

MODELO PARA INFECÇÕES CRÔNICAS E PARA POPULAÇÕES HETEROGÊNEAS

Modelos Compartmentais em Epidemiologia e
Inferência Bayesiana

Gustavo Libotte e Regina Almeida

11 de fevereiro de 2022

Infecções com estado portador



- ▶ Embora os paradigmas dos modelos *SIR* e *SEIR* sejam uma boa aproximação das características epidemiológicas de muitas doenças infecciosas, como sarampo ou gripe, outras infecções têm uma história natural mais **complexa**.
- ▶ Como exemplo de como tais complexidades podem ser acomodadas no modelo, consideraremos infecções como hepatite B ou herpes, onde uma proporção de indivíduos infectados pode se tornar **portadora crônica**, transmitindo infecção em baixa taxa por muitos anos.
- ▶ A maior complexidade biológica desses sistemas pode ser prontamente incorporada à nossa estrutura de modelagem atual, embora a parametrização precise se torne mais complexa.
- ▶ Aqui nos concentramos na inclusão de uma única **classe de portadores**, usando a *hepatite B* como nossa doença infecciosa prototípica.

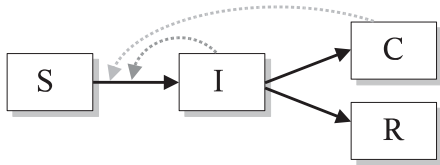
Extensão da estrutura de modelos

A estrutura geral de construção de modelos compartimentais pode ser **prontamente estendida** a infecções com biologia mais complexa.

Infecções com estado portador

- ▶ Para **doenças com estados portadores**, indivíduos suscetíveis podem ser infectados por portadores ou indivíduos com infecção aguda.
- ▶ Supõe-se geralmente que o progresso da infecção dentro de um indivíduo é **independente de sua fonte de infecção**; isto é, aqueles infectados por indivíduos com infecção aguda e aqueles infectados por portadores são **indistinguíveis**.
- ▶ Um indivíduo recentemente infectado é **altamente infeccioso** por um determinado período e então **se recupera completamente ou passa para a classe de portadores**. Essa dinâmica leva ao seguinte modelo:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu - (\beta I + \varepsilon \beta C)S - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} &= (\beta I + \varepsilon \beta C)S - \gamma I - \mu I, \\ \frac{dC}{dt} &= \gamma q I - \Gamma C - \mu C, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma(1 - q)I + \Gamma C - \mu R.\end{aligned}$$



Infecções com estado portador

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

$$\frac{dI}{dt} = (\beta I + \varepsilon \beta C)S - \gamma I - \mu I,$$

$$\frac{dC}{dt} = \gamma q I - \Gamma C - \mu C,$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma(1 - q)I + \Gamma C - \mu R.$$

- ▶ O compartimento C captura a **proporção de portadores na população**;
 - ▶ ε é a **taxa de transmissão reduzida** de portadores crônicos em comparação com indivíduos infecciosos agudos;
 - ▶ q é a **proporção de infecções agudas** que se tornam portadores enquanto uma fração $(1 - q)$ simplesmente se recupera;
 - ▶ Γ é a taxa na qual os indivíduos **deixam a classe de portador**.
- ▶ Para infecções com um estado de portador, R_0 tem dois componentes:
- ▶ Um vem de **indivíduos com infecção aguda**, que segue o cálculo padrão para R_0 que foi fornecido nas aulas anteriores;
 - ▶ o outro vem de **infecções causadas no estado de portador** e deve levar em consideração a fração de infectados que se tornam portadores:

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} + \frac{q\gamma}{(\gamma + \mu)} \frac{\varepsilon\beta}{(\Gamma + \mu)}$$

Infecções com estado portador

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} + \frac{q\gamma}{(\gamma + \mu)} \frac{\varepsilon\beta}{(\Gamma + \mu)}$$

- ▶ O termo $q\gamma / (\gamma + \mu)$ representa aqueles indivíduos que **não morrem** na classe infecciosa e **passam a ser portadores**.
- ▶ Como esperado, o fato de indivíduos infectados poderem entrar em um estado de **portador infeccioso** em vez de simplesmente se recuperarem **aumenta** o valor de R_0 .
- ▶ Ou seja, o valor de R_0 é a soma dos componentes separados dos **portadores agudamente infectados e crônicos**.
- ▶ Com apenas *um pouco mais de trabalho* do que o normal, os valores de equilíbrio do modelo podem ser encontrados:

$$S^* = \frac{\gamma + \mu}{\beta + \frac{q\gamma\varepsilon\beta}{\Gamma + \mu}} = \frac{1}{R_0} ,$$

$$I^* = \frac{\mu(1 - S^*)}{\gamma + \mu} ,$$

$$C^* = \frac{\gamma q \mu (1 - S^*)}{(\gamma + \mu)(\Gamma + \mu)} .$$

Heterogeneidades dos hospedeiros

Motivação



- ▶ Os modelos apresentados até aqui compartmentam a população apenas **em termos de situação de infecção e histórico**, e quantificam o número de indivíduos em cada compartimento.
- ▶ Como tal, há apenas **um grau de subdivisão dentro da população**.
- ▶ Agora introduzimos um segundo grau, dividindo ainda mais a população em classes com **características comportamentais semelhantes**.
- ▶ Essas características devem ser escolhidas de modo que todos os membros de uma classe tenham **risco comparável** de contrair e transmitir infecção.
- ▶ Dois exemplos claros de motivação são:
 - ▶ Estrutura etária para infecções infantis;
 - ▶ Estrutura de risco para doenças sexualmente transmissíveis (DSTs).
- ▶ Modelos para DSTs frequentemente subdividem a população em classes dependendo do **risco associado ao comportamento** em cada classe.
- ▶ Indivíduos de **alto risco**, por exemplo, têm muitos parceiros sexuais (ou, para algumas DSTs, podem participar do uso de drogas intravenosas, frequentemente compartilhando agulhas).

Heterogeneidades dos hospedeiros

Motivação



- ▶ Como resultado, os indivíduos desta classe têm um **risco maior de contrair e transmitir** a infecção.
- ▶ Embora **ignorar a heterogeneidade** comportamental e assumir que todos têm o mesmo número de parceiros é atraente por sua **simplicidade**, tal escolha pode produzir resultados não tão apropriados.
- ▶ Para muitas infecções, como sarampo, caxumba ou varicela, **número de reprodução básico alto** (R_0) significa que a idade média da primeira infecção¹ é **baixa** e, portanto, são mais comumente encontrados na **infância**.
- ▶ A modelagem dessas chamadas “doenças da infância” também exige um maior particionamento da população, desta vez em termos de idade.
- ▶ Para DSTs, as subdivisões são determinadas pelo **número de contatos**. Para as doenças infantis, ao contrário, as subdivisões se devem à **natureza dos contatos**.
- ▶ Devido à sua agregação nas escolas, as crianças misturam-se predominantemente com outras crianças e, portanto, a idade atua como o **principal determinante do risco**.

¹Relembrando: a idade média da primeira infecção para o modelo *SIR* é $A \approx 1/\mu (R_0 - 1)$.

Heterogeneidades dos hospedeiros

Motivação



- ▶ Ambos os exemplos mostram como os padrões diferenciais de mistura influenciam a **probabilidade de contrair e transmitir uma infecção**.
- ▶ Alguns subconjuntos da população estão claramente em **maior risco**, enquanto alguns estão relativamente **isolados**.
- ▶ Ao incorporar essas heterogeneidades nos modelos, ganhamos **três vantagens** distintas:
 - ▶ o **comportamento agregado** dos modelos torna-se mais preciso;
 - ▶ podemos determinar a **prevalência** da infecção dentro das diferentes classes;
 - ▶ podemos usar essas informações para determinar **medidas direcionadas** mais eficientes para o controle da doença.
- ▶ Por outro lado, a inclusão de heterogeneidades de risco inevitavelmente **aumenta o número de equações**.
- ▶ Por exemplo, a incorporação de classes de alto e baixo risco com modelos para DSTs **dobra o número de equações** em comparação com modelos homogêneos.
- ▶ Com modelos estruturados por idade, que podem ter **dezenas de classes de idade**, o aumento do número de equações é ainda mais acentuado.

Heterogeneidades dos hospedeiros

Motivação



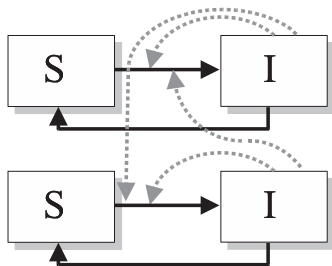
- ▶ No entanto, as equações para cada classe têm uma estrutura muito semelhante.
- ▶ Um aumento no seu número não corresponde a um aumento do **desafio intelectual** ou **dificuldade computacional**, apenas a um aumento do **tempo computacional**. Incluir heterogeneidades **aumenta o número de parâmetros** que é necessário estimar—isso geralmente se traduz na necessidade de **mais dados biológicos**.
- ▶ Vamos considerar níveis de heterogeneidade dentro da **classe infectada**, discriminando os indivíduos devido ao **tempo de infecção**.
- ▶ Neste tipo de modelo, é muito importante analisar três aspectos essenciais:
 1. Como a estrutura de risco influencia a disseminação e prevalência de patógenos?
 2. A estrutura de risco pode ser usada para controlar de forma mais eficaz a propagação da infecção?
 3. Como a estrutura de risco pode ser parametrizada em cenários realistas?

Doenças sexualmente transmissíveis

Modelando a estrutura de risco



- ▶ A partir de princípios biológicos e mecanicistas, podemos derivar **conjuntos de equações** para os vários grupos de risco dentro da população.
- ▶ A partir dessas equações, podem desenvolver uma estrutura robusta e genérica para explicar a **interação entre risco e dinâmica epidemiológica**.
- ▶ Vamos começar com um modelo simples de **duas classes**, incorporando indivíduos de **alto e baixo risco**.
- ▶ Vamos nos concentrar inicialmente no comportamento do **grupo de alto risco** e denotamos o número de indivíduos suscetíveis e infecciosos dentro desse grupo por X_H e Y_H .
- ▶ O número total de indivíduos no grupo de alto risco é dado por $N_H = X_H + Y_H$.
- ▶ Muitas vezes é mais simples usar uma abordagem frequentista, de modo que S_H e I_H se referem à **proporção de toda a população** que é suscetível ou infecciosa e também no grupo de alto risco.
- ▶ Neste caso, n_H é a **proporção da população** no grupo de alto risco, tal que $S_H = X_H/N, I_H = Y_H/N$, e $n_H = N_H/N$.



Doenças sexualmente transmissíveis

Modelando a estrutura de risco



- ▶ A dinâmica de cada grupo é **derivada** de dois eventos básicos, **infecção e recuperação**.
- ▶ Nesta formulação simples **não permitimos** explicitamente a circulação de indivíduos **entre grupos de risco**; os indivíduos “nascem” em um grupo de risco e assim permanecem por toda a vida.
- ▶ A **recuperação** pode ocorrer apenas por meio de tratamento e, seguindo a formulação não estruturada, assumimos que isso ocorre a uma taxa constante γ .
- ▶ Para maior generalidade, poderíamos deixar a taxa de tratamento ser **específica para o grupo** (ou seja, usar γ_H).
- ▶ **Novos casos infecciosos** dentro do grupo de alto risco ocorrem quando um suscetível de alto risco é infectado por alguém do grupo de alto ou baixo risco.
- ▶ Vamos denotar β_{HH} como a transmissão **para alto risco de alto risco** e β_{HL} representar transmissão **para alto risco de baixo risco** (seria como $\beta_{H \leftarrow H}$ e $\beta_{H \leftarrow L}$, respectivamente).
- ▶ Juntando esses elementos, chegamos à seguinte equação diferencial:

$$\frac{dI_H}{dt} = \beta_{HH}S_H I_H + \beta_{HL}S_H I_L - \gamma I_H$$

Doenças sexualmente transmissíveis

Modelando a estrutura de risco



- ▶ Por um argumento semelhante, podemos derivar uma expressão para os **indivíduos de baixo risco**:

$$\frac{dI_L}{dt} = \beta_{LH}S_L I_H + \beta_{LL}S_L I_L - \gamma I_L$$

- ▶ As equações de suscetíveis podem ser **ignoradas** neste modelo porque sua dinâmica é determinada pelo número de indivíduos infecciosos: $S_H = n_H - I_H$ e $S_L = n_L - I_L$.
- ▶ Existem agora quatro parâmetros de transmissão, e a maneira mais simples de encapsular essas informações é em uma matriz β :

$$\beta = \begin{pmatrix} \beta_{HH} & \beta_{HL} \\ \beta_{LH} & \beta_{LL} \end{pmatrix}$$

- ▶ A primeira consideração é que os indivíduos do grupo de alto risco devem estar em **maior risco de infecção**, portanto $\beta_{HH} + \beta_{HL}$ deve ser maior que $\beta_{LH} + \beta_{LL}$.
- ▶ Também esperaríamos uma **mistura seletiva**, em que indivíduos do grupo de alto risco são mais propensos a fazer parceria com outros indivíduos de alto risco (e o mesmo para os de baixo risco).
- ▶ Isso significa que os **elementos diagonais da matriz dominam**, sendo β_{HH} o maior termo.

Doenças sexualmente transmissíveis

Modelando a estrutura de risco



- ▶ Como as interações entre os grupos são **simétricas**, o número de interações entre os grupos de alto e baixo risco **é o mesmo** das interações entre baixo e alto.
- ▶ Isto implica que $\beta_{HL} = \beta_{LH}$, ou mais geralmente que **a matriz é simétrica**.
- ▶ Por exemplo, uma matriz de transmissão plausível é, portanto:

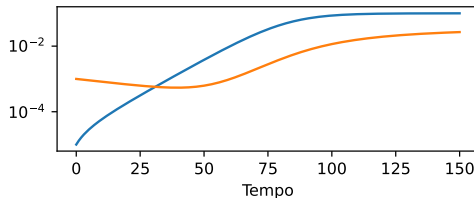
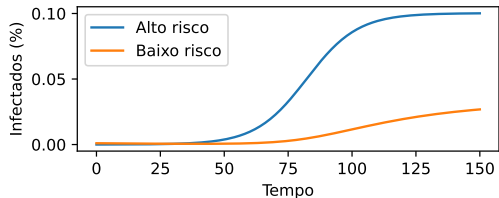
$$\beta = \begin{pmatrix} 10 & 0,1 \\ 0,1 & 1 \end{pmatrix} .$$

- ▶ Usaremos este exemplo particular nos cálculos ilustrativos de uma simulação.
- ▶ Vamos inicialmente supor que os indivíduos de alto risco constituem 20% da população, com os 80% restantes sendo de baixo risco.
- ▶ Finalmente, fazemos a suposição conveniente de que $\gamma = 1$.

Doenças sexualmente transmissíveis

Modelando a estrutura de risco

- $I_H(0) = 10^{-5}$ e $I_L(0) = 10^{-3}$:



- Agora veja o comportamento quando $I_H(0) = 10^{-3}$ e $I_L(0) = 10^{-5}$:

