

Um modelo matemático da epidemia de coronavírus na França

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
Unidade de modelagem matemática e computacional de sistemas complexos
Les Cordeliers, Paris, França
nicolas.bacaer@ird.fr

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02509142>

Sumário

Ajustamos um modelo epidêmico do tipo SEIR aos dados epidêmicos do novo coronavírus na França em 2020. Se os contatos forem reduzidos a zero a partir de uma certa data próxima ao início da epidemia, o tamanho final da epidemia será próximo do obtido pela multiplicação do número acumulado de casos nessa data pela reprodutibilidade \mathcal{R}_0 da epidemia. Com nossas estimativas, $\mathcal{R}_0 \simeq 2,3$ na França.

O modelo

Figura 1^a mostra o número acumulado de casos detectados de coronavírus na França entre 25 de fevereiro e 15 de março de 2020. Entre essas duas datas, o número acumulado passou de 13 para 5427. Observamos um crescimento que parece exponencial. Figura 1^b mostra como uma linha de regressão se ajusta nas coordenadas logarítmicas. Acharmos que a curva aumenta à medida que $e^{\lambda t}$ com uma taxa de crescimento $\lambda \simeq 0,31$ por dia (vermelho à direita). O tempo de duplicação é $\log(2)/\lambda \simeq 2,2$ dias. Se, por outro lado, nos limitamos aos últimos 9 dias, particularmente bem alinhados em escala logarítmica, obtemos $\lambda \simeq 0,225$ por dia e um tempo de duplicação de 3,1 dias (azul à direita). Como os dados no início da epidemia são perturbados por uma grande proporção de novos casos importados, é provavelmente a segunda estimativa que é mais confiável; este é o que usaremos abaixo.

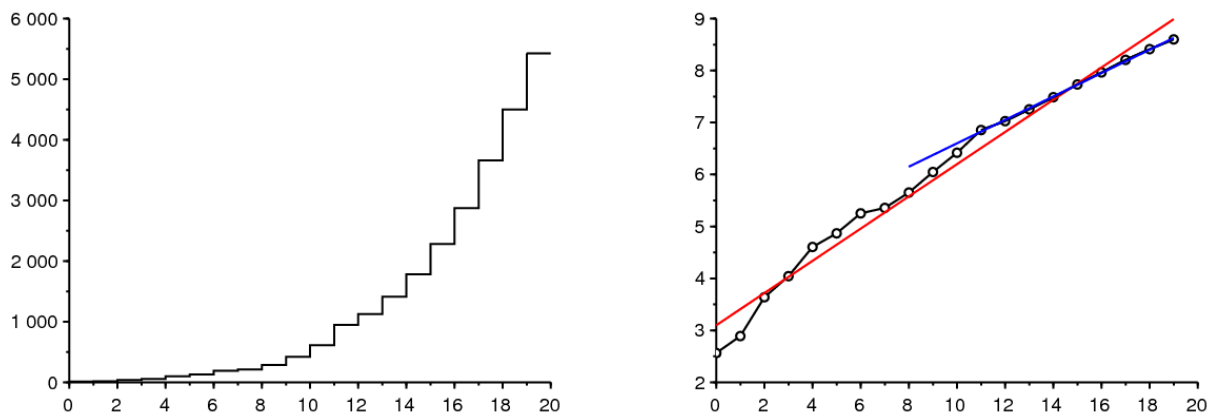


Figura 1. a) Número acumulado de casos detectados na França entre 25 de fevereiro e 15 de março de 2020, segundo a Santé publique France. b) Logaritmo natural do número acumulado de casos e linhas de regressão linear.

Vamos propor um modelo matemático para esta epidemia. Vamos dividir a população francesa em quatro compartimentos, de acordo com o modelo SEIR clássico (ver, por exemplo, [2, p. 61]): provavelmente infectado (S), infectados, mas não infecciosos (E), infeccioso sem proteção (I) e provavelmente não transmitirá a infecção (ou seja, infecciosa, mas confinada, curada ou falecida, R). Obviamente, podemos refinar esse modelo ad infinitum para torná-lo mais realista (veja, por exemplo, entre muitas outras referências [3,7]), mas tentamos limitar ao máximo o número de parâmetros desconhecidos; também pretendemos obter um resultado mais teórico do que prático.

Nota N a população total a a taxa de contato efetiva, b a taxa na qual as pessoas infectadas se tornam infecciosas e c a taxa na qual as pessoas infecciosas são isoladas:

$$\frac{dS}{dt} = -a S \frac{I}{N} \quad (1)$$

$$\frac{dE}{dt} = a S \frac{I}{N} - b E \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = b E - c I \quad (3)$$

$$\frac{dR}{dt} = c I, \quad (4)$$

com $N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$. Para fazer o link com os dados, podemos pensar que $R(t)$ corresponde ao número acumulado de casos conhecidos no momento t .

No início da epidemia, o número de casos permanece muito pequeno em comparação com a população total, de modo que $S(t) \simeq N$, o que leva à linearização

$$\frac{dE}{dt} \simeq aI - bE, \quad \frac{dI}{dt} \simeq bE - cI.$$

Portanto, a epidemia tende a crescer exponencialmente $e^{\lambda t}$ onde λ é o maior autovalor da matriz

$$\begin{pmatrix} -b & a \\ b & -c \end{pmatrix}. \quad (5)$$

O polinômio característico é

$$\lambda^2 + (b + c)\lambda + b(c - a) = 0. \quad (6)$$

Então

$$\lambda = \frac{-(b + c) + \sqrt{(b + c)^2 - 4b(c - a)}}{2} = \frac{-(b + c) + \sqrt{(b - c)^2 + 4ab}}{2}. \quad (7)$$

Duração média no compartimento E , que vale a pena $1/b$ que assimilamos ao período de incubação, seria da ordem de 4 dias [4]. Portanto, tome $b = 0,25$ por dia. Duração média no compartimento I antes do isolamento, que vale a pena $1/c$, é mais difícil de estimar porque depende não apenas das características biológicas do vírus, mas também da rapidez com que os casos são isolados, o que varia de país para país. Suponha que seja em torno de 1 dia desde que a epidemia na França ocorre quando os habitantes já estão bem cientes da existência da pandemia; os pacientes não demoram muito para serem isolados. Então $c = 1$ por dia. Deduzimos da fórmula (7) que

$$a = \frac{(2\lambda + b + c)^2 - (b - c)^2}{4b} = (\lambda + c) \left(1 + \frac{\lambda}{b} \right). \quad (8)$$

o que permitiria calcular a taxa de contato efetiva numericamente a a partir da taxa de crescimento observada λ .

Imagine que as medidas de saúde pública possam dividir a taxa de contato efetiva por um número k que é maior que 1. Quanto deve valer a pena pelo menos k para a epidemia? Esse valor de k , tradicionalmente observado \mathcal{R}_0 seguindo Lotka e chamado por ele de "reprodutibilidade" [8, p. 102], é obtido simplesmente observando que quando a é substituído por $a' = a/\mathcal{R}_0$, a nova taxa de crescimento da epidemia λ' deve ser zero, o que de acordo com a equação (6) leva a $c - a/\mathcal{R}_0 = 0$ e para

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a}{c} = \left(1 + \frac{\lambda}{b} \right) \left(1 + \frac{\lambda}{c} \right) \simeq 2,33$$

se usarmos o valor numérico ($\lambda \simeq 0,225$ por dia) sugerido pela curva epidêmica da figura 1. Vê as incertezas nos parâmetros b e c , isso pode ser apenas um valor aproximado.

De uma maneira mais técnica (veja, por exemplo, [9]), pode-se notar que \mathcal{R}_0 também foi o raio espectral da matriz

$$\begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} b & 0 \\ -b & c \end{pmatrix}^{-1}.$$

Vamos voltar ao modelo SEIR (1) - (4). Lembremos como determinar o tamanho final da epidemia na completa ausência de intervenção; é uma adaptação fácil do método usado para o modelo SIR (veja, por exemplo, [6, p. 76]). A equação (1) mostra que

$$\frac{d}{dt} \log S = -\frac{a}{N} I(t),$$

assim, integrando $t = 0$ às $t = +\infty$:

$$\log S(\infty) - \log S(0) = -\frac{a}{N} \int_0^\infty I(t) dt. \quad (9)$$

No início da epidemia, ninguém ainda estava no compartimento R , portanto $R(0) = 0$. A equação (4) mostra que

$$R(\infty) = c \int_0^\infty I(t) dt, \quad (10)$$

onde $R(\infty)$ designa o limite quando $t \rightarrow +\infty$ da função $R(t)$, que está aumentando e aumentando em N . Além disso, temos sempre $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$. Quando $t \rightarrow +\infty$, a epidemia acaba para que $E(t)$ e $I(t)$ tendem a 0. No limite, portanto, apenas as pessoas que escaparam da epidemia e as que foram infectadas, mas que passaram para o compartimento R :

$$S(\infty) + R(\infty) = N. \quad (11)$$

Combinando (9), (10) e (11), vemos que

$$N - R(\infty) = S(0) \exp \left(-\frac{a}{c} \frac{R(\infty)}{N} \right).$$

No início da epidemia, havia apenas algumas pessoas infectadas na população, então $S(0) \simeq N$. A equação para o tamanho final da epidemia pode ser escrita como

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \simeq \exp\left(-\mathcal{R}_0 \frac{R(\infty)}{N}\right),$$

que passa a ter a mesma forma do modelo SIR [6]. Com $\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$, encontramos digitalmente $R(\infty)/N \simeq 87\%$.

Segunda fase com intervenção drástica

Imagine que em uma certa data τ , medidas drásticas são tomadas para que a nova taxa de contato efetiva seja reduzida para 0 enquanto houver $R(\tau)$ casos cumulativos. Por exemplo, houve 5.427 casos cumulativos em 15 de março, data em que as medidas relativas a escolas e locais públicos entraram em vigor. [5] Podemos então prever qual será o novo tamanho final da epidemia?

No final da fase exponencial, onde $t \leq \tau$ e onde o número total de casos ainda representa uma pequena parte da população total, temos

$$E(t) \simeq u e^{\lambda t}, \quad I(t) \simeq v e^{\lambda t}, \quad R(t) \simeq w e^{\lambda t},$$

onde (u, v) é um vetor próprio associado ao maior valor próprio λ da matriz (5). Então $-b u + a v = \lambda u$. Com a equação (8), descobrimos que

$$u = \frac{a v}{\lambda + b} = \frac{\lambda + c}{b} v.$$

Como $dR/dt \simeq \lambda R$ para $t < \tau$ quando t não está muito perto de 0, temos

$$I(\tau) = \frac{1}{c} \frac{dR}{dt}(\tau) \simeq \frac{\lambda}{c} R(\tau).$$

Mas $I(\tau) \simeq v e^{\lambda \tau}$, portanto

$$E(\tau) \simeq u e^{\lambda \tau} = \frac{\lambda + c}{b} v e^{\lambda \tau} \simeq \frac{\lambda + c}{b} I(\tau) \simeq \left(\frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b} \right) R(\tau).$$

Como os contatos deveriam ser reduzidos a zero, temos por $t > \tau$

$$\frac{dS}{dt} = 0 \tag{12}$$

$$\frac{dE}{dt} = -b E \tag{13}$$

$$\frac{dI}{dt} = b E - c I \tag{14}$$

$$\frac{dR}{dt} = c I. \tag{15}$$

Sem ter que resolver esse sistema, fica claro que o tamanho final da epidemia será $R(\infty) = R(\tau) + E(\tau) + I(\tau)$, já que existe $E(\tau) + I(\tau)$ indivíduos infectados que ainda não estão no compartimento R no momento τ . Então

$$R(\infty) \simeq R(\tau) \left(1 + \frac{\lambda^2}{bc} + \frac{\lambda}{b} + \frac{\lambda}{c} \right) = R(\tau) \left(1 + \frac{\lambda}{b} \right) \left(1 + \frac{\lambda}{c} \right) = \mathcal{R}_0 R(\tau).$$

Assim, se os contatos forem reduzidos a zero a partir de uma determinada data próxima ao início da epidemia (suficientemente perto para a aproximação linear ainda ser válida, mas não muito próxima para o sistema linearizado ter tido tempo de convergir em direção ao vetor próprio associado ao primeiro valor próprio), então o tamanho final da epidemia é próximo ao obtido pela multiplicação do número cumulativo de casos nessa data pela reprodutibilidade \mathcal{R}_0 da epidemia. Um resultado semelhante é facilmente obtido da mesma maneira para um modelo SIR. Mas o grau de generalidade dessa observação ainda precisa ser determinado.

Observemos de passagem a analogia com o conceito de "potencial de crescimento" das populações na demografia [10, p. 176] É a razão entre a população estacionária final e a população em um determinado instante se a fertilidade é subitamente dividida nesse instante pela reprodutibilidade \mathcal{R}_0 , para que a população fique com uma taxa assintótica de crescimento zero. Como em nosso cálculo, é supondo que a população inicial seja "estável" no sentido de Lotka (isto é, dado pelo primeiro vetor próprio) que Keyfitz obteve uma fórmula relativamente simples para o potencial de aumentar, uma fórmula que também envolve \mathcal{R}_0 embora de uma maneira mais complicada do que para o nosso modelo SEIR [10, p. 179]

Observe também que a estimativa de $R(\tau) + E(\tau) + I(\tau)$ dos dados $R(\tau)$ apenas uma é análoga ao problema que surgiu no início da epidemia de HIV para estimar o número de pessoas soropositivas a partir do número de casos relatados de AIDS.

Com $R(\tau) = 5427$ e $\mathcal{R}_0 \simeq 2,33$, dá $R(\infty) \simeq 12\,600$. Mais uma vez, destaque a incerteza em torno dos parâmetros b e c , que se reflete no valor de $R(\infty)$.

Figura 2ª ilustra esse modelo de duas fases. Nós pegamos $N = 65 \times 10^6$, $S(0) = N - 1$, $E(0) = 1$, $I(0) = 0$ e $R(0) = 0$. O parâmetro a é dada pela fórmula (8) com $\lambda = 0,225$ por dia. Nós pegamos $\tau = 40,1$ dias tão $R(\tau) \simeq 5415$ está muito próximo dos dados

5427 de 15 de março. Continuando a simulação um pouco mais do que na figura, descobrimos numericamente que $R(\infty)/R(\tau) \simeq 2,33 \simeq \mathcal{R}_0$.

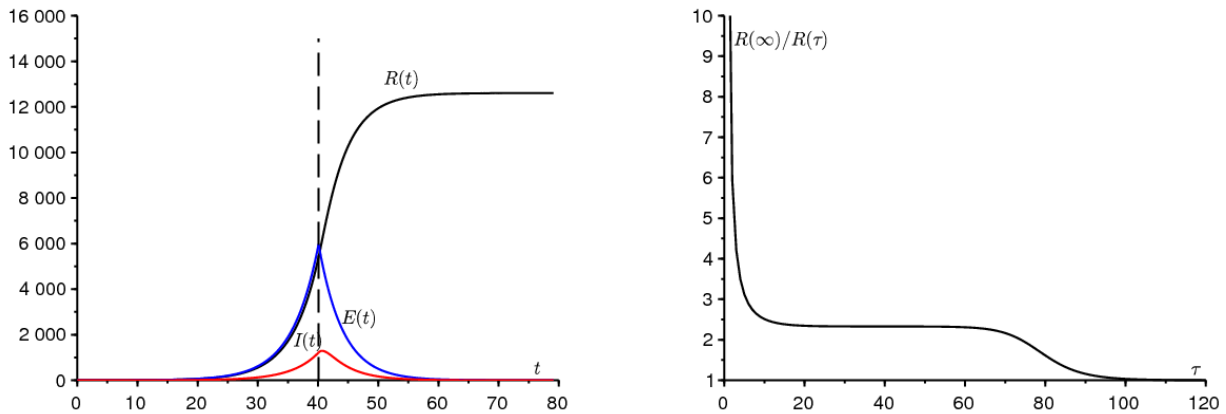


Figura 2. a) Exemplo de simulação do modelo bifásico. b) O relatório $R(\infty)/R(\tau)$ dependendo de τ .

Figura 2^b mostra como o relatório $R(\infty)/R(\tau)$ varia de acordo com o tempo τ onde a taxa de contato é reduzida a zero. Podemos observar claramente um platô em que essa proporção está próxima de \mathcal{R}_0 . Quando $\tau \rightarrow 0$ nós temos $R(\tau) \rightarrow 0$ e $R(\infty) \rightarrow E(0) + I(0) = 1$, então o relatório $R(\infty)/R(\tau)$ tende ao infinito. O relatório está se aproximando \mathcal{R}_0 quando τ é da ordem do inverso da diferença entre os dois valores próprios da matriz (5). Quando, pelo contrário $\tau \rightarrow \infty$, então a intervenção chega tarde demais; a epidemia já passou e $R(\infty)/R(\tau) \rightarrow 1$. Espera-se que a largura da prateleira onde $R(\infty)/R(\tau)$ está perto de \mathcal{R}_0 cresce como uma constante multiplicada por $\log(N)$ quando $N \rightarrow +\infty$, pois esse é, por exemplo, o comportamento do tempo até o pico da epidemia em um modelo de SIR com coeficientes constantes.

Na realidade, a taxa de contato efetiva certamente não será totalmente zero para $t > \tau$. O valor obtido para $R(\infty)$ pode, no entanto, ser considerado como um limite mais baixo do valor real, pois é certo que o tamanho final da epidemia será maior com contatos diferentes de zero do que com zero contatos para $t > \tau$. Sobre esse assunto, deve-se lembrar que os modelos epidêmicos do tipo SIR ou SEIR com uma taxa de contato variável não são "monótonos", no sentido de que uma redução na taxa de contato às vezes pode levar a um tamanho final maior da epidemia. [1]

Se queremos saber quando o pico de chegada de novos casos ocorrerá, o que pode ser importante para problemas de congestionamento nos hospitais, temos que resolver o sistema (12) - (15). Encontramos $E(t) = E(\tau) e^{-b(t-\tau)}$ e

$$\begin{aligned} I(t) &= I(\tau) e^{-c(t-\tau)} + b \int_{\tau}^t e^{-c(t-s)} E(s) ds \\ &= I(\tau) e^{-c(t-\tau)} + b E(\tau) \frac{e^{-b(t-\tau)} - e^{-c(t-\tau)}}{c - b}. \end{aligned}$$

Com os valores numéricos da figura 2^a nós temos $E(\tau) \simeq 5970$, $I(\tau) \simeq 1218$ e o derivado de $I(t)$ cancela 0,6 dias após a taxa de contato ser reduzida para 0. Para uma taxa de contato diferente de zero, o atraso seria obviamente maior.

Concluindo, exploramos o cenário mais favorável, onde a taxa de contato é reduzida para zero a partir de uma determinada data. Encontramos uma fórmula aproximada simples para o tamanho final da epidemia com base no número de casos detectados no momento da redução. No entanto, resta declarar e demonstrar esse resultado com mais rigor, sem dúvida, aumentando a população total N para $+\infty$.

Agradecimentos

Agradecemos a Hisashi Inaba e Ali Moussaoui por seus comentários sobre o manuscrito.

Referências

1. Bacaër N., Gomes M. G. M. (2009) On the final size of epidemics with seasonality. Bull. Math. Biol. 71 : 1954 – 1966.
2. Corlosquet – Habart M., Janssen J., Manca R. (2012) Modélisation stochastique du risque de pandémie : stratégies de couverture et d'assurance. Lavoisier, Cachan.
3. Danchin A., Ng P. T. W., Turinici G. (2020) A new transmission route for the propagation of the SARS – CoV – 2 coronavirus. <https://doi.org/10.1101/2020.02.14.20022939>
4. Guan W. J. et coll. (2020) Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. New England Journal of Medicine, doi : 10.1056/NEJMoa2002032
5. Heckeitweiler C., Pietralunga C. (2020) Coronavirus : les simulations alarmantes des épidémiologistes pour la France. Le Monde, publié en ligne le 15/03/2020.
6. A. Hillion (1986) Les Théories mathématiques des populations. Presses Universitaires de France, Paris.

7. Lin Q. Y. , Zhao S. , Gao D. Z. , et coll. (2020)
A conceptual model for the coronavirus disease 2019 (COVID – 19) outbreak in Wuhan, China with individual reaction and governmental action. *Int. J. Infect. Dis.* 93 : 211 – 216.
8. Lotka A. J. (1939) *Théorie analytique des associations biologiques*, 2e partie. Hermann, Paris.
9. Nkague Nkamba L. (2012)
Robustesse des seuils en épidémiologie et stabilité asymptotique d'un modèle à; infectivité et susceptibilité différentielle.
Thèse, Université de Lorraine et Université Gaston Berger.
10. Pressat R. (1995) *Éléments de démographie mathématique*. AIDELF, Paris.