

# Modelo matemático & Dados observados

Hyun Mo Yang

[www.ime.unicamp.br/~hyunyang](http://www.ime.unicamp.br/~hyunyang)

# Sumário

- Previamente – erros da adaptação
- Modelagem para Covid-19 – história natural da doença e características da pandemia

# Recapitulando ...

- SARS-CoV-1
  1. Transmissão via contato com superfície
  2. Modelo SIR/SEIR
  3.  $R_0$  estimado entre 1,5 e 2,5
  
- SARS-CoV-2
  1. Adaptou modelo para SARS-CoV-1
  2. Usou  $R_0$  estimado para SARS-CoV-1
  3. “Forçou” modelos a estimar  $R_0$  entre 1,5 e 2,5

# Motivação

- Fevereiro/2020, resposta a uma pergunta – “não vou modelar, pois muitos farão”. Mas ...
- Pandemia “nova” – previsões (especial, de óbitos) estranhos, replicadas pela mídia
  1. Modelos iniciais –  $R_0$  baixo e muitos óbitos
  2. Análise de dados – por prever tendência. Ou, curva “a priori”, como distribuição gaussiana
- Março/2020 – para satisfazer curiosidade sobre  $R_0$  e número elevado de óbitos por Covid-19

# Hipóteses do modelo

1. Transmissão aérea – para tornar pandemia
  2. Covid-19 graves registrados – não transmitem
  3. Quem transmite? – dados não coletados
    1. Assintomáticos – ou portadores
    2. Casos leves e moderados – uma fração?
    3. Pré-sintomáticos – antes de manifestar doença
  4. Infectante (I) – separada em várias classes
  5. Fatalidade – duas sub-populações (60 anos)
- Obs.: Casos graves de Covid-19 – óbitos

# Hipóteses do modelo

- Confirmados posteriormente através de observações epidemiológicas
  1. Transmissão aérea
  2. Assintomáticos
  3. Pré-sintomáticos ou pré-doença
- Modelo “minimalista” – possibilidade de  $R_0$

Obs.: Reinfecção foi removida para simplificar o modelo – avaliar primeiros meses da pandemia

# Compartimentos/classes

1. De suscetíveis (S) saem para
  1. Expostos (E) – pela infecção (lei ação das massas)
  2. Quarentena (Q) – relaxamento, de volta para S
2. De expostos (E) saem para
  1. Assintomáticos (A) – proporção  $p$
  2. Pré-sintomáticos (P,  $D_1$ ) – proporção  $1-p$
3. De pré-sintomáticos saem para
  1. Casos graves (D,  $D_2$ ) – proporção  $m$
  2. Casos leves/moderados (M,  $Q_2$ ) – proporção  $1-m$
4. De D ou M saem para recuperados (R)

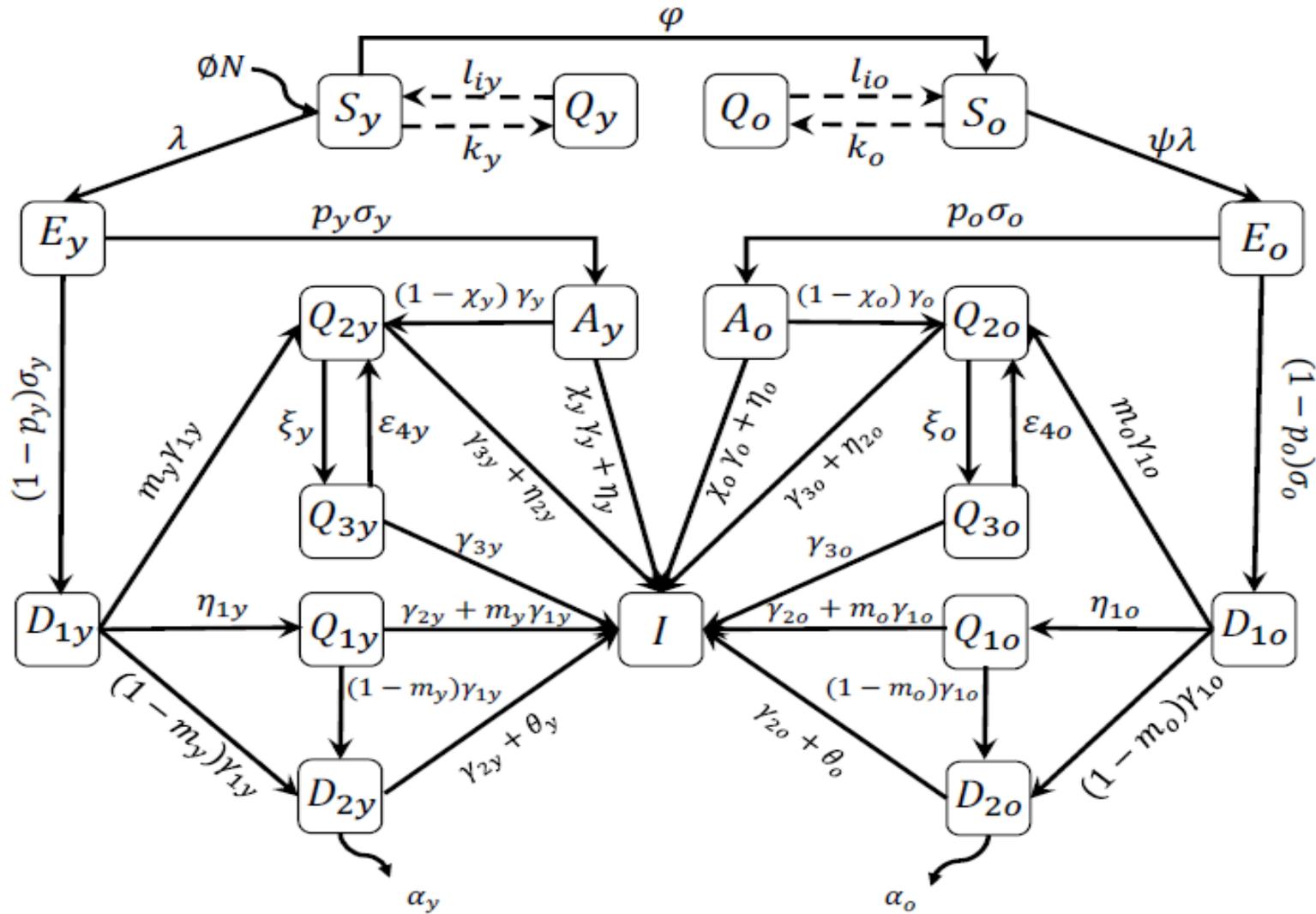
# Fatalidade

- Casos de fatalidade podem ser obtidos
    1. Do número de casos graves (D)
    2. Da evolução clínica de Covid-19 (3 fases)
      1. Viremia – observação
      2. Resposta inflamatória – ambulatório
      3. Tempestade de citocinas – internação e/ou UTI
- Obs.: Fatalidades – fase 3 (poucos da fase 2)

# Modelo

- Modelo formulado baseado em
  1. História natural de Covid-19
  2. Fatalidade dependente de idade
- Novos conhecimentos incorporados no mesmo modelo – mutação e perda de imunidade
- Mais conhecimentos incorporados no mesmo modelo – vacinação e reinfeção

# Duas subpopulações



# Força de infecção, $R_0$ e $R_{ef}$

- Força de infecção  $\lambda$  – incidência per-capita

$$\lambda = \frac{1}{N} \frac{\varepsilon}{\omega} (\beta_{1y} A_y + \beta_{2y} D_{1y} + \beta_{3y} z_y Q_{2y} + \beta_{1o} A_o + \beta_{2o} D_{1o} + \beta_{3o} z_o Q_{2o})$$

- Número de reprodutibilidade basal (básica)  $R_0$

$$R_0 = R_{0y} + R_{0o},$$

$$\begin{cases} R_{0y} = R_y s_y^0 \\ R_{0o} = R_o s_o^0 \end{cases} \quad \begin{cases} R_y = R_{1y} + R_{2y} \\ R_o = R_{1o} + R_{2o} \end{cases}$$

# Força de infecção, $R_0$ e $R_{ef}$

- Número de reprodutibilidade basal (básica)  $R_0$

$$\left\{ \begin{array}{l} R_{1y} = p_y \frac{\sigma_y}{\sigma_y + \phi} \frac{\beta_{1y}}{\gamma_y + \eta_y + \phi} + (1 - p_y) \frac{\sigma_y}{\sigma_y + \phi} \frac{\beta_{2y}}{\gamma_{1y} + \eta_{1y} + \phi} \\ R_{1o} = p_o \frac{\sigma_o}{\sigma_o + \phi} \frac{\beta_{1o}\psi}{\gamma_o + \eta_o + \phi} + (1 - p_o) \frac{\sigma_o}{\sigma_o + \phi} \frac{\beta_{2o}\psi}{\gamma_{1o} + \eta_{1o} + \phi} \\ R_{2y} = \left[ p_y \frac{\sigma_y}{\sigma_y + \phi} (1 - \chi_y) \frac{\gamma_y}{\gamma_y + \eta_y + \phi} + (1 - p_y) \frac{\sigma_y}{\sigma_y + \phi} m_y \frac{\gamma_{1y}}{\gamma_{1y} + \eta_{1y} + \phi} \right] \times \\ \frac{z_y \beta_{3y}}{\gamma_{3y} + \eta_{2y} + \omega_y + \phi} \\ R_{2o} = \left[ p_o \frac{\sigma_o}{\sigma_o + \phi} (1 - \chi_o) \frac{\gamma_o}{\gamma_o + \eta_o + \phi} + (1 - p_o) \frac{\sigma_o}{\sigma_o + \phi} m_o \frac{\gamma_{1o}}{\gamma_{1o} + \eta_{1o} + \phi} \right] \times \\ \frac{z_o \beta_{3o}\psi}{\gamma_{3o} + \eta_{2o} + \omega_o + \phi} \end{array} \right.$$

- Número de reprodutibilidade efetiva  $R_{ef}$

$$R_{ef} = \frac{\varepsilon}{\omega} \left[ (R_{1y} + R_{2y}) \frac{S_y}{N} + (R_{1o} + R_{2o}) \frac{S_o}{N} \right]$$

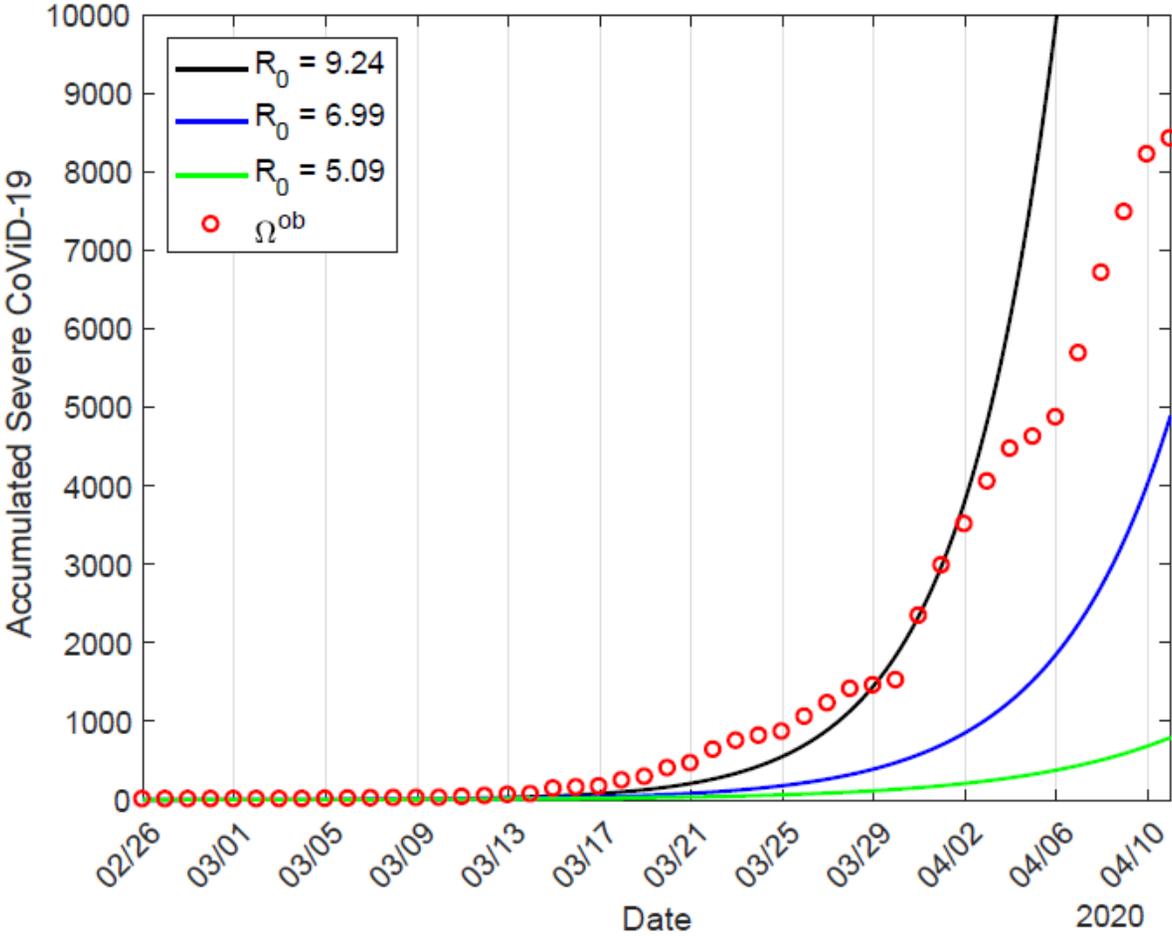
# Resultados – Estado de São Paulo

- Tratamento preliminar de dados
  1. Diferença de 9 dias – índice de isolamento e casos graves de Covid-19
  2. Diferença de 15 dias – primeiros sintomas de Covid-19 e óbito
- Parâmetros do modelo
  1. Soma de tempo de incubação e de período como pré-sintomático – 9 a 10 dias
  2. Período com Covid-19 moderado e grave – 15 dias
- Epidemia natural  $\approx$  epidemia com quarentena

# Resultados – Estado de São Paulo

- Modelo e dados – estimar parâmetros quando curva epidêmica e dados divergem (quarentena)
  1. Primeiro período – estimar  $\beta$  e calcular  $R_0$
  2. Segundo período – estimar fração de isolados
  3. Terceiro período – estimar uso de proteção
  4. Quarto período – estimar interiorização da epidemia
- Dados usados para calibrar modelo (início 05/20)
- Dados posteriores – confrontar com curva ajustada
  1. Dados acompanharam por toda a quarentena (07/20)
  2. Avaliou estratégias de relaxamento (retomada epid.)

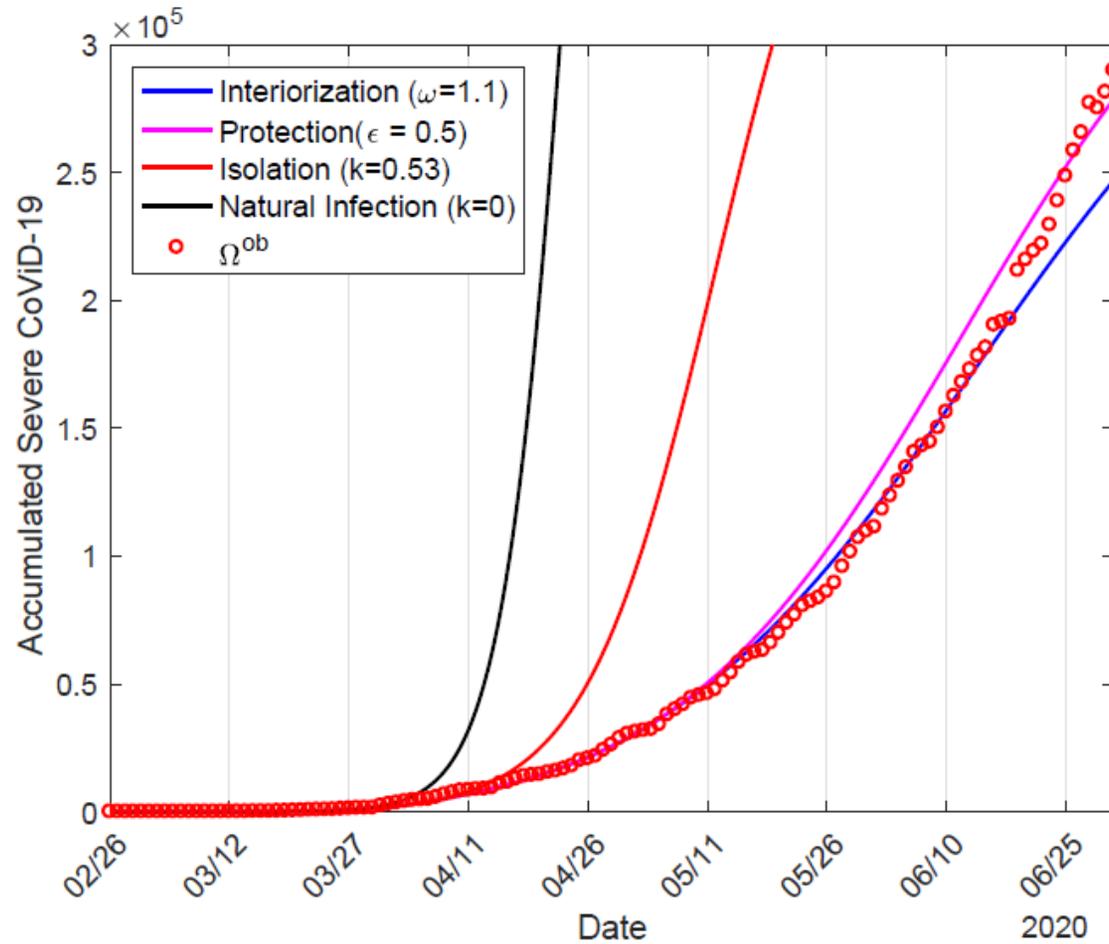
# Epidemia natural – $R_0=9,24$ (7,73 e 1,51)



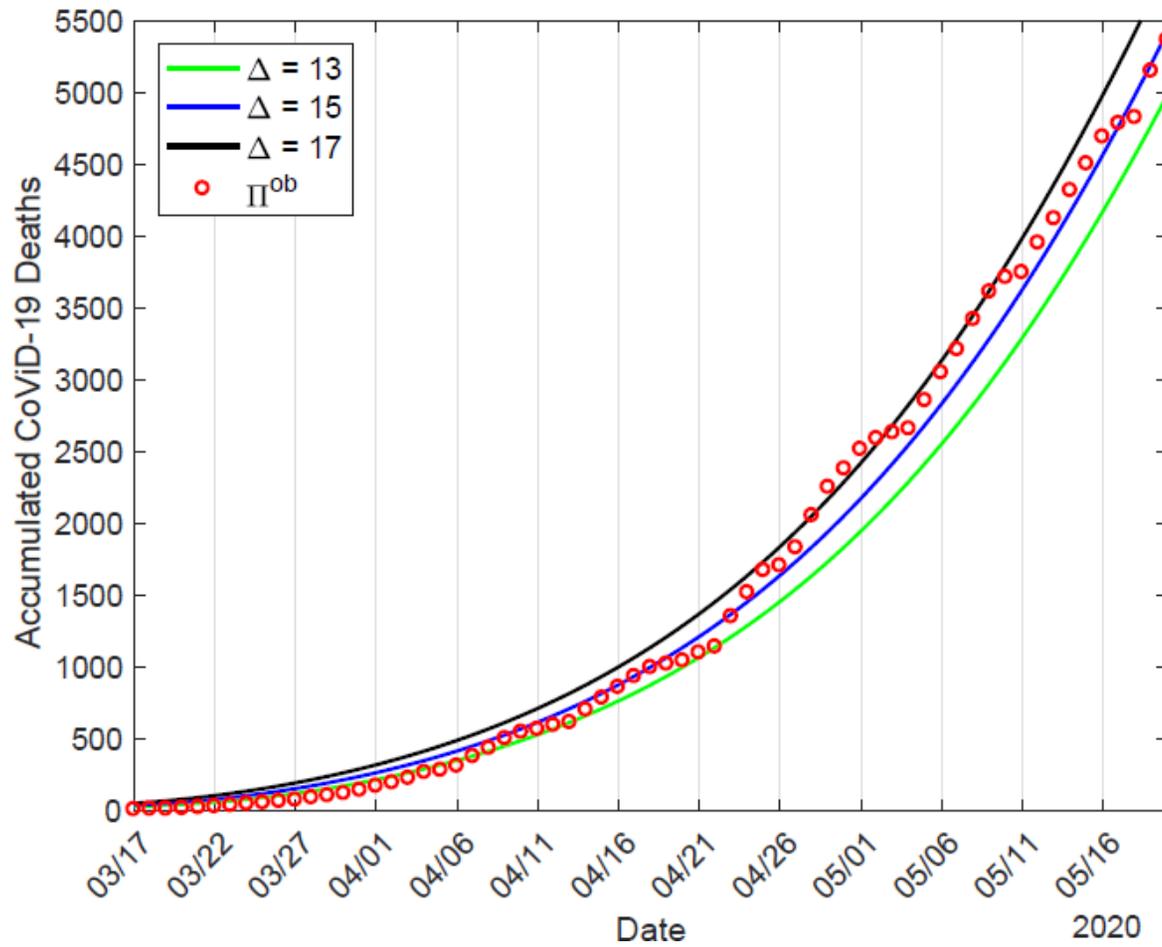




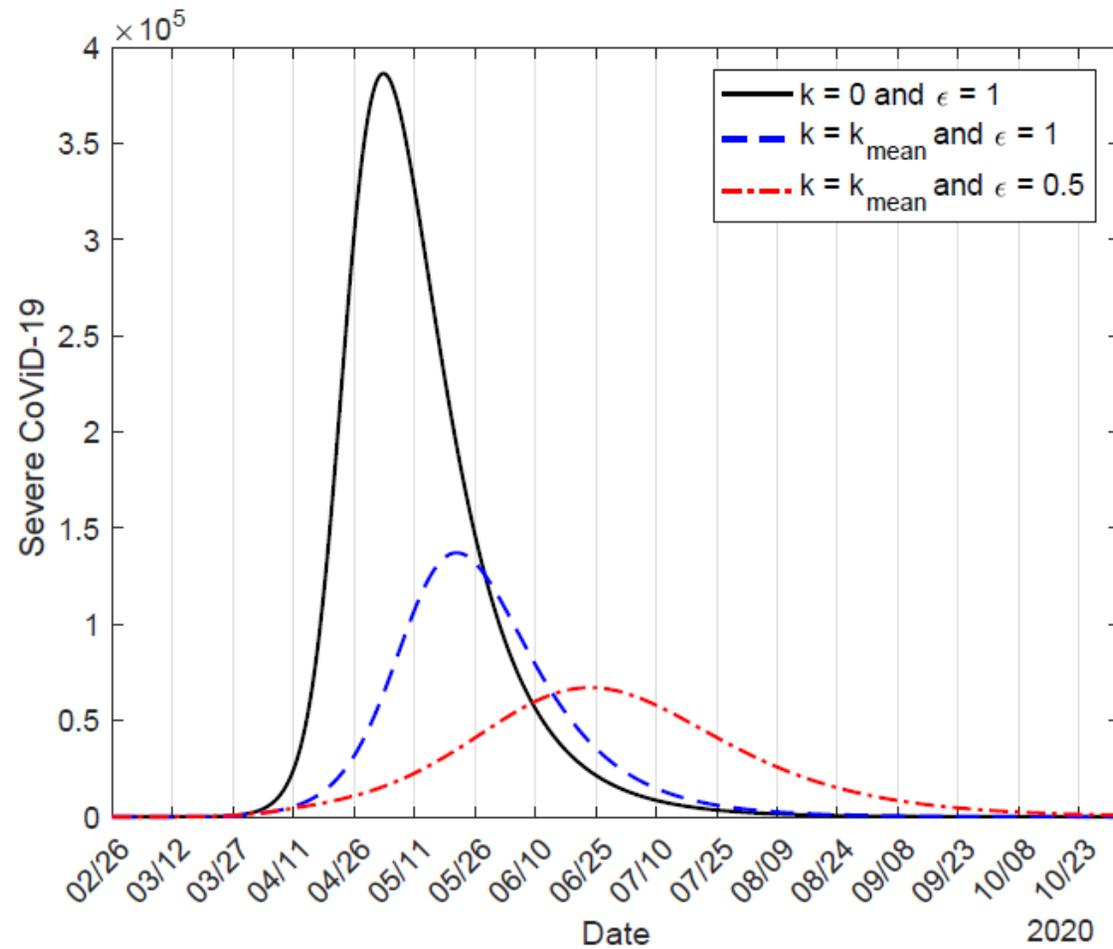
# Quarentena, proteção e interiorização



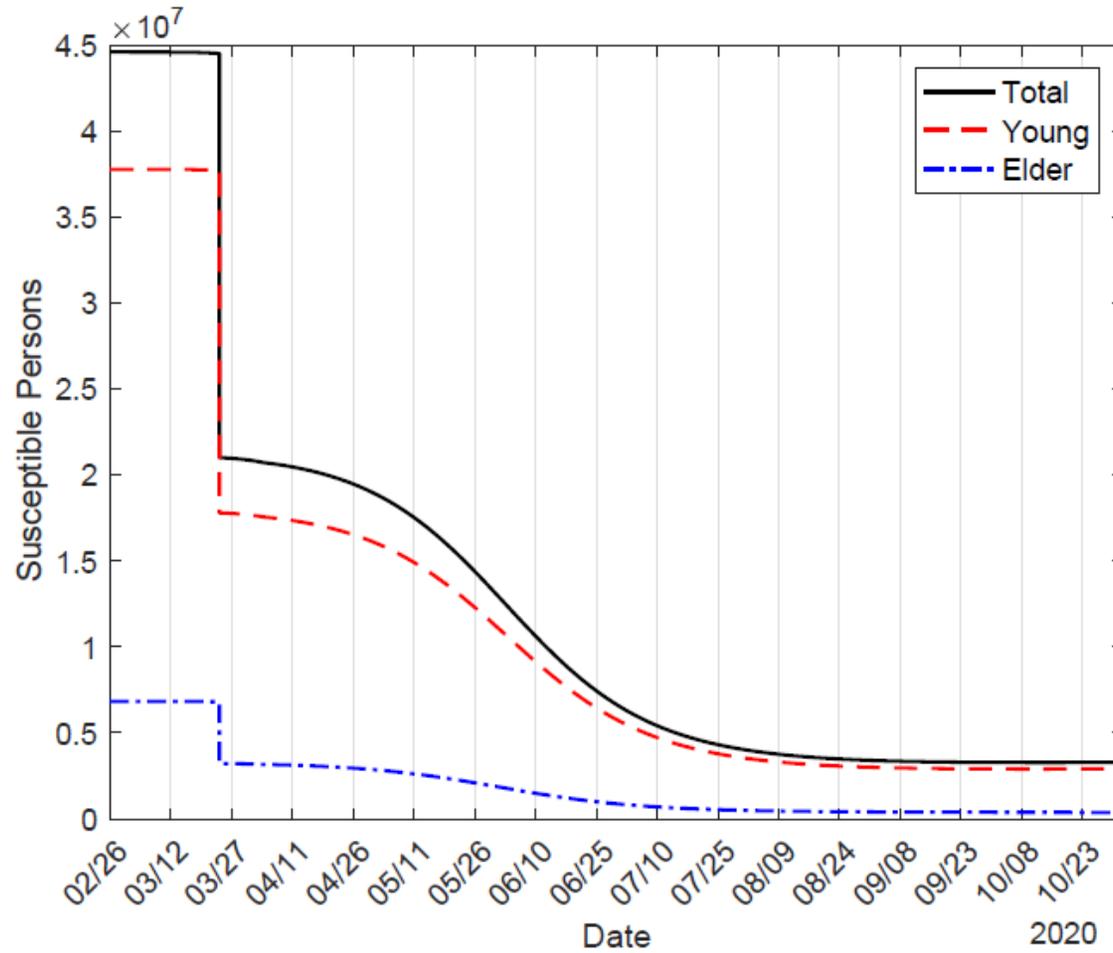
# Fatalidade



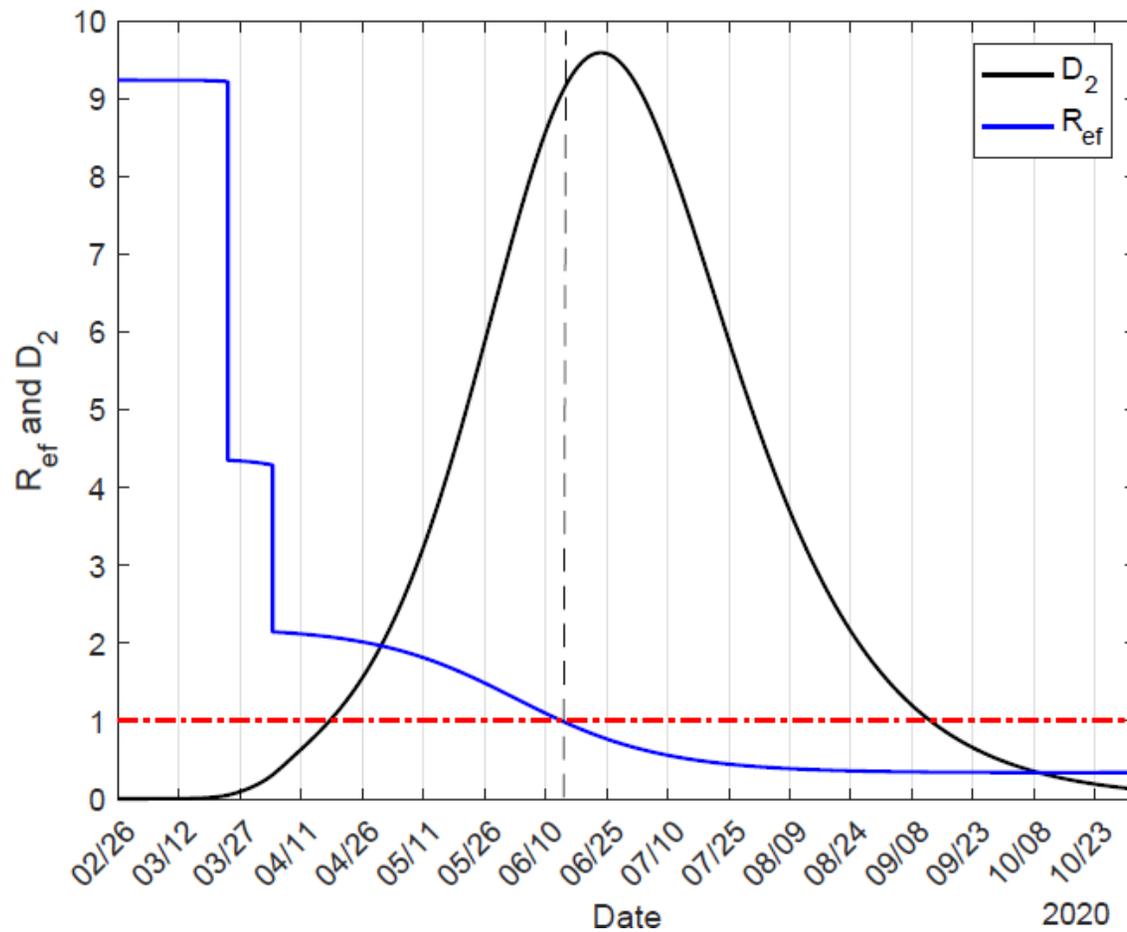
# Curvas epidêmicas



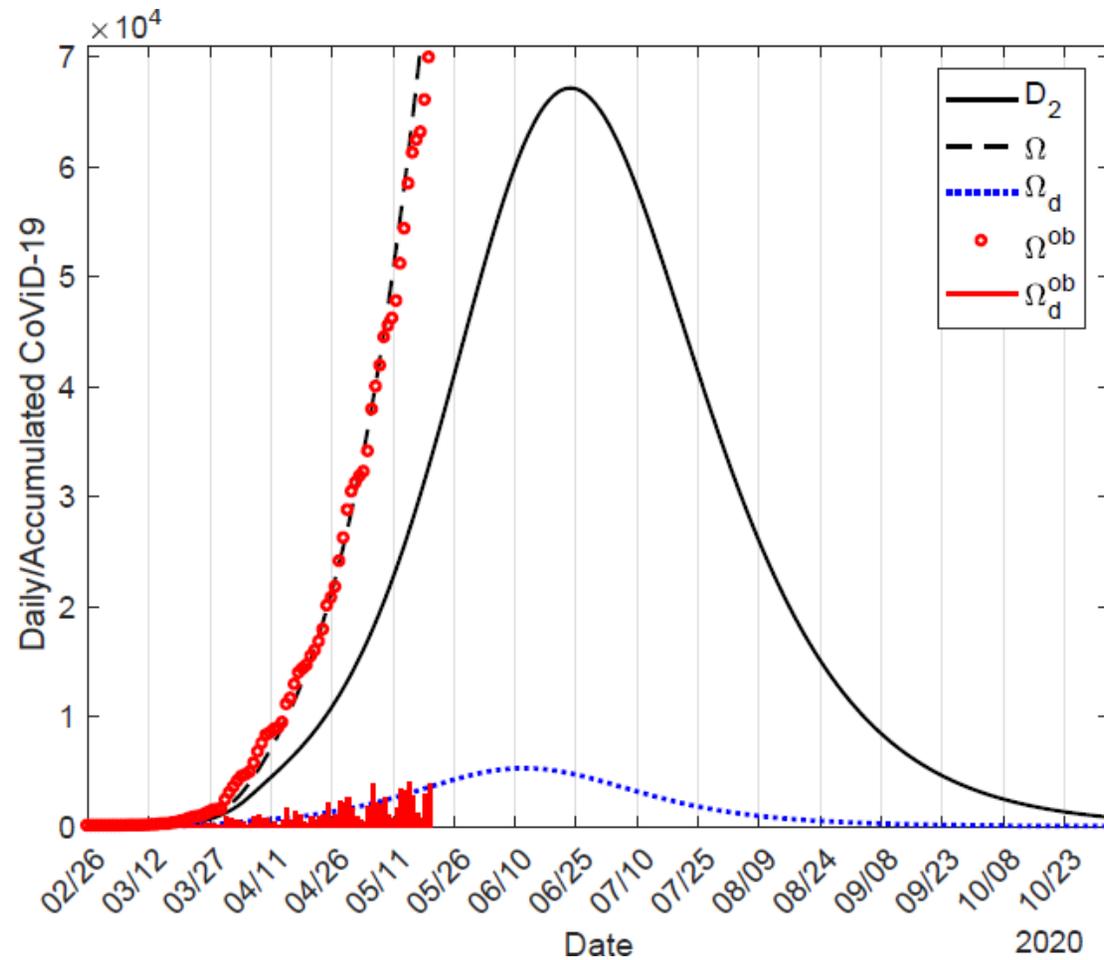
# Susctiveis



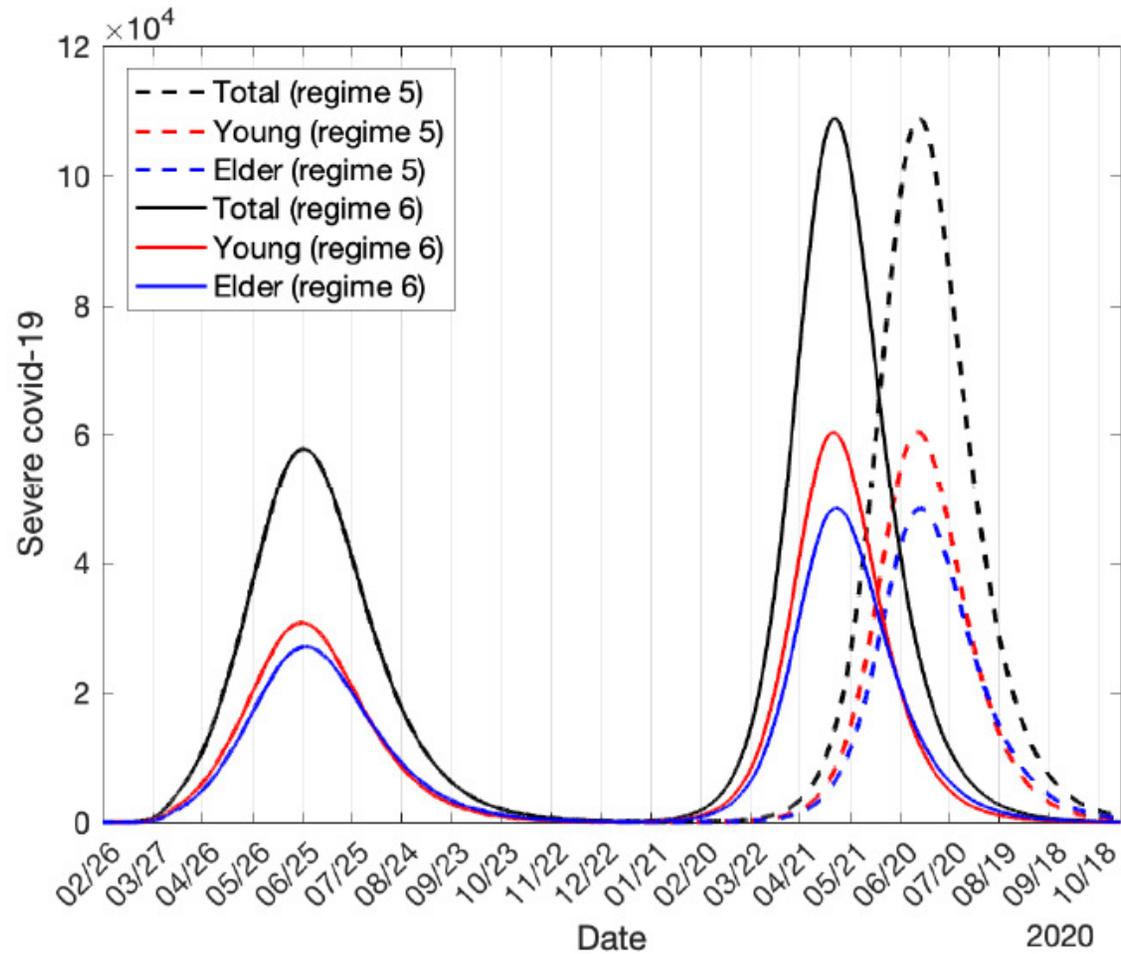
# $R_{ef}$ e curva epidêmica ( $D_2 \times 7.000$ )



# Fatalidade diária e acumulada



# Relaxamento – cenário previsto (6/20)

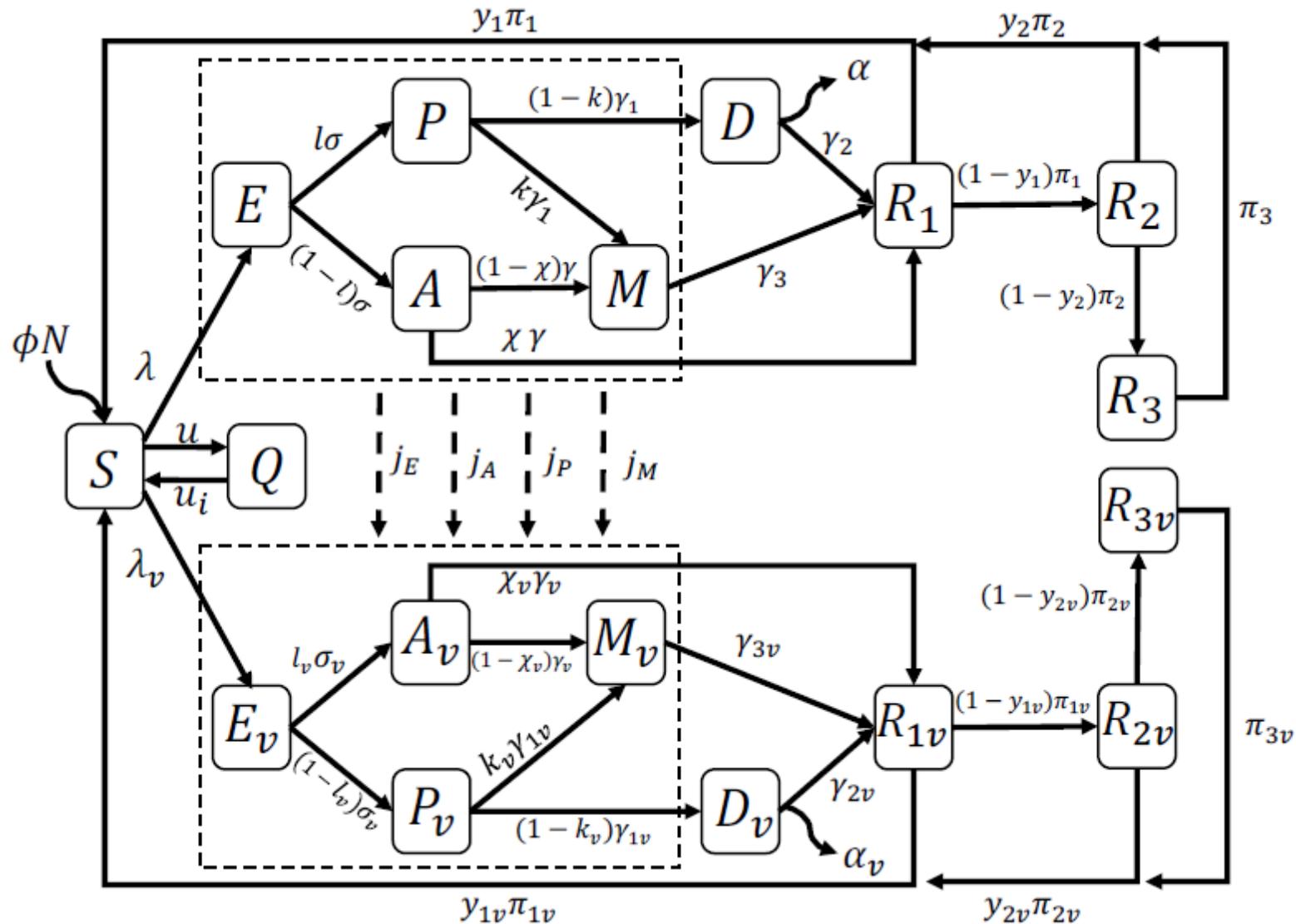


# Imunidade de rebanho

- Fase descendente a partir de junho (SP)
- Amazonas – olhando esta fase, afirmaram ter alcançado imunidade de rebanho. Fapesp e mídia propagaram: prejudicaram controle?
- Mas, com relaxamento – retomada de epidemia, que ocorreu no início de janeiro de 2021 em Amazonas
- “Imunidade de rebanho” na primeira epidemia – quando 95% são infectados

Obs.: Estimativas de  $R_0$  maior que 3 – errados!

# Mutação e perda de imunidade



$$R_0$$

- Número de reprodutibilidade basal (básica)  $R_0$

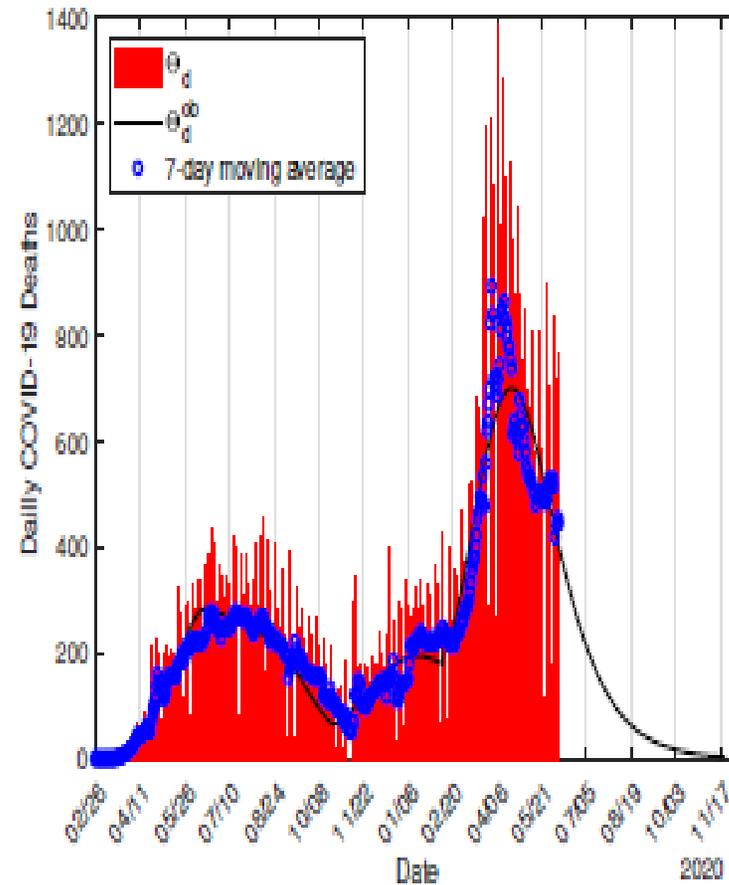
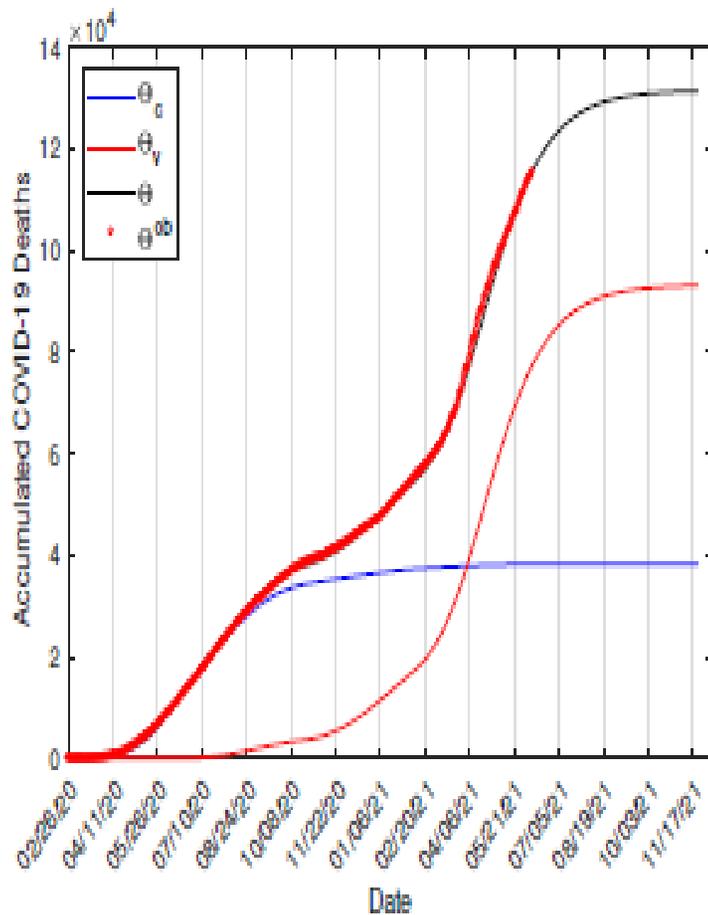
$$R_c = \max \{R, R_v\}$$

$$R = R_1 + R_2 + R_3,$$

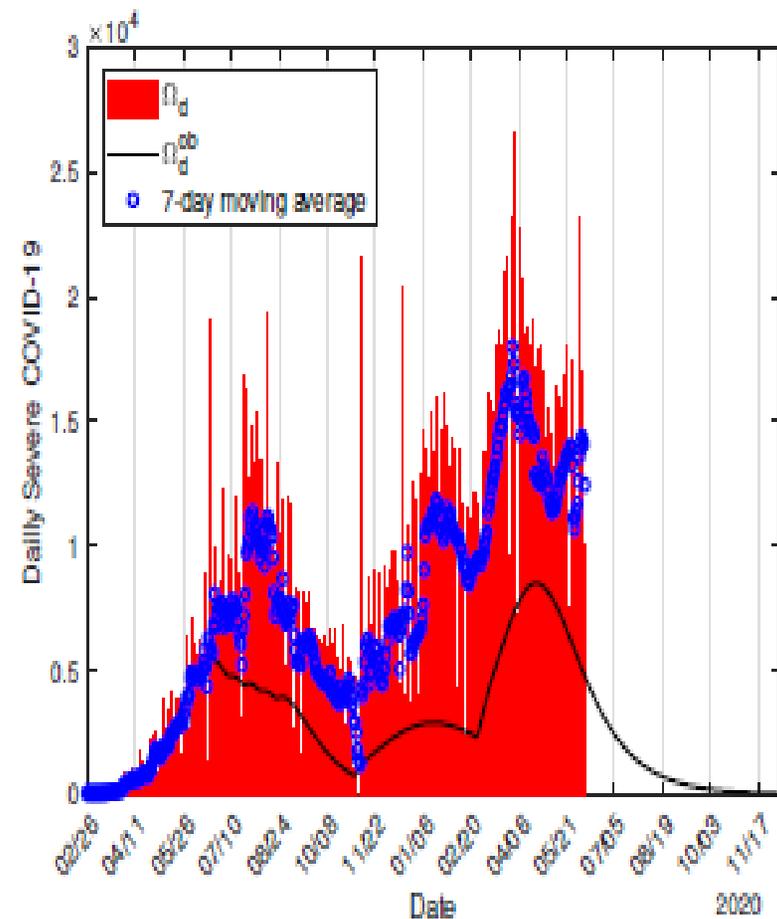
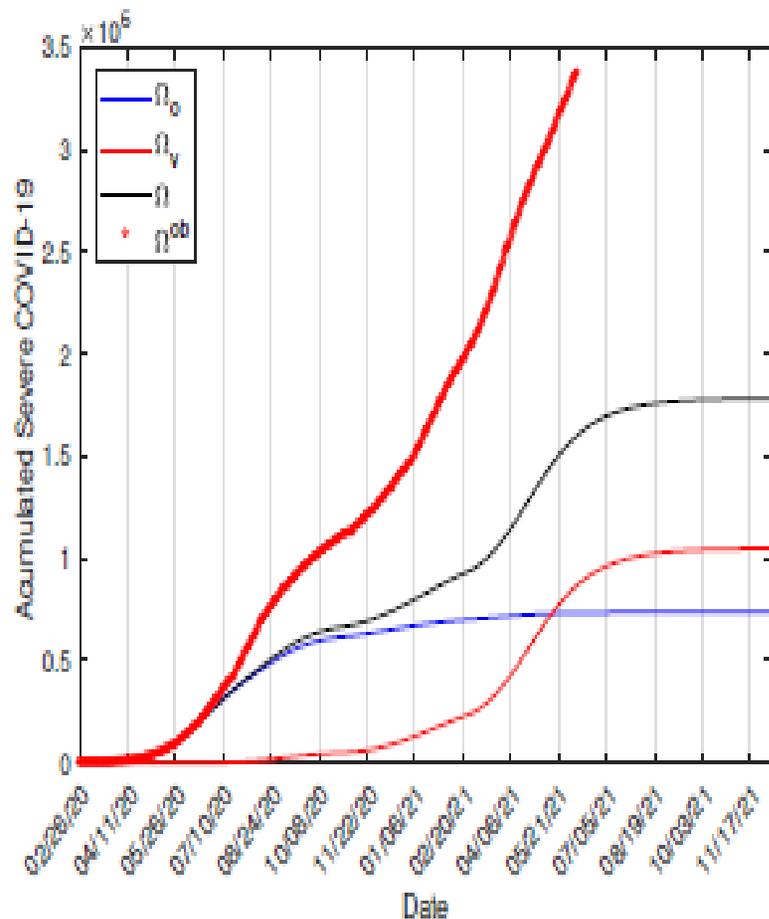
$$R_v = R_{1v} + R_{2v} + R_{3v}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} R_1 = \frac{(1-j_E)l\sigma}{\sigma+\phi} \frac{\varepsilon\beta_1}{\gamma+\phi} \\ R_2 = \frac{(1-j_E)(1-l)\sigma}{\sigma+\phi} \frac{\varepsilon\beta_2}{\gamma+\phi} \\ R_3 = \left[ \frac{(1-j_E)l\sigma}{\sigma+\phi} \frac{(1-j_A)(1-\chi)\gamma}{\gamma+\phi} + \frac{(1-j_E)(1-l)\sigma}{\sigma+\phi} \frac{(1-j_p)k\gamma}{\gamma+\phi} \right] \frac{\varepsilon z\beta_3}{\gamma_3+\phi} \\ R_{1v} = \frac{l_v\sigma_v}{\sigma_v+\phi} \frac{\varepsilon\beta_{1v}}{\gamma_v+\phi} \\ R_{2v} = \frac{(1-l_v)\sigma_v}{\sigma_v+\phi} \frac{\varepsilon\beta_{2v}}{\gamma_v+\phi} \\ R_{3v} = \left[ \frac{l_v\sigma_v}{\sigma_v+\phi} \frac{(1-\chi_v)\gamma_v}{\gamma_v+\phi} + \frac{(1-l_v)\sigma_v}{\sigma_v+\phi} \frac{k_v\gamma_{1v}}{\gamma_v+\phi} \right] \frac{\varepsilon z_v\beta_{3v}}{\gamma_{3v}+\phi} \end{array} \right.$$

# Fatalidades – Estado de São Paulo



# Covid-19 graves – Estado de São Paulo



# Não retomada de epidemia – vacina

- Pico em meado de abril de 2021
- Previsão do modelo – fase descendente
- Mas, previsões baseadas em dados e novas mutações – nova “onda” mais forte/intensa em agosto ou setembro (fatalidades)
- Queda continuada de epidemia – explicando apenas por vacinação (desconhecer dinâmica)
- Novas mutações posteriores – não ocorreu incremento possivelmente por vacinação

# Conclusão

- Pandemia e história natural de Covid-19
- Hipóteses do modelo confirmadas
- Calibração do modelo – com dados até fim/2020
- Previsão do modelo – cenários de relaxamento
- Relaxamento iniciando em 12/20 e 01/21
- Mas, de intensidade menor que o observado
- Modelo errado? Fato não previsto – mutação com maior virulência incluída no modelo
- Estimou fase descendente desde fim de 04/21

# Obrigado pela atenção

- Esse assunto é uma visão pessoal. Outros podem ter ideias distintas
- Próxima apresentação? – Vacina e Covid-19? Reinfecção?
- Diagramas e figuras – Luis Pedro Lombardi Jr