

MODELO COM DEPENDÊNCIA DE IDADE E PARA MÚLTIPLOS PATÓGENOS

Modelos Compartimentais em Epidemiologia e
Inferência Bayesiana

Gustavo Libotte e Regina Almeida

16 de fevereiro de 2022

Estrutura etária—infecções na infância



- ▶ Do ponto de vista teórico, o estudo da dinâmica de infecções infantis, como sarampo, caxumba, varicela, rubéola ou coqueluche é facilitado por alguns fatores:
 - ▶ relativa simplicidade da história natural da infecção;
 - ▶ grande número de casos;
 - ▶ alta qualidade dos dados registrados;
 - ▶ dinâmicas interessantes que surgem.
- ▶ Embora a teoria padrão para modelos não estruturados forneça muitos *insights* sobre a dinâmica de tais infecções, essas doenças afetam predominantemente o **subconjunto de crianças**.
- ▶ O formalismo de tais modelos estruturados por idade é superficialmente **o mesmo dos modelos estruturados por risco** descritos anteriormente.
- ▶ Porém incorporamos a característica do **envelhecimento dos indivíduos**.
- ▶ Com modelos estruturados de risco os hospedeiros geralmente **permanecem na mesma classe de risco** por toda a vida.

Estrutura etária—infecções na infância

Metodologia básica



- ▶ Com modelos estruturados por idade, os hospedeiros se **movem sequencialmente pelas classes** de idade.
- ▶ A abordagem padrão é novamente **subdividir a população** em vários compartimentos discretos, classificados pela **idade** do hospedeiro.
- ▶ Para as **infecções sexualmente transmissíveis** foi feita uma escolha arbitrária das qualidades usadas para dividir a população (risco).
- ▶ Aqui a situação é muito mais clara e apenas a **faixa etária** dentro de cada compartimento deve ser determinada.
- ▶ **Em princípio**, a idade é uma variável contínua (o que sugeriria uma abordagem de equação diferencial parcial).
- ▶ Mas como as crianças geralmente são agrupadas em **turmas escolares de uma determinada faixa etária**, a abordagem **compartimental** costuma ser mais realista.

Estrutura etária—infecções na infância

Metodologia básica



- ▶ Veja como o modelo seria **muito mais complexo** se descrito como um sistema de equações diferenciais parciais (EDPs).
- ▶ Esse tipo de modelo considera as variáveis S, I e R como **funções tanto da idade quanto do tempo**.
- ▶ Assim, $S(a, t)$ refere-se à densidade de probabilidade de suscetíveis de **idade a** no **momento t** .
- ▶ As equações *SIR* dependentes da idade agora podem ser escritas como uma EDP:

$$\frac{\partial S(a)}{\partial t} = v\delta(a) - S(a) \int_0^{\infty} \beta(a, a') I(a', t) da' - \mu S(a) - \frac{\partial S}{\partial a}$$
$$\frac{\partial I(a)}{\partial t} = S(a) \int_0^{\infty} \beta(a, a') I(a', t) da' - \mu I(a) - \gamma I(a) - \frac{\partial I}{\partial a}$$

onde a função δ força todos os nascimentos a terem idade zero, e o último termo de derivada parcial em cada equação representa o envelhecimento da população.

- ▶ Embora esse formalismo tenha sua elegância matemática, é **computacionalmente difícil de implementar** e seria resolvido numericamente por **discretização em várias classes de idade**.
- ▶ A taxa de contato β , que agora é uma função de duas idades contínuas, seria muito difícil de **parametrizar a partir de dados reais**.

Estrutura etária—infecções na infância

Metodologia básica

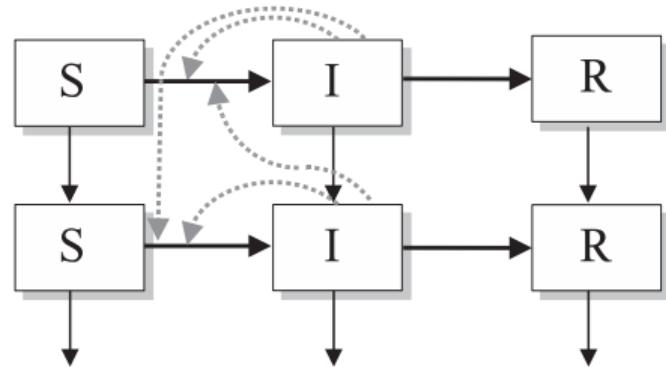
- ▶ Começamos novamente considerando um modelo que subdivide a população em **duas classes**, neste caso crianças e adultos identificados pelos subscritos C e A, respectivamente.
- ▶ A maioria das doenças da infância tem um **período latente claramente definido** que leva a uma dinâmica do tipo *SEIR*.
- ▶ **Para maior clareza** começamos com uma versão estruturada por idade das equações *SIR*:

$$\frac{dS_C}{dt} = v - S_C (\beta_{CC}I_C + \beta_{CA}I_A) - \mu_C S_C - l_C S_C$$

$$\frac{dI_C}{dt} = S_C (\beta_{CC}I_C + \beta_{CA}I_A) - \gamma I_C - \mu_C I_C - l_C I_C$$

$$\frac{dS_A}{dt} = l_C S_C - S_A (\beta_{AC}I_C + \beta_{AA}I_A) - \mu_A S_A$$

$$\frac{dI_A}{dt} = l_C I_C + S_A (\beta_{AC}I_C + \beta_{AA}I_A) - \gamma I_A - \mu_A I_A$$



Estrutura etária—infecções na infância

Metodologia básica



$$\frac{dS_C}{dt} = v - S_C (\beta_{CC}I_C + \beta_{CA}I_A) - \mu_C S_C - l_C S_C$$

$$\frac{dI_C}{dt} = S_C (\beta_{CC}I_C + \beta_{CA}I_A) - \gamma I_C - \mu_C I_C - l_C I_C$$

$$\frac{dS_A}{dt} = l_C S_C - S_A (\beta_{AC}I_C + \beta_{AA}I_A) - \mu_A S_A$$

$$\frac{dI_A}{dt} = l_C I_C + S_A (\beta_{AC}I_C + \beta_{AA}I_A) - \gamma I_A - \mu_A I_A$$

- ▶ Os parâmetros μ_C e μ_A são as **tasas de mortalidade** específicas por idade.
- ▶ l_C é a taxa que os **indivíduos amadurecem** (sai da classe infantil e passam para a classe adulta).
- ▶ v é a **taxa de natalidade** (assumindo nenhuma proteção derivada da mãe).

- ▶ Neste modelo, a **interação** entre as duas classes vem da **transmissão** entre elas (como captado pelos elementos fora da diagonal da matriz β) e devido ao **lento fluxo de indivíduos** passando da infância para a classe adulta.
- ▶ Novamente, estamos lidando com parâmetros que representam proporções de toda a população, de modo que $S_C = X_C/N$ é a proporção da população que é de crianças suscetíveis.

Estrutura etária—infecções na infância

Prevalência de equilíbrio



- ▶ Ao comparar modelos estruturados de risco de DSTs e modelos estruturados por idade de infecções infantis, dois elementos distintos levam a **diferenças na distribuição de equilíbrio** da infecção:
 1. a natureza da doença infecciosa e as diferenças inerentes entre modelos do tipo *SIS* e *SIR*;
 2. a progressão sequencial pelas classes de idade, o que significa que no equilíbrio, a proporção de indivíduos suscetíveis nas classes de idade mais avançada deve ser menor.

$$\frac{S_i^*}{n_i} \geq \frac{S_j^*}{n_j}, \quad \forall i < j.$$

- ▶ Para doenças que conferem **imunidade ao longo da vida**, isso deve ser verdade:
 - ▶ Os hospedeiros nas classes de idade mais avançada devem ter sido submetidos a pelo menos os mesmos riscos de infecção que os hospedeiros das classes mais jovens.
- ▶ Uma versão extrema disso é o caso em que a **força de infecção experimentada é independente da idade**, caso em que a fração suscetível diminui exponencialmente com a idade.
- ▶ Observamos, no entanto, que se a imunidade à infecção pode diminuir, esse resultado **não é mais válido**, porque os indivíduos mais velhos podem ter tido tempo suficiente para se recuperar.

Estrutura etária—infecções na infância

Prevalência de equilíbrio



Indivíduos recuperados em modelos SIR por faixa etária

Para modelos do tipo *SIR* em equilíbrio, a proporção recuperada (medidas por soroprevalência¹) deve aumentar com a idade.

- ▶ A partir desse entendimento, o perfil sorológico de equilíbrio (que mede a proporção da população que foi exposta à infecção) em relação à idade pode ser usado para estimar:
 - ▶ a incidência da infecção;
 - ▶ a força da infecção atuando nessa classe de idade.
- ▶ Consideremos a i -ésima classe de idade, e suponhamos que esta classe dure em média T_i anos.
- ▶ Indivíduos que entram na i -ésima classe de idade são **suscetíveis com probabilidade** S_{i-1}/n_{i-1} .
- ▶ Quando os indivíduos saem da i -ésima classe de idade a **probabilidade de ser suscetível cai para** S_i/n_i .
- ▶ Assim, ignorando a mortalidade, durante os T_i anos uma fração $S_{i-1}/n_{i-1} - S_i/n_i$ deve ter sido infectada.

¹proporção de indivíduos diagnosticados por certa infecção causada por agente patogênico numa determinada população (medida através de exames ao soro sanguíneo).

Estrutura etária—infecções na infância

Prevalência de equilíbrio



- ▶ Isso define a **força de infecção** nesta classe de idade como

$$\lambda_i = \frac{1}{T_i} \left(\frac{S_{i-1}}{n_{i-1}} - \frac{S_i}{n_i} \right) \frac{n_i}{S_i} = \frac{1}{T_i} \left(\frac{S_{i-1} n_i}{S_i n_{i-1}} - 1 \right)$$

- ▶ e a **prevalência do equilíbrio da doença** é

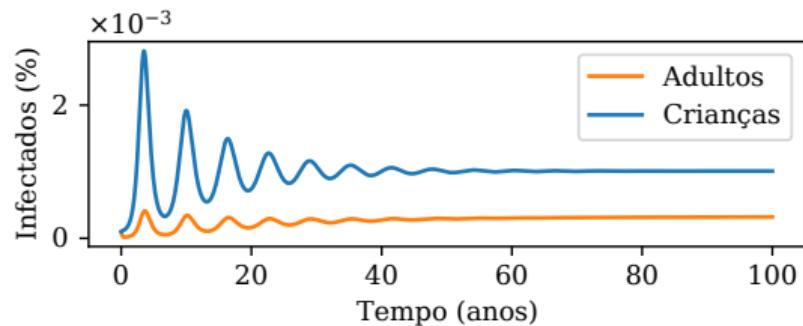
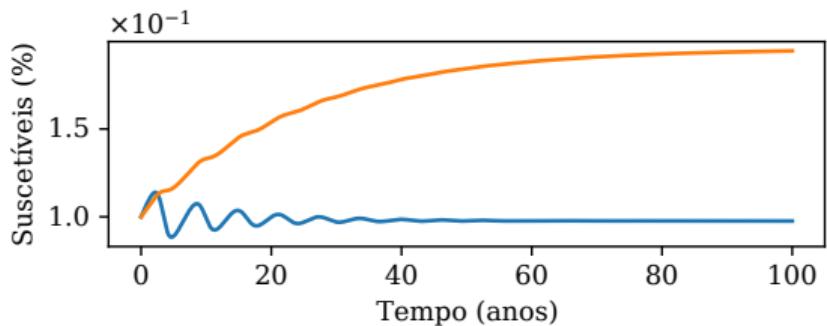
$$I_i^* = \frac{1}{\gamma T_i} \left(\frac{S_{i-1} n_i - S_i n_{i-1}}{n_{i-1}} \right) \quad (1)$$

- ▶ Como tal, a **coleta de informações de soroprevalência estruturadas por idade** é um passo vital para entender a dinâmica e as forças relativas de transmissão de infecções infantis.
- ▶ Vamos ver uma simulação com os seguintes parâmetros:

- | | | |
|---|--|---|
| ▶ $l_C = 1/15 \text{ ano}^{-1}$ | ▶ $\beta = \begin{pmatrix} 100 & 10 \\ 10 & 20 \end{pmatrix} \text{ ano}^{-1}$ | ▶ $n_0 = (\mu_1 / (l_C + \mu_1)) = 1/5$ |
| ▶ $\gamma = 10 \text{ anos}$ | ▶ $S(0) = (10, 10) \%$ | ▶ $n_1 = 1 - n_0 = 4/5$ |
| ▶ $\mu = (0, 1/60) \text{ ano}^{-1}$ | ▶ $I(0) = (0,01, 0,01) \%$ | ▶ $n = (n_0, n_1) = (1/5, 4/5)$ |
| ▶ $v = (l_C + \mu_1) n_0 = 1/60 \text{ ano}^{-1}$ | | ▶ $t_f = 100 \text{ anos}$ |

Estrutura etária—infecções na infância

Exemplo



- Vamos analisar a **prevalência da infecção nos adultos** pela expressão dada por (1) em comparação aos resultados simulados:

Valor estimado (I_A^*)

$$3,000012 \times 10^{-4}$$

Simulação ($I_A(t_f)$)

$$3,204517 \times 10^{-4}$$

$$|I_A^* - I_A(t_f)|$$

$$2,045046 \times 10^{-5}$$

Estrutura etária—infecções na infância

Controle por vacinação



- ▶ Para modelos **estruturados por risco**, ficou claro que direcionar os controles para os grupos de alto risco era o meio mais eficiente de combater a infecção.
- ▶ No entanto, isso ocorreu porque os indivíduos do grupo de alto risco **permaneceram** lá indefinidamente.
- ▶ Para modelos **estruturados por idade**, a maioria dos indivíduos **passa por todas as classes de idade** e, portanto, experimenta e contribui para toda a gama de comportamentos dinâmicos.
- ▶ Em tais situações, e assumindo que a vacina oferece proteção vitalícia, é sempre melhor **vacinar o mais cedo possível** para que a imunidade cubra a maior parte da vida do hospedeiro.

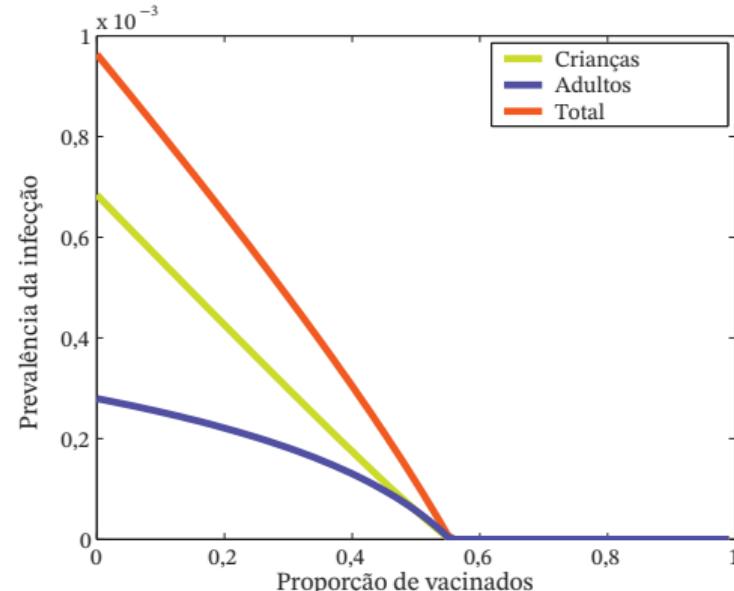
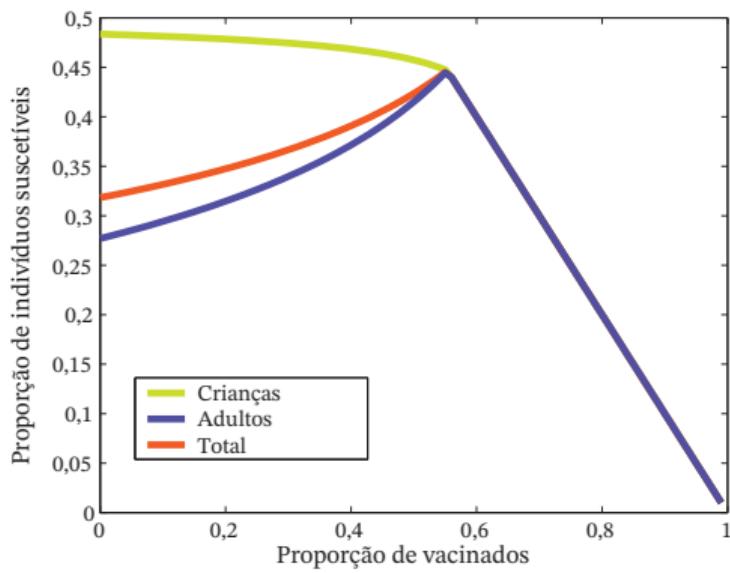
Vacinação infantil

Para modelos estruturados por idade, quando a vacinação oferece proteção vitalícia, é sempre melhor atingir as faixas etárias **mais jovens**.

Estrutura etária—infecções na infância

Controle por vacinação

- Modelo estruturado por idade com vacinação ao nascimento, de modo que a taxa de natalidade de crianças suscetíveis é reduzida para $v(1 - p)$, onde p é a **proporção de vacinados**.
- O gráfico da esquerda mostra a proporção de cada classe de idade que é suscetível (S_i^*/n_i). O gráfico da direita mostra a prevalência absoluta de infecção em cada classe, bem como o total.



Modelo para múltiplos patógenos



- ▶ Agora vamos desenvolver uma teoria de “epidemiologia comunitária”, na qual a estrutura tradicional que examina um patógeno se espalhando por uma única população hospedeira é **estendida de duas maneiras** distintas:
 - ▶ considerar **várias doenças infecciosas (ou cepas)** se espalhando por uma espécie hospedeira;
 - ▶ uma única doença infecciosa que pode ser transmitida **entre diferentes espécies**.
- ▶ O interesse nesta área decorre do fato de que a competição entre cepas é fundamental para a **evolução da doença**.
- ▶ Se quisermos entender ou prever o surgimento de novos patógenos, como por exemplo a cepa de *influenza* que circulará na próxima temporada, devemos compreender melhor o papel da **competição entre cepas de infecção** com reação cruzada.
- ▶ Quando um patógeno é transmitido entre várias espécies hospedeiras, os modelos e dinâmicas são muito **semelhantes** aos desenvolvidos para lidar com **populações subdivididas ou estruturadas**.
- ▶ A principal distinção é que, com espécies diferentes, a doença pode ter períodos infecciosos, mortalidade e outras características bem **diferentes**.
- ▶ Também pode haver diferenças demográficas subjacentes entre as espécies.

Modelo para múltiplos patógenos



- ▶ Considere a interação de **dois ou mais patógenos** dentro de uma população.
- ▶ Muitas doenças infecciosas que consideramos “uma única doença” são, na realidade, compostas por **várias cepas**, que interagem por meio da imunidade cruzada que é invocada dentro de um hospedeiro.
- ▶ Uma compreensão precisa de tais doenças, que incluem **malária, dengue e gripe**, requer a consideração da estrutura da cepa.
- ▶ Modelos que incorporam múltiplos patógenos nos permitem investigar questões de **evolução da doença**:
 - ▶ questões teóricas como entender o comportamento atual da doença em termos de uma estratégia ideal de transmissão;
 - ▶ questões mais aplicadas, como prever as cepas de influenza para o próximo ano ou entender os efeitos de controle específico da cepa.
- ▶ Os modelos de várias cepas oferecem *insights* sobre a crescente prevalência de **patógenos resistentes a medicamentos** e como **limitar sua disseminação**.

Modelo para múltiplos patógenos

Imunidade cruzada completa

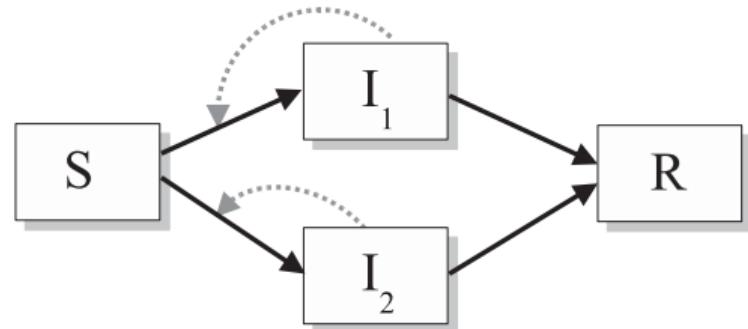
- ▶ Considere um modelo de duas cepas co-circulantes dentro de uma estrutura simplificada de *SIR*, assumindo imunidade cruzada completa.
- ▶ Isso significa que a infecção por qualquer uma das cepas confere **imunidade vitalícia a ambas**.
- ▶ As **quatro classes** compartimentais distintas são: suscetível a ambas as cepas, infecciosa com cepa 1, infecciosa com cepa 2 e recuperada e, portanto, imune a ambas.
- ▶ Matematicamente, isso leva às seguintes equações diferenciais, que são uma simples modificação das equações padrão *SIR*:

$$\frac{dS}{dt} = v - \beta_1 SI_1 - \beta_2 SI_2 - \mu S$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \beta_1 SI_1 - \gamma_1 I_1 - m_1 I_1 - \mu I_1$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \beta_2 SI_2 - \gamma_2 I_2 - m_2 I_2 - \mu I_2$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2 - \mu R$$



Modelo para múltiplos patógenos

Imunidade cruzada completa



$$\frac{dS}{dt} = v - \beta_1 SI_1 - \beta_2 SI_2 - \mu S$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \beta_1 SI_1 - \gamma_1 I_1 - m_1 I_1 - \mu I_1$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \beta_2 SI_2 - \gamma_2 I_2 - m_2 I_2 - \mu I_2$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2 - \mu R$$

- ▶ Por generalidade, assume-se que as duas cepas têm diferentes taxas de transmissão (β), recuperação (γ) e mortalidade (m).
- ▶ O número básico de reprodução específico da cepa é dado por $R_0^i = \beta_i / (\gamma_i + \mu + m_i)$, para $i = 1, 2$.
- ▶ É natural tentar compreender esse sistema derivando e examinando seus equilíbrios.
- ▶ Essa abordagem logo leva à situação paradoxal em que a coexistência de ambas as linhagens exige que a fração suscetível seja ao mesmo tempo $1/R_0^1$ e $1/R_0^2$.
- ▶ Um exame mais detalhado por simulação das equações (4.1) mostra que apenas uma cepa pode persistir em tal cenário.

Modelo para múltiplos patógenos

Imunidade cruzada completa



- ▶ Veja a situação paradoxal quando derivamos a situação de equilíbrio do sistema:

$$\beta_1 S I_1 - \gamma_1 I_1 - m_1 I_1 - \mu I_1 = 0$$

$$I_1 (\beta_1 S - (\gamma_1 + m_1 + \mu)) = 0$$

$$I_1 = 0 \quad \text{ou} \quad S^* = \frac{\gamma_1 + m_1 + \mu}{\beta_1} = \frac{1}{R_0^1}$$

$$\beta_2 S I_2 - \gamma_2 I_2 - m_2 I_2 - \mu I_2 = 0$$

$$I_2 (\beta_2 S - (\gamma_2 + m_2 + \mu)) = 0$$

$$I_2 = 0 \quad \text{ou} \quad S^* = \frac{\gamma_2 + m_2 + \mu}{\beta_2} = \frac{1}{R_0^2}$$

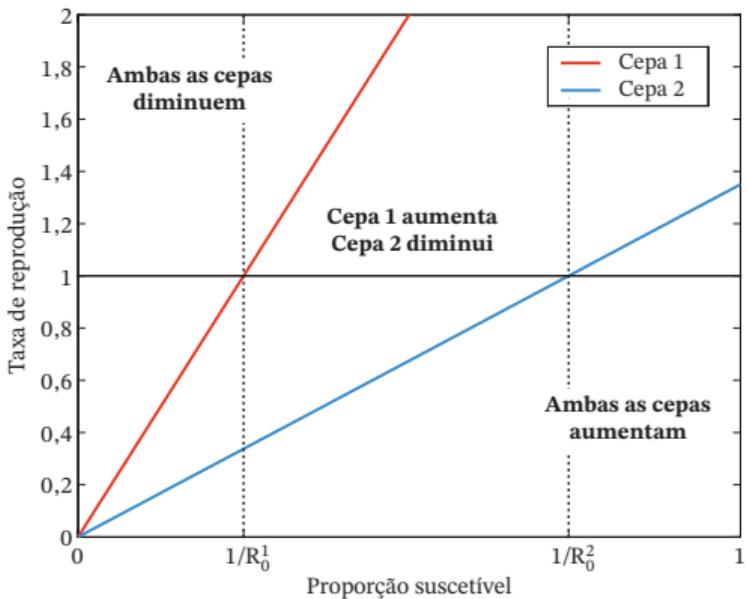
- ▶ Ambas estão competindo pelo mesmo recurso limitado (suscetíveis) e seguindo o princípio ecológico, a cepa que utilizar esse recurso com mais eficiência **dominará**.
- ▶ Em particular, a linhagem com o maior número básico de reprodução **levará a outra à extinção**.

Cepas concorrentes

Quando cepas concorrentes fornecem proteção completa umas às outras, a cepa com o maior R_0 forçará a outra cepa à extinção.

Modelo para múltiplos patógenos

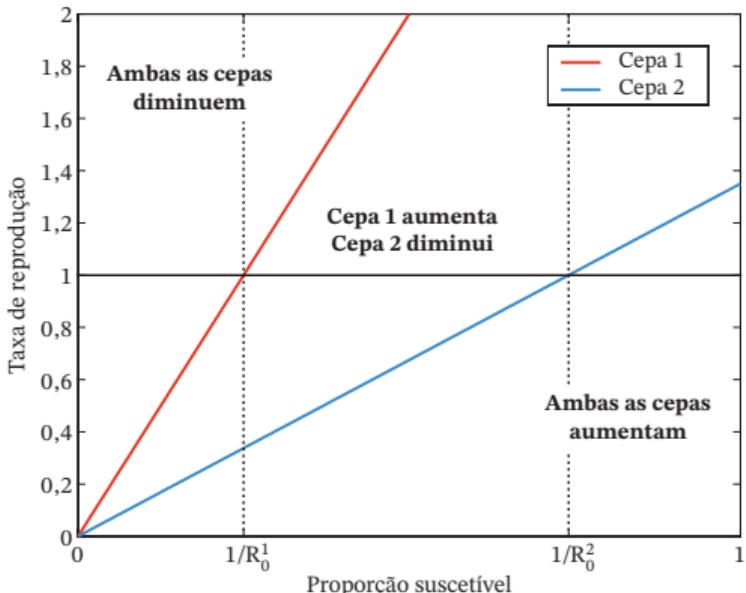
Imunidade cruzada completa



- ▶ Esse cenário de competição pode ser entendido considerando o **número efetivo de reprodução** ($\mathcal{R}(t) = S(t) \times R_0$) de cada cepa, conforme varia o nível de suscetíveis.
- ▶ Por conveniência, assumimos que a cepa 1 tem um **número básico de reprodução mais alto** que o da cepa 2, ou seja, $R_0^1 > R_0^2$.
- ▶ A **teoria padrão** nos diz que a fração de infectados aumentará sempre que $S > 1/R_0$ (de modo que a taxa de reprodução $\mathcal{R}(t)$ seja maior que um), e diminuirá se $S < 1/R_0$.
- ▶ Este comportamento leva a **três regiões separadas e dois pontos** onde uma das deformações está em equilíbrio ($R_0S = 1$).

Modelo para múltiplos patógenos

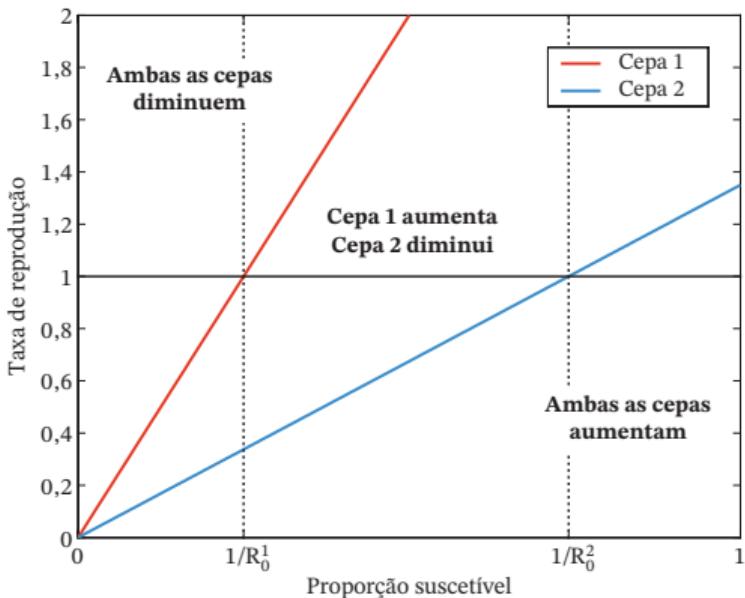
Imunidade cruzada completa



- ▶ Se a cepa 2 está em **equilíbrio** (e, portanto, $S = 1/R_0^2$), então, como a taxa de crescimento da cepa 1 é **positiva**, esta não pode ser uma solução de equilíbrio estável para ambas as cepas.
- ▶ No entanto, se a cepa 1 está em **equilíbrio** (e $S = 1/R_0^1$), então, como a taxa de crescimento da cepa 2 é **negativa**, essa cepa não pode invadir e é sempre **forçada à extinção**.
- ▶ A **solução estável** é, portanto, $S = 1/R_0^1, I_1 = (\nu R_0^1 - \mu) / \beta_1, I_2 = 0$ (assumindo que os nascimentos equilibram exatamente as mortes).

Modelo para múltiplos patógenos

Imunidade cruzada completa



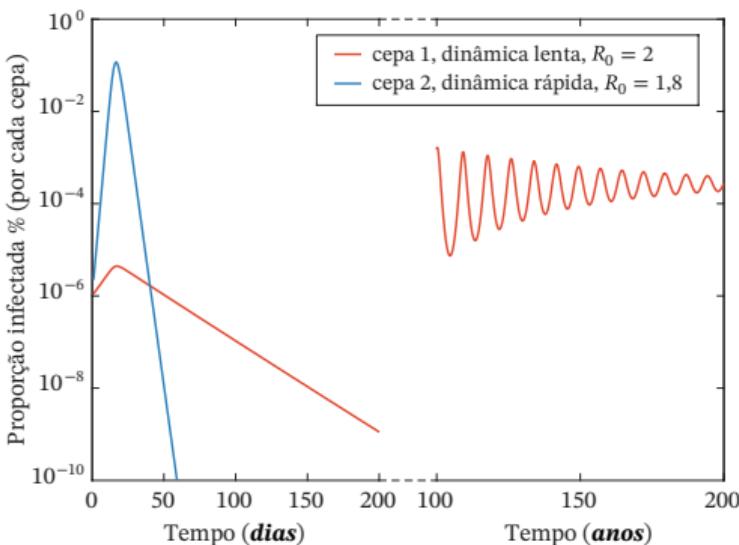
Em resumo:

- Taxa de reprodução, de duas cepas concorrentes que oferecem imunidade cruzada completa.
- Quando o nível de suscetíveis é **baixo**, a prevalência de ambas as cepas **diminui**.
- Quando uma **alta proporção** é suscetível, ambas as cepas podem **aumentar**, embora isso acabe levando a uma diminuição na proporção de suscetíveis, alterando a dinâmica.
- Na região **intermediária**, apenas a cepa 1 pode aumentar com a cepa 2 mais fraca sendo levada à **extinção**.

Modelo para múltiplos patógenos

Imunidade cruzada completa

- ▶ Embora R_0 determine o eventual resultado competitivo, patógenos com **ciclo de vida mais rápido** podem ser favorecidos no **curto prazo**.



- ▶ Se duas cepas invadirem uma população altamente suscetível ($S \sim 1$), então a linhagem com **maior taxa de crescimento** ($\beta - \gamma - m - d$) será inicialmente favorecida.
- ▶ A figura ao lado mostra um exemplo desse tipo de comportamento, começando com duas cepas invadindo uma população totalmente suscetível.
- ▶ Embora a cepa 1 tenha um R_0 maior e, portanto, eventualmente domine, pelo fato do ciclo de vida da cepa 2 ser muito mais rápido, ela **domina durante a epidemia inicial** que dura cerca de **50 dias**.