

(MATEMÁTICA+MEDICINA) \cap MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS

Curvas epidémicas, escalas logarítmicas, picos, achatamento da curva, crescimento exponencial. Estes são alguns dos conceitos epidemiológicos que ouvimos todos os dias nos meios de comunicação social quando se fala do vírus SARS-CoV-2, que provoca a doença Covid-19. A epidemiologia é uma das áreas da biomedicina com maior tradição de quantificação e modelação de dados. Neste texto, tentamos discutir estes conceitos na perspetiva da epidemiologia.

Os modelos epidemiológicos estão a ser utilizados na pandemia causada pelo SARS-CoV-2 para tentar descrever a evolução do número de pessoas infetadas, estimar picos de afluência a hospitais e número de mortes, perceber o impacto de possíveis medidas de contenção e mitigação, entre outras [2-4]. Neste contexto, os modelos são ferramentas fundamentais, sem as quais todas estas questões teriam de ser discutidas sem uma base quantitativa [5].

Se fizermos uma pesquisa de artigos científicos sob o tema “Modelos Matemáticos em Epidemiologia”, vamos encontrar um aumento exponencial no número dos mesmos nos últimos anos com um pico de 18 100 em 2016, o que de certa forma traduz a relevância dos modelos matemáticos no estudo de epidemias.

QUAIS SÃO OS ANTECEDENTES DESTA ÁREA CIENTÍFICA?

Um dos primeiros relatos históricos com observações e considerações sobre um surto epidémico surge no livro de Tucídides, *História da Guerra do Peloponeso*, que discute a peste, que teve lugar em Atenas cerca de 430 a.C. Tendo ocorrido durante o cerco das tropas espartanas, vitimou durante três anos cerca de um terço dos soldados e entre

um e dois terços dos habitantes. Não existe um consenso sobre se teria sido peste negra, bubónica, ébola ou febre tifoide, mas é de salientar nesse registo uma análise da propagação da doença em que são identificadas algumas características que hoje fazem parte da terminologia associada a epidemias, mas que na altura ainda eram ignoradas. Tucídides fez, no volume que escreveu, cinco observações importantes que traduzem características que hoje se sabe serem determinantes no estudo de epidemias. Foram elas:

- ▶ Maior prevalência da doença em zonas com mais gente (densidade).
- ▶ Incidência maior nos “médicos” que tratavam os doentes (contágio).
- ▶ Deslocação da doença de um sítio para o outro (transporte).
- ▶ Resistência dos recuperados à doença (imunidade).
- ▶ Não resistência dos recuperados a outras doenças (imunidade específica).

O livro é dedicado à guerra sendo abordado este surto numa pequena passagem em que o próprio Tucídides afirma que deixa essa informação para que outros mais

RUY MIGUEL RIBEIRO

Laboratório de Biomatemática, Instituto de Saúde Ambiental, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa.
ruyribeiro@medicina.ulisboa.pt

PAULA AMARAL
Univ. Nova de Lisboa

pt-maths-in@spm.pt

habilitados possam estudar e reconhecer doenças semelhantes. Infelizmente a ideia de que um indivíduo afetado podia transmitir a outro a doença, esboçando a noção de contágio foi depois esquecida durante muitos séculos, tendo sido recuperada apenas no século XVIII e depois no século XIX com os trabalhos de Robert Koch e Louis Pasteur. Mais atenção tivesse sido dada às observações de Tucídides e quem sabe como teríamos antecipado o conhecimento científico sobre epidemias.

ONDE COMEÇOU ENTÃO A EPIDEMIOLOGIA MATEMÁTICA (EM)?

Uma das primeiras pessoas a pensarem em modelos epidemiológicos foi Sir Ronald Ross, médico de saúde pública, Prémio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1902, por ter descoberto que a malária era transmitida por mosquitos. Na segunda edição do seu livro *A Prevenção da Malária*, publicado em 1911, ele tenta construir modelos matemáticos de transmissão da malária, a fim de apoiar a sua alegação de que a malária poderia ser erradicada pela redução do número de mosquitos. Ross propõe-se examinar este assunto através de “uma análise cuidadosamente fundamentada das relações entre a doença e os vários fatores que a influenciam”. Esta frase pode, sem dúvida, ser adotada como uma descrição geral do que é a EM, com a contribuição única da linguagem matemática. De início Ross não adotou o termo EM, mas sim “patometria a priori”, ou “epidemiologia construtiva”, em oposição a “epidemiologia dedutiva” (figura 1).

A colaboração de Ronald Ross com matemáticos teve lugar essencialmente com Hilda Phoebe Hudson (1881 - 1965) (figura 2), matemática inglesa com quem trabalhou em epidemiologia e medição da propagação de doenças. Um dos trabalhos de referência de Ronald Ross, *An Application of the Theory of Probabilities to the Study of a Priori Pathometry. Parts I, II e III* (1917) [9] é escrito em coautoria com Hilda Hudson.

O passo seguinte, de destaque no desenvolvimento da EM, é dado por William Kermack, bioquímico, e Anderson McKendrick, médico. Com base nas pesquisas de Ronald Ross e Hilda Hudson, McKendrick e Kermack publicaram, entre outros, um conjunto de três artigos fundamentais em 1927, 1932 e 1933 onde apresen-



Figura 2. Hilda Hudson; William Kermack e Anderson McKendrick

Figura 1. “São necessários os serviços de médicos, patologistas e parasitologistas para investigar a natureza de qualquer doença, quer a mesma ocorra em casos isolados quer como epidemia; mas os matemáticos são necessários para examinar a causa e o progresso no caso de epidemias – tal como para traçar a trajetória de um planeta pode ser suficiente um observador treinado, mas para deduzir as forças envolvidas nesse movimento são necessários cuidadosos cálculos matemáticos. Esses cálculos podem ser dedutivos (*a posteriori*) ou construtivos (*a priori*). No primeiro caso, procura-se deduzir as leis a partir dos factos observados, no segundo caso, assume-se o que se supõe serem as leis e então procura-se verificar as mesmas a partir da sua capacidade de explicar os factos.” [8]

APRIL 13, 1930] CONSTRUCTIVE EPIDEMIOLOGY. [The Hygienic] 678

before those surgeons who have access to, and experience with, radium will cease to amputate the breast. I hope to see the time when the same can be said of excision of the rectum.

When passing in review the results of my work with radium during the last four years I do not doubt that, with increasing experience, we shall be able to cure year by year a higher percentage of inoperable cases, and I am satisfied that with judicious selection of cases we can assist those who have passed beyond the hope of cure by alleviating their symptoms and prolonging their lives.

CONSTRUCTIVE EPIDEMIOLOGY.

SIR RONALD ROSS, K.C.B., K.C.M.G., F.R.S.,
DIRECTOR-IN-CHIEF, ROSS INSTITUTE AND HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES, FUTURE BEATH, S.W.

The services of medical men, pathologists, and parasitologists are required for investigating the nature of any disease, whether it occurs in isolated cases or in epidemics; but mathematicians are needed to examine the cause and progress of the latter—just as any skilled observers may trace the path of a planet, but careful mathematical computations must be made into the forces concerned in its movement. Such computations may be either deductive (*a posteriori*), or constructive (*a priori*). By the former we seek to deduce the laws from the observed facts; in the latter we assume what we suppose are the laws, and then try to verify them by inquiring whether they explain all the facts.

Twelve years ago the Royal Society published a paper by me on the *a priori* analysis of “happenings” including epidemics, and gave me a grant to enable me to acquire the valuable help of Miss Hilda P. Hudson, with whom

By assuming certain constants (which have never been properly investigated) I calculated that the proportion of infected persons to the whole population of a locality should remain fixed if the proportion of carrying *Anopheles* to each person is about $\frac{40}{1-m}$ during one month, where m is the proportion of infected persons to the whole population at the beginning of the inquiry. Thus if m is very small to begin with, the number of *Anopheles* may still be up to about 40 per head of the human population during one month without any change taking place. That is, a locality should probably remain almost free of malaria, although there are as many as 40 mosquitos of a suitable malaria-carrying kind during one month to each human individual in the locality. If the number of *Anopheles* rises over about 40 to each human being in the area under consideration, and if there are by chance any suitable cases of malaria at all in the area, introduced by immigration or in transit, then the number of local cases is likely to begin to increase until it reaches a fixed limit depending on the average number of mosquitos per human being. We can form a rough estimate of that fixed limit (if my assumed constants are nearly right) by obtaining the value of m from the equation above—namely,

$$a = \frac{40}{1-m}$$

that is, from

$$m = 1 - \frac{40}{a}$$

where a denotes the number of *Anopheles* to each person in the locality during one month. Thus if $a=40$, $m=0$, as already stated; but if $a=60$, m will probably rise to a limit of $1/3$ —meaning that one-third of the whole population will ultimately become infected with malaria if the

tam um formalismo que é ainda hoje utilizado, baseado na partição da população em compartimentos e que serve de base a posteriores modelos mais complexos (figura 3). Os modelos matemáticos tornaram-se, sem dúvida, uma mais-valia no estudo de epidemias, no entanto convém alertar que os mesmos só conseguem prever a evolução da doença se estiverem alicerçados em dados fiáveis e em informações básicas da fisiologia da infeção [6].

COMO FUNCIONAM OS MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS

A grande maioria dos modelos de epidemia é baseada numa ideia mecanística de como o vírus se propaga na população. Essencialmente, (quase) todos estes modelos dividem a população em subgrupos. No caso mais simples temos o grupo das pessoas suscetíveis à infeção (S); as pessoas que foram expostas (E) e por isso estão infetadas, mas ainda não conseguem transmitir o vírus; as pessoas infetadas e infecciosas (I), isto é que podem transmitir o vírus; e as pessoas removidas (R), isto é que já tiveram o vírus e estão curadas, assumindo que essas pessoas não podem voltar a ser infetadas (o que depende da duração da imunidade), ou que morreram. No caso do SARS-CoV-2, algumas pessoas não recuperam e morrem. Uma versão esquemática é apresentada na figura 3. A este modelo chama-se um modelo de compartimentos, porque dividimos as pessoas em compartimentos e estudamos os fluxos entre os vários grupos (as setas na figura 3). É importante notar que estes modelos podem ficar mais complexos se, por exemplo, quisermos seguir separadamente pessoas de diferentes faixas etárias, sexo ou localizações geográficas, com diferentes características demográficas. Mas o princípio de utilizar compartimentos para cada um desses grupos mantém-se.

Numa situação, como a do SARS-CoV-2, em que toda a população é suscetível, porque este vírus nunca circulou entre nós, os contactos entre pessoas infecciosas (I) e pessoas suscetíveis (S) vão gerando mais infetados muito rapidamente. No início da epidemia, o número de pessoas infetadas por cada infeccioso é denominado R_0 , o nú-

mero reprodutivo básico da epidemia. Se este valor, por exemplo, for $R_0=2$, então começamos com um infetado, que infeta duas pessoas, depois estas três, infetam seis, e o total de nove infetados depois infetam 18, e depois 54, 162, 486, num crescimento exponencial. Este crescimento é multiplicativo (em vez de aditivo) e é por isso que é melhor analisar o número de casos numa escala logarítmica (o crescimento exponencial é representado por reta), que transforma (para visualização) a escala multiplicativa numa escala aditiva.

Na figura 4, apresentam-se as curvas do número de pessoas em cada um dos compartimentos (S, I, R) ao longo do tempo. Para criar estas curvas, os epidemiologistas podem implementar o modelo de maneiras diferentes. Por exemplo, podem seguir cada indivíduo da população numa simulação de computador (modelos baseados em indivíduos ou agentes) ou podem utilizar equações diferenciais (como no caso da figura 4) [7]. Na primeira abordagem, pode-se simular em mais detalhe o comportamento de cada pessoa, e temos uma ideia da variabilidade dos resultados; mas rapidamente se transforma em simulações muito complexas e pesadas do ponto de vista computacional.

A utilização de equações diferenciais (caixa 1) é mais simples, mas trata os indivíduos por agregado com comportamento semelhante entre si. Para qualquer das abordagens, é necessário conhecer ou estimar parâmetros do modelo, por exemplo, qual a probabilidade de um suscetível ficar infetado quando contacta com um infeccioso ou durante quanto tempo uma pessoa exposta não fica infecciosa ou uma pessoa infecciosa não recupera.

Outra abordagem para estimar o número de casos e óbitos futuros é utilizar um modelo estatístico, em vez do modelo mecanístico. Neste tipo de análise faz-se uma projeção dos casos futuros baseada nas taxas de crescimento observadas atualmente, e podendo utilizar curvas de outros países para fazer ajustamentos. Isto é, utilizamos outros países que já podem estar numa fase mais adiantada da epidemia para calibrar as nossas projeções.



Figura 3. Esquema SEIR.

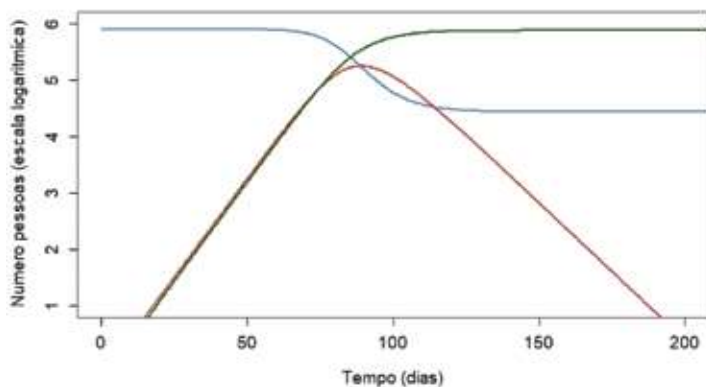


Figura 4. Curvas representando o número de pessoas em cada grupo ao longo dos dias.

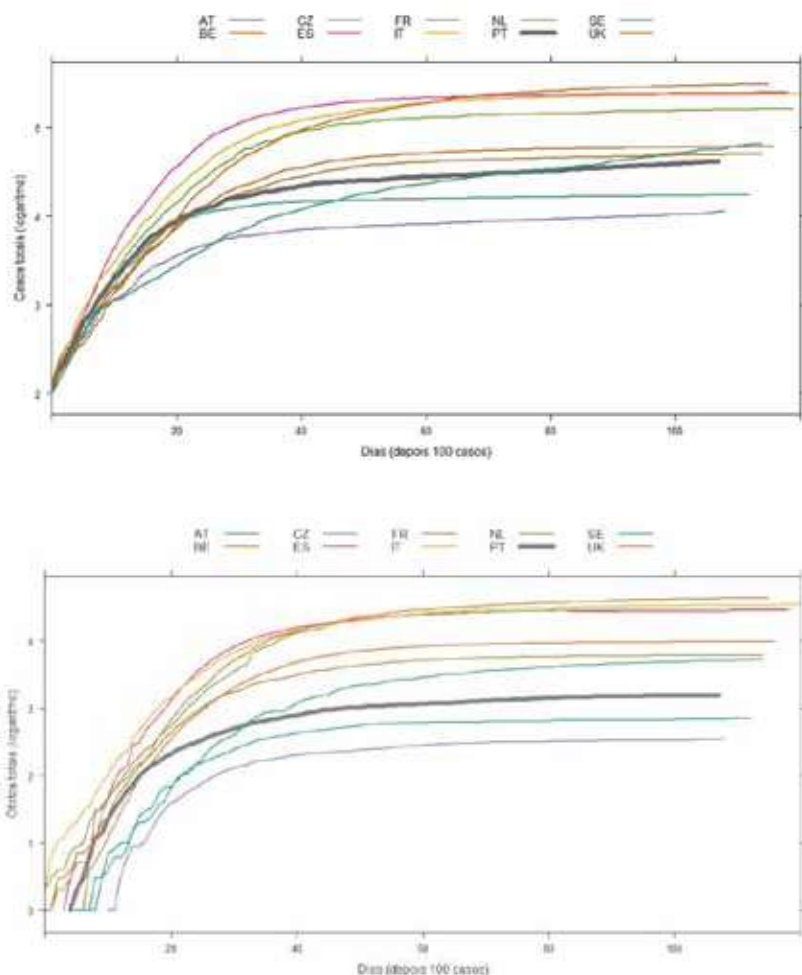


Figura 5. Casos totais e óbitos totais em Portugal comparados com alguns outros países europeus.

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

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

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

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

O modelo apresentado na figura 3 pode ser expresso em linguagem matemática através de equações diferenciais como estas. As equações regem os fluxos entre os diferentes compartimentos. Na verdade, os termos à esquerda do sinal de igual leem-se, por exemplo, “variação do número de S no tempo”. O número de pessoas suscetíveis, S , diminui devido ao contacto com infecciosos, I , com uma taxa de infeção, β . Inicialmente, neste modelo, as pessoas expostas, E , já estão infetadas, mas não infetam ainda outros porque, por exemplo, ainda estão na fase de latência da doença. Os expostos transitam para o compartimento dos infecciosos, I , a uma taxa κ . São estes infecciosos que propagam a epidemia, infetando novas pessoas. Com o passar do tempo, a maioria dos infecciosos recupera, a uma taxa $\phi\gamma$, mas alguns $(1 - \phi)\gamma$ podem morrer (não representado). Estas equações podem ser resolvidas numericamente e o resultado é a evolução no tempo do número de pessoas em cada um dos compartimentos (S, E, I, R), como apresentado na figura 4. É importante realçar que sempre que se desenvolve um modelo, há premissas que são utilizadas, e que poderão ser verdadeiras ou não, por exemplo neste caso assumimos que as pessoas expostas, E , não são infecciosas; e assumimos que as pessoas recuperadas, R , não podem ser infetadas outra vez (se não, deveriam passar para o compartimento dos suscetíveis, S). Claro que podemos fazer modelos com outras premissas, alterando as equações de forma adequada.

Na figura 5, mostramos as curvas de casos e óbitos em Portugal em comparação com outras curvas de países europeus. Podemos projetar (isto é extrapolar) a nossa curva com ou sem ajuste pelas outras observadas.

Contudo, estimar estes parâmetros é difícil e há, por vezes, grande variabilidade nas estimativas de investigadores diferentes, porque usam modelos ou dados diferentes [ver, por exemplo, <https://covid-19.bsvgateway.org/>, <https://epiforecasts.io/covid/posts/national/portugal/>, <https://covid19-projections.com/portugal/>].

A INCERTEZA DOS PARÂMETROS-BASE

A fiabilidade dos dados é um dos problemas durante a progressão de uma pandemia. Como é que sabemos que todos os casos são detetados, especialmente quando muitos são assintomáticos? Ou que todos os óbitos são registados? Este é um problema global e é reconhecido que, no caso da Covid-19, devem existir muitos mais casos do que os detetados oficialmente através de testes. Além disso, a própria estratégia de testes e o número de testes feitos variam no tempo e, por isso, é possível um aumento de casos ser devido a um aumento de testes e à consequente deteção de casos, mais do que um verdadeiro aumento da ocorrência de casos. E também é reconhecido que países diferentes têm metodologias diferentes de definir casos, especialmente quando se trata de óbitos. Alguns países definem todos os óbitos suspeitos como devido à infeção, outros só registam óbitos com infeção nos hospitais, outros ainda só definem os óbitos como sendo devido à infeção se a causa de morte for diretamente a infeção e não, por exemplo, outras doenças subjacentes. Tudo isto torna a interpretação e a comparação de dados mais complicadas e, claro, também não facilita a utilização dos dados nos modelos.

COMO “ALTERAR” A CURVA

Voltando aos modelos matemáticos e de simulação, todos eles indicam que uma epidemia como esta se propaga até chegar a um pico de infetados. Quando já muitos dos suscetíveis foram infetados, é cada vez mais difícil um infetado contactar com um suscetível (porque existem muito menos) e o número de infetados começa a decrescer – na prática, deixa de haver infetados suficientes para propagar a infeção. No entanto, há outras maneiras de reduzir os suscetíveis, e assim chegar a um pico artificial e mais baixo, por exemplo, através da vacinação dessas pessoas ou através de medidas de contenção, como seja reduzir os contactos (as pessoas ficam em casa) ou reduzir a probabi-

lidade de infeção (as pessoas quando se encontram usam máscaras ou ficam a uma distância de segurança). É o que o estado de confinamento em Portugal ajudou a concretizar – diminuir o contacto entre infeciosos e suscetíveis, de modo a achatar a curva. O reverso deste fenómeno é que o número de pessoas suscetíveis na população é ainda elevado e há o risco de, relaxando as medidas que reduzem os contactos, reiniciar um processo exponencial de novos infetados. O aumento de casos observado em muitos países após as medidas de confinamento é, provavelmente, um reflexo desta previsão.

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

Ruy Miguel Ribeiro licenciou-se em Engenharia Física Tecnológica no IST e depois fez o seu doutoramento na Universidade de Oxford, Reino Unido, em *Mathematical Biology*. A partir de 2000, trabalhou durante 17 anos como *staff scientist* no Los Alamos National Laboratory, Novo México, EUA, onde desenvolveu modelos estatísticos e matemáticos para analisar a dinâmica de vírus, a resposta imunitária, vacinas e protocolos de tratamento. Tem uma experiência de mais de 20 anos no estudo de infeções humanas como o VIH, as hepatites B e C e a gripe, tendo publicado mais de 120 artigos em revistas internacionais com mais de 7000 citações. Ruy M. Ribeiro é docente e diretor do Laboratório de Biomatemática na FMUL.

REFERÊNCIAS

- [1] Anderson, R. M. e May, R. M. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press, (1992).
- [2] Mizumoto, K. e Chowell, G. *Transmission potential of the novel coronavirus (COVID-19) onboard the diamond Princess Cruises Ship*, 2020. *Infect Dis Model* 5, 264-270, doi:10.1016/j.idm.2020.02.003 (2020).
- [3] Sanche, S. et al. "High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2". *Emerg Infect Dis* 26, doi:10.3201/eid2607.200282 (2020).
- [4] Verity, R. et al. "Estimates of the Severity of Coronavirus Disease 2019: A Model-based Analysis". *Lancet Infect*

Dis, doi:10.1016/S1473-3099(20)30243-7 (2020).

[5] Adam, D. "Special Report: The Simulations Driving the World's Response to COVID-19". *Nature* 580, 316-318, doi:10.1038/d41586-020-01003-6 (2020).

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

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

[8] Ross, R., "Constructive Epidemiology," *Br Med J. Apr* 13; 1(3562), 673-674, doi: 10.1136/bmj.1.3562.673, (1929).

[9] Ross, R. e Hudson, H. P., *An Application of the Theory of Probabilities to the Study of a Priori Pathometry, Part II* Proc. R. Soc. Lond. A93,212-225, doi.org/10.1098/rspa.1917.0014 (1997).

Coordenação do espaço PT-MATHS-IN:

Paula Amaral, Universidade Nova de Lisboa, pt-maths-in@spm.pt.

MODELAÇÃO MATEMÁTICA E CONTROLO ÓTIMO DA COVID-19 EM PORTUGAL

O projeto "Controlo Ótimo e Modelação Matemática da Pandemia Covid-19: contributos para uma estratégia sistémica de intervenção em saúde na comunidade" foi um dos projetos que obtiveram financiamento no âmbito da linha de apoio excecional RESEARCH 4 COVID-19 (Edição I), criada pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) em colaboração com a Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (AICIB), na resposta à pandemia de Covid-19. O projeto, liderado por Cristiana J. Silva, da Universidade de Aveiro, tem a duração de três meses, com início a 15 de junho de 2020, e resulta de uma parceria entre a unidade de investigação CIDMA (Universidade de Aveiro) e a Unidade de Saúde Pública do Agrupamento de Centros de Saúde Pinhal Litoral, a Escola Superior de Saúde do Politécnico de Leiria, a Escola Superior de Enfermagem do Porto, a Universidade de Vigo e a Universidade de Santiago de Compostela.

Tendo por base a construção de modelos matemáticos adequados, descritos por sistemas de equações diferenciais ordinárias e/ou fracionárias, um dos objetivos do projeto é prevenir e estimar a disseminação do vírus SARS-CoV-2 para desenvolver estratégias de controlo e erradicação da Covid-19. Os modelos matemáticos serão construídos tendo por base dados epidemiológicos, socioeconómicos, cul-

turais e educacionais, nacionais e locais.

A esses modelos será aplicada a teoria do controlo ótimo, com o objetivo de definir estratégias para o controlo do surto epidémico com o menor custo possível, em colaboração com as organizações da comunidade (ACES, ARS, ULS, faculdades de Medicina, escolas de Saúde, ordens profissionais/secções regionais) e respeitando as orientações do Ministério da Saúde e da DGS.

Esta aproximação entre a matemática e as ciências da saúde é hoje claramente destacada como positiva, proporcionando um novo alcance aos estudos epidemiológicos, com mais-valias para a tomada de decisão clínica, a definição de medidas preventivas e a saúde das populações. O projeto tem por base a partilha de conhecimento e experiência das equipas que o integram. A articulação com serviços de saúde pública será fulcral para que os modelos matemáticos e as soluções de controlo ótimas encontradas possam prever os recursos necessários (por exemplo, UCIs) a curto e médio prazo. Para tal serão usadas e desenvolvidas ferramentas computacionais para a documentação dos problemas de controlo ótimo, monitorização ao longo do processo de resolução e identificação precoce de novos ciclos de infeção.