Modelo com demografia e dinâmicas oscilatórias

Modelos Compartimentais em Epidemiologia e Inferência Bayesiana

Gustavo Libotte e Regina Almeida

07 de fevereiro de 2022

Modelo *SIR* com demografia
Introdução

- Na última aula, apresentamos o arcabouço básico para o modelo *SIR* dado a suposição de que a escala de tempo de propagação da doença é **suficientemente rápida** para não ser afetada pelos nascimentos e mortes da população.
- Se estivermos interessados em explorar a **persistência a longo prazo** e a **dinâmica endêmica** de uma doença infecciosa, então claramente os processos demográficos serão importantes.
- Em particular, o aspecto mais importante necessário para a endemicidade em uma população é o **influxo de novos suscetíveis através dos nascimentos**.
- A maneira mais simples e comum de introduzir a demografia no modelo *SIR* é assumir que há uma "**expectativa de vida**" natural do hospedeiro, $1/\mu$ anos.
- Então, a taxa em que indivíduos (em qualquer classe epidemiológica) sofrem **mortalidade natural** é dada por μ.
- É importante ressaltar que esse fator é **independente da doença** e não se destina a refletir a patogenicidade do agente infeccioso.

Modelo *SIR* com demografia
Estrutura do modelo

- Historicamente, assumiu-se que μ também representa a **taxa bruta de natalidade da população**, garantindo assim que o tamanho total da população não muda ao longo do tempo,
$$\left(\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t} + \frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t} + \frac{\mathrm{d}R}{\mathrm{d}t} = 0\right) .$$
- Juntando todas essas suposições, obtemos o modelo *SIR* considerando a demografia populacional:
$$\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t} = \mu - \beta S I - \mu S,$$
$$\frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t} = \beta S I - \gamma I - \mu I,$$
$$\frac{\mathrm{d}R}{\mathrm{d}t} = \gamma I - \mu R .$$
- Observe que para muitas doenças, como o sarampo, os recém-nascidos **podem ter imunidade passiva** derivada da transferência placentária de anticorpos maternos (se a mãe teve infecção ou foi vacinada).

Modelo *SIR* com demografia
Número básico de reprodução

- Antes de prosseguir, é útil estabelecer a expressão para R_0 neste modelo. Para isso, vamos examinar a equação
$$\frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t} = \beta S I - \gamma I - \mu I \, .$$
- O parâmetro β representa a taxa de transmissão, e **os termos negativos na equação** nos dizem que cada indivíduo infeccioso gasta em média $1/\left(\gamma + \mu\right)$ unidades de tempo nesta classe.
- O período infeccioso é efetivamente **reduzido** devido a alguns indivíduos que morrem enquanto infecciosos.
- Portanto, se assumirmos que toda a população é inicialmente suscetível $\left(S(0) = 1\right)$, então o **número médio de novas infecções por indivíduo infeccioso** é determinado pela taxa de transmissão multiplicada pelo período infeccioso:
$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} \, .$$
- Esse valor geralmente é semelhante, mas **sempre menor** que R_0 para uma população fechada porque a taxa de mortalidade natural reduz o tempo médio em que um indivíduo é infeccioso.

Modelo *SIR* com demografia
Estado de equilíbrio

- A inclusão da dinâmica demográfica do hospedeiro pode permitir que uma doença **persista** em uma população a **longo prazo**.
- Uma das maneiras mais úteis de pensar sobre o que pode acontecer eventualmente é explorar quando o sistema está em **equilíbrio**, com

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dR}{dt} = 0 \, .$$

- Portanto, definimos cada equação no sistema para **zero** e calculamos os valores das variáveis (agora denotadas por S^*, I^* e R^*) que satisfaçam essa condição.
- O equilíbrio livre de doenças é o cenário em que o **patógeno sofreu extinção** e, a longo prazo, todos na população são suscetíveis.
- Matematicamente, esse estado é expresso como $(S^*, I^*, R^*) = (1, 0, 0)$.

Modelo *SIR* com demografia
Estado de equilíbrio

- Estabelecer o equilíbrio endêmico requer um pouco mais de trabalho. Começamos definindo a equação para os **infecciosos para zero**:
$$\beta SI - (\gamma + \mu)I = 0 \ .$$
Depois de fatorar para I, temos
$$I(\beta S - (\gamma + \mu)) = 0 \ ,$$
que é satisfeito sempre que $I^* = 0$ ou $S^* = (\gamma + \mu) \,/ \beta$.
- A primeira condição é o equilíbrio livre de doença, então nos concentramos na **segunda**.
- A quantidade no lado direito da igualdade deve parecer familiar: é o **inverso** de R_0. Isso leva a um resultado importante.

Equilíbrio endêmico do modelo *SIR* com demografia

No modelo *SIR* com nascimentos e óbitos, o equilíbrio endêmico é caracterizado pela fração de suscetíveis na população sendo o **inverso** de R_0.

Modelo *SIR* com demografia
Estado de equilíbrio

- Tendo estabelecido que $S^* = 1/R_0$, substituímos isso na equação
$$\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t} = \mu - \beta SI - \mu S$$
e resolvemos para I^*, tal que
$$I^* = \frac{\mu}{\gamma}\left(1 - \frac{1}{R_0}\right) = \frac{\mu}{\beta}\left(R_0 - 1\right) \ . \tag{1}$$
- Uma **condição universal** para variáveis populacionais é que elas não podem ser negativas. Portanto, o equilíbrio endêmico é **biologicamente viável apenas se** $R_0 > 1$, o que concorda com nossas ideias anteriores sobre quando uma epidemia é possível.
- Agora, utilizando $S^* + I^* + R^* = 1$, podemos obter uma expressão para R^*. O **equilíbrio endêmico** é, portanto, dado por:
$$\left(S^*, I^*, R^*\right) = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta}\left(R_0 - 1\right), 1 - \frac{1}{R_0} - \frac{\mu}{\beta}\left(R_0 - 1\right)\right) \ .$$

Modelo *SIR* com demografia
Propriedades de estabilidade

- Até agora, derivamos expressões para os **pontos de equilíbrio endêmicos e livres de doença** do sistema *SIR*, e as restrições sobre os valores dos parâmetros para que esses equilíbrios sejam **biologicamente significativos**.

- Agora gostaríamos de saber qual a **probabilidade** de observá-los. Em termos matemáticos, isso exige uma "análise de estabilidade" de cada ponto de equilíbrio.

- Isso forneceria condições sobre os valores dos parâmetros necessários para que o equilíbrio seja (assintoticamente) **estável a pequenas perturbações**.

- Embora estejamos agora preocupados especificamente com o modelo *SIR*, a descrição dos conceitos será bastante **geral** e poderá ser aplicada a uma variedade de modelos.

- Suponha que temos n variáveis de interesse, $N_i (i = 1, 2, \ldots n)$. A dinâmica do sistema é governada por n equações diferenciais ordinárias (EDOs) acopladas (no modelo *SIR*, n é três):

$$\frac{dN_i}{dt} = f_i\left(N_1, N_2, \ldots, N_n\right), \quad i = 1, 2, \ldots, n \tag{2}$$

Modelo *SIR* com demografia
Propriedades de estabilidade

- Para explorar a dinâmica de equilíbrio, devemos primeiro determinar o **estado de equilíbrio do sistema** (ou estados).

- Isso é feito definindo as equações (2) para **zero** e obtendo as **soluções** $N_1^*, N_2^*, \ldots, N_n^*$—observando que podem existir várias soluções.

- Sabemos que, se o sistema estiver em equilíbrio, ele permanecerá em equilíbrio (por definição). Mas o que acontece quando o sistema é (inevitavelmente) **perturbado** por esse estado?

- No jargão matemático, estamos interessados em determinar as consequências de pequenas perturbações no estado de equilíbrio. Isso é feito substituindo-se $N_i = N_i^* + \epsilon_i$ nas equações (2) e explorando o crescimento ou declínio dos termos de perturbação, ϵ_i, ao longo do tempo.

- Em qualquer caso específico, podemos realizar cada uma dessas etapas, mas existe uma metodologia mais genérica.

Modelo *SIR* com demografia
Propriedades de estabilidade

- Para um sistema de n EDOs, haverá n autovalores e a estabilidade é garantida se a **parte real de todos os autovalores for menor que zero**—esses autovalores geralmente são números complexos.
- A matriz Jacobiana do nosso problema é dada por

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} \dfrac{\partial f_1^*}{\partial N_1} & \dfrac{\partial f_1^*}{\partial N_2} & \cdots & \dfrac{\partial f_1^*}{\partial N_n} \\ \dfrac{\partial f_2^*}{\partial N_1} & \dfrac{\partial f_2^*}{\partial N_2} & \cdots & \dfrac{\partial f_2^*}{\partial N_n} \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ \dfrac{\partial f_n^*}{\partial N_1} & \dfrac{\partial f_n^*}{\partial N_2} & \cdots & \dfrac{\partial f_n^*}{\partial N_n} \end{pmatrix}.$$

- Os termos f_i^* referem-se às funções $f_i\left(N_1, N_2, \ldots, N_n\right)$ calculadas no equilíbrio, ou seja, tomando $f_i\left(N_1^*, N_2^*, \ldots, N_n^*\right)$.
- Os autovalores Λ_i $(i = 1, 2, \ldots, n)$ são as soluções de $\det\left(\mathbf{J} - \Lambda\mathbf{I}\right) = 0$, onde $\mathbf{I}$ é a matriz identidade.

Modelo *SIR* com demografia
Propriedades de estabilidade

- Vamos demonstrar essas ideias aplicando-as ao sistema de equações *SIR*.

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} -\beta I^* - \mu & -\beta S^* & 0 \\ \beta I^* & \beta S^* - (\mu + \gamma) & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

- Para obter o **polinômio característico**, subtraímos Λ dos elementos da diagonal principal e calculamos o determinante:

$$(\beta I^* - \mu - \Lambda)\,(\beta S^* - (\mu + \gamma) - \Lambda)\,(-\mu - \Lambda) + (\beta I^*)\,(\beta S^*)\,(-\mu - \Lambda) = 0 \tag{3}$$

- Observe que $(-\mu - \Lambda)$ pode ser **fatorado** imediatamente, dando um autovalor $(\Lambda_1 = -\mu)$ que é **negativo**. As duas soluções restantes $\Lambda_{2,3}$ são encontradas resolvendo a seguinte equação quadrática:

$$(\beta I^* - \mu - \Lambda)\,(\beta S^* - (\mu + \gamma) - \Lambda) + \beta I^* \beta S^* = 0$$

Modelo *SIR* com demografia
Propriedades de estabilidade

- Consideremos primeiro o equilíbrio livre de doença. Se fizermos as substituições apropriadas ($S^* = 1$ e $I^* = 0$), temos
$$(-\mu - \Lambda)(\beta - (\mu + \gamma) - \Lambda) = 0\,,$$
o que claramente tem duas soluções, $\Lambda_2 = -\mu$ e $\Lambda_3 = \beta - (\mu + \gamma)$.
- Para que esse equilíbrio seja **estável**, precisamos garantir que todos os **autovalores sejam negativos**, portanto, o critério de estabilidade se torna $\beta < \mu + \gamma$, que se traduz em garantir $R_0 < 1$.
- Para explorar o equilíbrio endêmico, novamente substituímos as expressões para S^* e I^* na equação (3) e exploramos a **condição necessária** para que os dois autovalores restantes sejam negativos.
- Depois de fazer algumas simplificações, chegamos à seguinte equação quadrática,
$$\Lambda^2 + \mu R_0 \Lambda + (\mu + \gamma)\mu\,(R_0 - 1) = 0\,,$$
cujas soluções podem ser obtidas por
$$\Lambda_{2,3} = -\frac{\mu R_0}{2} \pm \frac{\sqrt{(\mu R_0)^2 - \frac{4}{AG}}}{2}\,,$$
onde o termo $A = 1/\mu\,(R_0 - 1)$ denota a **idade média na infecção** e $G = 1/\,(\mu + \gamma)$ determina o **período típico de infectividade** de um hospedeiro.

Modelo *SIR* com demografia
Propriedades de estabilidade

- Para progredir ainda mais com esta equação, notamos que muitas vezes $(\mu R_0)^2$ é **pequeno o suficiente** para ser ignorado e, portanto, podemos aproximar as soluções acima para

$$\Lambda_{2,3} \approx -\frac{\mu R_0}{2} \pm \frac{i}{\sqrt{AG}},$$

  onde $i = \sqrt{-1}$. Portanto, o equilíbrio endêmico só é **viável** quando R_0 é maior que um, mas é sempre estável.

- O fato de que os autovalores maiores ("**dominantes**") são **conjugados complexos** (eles são da forma $\Lambda_{2,3} = x \pm iy$) nos diz que o equilíbrio é alcançado via **dinâmica oscilatória**.

- O período dessas oscilações amortecidas, T, é determinado pelo **inverso da parte complexa dos autovalores multiplicados por** 2π:

$$T \sim 2\pi\sqrt{AG}\,. \tag{4}$$

Modelo *SIR* com demografia
Propriedades de estabilidade

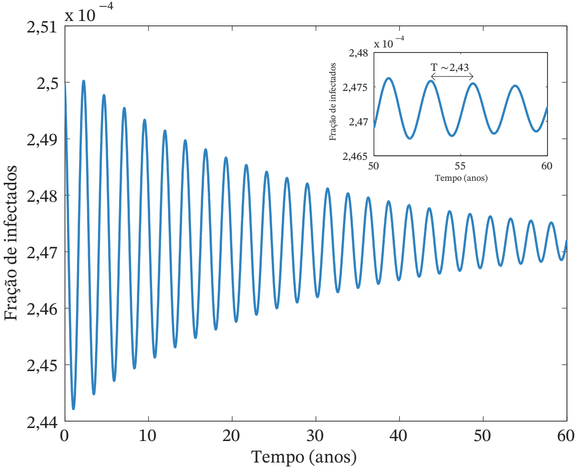
- Quando esta técnica é aplicada aos nossos dois estados de equilíbrio, descobrimos que para o **equilíbrio endêmico ser estável**, R_0 deve ser maior que um, caso contrário o equilíbrio livre de doença é estável.
- Isso faz sentido porque o patógeno **não pode invadir** se cada hospedeiro infectado transmitir a infecção para menos de um outro hospedeiro (ou seja, $R_0 < 1$).
- No entanto, se números sucessivamente maiores forem infectados $(R_0 > 1)$, então o "complemento" da porção suscetível pela reprodução garante a **persistência da doença a longo prazo**.

Estabilidade do estado de equilíbrio endêmico

No modelo *SIR* com nascimentos e óbitos, o **equilíbrio endêmico** é estável se $R_0 > 1$, caso contrário o estado de equilíbrio livre de doença é estável.

- Uma questão importante para qualquer sistema dinâmico diz respeito à **maneira pela qual um equilíbrio estável é eventualmente aproximado**.
- **As trajetórias sofrem oscilações à medida que se aproximam do estado de equilíbrio ou tendem a atingir o estado estacionário suavemente?**

Modelo *SIR* com demografia
Propriedades de estabilidade

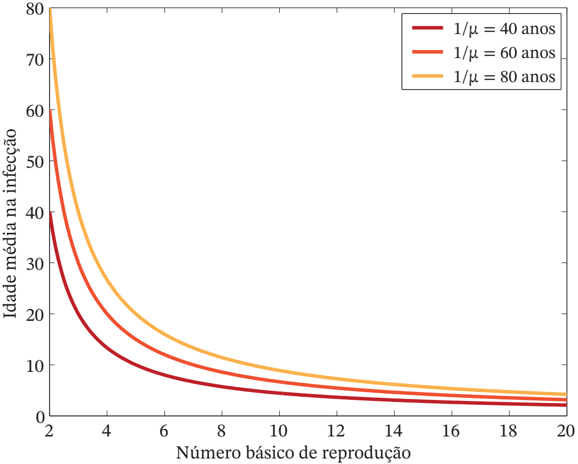


- As oscilações amortecidas do modelo *SIR*. A figura principal mostra como a fração de infectantes oscila com amplitude decrescente à medida que se estabiliza em direção ao equilíbrio.
- A inserção mostra uma fatia da série temporal com o período de flutuações como previsto pela equação (4).
- A figura é criada assumindo $1/\mu = 70$ anos, $\beta = 520$ por ano e $1/\gamma = 7$ dias, dando $R_0 = 10$.
- As condições iniciais são $S(0) = 0{,}1$ e $I(0) = 2{,}5 \times 10^{-4}$.

Modelo *SIR* com demografia
Idade média na infecção

- Ao lidar com doenças infecciosas no mundo real, um importante indicador de prevalência é a **idade média do hospedeiro na infecção**, A.
- Como calculamos a **idade média em que os suscetíveis são infectados**, especialmente considerando um modelo não estruturado por idade?
- Podemos abordar essa questão tomando a equação
$$\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t} = \mu - \beta S I - \mu S$$
no equilíbrio e calculando o tempo médio que um indivíduo permanece suscetível, isto é, **o tempo médio desde o nascimento** (ou perda de imunidade materna) **até a infecção**.
- Ignorando o pequeno termo de mortalidade independente da doença, o período médio gasto na classe suscetível é aproximado pelo **inverso da força de infecção**, ou seja, $1/\beta I^*$.
- Ao substituir I^* da equação (1), obtemos uma expressão para a **idade média na infecção**:
$$A \approx \frac{1}{\mu\left(R_0 - 1\right)}.$$

Modelo *SIR* com demografia
Idade média na infecção



- Esta equação pode ser reformulada como $R_0 - 1 \approx L/A$, onde L é a **expectativa de vida do hospedeiro**.
- Esse resultado é historicamente muito importante no estabelecimento de uma **ligação robusta entre** os parâmetros do modelo e as quantidades de nível populacional, como L e A.
- A **idade média da (primeira) infecção** é igual à expectativa de vida média de um indivíduo dividida por $R_0 - 1$.