

EMPREGO DO MODELO MATEMÁTICO SEIHDR PARA AUXILIAR GESTORES NA ESTIMATIVA DE OCUPAÇÃO DE LEITOS DE UTI EM UMA PANDEMIA: SIMULAÇÃO PARA PACIENTES COM COVID-19 NO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE

USE OF THE SEIHDR MATHEMATICAL MODEL TO ASSIST HEALTH MANAGERS IN ESTIMATING ICU BED OCCUPANCY IN A PANDEMIC: SIMULATION FOR PATIENTS WITH COVID-19 IN THE CITY OF PORTO ALEGRE, BRAZIL

Maurício Guidi Saueressig¹ , Cristiano Lima Hackmann² , Carlos Eduardo Schonerwald da Silva³ , Jair Ferreira¹ 

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19, no Brasil, constituiu uma ameaça ao sistema de saúde pelo risco de esgotamento dos leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI). O objetivo do estudo foi projetar a ocupação de leitos de UTI com casos de COVID-19 no pico em Porto Alegre. Para isso, resolvemos utilizar uma ferramenta matemática com parâmetros da pandemia desta cidade.

Métodos: Utilizamos o modelo matemático SEIHDR. Analisamos os casos de hospitalização por COVID-19 em Porto Alegre e RS até 3 de agosto de 2020 a fim de extrair os parâmetros locais para construir uma curva epidemiológica do total de casos prevalentes hospitalizados em UTI. Também analisamos as taxas de reprodução básica (R_0) e reprodução efetiva (R_e).

Resultados: O modelo matemático projetou um pico de 344 casos prevalentes, em UTI, para o dia 22 de agosto de 2020. Calculamos 1,56 para o R_0 e 1,08 no dia 3 de agosto para o R_e .

Conclusão: O modelo matemático simulou uma primeira onda de casos ocupando leitos de UTI muito próxima dos dados reais. Também indicou corretamente uma queda no número de casos nos dois meses subsequentes. Apesar das limitações, as estimativas do modelo matemático forneceram informações sobre as dimensões temporal e numérica de uma pandemia que poderiam ser usadas como auxílio aos gestores de saúde na tomada de decisões para a alocação de recursos frente a calamidades de saúde como o surto de COVID-19 no Brasil.

Palavras-chave: *Infecções por coronavírus; Unidades de Terapia Intensiva; Hospitalização*

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic in Brazil has been a threat to health services due to the risk of bed shortage in the intensive care unit (ICU). This study aimed to estimate the bed occupancy at the ICU with patients with COVID-19 during the peak of the pandemic in Porto Alegre, capital of Rio Grande do Sul (RS), the southernmost state of Brazil. To this end, we used a mathematical model with pandemic parameters from the city.

Methods: We used the SEIHDR mathematical model. We analyzed hospitalizations for COVID-19 in Porto Alegre and RS until August 3, 2020, to extract local parameters to create an epidemiological curve of the total number of prevalent cases in the ICU. We also analyzed the basic reproduction rate (R_0) and effective reproduction rate (R_e).

Clin Biomed Res. 2022;42(2):107-111

1 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Departamento de Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Faculdade de Economia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Maurício Guidi Saueressig
msaueressig@hcoa.edu.br
Serviço de Cirurgia Torácica,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Rua Ramiro Barcelos, 2350,
Bairro Santa Cecília, Porto Alegre - RS,
CEP. 90035-903

Results: The mathematical model estimated a peak of 344 prevalent cases in the ICU on August 22, 2020. The model calculated an R_0 of 1.56 and R_e of 1.08 on August 3, 2020.

Conclusion: The mathematical model accurately estimated the first peak of cases in the ICU. Also, it correctly indicated a drop in the number of cases in the following two months. Despite the limitations, the mathematical model estimates provided information on the temporal and numerical dimensions of a pandemic that could be used to assist health managers in making decisions on the allocation of resources in a state of public calamity such as the COVID-19 outbreak in Brazil.

Keywords: *Coronavirus infection; Intensive Care Unit; Hospitalization*

INTRODUÇÃO

A pandemia por COVID-19 constitui-se em um desafio inédito aos gestores pelo risco de sobrecarga no sistema de saúde. Apesar da maioria dos infectados apresentarem uma evolução favorável, uma grande proporção (5 a 8,7%) desenvolve insuficiência respiratória por pneumonia viral, podendo resultar em síndrome respiratória aguda grave (SRAG) com necessidade de ventilação mecânica invasiva¹⁻⁴. Além disso, até 20% dos pacientes críticos permanecem internados em unidade de terapia intensiva (UTI) por mais tempo do que outras causas de SRAG⁵.

No Brasil, a taxa média de ocupação de UTIs situa-se entre 60% e 77%, o que propicia um risco de colapso dos leitos de UTI a partir de um fluxo extra de pacientes como pode ocorrer no caso de uma rápida disseminação de um vírus altamente infeccioso como o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-Cov-2)⁶. Simulações publicadas já projetaram um cenário crítico com a ocupação plena dos leitos disponíveis de UTI, sugerindo a necessidade de ampliação da infraestrutura hospitalar, principalmente se a taxa de infecção estiver alta e se desenvolva rapidamente no Brasil⁶⁻⁸.

Na presença dessa ameaça, simulações em relação ao número de leitos ocupados, em uma pandemia, mesmo em regiões com boa oferta como o RS⁶, poderiam auxiliar os gestores no dimensionamento da ampliação da estrutura de atendimento e do número

de equipes médicas a contratar peremptoriamente. Desta forma, o objetivo principal deste estudo foi utilizar uma ferramenta matemática, que empregou parâmetros epidemiológicos, predominantemente locais, para estimar o número máximo de casos prevalentes com COVID-19 em UTIs de Porto Alegre no pico da pandemia. Também buscamos analisar a dinâmica da pandemia de COVID-19, assim como projetar o número máximo de infectados, hospitalizados totais e com ventilação mecânica invasiva (VM).

MÉTODOS

O estudo empregou um modelo matemático epidemiológico com parâmetros da pandemia em Porto Alegre (Tabela 1) para simular o número máximo de hospitalizados em UTI, o total de hospitalizados, assim como a quantidade máxima de internados com VM por COVID-19 nesta cidade. Igualmente, projetamos o número máximo de infectados com COVID-19 e calculamos a taxa de reprodução básica (R_0) e a taxa de reprodução efetiva (R_e) da pandemia.

Para isso, extraímos dados da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS)⁹, da Prefeitura de Porto Alegre¹⁰ e do Ministério da Saúde (Opendatasus; atualizado até 21 de julho de 2020)¹¹. Também empregamos parâmetros coletados da literatura internacional¹²⁻¹⁴, conforme mostrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Parâmetros de Porto Alegre para o modelo SEIHDR.

Parâmetro	Valor	Origem do dado
População adulta estimada de Porto Alegre em 2020 (N)	1.014.009	IBGE
Indivíduos infectados, sintomáticos com potencial de contágio no dia 25/04/2020 (I) *	1.723	Silveira MF et al. ¹⁴
Indivíduos suscetíveis à infecção (S)	1.012.286	N – I
Indivíduos infectados sem potencial de contágio (E)	2.584	E = 1,5 X I
Hospitalizados no dia 25 de abril de 2020 (n)	49	Prefeitura de Porto Alegre ¹⁰
Taxa de transmissão na comunidade (β)	0,23	https://github.com/crishaackmann/SEIHDR_Pub_Portuguese_Version
Média de dias do período de incubação ($1/\sigma$)	5,1	Ferguson N et al. ¹²
Média de dias entre início dos sintomas e hospitalização ($1/\gamma_r$) [†]	4,86	Opendatasus ¹¹
Média de dias de transmissão até hospitalização ou afastamento social voluntário ($1/\gamma_s$)	5,6	Bi Q et al. ¹³
Média de dias entre sintomas até óbito domiciliar ($1/\gamma_d$)	0	Valor mais provável até o momento em Porto Alegre

Continua

Tabela 1 – Continuação

Parâmetro	Valor	Origem do dado
Média de dias entre a hospitalização até o óbito ($1/\eta_d$) [‡]	12,98	Opendatusus ¹¹
Média de dias entre a hospitalização até a alta hospitalar ($1/\eta_r$) [§]	10,22	Opendatusus ¹¹
Taxa de hospitalizados entre infectados (Θ)	1 %	veja explicações abaixo
Taxa de letalidade entre hospitalizados (Λ) [¶]	17,5 %	Opendatusus ¹¹
Taxa de internados na UTI entre os hospitalizados **	41,5 %	Prefeitura de Porto Alegre ¹⁰
Taxa de hospitalizados com ventilação mecânica invasiva ^{††}	27,9 %	Opendatusus ¹¹

* Assumimos o pressuposto de que a taxa de infectados, em Porto Alegre, seria semelhante à taxa média de casos prevalentes, no RS, no dia 25/04/2020, ou seja, 0,13 % (IC 95 %; 0,048 % a 0,29 %), descrito em Silveira MF et al.¹⁴. A partir de validação externa com dados reais, calibramos o valor para 0,17 % de infectados na população de Porto Alegre, dentro IC 95 %.

[†] O valor foi calculado a partir dos dados completos de 1947 pacientes internados, em Porto Alegre, até o dia 21 de julho de 2020.

[‡] O valor foi calculado a partir dos dados completos de 393 óbitos de pacientes internados, em Porto Alegre, até o dia 21 de julho de 2020.

[§] O valor foi calculado a partir dos dados completos de 996 pacientes internados, em Porto Alegre, até o dia 21 de julho de 2020.

^{||} Utilizamos dados do RS para calcular o parâmetro. Elegemos a mesma taxa de 0,17 % de infectados do parâmetro I para estimar o número de casos prevalentes com COVID-19 (14.119) na população adulta do RS (8.305.384), no dia 25/04/2020. Desta forma, conhecendo-se o número de hospitalizados (145) no RS, no dia 25/04/2020, podemos calibrar a taxa de internados entre infectados no RS em 1 % (145/14.119).

[¶] A taxa foi calculada a partir de 394 óbitos entre 1393 internados que receberam alta do hospital (curado ou óbito), em Porto Alegre, entre os dias 12/03/2020 e 21/07/2020. Ainda havia 557 casos em acompanhamento sem desfecho, até 21/07/2020, em Porto Alegre.

** A taxa foi calculada a partir dos dados completos de 1929 pacientes hospitalizados (800 em UTI), em Porto Alegre, até o dia 21 de julho de 2020.

^{††} A taxa foi calculada a partir dos dados completos de 1892 pacientes hospitalizados (528 com ventilação mecânica invasiva), em Porto Alegre, até o dia 21 de julho de 2020.

O modelo matemático escolhido foi o SEIHDR, desenvolvido inicialmente para o estudo da dinâmica da epidemia com o Ebola¹⁵. Classificamos os indivíduos adultos (N) em seis classes: 1) Indivíduos suscetíveis à infecção pelo SARS-Cov-2 (S); 2) Indivíduos expostos ao vírus e infectados mas sem potencial ainda de contágio (E); 3) Indivíduos infectados, sintomáticos e com potencial de contágio (I); 4) Indivíduos hospitalizados (H); 5) Óbitos (D); e 6) Indivíduos removidos da cadeia de transmissão: recuperados, não contagiosos ou em isolamento social (R). Neste modelo, assumimos que a transmissão da infecção decorre do contato entre indivíduos infectados (I) que foram se misturando de forma aleatória com outros indivíduos da população (N), em que a fração S/N das interações foi com indivíduos suscetíveis (S). O parâmetro β representa a taxa de contato multiplicado pela probabilidade de transmissão, dado uma proximidade entre um indivíduo suscetível e um infectado. Os indivíduos suscetíveis recém infectados, permaneceram no compartimento expostos (E) por um período médio de incubação de $1/\sigma$ dias até entrarem na classe infectados (I). O primeiro ponto de ramificação no fluxo correspondeu a hospitalização de uma fração Θ dos casos de indivíduos infectados depois de um tempo médio de $1/\gamma_n$ dias após o início dos sintomas. Enquanto o tempo médio de infectados, que se recuperaram, foi de $1/\gamma_r$ dias. O segundo ponto de ramificação representou o óbito de uma fração Λ dos indivíduos hospitalizados (H) após um tempo médio de $1/\eta_d$ dias. Ao passo que $1/\eta_d$ dias foi o tempo médio em que os indivíduos infectados (I) vieram a óbito. E por fim, os indivíduos hospitalizados se recuperaram na média de $1/\eta_r$ dias.

Adaptamos o sistema de equações diferenciais para estimar o número máximo de indivíduos hospitalizados pela COVID-19 em Porto Alegre, no período de 25 de abril de 2020 à 19 de fevereiro de 2021 (trezentos dias). A calibragem final do modelo foi realizada com os dados coletados até 03 de agosto de 2020. No entanto, mantivemos a coleta dos dados até 31 de dezembro de 2020 a fim de utilizar os casos reais prevalentes de internados em UTI para validação externa do modelo epidemiológico. O código-fonte da simulação, as fórmulas empregadas, a metodologia de calibragem do taxa de transmissão na comunidade (β), assim como outras simulações podem ser consultadas em detalhes no endereço https://github.com/crishaackmann/SEIHDR_artigo e no site <https://www.ufrgs.br/covidpoa/>.

O presente estudo foi aprovado, no comitê de ética e pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e na CONEP sob os números 2020-0153 e 3071672000005327 (CAAE).

RESULTADOS

A partir da calibragem do parâmetro β para 0,23, calculamos o R_0 em 1,56 e o Re em 1,08 para o dia 3 de agosto de 2020.

Estimamos em 39.294 casos prevalentes, no primeiro pico da pandemia de COVID-19, em 12 de agosto de 2020 (33ª semana epidemiológica), ou seja, um pouco mais de 2% da população de Porto Alegre. O número máximo simulado de pacientes em UTI foi de 344 (fig. 1) com 231 em VM, no dia 22 de agosto de 2020 (34ª semana epidemiológica), enquanto que o número máximo de hospitalizados seria de 829; 10 dias após o pico de infectados.

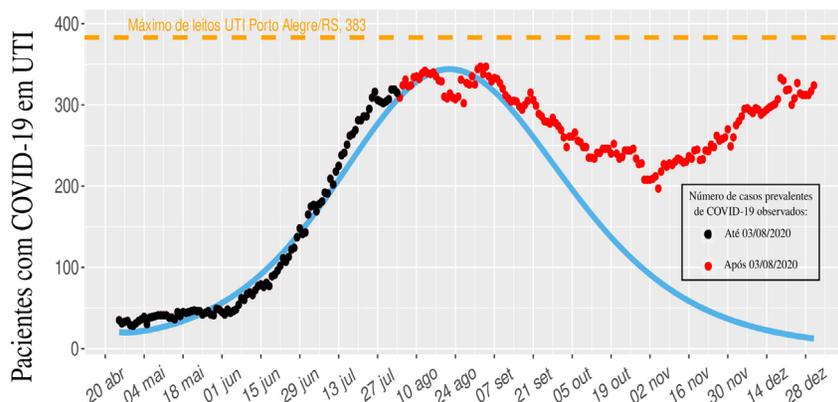


Figura 1: Curva epidêmica de casos prevalentes com COVID-19 na UTI em Porto Alegre de 25 de abril a 31 de dezembro de 2020. A linha azul mostra a estimativa de casos pelo modelo matemático. Os pontos pretos representam o número observado de internados na UTI, conforme a Prefeitura de Porto Alegre, até a calibragem do modelo, em 3 de agosto de 2020. Pontos vermelhos representam os casos observados após 3 de agosto de 2020.

DISCUSSÃO

O presente estudo estimou o número máximo de 344 pacientes em UTI, na terceira semana de agosto de 2020. No entanto, o primeiro pico da pandemia com 347 casos em UTI ocorreu realmente nos dias 2 e 4 de setembro de 2020. Mesmo com uma diferença de 11 dias e com 3 pacientes estimados a menos, parece-nos que o modelo foi relativamente preciso em indicar o início do período de maior pressão no sistema de saúde, conforme ilustrado na curva epidemiológica simulada, quando comparada com a real (fig.1). Ainda, a tendência de queda dos hospitalizados, após agosto, sugerido pelo estudo, também se confirmou posteriormente nos dois meses subsequentes. Outras simulações do início de julho e no mês de agosto de 2020, não publicadas, igualmente indicavam uma tendência muito semelhante ao resultado aqui descrito.

Poucos estudos analisaram o primeiro pico de internações em UTI no RS e em Porto Alegre. O estudo de Castro et al. indicou para abril de 2020 a ocupação máxima da UTI em Porto Alegre⁷. Enquanto que, a projeção da plataforma IHME (*Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington*) de 25 de julho de 2020 foi mais precisa ao indicar um pico de 900 internados em UTI para o RS, no início de setembro de 2020, ou seja, período próximo a projeção do presente estudo para Porto Alegre¹⁶.

O R_0 e o R_e calculados pelo atual estudo acima de 1 esteve de acordo com o crescimento exponencial dos casos reais hospitalizados durante o mês de julho e agosto. Por outro lado, um possível efeito do distanciamento social e uso de máscaras a partir de iniciativas do poder público pode ter reduzido a velocidade de transmissão do vírus, visto que estudos realizados em outras cidades mostravam um R_0 muito maior, entre 2 a 3,5^{17,18}.

O presente estudo foi o único pelo conhecimento dos autores que analisou a dinâmica da pandemia em Porto Alegre com parâmetros locais da pandemia para simular a ocupação de leitos públicos e privados.

Entendemos que o emprego do número de internados como validação externa ao modelo, associado aos dados locais facilitou a calibragem e precisão do modelo matemático. Outras publicações sobre a pandemia no Brasil aplicaram taxas de doença específicas por idade a partir de dados de outros países, e não levaram em consideração características epidemiológicas específicas da doença em cada região estudada, simulando em alguns casos apenas a ocupação dos leitos do SUS⁶⁻⁸.

O estudo tem limitações. O modelo determinístico SEIHDR assume que a população encontra-se misturada e distribuída em alguns compartimentos, além de não considerar o comportamento do indivíduo¹⁹. Há também uma simplificação da forma de contato entre os agentes do modelo, sem capturar detalhes de padrões e redes de conexão individuais, uma vez que o contato é assumido como um evento instantâneo. Assumimos o pressuposto que a maioria com sintomas da infecção voluntariamente realizavam afastamento social. Desta forma, elegemos um valor menor para a média de dias de transmissão (ver parâmetro $1/\gamma$, na Tabela 1), quando comparamos com 10 a 14 dias apontado em outros estudos²⁰. Ainda, nosso modelo presume que todos expostos transmitem o vírus; o que contradiz estudo que calculou o índice de k da pandemia do novo coronavírus em 0,1, isto é, um padrão de disseminação em *clusters*, quando apenas 10% dos infectados seriam responsáveis por 80% das transmissões²¹.

O novo aumento do números de internados, durante os dois últimos meses do ano de 2020, não foi indicado pelo estudo atual. A incapacidade de estimar um novo pico e a imprecisão no longo prazo do modelo de equações diferenciais, sugerem sua utilidade para um primeiro momento de pressão sobre o sistema hospitalar no período máximo de 2-3 meses. Como os pressupostos epidemiológicos assumidos no momento da simulação do estudo foram os responsáveis pelas estimativas futuras, modificações do vírus (sorotipos mais infecciosos), e até o relaxamento às medidas

de mitigação, poderiam explicar parcialmente as diferenças encontradas entre a simulação e os números oficiais. Ainda, houve uma grande disparidade entre o número de casos prevalentes estimado pelo estudo (39.294) e os dados reais (casos acumulados até 12 de agosto: 10.519)²². Em agosto de 2020, não havia disponibilidade abundante de testes para rastreamento de casos menos graves ou assintomáticos, o que poderia explicar em parte as diferenças.

Decidimos pela simplificação do parâmetro populacional. Desta forma, não calculamos o número de internados conforme a distribuição etária de Porto Alegre, ou seja, não consideramos o maior risco de internação para maiores de 60 anos, como outras publicações^{6,7}. Também deve ser considerado que muitos pacientes,

internados em Porto Alegre, são oriundos de outros municípios, o que pode sugerir uma subestimativa da população suscetível. Procuramos calibrar outros parâmetros com a validação externa a partir dos casos reais para diminuir parcialmente estas limitações.

Nosso estudo não pretendeu afirmar os números exatos de leitos de UTI necessários, mas sugerir um método que demonstrasse a possível direção da pandemia para auxiliar a alocação prioritária de recursos pelos gestores em meio ao cenário de incertezas. A ferramenta empregada no estudo pareceu útil para simular, a médio prazo pelo menos, uma primeira onda de pressão de uma pandemia sobre o sistema hospitalar, indicando com uma precisão razoável o período e o número máximo de internados em UTI.

REFERÊNCIAS

- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51.
- Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. *JAMA*. 2020;323(21):2195-8.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
- Intensive Care National Audit and Research Centre. *ICNARC report on COVID-19 in critical care*: 17 July 2020 [Internet]. London: ICNARC; 2020 [citado em 20 jun 2022]. Disponível em: <https://icnarc.org/our-audit/audits/cmp/reports>
- Noronha KVMS, Guedes GR, Turra CM, Andrade MV, Botega L, Nogueira D, et al. The COVID-19 pandemic in Brazil: analysis of supply and demand of hospital and ICU beds and mechanical ventilators under different scenarios. *Cad Saude Publica*. 2020;36:e00115320.
- Castro MC, Carvalho LR, Chin T, Kahn R, França GVA, Macário EM, Oliveira WK. Demand for hospitalization services for COVID-19 patients in Brazil. *MedRxiv 20047662* [Preprint]. 2020 [citado em 29 fev 2021]. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047662v1>
- Rache B, Rocha R, Nunes L, Spindola P, Massuda A. *Para além do custeio: necessidades de investimento em leitos de UTI no SUS sob diferentes cenários da COVID-19*. Nota técnica n. 7. São Paulo: IEPS; 2020.
- Portal BI [Internet]. *Painel Coronavírus RS*. [citado em 31 dez 2020]. Disponível em: <http://ti.saude.rs.gov.br/covid19/>
- Prefeitura de Porto Alegre [Internet]. *Transparência COVID-19. Painel Saúde 2020*. [citado em 3 dez 2020]. Disponível em: <https://infografico-covid.procempa.com.br>
- OpenDataSUS [Internet]. *Conjunto de dados*. [citado em 21 jul 2020]. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset>
- Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. *Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand*. London: Imperial College COVID-19 Response Team; 2020.
- Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):911-9.
- Silveira MF, Barros AJD, Horta BL, Pellanda LC, Victora GD, Dellagostin OA, et al. Population-based surveys of antibodies against SARS-CoV-2 in Southern Brazil. *Nat Med*. 2020;26(8):1196-9.
- Legrand J, Grais RF, Boelle PY, Valleron AJ, Flahault A. Understanding the dynamics of Ebola epidemics. *Epidemiol Infect*. 2007;135(4):610-21.
- Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. *COVID-19 Projections*. [citado em 25 jul 2020]. Disponível em: <https://covid19.healthdata.org/brazil/rio-grande-do-sul>
- Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020;395(10225):689-97.
- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;92(6):568-76.
- Chen D, Moulin B, Wu J. *Analyzing and modeling spatial and temporal dynamics of infectious disease*. Hoboken: Wiley; 2014.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581:465-9.
- Kupferschmidt K. Case clustering emerges as key pandemic puzzle. *Science*. 2020;368(6493):808-9.
- Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre. *Boletim COVID-19 nº 143/2020*. Porto Alegre: Prefeitura de Porto Alegre; 2020.

Recebido: 10 abr, 2021

Aceito: 23 nov, ano