

## MODELO SIR E EXEMPLOS

Modelos Compartimentais em Epidemiologia e  
Inferência Bayesiana

Gustavo Libotte e Regina Almeida

04 de fevereiro de 2022

# Formulando o modelo SIR

## Introdução



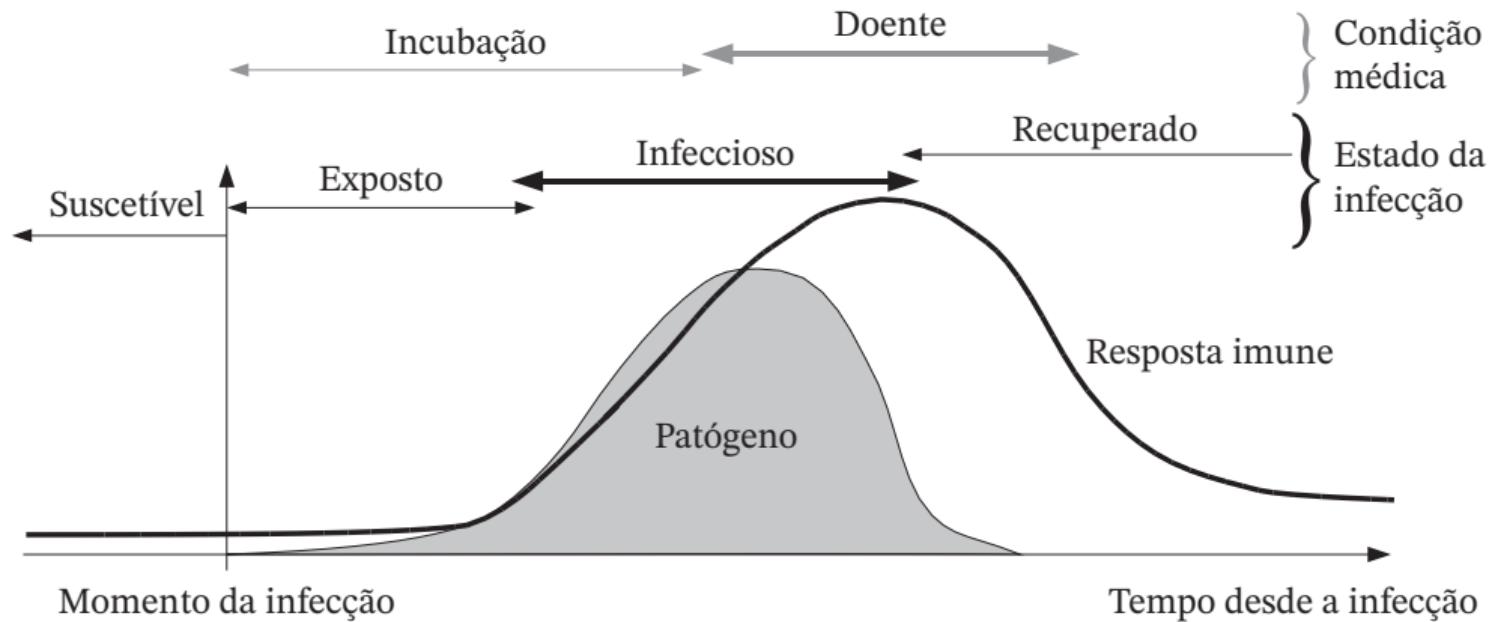
- ▶ Para desenvolver um modelo, primeiro precisamos discutir a **terminologia**.
- ▶ As doenças infecciosas são tipicamente classificadas como **agudas** ou **crônicas**.
- ▶ O termo aguda refere-se a infecções “rápidas”, onde a **resposta imune** relativamente rápida remove os patógenos após um curto período de tempo (dias ou semanas).
- ▶ Exemplos de infecções agudas incluem gripe, cinomose, raiva, varicela e rubéola.
- ▶ As infecções **crônicas**, por outro lado, duram muito mais tempo (meses ou anos) e exemplos incluem herpes e clamídia.
- ▶ Começamos o desenvolvimento de modelos **focando em infecções agudas**, assumindo que o patógeno causa doença por um período de tempo seguido por imunidade (*normalmente* ao longo da vida).
- ▶ Este cenário é matematicamente melhor descrito pelos chamados modelos  $S - I - R$  [1].

[1] W. O. Kermack and A. G. McKendrick.

A contribution to the mathematical theory of epidemics.  
*Proceedings of the Royal Society A*, 115(772):700–721, 1927.

# Caracterização de doenças

Antes de conhecermos o modelo ...



# Caracterização de doenças

Antes de conhecermos o modelo ...



- ▶ O progresso de uma doença microparasitária infecciosa é definido **qualitativamente** em termos do **nível de patógeno no hospedeiro**, que por sua vez é determinado pela taxa de crescimento do patógeno e pela interação entre o patógeno e a resposta imune do hospedeiro.
- ▶ Inicialmente, o hospedeiro é **suscetível** à infecção: nenhum patógeno está presente; apenas uma imunidade inespecífica de baixo nível dentro do hospedeiro.
- ▶ No tempo zero, o hospedeiro encontra um **indivíduo infeccioso**, que se infecta com um microparasita.
- ▶ Durante esta fase inicial, o indivíduo pode não apresentar **sinais óbvios de infecção** e a abundância de patógenos pode ser muito baixa para permitir uma transmissão posterior.
- ▶ Os indivíduos nesta fase são considerados na classe **exposta**.
- ▶ Uma vez que o nível de parasita é suficientemente grande dentro do hospedeiro, existe o potencial de **transmitir** a infecção a outros indivíduos suscetíveis.

# Caracterização de doenças

Antes de conhecermos o modelo ...



- ▶ Finalmente, uma vez que o sistema imunológico do indivíduo eliminou o parasita e o hospedeiro não é mais infeccioso, eles são chamados de **recuperados**.
- ▶ Essa classificação fundamental depende apenas da **capacidade do hospedeiro** de transmitir o patógeno.
- ▶ Isso tem duas implicações. Primeiro, **o estado da doença do hospedeiro é irrelevante**—não é importante se o indivíduo está apresentando sintomas.
- ▶ Um indivíduo que se sente perfeitamente saudável pode estar excretando **grandes quantidades de patógenos**.
- ▶ Em segundo lugar, os limites entre expostos e infecciosos (e infecciosos e recuperados) são um tanto confusos porque a **capacidade de transmitir** não é simplesmente ligada e desligada.
- ▶ Essa incerteza é ainda mais complicada pela **variabilidade nas respostas** entre diferentes indivíduos e pela **variabilidade nos níveis de patógenos** durante o período infeccioso;

# Caracterização de doenças

Antes de conhecermos o modelo ...



- ▶ A TRANSMISSÃO DEPENDENTE DE FREQUÊNCIA reflete a situação em que o número de contatos é **independente** do tamanho da população.
- ▶ Não esperamos que alguém que viva, por exemplo, em Londres (população de 7 milhões), ou Nova York (população de 8 milhões), transmita uma doença infecciosa **50 vezes mais** do que alguém que vive em Cambridge, Reino Unido (população de 130.000) ou Cambridge, Massachusetts (população 100.000).
- ▶ O **número de contatos próximos** que provavelmente resultarão na transmissão da doença será determinado por restrições sociais, resultando em padrões semelhantes de transmissão em qualquer grande cidade (por exemplo, o sarampo).
- ▶ Em contraste, a TRANSMISSÃO DEPENDENTE DA DENSIDADE assume que, à medida que o tamanho da população (ou mais precisamente, à medida que a densidade de indivíduos) aumenta, **também aumenta** a taxa de contato.
- ▶ A lógica é que, se mais indivíduos estiverem lotados em uma determinada área (e os indivíduos efetivamente se moverem aleatoriamente), a **taxa de contato aumentará** bastante.

# Formulando o modelo SIR

Voltando ao modelo ...



- ▶ Agora que sabemos quantas categorias existem e como essas categorias são definidas, a questão passa a ser como os indivíduos **passam de uma para a outra**.
- ▶ No caso mais simples (ignorando a demografia da população—nascimentos, mortes e migração), temos apenas as **transições**  $S \rightarrow I$  e  $I \rightarrow R$ .
- ▶ A segunda delas é mais fácil, então vejamos ela primeiro. Os infectados podem passar para a classe recuperada apenas depois de terem **combatido** a infecção.
- ▶ Para infecções agudas, geralmente observa-se que o **tempo gasto na classe infecciosa** (o “período infeccioso”) se distribui em torno de algum valor médio.
- ▶ Muitas vezes este valor pode ser estimado com precisão a partir de dados clínicos.
- ▶ Do ponto de vista da modelagem, isso se traduz na **probabilidade** de um indivíduo passar de  $I$  para  $R$  dependendo de quanto tempo ele está na classe  $I$ .
- ▶ No entanto, os modeladores geralmente fazem a suposição simplificadora de que a taxa de recuperação  $\gamma$  (que é o inverso do período infeccioso) é **constante**; isso leva a equações muito mais diretas e períodos infecciosos exponencialmente distribuídos.

# Formulando o modelo SIR

- ▶ A progressão de  $S$  para  $I$  envolve claramente a transmissão da doença, que é determinada por **três fatores** distintos:
  1. a prevalência de infectados;
  2. a estrutura de contato da população subjacente e;
  3. a probabilidade de transmissão por contato.
- ▶ Para um patógeno de **transmissão direta**, deve haver contato entre indivíduos suscetíveis e infectados.
- ▶ A probabilidade de isso acontecer é determinada pelos respectivos **níveis** de  $S$  e  $I$ , bem como pela **estrutura de contato** inerente da população hospedeira.
- ▶ Finalmente, precisamos levar em conta a **probabilidade** de que um **contato** entre uma pessoa suscetível e uma pessoa infectada resulte em transmissão.



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**.

# Formulando o modelo SIR

## Derivação do termo de transmissão



- ▶ Começamos apresentando a **força da infecção**,  $\lambda$ , que é definida como a taxa *per capita* na qual indivíduos suscetíveis contraem a infecção.
- ▶ Assim, a **taxa de produção de novos infectados** é  $\lambda X$ , onde  $X$  é o número de indivíduos na classe  $S$ . Essa força de infecção é intuitivamente **proporcional** ao número de indivíduos infecciosos.
- ▶ Para patógenos transmitidos diretamente, onde a transmissão requer contato entre infectados e suscetíveis, existem duas possibilidades gerais dependendo de como esperamos que a estrutura de contato mude com o tamanho da população.
- ▶  $\lambda = \beta Y/N$  e  $\lambda = \beta Y$ , onde  $Y$  é o número de indivíduos infecciosos,  $N$  é o tamanho total da população e  $\beta$  é o produto das taxas de contato e probabilidade de transmissão.
- ▶ A primeira destas formulações será referida como **transmissão dependente de frequência** (ou ação de massa) e a segunda como **transmissão dependente de densidade** (ou ação de pseudo massa).
- ▶ É importante distinguir entre esses dois pressupostos básicos em termos da **estrutura subjacente de contatos** dentro da população.

# Formulando o modelo SIR

## Derivação do termo de transmissão

- ▶ Vamos derivar dos primeiros princípios o **termo de transmissão dependente de frequência** (ação de massa), também chamado de mistura proporcional.
- ▶ Ele assume uma **mistura homogênea** na população, o que significa que todos interagem com igual probabilidade com todos os outros.
- ▶ Também descarta **possíveis heterogeneidades** decorrentes de idade, espaço ou aspectos comportamentais.
- ▶ Considere um indivíduo suscetível com uma **média de contatos**  $\kappa$  por unidade de tempo.
- ▶ Destes, uma fração  $I = Y/N$  são contatos **com indivíduos infectados** (onde  $Y$  é o número de infectados e  $N$  é o tamanho total da população).
- ▶ Assim, durante um pequeno intervalo de tempo (de  $t$  a  $t + \delta t$ ), o **número de contatos com infectados** é  $(\kappa Y/N) \times (\delta t)$ .
- ▶ Se definirmos  $c$  como a **probabilidade de transmissão** bem-sucedida da doença após um contato, então  $1 - c$  é a probabilidade de que a transmissão não ocorra.

# Formulando o modelo SIR

## Derivação do termo de transmissão

- ▶ Então, por independência de contatos, a probabilidade (denotada por  $1 - \delta q$ ) de que um indivíduo suscetível escape da infecção após  $(\kappa Y/N \times \delta t)$  contatos é

$$1 - \delta q = (1 - c)^{(\kappa Y/N)\delta t}$$

- ▶ Portanto, a probabilidade de o **indivíduo ser infectado** após qualquer um desses contatos é simplesmente  $\delta q$ .
- ▶ Agora definimos  $\beta = -\kappa \ln(1 - c)$  e substituímos na expressão de  $1 - \delta q$ , o que nos permite reescrever a probabilidade de transmissão em um pequeno intervalo de tempo  $\delta t$  como

$$\delta q = 1 - e^{-\beta Y \delta t / N}$$

- ▶ Para traduzir essa probabilidade na taxa em que a transmissão ocorre, primeiro expandimos o termo exponencial (lembrando que  $e^x = 1 + x + x^2/2! + x^3/3! + \dots$ ), dividimos ambos os lados por  $\delta t$  e tomamos o limite de  $\delta q/\delta t$  como  $\delta t \rightarrow 0$ :

$$\frac{dq}{dt} = \beta Y / N,$$

que é a taxa de transmissão por indivíduo suscetível.

# Formulando o modelo SIR

## Derivação do termo de transmissão

- ▶ Na verdade, esta quantidade é frequentemente representada por  $\lambda$  e referida como a “força da infecção”—mede a **probabilidade per capita de adquirir a infecção**.
- ▶ Então, por extensão, a taxa total de transmissão para toda a população suscetível é dada por

$$\frac{dX}{dt} = -\lambda X = -\beta XY/N,$$

onde  $X$  é definido como o número de suscetíveis na população.

- ▶ Se redimensionarmos as variáveis (substituindo  $S = X/N$  e  $I = Y/N$ ) para que estejamos lidando com frações (ou **densidades**), a equação acima se torna

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

# Formulando o modelo SIR

## O modelo *SIR* sem demografia



- ▶ Para introduzir as equações do modelo, é mais fácil considerar uma “população fechada” **sem dados demográficos** (sem nascimentos, mortes ou migração).
- ▶ O cenário que temos em mente é uma grande população *ingênua* na qual um baixo nível de agente infeccioso é introduzido e onde a **epidemia resultante ocorre com rapidez suficiente** para que os processos demográficos não sejam influentes.
- ▶ Também assumimos uma **mistura homogênea**, onde as complexidades que afetam o padrão de contatos são descartadas, resultando em  $\beta SI$  como termo de transmissão.
- ▶ Dada a premissa de que as probabilidades epidemiológicas subjacentes são constantes, obtemos as seguintes equações *SIR*:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI$$

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

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I$$

# Formulando o modelo SIR

## O modelo SIR sem demografia



- ▶ O parâmetro  $\gamma$  é chamado de **taxa de remoção ou recuperação**, embora muitas vezes estejamos mais interessados em seu recíproco ( $1/\gamma$ ), que determina o período médio de infecção.
- ▶ Para a maioria das doenças, o período infeccioso pode ser **estimado com relativa precisão** a partir de dados epidemiológicos.
- ▶ Observe que os epidemiologistas normalmente não escrevem a equação para a classe  $R$  porque sabemos que  $S + I + R = 1$ , portanto, conhecer  $S$  e  $I$  nos permitirá calcular  $R$ .
- ▶ Essas equações têm as condições iniciais  $S(0) > 0, I(0) > 0$  e  $R(0) = 0$ .
- ▶ Apesar de sua extrema simplicidade, este modelo **não pode ser resolvido explicitamente**. Ou seja, não podemos obter uma expressão analítica exata para a dinâmica de  $S$  e  $I$  através do tempo.
- ▶ Em vez disso, o modelo deve ser resolvido **numericamente**.

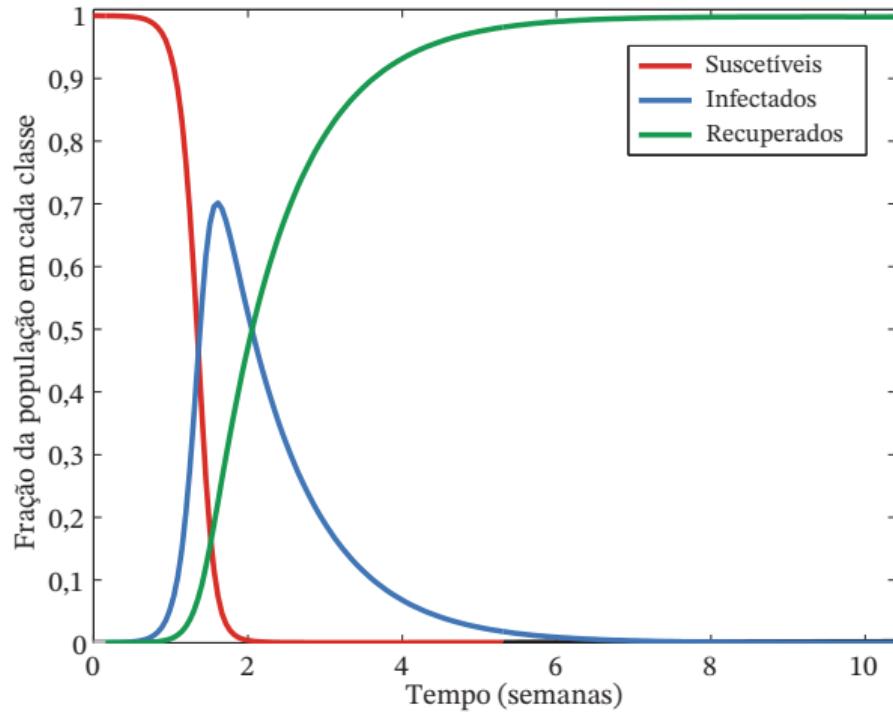
# Formulando o modelo *SIR*

## O modelo *SIR* sem demografia

### Atividade prática

Simule o comportamento do modelo *SIR* sem demografia durante 70 dias, com taxa de transmissão igual a 1,4247 e taxa de remoção igual a 0,14286.

A condição inicial para a fração de indivíduos suscetíveis é 0,999999, enquanto que para os indivíduos infectados é 0,000001.



# O fenômeno limiar

## Modelo SIR



- ▶ Primeiro, vamos considerar os **estágios iniciais** após os infectados  $I(0)$  serem introduzidos em uma população composta por suscetíveis  $S(0)$ .
- ▶ Que **fatores** determinarão se uma epidemia ocorrerá ou se a infecção não invadirá?
- ▶ Para responder a isso, começamos reescrevendo  $dI/dt = \beta SI - \gamma I$  na forma

$$\frac{dI}{dt} = I(\beta S - \gamma)$$

- ▶ Se a fração inicial de suscetíveis ( $S(0)$ ) for menor que  $\gamma/\beta$ , então  $dI/dt < 0$  e a infecção “desaparece”.
- ▶ Este é um resultado famoso devido a Kermack e McKendrick (1927) [1] e é referido como o “**fenômeno do limiar**” porque inicialmente a proporção de suscetíveis na população deve exceder esse limiar crítico para uma infecção invadir.

[1] W. O. Kermack and A. G. McKendrick.

A contribution to the mathematical theory of epidemics.  
*Proceedings of the Royal Society A*, 115(772):700–721, 1927.

# O fenômeno limiar

## Modelo SIR



- ▶ Alternativamente, podemos interpretar esse resultado como exigindo que  $\gamma/\beta$ , a taxa de remoção relativa, seja pequena o suficiente para permitir que a doença se espalhe.
- ▶ O inverso da taxa de remoção relativa é chamado de **número básico de reprodução** (representada universalmente pelo símbolo  $R_0$ ) e é uma das grandezas mais importantes em epidemiologia.

### Número básico de reprodução

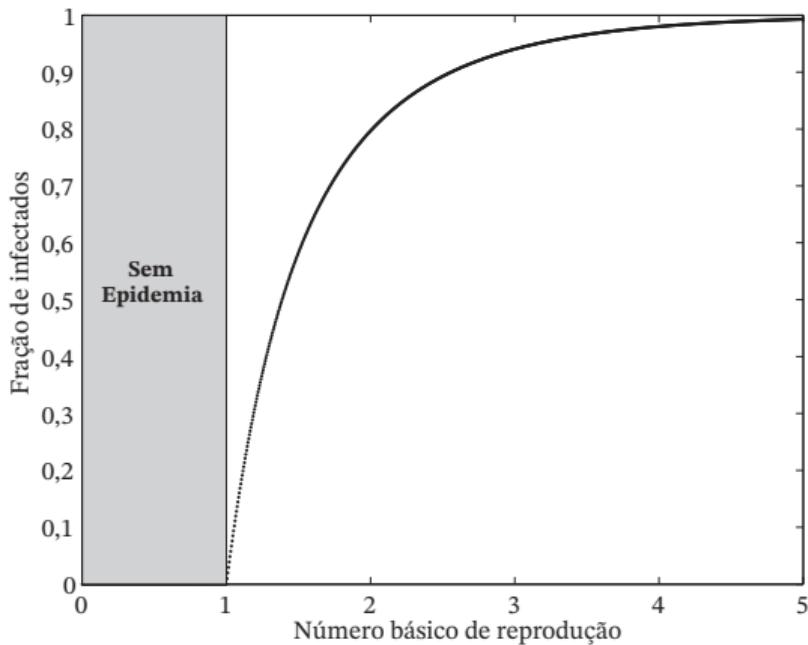
O número médio de casos secundários decorrentes de um caso primário médio em uma população totalmente suscetível.

- ▶ Ele essencialmente mede o **potencial reprodutivo máximo** para uma doença infecciosa.
- ▶ Podemos usar  $R_0$  para reexpressar o fenômeno do limite; assumindo que todos na população são inicialmente suscetíveis ( $S(0) = 1$ ), um patógeno pode invadir somente se  $R_0 > 1$ .
- ▶ Isso faz muito sentido porque qualquer infecção que, em média, não possa ser transmitida para mais de um novo hospedeiro **não se espalhará**.

# O fenômeno limiar

## Modelo SIR

- ▶ Podemos calcular  $R_0$  como a taxa na qual **novos casos são produzidos** por um indivíduo infeccioso (quando toda a população é suscetível) multiplicada pelo período infeccioso médio:
  - ▶ Para uma doença infecciosa com um período infeccioso médio dado por  $1/\gamma$  e uma taxa de transmissão  $\beta$ , seu **número básico de reprodução**  $R_0$  é determinada por  $\beta/\gamma$ .
  - ▶ Em uma população fechada, uma doença infecciosa com um  $R_0$  especificado pode invadir **somente se** houver uma fração limite de suscetíveis maior que  $1/R_0$ .
  - ▶ A **vacinação** pode ser usada para reduzir a proporção de suscetíveis abaixo de  $1/R_0$  e assim erradicar a doença.



# Exemplo: *influenza* em um internato

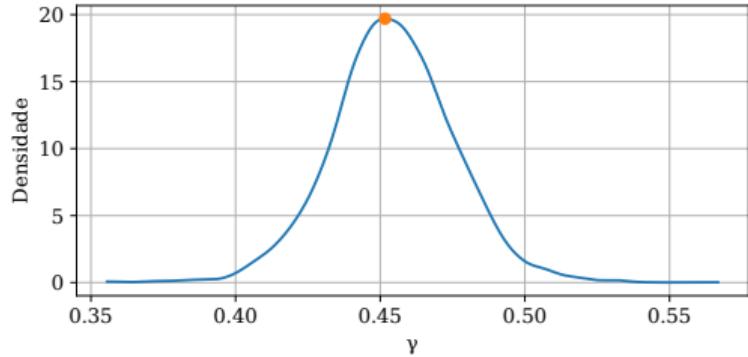
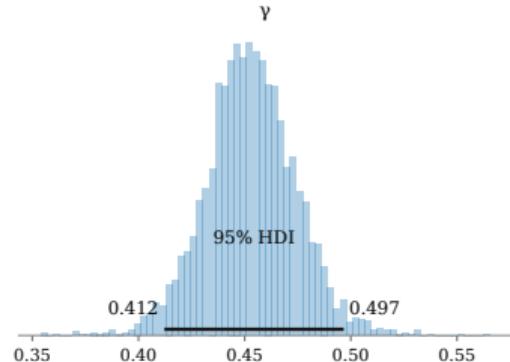
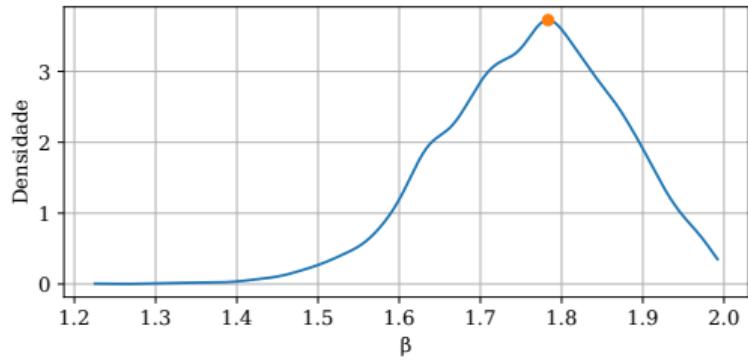
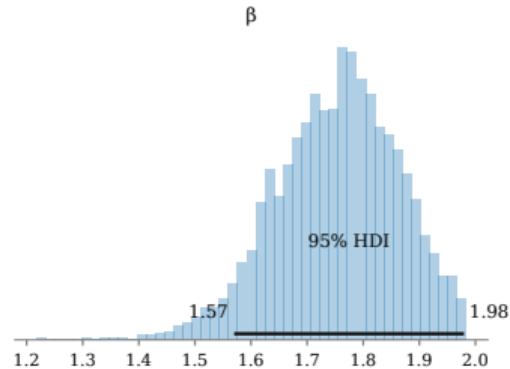


- ▶ Um exemplo interessante de uma epidemia sem considerar a demografia vem de um surto de gripe em um internato britânico no início de 1978.
- ▶ Logo após o início do período de Páscoa, três meninos foram encaminhados à enfermaria da escola com os sintomas típicos da gripe.
- ▶ Nos dias seguintes, uma fração muito grande dos 763 meninos da escola havia contraído a infecção.
- ▶ Em duas semanas, a infecção foi extinta, conforme previsto pelo modelo simples *SIR*.
- ▶ Podemos entender a epidemiologia dessa cepa específica do vírus *influenza A* estimando os parâmetros para o modelo *SIR* a partir desses dados.
- ▶ Usando um procedimento simples de mínimos quadrados, Keeling e Rohani [1] obtiveram os parâmetros ótimos ( $1/\gamma$ ) igual a 2,2 dias e uma taxa média de transmissão ótima ( $\beta$ ) igual a 1,66 por dia.
- ▶ **Atividade prática:** Analise os dados dessa epidemia usando inferência Bayesiana.

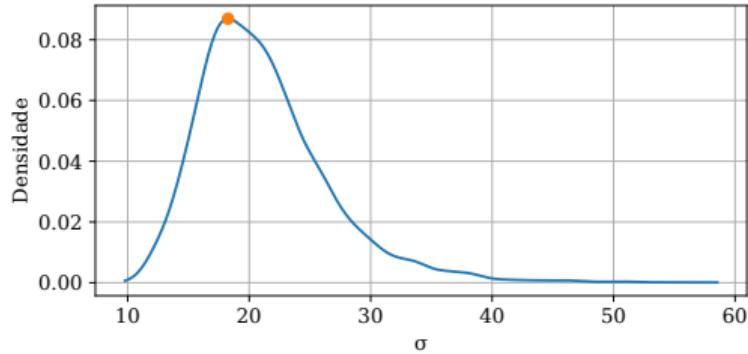
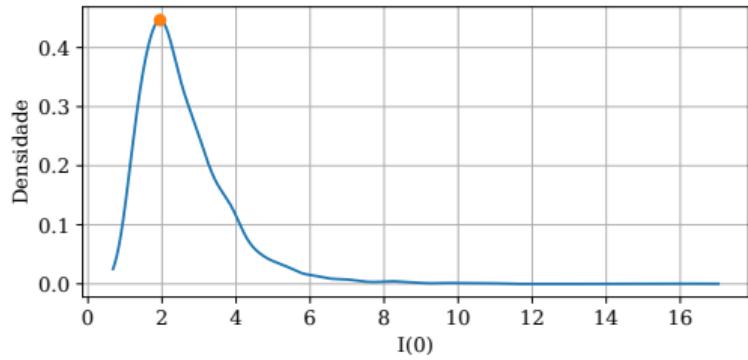
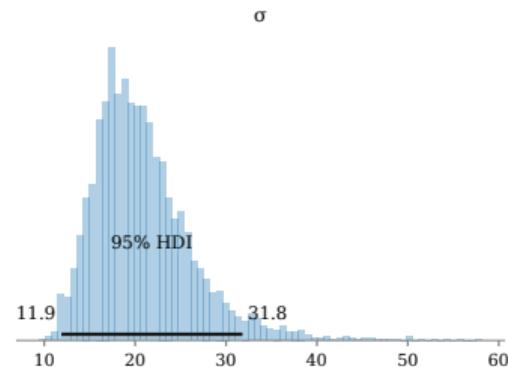
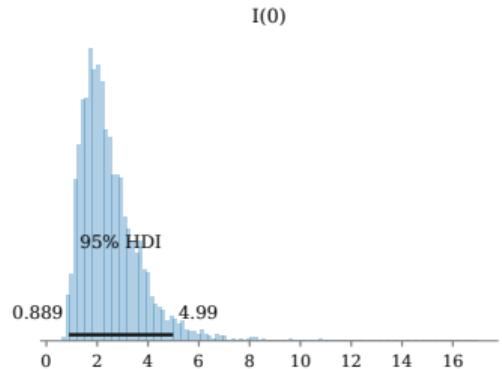
[1] M. J. Keeling and P. Rohani.

*Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals.*  
Princeton University Press, Princeton, 2008.

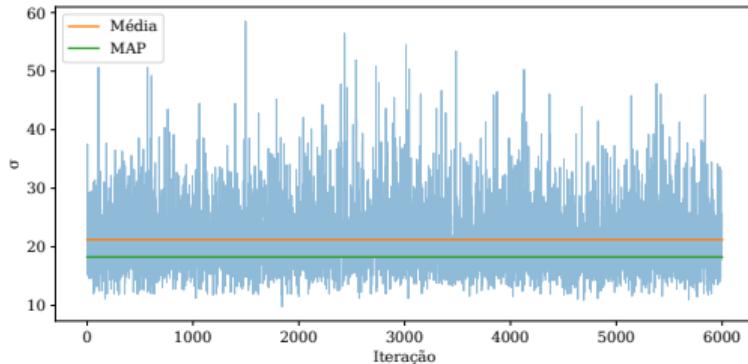
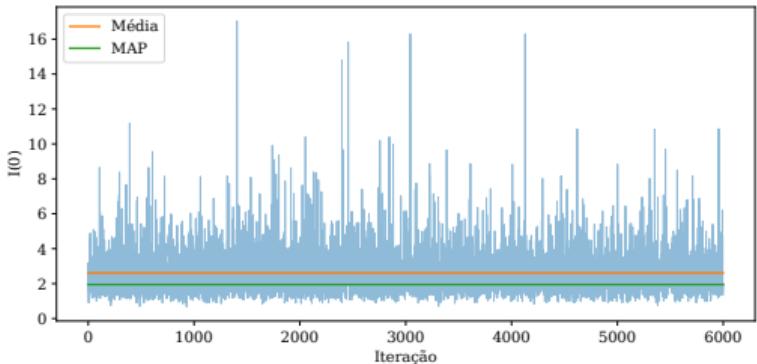
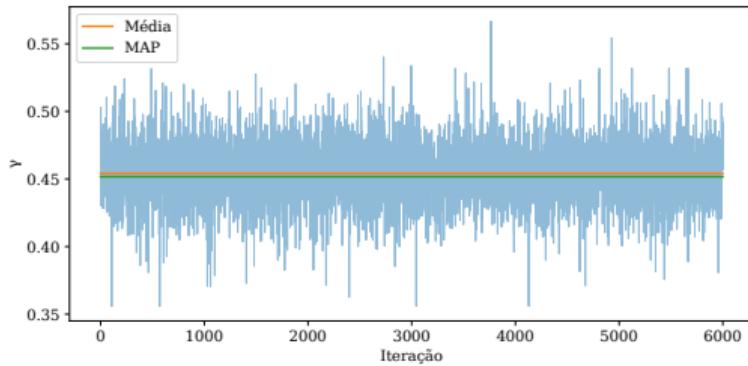
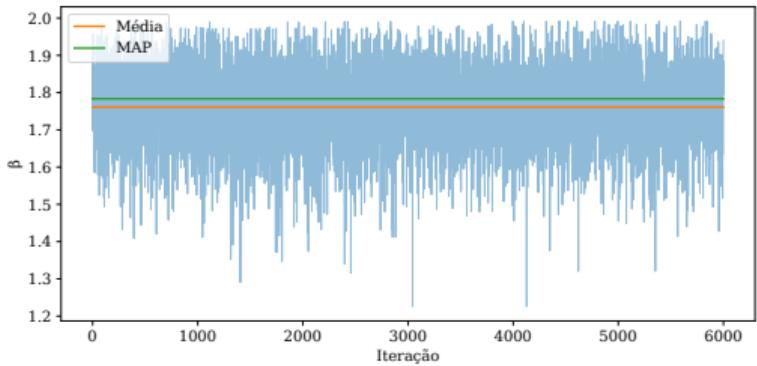
# Exemplo: *influenza* em um internato



# Exemplo: *influenza* em um internato



# Exemplo: *influenza* em um internato



# Exemplo: influenza em um internato

