

MODELOS SEM IMUNIDADE E COM PERÍODO LATENTE

Modelos Compartimentais em Epidemiologia e
Inferência Bayesiana

Gustavo Libotte e Regina Almeida

09 de fevereiro de 2022

Mortalidade induzida por infecção



- ▶ Os modelos descritos nas aulas anteriores assumiram implicitamente que a infecção é essencialmente **benigna**.
- ▶ A transmissão resulta em um período de doença, que é seguido por **recuperação** e **imunidade vitalícia**.
- ▶ Esse cenário é razoável para infecções amplamente inofensivas, como **resfriado comum** ou **víru-cela**.
- ▶ No entanto, inúmeras doenças infecciosas estão associadas a um risco substancial de **mortalidade**. Exemplos incluem malária, sarampo, coqueluche, SARS, dengue, entre outros.
- ▶ Como exploramos as consequências da mortalidade induzida por infecção? Especificamente, como incorporamos uma **probabilidade de mortalidade** nas equações *SIR*?
- ▶ É razoável pensar na probabilidade, ρ , de um indivíduo da classe *I* morrer da infecção **antes de se recuperar ou morrer de causas naturais**.

Mortalidade induzida por infecção

- Matematicamente, isso se traduz na seguinte equação:

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - (\gamma + \mu)I - \frac{\rho}{1-\rho}(\gamma + \mu)I$$

- ρ representa a **probabilidade per capita** de morrer da infecção, com $0 \leq \rho < 1$ (a equação S permanece como antes).
- Portanto, para converter isso em uma taxa de mortalidade, devemos definir $m = \frac{\rho}{1-\rho}(\gamma + \mu)$.
- Esta equação para a dinâmica da infecção pode ser arrumada para dar

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - (\gamma + \mu)I - \frac{\rho}{1-\rho}(\gamma + \mu)I$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - (\gamma + \mu)I - mI$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \frac{(\gamma + \mu)}{1-\rho}I.$$

- Observe que à medida que ρ se aproxima de um, novos infectados morrem **quase instantaneamente** e R_0 cai para zero.

Mortalidade induzida por infecção



- ▶ Como a infecção remove ativamente os indivíduos da população, não podemos mais supor implicitamente que o **tamanho da população é fixo**.
- ▶ A mortalidade induzida pela doença pode levar a um tamanho populacional **cada vez menor**.
- ▶ Uma maneira de contornar isso é incorporar uma taxa de natalidade fixa (ν) na equação dos suscetíveis, independente do tamanho da população:

$$\frac{dS}{dt} = \nu - \beta SI - \mu S$$

- ▶ No entanto, o fato de o tamanho da população N poder **variar** significa que precisamos considerar o termo de transmissão βSI com **cautela**.
- ▶ Mesmo que a transmissão dependente de densidade ou frequência fosse assumida, o termo N era constante e poderia ser absorvido **redimensionando** o tamanho da população ou redimensionando a taxa de transmissão β .
- ▶ No entanto, como N agora é **variável**, isso não é mais possível e a escolha do mecanismo de transmissão pode **afetar profundamente a dinâmica**.

Mortalidade induzida por infecção



- ▶ Para transmissão dependente de densidade (pseudo ação de massa), por exemplo, consideramos especificamente o caso em que, à medida que o tamanho total da população N diminui, devido à **mortalidade** induzida pela doença, há uma **interação reduzida** entre os hospedeiros.
- ▶ Nesta formulação dependente da densidade, a taxa na qual **novos casos** são produzidos é βXY , que escala linearmente com o número de suscetíveis e o número de indivíduos infectados.
- ▶ Começamos considerando os valores de ν e μ e a dinâmica do **estado livre de doença**.
- ▶ Na **ausência de doença**, descobrimos que

$$\frac{dN}{dt} = \nu - \mu N \quad \Rightarrow \quad N \rightarrow \frac{\nu}{\mu}$$

- ▶ Podemos agora repetir os tipos de análises que foram realizadas no modelo *SIR* generalizado.
- ▶ O sistema possui dois pontos de equilíbrio: um endêmico (X^*, Y^*, Z^*) e um livre de doença $(\nu/\mu, 0, 0)$.

Mortalidade induzida por infecção

- ▶ Simplificando os cálculos, temos:

$$X^* = \frac{\mu + \gamma}{\beta(1 - \rho)} = \frac{\nu}{\mu R_0}$$

$$Y^* = \frac{\mu}{\beta} (R_0 - 1)$$

$$Z^* = \frac{\gamma}{\beta} (R_0 - 1)$$

$$\Rightarrow N^* = \frac{\nu}{\mu R_0} [1 + (1 - \rho) (R_0 - 1)] ,$$

- ▶ onde o número básico de reprodução $R_0 = \beta(1 - \rho)\nu / (\mu + \gamma)\mu$.
- ▶ O número básico de reprodução contém um **termo de correção** $(1 - \rho)$ que leva em conta o período reduzido de infectividade devido à mortalidade induzida por doença, bem como um termo que leva em conta o tamanho da população no equilíbrio livre de doença.
- ▶ A condição necessária para garantir a viabilidade do equilíbrio endêmico (e, portanto, a instabilidade do estado estável livre de doença) é encontrada garantindo $Y^* > 0$, que se traduz em $R_0 > 1$, como vimos anteriormente.

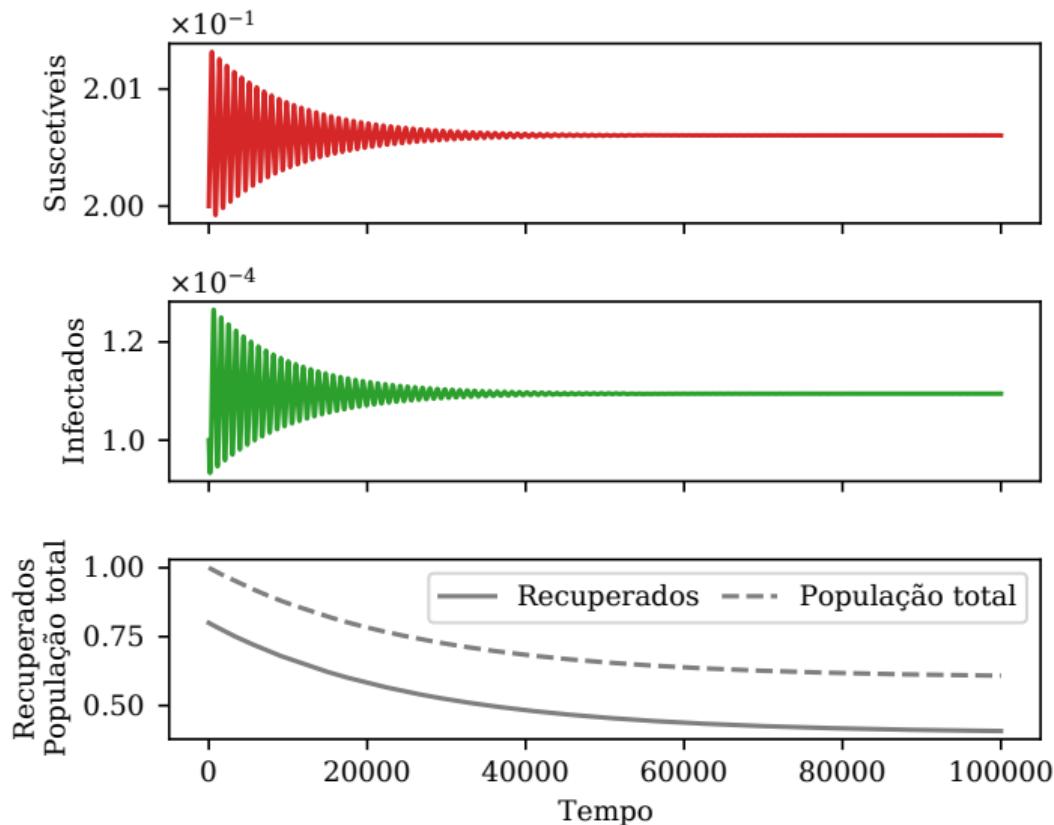
Mortalidade induzida por infecção

- ▶ Isso significa que se $\rho > 0$, então o patógeno tem que ter uma **taxa de transmissão mais alta por unidade de período infeccioso** $\left(\frac{\beta}{\mu+\gamma}\right)$ para permanecer endêmica, em comparação com uma doença infecciosa semelhante que é benigna.
- ▶ Isso é devido ao fato de que o período infeccioso efetivo é **reduzido** pela mortalidade induzida pela doença.

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= \nu - \beta XY - \mu X \\ \frac{dY}{dt} &= \beta XY - \frac{\gamma + \mu}{1 - \rho} Y \\ \frac{dZ}{dt} &= \gamma Y - \mu Z\end{aligned}$$

ρ	Probabilidade de um indivíduo infectado morrer da doença antes de se recuperar.	0,5
μ	Taxa de mortalidade per capita por causas naturais.	$1/(70 \times 365)$
ν	Taxa de natalidade no nível da população.	$1/(70 \times 365)$
β	Taxa de transmissão.	520/365
γ	Taxa de remoção ou recuperação.	1/7
$X(0)$	Número inicial ou densidade de indivíduos suscetíveis.	0,2
$Y(0)$	Número inicial ou densidade de indivíduos infeciosos.	10^{-4}

Mortalidade induzida por infecção



Mortalidade induzida por infecção

Infecções fatais

- ▶ Os modelos anteriores representam casos em que a infecção **nem sempre é letal**.
- ▶ Existem, no entanto, numerosos exemplos de patógenos de animais e plantas que são **sempre fatais**, como Doença Hemorrágica do Coelho e Gripe Aviária Altamente Patogênica (H5N1).
- ▶ Nesta situação, podemos simplificar as equações *SIR* **removendo a classe de recuperados**, o que leva a uma família de modelos conhecidos como modelos *SI*.
- ▶ Suponha que os infectados permaneçam infecciosos por um período médio de tempo ($1/\gamma$), após o qual **sucumbem à infecção**.
- ▶ Assumindo transmissão dependente da frequência, as equações que descrevem o modelo *SI* são simplesmente:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= v - \beta XY/N - \mu X \\ \frac{dY}{dt} &= \beta XY/N - (\gamma + \mu)Y.\end{aligned}$$

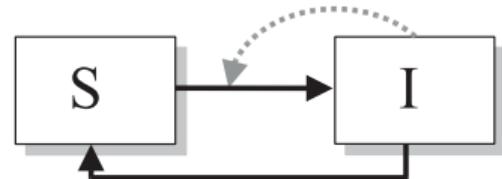
- ▶ O equilíbrio endêmico, onde $X^* = v / (\beta - \gamma)$ e $Y^* = v(\beta - \gamma - \mu) / (\beta - \gamma)(\gamma + \mu)$, é viável desde que $R_0 = \beta / (\mu + \gamma) > 1$ e é sempre localmente estável.

Ausência de imunidade permanente

- ▶ Os modelos *SI* e *SIR* capturam a dinâmica de infecções agudas que **matam ou conferem imunidade vitalícia** uma vez recuperadas.
- ▶ No entanto, inúmeras doenças infecciosas não conferem imunidade duradoura, como rotavírus, infecções sexualmente transmissíveis e muitas infecções bacterianas.
- ▶ Para essas doenças, um indivíduo pode ser **infectado várias vezes ao longo de sua vida**, sem imunidade aparente.
- ▶ Vamos nos concentrar nessa classe de modelos, chamada *SIS*, porque a recuperação da infecção é seguida por um **retorno instantâneo** à classe de suscetíveis.
- ▶ Simplesmente, esses modelos *SIS* são descritos por um par de equações diferenciais ordinárias acopladas:

$$\frac{dS}{dt} = \gamma I - \beta IS$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I$$



O fato de que o nível da doença infecciosa influencia a taxa na qual um indivíduo suscetível se move para a classe infectada é mostrado pela seta cinza pontilhada.

Ausência de imunidade permanente



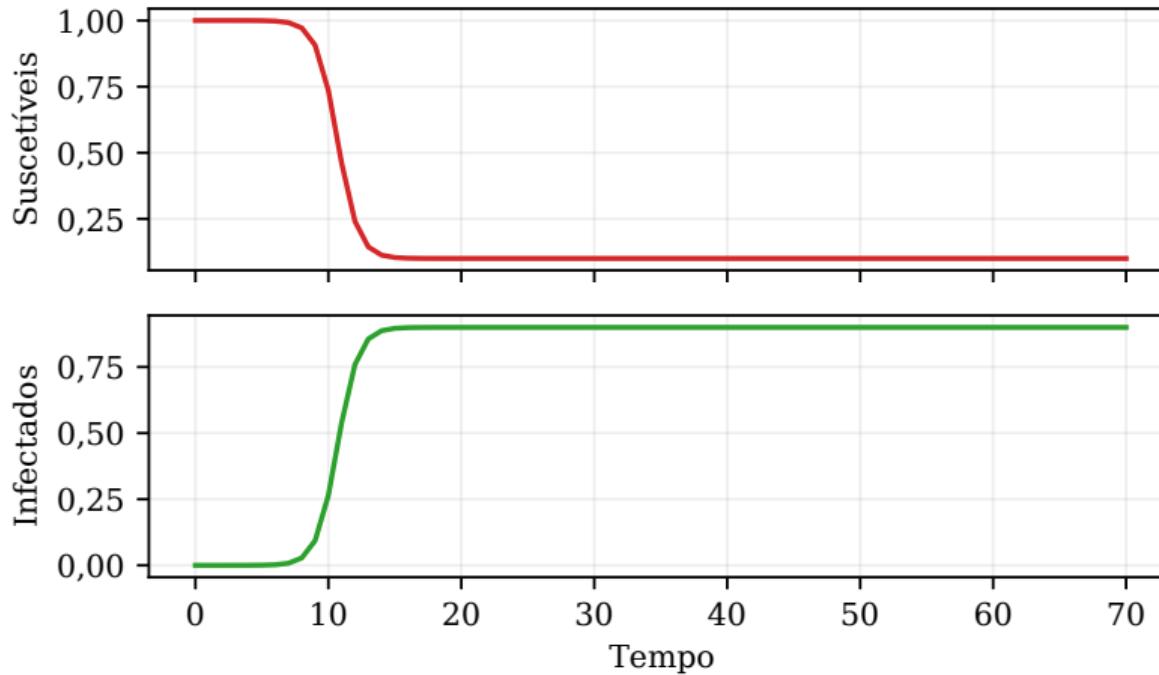
- ▶ Os parâmetros são análogos ao modelo *SIR*, mas respeitando $S + I = 1$. Neste caso particular, a demografia (nascimentos e mortes) foi **ignorada**.
- ▶ Apesar dessa falta de nascimentos de indivíduos suscetíveis, a doença ainda pode persistir porque a recuperação de indivíduos infectados **realimenta** a classe de suscetíveis.
- ▶ Podemos, portanto, substituir $S = 1 - I$ na equação $dI/dt = \beta SI - \gamma I$ e simplificar para obter

$$\frac{dI}{dt} = (\beta - \beta I - \gamma)I = \beta I ((1 - 1/R_0) - I)$$

- ▶ O número de equilíbrio de infectantes nesta população é obtido definindo a equação anterior para zero e resolvendo para I^* .
- ▶ Isso dá $I^* = (1 - 1/R_0)$, portanto, novamente $S^* = 1/R_0$, e o equilíbrio será estável desde que $R_0 > 1$, onde $R_0 = \beta/\gamma$.
- ▶ Para esta classe de modelo, a convergência ao equilíbrio é **monotônica sem comportamento oscilatório**.

Ausência de imunidade permanente

Exemplo



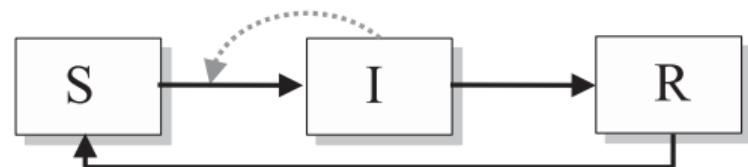
Imunidade decrescente

- ▶ Os modelos *SIR* e *SIS* são dois extremos comportamentais em que a imunidade é **vitalícia** ou simplesmente **não ocorre**.
- ▶ Uma **suposição intermediária** é que a imunidade dura por um período limitado antes de diminuir, de modo que o indivíduo seja **novamente suscetível**.
- ▶ Isso se traduz no seguinte modelo:

$$\frac{dS}{dt} = \mu + wR - \beta SI - \mu S$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \mu I$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - wR - \mu R,$$



- ▶ O parâmetro w é a **taxa na qual a imunidade é perdida** e os indivíduos recuperados passam para a classe suscetível.
- ▶ Não surpreendentemente, a dinâmica deste modelo fornece uma transição suave entre o *framework SIR* (quando $w = 0$) e o modelo *SIS* (quando $w \rightarrow \infty$).

Imunidade decrescente

- ▶ Como antes, $R_0 = \frac{\beta}{\gamma+\mu}$ e exigimos $R_0 > 1$ para obter uma **solução endêmica estável** plausível.
- ▶ Mais uma vez, é possível obter o amortecimento oscilatório em direção ao equilíbrio endêmico observado no modelo *SIR*; o período dessas oscilações é dado por:

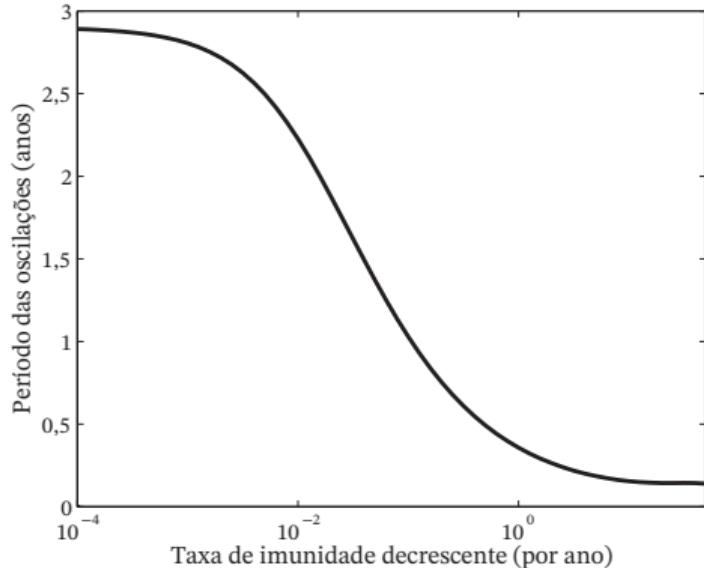
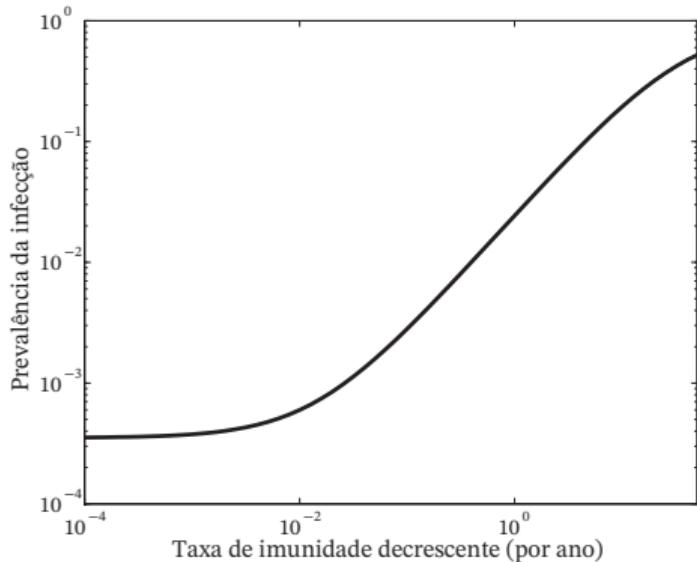
$$T = \frac{4\pi}{\sqrt{4(R_0 - 1) \frac{1}{G_I} \frac{1}{G_R} - \left(\frac{1}{G_R} - \frac{1}{A}\right)^2}}$$

onde $A = (w + \mu + \gamma) / (w + \mu)(\beta - \gamma - \mu)$ é novamente a **idade média na primeira infecção**, enquanto $G_I = 1 // (\gamma + \mu)$ é o **tempo médio gasto na classe infecciosa**, e $G_R = 1 / (w + \mu)$ é o **tempo médio gasto na classe recuperada**.

- ▶ A Figura a seguir mostra os efeitos dramáticos da mudança do **nível de imunidade decrescente**.
- ▶ À medida que o período de imunidade ($1/w$) é reduzido (e a dinâmica se assemelha mais à do modelo *SIS*), observamos um **aumento na prevalência de doenças infecciosas** juntamente com uma **queda acentuada no período das oscilações amortecidas**.

Imunidade decrescente

Exemplo



Efeitos da diminuição da imunidade sobre a prevalência de infecção de equilíbrio (gráfico à esquerda) e o período das oscilações amortecidas (gráfico à direita). ($R_0 = 10$, $1/\mu = 70$ anos e $1/\gamma = 10$ dias.)

Modelo com período latente

- ▶ O processo de transmissão geralmente ocorre devido a uma **inoculação inicial** com um número muito pequeno de unidades patogênicas.
- ▶ Segue-se então um período de tempo durante o qual o **patógeno se reproduz rapidamente** dentro do hospedeiro, relativamente incontestado pelo sistema imunológico.
- ▶ Durante este estágio, a abundância do patógeno é **muito baixa para transmissão ativa** para outros hospedeiros suscetíveis, e ainda assim o patógeno está presente.
- ▶ Assim, o hospedeiro não pode ser classificado como suscetível, infeccioso ou recuperado; precisamos introduzir uma nova categoria para esses indivíduos **infectados, mas ainda não infecciosos**.
- ▶ Esses indivíduos são denominados **expostos** e são representados pela variável E nos modelos *SEIR*.
- ▶ Assumindo que a **duração média do período latente** é dada por $1/\sigma$, as equações *SEIR* são:

$$\frac{dS}{dt} = \mu - (\beta I + \mu)S,$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta SI - (\mu + \sigma)E,$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - (\mu + \gamma)I,$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R.$$

Modelo com período latente

- ▶ Como antes, assumimos $S + E + I + R = 1$ e, portanto, a equação de é **redundante**.
- ▶ A adição de um período latente é essencialmente semelhante à introdução de um **pequeno atraso no sistema** e podemos esperar que esse recurso possa desestabilizar e desacelerar o sistema.
- ▶ Como demonstraremos, as propriedades dinâmicas do modelo *SEIR* são **qualitativamente semelhantes** às do sistema *SIR*.
- ▶ Assim como nos modelos de doenças anteriores, o modelo *SEIR* também possui soluções de **equilíbrio endêmico** (S^*, E^*, I^*, R^*) e **livre de doença** ($1, 0, 0, 0$).
- ▶ Como de costume, o ponto fixo endêmico é de maior interesse e é dado por

$$S^* = \frac{(\mu + \gamma)(\mu + \sigma)}{\beta\sigma} = \frac{1}{R_0}$$

$$E^* = \frac{\mu(\mu + \gamma)}{\beta\sigma} (R_0 - 1)$$

$$I^* = \frac{\mu}{\beta} (R_0 - 1)$$

com $R^* = 1 - S^* + E^* + I^*$.

Modelo com período latente



- ▶ A expressão para R_0 agora é um pouco diferente, devido à morte de alguns indivíduos da classe exposta que **não contribuem para a cadeia de transmissão**.
- ▶ No entanto, essa diferença é muitas vezes insignificante porque normalmente $\sigma / (\mu + \sigma) \sim 1$ como o período latente é muito menor que o tempo de vida esperado.
- ▶ Se o período latente for **infinitesimalmente pequeno** (ou seja, $\sigma \rightarrow \infty$), então recuperamos a mesma expressão para R_0 que para o modelo *SIR* ($R_0 = \beta / (\gamma + \mu)$).

Diferença entre os modelos *SIR* e *SEIR*

Embora os modelos *SIR* e *SEIR* se comportem de forma semelhante no equilíbrio (quando os parâmetros são adequadamente reescalados), o modelo *SEIR* apresenta uma **taxa de crescimento mais lenta** após a invasão do patógeno devido à necessidade de os indivíduos passarem pela classe exposta antes de poderem contribuir ao processo de transmissão.

Modelo com período latente

Exemplo

