasil e Alemanha durante a pandemia de COVID-19

	Brasil	Alemanha
População (n)	216.422.446	83.783.942
Casos Acumulados (final da série histórica) (n)	6.166.606	177.075
Taxa de incidência acumulada por 1000.	28,49	2,1
Dia do Pico de Casos Novos	157	47
Pico de Casos Novos (n)	42.409	5.444
Dia do Pico de Casos Ativos (n)	171	45
Pico de Casos Ativos (n)	752.338	66.604
Área sob a curva de casos ativos (Pessoa x dia)	103.208.000	2.648.490
Média de Casos Ativos (n)	375.302	28.175
População em risco (pessoa-tempo)	59.516.172.650	7.875.690.548
Razão entre Área de casos ativos e população em risco por 1000*	1,7	0,3

Fonte: www.worldmeter.com e resultados do estudo do autor, 2024.

*Taxa de prevalência

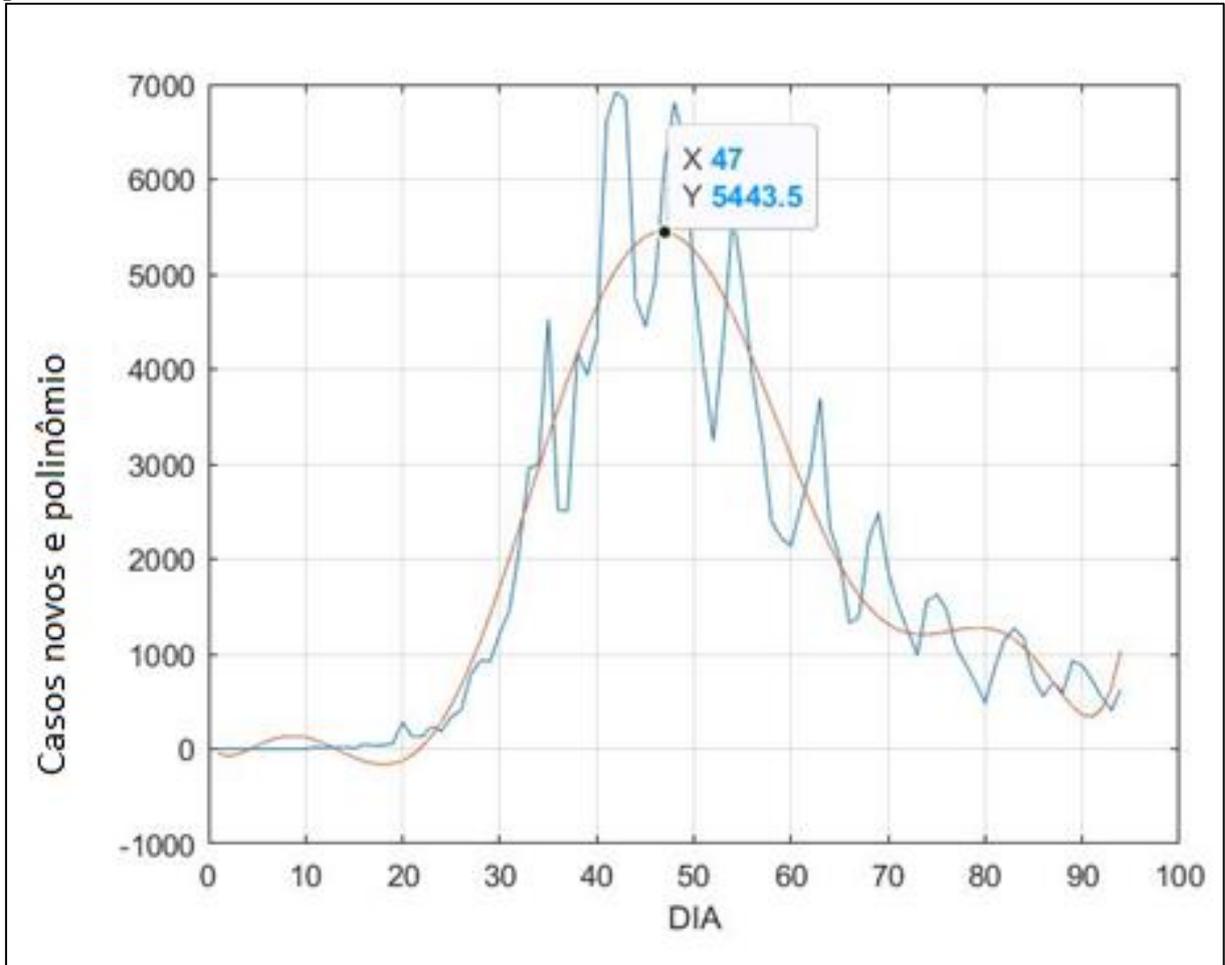
Alemanha

- **Análise de casos durante a série histórica de 25 de fevereiro a 28 de maio de 2020**

A Alemanha apresentou, no último dia da série histórica, 177.075 (cento e setenta e sete mil e setenta e cinco) casos acumulados (www.worldometer.com), com o pico de casos novos ocorrendo no dia 47 (quarenta e sete), com 5.444 (cinco mil, quatrocentos e quarenta e quatro) novos casos, conforme o polinômio (Gráfico 01). A taxa de incidência acumulada nesse período foi 2,1 por 1000, considerando a população alemã de 83.783.942 (oitenta e três milhões,

setecentos e oitenta e três mil, novecentos e quarenta e dois) habitantes (www.worldometer.com).

Gráfico 01: Curva epidemiológica de casos novos de COVID-19 na Alemanha e o polinômio correspondente, com a série histórica e valor do pico de casos novos: casos novos em azul e polinômio em vermelho



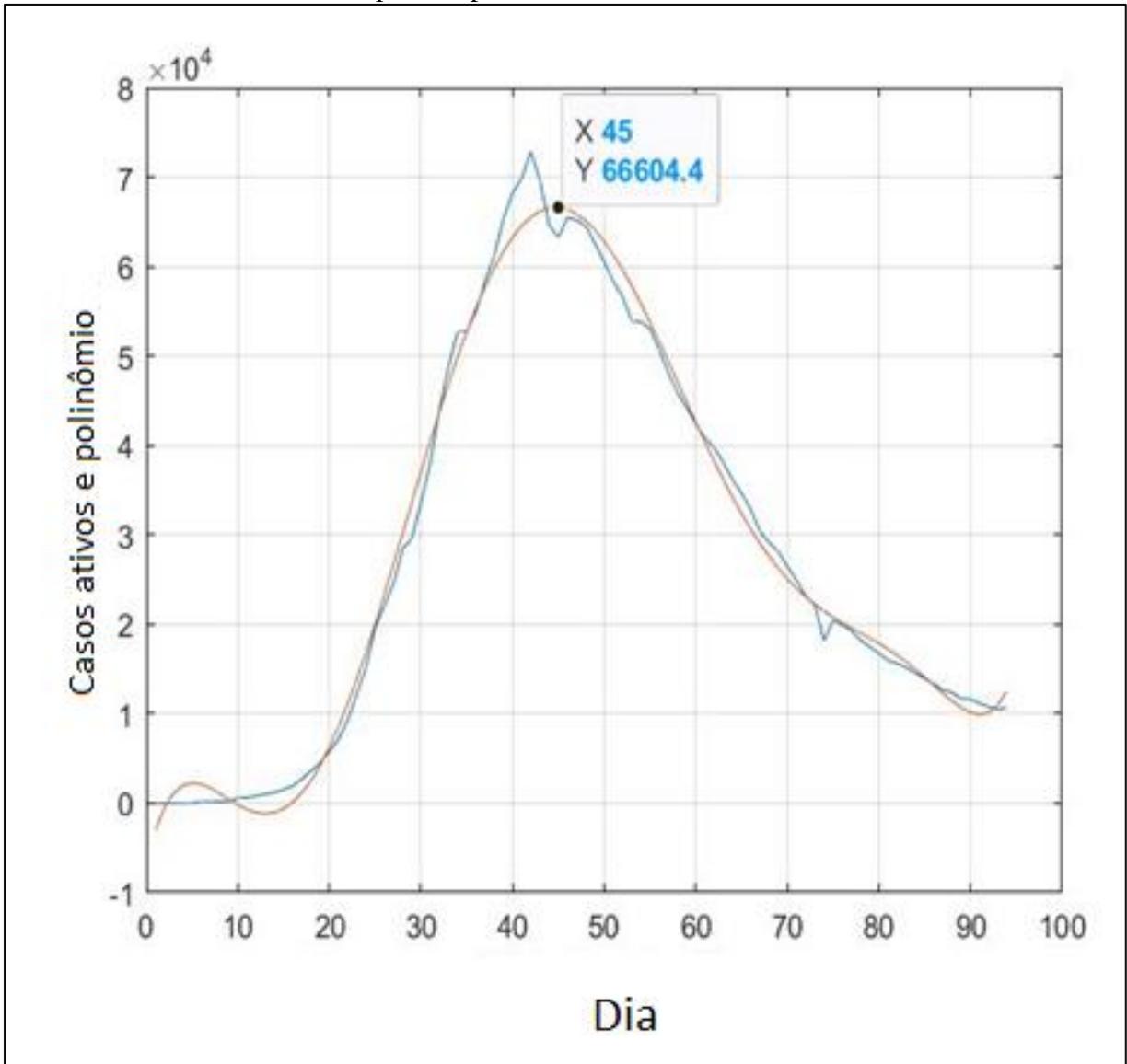
Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

- **Casos ativos**

No período do dia 1 (um) ao dia 94 (noventa e quatro) da série histórica, primeira onda, o comportamento de pessoas com infecção ativa está representado no Gráfico 02. No dia 42 (quarenta e dois), a Alemanha apresentava 72.859 (setenta e dois mil, oitocentos e cinquenta e nove) casos ativos, baseado na leitura direta da curva.

A curva de casos ativos e o respectivo polinômio estão representados no Gráfico 2, cujo $r_s=0,99$. O pico de casos ativos no dia 45 foi igual a 66.604 (sessenta e seis mil, seiscentos e quatro) pela representação polinomial.

Gráfico 02: Casos ativos de COVID-19 na Alemanha durante o intervalo do dia 1 até o dia 94 em azul, dados diários e seu respectivo polinômio em vermelho

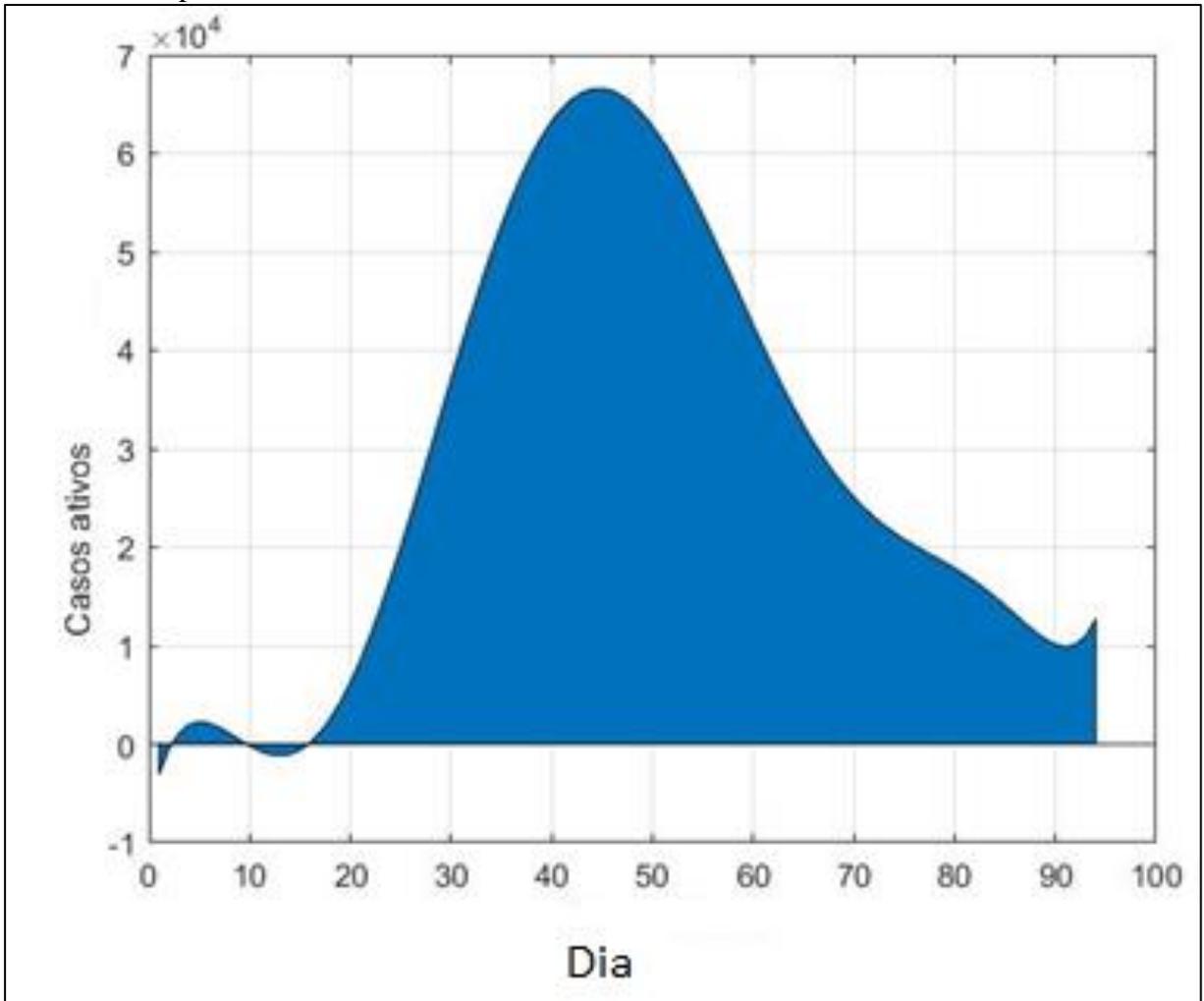


Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

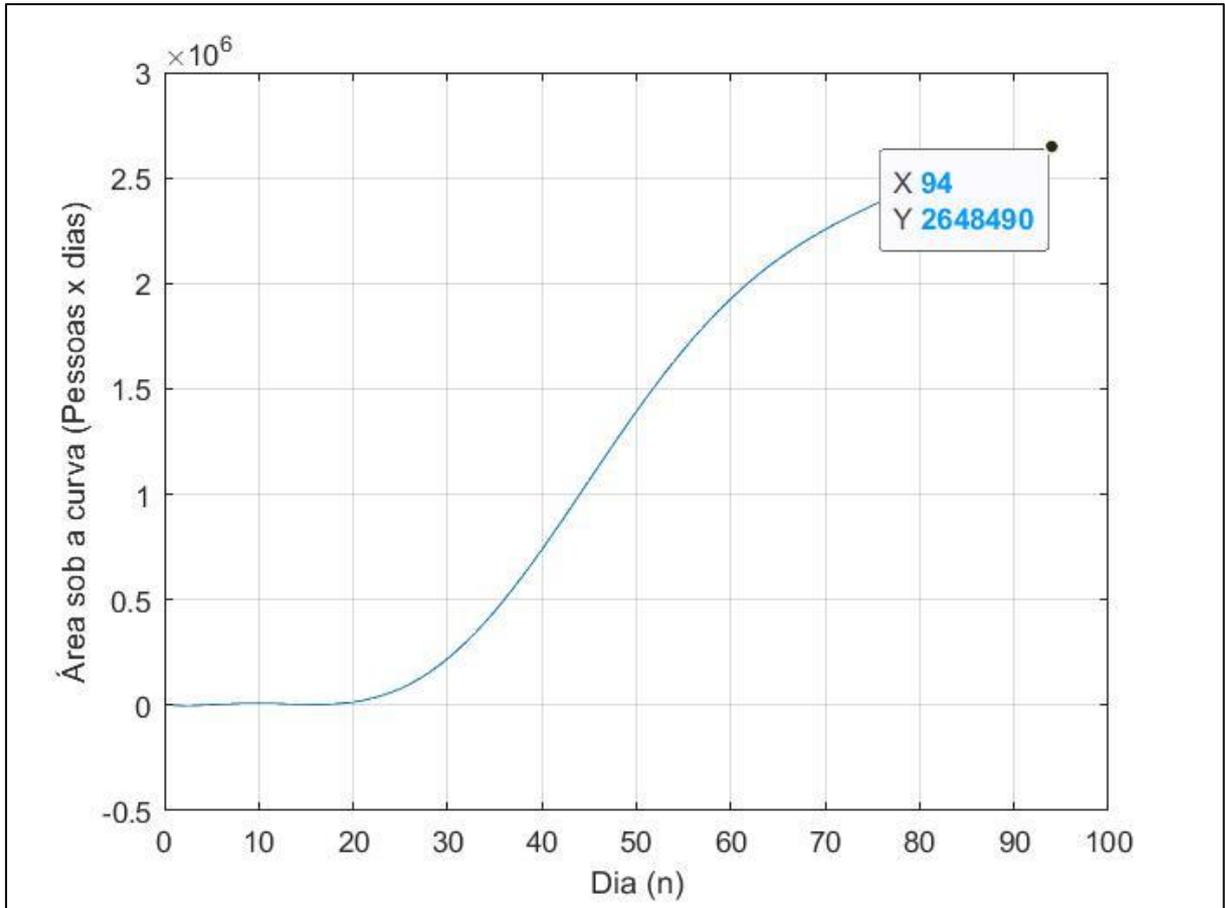
A área sob a curva do polinômio está representada no Gráfico 03, e seu valor acumulado no Gráfico 4 onde, no dia 94 (noventa e quatro) foi igual a 2.648.490 (dois milhões, seiscentos e quarenta e oito mil, quatrocentos e noventa) pessoa x dia.

O valor médio de casos ativos durante esta série histórica, pessoas x dia/dia, foi calculado em 28.175 (vinte e oito mil, cento e setenta e cinco) pessoas.

Gráfico 03: Representação gráfica da área sob o polinômio da curva de COVID-19 na Alemanha no período de 1 a 94 da série histórica



Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Gráfico 04: Valor da área sob a curva de COVID-19 durante os dias 1 a 94 da série histórica

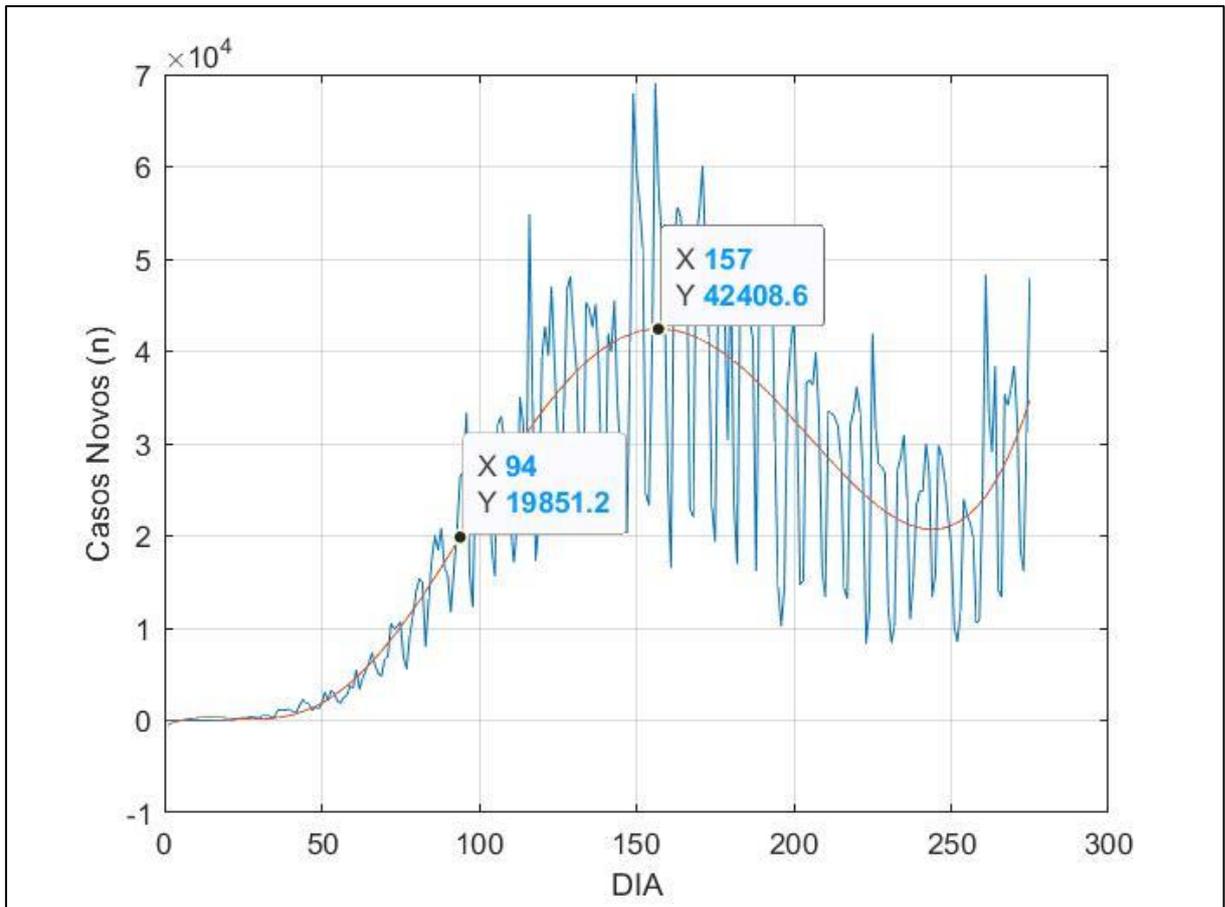
Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Brasil

- **Análise de casos durante a série histórica de 25 de fevereiro a 25 de novembro de 2020**

Em 25 de novembro, o Brasil apresentava 6.166.606 (seis milhões, cento e sessenta e seis mil, seiscentos e seis) casos acumulados, ao final da série histórica da primeira onda de COVID-19 (www.worldometer.com).

O pico de casos novos ocorreu no dia 157 (cento e cinquenta e sete), com 42.409 (quarenta e dois mil, quatrocentos e nove) casos. No dia 94 (noventa e quatro) da série histórica, quando a Alemanha já tinha apresentado a primeira onda, o Brasil ainda estava na fase ascendente da curva epidemiológica, gráfico 5.

Gráfico 05: Curva de casos novos no Brasil em 2020

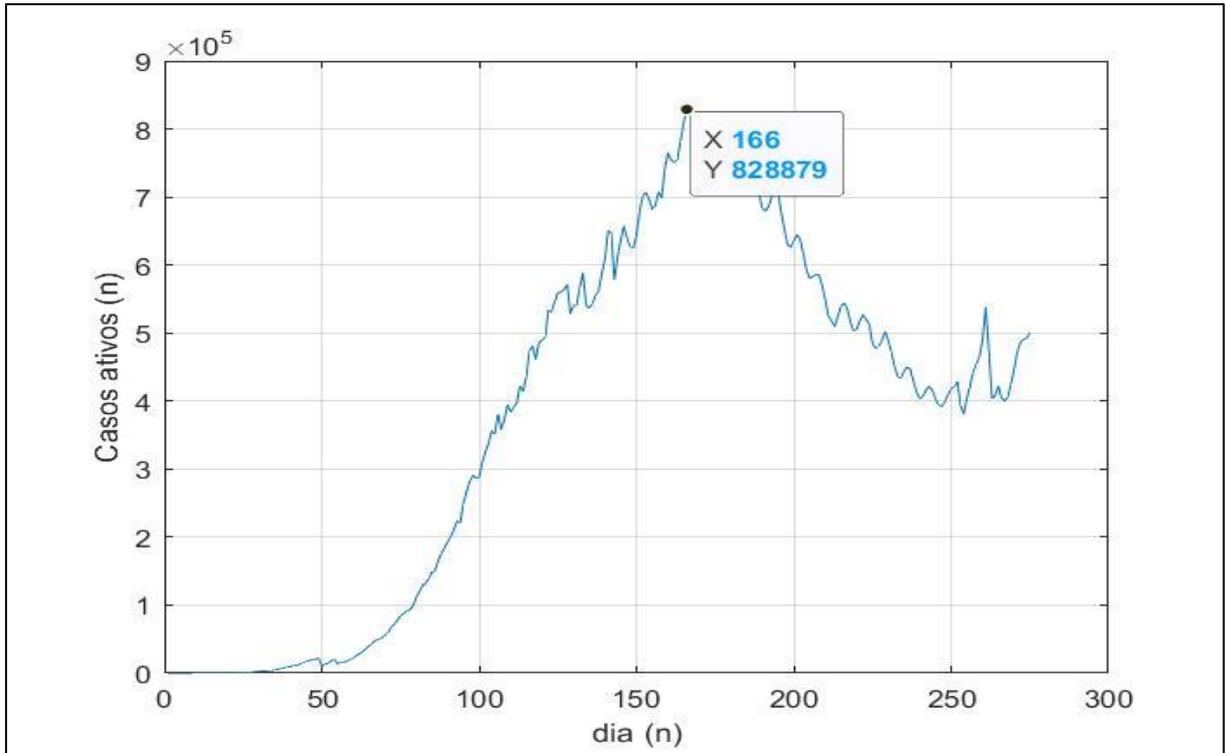
Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

- **Casos ativos**

A evolução dos casos ativos de COVID-19 no Brasil está representada no Gráfico 06. O pico, pela leitura direta dos boletins, ocorreu no dia 166 (cento e sessenta e seis) com 828.879 (oitocentos e vinte e oito mil, oitocentos e setenta e nove) pessoas com doença ativa.

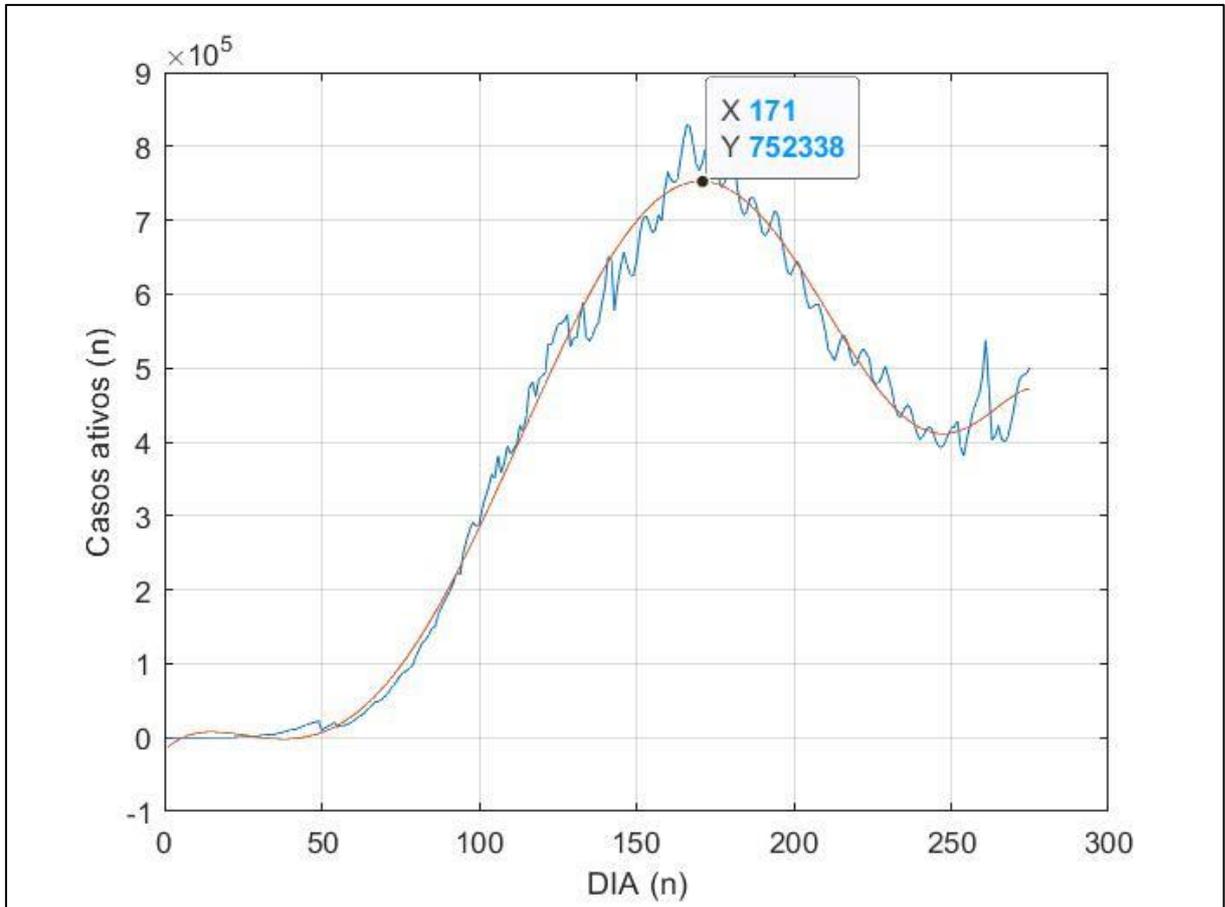
O polinômio da curva de casos ativos está representado no Gráfico 07, cuja correlação com a curva de casos ativos foi igual a $r_s=0,99$. O pico de casos ativos avaliados pelo polinômio foi estimado em 752.338 (setecentos e cinquenta e dois mil, trezentos e trinta e oito) no dia 171 (cento e setenta e um) da série histórica.

A área sob a curva, Gráficos 08 e 09, representando pessoa x dia foi igual a 103.208.000 (cento e três milhões e duzentos e oito mil) durante o período do dia 1 (um) a 275 (duzentos e setenta e cinco) da série histórica. Portanto, o valor médio de casos ativos por COVID-19 no Brasil nesse período foi igual a 375.302 (trezentas e setenta e cinco mil, trezentos e duas) pessoas.

Gráfico 06: Casos ativos de COVID-19 no Brasil entre os dias 1 a 275 da série histórica

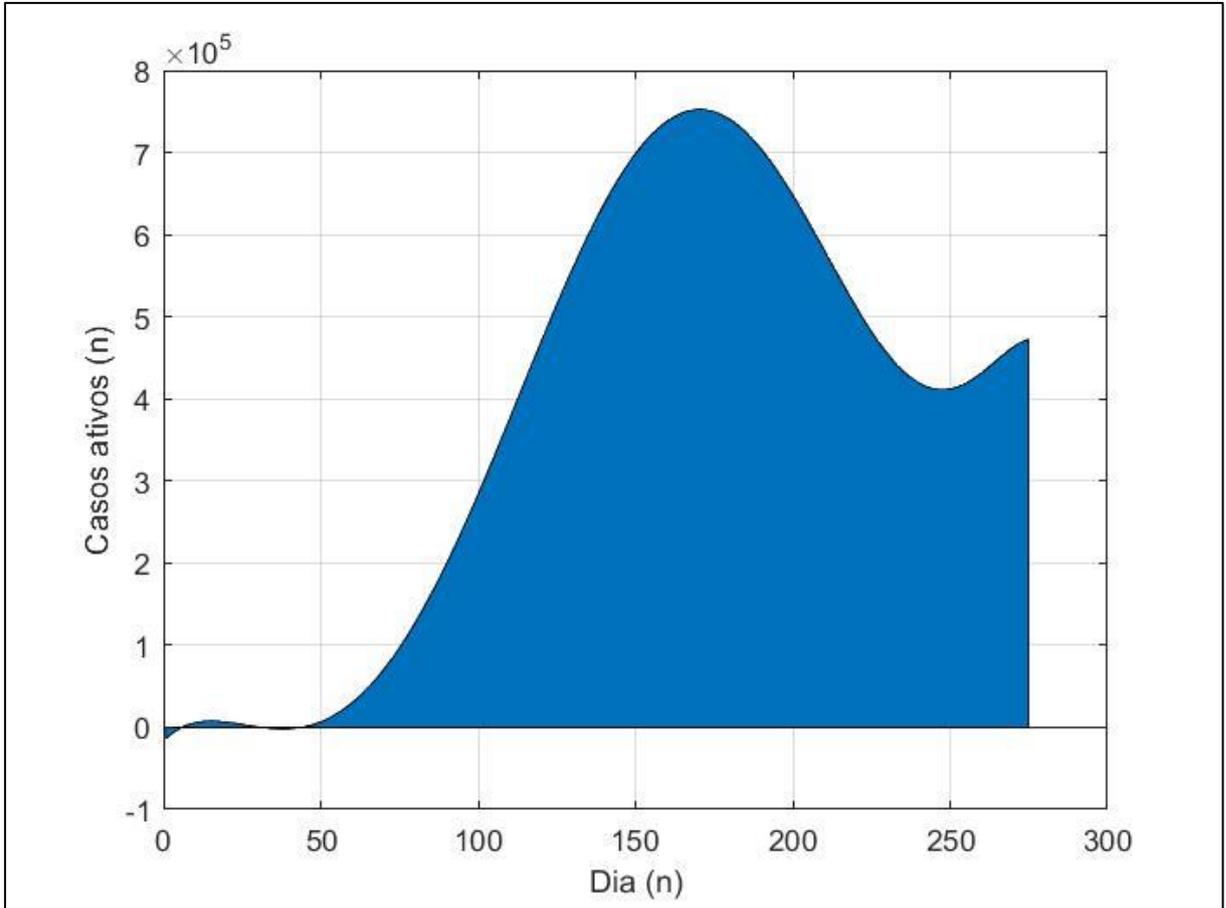
Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Gráfico 07: Polinômio x curva de casos ativos de COVID-19 no Brasil durante os dias 1 a 275 da série histórica



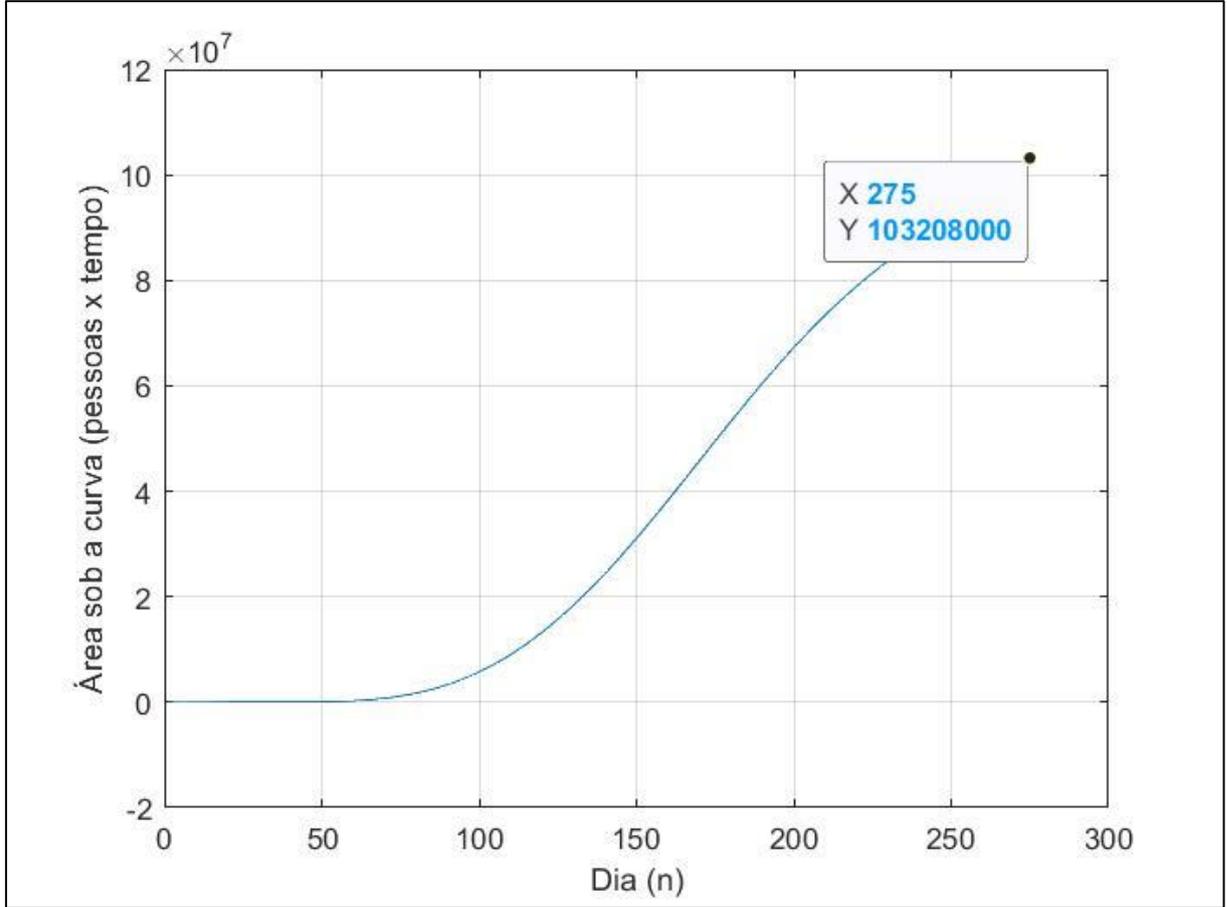
Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Gráfico 08: Representação da área sob a curva de Casos ativos de COVID-19 no período de 1 a 275 da série histórica



Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Gráfico 09: Valor da área sob a curva de COVID-19 no período de 1 a 275 no Brasil



Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

7 DISCUSSÃO

Mensuramos a área sob a curva de casos ativos, taxa de prevalência e média de casos ativos da Alemanha e Brasil durante a primeira onda de COVID-19, por meio de cálculo infinitesimal, em especial, a integral. O uso de cálculo infinitesimal é versátil e amplamente disseminado entre diversos gêneros de conhecimento. Isto se dá pelo uso de uma linguagem lógico-simbólica capaz de modelar-se a diversos fenômenos concretos tradutores da realidade em contínua mudança (Matijasevic, 2010; Durán, 2017). No entanto, não tem sido utilizado no cálculo de pessoa-tempo de casos ativos, em Epidemiologia. Desta forma, trata-se de uma forma original para calcular esta medida de frequência de fundamental importância para o entendimento da dinâmica da transmissão das patologias bem como, para estabelecimento de políticas públicas e gestão de recursos no contexto de epidemias. (Medronho, 2009).

Pessoa-tempo é designada como uma medida que cobre a extensão de tempo em que cada indivíduo estava na população exposta ao risco para o evento; o período durante o qual o evento era uma possibilidade e teria sido contabilizado como um evento na população, caso ele ocorresse (Rothman; Greenland; Lash, 2011). Em estudos sobre COVID-19 tem sido utilizado para caracterizar populações em risco, predominantemente em estudos de avaliação de efetividade vacinal e taxa de mortalidade. (Shrotri et al., 2021) (Elimian et al.; Malhotra et al.; Consonni *et al.*; Fano *et al.*; Naylor *et al.*; Yu *et al.*, 2022) (Sileo *et al.*; Damkier *et al.*, 2023). Nesta pesquisa, pessoa-tempo é o produto dos casos pelo tempo que ficou em doença ativa, trazendo ferramenta singular, resultante de cálculo exato, prático e robusto advindo do uso de cálculo infinitesimal, sem utilizar-se de tabelas de consulta. (Stewart, 2015).

As curvas de casos brutos não são suscetíveis de serem submetidas ao cálculo por derivada ou integral visto serem curvas angulosas (Stewart, 2015). A interpolação polinomial gera um polinômio gerador de curvas representativas e aptas a serem submetidas a integração.

Neste estudo, encontramos através da interpolação polinomial curvas que apresentaram alta correlação ($r_s = 0,99$) com as curvas de dados provenientes dos boletins epidemiológicos, corroborando a factibilidade e veracidade do instrumento proposto.

As curvas brutas mostraram-se de aspecto serrilhado. Uma hipótese explicativa seria a retenção de boletins epidemiológicos durante os fins-de-semanas, levando a distorções da alimentação do sistema, fazendo com que ocorresse aumento de casos novos e ativos no período, alternados subitamente por expressivas quedas.

Ao utilizarmos interpolação polinomial para efetivação de uso do cálculo infinitesimal, encontramos curvas correlatas às curvas de dados brutos, suavizadoras das distorções descritas acima. Em decorrência deste fato, optamos por escolher a leitura do pico de casos na curva gerada por interpolação polinomial.

O cálculo da média de casos ativos, resultante da razão da integral pessoa-tempo de casos ativos pelo tempo, e taxa de prevalência por meio de pessoa-tempo trazem informações relevantes visto que aquilatam o impacto dos quadros epidêmicos na medida que identificam e apontam demandas de pessoal, recursos e insumos.

Alguns aspectos devem ser considerados sobre a escolha dos países estudados. Utilizamos uma amostra por conveniência conceituada como um método de seleção de amostras determinado pela acessibilidade do pesquisador em detrimento de um processo aleatório ou estruturado de seleção (Salkind, 2020). Embora não garanta representatividade estatística, presta-se perfeitamente ao objetivo almejado visto que não comparamos grupos e demonstramos, sob o crivo da Matemática, a viabilidade do cálculo em questão. No entanto, faz-se relevante observar que a escolha traduz extremos de países, levando-se em consideração comportamento das curvas epidêmicas bem como, perfis sociodemográficos.

A curva epidêmica brasileira mostrou-se alargada, descenso tardio evidenciando fenômenos subjacentes referentes a conjuntura socioeconômica desigual, vulnerabilizadora da maior parte da população bem como a sucateada estrutura do sistema de saúde público. Associado a estas circunstâncias, um governo federal desarticulado das instâncias estaduais e municipais, levando a afrouxamento precipitado de medidas não farmacológicas, de afastamento social, mantendo tenazmente os altos índices de casos e óbitos. (Matta *et al.*,2021) (Mota; Teixeira,2020) (Kerr *et al.*; 2020).

A Alemanha, em contraposição, cursou com curva epidêmica mais estreita. Denunciava igualmente, um país rico, economia estável, baixos índices de desemprego, sistema de saúde robusto alcançando vasta parcela da população. Ajunta-se a isto, uma articulação política unificadora, comprometida com as medidas de afastamento social. Medidas estas que eram essenciais à época, considerando a ausência de vacinas. (Pereira et al.,2021) (Gonçalves,2021).

Dentro deste contexto, não se deve subestimar as diferenças de extensão territorial que somaram elementos de perpetuação dos altos índices de casos e óbitos. No Brasil, país de dimensões continentais, disparidades regionais gritantes no que tange ao arcabouço do sistema

de saúde e desigualdades socioeconômicas, viabilizou-se arrastamento das altas estatísticas. Inicialmente nas grandes cidades, depois alcançando os rincões desprovidos de estrutura do sistema de saúde que comportasse assistência a população. Este também foi um alavancador do alargamento da curva epidêmica que não se verifica na Alemanha pelas menores dimensões territoriais. (Freitas *et al.*, 2023) (Cacciapaglia., 2020) (Pinto *et al.*, 2022b).

Outro ângulo em discussão seria o porquê da escolha em estudar a primeira onda. Novamente, trata-se de alternativa cujo objetivo foi definir um critério de igualdade para ser estabelecido uma similitude entre os países, ou seja, uma onda da curva epidêmica da pandemia de COVID-19. Outra possibilidade seria estabelecer um intervalo de tempo que resultaria em disparidade entre os momentos das curvas epidêmicas dos países estudados. Exemplificando, considerando o período de análise como os primeiros 100 dias, encontramos a curva brasileira apenas iniciando, enquanto a primeira onda da curva germânica já estava finalizada. Desta feita, o tempo não estabeleceria uma regra que contemplasse o comportamento da curva epidêmica integralmente em ambos os países. Devemos considerar, igualmente, que a escolha da primeira onda possibilita a avaliação da epidemia ainda sem abordagem medicamentosa com a vacinação. Por outro lado, ao calcular a taxa de prevalência pela razão entre a integral de casos ativos (pessoa-tempo de casos ativos) e população em risco (pessoa-tempo), introduzimos uma correção pelo tempo da série histórica, pois utilizamos pessoa-tempo tanto no numerador quanto no denominador da fração. Desta feita, a taxa promove a possibilidade de comparação da magnitude da epidemia entre países, contemplando horizontes de aplicabilidade da ferramenta proposta.

Como limitação deste estudo: a falácia ecológica, típica dos estudos ecológicos, metodologia adotada, onde não se pode inferir características individuais com base em dados agregados de grupos maiores (Medronho, 2009). Consideramos ainda que a importância e aplicabilidade deste instrumento deverá ser determinado em pesquisas posteriores. No entanto, o objetivo proposto foi alcançado visto que demonstramos ser factível o cálculo desta medida de frequência a partir do uso de cálculo infinitesimal, particularmente, integral.

8 CONCLUSÃO

Demonstramos uma nova ferramenta epidemiológica para mensurar pessoa-tempo de casos ativos, taxa de prevalência e média de casos ativos em período considerado, utilizando o cálculo da área sob a curva por meio de modelagem matemática, especificamente o cálculo da sua integral no Brasil e Alemanha.

Mensurar pessoa-tempo de casos ativos, taxa de prevalência e média de casos ativos em curvas epidêmicas de COVID-19, utilizando-se de nova roupagem matemática, traz importantes informações para o manejo de epidemias na medida que ajuda a compreender a dinâmica da transmissão de patologias ao longo do tempo. Igualmente, abarca o entendimento sobre o impacto de intervenções eficazes de prevenção e controle de doenças, estabelece bases para manejo em epidemias porvindouras, bem como possibilita melhor gerenciamento de recursos em Saúde Pública. Sua aplicabilidade e importância nos estudos das curvas epidêmicas deverão ser investigadas em pesquisas posteriores.

REFERÊNCIAS

- ABIOYE, A. I. *et al.* A fractional-order mathematical model for malaria and COVID-19 co-infection dynamics. **Healthcare Analytics**, v. 4, p. 100210, 2023.
- ABUSAM, A. Dynamics of COVID-19 in the Gulf Cooperation Council (GCC) countries. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 17, n. 3, p. 461–466, 2022.
- AHMED, F. *et al.* Why inequality could spread COVID-19. **The Lancet. Public health**, v. 5, n. 5, p. e240, 2020.
- ALBUQUERQUE, M. V. de; RIBEIRO, L. H. L. Desigualdade, situação geográfica e sentidos da ação na pandemia da COVID-19 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 12, 2020.
- ALMEIDA FILHO, N. de. Transdisciplinaridade e Saúde Coletiva. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 2, n. 1–2, 1997.
- ALMEIDA FILHO, N.; ROUQUAYROL, M. **Introdução à epidemiologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- ARANZABAL, M. de *et al.* COVID-19 y África: sobrevivendo entre la espada y la pared. **Anales de Pediatría**, v. 93, n. 6, p. 420.e1-420.e6, 2020.
- ARREAZA, A.; LÓPEZ, O.; TOLEDO, M. La Pandemia del COVID-19 en América Latina: impactos y perspectivas. **Caf**, v. 1, 2021.
- BAMBRA, C. *et al.* The COVID-19 pandemic and health inequalities. **Journal of Epidemiology and Community Health**, p. jech-2020-214401, 2020.
- BLUMENTHAL, D. *et al.* COVID-19 — Implications for the Health Care System. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1483–1488, 2020.
- BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTROM, T. **Epidemiologia Básica**. 2 ed. São Paulo: OMS, 2006.
- BRASIL. **Reconhece, para os fins do art. 65 da Lei Complementar n. 101, de 4 de maio de 2000, a ocorrência do estado de calamidade pública, nos termos da solicitação do Presidente da República encaminhada por meio da Mensagem n. 93, de 18 de março de 2020**. 2020. Disponível em: <https://legis.senado.leg.br/sdleg-getter/documento?dm=8075954&ts=1584647908386&disposition=inline>. Acesso em: 24 fev. 2024.
- CACCIAPAGLIA, G.; COT, C.; SANNINO, F. Second wave COVID-19 pandemics in Europe: a temporal playbook. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 15514, 2020.
- CAVALCANTE, J. R. *et al.* COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 4, 2020.

CHAKRABORTY, C. et al. The current second wave and COVID-19 vaccination status in India. **Brain, Behavior and Immunity**, v. 96, p.1-4, 2021.

CHEN, J.; CHILDS, A. M.; HUNG, S. H. Quantum algorithm for multivariate polynomial interpolation. **Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 474, n. 2209, 2018.

COCCO, P.; DE MATTEIS, S. The determinants of the changing speed of spread of COVID-19 across Italy. **Epidemiology and Infection**, v. 150, e94, 1-8, 2022.

CONSONNI, D. *et al.* Immunogenicity and effectiveness of BNT162b2 COVID-19 vaccine in a cohort of healthcare workers in Milan (Lombardy Region, Northern Italy). **Epidemiol Prev**, v. 46, n. 4, p. 250–258, 2022.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181–192, 2019.

DAMKIER, P. *et al.* Sudden sensorineural hearing loss following immunization with BNT162b2 or mRNA-1273: A Danish Population-Based Cohort Study. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 169, n. 6, p. 1472–1480, 2023.

DIAZ, R. S.; VERGARA, T. R. C. The COVID-19 second wave: a perspective to be explored. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 25, n. 1, p. 101537, 2021.

DURÁN, A. Cientistas em guerra: Newton, Leibniz e o cálculo infinitesimal. **El País**. 2017. Disponível em: https://brasil.elpais.com/brasil/2017/07/31/ciencia/1501499450_270522.html. Acesso em: 24 fev. 2024.

ELIMIAN, K. *et al.* COVID-19 mortality rate and its associated factors during the first and second waves in Nigeria. **PLOS Global Public Health**, v. 2, n. 6, p. e0000169, 2022.

FANO, V. *et al.* COVID-19 vaccines coverage and effectiveness against SARS-CoV-2 infection among residents in the largest Health Authority of Lazio region (Italy): a population-based cohort study. **Expert Review of Vaccines**, v. 21, n. 8, p. 1147–1157, 2022.

FEUER, W. **South America is a ‘new epicenter’ of the coronavirus pandemic, WHO says.** CNBC, 2020. Disponível em: <https://www.cnbc.com/2020/05/22/south-america-is-a-new-epicenter-of-the-coronavirus-pandemic-who-says.html>. Acesso em: 24 fev. 2024.

FLETCHER, R.; FLETCHER, S. Frequência. In: FLETCHER, R.; FLETCHER, S. (Eds.). **Epidemiologia clínica - elementos essenciais**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

FREITAS, C. M. de *et al.* Observatório COVID-19 Fiocruz - uma análise da evolução da pandemia de fevereiro de 2020 a abril de 2022. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 28, n. 10, p. 2845–2855, 2023.

GENOMEWIDE Association Study of Severe COVID-19 with Respiratory Failure. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 16, p. 1522–1534, 2020.

GOG, J.; THOMAS, R.; FREIBERGER, M. **The growth rate of COVID-19**. Disponível em: <https://plus.maths.org/content/epidemic-growth-rate>. Acesso em: 24 fev 2024.

GÓIS, A. N. *et al.* Lockdown as an Intervention Measure to Mitigate the Spread of COVID-19: a modeling study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.

GONÇALVES, R. de S. A ciência e a política como vocação — o discurso de Merkel e a primeira onda da pandemia de COVID-19 na Alemanha. **Sociologia & Antropologia**, v. 11, n. spe, p. 213–225, 2021.

GRAICHEN, H. What is the difference between the first and the second/third wave of COVID-19? – German perspective. **Journal of Orthopaedics**, v. 24, p. A1–A3, 2021.

GT WALKER, P. *et al.* Reporte 12: El impacto global de COVID-19 y estrategias para la mitigación y supresión. **Imperial College London**, 2020.

GUIMARÃES, R. *et al.* **Nota técnica**. Como a aceleração dos casos e óbitos, para além da tendência, explica a dinâmica de COVID-19 no Brasil2020. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/nota_tecnica_aceleracao_casos_obitos.pdf. Acesso em: 24 fev 2024.

JUNG, F. *et al.* How we should respond to the Coronavirus SARS-CoV-2 outbreak: A German perspective. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, v. 74, n. 4, p. 363–372, 2020.

KERR, L. *et al.* COVID-19 no Nordeste brasileiro: sucessos e limitações nas respostas dos governos dos estados. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. suppl 2, p. 4099–4120, 2020.

KHALIL, O. A. K.; KHALIL, S. DA S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 5, p. 473–479, 2020.

KHAN, A. *et al.* Lessons to learn from MERS-CoV outbreak in South Korea. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 9, n. 06, 2015.

LACERDA, C.; CHAIMOVICH, H. O que é imunidade de rebanho e quais as implicações? **Jornal da USP**, 2020. Disponível em: <https://jornal.usp.br/artigos/o-que-e-imunidade-de-rebanho-e-quais-as-implicacoes/>. Acesso em: 24 fev. 2024.

LIPPOLD, D. *et al.* Spatiotemporal modeling of first and second wave outbreak dynamics of COVID-19 in Germany. **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, v. 21, n. 1, p. 119–133, 2022.

MALHOTRA, S. *et al.* COVID-19 infection, and reinfection, and vaccine effectiveness against symptomatic infection among health care workers in the setting of omicron variant transmission in New Delhi, India. **The Lancet Regional Health - Southeast Asia**, v. 3, p. 100023, 2022.

MARTINI, M. SARS-CoV-2 (COVID-19) and the teaching of Carlo Urbani in Vietnam: a lesson from history almost 20 years after SARS. **Journal of preventive medicine and hygiene**, v. 62, n. 1 Suppl 3, p. E3–E5, 2021.

MATIJASEVIC, E. Leibniz y Newton: la inercia de la soberbia. **Acta Médica Colombiana**, v. 35, n. 4, 2010.

MATTA, G. C. *et al.* (Eds.). **Os impactos sociais da COVID-19 no Brasil: populações vulnerabilizadas e respostas à pandemia**. Série Informação para ação na COVID-19. FioCruz, 2021.

MEDRONHO, R. Estudos ecológicos. Em: MEDRONHO, R. *et al.* (Eds.). **Epidemiologia**. 2 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

MERCHÁN-HAMANN, E.; TAUILL, P. L.; COSTA, M. P. Terminologia das medidas e indicadores em epidemiologia: subsídios para uma possível padronização da nomenclatura. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 9, n. 4, 2000.

MORAWSKA, L.; MILTON, D. K. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 9, p. 2311–2313, 2020.

MOTA, E.; TEIXEIRA, M. G. Vigilância Epidemiológica e a pandemia da COVID-19 no Brasil: elementos para entender a resposta brasileira e a explosão de casos e mortes. **Saúde em Debate**, v. 44, n. spe4, p. 130–145, 2020.

NAYLOR, K. L. *et al.* Effectiveness of first, second, and third COVID-19 vaccine doses in solid organ transplant recipients: A population-based cohort study from Canada. **American Journal of Transplantation**, v. 22, n. 9, p. 2228–2236, 2022.

NEIVA, M. B. *et al.* Brazil: the emerging epicenter of COVID-19 pandemic. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.

NICOLA, M. *et al.* The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): a review. **International Journal of Surgery**, v. 78, p. 185–193, 2020.

OMS. **A OMS caracteriza a COVID-19 como uma pandemia**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/news/11-3-2020-who-characterizes-COVID-19-pandemic> . Acesso em: 24 fev. 2024.

ORAN, D. P.; TOPOL, E. J. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. **Annals of Internal Medicine**, v. 174, n. 5, p. 655–662, 2021.

PANOVSKA-GRIFFITHS, J. Can mathematical modelling solve the current COVID-19 crisis? **BMC Public Health**, v. 20, n. 1, p. 551, 2020.

PEREIRA, A. M. M. *et al.* Governança e capacidade estatal frente à COVID-19 na Alemanha e na Espanha: respostas nacionais e sistemas de saúde em perspectiva comparada. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 10, p. 4425–4437, 2021.

- PERLMAN, S. Another Decade, Another Coronavirus. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 760–762, 2020.
- PETRILLI, C. M. *et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. **BMJ**, v. 369, p. m1966, 2020.
- PINTO, A. **Estudo das adaptações hemodinâmicas da miocardiopatia chagásica pela curva de volume de ventrículo esquerdo obtida pelo ecocardiograma tridimensional.** Tese de Doutorado Infectologia e Medicina Tropical. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2019.
- PINTO, A. de S. *et al.* COVID-19 growth rate analysis: application of a low-complexity tool for understanding and comparing epidemic curves. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, 2020.
- PINTO, A. de S. *et al.* A Curva Volume-Tempo Obtida pela Ecocardiografia Tridimensional na Cardiomiopatia Chagásica: Análise do Mecanismo das Adaptações Hemodinâmicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2022a.
- PINTO, A. de S. *et al.* COVID-19 epidemic curve in Brazil: a sum of multiple epidemics, whose inequality and population density in the states are correlated with growth rate and daily acceleration. An ecological study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 55, 2022b.
- PORTA, M. **A Dictionary of epidemiology.** 6 ed. Oxford: Oxford University Press, 2014.
- RIBEIRO, H.; LIMA, V. M.; WALDMAN, E. A. In the COVID-19 pandemic in Brazil, do brown lives matter? **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 8, p. e976–e977, 2020.
- ROBERT KOCH INSTITUTE. **Situation Report.** 2020. Disponível em: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-04-en.html. Acesso em: 24 fev. 2024.
- ROCHA, R. *et al.* Effect of socioeconomic inequalities and vulnerabilities on health-system preparedness and response to COVID-19 in Brazil: a comprehensive analysis. **The Lancet Global Health**, v. 9, n. 6, p. e782–e792, 2021.
- ROTHMAN, K.; GREENLAND, S.; LASH, T. **Epidemiologia Moderna.** 3 ed. Porto Alegre, 2011.
- SALKIND, NEIL J. Statistics for people who (think they) hate statistics. **Los Angeles: SAGE Publications**, 2020.
- SCHILLING, J. *et al.* Disease severity of the first COVID-19 wave in Germany using reporting data from the national notification system. **J Health Monit**, v. 5, n. Suppl 11, p. 2–19, 2021.

SHROTRI, M. *et al.* Vaccine effectiveness of the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 against SARS-CoV-2 infection in residents of long-term care facilities in England (VIVALDI): a prospective cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 11, p. 1529–1538, 2021.

SILEO, F. G. *et al.* COVID-19 incidence in women of reproductive age: a population-based study in Reggio Emilia, northern Italy. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 23, n. 1, p. 726, 2023.

SINGER, M. *et al.* Syndemics and the biosocial conception of health. **The Lancet**, v. 389, n. 10072, p. 941–950, 2017.

SOUSA PINTO, A. de *et al.* COVID-19 epidemic curve in Brazil: A sum of multiple epidemics, whose income inequality and population density in the states are correlated with growth rate and daily acceleration. **MedRxiv**, p. 2020.09.09.20191353, 2020.

SOUZA, A. de *et al.* Generalized models and the impacts of population density on COVID-19 transmission. **Journal Health NPEPS**, v. 6, n. 2, p. 1–23, 2021.

SOUZA, C. D. F. de; DO CARMO, R. F.; MACHADO, M. F. The burden of COVID-19 in Brazil is greater in areas with high social deprivation. **Journal of Travel Medicine**, v. 27, n. 7, 2020.

STEWART, J. *Integrais*. In: **Cálculo**. São Paulo: Cengage Learning, 2015.

SU, S. *et al.* Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. **Trends in Microbiology**, v. 24, n. 6, p. 490–502, 2016.

REDEFINING vulnerability in the era of COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10230, p. 1089, 2020.

TAGESSCHAU. **Erster Coronavirus-Fall in Deutschland**. 2020. Disponível em: <https://www.tagesschau.de/inland/coronavirus-deutschland-erster-fall-101.html>. Acesso em: 24 fev. 2024.

UTSUNOMIYA, Y. T. *et al.* Growth Rate and Acceleration Analysis of the COVID-19 Pandemic Reveals the Effect of Public Health Measures in Real Time. **Frontiers in Medicine**, v. 7, 2020.

VAN DER VALK, J. P. M.; IN 'T VEEN, J. C. C. M. SARS-Cov-2: The Relevance and Prevention of Aerosol Transmission. **Journal of occupational and environmental medicine**, v. 63, n. 6, p. e395–e401, 2021.

VARENKAMP, J. **The Corona pandemic – some thoughts and graphs** Joop Varekamp, **E&ES, Wesleyan University**. 2020. Disponível em: https://newsletter.blogs.wesleyan.edu/files/2020/05/The-Corona-pandemic_-_some-thoughts-and-graphs1-1.pdf. Acesso em: 24 fev. 2024.

VERDÉLIO, A. **Primeira morte por COVID-19 no Brasil aconteceu em 12 de março.** Agência Brasil, 2020. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-06/primeira-morte-por-covid-19-no-brasil-aconteceu-em-12-de-marco>. Acesso em: 20 nov. 2020.

VIRUSES, C. S. G. OF THE I. C. ON T. OF. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536–544, 2020.

WHO. **Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.** Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. Acesso em: 30 out. 2021.

WORLD O METERS. **Pandemia de Coronavírus COVID-19.** Live Update: 247,283,951 Cases and 5,013,391 Deaths from the Coronavirus. 2021. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Acesso em: 30 out. 2021.

WU, Y. *et al.* Nonlinear least squares with local polynomial interpolation for quantitative analysis of IR spectra. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 206, 2019.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1239–1242, 2020.

XU, D. *et al.* Relationship Between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 1, p. 68–75, 2021.

YAJADA, M.; KARIMI MORIDANI, M.; RASOULI, S. Mathematical model to predict COVID-19 mortality rate. **Infectious Disease Modelling**, v. 7, n. 4, p. 761–776, 2022.

YU, Y. H. *et al.* Challenges in evaluating treatments for COVID-19: The case of in-hospital anticoagulant use and the risk of adverse outcomes. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 2022.

ZEISER, F. A. *et al.* First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients’ characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 6, p. 100107, 2022.

ZHANG, Y. *et al.* Policy disparities in response to the first wave of COVID-19 between China and Germany. **International Journal for Equity in Health**, v. 20, n. 1, p. 86, 2021.