Nota técnica para COVID-19 usando modelo SIR

Cristiane M. Batistela & José Roberto C. Piqueira

Escola Politécnica da Universidade de São Paulo Avenida Prof. Luciano Gualberto, travessa 3, n. 158, 05508-900, São Paulo, SP, Brasil

1. Introdução

A primeira epidemia significativa, descrita pelos historiadores, foi a Praga de Atenas ou a Peste do Egito em 430 - 426 A.C. A descrição mais precisa dessa praga, cujo agente causador, ainda é discutido [1], foi relatada por Tucídides em sua história da guerra do Peloponeso. Em 165-180 D.C. o Império Romano e o Egito foram afetados pela varíola e milhões de pessoas morreram [2].

Uma das epidemias que devastaram a Europa foi a Peste Negra, matando um quarto de toda a população, entre 1348-1350 [2, 3]. Estima-se 2 milhões e meio de mortes causadas pelo tifo, na Rússia, durante 1918 a 1921. Outra epidemia desastrosa de varíola atacou os astecas no século XVI. No início do século XX, uma pandemia de influenza matou cerca de 20 milhões da população mundial [4].

Atualmente, ainda temos surtos significativos de epidemias como a síndrome respiratória aguda de 2003 (SARS) e a pandemia de gripe suína H1N1 de 2009. Uma vez que os vírus sofrem mutações muito rapidamente e podem saltar barreiras entre espécies infectando seres humanos, existem ameaças de epidemias e pandemias continuamente.

Embora o interesse em compreender a proliferaç ão de doenas infecciosas seja antigo, assim como epidemiologia em si tenha uma longa história, o estudo matemático de doenças e sua propagação é relativamente recente. O primeiro estudo estatístico de doenças infecciosas é atribudo a Graunt que preocupou-se em estudar métodos estatísticos em saúde pública em 1663 [5].

Um século depois, Daniel Bernoulli usou métodos matemáticos para analisar a mortalidade por varíola e publica o primeiro modelo epidemiológico, argumentando que a inoculação com vírus vivo obtida de um caso leve de varíola pode reduzir a taxa de mortalidade [6]. Uma reformulação desse mesmo modelo em termos de equações diferencias é dada em [7]. Após quase cem anos, William Farr ajustou uma curva ao nmero de débitos provocados pela varíola no Reino

Preprint submitted to Elsevier

Email address: piqueira@lac.usp.br (José Roberto C. Piqueira & Cristiane M. Batistela)

Unido. Depois, John Brownlee aplicou técnicas estatísticas para analisar longas séries temporais de dados epidemiológicos [3].

O caminho para a modelagem matemática em epidemiologia foi aberto a partir dos trabalhos de Louis Pasteur e Robert Koch, que introduziram procedimentos de análise e medidas preventivas para cada indivíduo, bem como no tratamento de comunidades inteiras. Surge a explicação do mecanismo de como alguém fica doente e o conceito de transmissão de uma doenças através do contato entre um indivíduo infectado e um saudável passa a ser conhecido.

A modelagem matemática de doenças infecciosas avançou significativamente a partir do trabalho de Hamer, que formulou e analisou um modelo de tempo discreto para entender a epidemia de sarampo. O modelo dele foi o primeiro a assumir que à incidência do número de novos casos por unidade de tempo, dependia do produto da densidade do número de não infectados (suscetíveis) e infectados. Esse conceito é conhecido como princípio de ação das massas e hoje tornou-se um dos mais importantes conceitos em epidemiologia matemática para o estudo da disseminação de uma epidemia.

Ross estava interessado na incidência e controle da malária e entre os anos de 1904 e 1917 desenvolveu um sistema de equações diferenciais em que definiu padrões de incidência e prevalência em algumas situações na população de hospedeiros e, a partir dessas constatações, algumas deduções puderam ser testadas. Ele generalizou o princípio de Hamer para tempo contínuo e a formulação da hipótese de existir um limiar para a população de mosquitos abaixo da qual ocorreria extinção natural da doença, derivando uma quantidade limiar hoje conhecida como número de reprodução basal.

Em 1927, Kermack e McKendrick publicaram pela primeira vez um modelo determinístico de epidemia que incluía indivíduos suscetíveis, infectados e removidos, o modelo SIR [8]. Desenvolveram uma teoria relacionando o aparecimento de uma epidemia a um valor crítico, dependendo do número de suscetíveis, constatando que tal densidade crítica depende de fatores como infectividade, recuperação da doença e taxa de mortalidade, elevando os trabalhos de epidemiologia matemática a um outro nvel [9, 10].

A modelagem epidemiológica está associada ao comportamento dinâmico de processos em que a população estudada de acordo com seu estado epidemiológico, e equações de diferenças ou diferenciais são usadas para representar a dinâmica entre os estados devido a taxa de nascimento, mortalidade, infecção e recuperação.

Para formular um modelo dinâmico para a propagação de uma doença epidêmica, a população de uma certa região dividida em diferentes grupos ou compartimentos. O modelo que descreve a relação dinâmica entre esses grupos é chamado de modelo compartimental. O interesse de estudo caracteriza os modelos em função das suas particularidades, como o estudo da população em cada estágio, a divisão do estágio da doença, como ocorrem as variações das populações ao longo do tempo, entre outros.

O interesse em modelar doenças infecciosas tem sido objeto de inúmeros trabalhos [3, 11, 12, 13, 14]. Os modelos matemáticos de disseminação de doenças permitem o entendimento melhor do mecanismo de transmissão e pode levar a estratégias de controle mais eficazes [15].

A modelagem epidemiológica pode contribuir para o projeto e análise de pesquisas epidemiológicas, sugerir qual tipo de dado deve ser coletado, identificar tendências, realizar predições e estimar a incerteza das predições [16]. Estimar a incerteza de predições uma importante característica para os modelos epidemiológicos, pois normalmente as séries epidemiológicas possuem poucos dados, tornando a modelagem uma tarefa bastante difícil [17].

A literatura científica em epidemiologia é bastante diversificada. Há muitos estudos sobre a importância da heterogeneidade e aplicação da teoria do valor crítico em modelos mais complexos, determinísticos ou estocáticos [3], estudo de dispersão espacial das doenc cas [18], aplicac cão de teoria de controle aos modelos epidemiológicos [19, 20], controle e sincronismo de caos [21]. Observase pesquisas que revelam características determinísticas na epidemia [22, 23]. Outros modelos baseados em redes que permite incorporar heterogeneidades do sistema têm mostrado resultados relevantes [24, 25], assim como modelos estocásticos [26].

Para ajudar a sociedade a enfrentar a situação da pandemia associada à crise econômica e social, as pesquisas em diversas áreas são fundamentais. Além das áreas médicas e biológicas, faz-se necessários estudos que avaliem em tempos reais impactos sociais e econômicos, para uma previsão do futuro próximo; avaliações da influência do clima e poluição no espalhamento do vírus; estudos dos materiais que permitem os vírus ficar ativo por mais ou menos tempo.

Associando estudos a disseminação dos vírus, além da faixa etária e do grupo de população mais vulnerável, outras perguntas precisam ser respondidas como quais previsões para o espalhamento do vírus em cidades com desigualdades sociais, como a região metropolitana de São Paulo e, quais as medidas efetivas para os planos de contenção doena.

Esta nota técnica tem como objetivo estudar qual o comportamento da propagação do vrus COVID-19 e, adicionando ao modelo original SIR dois compartimentos, constituídos por: indivíduos imunizados e por nmero de bitos; pretende-se descrever qualitativamente o comportamento das populações.

2. Modelo SIR para COVID-19

O modelo epidemiológico clássico proposto por Kermack e Mckendrinck [8, 9, 10] é a base para o desenvolvimento de modelos macroscópicos, fornecendo um modelo dinâmico que divide os indivíduos de um população em três compartimentos e tem servido como referência para muitos outros modelos:

- suscetíveis (S): a classe de indivíduos que estão saudáveis, mas podem contrair a doença;
- infectados (I): a classe de indivíduos que contrairam a doença e são capazes de infectar indivíduos suscetíveis;
- removidos (R): a classe de indivíduos que estão recuperados e não podem contrair a doena novamente.

O número total de indivíduos em cada classe varia com o tempo e S(t), I(t) e R(t) são funções que dependem do tempo t. O número total da população N a soma dos três grupos:

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t).$$
 (1)

A população suscetível S é infectada com uma taxa, que está relacionada com a probabilidade dos indivíduos suscetíveis estabeleceram um contato com infectados. Além disso, essa taxa é proporcional ao produto SI, com fator de proporção representado por α e os indivíduos infectados tornam-se removidos com uma taxa de proporção β , como mostra a Fig.1.



Figure 1: Modelo SIR.

As equações que representam a dinâmica do modelo são descritas por 2:

$$\begin{cases} \dot{S} &= -\alpha SI; \\ \dot{I} &= \alpha SI - \beta I; \\ \dot{R} &= \beta I. \end{cases}$$

$$(2)$$

Com o objetivo proposto, divide-se o compartimento dos removidos em dois sub-grupos:

- imunizados (I_2) : a classe de indivíduos que contraíram a doença e estão imunes;
- óbitos (O): a classe de indivíduos que contraíram a doença e faleceram.

A população dos removidos que são imunizados depende de um fator de proporção δ e dos que falecem a taxa de proporcionalidade é representada por σ , como mostra a Fig.2.

Usando o modelo SIR como referência para o estudo e representando o grupo dos infectados por I_1 , a dinâmica do modelo SIR para o COVID-19, pode descrita por ??sircorona.



Figure 2: Modelo SIR para COVID-19.

$$\begin{cases}
\dot{S} = -\alpha S I_1; \\
\dot{I}_1 = \alpha S I_1 - \beta I_1; \\
\dot{R} = \beta I_1 - \delta R - \sigma R; \\
\dot{I}_2 = \delta R; \\
\dot{O} = \sigma R.
\end{cases}$$
(3)

É importante notar que para o modelo (3), o número total de indivíduos $N = S + I_1 + R + I_2 + O$ permanece constante. Como as equaç oes que descrevem as varia c cões dos grupos não dependem de I_2 e O, é possível reescrever o modelo por (4):

$$\begin{cases} \dot{S} &= -\alpha S I_1; \\ \dot{I}_1 &= \alpha S I_1 - \beta I_1; \\ \dot{R} &= \beta I_1 - \delta R - \sigma R. \end{cases}$$

$$\tag{4}$$

2.1. Pontos de equilbrio

A estabilidade local desses pontos é analisada usando teorema de Hartman-Grobman [27] e o Jacobiano é calculado para cada ponto de equilíbrio, assim como os respectivos autovalores.

Portanto, para este caso, pode-se concluir que o possível ponto de equilíbrio é livre de infec c cão e pode ser expresso por:

•
$$P = (S^*, 0, 0, I_2^*, O^*).$$

Para analisar a estabililidade desse ponto, o Jacobiano geral (J) é calculado:

$$J_{P=(S^*,I_1^*,R^*,I_2^*,O^*)} = \begin{bmatrix} -\alpha I_1^* & -\alpha S^+ & 0 & 0 & 0\\ \alpha I_1^* & \alpha S^* - \beta - \delta & 0 & 0\\ 0 & \beta & -\sigma - \delta & 0 & 0\\ 0 & 0 & \delta & 0 & 0\\ 0 & 0 & \sigma & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

O Jacobiano calculado no ponto de equilbrio P é reduzido:

$$J_{P=(S^*,0,0,I_2^*,O^*)} = \begin{bmatrix} 0 & -\alpha S^* & 0 & 0 & 0\\ 0 & \alpha S^* - \beta & 0 & 0 & 0\\ 0 & \beta & -\sigma - \delta & 0 & 0\\ 0 & 0 & \delta & 0 & 0\\ 0 & 0 & \sigma & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Com o auxílio do MATLAB R2013a [28] os seguintes autovalores foram calculados: $\lambda_1 = 0, \lambda_2 = \alpha S^* - \beta, \lambda_3 = -\sigma - \delta, \lambda_4 = 0$ and $\lambda_5 = 0$. Dois autovalores são nulos, pois o modelo possui duas equaĉ cões que são combinações lineares das outras e o outro autovalor nulo indica variedade central.

Como $\lambda_3 < 0$, a estabilidade local do ponto de equilíbrio depende do estudo do λ_2 . Analisando $\lambda_2 = \alpha S^* - \beta$, se $S^* < \beta/\alpha$ a combinação dos parâmetros é responsável pela estabilidade assintótica. Entretanto, se $S^* > \beta/\alpha$, o ponto de equilíbrio instável.

3. Diagrama de bifurcações

Como a condição de estabilidade depende de combinação de parâmetros β/α , um diagrama de bifurcações foi construído, Fig. 3. Os pontos da região A da figura correspondem a pontos de equilíbrio assintoticamente estáveis. Se a dinâmica corresponder a pontas da região B da figura, o ponto P instável.



Figure 3: Diagrama de bifurcações para o ponto de equilíbrio P.

4. Experimentos numéricos

Nesta seção, alguns experimentos numéricos foram conduzidos com o auxílio MATLAB-Simulink [28] com duas condições: considerando os pontos da região A e os da região B da Fig. 3. Todas as simulações são normalizadas considerando a população total N=100, para que os resultados sejam expressos em percentagem.

Considerando os pontos da região A, foram conduzidas simulações variandose $\alpha \in \beta$. Com as condições iniciais $S_0 = 98$, $I_0 = 1 \in R_0 = 1 e$ para os parâmetros $\sigma = 0.05 e \delta = 0.1$, as Figs. 4 mostram o equilíbrio assintoticamente estável. É possível verificar que a diminuição do parâmetro β aumenta o número de infectados.



(a) Evoluo temporal da popula
o prximo do ponto de equilbrio P $(\alpha=0.01;\beta=0.5).$



(b) Evoluo temporal da popula
o prximo do ponto de equil
brio P $(\alpha=0.01;\beta=0.3).$

Figure 4: Simulação na região A, variando $\alpha \in \beta$.

Considerando as mesmas condições iniciais, as simulações foram conduzidas aumentando o parâmetro α . As Figs. 5 mostram que toda a população transformada em imunizada e alguns óbitos são verificados. 'E possível observar que o número de infectados tem um aumento considerável, sendo esse aumento acentuado com o aumento do parâmetro β .



(a) Evolução temporal da população próximo do ponto de equilbrio P $(\alpha=0.05;\beta=0.5).$



(b) Evolução temporal da populaç
~o próximo do ponto de equilbrio P $(\alpha=0.05;\beta=0.3).$

Figure 5: Simulaç ão na região B, variando os parâmetros α e $\beta.$

Finalmente, a última parte das simulações mostra que mantendo-se as condições iniciais e com alpha = 0.5, o número de infectados passa a ser muito elevado em um intervalo de tempo e que a variação do β não tem a mesma influência nesse aumento.

A variação dos parâmetros δ e σ afetam o número de pessoas imunizadas e que entram em óbito, respectivamente, mas não alteram qualitativamente a



(a) Evolução temporal da população próximo do ponto de equilbrio P $(\alpha=0.5;\beta=0.5).$



(b) Evolução temporal da população próximo do ponto de equilbrio P $(\alpha=0.5;\beta=0.3).$

Figure 6: Simulação na região B, variando parâmetros α e $\beta.$

dinâmica do modelo. Além disso, a presença de indivíduos imunizados ou em óbito nas condições iniciais não alteram a resposta temporal.

5. Considerações finais

A análise do modelo SIR para o COVID-19, mostra que para um número total de indivíduos em uma população, os principais parâmetros de controle são $\alpha \in \beta$, associados a taxa de proporção de contato entre os indivíduos infectados e suscetíveis e entre a taxa de remoção de indivíduos infectados.

Se a combinação de parâmetros β/α estiver na região A, verifica-se que o ponto de equilíbrio estável e consequentemente, as infecções são mais brandas, com o equilbrio associado ao "achatamento" da curva de infectados. Como o diminuição do parâmetro β produz um aumento dos infectados nessas condições, sugere-se a redução do parâmetro α como medida preventiva de infecção, caracterizado por um contato reduzido entre suscetíveis e infectados, levando a um isolamento social.

Se a combinação de parâmetros β/α estiver na região B, verifica-se que o ponto de equilíbrio é instável e, consequentemente as infecções apresentam picos maiores, podendo comprometer o sistema de saúde, pela falta de capacidade de atendimento. Com o aumento de contato entre suscetíveis e infectados, nesta região, verifica-se que o número de infectados passa a ser muito alto, sendo uma situação preocupante dentro de ambientes hospitalares, onde há muitos infectados próximos de suscetíveis e em locais onde há aglomeração de pessoas.

References

- Olson, P. E., Hames, C. S., Benenson, A. S., Genovese, E. N., "The Thucydides syndrome: Ebola deja vu? (or Ebola reemergent?)", Emerging infectious diseases, 2(2), 155, 1996.
- [2] Alchon, S. A., "A pest in the land: new world epidemics in a global perspective", UNM Press, 2003.
- [3] Anderson, R. M., Anderson, B., May, R. M., "Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control", Oxford University Press, 1992.
- [4] Cox, N. J., Tamblyn. S. E., Tam, T., "Influenza pandemic planning", Vaccine, 21.16: 1801-1803, 2003.
- [5] Graunt, J., "Natural and political observations made upon the bills of mortality" (1662), Ed., WF Willcox. Baltimore, 1939.
- [6] Bernouilli, D., "Essai d'une nouvelle analyse de la mortalit cause par la petite vrole, et des advantages de l'inoculacion pour la prvenir", Histoire de l'Acad. Roy. Sci.(Paris) avec Mm. Des Math. Et Phys., Mem., 1-45. 1760.

- [7] Dietz, K., Heesterbeek, J. A. P., "Daniel Bernoullis epidemiological model revisited", Mathematical biosciences, 180.1-2: 1-21, 2002.
- [8] Kermack, W. O., McKendrick, A. G., "A contribution to the mathematical theory of epidemics", part i. Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character, 115(772), 700-721, 1927.
- [9] Kermack, W. O., McKendrick, A. G., "A contributions to the mathematical theory of epidemics", part ii. the problem of endemicity. Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character, JSTOR, v. 138, n. 834, p. 5583, 1932.
- [10] Kermack, W. O., McKendrick, A. G., "Contributions to the mathematical theory of epidemics", part iii. further studies of the problem of endemicity. Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character, JSTOR, v. 141, n. 843, p. 94122, 1933.
- [11] Murray, J. D., "Mathematical Biology", Berlin: Springer, 1993.
- [12] Martcheva, M., "An introduction to mathematical epidemiology", v.61, New York: Springer, 2015.
- [13] Brauer, F., Castillo-Chavez, C., Castillo-Chavez, C., "Mathematical models in population biology and epidemiology", v.2, New York: Springer, 2012.
- [14] Allen, L. J., Brauer, F., Van den Driessche, P., Wu, J., "Mathematical epidemiology", v.1945, Berlin: Springer, 2008.
- [15] Clancy, D., "Optimal intervention for epidemic models with general infection and removal rate functions", Journal of Mathematical Biology, 39:309331, 1999.
- [16] Hethcote, H. W., "The mathematics of infectious diseases", SIAM Review, 42(4):599653, 2000.
- [17] Medley, G. F., "Epidemiology predicting the unpredictable", Science, 294(5547):16631664, 2001.
- [18] Grenfell, B. T., Bjonstad, O. N., Kappey, J., "Travelling waves and spatial hierarchies in measles dynamics", Nature, 414:716723, 2001.
- [19] Becker, N. G., Glass, K., Li, Z., Aldis, G. K., "Controlling emerging infectious diseases like SARS", Mathematical Biosciences, 193:205221, 2005.
- [20] Moghadas, S. M., Gumel, A. B., "A mathematical study of a model for childhood diseases with non-permanent immunity". Journal of Computational and Applied Mathematics, 157(2):347363, 2003.

- [21] Gamarra, J. G. P., Sol, R. V., Alonso, D., "Control, synchrony and the persistence of chaotic populations", Chaos, Solitons and Fractals, 12:235249, 2001.
- [22] Hethcote, H.W., Li, Y., Jing, Z. J., "Hopf bifurcation in models for pertussis epidemiology", Mathematical and Computer Modelling, 30(1112):2945, 1999.
- [23] Finkenstadt, B. F., Grenfell, B. T., "Time series modelling of childhood diseases: a dynamical systems approach", Journal of the Royal Statistical Society Series C-Applied Statistics, 49:187205, 2000.
- [24] Newman, M. E. J., "Spread of epidemic disease on networks", Physical Review E, 66:111, 2002.
- [25] Pastor-Satorras, R., Vespignani, A., "Epidemic spreading in scale-free networks", Physical Review Letters, 86(14):32003203, 2001.
- [26] Alonso, D., McKane, A. "Extinction dynamics in mainland-island metapopulations: An n-patch stochastic model", Bulletin of Mathematical Biology, 64(5):913958, 2002.
- [27] J. Guckenheimer, P. Holmes, Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems and Bifurcation of Vector Fields, New York: Springer, 1983.
- [28] C. B. Moler, Numerical Computing with MATLAB, SIAM, Philadelphia, 2004.