

**IFT - UNESP**  
INSTITUTO DE FÍSICA TEÓRICA

---

---

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

IFT-D.000/22

# **Efeito da Heterogeneidade no Espalhamento de Doenças Infecciosas**

Otavio Luiz Canton

Orientador

*Roberto André Kraenkel*

Agosto de 2022

C232e      Canton, Otavio Luiz  
              Efeito de heterogeneidade no espalhamento de doenças infecciosas /  
              Otavio Luiz Canton. – São Paulo, 2022  
              33 f.

              Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista (Unesp),  
              Instituto de Física Teórica (IFT), São Paulo  
              Orientador: Roberto André Kraenkel

              1. Epidemiologia – Modelos matemáticos. 2. Biologia – Modelos  
              matemáticos. 3. Dinâmica. 4. Doenças transmissíveis. I. Título

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca  
do Instituto de Física Teórica (IFT), São Paulo. Dados fornecidos pelo  
autor(a).

# Agradecimentos

Sou eternamente grato à minha mãe, Carmen Vergínia Canton, e minha avó, Angela Beatriz Baldissarelli Canton, por todo o suporte, incentivo, confiança e ensinamentos ao longo dos anos. Sem vocês nada disso seria possível. Agradeço também ao resto da minha família pelo suporte e ajuda.

Gostaria de expressar minha gratidão a minha namorada, Denise Sacramento Christovam, pelo apoio, encorajamento e todo amor e carinho. Sua inteligência, dedicação e garra me servem de grande inspiração. Muito obrigado por me motivar e incentivar a ser uma pessoa melhor a cada dia. Agradeço também a seus pais, José Afonso da Silva Christovam e Dinorá Wilma Sacramento Christovam, que me acolheram como parte da família, sempre me apoiando e incentivando.

Também sou muito grato aos meus amigos, sempre presentes e me apoiando. Vocês tornam a vida mais fácil. Gostaria de dedicar um agradecimento especial a Paulo Sérgio Piva, Matheus Hrabowec Zambianco, Antonio Fornari e Juliane Carolina Baiochi Dalben por todo suporte, conversas e momentos inesquecíveis, bem como todas as discussões de matemática e física.

Agradeço também aos meus colegas de grupo e meu orientador, Roberto André Kraenkel, por todos os ensinamentos, conselhos, atenção e conversas produtivas. Aprendi muito com vocês, tanto conhecimentos técnicos, bem como coisas que levarei para o resto da minha vida. Obrigado por toda paciência e receptividade.

Finalmente, agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, que financiou esse trabalho, sob o processo de número 2018/26512-1.

# Resumo

Modelagem matemática é uma ferramenta muito útil para descrever fenômenos, seja para prover uma explicação dos mecanismos subjacentes ou fazer previsões. Dentro do contexto de doenças infecciosas, modelos auxiliam na tomada de decisões, permitindo comparações entre diferentes cenários possíveis ou revelando maneiras diferentes de agir sobre os mecanismos. Assim, é interessante utilizar modelos para quantificar o efeito da heterogeneidade populacional na dinâmica do espalhamento de uma doença na população. Para isso, os modelos *age-of-infection* são utilizados, uma vez que se mostram mais convenientes para incluir os efeitos de suscetibilidade heterogênea de uma população. Esses modelos são então generalizados para incluir a estrutura etária da população e encontrar os efeitos causados no tamanho final da epidemia e limiar de imunidade de rebanho induzida pela doença. Também é feita uma implementação numérica desses modelos visando uma possível aplicação mais pragmática de tais modelos diretamente a dados.

**Palavras Chaves:** Sistemas Dinâmicos; Sistemas Complexos; Doenças Infecciosas; Epidemiologia matemática.

**Áreas do conhecimento:** Física; Biologia matemática; Epidemiologia.

# Abstract

The mathematical modeling of phenomena is a very powerful tool, be it to provide an explanation of the underlying mechanisms or to make predictions. In the context of infectious diseases, models help in decision making, allowing for comparison between different possible scenarios or revealing different ways to act on the mechanisms. Therefore, it is interesting to use models to quantify the effect of population heterogeneity on the spread dynamics of disease in the population. To this effect, age-of-infection models are used, given that they have a more convenient structure to include the susceptibility heterogeneity of a population. These models are then generalized to also include the age structure of the population and find the effects on final epidemic size and disease-induced herd immunity threshold. These models are also numerically implemented for a more pragmatical application to data.

**Keywords:** Dynamical Systems; Complex Systems; Infectious Diseases; Mathematical Epidemiology.

**Related Fields:** Physics; Mathematical Biology; Epidemiology.

# Índice

<b>Introdução</b>	<b>1</b>
<b>1 Modelos matemáticos para doenças infecciosas</b>	<b>2</b>
<b>2 Modelos <i>age-of-infection</i></b>	<b>9</b>
<b>3 Susceptibilidade heterogênea numa população</b>	<b>17</b>
<b>4 Modelos com estrutura etária e susceptibilidade heterogênea na população</b>	<b>24</b>
<b>Conclusão</b>	<b>30</b>
<b>Referências</b>	<b>31</b>

# Introdução

A modelagem matemática permite quantificar os efeitos de diferentes hipóteses ou mecanismos, possibilitando diferenciar qual explicação está por trás de um determinado fenômeno. Assim, modelos matemáticos já bem consolidados podem ser utilizados para realizar previsões com as mais diversas utilidades. No contexto de doenças infecciosas, modelos matemáticos são muito úteis para definir parâmetros relevantes no espalhamento de uma determinada doença, de forma que são essenciais para a tomada consciente de decisões relativas a medidas de contingência.

Assim sendo, o primeiro capítulo focará na estrutura geral da modelagem matemática de doenças infecciosas, bem como a classe de modelos compartimentais, que são os mais comumente utilizados. Serão construídos modelos do tipo *SIR* e *SEIR*, discutindo a interpretação dos diferentes parâmetros presentes em cada modelo, bem como as diferentes suposições por trás desses.

Já o segundo capítulo discutirá a classe de modelos *age-of-infection* explicitando como ela se diferencia dos modelos compartimentais e como pode reproduzir os resultados desses. Alguns resultados gerais, como a expressão para  $\mathcal{R}_0$ , e uma implementação numérica para essa classe de modelos serão apresentados.

No terceiro capítulo essa classe de modelos será generalizada para incluir heterogeneidades na susceptibilidade de uma população. As expressões relevantes serão recalculadas e as consequências desta susceptibilidade heterogênea, por exemplo no limiar de imunidade de rebanho, serão discutidas.

Por fim, o foco do quarto capítulo será a inclusão da estrutura etária da população na classe de modelos acima e em reproduzir os resultados essenciais para essa versão mais geral de modelos. A necessidade de considerar essas heterogeneidades se torna muito clara ante esses resultados.

# Capítulo 1

## Modelos matemáticos para doenças infecciosas

A modelagem matemática de doenças infecciosas se baseia em descrever a evolução temporal do número total de hospedeiros sem a doença ( $X$ ) e do número total de hospedeiros com a doença ( $Y$ ). A subdivisão desses grandes grupos em diferentes classes é útil uma vez que essas diferentes classes podem possuir diferentes relações com a doença. Um exemplo muito comum é a divisão de hospedeiros sem a doença em suscetíveis ( $S$ ) e recuperados ( $R$ ), uma vez que é muito comum o desenvolvimento de imunidade a doença após a recuperação.

Doenças infecciosas se espalham através do contato de um hospedeiro suscetível com o agente etiológico (bactéria, vírus, parasita, etc.). Esse contato pode ocorrer de maneira direta, pelo contato físico com um hospedeiro infectado, ou de maneira indireta, através de um vetor, hospedeiro intermediário de outra espécie, superfícies contaminadas ou secreções de um hospedeiro contaminado (gotículas de saliva e catarro, sangue, sêmen, etc.). Nos casos de doenças transmitidas por vetores ou hospedeiros intermediários, muitas vezes se faz necessário descrever também a dinâmica da doença nessas outras populações. Nos outros casos, é comum os modelos considerarem que a transmissão ocorre através do contato de um hospedeiro suscetível com um que está com a doença, o que muitas vezes leva a divisão desse grupo em classes relativas a capacidade de causar infecção.

Uma medida útil da transmissibilidade de uma doença infecciosa numa dada população é o número médio de novas infecções que um hospedeiro com a doença gera na população no decorrer de todo o período em que ele está com a doença. Essa medida está relacionada com o número de novos casos da doença, uma vez que se esse número for maior do que 1, um hospedeiro com a doença infecta mais de um hospedeiro suscetível, em média, gerando uma tendência do número de casos da doença aumentar. Já quando esse número é menor do 1, um hospedeiro com a doença, em média, não consegue gerar uma infecção para o substituir e

número de casos tende a cair. No caso de uma população totalmente suscetível essa medida é conhecida como número reprodutivo básico, já no caso de uma população geral é conhecida como número reprodutivo efetivo.

A relação entre o número reprodutivo efetivo e a capacidade da doença se espalhar numa dada população indica a possibilidade de usá-lo para obter um limiar para a fração de hospedeiros imunes a doença que impediria o espalhamento da doença pela população, esse limiar é conhecido com limiar de imunidade de rebanho. Outro limiar importante relacionado com a transmissão da doença é o que dita quando o número de casos deixa de aumentar e começa a diminuir, levando ao fim de um surto epidêmico. No caso de uma população homogênea, ambos os limiares coincidem. Porém, numa população com diferentes suscetibilidades, os hospedeiros mais suscetíveis são infectados primeiro, deixando a população efetivamente mais resistente e causando a queda no número de casos antes do limiar de imunidade de rebanho. Esse segundo limiar é conhecido como limiar de imunidade de rebanho induzida pela doença, de forma a diferenciá-lo do primeiro.

Um dos modelos mais simples pra doenças infecciosas surge ao considerar uma doença não letal onde todos infectados tem a mesma capacidade de transmissão e cujos recuperados possuem imunidade completa e eterna se espalhando numa população homogênea fechada, ou seja, que não possui imigração, emigração, óbitos ou nascimentos. Além disso, será considerado que o número de contatos que podem gerar infecção por unidade de tempo é constante e o mesmo para todos os hospedeiros, que a probabilidade de um infectado se recuperar da doença é sempre a mesma e que a população está bem misturada, ou seja, a probabilidade do contato entre dois indivíduos é a mesma independentemente do par de hospedeiros considerado.

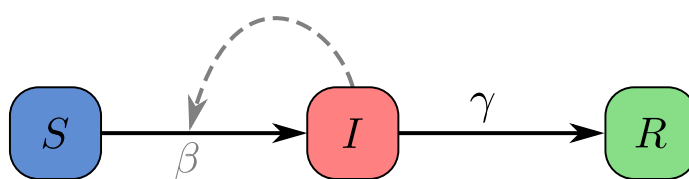
Como dito anteriormente, a suposição sobre a doença nos leva a dividir os  $N$  indivíduos da população em suscetíveis ( $S$ ), infectados ( $I$ ) e recuperados ( $R$ ), de forma que  $N = S + I + R$  e a suposição de população fechada pode ser escrita como  $\frac{dN}{dt} = 0$ . Assim, as suposições acima podem ser reescritas como:

1. População fechada:  $\frac{dN}{dt} = 0$ ;
2. A probabilidade  $\gamma$  de um infectado se recuperar em uma unidade de tempo é constante, de forma que o número de infectados que se recupera por unidade de tempo é  $\gamma I$ , em média;
3. Cada hospedeiro faz  $\beta$  contatos que podem causar infecção por unidade de tempo, de forma que o número de contatos que os suscetíveis fazem por

unidade de tempo é  $\beta S$ , em média;

4. Numa população homogênea e bem misturada a probabilidade de que um contato de um hospedeiro qualquer seja com um outro que está infectado é simplesmente  $\frac{I}{N}$ .

Figura 1.1: Diagrama representando a divisão em classes de um modelo *SIR*, setas sólidas indicando a evolução da doença e a seta pontilhada indicando contato infeccioso



Devido a suposição 1, a taxa de saída em  $I$  e a taxa de entrada em  $R$  são as mesmas e são dadas pela suposição 2. Similarmente, a taxa de saída em  $S$  e a taxa de entrada em  $I$  são as mesmas e são dadas pelo número de novas infecções por unidade de tempo, que pode ser calculado das suposições 3 e 4, uma vez que é equivalente ao número de contatos que podem gerar infecção entre um suscetível e um infectado e isso é facilmente calculado multiplicando o número total de contatos que os suscetíveis fazem por unidade de tempo pela probabilidade de que esse contato seja com um infectado. Assim, o número de novas infecções por unidade de tempo é dado por  $\frac{\beta SI}{N}$  e o modelo pode ser escrito como:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N}, \quad (1.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \gamma I, \quad (1.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I. \quad (1.3)$$

Desconsiderando novas infecções, a segunda equação se torna  $\frac{dI}{dt} = -\gamma I$ , cuja solução é  $I(t) = I(0)e^{-\gamma t}$ . Assim, considerando apenas um infectado que contraiu a doença em  $t = 0$  e ficou isolado ( $I(0) = 1$ ), o tempo médio que ele permanece infectado pode ser encontrado por  $\int_0^{\infty} tI(t)dt = \int_0^{\infty} te^{-\gamma t}dt = \gamma^{-1}$ , o que fornece

uma interpretação intuitiva para o parâmetro  $\gamma$ : o inverso do tempo médio de duração da infecção.

Além disso, como  $S + I$  é suave, limitada inferiormente, já que  $S \geq 0$  e  $I \geq 0$ , decrescente, já que  $\frac{d(S+I)}{dt} = -\gamma I \leq 0$  da soma das duas primeiras equações acima, ela tende a um limite para  $t \rightarrow \infty$  e sua derivada tende a zero. Portanto,  $I \rightarrow 0$  quando  $t \rightarrow \infty$ , de forma que as equações descrevem apenas um surto epidêmico.

Note que devido a suposição 1, uma das equações é redundante, uma vez que é possível encontrar uma das variáveis utilizando  $S + I + R = N$ , levando em conta que  $N$  é constante. Outra maneira conveniente de escrever essas equações é em termos das frações da população em cada classe, ou seja, em termos de  $s = S/N$ ,  $i = I/N$ ,  $r = R/N$ , de forma que as equações se tornam

$$\frac{ds}{dt} = -\beta si, \quad (1.4)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta si - \gamma i. \quad (1.5)$$

Reescrevendo a segunda equação como  $\frac{di}{dt} = \left(\frac{\beta s}{\gamma} - 1\right)\gamma i$ , é fácil notar que  $\frac{di}{dt} > 0$  se  $\frac{\beta s}{\gamma} > 1$  e  $\frac{di}{dt} < 0$  se  $\frac{\beta s}{\gamma} < 1$ , o que indica que  $\mathcal{R}_{eff}(s) = \frac{\beta s}{\gamma}$  deve ser o número reprodutivo efetivo desse modelo. Isso é corroborado pela interpretação de  $\gamma^{-1}$  como sendo o tempo médio que um infectado leva para se recuperar e  $\beta s$  o número de casos que um infectado consegue gerar. O resultado  $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\gamma}$  para o número reprodutivo básico surge ao tomar  $s = 1$  para que toda a população seja suscetível.

Para essas equações é possível encontrar uma solução implícita  $i(s)$  considerando que  $\frac{di}{ds} = \frac{di}{dt} \frac{dt}{ds}$  e aplicando o teorema da função inversa para  $s$  de forma a escrever  $\frac{di}{ds} = \frac{di}{dt} / \frac{ds}{dt}$ :

$$\begin{aligned} \frac{di}{ds} &= \frac{\beta si - \gamma i}{-\beta si} = \frac{\gamma}{\beta s} - 1 \\ \Rightarrow i(s) - i(s_0) &= \int_{s_0}^s \frac{di}{ds'} ds' = \int_{s_0}^s \left( \frac{\gamma}{\beta s'} - 1 \right) ds' \\ \Rightarrow i(s) - i_0 &= \underbrace{\frac{\gamma}{\beta}}_{1/\mathcal{R}_0} (\ln(s) - \ln(s_0)) - (s - s_0), \end{aligned}$$

onde  $s_0$  e  $i(s_0) = i_0$  são as condições iniciais.

Como  $i \rightarrow 0$  e  $s \rightarrow s_\infty$  quando  $t \rightarrow \infty$ , a fração total de pessoas infectadas durante a epidemia é simplesmente  $1 - s_\infty$  e é possível encontrar o tamanho final da epidemia tomando esse limite na expressão acima:

$$\begin{aligned}
-i_0 &= \frac{\ln(s_\infty) - \ln(s_0)}{\mathcal{R}_0} - (s_\infty - s_0) \\
\Rightarrow \ln(s_0) - \mathcal{R}_0(s_0 + i_0) &= \ln(s_\infty) - \mathcal{R}_0 s_\infty \\
\Rightarrow \ln(s_0 e^{-\mathcal{R}_0(s_0 + i_0)}) &= \ln(s_\infty e^{-\mathcal{R}_0 s_\infty}) \\
\Rightarrow s_0 e^{-\mathcal{R}_0(s_0 + i_0)} &= s_\infty e^{-\mathcal{R}_0 s_\infty} \\
\Rightarrow -\mathcal{R}_0 s_0 e^{-\mathcal{R}_0(s_0 + i_0)} &= -\mathcal{R}_0 s_\infty e^{-\mathcal{R}_0 s_\infty} \\
\Rightarrow W(-\mathcal{R}_0 s_0 e^{-\mathcal{R}_0(s_0 + i_0)}) &= -\mathcal{R}_0 s_\infty \\
\Rightarrow s_\infty &= -W(-\mathcal{R}_0 s_0 e^{-\mathcal{R}_0(s_0 + i_0)}) / \mathcal{R}_0
\end{aligned}$$

onde  $W(x)$  é a função  $W$  de Lambert, ou seja,  $W(xe^x) = x$  para  $x \geq -e^{-1}$ .

É notável que o tamanho final da epidemia depende somente de  $\mathcal{R}_0$ , ou seja, da razão  $\beta/\gamma$ , e não de  $\beta$  e  $\gamma$  diretamente, isso pode ser visto na expressão analítica ou já nas equações adimensionalizadas. Esse fato já era esperado para esses modelos, já que alterar  $\beta$  e  $\gamma$  mantendo  $\mathcal{R}_0$  fixo significa que o mesmo número de pessoas é contaminada durante a duração de um período infeccioso. Por exemplo, reduzir  $\beta$  e  $\gamma$  mantendo  $\mathcal{R}_0 = 2$ , significa que menos contatos infecciosos ocorrem por unidade de tempo, porém os infecciosos também passam mais tempo com a doença e podendo infectar, de forma que o número de novos casos por ciclo de infecção continua o mesmo, esse ciclo apenas ocorre num intervalo de tempo mais longo.

As suposições feitas para obter esse modelo são muito simples e irrealistas para que ele seja aplicável na maioria dos casos. Um exemplo de tal caso é quando a doença possui um período latente no qual o hospedeiro está infectado porém não é capaz de transmiti-la. É possível levar em conta isso aumentando  $\gamma$  de forma a fazer um hospedeiro passar menos tempo na classe transmissiva, porém isso acarreta em hospedeiros com a doença permanecendo em  $S$  ou sendo prematuramente colocados em  $R$ , classes que seriam de hospedeiros livres da doença, produzindo previsões errôneas do número de hospedeiros em cada classe. Uma maneira melhor de levar isso em conta consiste em dividir o grupo de hospedeiros com a doença em uma classe de infectados latentes  $E$  (Expostos) e de infectados infecciosos  $I$ , de forma que adicionando

- A probabilidade  $\kappa$  de um exposto se tornar infeccioso em uma unidade de

tempo é constante, de forma que o número de expostos que se tornam infecciosos por unidade de tempo é  $\kappa E$ , em média;

às suposições do modelo anterior, as equações se tornam:

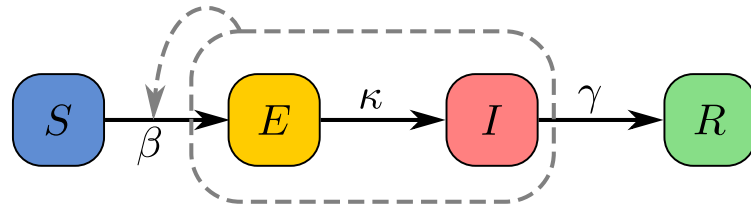
$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta SI}{N}, \quad (1.6)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \kappa E, \quad (1.7)$$

$$\frac{dI}{dt} = \kappa E - \gamma I, \quad (1.8)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I. \quad (1.9)$$

Figura 1.2: Diagrama representando a divisão em classes de um modelo *SEIR*, setas sólidas indicando a evolução da doença e a seta pontilhada indicando contato infeccioso



Para levar em conta um período pré-sintomático que possui transmissão a uma taxa diferente do período sintomático, basta modificar um pouco esse modelo. Considerando que os pré-sintomáticos  $E$  possuem força de infecção relativa aos sintomáticos  $\epsilon$ , o modelo se torna:

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta S(\epsilon E + I)}{N}, \quad (1.10)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta S(\epsilon E + I)}{N} - \kappa E, \quad (1.11)$$

$$\frac{dI}{dt} = \kappa E - \gamma I, \quad (1.12)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I. \quad (1.13)$$

Vale notar que devido as diferentes taxas de transmissão para cada classe, a infectividade total  $\varphi = \epsilon E + I$  passa a aparecer no cálculo de novos casos.

A construção desses modelos, conhecidos como *SEIR*, explicita a lógica por trás dos chamados modelos compartimentais, onde diferentes comportamentos relativos a doença são levados em conta dividindo a população em diferentes classes com um comportamento bem definido. Quanto mais detalhes forem necessários incluir, mais classes deverão ser criadas. Esses modelos são muito úteis e prevalentes porque são inteiramente baseados num sistema de equações diferenciais ordinárias, o que permite solução numérica de forma simples e eficiente, sua fácil compreensão e adaptação.

# Capítulo 2

## Modelos *age-of-infection*

Uma outra maneira de flexibilizar as suposições para considerar tais diferenças de comportamento em hospedeiros com a doença é utilizando uma lógica mais próxima do que realmente acontece, considerando que parâmetros que os descrevem dependem do tempo passado desde sua infecção. Ou seja, a infectividade e a probabilidade de continuar com a doença vão depender explicitamente do tempo  $\tau$  que decorreu do momento em que a doença foi contraída até o presente, esse tempo é conhecido como idade da infecção.

Sendo  $i(t, \tau)$  o número de infectados no tempo  $t$  com idade da infecção  $\tau$ ,  $i_0(t) = i(t, 0) = \frac{\beta S \varphi}{N}$  o número de novas infecções no tempo  $t$ , e considerando ainda  $B(\tau)$  como sendo a probabilidade de que um infectado continue com a doença até idade da infecção  $\tau$ , portanto  $B(0) = 1$  e  $\lim_{\tau \rightarrow \infty} B(\tau) = 0$ , é possível escrever  $i(t, \tau) = i_0(t - \tau)B(\tau)$ . Assim, o número total de hospedeiros com a doença no tempo  $t$  é dado por

$$Y(t) = \int_0^\infty i(t, \tau) d\tau = \int_0^\infty i_0(t - \tau) B(\tau) d\tau = \frac{\beta}{N} \int_0^\infty S(t - \tau) \varphi(t - \tau) B(\tau) d\tau. \quad (2.1)$$

Já a infectividade total pode ser encontrada considerando a infectividade relativa  $\pi(\tau)$  para uma idade da infecção  $\tau$ , de forma que

$$\varphi(t) = \int_0^\infty \pi(\tau) i(t, \tau) d\tau = \frac{\beta}{N} \int_0^\infty S(t - \tau) \varphi(t - \tau) \pi(\tau) B(\tau) d\tau. \quad (2.2)$$

É conveniente reescrever esses modelos utilizando a infectividade definida por  $A(\tau) = \pi(\tau)B(\tau)$ , que está diretamente relacionada com o número reprodutivo básico e efetivo, uma vez que considerando um único recém infectado  $\varphi(t) = \pi(t)B(t) = A(t)$  e, portanto, o número de contatos infecciosos que ele faz ao longo de sua infecção é

$$\int_0^\infty \beta \varphi(t) dt = \beta \int_0^\infty A(t) dt, \quad (2.3)$$

que corresponde ao número de infecções secundárias que ele pode gerar numa população totalmente suscetível, de forma que

$$\mathcal{R}_0 = \beta \int_0^{\infty} A(t) dt. \quad (2.4)$$

Numa população homogênea, apenas uma fração  $S/N$  desses contatos se darão com suscetíveis e de fato resultarão em infecções secundárias. Portanto,

$$\mathcal{R}_{eff} = \mathcal{R}_0 \frac{S(t)}{N} = \frac{\beta S(t)}{N} \int_0^{\infty} A(t) dt. \quad (2.5)$$

Nas equações acima, o trecho da integral de  $t$  a  $\infty$  necessita de conhecimento de  $S$  e  $\varphi$  para tempos anteriores a  $0$ , isso ocorre pois é necessário fornecer a história inicial para resolver essas equações. Um jeito mais conveniente escrever as equações deixa isso mais explícito é fazendo a mudança de variável  $u = t - \tau$  e separando a integral:

$$\begin{aligned} \varphi(t) &= \frac{\beta}{N} \int_{-\infty}^t S(u) \varphi(u) A(t-u) du \\ &= \underbrace{\frac{\beta}{N} \int_{-\infty}^0 S(u) \varphi(u) A(t-u) du}_{\text{história inicial } \varphi_0(t)} + \frac{\beta}{N} \int_0^t S(u) \varphi(u) A(t-u) du, \\ \Rightarrow \varphi(t) &= \varphi_0(t) + \frac{\beta}{N} \int_0^t S(u) \varphi(u) A(t-u) du. \end{aligned} \quad (2.6)$$

Similarmente,

$$Y(t) = Y_0(t) + \frac{\beta}{N} \int_0^t S(u) \varphi(u) B(t-u) du. \quad (2.7)$$

Assim, o modelo é descrito por um sistema que envolve uma equação diferencial e uma equação integral, a saber

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta S \varphi}{N}, \quad (2.8)$$

$$\varphi(t) = \varphi_0(t) + \frac{\beta}{N} \int_0^t S(u) \varphi(u) A(t-u) du. \quad (2.9)$$

Esses modelos são mais gerais que os modelos compartimentais. De fato, é possível obter qualquer estrutura compartimental para hospedeiros com a doença dado uma escolha apropriada de  $B(\tau)$  e  $\pi(\tau)$  (ou equivalentemente  $A(\tau)$ ). Para ver isso é preciso tomar a derivada das equações (2.6) e (2.7), o pode ser feito

utilizando a fórmula de Leibniz, para obter

$$\frac{d\varphi}{dt} = \varphi'_0(t) + \frac{\beta}{N}S(t)\varphi(t)A(0) + \frac{\beta}{N}\int_0^t S(u)\varphi(u)A'(t-u)du \quad (2.10)$$

e, similarmente,

$$\frac{dY}{dt} = Y'_0(t) + \frac{\beta}{N}S(t)\varphi(t)B(0) + \frac{\beta}{N}\int_0^t S(u)\varphi(u)B'(t-u)du. \quad (2.11)$$

A escolha de  $B(\tau)$  e  $A(\tau)$  é determinada por quais classes o modelo precisa reproduzir. Por exemplo, no modelo *SIR* um infectado tem chance  $\gamma$  de se recuperar a qualquer instante de tempo, de forma que  $\tau$  unidades de tempo após a sua infecção a chance de ele continuar com a doença é  $B(\tau) = e^{-\gamma\tau}$ . Além disso, a infectividade relativa é constante, de forma que  $\pi(\tau) = 1$  e  $A(\tau) = B(\tau)$ . Utilizando que  $A'(\tau) = -\gamma A(\tau)$  e que inicialmente temos  $I_0$  infectados, ou seja,  $\varphi_0(t) = I_0 A(t)$ , a equação (2.10) fica

$$\begin{aligned} \frac{d\varphi}{dt} &= -\gamma I_0 A(t) + \frac{\beta}{N}S(t)\varphi(t) - \gamma \frac{\beta}{N} \int_0^t S(u)\varphi(u)A(t-u)du \\ &= \frac{\beta S(t)\varphi(t)}{N} - \gamma \underbrace{\left( I_0 A(t) + \frac{\beta}{N} \int_0^t S(u)\varphi(u)A(t-u)du \right)}_{\varphi(t)} \\ \Rightarrow \frac{d\varphi}{dt} &= \frac{\beta S\varphi}{N} - \gamma\varphi, \end{aligned}$$

que é exatamente a equação para  $I$  do modelo *SIR*.

Para reproduzir um modelo *SEIR* é preciso saber como um infectado evolui no tempo. Como todas as novas infecções começam em  $E$  (somente  $E$  possui termo de novas infecções na entrada) utiliza-se as condições iniciais  $p_E(0) = 1$  e  $p_I(0) = 0$  para considerar uma nova infecção e retira-se os termos de novas infecções das equações, ou seja, considera-se

$$\begin{aligned} \frac{dp_E}{dt} &= -\kappa p_E, \\ \frac{dp_I}{dt} &= \kappa p_E - \gamma p_I, \\ p_E(0) &= 1, \\ p_I(0) &= 0 \end{aligned}$$

cuja solução é

$$p_E(t) = e^{-\kappa t},$$

$$p_I(t) = \frac{\kappa}{\gamma - \kappa} (e^{-\kappa t} - e^{-\gamma t})$$

de forma que a chance de um infectado continuar infectado  $\tau$  unidades após a sua infecção é  $B(\tau) = p_E(\tau) + p_I(\tau)$ , onde o primeiro termo representa a chance de ele ainda estar em  $E$  e o segundo a chance de ele estar em  $I$ . Similarmente, a infectividade é dada por  $A(\tau) = \epsilon p_E(\tau) + p_I(\tau)$ , uma vez que todos infectados em  $E$  possuem uma infectividade  $\epsilon$  relativa a todos em  $I$ . Essa escolha de  $A(\tau)$  e  $B(\tau)$  deve reproduzir o modelo  $SEIR$  e, de fato, isso acontece. Note que

$$B'(\tau) = p'_E(\tau) + p'_I(\tau) = -\kappa p_E + \kappa p_E - \gamma p_I = -\gamma p_I = -\gamma \frac{A(\tau) - \epsilon B(\tau)}{1 - \epsilon}$$

e, similarmente,  $A'(\tau) = \epsilon \kappa (B(\tau) - A(\tau)) - \frac{\gamma}{1 - \epsilon} (A(\tau) - \epsilon B(\tau))$ . Considerando novamente  $E_0$  recém infectados em  $t = 0$  de forma que  $\varphi_0(t) = E_0 A(t)$  e  $Y_0(t) = E_0 B(t)$ , as equações (2.10) e (2.11) ficam

$$\frac{d\varphi}{dt} = \frac{\beta S \varphi}{N} \epsilon + \kappa (Y - \varphi) - \frac{\gamma}{1 - \epsilon} (\varphi - \epsilon Y),$$

$$\frac{dY}{dt} = \frac{\beta S \varphi}{N} - \frac{\gamma}{1 - \epsilon} (\varphi - \epsilon Y)$$

fazendo a diferença de ambas e também multiplicando a segunda por  $\epsilon$  e subtraindo da primeira resulta em

$$\frac{d(Y - \varphi)}{dt} = \frac{\beta S \varphi}{N} (1 - \epsilon) - \kappa (Y - \varphi),$$

$$\frac{d(\varphi - \epsilon Y)}{dt} = \kappa (Y - \varphi) - \gamma (\varphi - \epsilon Y)$$

que tem exatamente o formato das equações para  $E$  e  $I$ . Tomando  $E = \frac{Y - \varphi}{1 - \epsilon}$  e  $I = \frac{\varphi - \epsilon Y}{1 - \epsilon}$ , que equivale a  $Y = E + I$  e  $\varphi = \epsilon E + I$ , recupera-se exatamente as equações para  $E$  e  $I$  do modelo  $SEIR$ .

A lógica apresentada para obter  $A(\tau)$  e  $B(\tau)$  para o modelo  $SEIR$  pode ser aplicada para obter o modelo *age-of-infection* equivalente ao modelo compartimental original. Assim, dado um modelo compartimental, é possível encontrar o modelo *age-of-infection* equivalente através do seguinte processo:

1. Defina as condições iniciais apropriadas baseado nos termos de novas infecções: as condições iniciais são dadas pela fração das novas infecções que a classe recebe;
2. Resolva as equações sem os termos de novas infecções;
3. Defina  $B(\tau)$  como a soma das soluções;
4. Defina  $A(\tau)$  como a soma pesada pelas forças relativas de infecção.

Apesar da generalidade desses modelos, o fato de uma das equações envolver uma integral dificulta a aplicação de métodos numéricos para resolvê-los, o que limita a aplicação dessa classe de modelos à dados. Os métodos usuais disponíveis consistem em discretizar a integral para calculá-la numericamente a cada passo de tempo, porém isso acaba sendo ineficiente. Ainda assim, foi implementado uma solução numérica utilizando o algoritmo descrito abaixo.

---

```

1:  $t = 0$ 
2: enquanto  $t \leq t_{final}$  faça
3:    $S(t + dt) = S(t) - \frac{\beta S(t)\varphi(t)}{N} dt$       ▷ Calculando  $S$  pelo método de Euler
4:    $\tau = 0$                                           ▷ Limite inferior de integração
5:    $\varphi(t + dt) = 0$ 
6:   enquanto  $\tau \leq t$  faça                      ▷ Limite superior de integração
7:      $\varphi(t + dt) = \varphi(t + dt) + \frac{\beta S(\tau)\varphi(\tau)A(t-\tau)}{N}$  ▷ Aproximando a integral por
8:      $\tau = \tau + dt$                                 uma soma de Riemann
9:   fim enquanto
10:   $t = t + dt$ 
11: fim enquanto

```

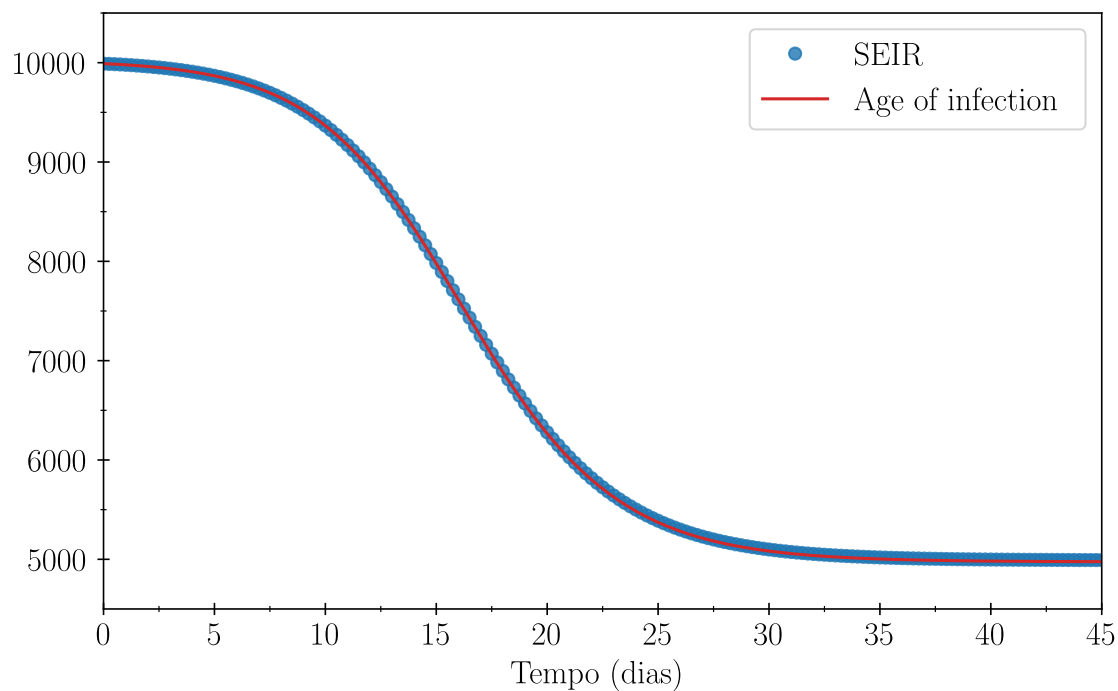
---

Os resultados dessa implementação podem ser vistos na figura 2.1. É possível notar que, apesar do custo computacional maior, o método concorda muito bem com o resultado esperado e pode ser utilizado para resolver as equações em situações em que não há sistema de equações diferenciais análogo, como o caso da figura 2.2, na qual foi utilizado uma distribuição do intervalo de geração log-normal com parâmetros  $\mu = 1.386$  e  $\sigma = 0.568$ .

Uma outra maneira de escrever esses modelos é utilizando a distribuição do intervalo de geração  $K(\tau)$  que é a distribuição de probabilidade de, dado um

Figura 2.1: Comparação entre a solução numérica do modelo *age-of-infection* e da solução do sistema *SEIR* equivalente

(a) Suscetíveis  $S(t)$



(b) Infectividade total  $\varphi(t)$

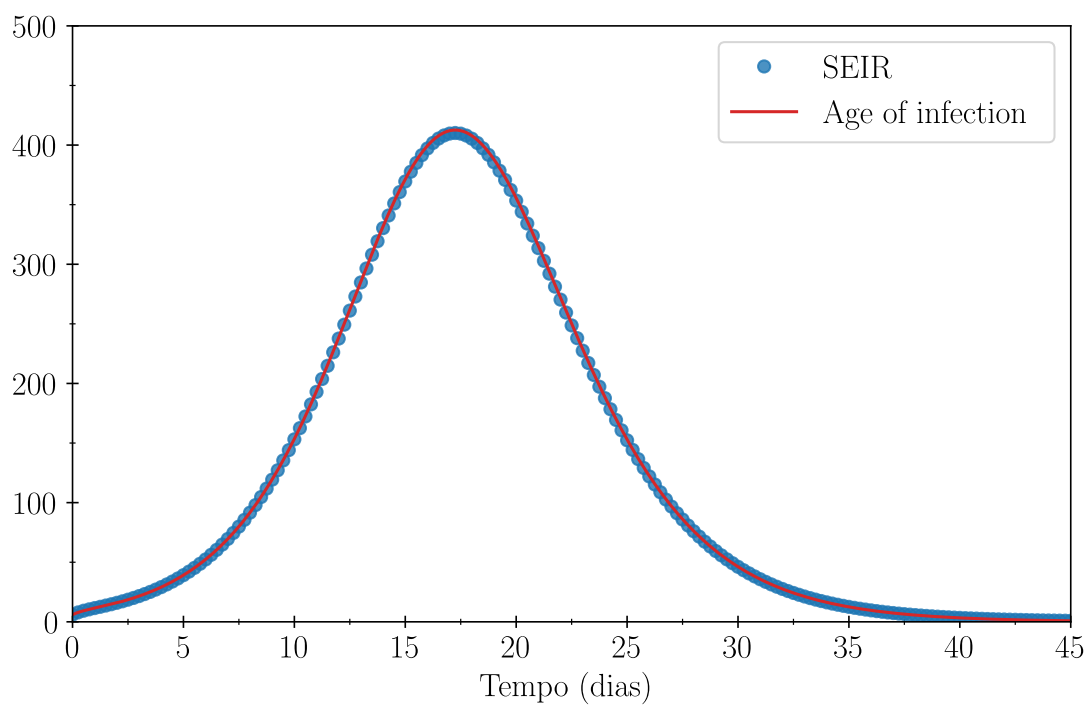
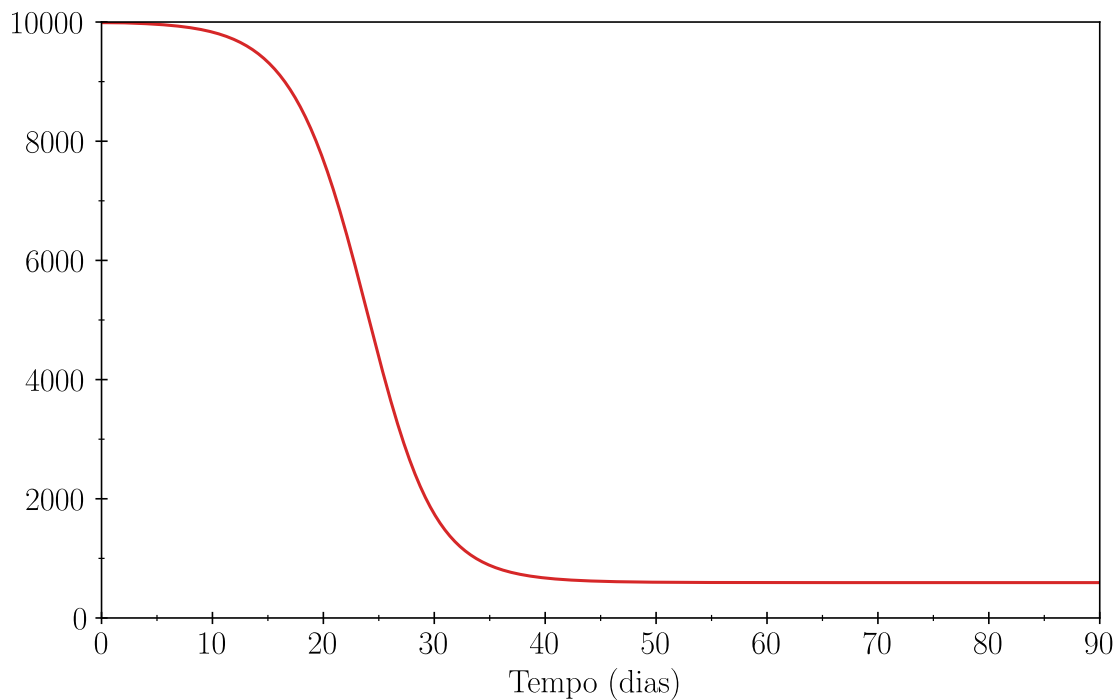
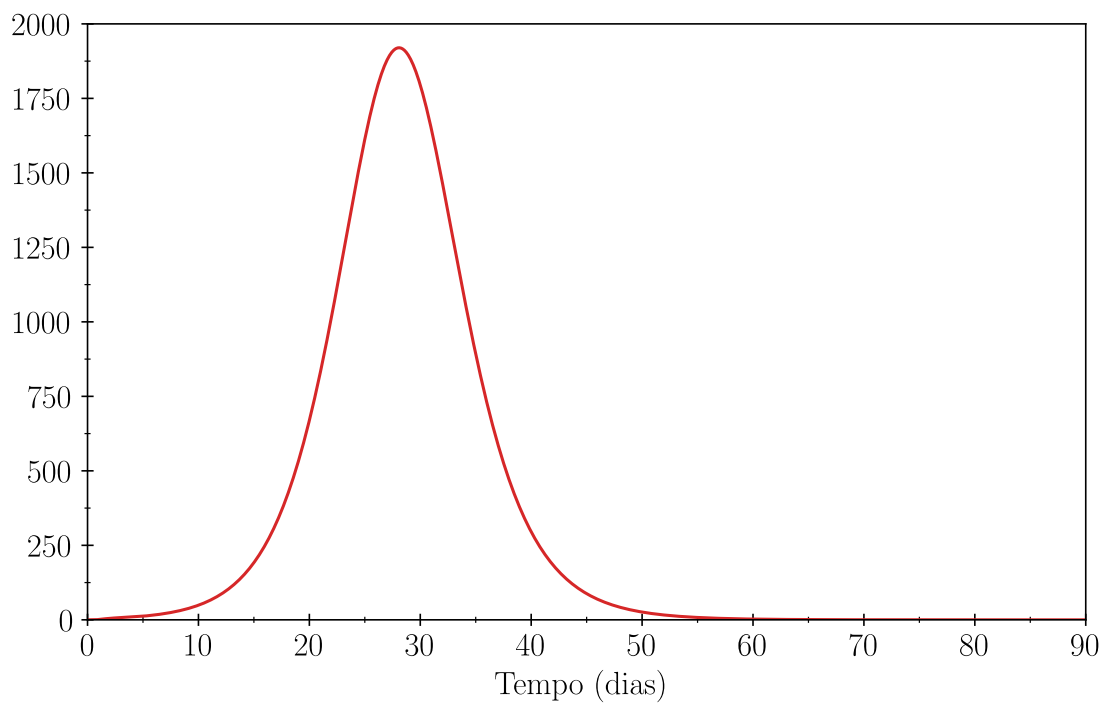


Figura 2.2: Solução numérica para um caso em que não há sistema de equações diferenciais ordinárias equivalente

(a) Suscetíveis  $S(t)$



(b) Infectividade total  $\varphi(t)$



hospedeiro infectado que causa uma infecção secundária, se passar  $\tau$  unidades de tempo entre o hospedeiro se infectar e então causar uma infecção. Dessa descrição é fácil perceber que  $\int_0^\infty K(\tau)d\tau = 1$  e essa grandeza está diretamente relacionada com  $A(\tau)$ , de forma que  $K(\tau) = \frac{\beta A(\tau)}{\mathcal{R}_0 N}$  e as equações da dinâmica se tornam

$$\frac{dS}{dt} = -S(t)J(t), \quad (2.12)$$

$$J(t) = \mathcal{R}_0 \int_0^\infty S(t-\tau)J(t-\tau)K(\tau), \quad (2.13)$$

onde  $J(t) = \frac{\beta\varphi(t)}{N}$  é a taxa de ataque. Essa forma será utilizada para incluir heterogeneidades na susceptibilidade, uma vez que é possível pesar diretamente a taxa de saída da primeira equação por uma susceptibilidade relativa a outros indivíduos da população.

## Capítulo 3

# Susceptibilidade heterogênea numa população

Seja  $\alpha$  a suscetibilidade relativa de um dado indivíduo e considere que  $\alpha$  está distribuída na população com distribuição de probabilidade  $f(\alpha)$ . Para cada suscetibilidade, há um número reprodutivo médio  $\mathcal{R}_\alpha$ , de forma que o número reprodutivo básico é  $\mathcal{R}_0 = \int_0^\infty \alpha \mathcal{R}_\alpha f(\alpha) d\alpha$ . Considere também  $S_\alpha(t)$  a fração de indivíduos suscetíveis com suscetibilidade  $\alpha$  na população, assim a fração de suscetíveis na população é  $S(t) = \int_0^\infty S_\alpha(t) f(\alpha) d\alpha$ . No começo da infecção todos são suscetíveis, logo  $S_\alpha(0) = 1$ .

A evolução da epidemia é dada pelo modelo

$$\frac{dS_\alpha}{dt} = -j_\alpha(t) = -\alpha S_\alpha(t) J(t) \quad (3.1)$$

$$J(t) = \left\langle \int_0^\infty d\tau \mathcal{R}_\alpha K(\tau) j_\alpha(t - \tau) \right\rangle_\alpha, \quad (3.2)$$

onde  $K(\tau)$  é a distribuição do intervalo de geração e  $J(t)$  é a taxa de ataque.

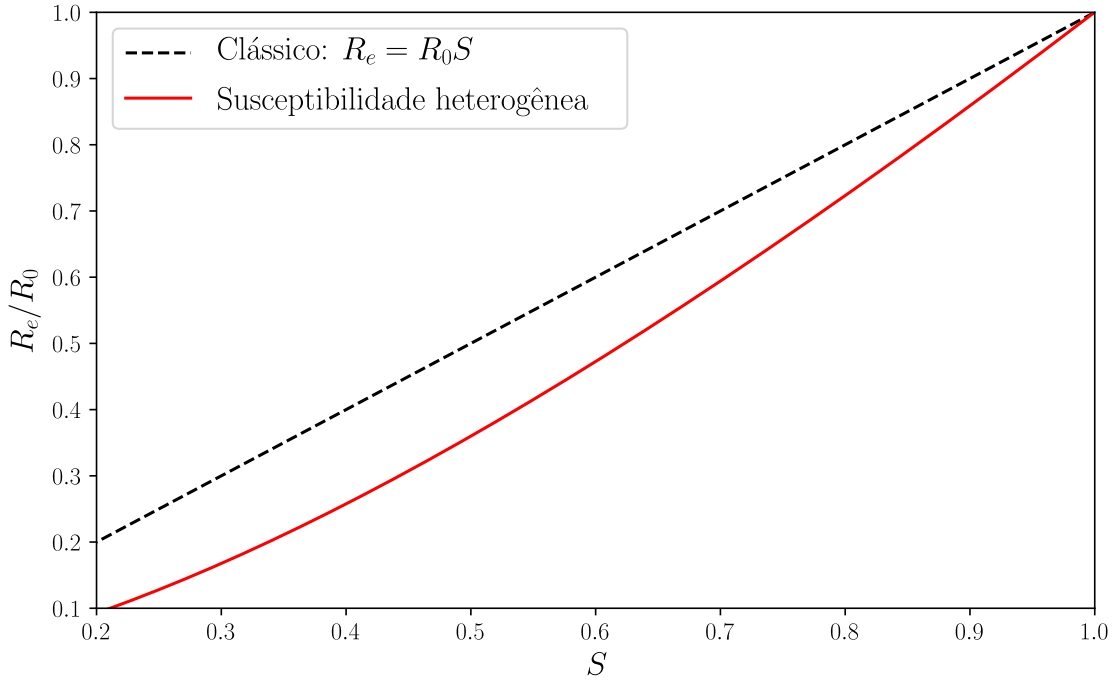
Da equação (3.1),  $\frac{1}{S_\alpha} \frac{dS_\alpha}{dt} = -\alpha J(t) \Rightarrow \ln(S_\alpha) = -\alpha \int_0^t J(t') dt'$  e, portanto,  $S_\alpha(t) = e^{-\alpha \mathcal{Z}(t)}$ , onde  $\mathcal{Z}(t) = \int_0^t J(t') dt'$ . Assim, é possível reescrever a equação (3.2) como

$$\begin{aligned} J(t) &= \int_0^\infty d\alpha \int_0^\infty d\tau f(\alpha) \mathcal{R}_\alpha K(\tau) \alpha S_\alpha(t - \tau) J(t - \tau), \\ &= \int_0^\infty d\alpha \int_0^\infty d\tau K(\tau) J(t - \tau) f(\alpha) \mathcal{R}_\alpha \alpha e^{-\alpha \mathcal{Z}(t - \tau)}, \\ \Rightarrow J(t) &= \int_0^\infty d\tau K(\tau) J(t - \tau) \int_0^\infty d\alpha \alpha \mathcal{R}_\alpha f(\alpha) e^{-\alpha \mathcal{Z}(t - \tau)}, \end{aligned}$$

de onde surge naturalmente

$$\mathcal{R}_{eff}(t) = \int_0^{\infty} \alpha \mathcal{R}_{\alpha} f(\alpha) e^{-\alpha \mathcal{Z}(t)} d\alpha. \quad (3.3)$$

Figura 3.1: Relação não-linear de  $\mathcal{R}_{eff}$  com  $S$  causada pela susceptibilidade heterogênea na população obtida através da solução numérica do sistema



Essa equação explicita como a relação entre  $\mathcal{R}_{eff}$  e  $S$  não é linear. Uma consequência desse fato é que  $\mathcal{R}_{eff}$  pode decrescer muito mais rapidamente do que previsto pela relação usual  $\mathcal{R}_{eff} = \mathcal{R}_0 S$ , especialmente no começo da pandemia, como pode ser visto na figura 3.1. De fato, no começo da pandemia  $S \approx 1$  e  $S_{\alpha} \approx 1 \Rightarrow e^{-\alpha \mathcal{Z}(t)} \approx 1 - \alpha \mathcal{Z}(t)$ , o que possibilita a expansão da equação (3.3) em termos de  $1 - S$

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_{eff}(S) &= \int_0^{\infty} \alpha \mathcal{R}_{\alpha} f(\alpha) (1 - \alpha \mathcal{Z}(t)) d\alpha \\ &= \underbrace{\int_0^{\infty} \alpha \mathcal{R}_{\alpha} f(\alpha) d\alpha}_{\mathcal{R}_0} - \mathcal{Z}(t) \int_0^{\infty} \alpha^2 \mathcal{R}_{\alpha} f(\alpha) d\alpha, \\ &\Rightarrow \mathcal{R}_{eff}(S) = \mathcal{R}_0 (1 - \mathcal{Z}(t) \frac{\langle \alpha^2 \mathcal{R}_{\alpha} \rangle}{\mathcal{R}_0}), \end{aligned}$$

como  $S = \int_0^\infty d\alpha f(\alpha) e^{-\alpha Z(t)} \approx \int_0^\infty d\alpha f(\alpha) (1 - \alpha Z(t)) = 1 - Z(t) \underbrace{\int_0^\infty d\alpha f(\alpha) \alpha}_1$   
 $\Rightarrow 1 - S \approx Z(t)$ , de forma que

$$\mathcal{R}_{eff}(S) = \mathcal{R}_0(1 - \lambda(1 - S)),$$

onde  $\lambda = \frac{\langle \alpha^2 \mathcal{R}_\alpha \rangle}{\langle \alpha \mathcal{R}_\alpha \rangle}$  é denominado coeficiente de imunidade. O limiar de imunidade de rebanho se torna

$$I_h \approx \lambda^{-1}(1 - \mathcal{R}_0^{-1}).$$

Multiplicando a equação (3.1) por  $f(\alpha)$  e integrando sobre todos os  $\alpha$  tem-se

$$\frac{dS}{dt} = -J(t) \int_0^\infty \alpha f(\alpha) e^{-\alpha Z(t)} d\alpha = -J(t) S_{eff}(t),$$

onde

$$S_{eff}(t) = \int_0^\infty \alpha f(\alpha) e^{-\alpha Z(t)} d\alpha. \quad (3.4)$$

Para calcular o tamanho final da epidemia, é necessário saber

$$\begin{aligned} Z_\infty &= \lim_{t \rightarrow \infty} Z(t) = \int_0^\infty J(t) dt \\ Z_\infty &= \int_0^\infty dt \int_0^\infty d\tau K(\tau) J(t - \tau) \mathcal{R}_{eff}(t - \tau) \\ \Rightarrow Z_\infty &= \int_0^\infty d\tau K(\tau) \int_{-\tau}^\infty dt' \mathcal{R}_{eff}(t') J(t'). \end{aligned}$$

Mas  $J(t) = -\frac{1}{S_{eff}(t)} \frac{dS}{dt}$ , de forma que

$$\begin{aligned} Z_\infty &= - \int_0^\infty d\tau K(\tau) \int_{-\tau}^\infty dt' \frac{\mathcal{R}_{eff}(t')}{S_{eff}(t')} \frac{dS}{dt'} \\ Z_\infty &= - \underbrace{\int_0^\infty d\tau K(\tau)}_1 \int_1^{S_\infty} dS \frac{\mathcal{R}_{eff}(S)}{S_{eff}(S)} \\ \Rightarrow Z_\infty &= \int_{S_\infty}^1 dS \frac{\mathcal{R}_{eff}(S)}{S_{eff}(S)}. \end{aligned}$$

Porém,  $S_\infty = \int_0^\infty d\alpha f(\alpha) e^{-\alpha Z_\infty}$ , de forma que  $S_\infty$  é dado pela equação transcendental

$$S_\infty = \int_0^\infty d\alpha f(\alpha) e^{-\alpha \int_{S_\infty}^1 dS \frac{\mathcal{R}_{eff}(S)}{S_{eff}(S)}}. \quad (3.5)$$

A susceptibilidade  $\alpha$  de um hospedeiro decorre de vários fatores, tanto biológicos, como idade ou imunidade parcial herdada, quanto sociais, como frequentar habitualmente locais de maior exposição ou condições socio-econômicas em humanos. Assim, é razoável pensar em  $\alpha$  como sendo uma variável aleatória que resulta do produto de diversas outras variáveis aleatórias e que, portanto, segue uma distribuição log-normal. Porém não é possível encontrar resultados analíticos para essas expressões no caso de uma distribuição log-normal, de forma que se torna mais interessante considerar uma distribuição gama, já que ambas são qualitativamente similares.

Assim, considerando  $\mathcal{R}_\alpha = C\alpha^\chi$  e  $\alpha$  seguindo uma distribuição gama

$$f(\alpha) = \frac{1}{\Gamma(\frac{1}{\eta})\eta^{\frac{1}{\eta}}} \alpha^{\frac{1}{\eta}-1} e^{-\alpha/\eta}$$

o número de suscetíveis se torna

$$S(t) = \frac{1}{\Gamma(\frac{1}{\eta})\eta^{\frac{1}{\eta}}} \int_0^\infty d\alpha \alpha^{\frac{1}{\eta}-1} e^{-\alpha(\mathcal{Z}(t)+\frac{1}{\eta})}$$

então fazendo a mudança de variáveis  $\alpha' = \alpha(\mathcal{Z}(t) + \frac{1}{\eta})$

$$S(t) = \frac{1}{\Gamma(\frac{1}{\eta})\eta^{\frac{1}{\eta}}} \frac{1}{(\mathcal{Z}(t) + \frac{1}{\eta})^{\frac{1}{\eta}}} \underbrace{\int_0^\infty d\alpha' \alpha'^{\frac{1}{\eta}-1} e^{-\alpha'}}_{\Gamma(\frac{1}{\eta})},$$

de forma que  $S = \frac{1}{(\eta\mathcal{Z}+1)^{\frac{1}{\eta}}}$  e também

$$\mathcal{R}_0 = \frac{C}{\Gamma(\frac{1}{\eta})\eta^{\frac{1}{\eta}}} \int_0^\infty d\alpha \alpha^{\chi+\frac{1}{\eta}} e^{-\frac{\alpha}{\eta}}$$

que fazendo  $\beta = \alpha/\eta$  resulta em

$$\mathcal{R}_0 = \frac{C\eta^{\chi+\frac{1}{\eta}+1}}{\Gamma(\frac{1}{\eta})\eta^{\frac{1}{\eta}}} \underbrace{\int_0^\infty d\beta \beta^{\chi+\frac{1}{\eta}} e^{-\beta}}_{\Gamma(\chi+\frac{1}{\eta}+1)}$$

$$\therefore \mathcal{R}_0 = \frac{C\eta^{\chi+1}\Gamma(\chi + \frac{1}{\eta} + 1)}{\Gamma(\frac{1}{\eta})}$$

De forma que

$$S_e(t) = \frac{1}{\Gamma(\frac{1}{\eta})\eta^{\frac{1}{\eta}}} \int_0^\infty d\alpha \alpha^{\frac{1}{\eta}} e^{-\alpha(\mathcal{Z}(t)+\frac{1}{\eta})}$$

$$\Rightarrow S_e(t) = \frac{1}{\Gamma(\frac{1}{\eta})\eta^{\frac{1}{\eta}}} \left( \frac{1}{\mathcal{Z}(t) + \frac{1}{\eta}} \right)^{\frac{1}{\eta}+1} \underbrace{\int_0^\infty d\alpha' \alpha'^{\frac{1}{\eta}} e^{-\alpha'}}_{\Gamma(\frac{1}{\eta}+1)}$$

$$\Rightarrow S_e = \left( \frac{1}{\eta\mathcal{Z}(t) + 1} \right)^{\frac{1}{\eta}+1} = \left( \frac{1}{(\eta\mathcal{Z}(t) + 1)^{\frac{1}{\eta}}} \right)^{1+\eta} = S^{\eta+1}$$

e ainda

$$\mathcal{R}_e(t) = \frac{C}{\Gamma(\frac{1}{\eta})\eta^{\frac{1}{\eta}}} \int_0^\infty d\alpha \alpha^{\chi+\frac{1}{\eta}} e^{-\alpha(\mathcal{Z}(t)+\frac{1}{\eta})}$$

$$\Rightarrow \mathcal{R}_e(t) = \frac{C}{\Gamma(\frac{1}{\eta})\eta^{\frac{1}{\eta}}} \left( \frac{1}{\mathcal{Z}(t) + \frac{1}{\eta}} \right)^{\chi+\frac{1}{\eta}+1} \underbrace{\int_0^\infty d\alpha' \alpha'^{\chi+\frac{1}{\eta}} e^{-\alpha'}}_{\Gamma(\chi+\frac{1}{\eta}+1)}$$

$$\Rightarrow \mathcal{R}_e = \frac{C\Gamma(\chi + \frac{1}{\eta} + 1)}{\Gamma(\frac{1}{\eta})\eta^{-\chi-1}} \left( \frac{1}{(\eta\mathcal{Z}(t) + 1)^{\frac{1}{\eta}}} \right)^{\eta\chi+1+\eta} = \mathcal{R}_0 S^{1+\eta(1+\chi)},$$

onde o expoente  $1 + \eta(1 + \chi) = \lambda$  coincide com o coeficiente de imunidade definido acima, já que  $\lambda = \frac{\langle \alpha^2 \mathcal{R}_\alpha \rangle}{\mathcal{R}_0}$  e

$$\langle \alpha^2 \mathcal{R}_\alpha \rangle = \frac{C}{\Gamma(\frac{1}{\eta})\eta^{\frac{1}{\eta}}} \int_0^\infty d\alpha \alpha^{\chi+\frac{1}{\eta}+1} e^{-\frac{\alpha}{\eta}}$$

$$= \frac{C}{\Gamma(\frac{1}{\eta})\eta^{\frac{1}{\eta}}} \eta^{\chi+\frac{1}{\eta}+2} \Gamma(\chi + \frac{1}{\eta} + 2) = \frac{C\eta^{\chi+1}\Gamma(\chi + \frac{1}{\eta} + 1)}{\Gamma(\frac{1}{\eta})} \eta(1 + \frac{1}{\eta} + \chi)$$

$$\Rightarrow \langle \alpha^2 \mathcal{R}_\alpha \rangle = \mathcal{R}_0(1 + \eta(1 + \chi)).$$

Portanto  $\mathcal{R}_e(S) = \mathcal{R}_0 S^\lambda$  e o limiar de imunidade de rebanho se torna  $S_{\text{HI}} = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}\right)^{\frac{1}{\lambda}}$ .

Esses resultados são muito robustos, concordando razoavelmente até com casos em que a distribuição não é nenhum pouco semelhante a uma gama. Por exemplo, no caso de três diferentes classes de hospedeiros, uma duas vezes mais suscetível que a média, uma duas vezes menos suscetível que a média e a média, onde 50% da população pertence a essa última e os outros 50% estão igualmente divididos entre as outras duas classes,  $f(\alpha) = \sum_{i=1}^3 p_i \delta(\alpha - \alpha_i)$ , onde as condições de normalização resultam em  $\sum_{i=1}^3 p_i = 1$  e  $\sum_{i=1}^3 \alpha_i p_i = 1$ . Como  $p_1 = p_3 = 0.25$  e  $p_2 = 0.5$  e  $\alpha_3 = 2\alpha_2$ ,  $0.5\alpha_2 = \alpha_1$ , , das considerações acima, então:

$$1 = \sum_{i=1}^3 p_i \alpha_i = 0.5\alpha_2 + 0.25(0.5\alpha_2) + 0.25(2\alpha_2) = \frac{9}{8}\alpha_2$$

$$\implies \alpha_2 = \frac{8}{9}$$

e portanto

$$\lambda = \frac{\sum_{i=1}^3 \alpha_i^3 p_i}{\sum_{i=1}^3 \alpha_i^2 p_i} = \frac{0.5 \frac{512}{729} + 0.25 \frac{64}{729} + 0.25 \frac{4096}{729}}{0.5 \frac{64}{81} + 0.25 \frac{16}{81} + 0.25 \frac{256}{81}},$$

$$\lambda \approx \frac{36}{25} = 1.44.$$

A comparação abaixo mostra o limiar de imunidade de rebanho predito utilizando o resultado obtido para a distribuição gama e o limiar obtido da solução numérica do modelo e exemplifica como esses resultados podem ser aplicados até mesmo em casos além das suposições iniciais para obter uma estimativa.

$\mathcal{R}_0$	$S_{\text{HI}}$ predito	$S_{\text{HI}}$ numérico
2	0.618	0.625
2.5	0.529	0.535
3	0.466	0.475

Apesar desse modelo já fornecer uma descrição razoável do efeito da heterogeneidade na dinâmica da doença, ele condensa todas as possíveis diferenças em suscetibilidade, desprezando outras possíveis heterogeneidades, como por

exemplo nos contatos. Para mitigar isso, se faz necessária uma generalização desse modelo para incluir estrutura etária, que é uma das principais origens de diferentes susceptibilidades, mas que também cria uma diferença nos contatos devido aos diferentes comportamentos sociais em diferentes idades.

# Capítulo 4

## Modelos com estrutura etária e suscetibilidade heterogênea na população

A inclusão de estrutura etária seguirá a lógica dos modelos de dinâmica populacional, de forma que a análise de sua forma geral se faz muito instrutiva. De fato, a dinâmica de uma população com estrutura etária pode ser descrita considerando a densidade populacional  $\rho(t, a)$  para uma dada idade  $a$  no tempo  $t$ . Ou seja,  $N(t) = \int_0^\infty \rho(t, a) da$  representa a população total no tempo  $t$  e  $\rho(t, 0) = F(N(t))$  os nascimentos. Além disso, os indivíduos envelhecem de tal forma que, desprezando óbitos e nascimentos,  $\rho(t + \tau, a + \tau\zeta) = \rho(t, a)$ , onde  $\zeta$  representa uma possível diferença de unidades entre  $t$  e  $a$ . Em outras palavras,  $\frac{\partial a}{\partial t} = \zeta$  e a dinâmica dessa população pode ser descrita por

$$g(\rho(t, a), t) = \frac{d\rho(t, a)}{dt} = \frac{\partial\rho(t, a)}{\partial t} + \zeta \frac{\partial\rho(t, a)}{\partial a}, \quad (4.1)$$

onde  $g$  representa processos migratórios e óbitos.

No caso de doenças infecciosas, o interesse é novamente em descrever a evolução temporal dos grupos com a doença e livre de doença da população, porém agora considerando as densidades etárias desses grupos. Ou seja, deve ser considerado as densidades  $X(t, a)$  de hospedeiros livres da doença com idade  $a$  no tempo  $t$  e  $Y(t, a)$  dos hospedeiros com a doença.

É importante notar que a idade irá exercer grande influência nos contatos uma vez que ela influencia nos comportamentos sociais e induz tendências, por exemplo, seres humanos costumam interagir com pessoas de idade semelhante. Para levar isso em consideração, será introduzida a função de contatos  $C(a, b)$  que diz qual a probabilidade de um contato infeccioso de um hospedeiro com idade  $a$  ser com outro hospedeiro de idade  $b$ . Além disso, a idade de um hospedeiro também pode influenciar na evolução da doença, sendo necessário considerar  $A(t, a)$  e  $B(t, a)$ .

Sendo  $S(t, a)$  a densidade de suscetíveis com idade  $a$  no tempo  $t$  e  $\varphi(t, a)$  a infectividade total para hospedeiros com a doença e idade  $a$  no tempo  $t$ , o número de novos casos com idade  $a$  no tempo  $t$  é  $\frac{\beta(a)S(t, a)}{N} \int_0^\infty C(a, b)\varphi(t, b)db$ , assim

$$\varphi(t, a) = \int_0^\infty \pi(\tau, a)i(t, \tau, a)d\tau = \int_0^\infty \pi(\tau, a)B(\tau, a)i(t - \tau, 0, a - \tau\xi)d\tau$$

e, ignorando nascimentos e óbitos pois ocorrem numa escala de tempo muito mais longa que a dinâmica epidêmica, o modelo pode ser escrito como

$$\frac{dS(t, a)}{dt} = -\frac{\beta(a)S(t, a)}{N} \int_0^\infty C(a, b)\varphi(t, b)db, \quad (4.2)$$

$$\varphi(t, a) = \int_0^\infty A(\tau, a)\frac{\beta(a - \tau\xi)S(t - \tau, a - \tau\xi)}{N} \int_0^\infty C(a - \tau\xi, b)\varphi(t - \tau, b)db d\tau. \quad (4.3)$$

Ou, em termos da distribuição do intervalo de geração  $K(\tau, a)$  e da taxa de ataque  $J(t, a)$

$$\frac{dS(t, a)}{dt} = -S(t, a) \int_0^\infty db C(a, b)J(t, b), \quad (4.4)$$

$$J(t, a) = \mathcal{R}_0 \int_0^\infty K(\tau, a)S(t - \tau, a - \tau\xi)J(t - \tau, a - \tau\xi)d\tau, \quad (4.5)$$

onde, vale lembrar,  $\frac{d}{dt} = \frac{\partial}{\partial t} + \xi \frac{\partial}{\partial a}$ .

Para simplificar o modelo, é razoável assumir que o curso da doença não depende da idade do hospedeiro, ou seja, que  $A$ ,  $B$  e  $K$  não dependem da idade. É possível simplificar mais ainda o modelo considerando que toda a dinâmica populacional ocorre numa escala de tempo muito mais longa que a dinâmica epidêmica e, portanto, até mesmo o envelhecimento pode ser desconsiderado ( $\xi \rightarrow 0$ ) de forma que

$$\frac{dS(t, a)}{dt} = -S(t, a) \int_0^\infty db C(a, b)J(t, b), \quad (4.6)$$

$$J(t, a) = \mathcal{R}_0 \int_0^\infty K(\tau)S(t - \tau, a)J(t - \tau, a)d\tau, \quad (4.7)$$

onde  $\frac{d}{dt} = \frac{\partial}{\partial t}$  aqui.

A susceptibilidade será incluída de maneira semelhante a feita anteriormente, porém agora considerando a susceptibilidade relativa  $\alpha(a)$  distribuída na população com distribuição  $f(\alpha, a)$  de forma que  $\int_0^\infty f(\alpha, a) d\alpha$  é a distribuição etária da população,  $\int_0^\infty S(t, \alpha, a) f(\alpha, a) d\alpha$  representa a fração da população suscetível e  $\mathcal{R}_0 = \int d\alpha \int da \alpha(a) \mathcal{R}_{a,\alpha} f(\alpha, a)$ . Similarmente ao caso anterior, as equações que descrevem a dinâmica são

$$\frac{dS(t, \alpha, a)}{dt} = -\alpha(a)S(t, \alpha, a) \int db C(a, b) J(t, b) = -j(t, \alpha, a), \quad (4.8)$$

$$J(t, a) = \int d\alpha \int_0^\infty d\tau f(\alpha, a) \mathcal{R}_{a,\alpha} K(\tau) j(t - \tau, \alpha, a). \quad (4.9)$$

Pela equação (4.8),  $S(t, \alpha, a) = e^{-\alpha(a)Z(t,a)}$ , onde  $Z(t, a) = \int_0^t \int db C(a, b) J(t', b) dt'$ , que substituindo em (4.9)

$$\begin{aligned} J(t, a) &= \int d\alpha \int_0^\infty d\tau f(\alpha, a) \mathcal{R}_{a,\alpha} K(\tau) \alpha(a) S(t - \tau, \alpha, a) \int db C(a, b) J(t - \tau, b) \\ &= \int_0^\infty d\tau K(\tau) \int db C(a, b) J(t - \tau, b) \int d\alpha \alpha(a) f(\alpha, a) \mathcal{R}_{a,\alpha} e^{-\alpha(a)Z(t-\tau,a)} \end{aligned}$$

e, portanto

$$\mathcal{R}_{eff,a}(t) = \int d\alpha \alpha(a) f(\alpha, a) \mathcal{R}_{a,\alpha} e^{-\alpha(a)Z(t,a)}, \quad (4.10)$$

$$\mathcal{R}_{eff}(t) = \int da \int d\alpha \alpha(a) f(\alpha, a) \mathcal{R}_{a,\alpha} e^{-\alpha(a)Z(t,a)}. \quad (4.11)$$

Multiplicando a equação (4.8) por  $f(\alpha, a)$  e integrando sobre todos os  $\alpha$

$$\begin{aligned} \frac{dS(t, a)}{dt} &= \frac{d \int d\alpha f(\alpha, a) S(t, \alpha, a)}{dt} \\ \Rightarrow \frac{dS(t, a)}{dt} &= - \int d\alpha f(\alpha, a) \alpha(a) S(t, \alpha, a) \int db C(a, b) J(t, b) \\ \therefore \frac{dS(t, a)}{dt} &= - \int d\alpha f(\alpha, a) \alpha(a) e^{-\alpha Z(t,a)} \int db C(a, b) J(t, b) \end{aligned}$$

de forma que

$$S_{eff}(t, a) = \int d\alpha f(\alpha, a) \alpha(a) e^{-\alpha Z(t,a)}. \quad (4.12)$$

Para encontrar o tamanho final da epidemia, é preciso encontrar  $Z_{a,\infty} = \lim_{t \rightarrow \infty} Z(t, a)$ , assim

$$\begin{aligned} Z_{a,\infty} &= \lim_{t \rightarrow \infty} Z(t, a) = \int_0^\infty \int db C(a, b) J(t, b) dt \\ Z_{a,\infty} &= \int db C(a, b) \int_0^\infty dt \int_0^\infty d\tau K(\tau) \mathcal{R}_{eff,b}(t - \tau) \int de C(b, e) J(t - \tau, e) \\ \Rightarrow Z_{a,\infty} &= \int_0^\infty d\tau K(\tau) \int_{-t}^\infty dt' \int db C(a, b) \mathcal{R}_{eff,b}(t') \int de C(b, e) J(t', e). \end{aligned}$$

Mas  $\int de C(b, e) J(t, e) = -\frac{1}{S_{eff}(t, b)} \frac{dS(t, b)}{dt}$ , portanto

$$\begin{aligned} Z_{a,\infty} &= - \int_0^\infty d\tau K(\tau) \int_{-t}^\infty dt' \int db C(a, b) \mathcal{R}_{eff,b}(t') \frac{1}{S_{eff}(t', b)} \frac{dS(t', b)}{dt} \\ Z_{a,\infty} &= - \int_0^\infty d\tau K(\tau) \int db C(a, b) \int_{-t}^\infty dt' \frac{\mathcal{R}_{eff,b}(t')}{S_{eff}(t', b)} \frac{dS(t', b)}{dt} \\ Z_{a,\infty} &= - \int_0^\infty d\tau K(\tau) \int db C(a, b) \int_1^{S_{b,\infty}} dS(b) \frac{\mathcal{R}_{eff,b}(S(b))}{S_{eff}(S(b), b)} \\ \Rightarrow Z_{a,\infty} &= \int db C(a, b) \int_{S_{b,\infty}}^1 dS(b) \frac{\mathcal{R}_{eff,b}(S(b))}{S_{eff}(S(b), b)}. \end{aligned}$$

Como  $S_{a,\infty} = \int d\alpha f(\alpha, a) e^{-\alpha(a) Z(t, a)}$ , a equação transcendental que determina  $S_{a,\infty}$  é

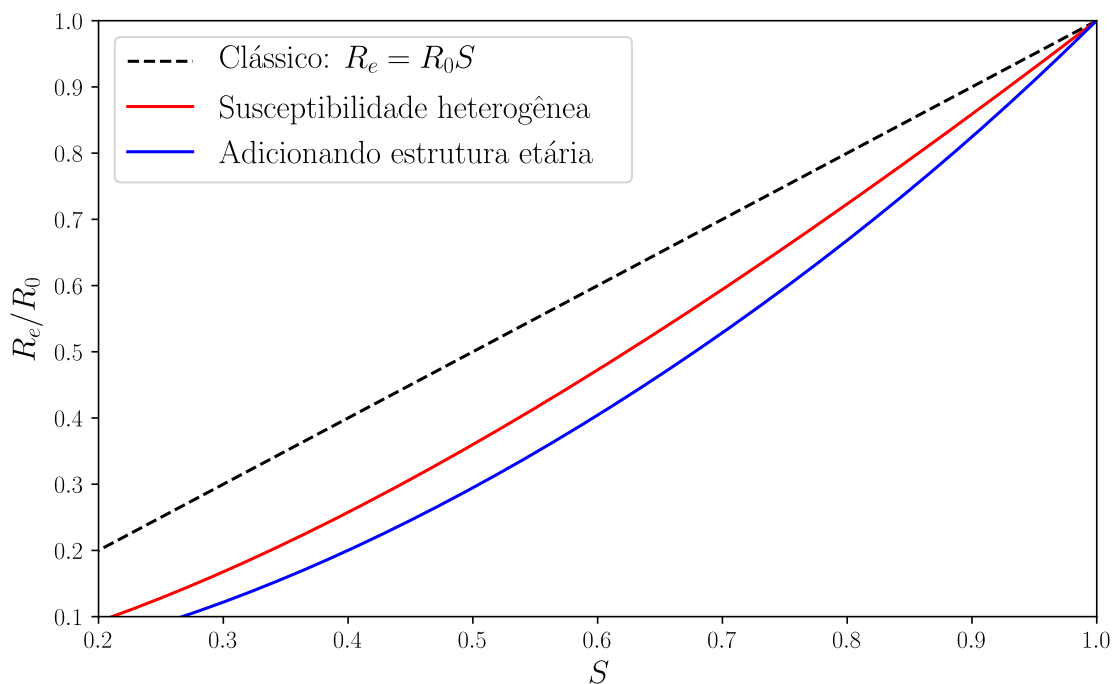
$$S_{a,\infty} = \int d\alpha f(\alpha, a) e^{-\alpha(a) \int db C(a, b) \int_{S_{b,\infty}}^1 dS_b \frac{\mathcal{R}_{eff,b}(S_b)}{S_{eff}(S_b, b)}}, \quad (4.13)$$

e, portanto, o tamanho final da epidemia é

$$S_\infty = \int da \int d\alpha f(\alpha, a) e^{-\alpha(a) \int db C(a, b) \int_{S_{b,\infty}}^1 dS_b \frac{\mathcal{R}_{eff,b}(S_b)}{S_{eff}(S_b, b)}}. \quad (4.14)$$

Vale ressaltar que mesmo para  $\alpha$  independente de  $a$ ,  $C(a, b)$  introduz heterogeneidades nos contatos de forma que o caso anterior não é recuperado. Similarmente, para  $C(a, b)$  homogêneo o caso anterior não é recuperado, uma vez que  $\alpha$  dependendo de  $a$  introduz novas heterogeneidades. O caso em que  $\alpha$  independe de  $a$  e  $C(a, b)$  é homogêneo recupera o caso anterior, já o caso em que  $\alpha$  independe de  $a$  e  $C(a, b) = \delta(a - b)$  leva a um caso anterior independente para cada faixa etária.

Figura 4.1: Relação não-linear de  $\mathcal{R}_{eff}$  com  $S$  considerando susceptibilidade heterogênea e estrutura etária na população obtida numericamente



A não-linearidade do número reprodutivo efetivo em relação a fração de suscetíveis acarreta em um limiar de imunidade de rebanho induzida por doença diferente do resultado clássico, reduzindo o número de pessoas infectadas necessário para reduzir o número de casos, como pode ser visto na figura 4.1. Esse resultado confirma o esperado intuitivamente que os mais suscetíveis se infectam primeiro, deixando uma população efetivamente mais resistente. Também explicita o quão relevantes esses efeitos são para a dinâmica, sendo ideal que sejam sempre levados em conta, especialmente em casos de decisão de protocolos para controle de doenças.

Além disso, é surpreendente que ainda é possível encontrar expressões analíticas para as grandezas relevantes nesse caso mais geral. Isso facilita a implementação numérica de tais expressões e do modelo mais geral como um todo, que é o próximo passo a ser tomado, já que permite a conexão direta com os dados, possibilitando a utilização prática desses modelos. Ainda assim, os resultados aqui apresentados evidenciam a íntima relação entre diferentes heterogeneidades populacionais e como elas influenciam na dinâmica de doenças infecciosas, bem como explicitando correlações entre elas muitas vezes ignoradas.

# Conclusão

Uma maneira adequada de incluir as heterogeneidades populacionais, como os modelos aqui desenvolvidos, é essencial devido ao efeito intenso que essas causam na dinâmica de uma dada doença. Essa inclusão só pode ser feita de maneira pertinente tendo-se um boa proficiência com as classes de modelos básicos. Assim, a construção dos modelos compartimentais e dos modelos *age-of-infection*, não só expõe o meio mais propício de considerar as heterogeneidades, bem como explicita as diferentes lógicas por trás dessas classes de modelos, levando a uma compreensão mais profunda de ambos.

As expressões encontradas para a resultante não-linearidade de  $\mathcal{R}_{eff}$  com  $S$  e para o tamanho final da epidemia são um ótimo exemplo dos efeitos que as heterogeneidades causam na dinâmica de uma doença. Também podem ser utilizadas para testar diferentes protocolos de controle do espalhamento de doenças numa dada população, uma vez que esses protocolos podem ser representados por diferentes distribuições de susceptibilidade. A implementação numérica das equações se mostra como um próximo passo importante, pois permite uma conexão mais direta a dados, abrindo a possibilidade de também utilizar esses modelos para determinar com maior precisão parâmetros relevantes da doença previamente desconhecidos.

# Referências

- [1] R. Aguas, J. G. King, G. Gonçalves, M. U. Ferreira, and M. G. M. Gomes. Herd immunity thresholds for sars-cov-2 estimated from unfolding epidemics. *medRxiv*, 2021.
- [2] F. Brauer and C. Castillo-Chavez. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology* -. Springer Science & Business Media, Berlin Heidelberg, 2013.
- [3] F. Brauer, P. v. d. Driessche, and J. Wu. *Mathematical Epidemiology* -. Springer, Berlin, Heidelberg, 2008.
- [4] F. Brauer and J. Watmough. Age of infection epidemic models with heterogeneous mixing. *Journal of Biological Dynamics*, 3(2-3):324–330, May 2009.
- [5] T. Britton, F. Ball, and P. Trapman. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. *Science*, 369(6505):846–849, June 2020.
- [6] T. Britton, P. Trapman, and F. Ball. The risk for a new COVID-19 wave and how it depends on  $R_0$ , the current immunity level and current restrictions. *R. Soc. Open Sci.*, 8(7):210386, July 2021.
- [7] K. M. Bubar, K. Reinholt, S. M. Kissler, M. Lipsitch, S. Cobey, Y. H. Grad, and D. B. Larremore. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. *Science*, 371(6532):916–921, Feb. 2021.
- [8] M. L. Diagne, , O. Seydi, and A. A. B. S. and. A two-group age of infection epidemic model with periodic behavioral changes. *Discrete & Continuous Dynamical Systems - B*, 25(6):2057–2092, 2020.
- [9] O. Diekmann, H. Heesterbeek, and T. Britton. *Mathematical Tools for Understanding Infectious Disease Dynamics*. Princeton University Press, Kassel, 2013.
- [10] O. Diekmann, J. Heesterbeek, and J. Metz. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $r_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of Mathematical Biology*, 28(4), June 1990.

- [11] J. E. Forde and S. M. Ciupe. Quantification of the tradeoff between test sensitivity and test frequency in a COVID-19 epidemic—a multi-scale modeling approach. *Viruses*, 13(3):457, Mar. 2021.
- [12] S. J. Fox, P. Potu, M. Lachmann, R. Srinivasan, and L. A. Meyers. The covid-19 herd immunity threshold is not low: A re-analysis of european data from spring of 2020. *medRxiv*, 2020.
- [13] M. G. M. Gomes, M. U. Ferreira, R. M. Corder, J. G. King, C. Souto-Maior, C. Penha-Gonçalves, G. Gonçalves, M. Chikina, W. Pegden, and R. Aguas. Individual variation in susceptibility or exposure to SARS-CoV-2 lowers the herd immunity threshold. *medRxiv*, Feb. 2022.
- [14] W. S. C. Gurney, R. M. Nisbet, and J. H. Lawton. The systematic formulation of tractable single-species population models incorporating age structure. *The Journal of Animal Ecology*, 52(2):479, June 1983.
- [15] Y. Jafarzadeh and B. Keramati. Numerical method for a system of integro-differential equations and convergence analysis by taylor collocation. *Ain Shams Engineering Journal*, 9(4):1433–1438, Dec. 2018.
- [16] M. J. Keeling and P. Rohani. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press, Kassel, 2011.
- [17] I. Z. Kiss, J. C. Miller, and P. L. Simon. *Mathematics of epidemics on networks*. Interdisciplinary Applied Mathematics. Springer International Publishing, Basel, Switzerland, 1 edition, May 2017.
- [18] A. Montalbán, R. M. Corder, and M. G. M. Gomes. Herd immunity under individual variation and reinfection, 2020.
- [19] M. J. Ouwens, K. J. Littlewood, C. Sauboin, B. Téhard, F. Denis, P.-Y. Boëlle, and S. Alain. The impact of 2-dose routine measles, mumps, rubella, and varicella vaccination in france on the epidemiology of varicella and zoster using a dynamic model with an empirical contact matrix. *Clinical Therapeutics*, 37(4):816–829.e10, Apr. 2015.
- [20] K. Prem, A. R. Cook, and M. Jit. Projecting social contact matrices in 152 countries using contact surveys and demographic data. *PLOS Computational Biology*, 13(9):e1005697, Sept. 2017.

- 
- [21] K. Prem, K. van Zandvoort, P. Klepac, R. M. Eggo, N. G. Davies, A. R. Cook, M. Jit, and Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group. Projecting contact matrices in 177 geographical regions: an update and comparison with empirical data for the COVID-19 era. *bioRxiv*, July 2020.
- [22] S. H. Strogatz. *Nonlinear Dynamics and Chaos - With Applications to Physics, Biology, Chemistry, and Engineering*. CRC Press, Boca Raton, Fla, 2018.
- [23] A. V. Tkachenko, S. Maslov, A. Elbanna, G. N. Wong, Z. J. Weiner, and N. Goldenfeld. Persistent heterogeneity not short-term overdispersion determines herd immunity to COVID-19. *bioRxiv*, July 2020.
- [24] A. V. Tkachenko, S. Maslov, A. Elbanna, G. N. Wong, Z. J. Weiner, and N. Goldenfeld. Persistent heterogeneity not short-term overdispersion determines herd immunity to COVID-19. *bioRxiv*, July 2020.
- [25] G. N. Wong, Z. J. Weiner, A. V. Tkachenko, A. Elbanna, S. Maslov, and N. Goldenfeld. Modeling COVID-19 dynamics in illinois under nonpharmaceutical interventions. *Physical Review X*, 10(4), Nov. 2020.
- [26] C. K. Yang and F. Brauer. Calculation of  $R_0$  for age-of-infection models. *Math. Biosci. Eng.*, 5(3):585–599, July 2008.