Laboratório Nacional de Computação Científica

UNIDADE DE PESQUISA DO MCTI

MEDIDAS DE CONTROLE DE DOENÇAS INFECCIOSAS

Modelos Compartimentais em Epidemiologia e Inferência Bayesiana

Gustavo Libotte e Regina Almeida

18 de fevereiro de 2022

Controle de epidemias

- Um dos usos importantes dos modelos epidemiológicos é fornecer algumas **diretrizes básicas** para os profissionais de saúde pública.
- Os modelos têm dois usos principais neste contexto:
  1. A análise de dados estatísticos e o ajuste de modelos permitem que as **características epidemiológicas básicas** dos patógenos sejam descobertas.
  2. Fornecer um meio de **comparar a eficácia de diferentes estratégias** de gestão potenciais.
- Isso, em conjunto com observações empíricas, permite que os epidemiologistas desenvolvam um retrato do **tipo de patógeno que enfrentam**, como seu potencial de transmissão, rotas de transmissão e períodos latentes e infecciosos.
- O objetivo mais direto é simplesmente **minimizar a transmissão** dentro de uma população, com o objetivo final de **reduzi-la a zero**.
- Na realidade, uma série de restrições e compensações podem influenciar substancialmente a **escolha da estratégia** prática de controle.
- Essas limitações podem ser simplesmente **logísticas**, em termos do número de unidades de vacina que podem ser administradas em um determinado período de tempo, ou **epidemiológicas**.

Controle de epidemias

- Frequentemente, os modelos epidemiológicos precisam ser acoplados a **considerações econômicas**, de modo que as estratégias de controle possam ser julgadas por meio de análises holísticas de custo-benefício.
  - O controle de doenças do gado é um cenário em que a análise de custo-benefício pode desempenhar um papel vital na escolha entre controles fracos e fortes.
  - Para doenças humanas, a análise de custo-benefício ainda pode ser aplicada, mas sua interpretação é mais subjetiva.
- Intuitivamente, pode-se pensar em tornar os modelos **o mais sofisticados possível**, incluindo muitos detalhes da biologia do hospedeiro e do patógeno.
- Embora essa estratégia possa ser benéfica quando **existem dados adequados** para parametrizar o modelo, pode levar a uma **falsa sensação de precisão** quando informações confiáveis não estão disponíveis.
- Em geral, pode ser melhor começar com modelos simples que possam fornecer uma **compreensão genérica** e, em seguida, investigar sistematicamente os **efeitos** de adicionar mais complexidade.
- Também é importante que qualquer modelo seja acompanhado por uma **análise de sensibilidade** das premissas e parâmetros, sem a qual é difícil verificar a **confiabilidade** de quaisquer previsões.

Controle de epidemias
Vacinação pediátrica

- Para muitas infecções humanas potencialmente perigosas (como sarampo, caxumba, rubéola, coqueluche, poliomielite etc), tem havido muito foco na **vacinação de recém-nascidos ou bebês muito jovens**.
- O tratamento matemático dessa prática é direto e requer uma **única adição** às equações $S(E)IR$.
- Convencionalmente, o parâmetro p é usado para denotar a **fração de recém-nascidos** (ou bebês que perderam qualquer imunidade materna) **que são vacinados com sucesso** e, portanto, "nascem" na classe imunológica.
- Este termo, p, é o produto da **cobertura vacinal real** (a porcentagem de recém-nascidos que recebem o número necessário de doses de vacina) e a **eficácia da vacina** (a probabilidade de desenvolver imunidade com sucesso).
- Quando **incorporado** ao sistema SIR, obtemos o seguinte conjunto de equações modificadas:

$$\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t} &= v(1-p) - \beta IS - \mu S, \\ \frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t} &= \beta SI - (\gamma+\mu)I, \\ \frac{\mathrm{d}R}{\mathrm{d}t} &= \gamma I + vp - \mu R\ . \end{aligned} \tag{1}$$

Controle de epidemias
Vacinação pediátrica

- Essa modificação pode ser explorada dinamicamente usando uma **mudança de variáveis** simples (linear): $S = S'(1-p)$, $I = I'(1-p)$ e $R = R'(1-p) + \frac{v}{\mu}p$.
- Essas substituições dão origem a um **novo conjunto** de EDOs:

$$\frac{(1-p)\mathrm{d}S'}{\mathrm{d}t} = v(1-p) - \left(\beta I'(1-p) + \mu\right) S'(1-p)$$
$$\frac{(1-p)\mathrm{d}I'}{\mathrm{d}t} = \beta S' I'(1-p)^2 - (\gamma+\mu) I'(1-p)$$
$$\frac{(1-p)\mathrm{d}R'}{\mathrm{d}t} = \gamma I'(1-p) + vp - \mu R'(1-p) - vp$$

- Essas equações podem ser simplificadas **cancelando os termos** $(1-p)$ em ambos os lados.

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}S'}{\mathrm{d}t} &= v - \left(\beta(1-p)I' + \mu\right) S',\\ \frac{\mathrm{d}I'}{\mathrm{d}t} &= \beta(1-p)S'I' - (\gamma+\mu)I',\\ \frac{\mathrm{d}R'}{\mathrm{d}t} &= \gamma I' - \mu R'.\end{aligned} \tag{2}$$

Controle de epidemias
Vacinação pediátrica

- Fica claro que essas equações (2) são idênticas às equações básicas *SIR* com uma única modificação importante: a **taxa de transmissão** β é substituída por $\beta(1-p)$.
- Observe que se, em vez da vacinação, estivéssemos tentando lidar com as **consequências dinâmicas** de uma mudança sistemática nas taxas de natalidade per capita (de v para v', por exemplo), substituiríamos β por $\beta\frac{v'}{v}$.

Modelo com controle de suscetíveis

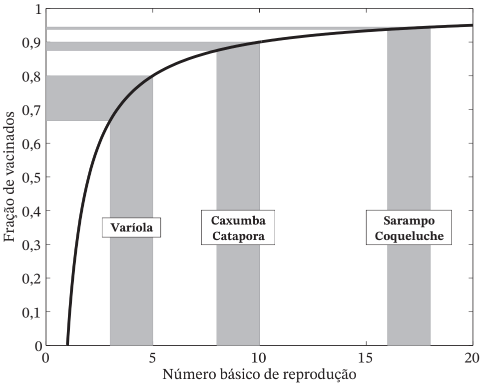
Um sistema sujeito a vacinação constante de longo prazo de uma fração p de **recém-nascidos** contra uma infecção com uma taxa reprodutiva básica R_0, ou com uma **taxa de natalidade per capita modificada** de v', é **dinamicamente idêntico** a um sistema com

$$R_0' = (1-p)\frac{v'}{v}R_0 \; .$$

- Para erradicar um patógeno por vacinação pediátrica de longo prazo, precisamos garantir que a **fração de indivíduos suscetíveis na população seja suficientemente pequena** para evitar a propagação da infecção (ou seja, $\mathrm{d}I/\mathrm{d}t \leq 0$).

Controle de epidemias
Vacinação pediátrica

- Isso significa que precisamos garantir $R_0' = (1-p)R_0 < 1$, que se traduz em vacinar uma **proporção crítica** dos recém-nascidos $p_c = 1 - 1/R_0$.



- Esse limiar de vacinação faz sentido intuitivo, demonstrando que é necessária uma **ação maior** para doenças infecciosas com uma proporção reprodutiva básica maior.
- Para doenças com potencial de transmissão muito alto, como **sarampo** e **coqueluche** (R_0 entre 16 e 18), a fração vacinada de recém-nascidos necessária para erradicação está entre 93% e 95%.
- Para **caxumba** e **catapora**, por outro lado, o nível limite de vacinação é menor, variando de 87,5% a 90%.
- Para a **varíola**, p_c estava abaixo de 80%.

Controle de epidemias
Vacinação pediátrica

Imunidade de rebanho

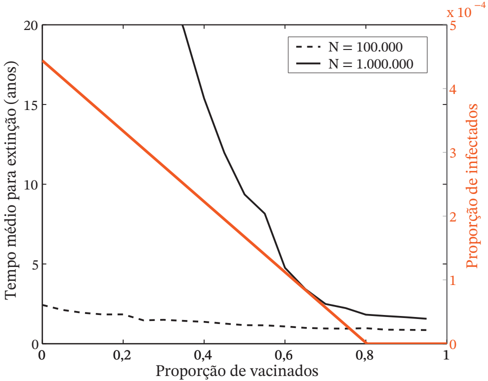
Para erradicar uma infecção, nem todos os indivíduos precisam ser vacinados, **desde que uma proporção crítica** (determinada pela proporção reprodutiva da infecção) tenha recebido proteção. Este fenômeno é conhecido como "imunidade de rebanho" [1].

[1] P. E. Fine.
Herd immunity: History, theory, practice.
Epidemiologic Reviews, 1993.

- A vacinação no nível crítico p_c **não leva instantaneamente** à erradicação da doença.
- O nível de imunidade dentro da população requer tempo para se desenvolver e, no nível crítico, **pode levar algumas gerações** antes que a imunidade de rebanho necessária seja alcançada.
- Assim, do ponto de vista da saúde pública, p_c atua como um **limite inferior** do que deve ser alcançado, com níveis mais altos de vacinação levando a uma eliminação mais rápida da doença.
- No entanto, a recíproca também é verdadeira. A vacinação ainda é uma medida de controle que vale a pena, **mesmo quando o nível crítico não pode ser alcançado**.

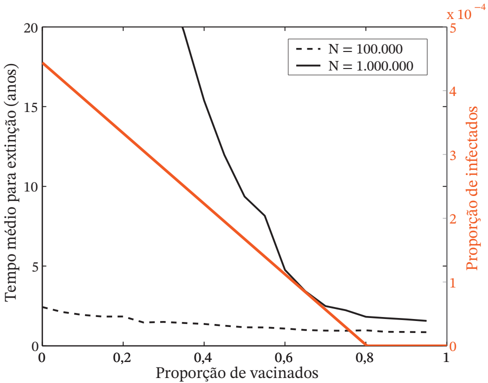
Controle de epidemias
Vacinação pediátrica

- A redução efetiva em R_0 leva não apenas a uma **menor prevalência**, conforme descrito anteriormente, mas também aumenta os efeitos da estocasticidade e pode levar à **extinção** casual.



- Assim, mesmo quando a vacinação **não ultrapassa** o limite determinístico, pode ocorrer a erradicação; a cadeia de transmissão pode ser **quebrada por acaso**.
- No entanto, como o nível de controle está **abaixo do limite crítico**, a doença pode reinvadir após uma extinção estocástica, levando a epidemias subsequentes.
- Vamos ver o exemplo da figura ao lado.
- A linha laranja reta mostra como o número de infectados na população pode ser **reduzido** mesmo quando a vacinação está **abaixo do limiar de erradicação**.

Controle de epidemias
Vacinação pediátrica



- As linhas pretas são o tempo médio até a extinção, tomado como o tempo desde o início da vacinação (quando a população está em equilíbrio não vacinado) até que a infecção sofra extinção estocástica e seja **erradicada** da população.
- Este tempo de extinção ilustra três pontos importantes:
  1. Ao vacinar ao nascimento, sempre **leva tempo para erradicar** uma doença infecciosa, mesmo quando a vacinação está bem acima do limiar p_c;
  2. A erradicação **pode ocorrer** abaixo do limiar de vacinação devido a efeitos estocásticos ou à depressão profunda no número de infectados que acompanha o início súbito da vacinação;
  3. O tamanho da população desempenha um papel preponderante.

Controle de epidemias
Vacinas imperfeitas e reforço

- Apesar da eficácia das vacinas em reduzir drasticamente o número de novos casos infecciosos (e a gravidade da doença), o **ressurgimento** e os **surtos epidêmicos** de algumas doenças infecciosas são considerados de grande preocupação de saúde pública.
- Entre as infecções infantis, o **sarampo** é um conhecido candidato a esses surtos e ainda contribui para mais de um milhão de mortes anualmente, principalmente entre crianças em países em desenvolvimento.
- Estudos clínicos propuseram várias explicações potenciais, incluindo
  - A diminuição da cobertura vacinal juntamente com **irregularidades no fornecimento** de vacinas;
  - **Proteção incompleta** conferida por vacinas imperfeitas;
  - **Perda de imunidade** induzida pela vacina.
- Para evitar uma propagação endêmica da infecção do sarampo, muitos países, principalmente no mundo desenvolvido, revisaram seus programas de vacinação para **incluir vários cronogramas**.
- Os dados clínicos relatados usando a estratégia de uma vacina tríplice-viral de **reforço** (sarampo-caxumba-rubéola) confirmam que esses países geralmente conseguiram **controlar** a propagação da infecção.

Controle de epidemias
Vacinas imperfeitas e reforço

- O modelo é composto por quatro classes distintas: Suscetíveis (S), Vacinados (S_v), Infecciosos (I) e Reforços vacinados (ou recuperados) (V) que são imunes por toda a vida. Ela é responsável por dois aspectos principais de uma vacina imperfeita:
  1. proteção incompleta;
  2. diminuição da imunidade induzida pela vacina.
- A *primeira* pode resultar na **infecção subsequente** da classe vacinada pediátrica, talvez em uma taxa menor do que a da classe totalmente suscetível. A *segunda* leva a um **aumento na quantidade de totalmente suscetíveis** através da perda de imunidade induzida pela vacina.

$$
\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= (1-p)\mu - \beta SI - \mu S - \xi S + \delta S_v \\
\frac{dS_v}{dt} &= p\mu + \xi S - (1-\alpha)\beta S_v I - (\mu + \rho + \delta) S_v \\
\frac{dI}{dt} &= \beta SI + (1-\alpha)\beta S_v I - (\mu + \gamma) I \\
\frac{dV}{dt} &= \rho S_v + \gamma I - \mu V
\end{aligned}
\tag{3}
$$

- O modelo também assume que, assim como a imunidade natural induzida pela infecção, a **vacina de reforço** administrada à classe de indivíduos vacinados pediátricos confere **proteção completa** contra a doença.

Controle de epidemias
Vacinas imperfeitas e reforço

$$\frac{dS}{dt} = (1-p)\mu - \beta SI - \mu S - \xi S + \delta S_v$$
$$\frac{dS_v}{dt} = p\mu + \xi S - (1-\alpha)\beta S_v I - (\mu + \rho + \delta) S_v$$
$$\frac{dI}{dt} = \beta SI + (1-\alpha)\beta S_v I - (\mu + \gamma) I$$
$$\frac{dV}{dt} = \rho S_v + \gamma I - \mu V$$

- p é a fração de recém-nascidos que **recebem a vacina** pediátrica;
- α representa a **eficácia** da vacina em termos de redução da suscetibilidade de indivíduos (isoladamente) vacinados;
- δ é a perda crescente de imunidade após a vacinação pediátrica;
- $1/\gamma$ é o **período infeccioso**;
- μ é a taxa de **natalidade** e **mortalidade natural**;
- ρ e ξ são as taxas de **administração da vacina de reforço** para indivíduos **previamente vacinados** e **suscetíveis**, respectivamente.

Controle de epidemias
Vacinas imperfeitas e reforço

- Ao estudar os autovalores dominantes dessas equações, podemos derivar o número básico de reprodução, r_0:
$$r_0 = \frac{\mu[\delta + (1-p)(\mu+\rho) + (\mu p + \xi)(1-\alpha)]\beta}{(\mu+\gamma)[(\mu+\xi)(\mu+\rho)+\mu\delta]} \,. \tag{4}$$
- Naturalmente, há um interesse significativo de saúde pública para garantir parâmetros de controle que tornariam a erradicação viável reduzindo r_0 abaixo de um.
- Um **aumento** em μ, δ ou β (que se relaciona com a entrada de mais suscetíveis na população, uma diminuição na duração média da imunidade induzida pela vacina e uma taxa de transmissão mais alta, respectivamente) podem ser **compensados** por um nível mais elevado de vacinação pediátrica.
- É útil reescrever a equação (4) em termos do número básico de reprodução para uma população que é totalmente suscetível e **sem vacinação**, (R_0):
$$r_0 = \left(1 - \frac{(\mu p + \xi)(\rho + \mu\alpha)}{(\mu+\rho)(\mu+\xi)+\mu\delta}\right) R_0$$
onde, como antes, $R_0 = \beta/(\mu+\gamma)$.

Controle de epidemias
Vacinas imperfeitas e reforço

- Claramente, um **valor alto** de R_0 requer um **alto nível de cobertura de vacinação** pediátrica, p, para evitar a propagação da doença infecciosa, independentemente do tipo de vacina administrada.
- No entanto, é **praticamente inviável** vacinar todos os indivíduos da classe suscetível (p é sempre significativamente menor que 1), principalmente em países onde as finanças desempenham um papel importante no número de pessoas que recebem as vacinas.
- Portanto, a próxima melhor estratégia é determinar o **número crítico necessário** para ser vacinado e tentar atingir esse valor.
- É instrutivo estabelecer o **nível mínimo de vacinação** pediátrica que é necessário para eliminar a doença infecciosa na ausência de reforços ($\rho = \xi = 0$).
- O equivalente ao modelo padrão de vacinação, mas com diminuição da imunidade e proteção parcial. Isso é dado por:

$$p_c = \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)\left(\frac{\mu + \delta}{\mu\alpha}\right), \tag{5}$$

tal que $r_0 \leq 1$ sempre que $p \geq p_c$.

Controle de epidemias
Vacinas imperfeitas e reforço

- Vamos entender como a equação (5) foi derivada:

$$\begin{aligned} r_0 &= \left(1 - \frac{(\mu p + \xi)(\rho + \mu\alpha)}{(\mu+\rho)(\mu+\xi) + \mu\delta}\right) R_0 \,, \qquad \text{tomando } \rho = \xi = 0 \,, \\ &= \left(1 - \frac{(\mu p)(\mu\alpha)}{(\mu)(\mu) + \mu\delta}\right) R_0 \,, \qquad \text{fatorando } \mu \,, \\ &= \left(1 - \frac{\mu p \alpha}{\mu + \delta}\right) R_0 \end{aligned}$$

- Resolvendo para $r_0 = 1$, obtemos:

$$\begin{aligned} &\left(1 - \frac{\mu p \alpha}{\mu + \delta}\right) R_0 = 1 \\ &\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)(\mu + \delta) = \mu p \alpha \,, \qquad \text{fazendo } p = p_c \text{ e explicitando} \,, \\ &\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)\left(\frac{\mu + \delta}{\mu\alpha}\right) = p_c \end{aligned}$$

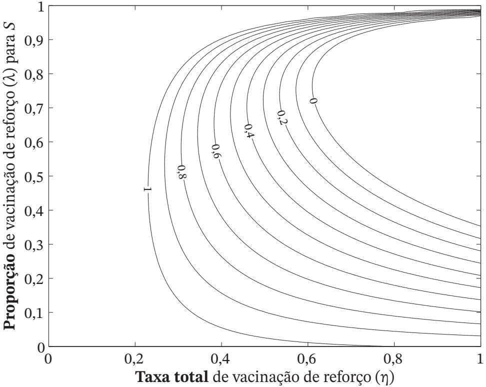
Controle de epidemias

Vacinas imperfeitas e reforço

- Veja que esse limite reduz para $p_c = 1 - 1/R_0$ para uma vacina perfeita $(\alpha = 1,\ \delta = 0)$.
- A implicação mais importante deste resultado é que a **erradicação pode ser impossível de alcançar** uma vez que R_0 seja maior que 2.
- Considere o caso otimista em que a vacina pediátrica fornece **imunidade perfeita** à infecção $(\alpha = 1)$, mas onde a proteção diminui com o tempo $(\delta > 0)$.
- Neste cenário, a equação (5) significa que a **proporção crítica da população** necessária para ser vacinada torna-se maior que 1 $(p_c \geq 1)$, a menos que a razão entre a expectativa de vida e o período de proteção $((\mu + \delta)/\mu)$ seja menor que $R_0/\left(R_0 - 1\right)$.
- Como resultado, para um patógeno com $R_0 = 3$ efetivo, esse resultado significa efetivamente que a **erradicação requer** que o período de proteção dure pelo menos $2/3$ a duração da vida.
- **Daí vem a necessidade de vacinação de reforço!**

Controle de epidemias
Vacinas imperfeitas e reforço

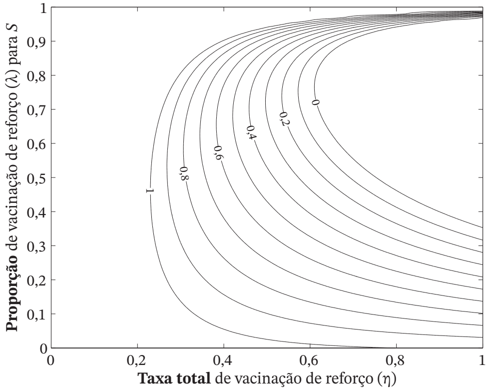
- Agora introduzimos um novo parâmetro η como a **taxa de administração total do reforço**, e vamos tomar $\xi = \lambda\eta$ e $\rho = (1-\lambda)\eta$, onde $0 \leq \lambda \leq 1$.



- A figura mostra os gráficos de contorno para vários valores de cobertura vacinal pediátrica crítica, p_c, relacionando a **taxa total de vacinação de reforço**, η, e a **proporção de vacinação de reforço** administrada a indivíduos não vacinados, λ.
- Essas duas quantidades podem ser relacionadas àquelas na equação (3) como $\xi = \lambda\eta$ e $\rho = (1-\lambda)\eta$.
- Os valores críticos de p são encontrados definindo r_0 na equação (4) para um.
- Os valores dos demais parâmetros são: $1/\mu = 50$ anos, $1/\delta = 20$ anos, $\alpha = 0{,}95$ e $1/\gamma = 14$ dias.

Controle de epidemias
Vacinas imperfeitas e reforço

- Observe que alterar λ mas manter η constante **não implica a vacinação de um número constante de indivíduos**, mas um esforço de vacinação constante dividido entre as duas classes (S e S_v).



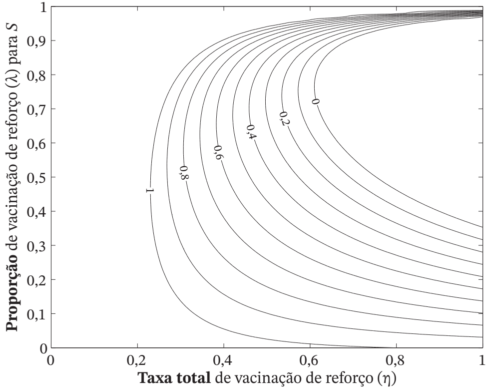
- Seja $p_c(\eta, \lambda)$ a curva na qual $r_0 \equiv 1$ e, portanto, o **nível mínimo de vacinação** pediátrica necessária para **erradicar** a infecção.

- Para cada p_c, há um valor crítico η_p (correspondente a uma tangente vertical a p_c) tal que o controle da doença **não é viável** se $\eta < \eta_p$.

- No entanto, para $\eta > \eta_p$, existe uma faixa de λ para a qual $r_0 < 1$ e a doença **podem ser erradicadas**.

- A **diminuição da cobertura vacinal** pediátrica p faz com que a faixa viável de λ diminua, com o limite inferior da faixa apresentando a maior mudança.

Controle de epidemias
Vacinas imperfeitas e reforço



- Para **coberturas vacinais relativamente baixas** (p), um programa de reforço pode falhar no controle da doença se for direcionado principalmente a indivíduos vacinados primários (λ é muito baixo).
- A mesma conclusão pode ser obtida quando λ é **muito alto** e o reforço funciona principalmente como vacinação primária.
- Mais importante, a probabilidade de falha de um programa de reforço **aumenta à medida que** a cobertura vacinal pediátrica p diminui, levando a uma faixa mais restrita de λ para o controle da doença.
- Isso destaca o papel significativo que a **cobertura primária** desempenha na garantia de um programa de reforço bem-sucedido.