

Newsletter | IMM

MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS

Newsletter | IMM

MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS

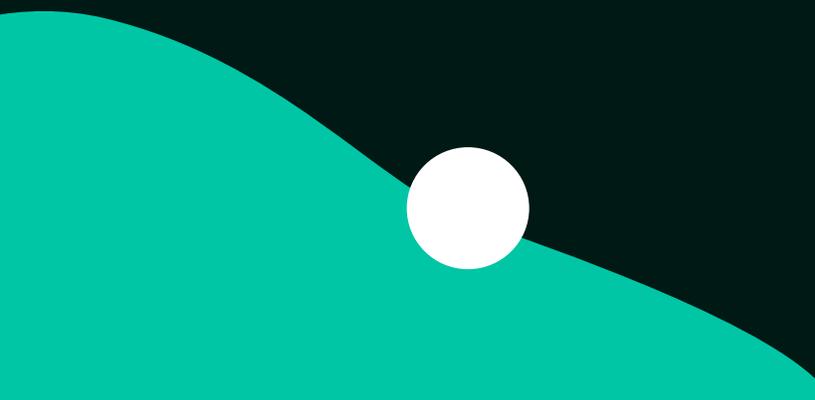
Fique a conhecer alguns dos conceitos epidemiológicos que ajudam a explicar a evolução da doença e infeção por SARS-CoV-2.



Curvas epidémicas, escalas logarítmicas, picos, achatamento da curva, crescimento exponencial. Estes são alguns dos conceitos epidemiológicos que ouvimos todos os dias nos meios de comunicação social quando se fala do vírus SARS-CoV-2, que provoca a doença COVID-19.

A epidemiologia é uma das áreas da biomedicina com maior tradição de quantificação e modelação dos dados (1).

Neste texto, tentamos discutir estes conceitos na perspectiva da epidemiologia.

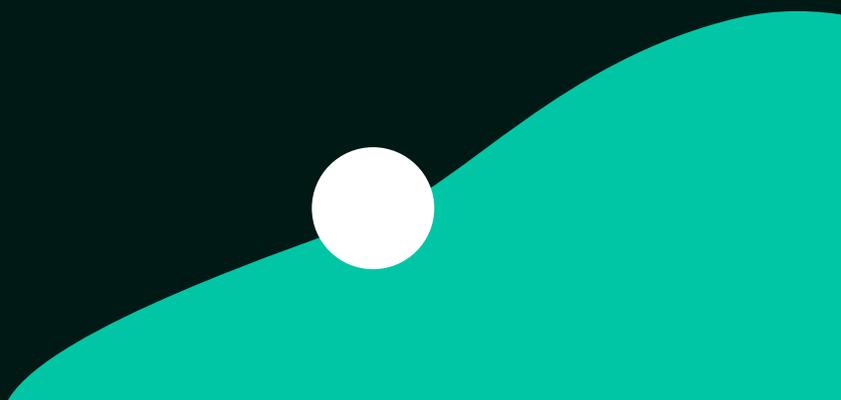




Os modelos epidemiológicos estão a ser utilizados na pandemia causada pelo SARS-CoV-2 para tentar descrever a evolução do número de pessoas infetadas, estimar picos de afluência a hospitais e número de mortes, perceber o impacto de possíveis medidas de contenção e mitigação, entre outras (2-4).

Neste contexto, os modelos são ferramentas fundamentais, sem as quais todas estas questões teriam que ser discutidas sem uma base quantitativa (5).

No entanto, convém alertar que estes modelos só conseguem prever a evolução da doença se estiverem alicerçados em dados fiáveis sobre a epidemia e sobre informações básicas da fisiologia da infeção (6).



MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS

Como funcionam?

A grande maioria dos modelos de epidemias, são baseados numa ideia mecanística de como o vírus se propaga na população.

Essencialmente, (quase) todos estes modelos dividem a população em subgrupos, no caso mais simples temos o grupo das pessoas suscetíveis à infeção (S); as pessoas que foram expostas (E) e por isso estão infetadas, mas ainda não conseguem transmitir o vírus; as pessoas infetadas e infecciosas (I), isto é, que podem transmitir o vírus; e as pessoas recuperadas (R), isto é que já tiveram o vírus e estão curadas, assumindo que essas pessoas não podem voltar a ser infetadas (o que depende da duração da imunidade).

No caso do SARS-CoV-2 algumas pessoas não recuperam e morrem.

Uma versão esquemática é apresentada na figura 1a.

A este modelo chama-se um modelo de compartimentos, porque dividimos as pessoas em compartimentos e estudamos os fluxos entre os vários grupos (as setas na figura 1a).

É importante notar que estes modelos podem ficar mais complexos, se por exemplo quisermos seguir separadamente pessoas de diferentes faixas etárias, sexo, ou localizações geográficas, com diferentes características demográficas. Mas o princípio de utilizar compartimentos para cada um desses grupos mantém-se.



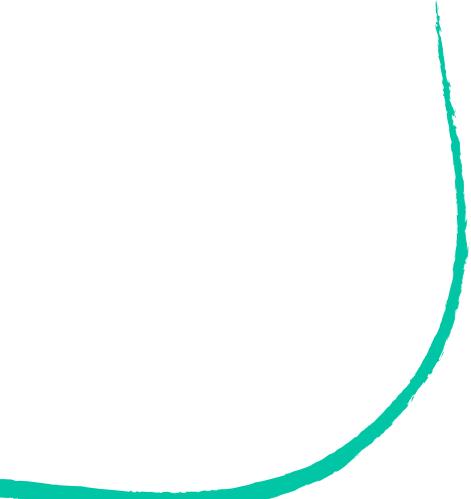
Figura 1a

Numa situação, como a do SARS-CoV-2, em que toda a população é suscetível, porque este vírus nunca circulou entre nós, os contactos entre pessoas infecciosas (I) e pessoas suscetíveis (S) vão gerando pessoas expostas (E), que se tornam infecciosas, que podem infetar mais suscetíveis. Este ciclo mantém-se enquanto cada pessoa infecciosa infetar mais do que um suscetível.

No início da epidemia, o número de pessoas infetadas por cada infeccioso é denominado R_0 , o número reprodutivo básico da epidemia.

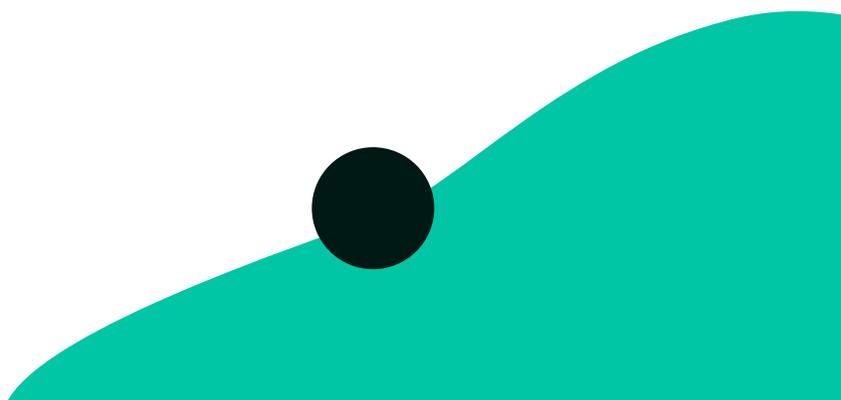
Se este valor, por exemplo, for $R_0=2$, então começamos com 1 infetado, que infeta 2 pessoas, depois estes 3, infetam 6, e o total de 9 infetados depois infetam 18, e depois 54, 162, 486, ..; este crescimento cada vez mais rápido, onde em poucos ciclos muitas pessoas ficam infetadas, é o crescimento exponencial.

Este crescimento é multiplicativo (em vez de aditivo) e é por isso que é melhor analisar o número de casos numa escala logarítmica, que transforma (para visualização) a escala multiplicativa numa escala aditiva – nesta escala o crescimento exponencial é representado por uma linha reta.



Na figura 1b, apresenta-se as curvas do número de pessoas em cada um dos compartimentos (S, E, I, R) ao longo do tempo. Para criar estas curvas, os epidemiologistas podem implementar o modelo de maneiras diferentes. Por exemplo, podem seguir cada indivíduo da população numa simulação de computador (modelos baseados em indivíduos ou agentes) ou podem utilizar equações diferenciais (como no caso da figura 1b) (7).

Na primeira abordagem, pode-se simular em mais detalhe o comportamento de cada pessoa, e temos uma ideia da variabilidade dos resultados; mas rapidamente se transforma em simulações muito complexas e pesadas do ponto de vista computacional. A utilização de equações diferenciais (caixa 1) é mais simples, mas trata os indivíduos por agregado com comportamento semelhante entre si.



De qualquer modo, para qualquer das abordagens, é necessário conhecer ou estimar parâmetros do modelo, por exemplo, qual a probabilidade de um suscetível ficar infectado quando contata com um infeccioso, ou durante quanto tempo uma pessoa exposta não fica infecciosa ou uma pessoa infecciosa não recupera.

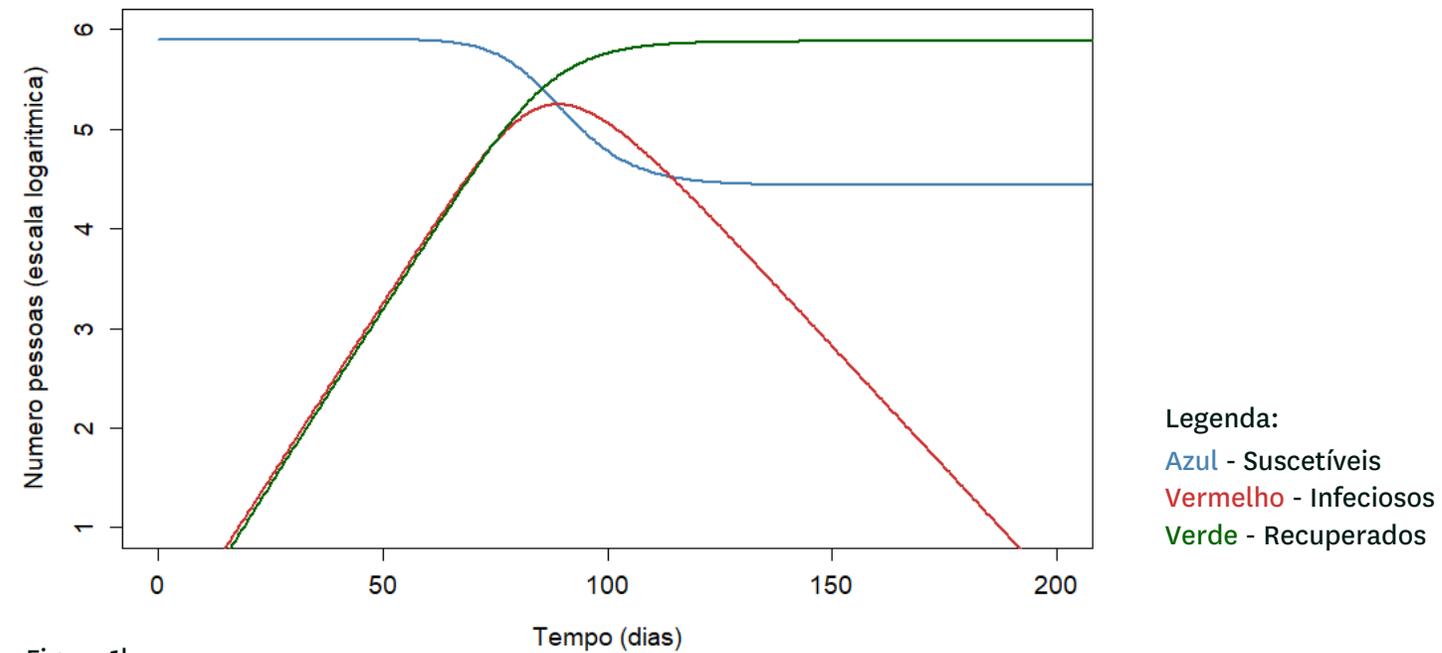
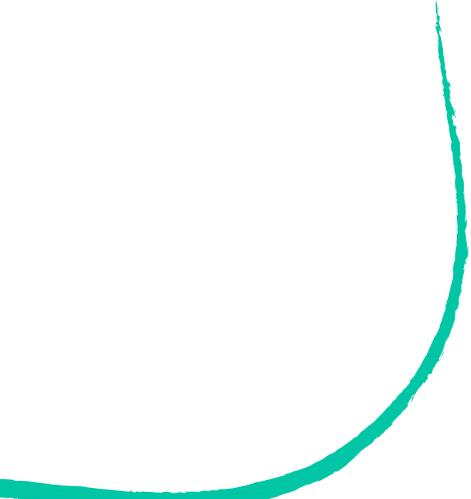


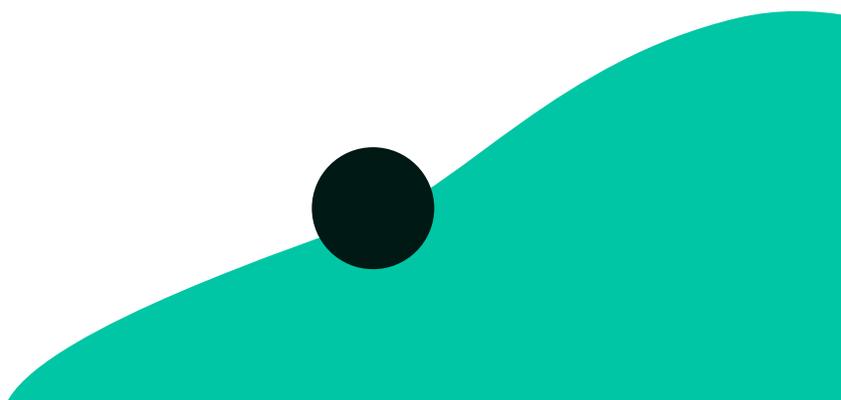
Figura 1b



Outra abordagem para estimar o número de casos e óbitos futuros é utilizar um modelo estatístico, em vez do modelo mecanístico.

Neste tipo de análise faz-se uma projeção dos casos futuros baseada nas taxas de crescimento observadas atualmente, e podendo utilizar curvas de outros países para fazer ajustamentos.

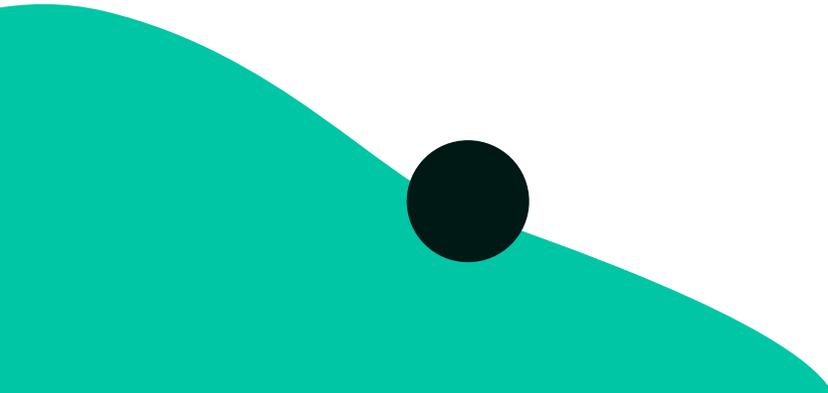
Isto é, utilizamos outros países que já podem estar numa fase mais adiantada da epidemia para calibrar as nossas projeções.





Na figura 2, mostramos as curvas de casos e óbitos em Portugal em comparação com outras curvas de países Europeus. Podemos projetar (isto é extrapolar) a nossa curva com ou sem ajuste pelas outras observadas.

Contudo, estimar estes parâmetros é difícil e há, por vezes, grande variabilidade nas estimativas de investigadores diferentes, porque usam modelos ou dados diferentes.



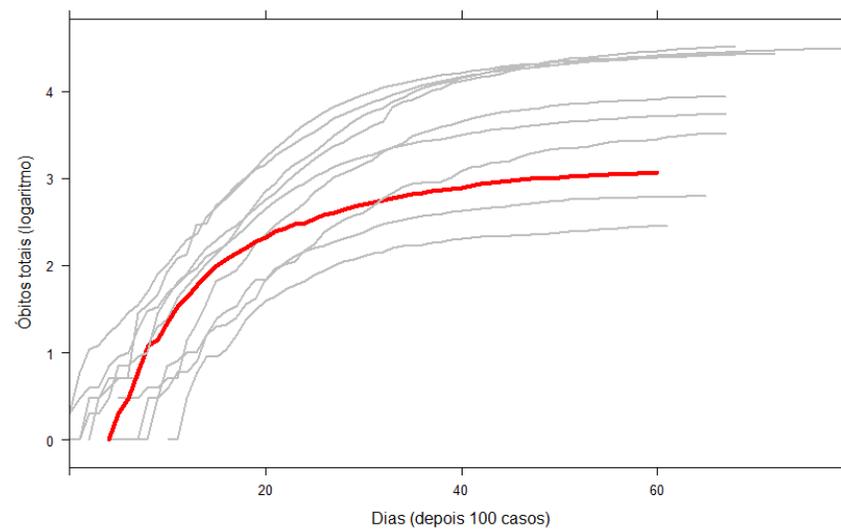
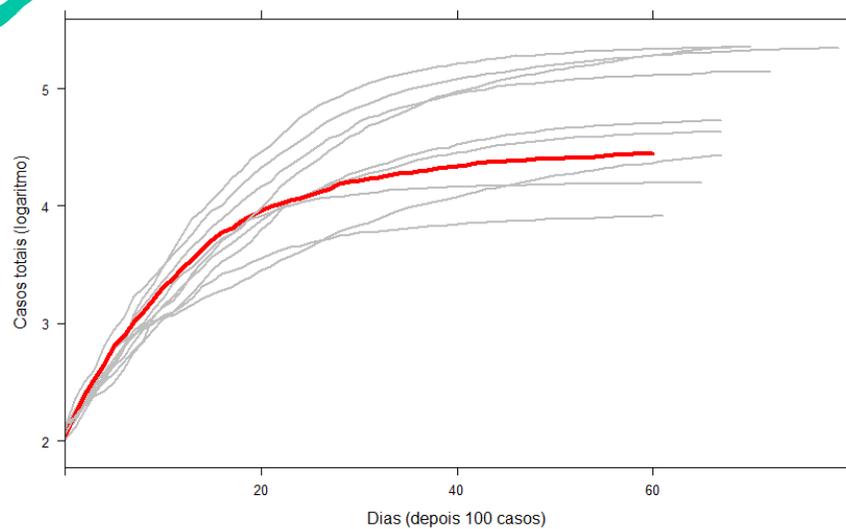


Figura 2

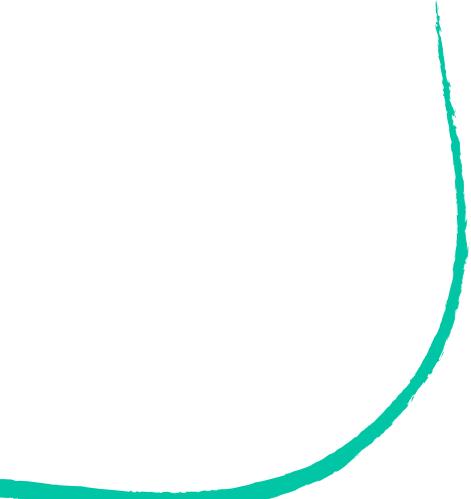
Países incluídos neste gráfico:

Áustria, Países Baixos, Suécia, República Checa, Bélgica,
França, Espanha, Itália, Reino Unido, Portugal.

MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS

A incerteza dos parâmetros base

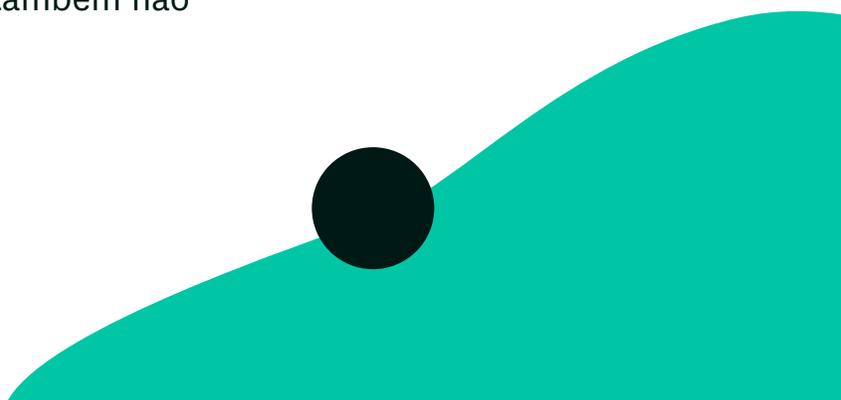
A fiabilidade dos dados é um dos problemas durante a evolução de uma pandemia. Como sabemos que todos os casos são detetados, especialmente quando muitos são assintomáticos? Ou que todos os óbitos são registados?



Este é um problema global e é reconhecido que no caso da COVID-19 devem existir muitos mais casos do que os detetados oficialmente através de testes.

Além disso, a própria estratégia de testes e número de testes feitos variam no tempo e, por isso, é possível um aumento de casos ser devido a um aumento de testes e consequente deteção de casos, mais do que um verdadeiro aumento da ocorrência de casos. E também é reconhecido que países diferentes têm metodologias diferentes de definir casos, especialmente quando se trata de óbitos.

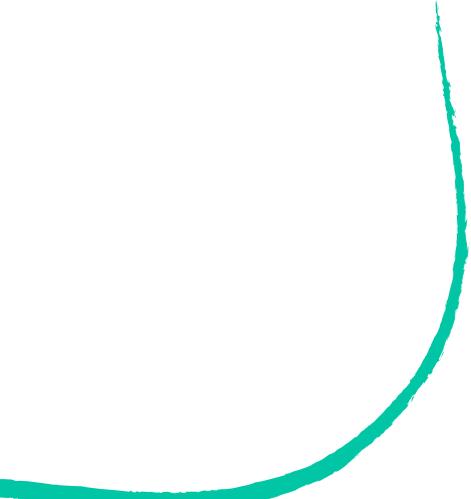
Alguns países definem todos os óbitos suspeitos como devido à infeção, outros só registam óbitos com infeção nos hospitais, outros ainda, só definem os óbitos como sendo devido à infeção se a causa de morte for diretamente a infeção e não, por exemplo, outras doenças subjacentes. Tudo isto torna a interpretação e comparação de dados mais complicadas, e claro também não facilita a utilização dos dados nos modelos.



MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS

Como “alterar” a curva?

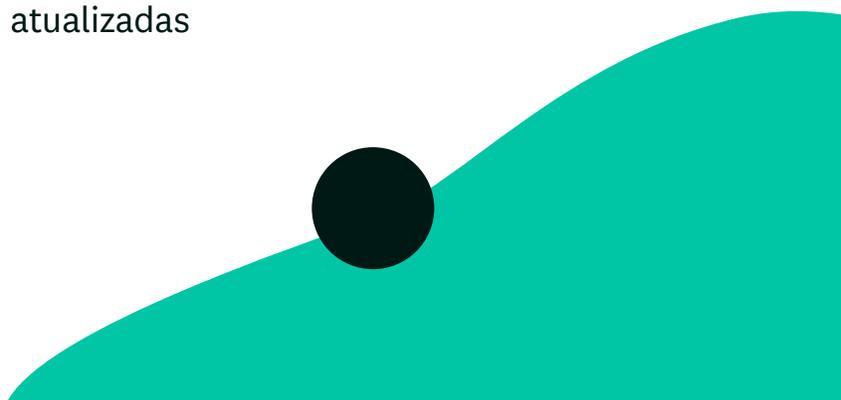
Voltando aos modelos matemáticos e de simulação, todos eles indicam que uma epidemia como esta, se propaga até chegar a um pico de infetados. Quando já muitos dos suscetíveis foram infetados, é cada vez mais difícil um infetado contatar com um suscetível (porque existem muito menos) e o número de infetados começa a decrescer.



No entanto, há outras maneiras de reduzir os suscetíveis, e assim chegar a um pico artificial e mais baixo, por exemplo através da vacinação dessas pessoas, ou através de medidas de contenção, como seja reduzir os contatos (as pessoas ficam em casa) ou reduzir a probabilidade de infecção (as pessoas quando se encontram usam máscaras ou ficam a uma distância de segurança).

É o que o estado de confinamento em Portugal ajuda a concretizar – diminuir o contato entre infecciosos e suscetíveis, de modo a achatar a curva. O reverso deste fenómeno é que o número de pessoas suscetíveis na população é ainda elevado, e há o risco de, relaxando as medidas que reduzem os contatos, reiniciar um processo exponencial de novos infetados.

Por outro lado, uma das características da modelização epidemiológica é que a implementação de medidas de mitigação, como as em vigor em Portugal, alteram o curso da epidemia. Assim, as previsões dos modelos dependem da efetividade das precauções utilizadas, e têm que ser atualizadas constantemente.



Caixa 1

$$\frac{dS}{dt} = -\beta I \frac{S}{N}$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta I \frac{S}{N} - \kappa E$$

$$\frac{dI}{dt} = \kappa E - \gamma I$$

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

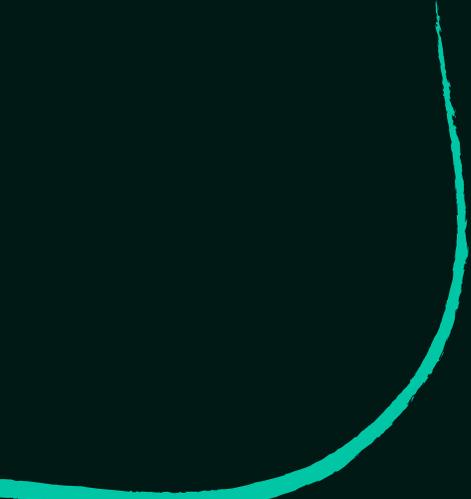
O modelo apresentado na figura 1 pode ser expresso em linguagem matemática através de equações diferenciais como estas.

As equações regem os fluxos entre os diferentes compartimentos. Na verdade, os termos à esquerda do sinal de igual lêem-se, por exemplo, “variação do número de S no tempo”.

O número de pessoas suscetíveis, S, diminui devido ao contato com infeciosos, I, com uma taxa de infecção, β .

Neste modelo, as pessoas expostas, E, já estão infetadas, mas não infetam ainda outros, porque por exemplo, ainda estão na fase de incubação da doença.

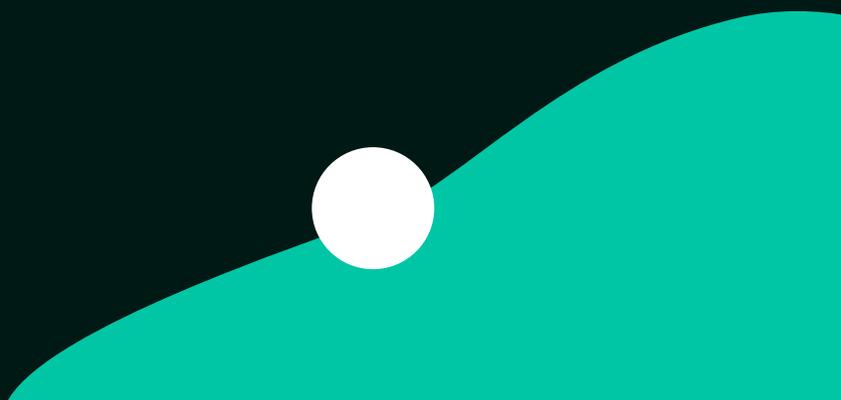
Os expostos transitam para o compartimento dos infeciosos, I, a uma taxa κ . São estes infeciosos que propagam a epidemia, infetando novas pessoas. Com o passar do tempo, a maioria dos infeciosos recupera, a uma taxa $\phi\gamma$, mas alguns $(1 - \phi)\gamma$ podem morrer (não representado).



Estas equações podem ser resolvidas numericamente e o resultado é a evolução no tempo do número de pessoas em cada um dos compartimentos (S, E, I, R), como apresentado na figura 1b.

É importante realçar que sempre que se desenvolve um modelo, há premissas que são utilizadas, e que poderão ser verdadeiras ou não, por exemplo neste caso assumimos que as pessoas expostas, E, não são infecciosas; e assumimos que as pessoas recuperadas, R, não podem ser infetadas outra vez (se não deveriam passar para o compartimento dos suscetíveis, S).

Claro que podemos fazer modelos com outras premissas, alterando as equações de forma adequada.



Para saber mais, pode consultar os artigos científicos indicados:

1) Anderson, R. M. & May, R. M. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. (Oxford University Press, 1992).

2) Mizumoto, K. & Chowell, G. Transmission potential of the novel coronavirus (COVID-19) onboard the diamond Princess Cruises Ship, 2020. *Infect Dis Model* **5**, 264-270, doi:10.1016/j.idm.2020.02.003 (2020).

3) Sanche, S. *et al.* High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis* **26**, doi:10.3201/eid2607.200282 (2020).

4) Verity, R. *et al.* Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*, doi:10.1016/S1473-3099(20)30243-7 (2020).

5) Adam, D. Special report: The simulations driving the world's response to COVID-19. *Nature* **580**, 316-318, doi:10.1038/d41586-020-01003-6 (2020).

6) Jewell, N. P., Lewnard, J. A. & Jewell, B. L. Predictive Mathematical Models of the COVID-19 Pandemic: Underlying Principles and Value of Projections. *JAMA*, doi:10.1001/jama.2020.6585 (2020).

7) Eubank, S. *et al.* Commentary on Ferguson, et al., "Impact of Non-pharmaceutical Interventions (NPIs) to Reduce COVID-19 Mortality and Healthcare Demand". *Bull Math Biol* **82**, 52, doi:10.1007/s11538-020-00726-x (2020).



Instituto
de Medicina
Molecular

João
Lobo
Antunes

