

# Aproximação de $R_0$ para doenças transmitidas por vetores com uma população periódica de vetores

Bull. Math. Biol. 69 (2007) 1067 – 1091  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01291211>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, França  
nicolas.bacaer@ird.fr

## resumo

O principal objetivo deste artigo é obter uma fórmula aproximada para a reprodutibilidade de uma doença transmitida por vetores, se a população vetorial apresentar pequenas flutuações sazonais:  $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$  com  $\varepsilon \ll 1$ . O primeiro termo é semelhante ao caso de uma população constante de vetores, mas com a população substituída por sua média. A correção relativa máxima devido ao segundo termo é  $\varepsilon^2/8$  e sempre tende a diminuir a reprodutibilidade. Essa reprodutibilidade é o raio espectral de um operador integral. Quatro métodos numéricos são comparados, usando como exemplo um modelo para a epidemia de chikungunya na Reunião em 2005-2006. Fórmulas aproximadas e métodos numéricos podem ser usados para muitos outros modelos de epidemia sazonal.

## 1. Introdução

Desde março de 2005, uma epidemia de chikungunya atinge pela primeira vez a ilha de Reunião, um departamento francês no exterior localizado no Oceano Índico. Após um pico inicial com mais de 400 novos casos humanos por semana em maio de 2005, a epidemia diminuiu (Figura 1a). Isso ocorre por causa do inverno austral, que é mais frio e menos chuvoso (Figura 1b) e, portanto, menos favorável à proliferação do *Aedes albopictus*, o mosquito que transmite o vírus chikungunya aos seres humanos. Observe que a reunião está no hemisfério sul.

*Aedes albopictus* também foi responsável por uma pequena epidemia de dengue que durou de abril a julho de 2004, ou seja, até o início do inverno do sul (Pierre et al., 2005). Isso provavelmente levou os epidemiologistas locais a acreditar que o cenário da epidemia de dengue se repetiria com chikungunya. O controle vetorial em pequena escala, combinado com a busca ativa de casos humanos, seria suficiente para interromper a epidemia antes do final do inverno. Não foi o caso. Depois de atingir um mínimo de menos de 100 novos casos por semana em setembro de 2005, a epidemia de chikungunya começou a crescer novamente e atingiu um pico surpreendente de 40.000 novos casos por semana em fevereiro de 2006. A epidemia tornou-se um assunto de controverso.

Por que os epidemiologistas não foram capazes de prever a epidemia? Por que o Ministério da Saúde não lançou uma campanha de controle de vetores em larga escala com antecedência? Até a data (julho de 2006), mais de 260.000 pessoas contraíram a doença desde o início da epidemia, cerca de um terço da população da ilha. Cerca de 200 atestados de óbito mencionaram a chikungunya como uma das causas da morte. Além disso, a epidemia teve um efeito significativo na economia da ilha, em particular no turismo, que é uma das principais indústrias. O efeito combinado do inverno e do controle vetorial agora trouxe o número de novos casos por semana abaixo de mil.

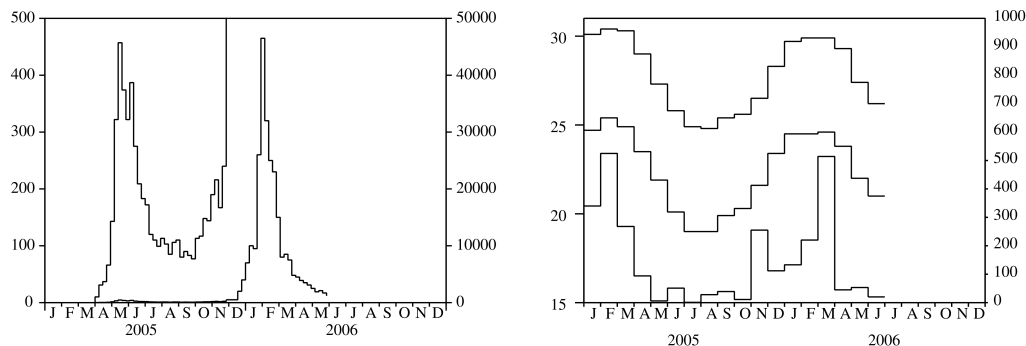


Figura 1. (a) Número estimado de novos casos por semana, plotados em duas escalas diferentes. No eixo vertical à esquerda, podemos ver claramente a curva epidêmica para o ano de 2005. No eixo vertical, à direita, podemos ver como ela evoluiu em 2006. Dados do Institut de Veille Sanitaire. b) Temperaturas máxima e mínima em graus Celsius (curvas superior e média, eixo esquerdo) e precipitação em milímetros por mês (curva inferior, eixo direito) na cidade de Sainte-Marie, na Reunião. Dados da Météo France.

Uma questão importante, porém difícil, é se a epidemia passará novamente pelo inverno e causará outro pico significativo no próximo verão. Os cientistas estão acostumados a pensar de maneira simplificada sobre esse tipo de pergunta. Eles estão interessados em um parâmetro-chave associado à epidemia, reprodutibilidade, vagamente definida como o número médio de casos secundários causados por um primeiro caso no início da epidemia. A epidemia se desenvolve se  $R_0 > 1$ . A epidemia para se  $R_0 < 1$ . Após o trabalho de Ronald Ross (1911) sobre a malária, a seguinte fórmula foi obtida para a reprodutibilidade no caso de doenças transmitidas por vetores:

$$R_0 = \frac{\beta^2 q q' p}{\alpha \mu P}. \quad (1)$$

- $\beta$  é a frequência com que os vetores mordem
- $q$  e  $q'$  são as probabilidades de transmissão durante uma mordida de vetor para humano e de humano para vetor
- $p$  é a população vetorial
- $P$  é a população humana
- $1/\alpha$  é a duração média da infecção em humanos
- $1/\mu$  é a expectativa de vida de vetores adultos.

Ver (Bailey, 1982; Anderson e maio de 1991) e (Heesterbeek, 2002) para uma perspectiva histórica. Esta fórmula mostra em particular que a reprodutibilidade é proporcional à população de vetores. Se, portanto, um sistema de vigilância pudesse acompanhar a evolução da densidade do vetor antes e durante uma epidemia, se o valor numérico da reprodutibilidade fosse conhecido de uma epidemia anterior ou estimado com a fórmula (1), então a epidemia pararia se a densidade do vetor fosse dividida pela reprodutibilidade. Porém, como atualmente nenhum sistema de monitoramento monitora a densidade do *Aedes albopictus* no Reunion, o método descrito acima não funciona. Portanto, parece simplesmente impossível responder razoavelmente à questão de saber se a epidemia de chikungunya passará pelo inverno novamente.

Neste artigo, focamos na parte mais teórica do problema, a saber, a estimativa da reprodutibilidade. Um aspecto marcante da epidemia de chikungunya é sua sazonalidade. A fórmula (1) assume que a população de vetores é constante ao longo do ano. Várias questões surgem: como definir reprodutibilidade se levarmos em consideração a sazonalidade, por exemplo, se assumirmos que a população de vetores é uma função periódica do tempo? Como calcular esta reprodutibilidade? Existem casos especiais em que podemos obter uma fórmula simples semelhante a (1)?

Obviamente, essas perguntas não são específicas para chikungunya. Surgem, por exemplo, para outras doenças transmitidas por vetores. De maneira mais geral, essas questões surgem para problemas de dinâmica populacional com sazonalidade, como em epidemiologia (Altizer et al., 2006), ecologia, demografia, imunologia e genética de populações.

Trabalhos recentes (Bacaër e Guernaoui, 2006) começaram a responder a algumas dessas perguntas. Ele contém uma definição de reprodutibilidade em um ambiente periódico como o raio espectral de um operador linear integral em um espaço de funções periódicas. A definição é inspirada em trabalhos anteriores sobre dinâmica populacional estruturados por idade com coeficientes periódicos (Coale, 1972; Thieme, 1984; Jagers e Nerman, 1985; Anita et al., 1998) e no livro de Diekmann e Heesterbeek (2000), que destaca a noção de "matriz de próxima geração" e "operador de próxima geração" para definir reprodutibilidade. (Bacaër e Guernaoui, 2006) também contém um algoritmo baseado na discretização do operador integral. Utilizamos esse algoritmo para estimar a reprodutibilidade durante uma epidemia de leishmaniose no Marrocos. Flutuações na população de vetores foram conhecidas com precisão em pesquisas de campo.

Nosso artigo está organizado da seguinte maneira. Na seção 2, introduzimos uma pequena modificação da definição de reprodutibilidade dada por (Bacaër e Guernaoui, 2006, §5). Nós nomeamos aqui  $r_0$  o raio espectral do "operador de próxima geração", enquanto  $R_0 = r_0^n$ ,  $n$  é o número de compartimentos infectados do modelo. (Heesterbeek e Roberts, 1995b, §2.1) já discutiu brevemente esse ponto no caso das "matrizes da próxima geração". Também mostramos para uma certa classe de modelos, que chamamos de "cíclico", que o problema integral do valor próprio na dimensão  $n$  é reduzido a um problema unidimensional. Posteriormente, interessa-se o caso particular em que o núcleo do problema reduzido é  $K(x, t) = f(t)G(x)$ .  $f(t)$  é uma função periódica. Este caso já inclui muitos modelos de doenças transmitidas por vetores e transmitidas diretamente.

Na Seção 3, são apresentados quatro métodos numéricos para calcular a reprodutibilidade em problemas de autovalor integral unidimensional. O primeiro método é o já apresentado em (Bacaër e Guernaoui, 2006, §4): é uma simples discretização do operador integral. O segundo método utiliza a série de Fourier e é inspirado em (Williams e Dye, 1997), que estuda o parâmetro malthusiano e não a reprodutibilidade. Esses dois métodos trabalham para uma função geral  $G(x)$  e uma função periódica  $f(t)$ . O terceiro método refere-se apenas ao caso particular em que  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ . Este método combina a série de Fourier com um método de perturbação. Assemelha-se ao de (Coale, 1972, capítulo 6), que também está interessado no parâmetro malthusiano e não na reprodutibilidade. O quarto método funciona para operadores cíclicos da próxima geração associados a sistemas lineares de equações diferenciais ordinárias com coeficientes periódicos. O método usa a teoria de Floquet como em (Heesterbeek e Roberts, 1995a, 1995b), mas de uma maneira diferente.

Na Seção 4, consideramos as doenças transmitidas por vetores e assumimos que a população de vetores é dada pela seguinte fórmula

$$p(t) = p_0 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)]. \quad (2)$$

Usando primeiro um modelo simples para a malária e os resultados da seção 3.3, mostramos que com as mesmas notações de (1), a reprodutibilidade é dada por

$$R_0 \simeq \frac{\beta^2 q q' p_0}{\alpha \mu P} \left(1 - \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2}\right), \quad \varepsilon \rightarrow 0. \quad (3)$$

Essa aparentemente nova fórmula generaliza a fórmula (1). O primeiro termo é semelhante ao caso de uma população constante de vetores, mas com a população substituída por sua média. A correção relativa máxima devido ao segundo termo é  $\varepsilon^2/8$  e sempre tende a diminuir a reprodutibilidade. Voltamos então à epidemia de chikungunya usando um modelo um pouco mais complicado. A forma simplificada (2) para a população de vetores não parece muito irracional quando observamos as curvas de temperatura e precipitação em Reunião (Figura 1b). Ambos têm um máximo a cada ano por volta de fevereiro. Após estimar os parâmetros desse modelo, comparamos os quatro métodos numéricos da seção 3 para o cálculo da reprodutibilidade. No entanto, o valor numérico assim obtido não deve ser levado muito a sério para a reprodutibilidade da epidemia de chikungunya. Os valores dos parâmetros não são conhecidos com precisão. A hipótese (2) é simplista. Podemos ver isso como um exercício para testar os diferentes métodos numéricos. É uma inspiração para desenvolver a teoria. É uma primeira tentativa de modelagem enquanto aguarda estudos de campo sobre as flutuações da população de mosquitos.

A última seção discute a aplicabilidade do método da seção 3.3 para obter fórmulas aproximadas de reprodutibilidade no quadro de outros modelos matemáticos de doenças infecciosas com coeficientes periódicos, em particular no modelo SIR com taxa de contato periódica e um período infeccioso fixo e também para o modelo SEIR com uma taxa de contato periódica e períodos de latência e infecciosidade distribuídos exponencialmente. Também são apresentadas indicações preliminares sobre a importância da reprodutibilidade em modelos epidêmicos estocásticos com sazonalidade.

## 2. Definição de $R_0$

Com  $t \in \mathbb{R}$  e  $x \geq 0$ , supomos que  $K(t, x)$  é uma matriz de tamanho  $n$  com coeficientes positivos ou zero. Assumimos que  $K(t + \theta, x) = K(t, x)$  E se  $x \geq 0$ .

A ideia por trás da função  $K(t, x)$  é de um modelo epidêmico com  $n$  compartimentos infectados ( $I_1, I_2, \dots, I_n$ ). Esses compartimentos podem ser infecciosos ou latentes.  $K_{i,j}(t, x)$  representa a expectativa do número de indivíduos do tipo  $i$  que um indivíduo do tipo  $j$  infecta no início de uma epidemia por unidade de tempo no tempo  $t$ , se tiver sido do tipo  $j$  para  $x$  unidades de tempo. Isso abrange o caso em que indivíduos do tipo  $j$  infectam indivíduos que acabam do tipo  $i$ , mas também o caso em que os indivíduos do tipo  $j$  simplesmente mudam de compartimento para se encontrarem do tipo  $i$ . A suposição de periodicidade para o kernel  $K$  representa um ambiente periódico.

Considere o operador linear integral  $\mathcal{K}$  definido por

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^\infty K(t, x) v(t - x) dx \quad (4)$$

em um espaço de funções periódicas do período  $\theta$  com valores em  $\mathbb{R}^n$ . Para ser mais preciso, notamos que com as hipóteses de periodicidade no kernel  $K$  e a função  $v$ , a equação (4) pode ser escrita

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^\theta \widehat{K}(t, s) v(s) ds$$

com

$$\widehat{K}(t, s) = \begin{cases} \sum_{k=0}^{+\infty} K(t, t - s + k\theta), & s < t, \\ \sum_{k=1}^{+\infty} K(t, t - s + k\theta), & s > t. \end{cases}$$

Nós presumimos  $\widehat{K} \in L^2((0, \theta) \times (0, \theta), \mathbb{R}^{n \times n})$ . Uma simples extensão de (Hochstadt, 1973, Teorema 7, p. 51) mostra que  $\mathcal{K}$  é um operador linear compacto de  $L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n) \rightarrow L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$ . Como em (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 77), pode ser chamado de operador linear de próxima geração.  $K(t, x)$  é o núcleo associado.  $r_0$  é o raio espectral de  $\mathcal{K}$ . Definimos reprodutibilidade pela fórmula  $R_0 = r_0^n$ . Veja (Heesterbeek e Roberts, 1995b, §2.1) uma discussão sobre por que às vezes é mais conveniente tomar  $R_0 = r_0^n$  do que  $R_0 = r_0$ . Veja também (Bacaër e Guernaoui, 2006, §5) uma discussão sobre por que essa definição de reprodutibilidade generaliza a definição usual sem sazonalidade com a matriz da próxima geração (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 74).

O operador linear  $\mathcal{K}$  é positivo. Dentro do estojo  $r_0 > 0$ , o teorema de Krein e Rutman (Krasnosel'skij et al., 1980, Theorem 9.2, p. 87) mostram que  $r_0$  é um autovalor de  $\mathcal{K}$  e que existe uma função própria positiva  $v \in L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$  associado com  $r_0$ . Estendendo  $v$  periodicamente para  $\mathbb{R}$ , nós podemos escrever

$$\int_0^\infty K(t, x) v(t-x) dx = r_0 v(t). \quad (5)$$

(Krasnosel'skij et al., 1980) e (Schaefer, 1974, p. 377) fornecem condições que asseguram que  $r_0 > 0$ .

No restante deste artigo, consideramos modelos "cíclicos" que têm a seguinte forma específica (Figura 2): todos os elementos  $K_{i,j}(t, x)$  do núcleo são zero, exceto  $K_{1,n}(t, x)$  e  $K_{j+1,j}(t, x)$  com  $1 \leq j \leq n-1$ .

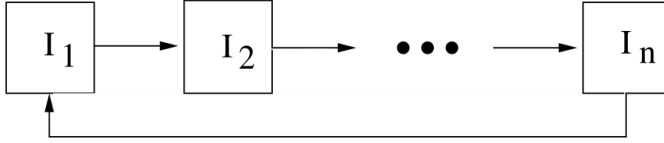


Figura 2. Compartimentos infectados em um modelo "cíclico".

Isto inclui, em particular, o caso geral dimensional  $n = 1$  com um núcleo arbitrária  $K$ . Com  $v(t) = (v_1(t), \dots, v_n(t))$ , o problema integral (5) é escrito

$$\begin{aligned} \int_0^\infty K_{1,n}(t, x) v_n(t-x) dx &= r_0 v_1(t), \\ \int_0^\infty K_{j+1,j}(t, x) v_j(t-x) dx &= r_0 v_{j+1}(t), \quad 1 \leq j \leq n-1. \end{aligned}$$

Substituímos sucessivamente a equação por  $j = n-1, j = n-2, \dots, j = 1$  na primeira equação. Com  $R_0 = r_0^n$ , temos

$$\int_0^\infty \dots \int_0^\infty K_{1,n}(t, x_1) K_{n,n-1}(t-x_1, x_2) \dots K_{2,1}(t-x_1-\dots-x_{n-1}, x_n) v_1(t-x_1-\dots-x_n) dx_1 \dots dx_n = R_0 v_1(t).$$

Uma propriedade importante deve ser observada: se um elemento diferente de zero de  $K$  for multiplicado por uma determinada constante, a reprodutibilidade também será multiplicada pela mesma constante. Mudança de variável ( $x_1 = x_1, \dots, x_{n-1} = x_{n-1}, x = x_1 + \dots + x_n$ ) leva a

$$\int_0^\infty \tilde{K}(t, x) v_1(t-x) dx = R_0 v_1(t). \quad (6)$$

$\tilde{K}(t, x)$  é a integral da hipersuperfície

$$\tilde{K}(t, x) = \int_{\sigma_x^n} K_{1,n}(t, x_1) K_{n,n-1}(t-x_1, x_2) \dots K_{2,1}(t-x_1-\dots-x_{n-1}, x_n) d\sigma_x^n$$

e  $\sigma_x^n = \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n; x_1 + \dots + x_n = x, x_1 \geq 0, \dots, x_n \geq 0\}$ . Assim, o problema integral (5) do autovalor da dimensão  $n$  foi reduzido a um problema unidimensional (6).

No restante do artigo, exceto na seção 3.4, consideramos o caso particular em que

$$K_{1,n}(t, x) = f(t) g_n(x), \quad K_{j+1,j}(t, x) = g_j(x), \quad 1 \leq j \leq n-1. \quad (7)$$

A equação (6) torna-se

$$f(t) \int_0^\infty G(x) v_1(t-x) dx = R_0 v_1(t), \quad (8)$$

com

$$G(x) = \int_{\sigma_x^n} g_1(x_1) \dots g_n(x_n) d\sigma_x^n. \quad (9)$$

Observe que se  $n = 1$ , o kernel reduz para  $K(t, x) = f(t) g_1(x)$  e  $G(x) = g_1(x)$ . Observe também que, se

$$g_j(x) = a_j e^{-b_j x}, \quad 1 \leq j \leq n, \quad (10)$$

podemos mostrar (ver apêndice) a partir de (9) que

$$G(x) = a_1 \dots a_n \sum_{j=1}^n \frac{e^{-b_j x}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)}. \quad (11)$$

Esta fórmula permanece válida para  $n = 1$  com a convenção usual de que o produto em um conjunto vazio é igual a 1.

### 3. Métodos numéricos para calcular a reprodutibilidade

#### 3.1 Discretização do problema de autovalor integral

Este método consiste em discretizar o problema integral (8). É apresentado em (Bacaër e Guernaoui, 2006, §4); portanto, é lembrado apenas brevemente. Tomamos um número inteiro muito grande  $N$  e  $t_k = (k-1)\theta/N$  com  $k = 1, 2, \dots, N$ . Nós definimos

$$\hat{G}(x) = \sum_{k=0}^{+\infty} G(x+k\theta). \quad (12)$$

$\mathcal{R}_0$  é o raio espectral da matriz do problema de autovalor

$$f(t_k) \frac{\theta}{N} \left[ \sum_{j=1}^{k-1} \widehat{G}(t_k - t_j) \mathcal{V}_j + \sum_{j=k}^N \widehat{G}(t_k - t_j + \theta) \mathcal{V}_j \right] = \mathcal{R}_0 \mathcal{V}_k. \quad (13)$$

$\mathcal{V}_i$  é um vetor próprio. Nós temos então  $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$  E se  $N \rightarrow +\infty$ . O cálculo numérico de  $\mathcal{R}_0$  pode ser feito com o Scilab ([www.scilab.org](http://www.scilab.org)), software livre semelhante ao Matlab. Observe que se  $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$ ,  $1 \leq j \leq n$ , resulta de (11) que

$$\widehat{G}(x) = a_1 \cdots a_n \sum_{j=1}^n \frac{e^{-b_j x}}{(1 - e^{-b_j \theta}) \prod_{i \neq j} (b_i - b_j)}. \quad (14)$$

### 3.2 Série de Fourier: caso periódico geral

A decomposição de Fourier de uma função periódica fornece

$$f(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} f_j e^{ji\omega t}, \quad f_j = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta f(t) e^{-ji\omega t} dt, \quad \omega = 2\pi/\theta. \quad (15)$$

$\mathbb{Z}$  é o conjunto de números inteiros (positivo ou negativo) e  $i^2 = -1$ .  $f_j$  é um número complexo com  $f_{-j} = f_j^*$ . \* denota o número conjugado complexo. Estamos procurando uma solução de (8) que seja uma função real e até positiva

$$v_1(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}. \quad (16)$$

$c_j$  também é um número complexo com  $c_{-j} = c_j^*$ . Substituímos (15) e (16) em (8):

$$\left( \sum_{j \in \mathbb{Z}} f_j e^{ji\omega t} \right) \left( \sum_{j \in \mathbb{Z}} G_j c_j e^{ji\omega t} \right) = R_0 \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}, \quad (17)$$

com

$$G_j = \int_0^\infty G(x) e^{-ji\omega x} dx. \quad (18)$$

Segue-se de (9) que

$$G_j = \left( \int_0^\infty g_1(x) e^{-ji\omega x} dx \right) \cdots \left( \int_0^\infty g_n(x) e^{-ji\omega x} dx \right). \quad (19)$$

Dentro do estojo  $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$  E se  $1 \leq j \leq n$ , então nós temos

$$G_j = \frac{a_1 \cdots a_n}{(b_1 + ji\omega) \cdots (b_n + ji\omega)}, \quad \forall j \in \mathbb{Z}. \quad (20)$$

A equação (17) pode ser escrita

$$\sum_{j \in \mathbb{Z}} \left( \sum_{k \in \mathbb{Z}} f_{j-k} G_k c_k \right) e^{ji\omega t} = R_0 \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}.$$

Essa igualdade é verdadeira se e somente se

$$\sum_{k \in \mathbb{Z}} f_{j-k} G_k c_k = R_0 c_j, \quad \forall j \in \mathbb{Z}. \quad (21)$$

É um problema de autovalor para uma matriz infinita. Observe que  $f_k \rightarrow 0$  e  $G_k \rightarrow 0$  E se  $k \rightarrow \pm\infty$ . Então, se deixarmos  $N$  crescer e se  $\mathcal{R}_0$  é o raio espectral da matriz quadrada truncada  $(f_{j-k} G_k)_{-N \leq j, k \leq N}$ , então nós temos  $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$  E se  $N \rightarrow +\infty$ .

### 3.3 Série de Fourier: o caso sinusoidal

Supomos que

$$f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi), \quad 0 \leq \varepsilon \leq 1, \quad 0 \leq \phi < 2\pi. \quad (22)$$

Isso é chamado de função sinusoidal. Para o problema do autovalor (8), um deslocamento de tempo da função  $f$  não altera a reprodutibilidade. De fato, se  $R_0$  é o raio espectral da função  $f$  com a função própria  $v_1(t)$ ,  $R_0$  ainda é o raio espectral para a função  $\tilde{f}(t) = f(t - h)$  com sua própria função  $\tilde{v}_1(t) = v_1(t - h)$ . Para o cálculo da reprodutibilidade, podemos, portanto, assumir  $\phi = 0$  e

$$f(t) = 1 + \frac{\varepsilon}{2} e^{i\omega t} + \frac{\varepsilon}{2} e^{-i\omega t}.$$

Obviamente, temos

$$f_0 = 1, \quad f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}, \quad f_k = 0 \quad \forall |k| > 1.$$

O sistema (21) torna-se

$$\frac{\varepsilon}{2} G_{j-1} c_{j-1} + G_j c_j + \frac{\varepsilon}{2} G_{j+1} c_{j+1} = R_0 c_j, \quad \forall j \in \mathbb{Z}. \quad (23)$$

$G_{-j} = G_j^*$  porque a função  $G(x)$  está com valores reais. Equação (23) com  $c_{-j}$  no lado direito é simplesmente o complexo conjugado da equação (23) com  $c_j$  no lado direito. Podemos, portanto, esquecer a equação (23) para  $j < 0$ . Nós temos  $c_{-1} = c_1^*$  e  $G_{-1} = G_1^*$ . O problema do autovalor (23) com  $j \in \mathbb{Z}$  reduz para o seguinte sistema

$$\begin{cases} \frac{\varepsilon}{2} G_1^* c_1^* + G_0 c_0 + \frac{\varepsilon}{2} G_1 c_1 = R_0 c_0, \\ \frac{\varepsilon}{2} G_{j-1} c_{j-1} + G_j c_j + \frac{\varepsilon}{2} G_{j+1} c_{j+1} = R_0 c_j, \quad (j \geq 1). \end{cases} \quad (24)$$

Função  $v_1(t)$  pode ser normalizado para que  $c_0 = 1$ . É possível porque  $v_1(t)$  é estritamente positivo e  $c_0 = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta v_1(t) dt > 0$ . Vamos procurar uma solução do sistema (24) da forma

$$R_0 = \sum_{k \geq 0} \rho_k \varepsilon^k, \quad c_j = \sum_{k \geq 0} c_{j,k} \varepsilon^k, \quad (25)$$

que esperamos ser válidos pelo menos para pequenos valores de  $\varepsilon$ . Com  $c_0 = 1$ , temos  $c_{0,0} = 1$  e  $c_{0,k} = 0$  se  $k \geq 1$ . Inserimos (25) na primeira equação de (24) e separamos os poderes de  $\varepsilon^k$ . Nós obtemos  $G_0 = \rho_0$  e

$$\frac{G_1^*}{2} c_{1,k-1}^* + \frac{G_1}{2} c_{1,k-1} = \rho_k, \quad \forall k \geq 1. \quad (26)$$

Da mesma forma, inserindo (25) na segunda equação de (24), chegamos a

$$G_j c_{j,0} = \rho_0 c_{j,0}, \quad \forall j \geq 1$$

e

$$\frac{G_{j-1}}{2} c_{j-1,k-1} + G_j c_{j,k} + \frac{G_{j+1}}{2} c_{j+1,k-1} = \sum_{l=0}^k \rho_l c_{j,k-l}, \quad \forall j \geq 1, \forall k \geq 1. \quad (27)$$

Nós temos  $(G_0 - G_j) c_{j,0} = 0$ ,  $\forall j \geq 1$ . Então nós temos  $c_{j,0} = 0$  Porque  $G(x)$  é positivo e não identicamente zero, para que  $G_0 - G_j = \int_0^\infty (1 - e^{-j\omega x}) G(x) dx \neq 0$ . Com

$$\rho_0 = G_0, \quad c_{j,0} = 0 \quad (j \geq 1), \quad c_{0,0} = 1, \quad c_{0,k} = 0 \quad (k \geq 1),$$

vemos com (26) e (27) que os coeficientes  $\rho_k$  e  $c_{j,k}$  são calculados recursivamente:

$$\rho_k = \Re(G_1 c_{1,k-1}) \quad \forall k \geq 1, \quad (28)$$

$$c_{j,k} = \frac{1}{G_0 - G_j} \left[ \frac{G_{j-1}}{2} c_{j-1,k-1} + \frac{G_{j+1}}{2} c_{j+1,k-1} - \sum_{l=1}^{k-1} \rho_l c_{j,k-l} \right], \quad \forall j \geq 1, \forall k \geq 1. \quad (29)$$

$\Re(z)$  denota a parte real do número complexo  $z$ . Mais especificamente, se os coeficientes  $\rho_l$  e  $c_{j,l}$  são calculados para  $l \leq k-1$  e  $j \geq 1$ , as fórmulas fornecem uma expressão para  $\rho_k$  e  $c_{j,k}$  com  $j \geq 1$ . Esse algoritmo pode começar porque  $\rho_0$  e os coeficientes  $c_{j,0}$  são conhecidos. Usando (28) - (29), temos

- $c_{j,k} = 0$  para todos  $j > k$ ,
- $\rho_k = 0$  para qualquer número ímpar  $k$ ,
- $c_{j,k} = 0$  E se  $j \geq 1$  é um número ímpar enquanto  $k \geq 1$  é um número par.

Na prática, vamos consertar um número inteiro  $\kappa > 1$  e considere o vetor  $(\rho_k)_{0 \leq k \leq \kappa}$  e a matriz retangular  $(c_{j,k})_{0 \leq j \leq \kappa+1, 0 \leq k \leq \kappa}$ . Nós colocamos  $\rho_0 = G_0$ ,  $c_{0,0} = 1$ ,  $c_{j,k} = 0$  com  $j > k$  na matriz e  $c_{0,k} = 0$  E se  $1 \leq k \leq \kappa$ . O algoritmo funciona assim:

para todos  $k = 1$  a  $\kappa$ ,  
 calcular  $\rho_k$  usando (28)  
 para  $j = 1$  para  $\kappa$ ,  
 calcular  $c_{j,k}$  usando (29)  
 fim;  
 fim.

Dessa forma, podemos ver facilmente que

$$\rho_1 = 0, \quad c_{1,1} = \frac{G_0}{2(G_0 - G_1)}, \quad \rho_2 = \frac{1}{2} \Re\left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1}\right), \quad (30)$$

Finalmente encontramos

$$R_0 \simeq G_0 + \frac{\varepsilon^2}{2} \Re\left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1}\right), \quad \varepsilon \rightarrow 0. \quad (31)$$

É a correção de ordem mais baixa da reprodutibilidade quando variações sazonais de pequena amplitude são levadas em consideração. Vamos fazer alguns comentários adicionais:

- Nós temos

$$1 - \varepsilon \cos(\omega t - \phi) = 1 + \varepsilon \cos(\omega(t + \theta/2) - \phi).$$

Portanto, alterar  $\varepsilon$  para  $-\varepsilon$  corresponde a uma mudança no tempo de  $f(t)$ . Portanto, de acordo com a observação feita no início da seção 3.3, a reprodutibilidade deve permanecer inalterada. Isso explica por que os coeficientes ímpares  $\rho_{2k+1}$  no desenvolvimento serial da reprodutibilidade são zero.

- A função sinusoidal (22) não é tão especial quanto parece à primeira vista. De fato, para qualquer função positiva periódica  $f$ , com, por exemplo, uma média igual a 1, os primeiros termos do desenvolvimento de Fourier são

$$1 + f_1 \cos(\omega t) + f_1' \sin(\omega t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$$

com  $\varepsilon = \sqrt{(f_1)^2 + (f_1')^2}$  e  $\phi = \arctan(f_1'/f_1)$ .

- Parece difícil determinar os raios de convergência de (25). Teoremas gerais sobre perturbações analíticas de operadores lineares (Kato, 1984) mostram que esses raios de convergência são estritamente positivos, porque  $r_0$  é um autovalor simples e isolado. (Kato, 1984) também desenvolveu métodos não triviais para obter limites inferiores para esses raios: é necessário trabalho adicional para tentar aplicá-los no presente caso. Na prática, o algoritmo nesta seção fornece facilmente  $\rho_k$  para  $k \leq 20$  ou  $k \leq 50$ . Se observarmos isso  $\rho_k$  converge para 0 quando  $k \rightarrow +\infty$ , existe uma boa chance de que o raio de convergência da série para reprodutibilidade seja maior ou igual a 1.
- O método formal de perturbação usado nesta seção pode ser visto da perspectiva da teoria matemática geral desenvolvida por (Kato, 1984). Considere, por exemplo, o lado esquerdo de (8), com a função  $f$  dada por (22), como um operador linear  $\mathcal{L}_\varepsilon$  no espaço Hilbert das funções reais periódicas, cujo quadrado é integrável. O produto escalar é

$$\langle \psi_1, \psi_2 \rangle = \int_0^\theta \psi_1(t) \psi_2(t) dt.$$

Considere o problema de autovalor não perturbado  $\mathcal{L}_0 \psi = \lambda \psi$ , isto é,

$$\int_0^\infty G(x) \psi(t-x) dx = \lambda \psi(t).$$

Estamos à procura de uma solução

$$\psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_k e^{ki\omega t}.$$

Nós obtemos

$$(\lambda - G_k) a_k = 0, \quad \forall k.$$

Portanto, os autovalores são dados por  $\lambda_k = G_k, \quad \forall k \in \mathbb{Z}$ . O subespaço associado é gerado por

$$\psi_k(t) = e^{ki\omega t}.$$

As funções  $\psi_k$  formar uma base. Considere a base dupla

$$\widehat{\psi}_k(t) = \frac{e^{-ki\omega t}}{\theta}, \quad k \in \mathbb{Z},$$

com  $\langle \psi_j, \widehat{\psi}_k \rangle = 1$  se  $j = k$  e  $0$  se  $j \neq k$ . Nós temos

$$\mathcal{L}_\varepsilon = \mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{L}',$$

$$(\mathcal{L}'\psi)(t) = \cos(\omega t - \phi) \int_0^\infty G(x) \psi(t-x) dx.$$

Estamos interessados na perturbação  $R_0 = \rho_0 + \varepsilon \rho_1 + \varepsilon^2 \rho_2 + \dots$  para o autovalor  $\lambda_0 = \rho_0 = G_0$ , cuja função própria associada  $\psi_0 = 1$  é positivo. Utilizamos as fórmulas dadas por (Kato, 1984, p. 81) em dimensão finita. Essas fórmulas permanecem válidas em dimensões infinitas e são bem conhecidas na mecânica quântica para operadores de auto-união (Cohen-Tannoudji et al., 1986, capítulo XI). Nós obtemos

$$\rho_1 = \langle \mathcal{L}'\psi_0, \widehat{\psi}_0 \rangle = \frac{G_0}{\theta} \int_0^\theta \cos(\omega t - \phi) dt = 0,$$

e

$$\begin{aligned} \rho_2 &= \sum_{k \neq 0} \frac{\langle \mathcal{L}'\psi_0, \widehat{\psi}_k \rangle \langle \mathcal{L}'\psi_k, \widehat{\psi}_0 \rangle}{\lambda_0 - \lambda_k} \\ &= \frac{1}{\theta^2} \sum_{k \neq 0} \frac{G_0 G_k}{G_0 - G_k} \left| \int_0^\theta \cos(\omega t - \phi) e^{ki\omega t} dt \right|^2 = \frac{1}{2} \Re \left( \frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1} \right), \end{aligned}$$

que é idêntico a (30). As expressões para correções de ordem superior são mais complicadas: o método ad hoc e o algoritmo que usamos para calcular  $\rho_k$  parece mais prático.

### 3.4 Aplicação da teoria de Floquet

Nesta seção, consideramos o sistema linear de equações diferenciais ordinárias

$$\frac{dI_1}{dt} = -\alpha_1(t) I_1(t) + \beta_n(t) I_n(t), \quad (32)$$

$$\frac{dI_{j+1}}{dt} = -\alpha_{j+1}(t) I_{j+1}(t) + \beta_j I_j(t), \quad 1 \leq j \leq n-1, \quad (33)$$

onde todas as funções  $\alpha_j(t)$  e  $\beta_j(t)$  são periódicos com o mesmo período  $\theta$ . Esse sistema pode advir da linearização próxima ao equilíbrio livre de doença de um modelo epidêmico não linear. O núcleo do operador de próxima geração associado é dado por

$$\begin{aligned} K_{1,n}(t, x) &= \beta_n(t) e^{-\int_{t-x}^t \alpha_n(s) ds}, \\ K_{j+1,j}(t, x) &= \beta_j(t) e^{-\int_{t-x}^t \alpha_{j+1}(s) ds}, \quad 1 \leq j \leq n-1, \end{aligned}$$

e  $K_{i,j}(t, x) = 0$  para todos os outros índices. Portanto, é um modelo "cíclico", na aceção da seção 2. Uma observação nesta seção mostra que, por exemplo  $\beta_n(t)$  é multiplicado por uma determinada constante, a reprodutibilidade é multiplicada pela mesma constante.

A teoria de Floquet aplicada ao sistema (32) - (33) mostra que o equilíbrio zero é instável se, e somente se, o raio espectral da "matriz do próximo ano", também chamada matriz de monodromia, for maior que 1.

Portanto, a reprodutibilidade é também o único número real positivo, para o qual  $\rho(X(\theta)) = 1$ .  $\rho$  é o raio espectral da matriz e

$$\frac{dX}{dt}(t) = \begin{pmatrix} -\alpha_1(t) & 0 & \dots & 0 & \frac{\beta_n(t)}{R_0} \\ \beta_1(t) & \ddots & \ddots & & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & \beta_{n-1}(t) & -\alpha_n(t) \end{pmatrix} X(t)$$

com a condição inicial  $X(0) = 1_n$  (a matriz de identidade do tamanho  $n$ ).  $R_0$  é calculado com um método de dicotomia. Utilizamos software como o Scilab para resolver numericamente equações diferenciais ordinárias.

## 4. Doenças transmitidas por vetores

### 4.1 Malária

Consideramos nesta seção um modelo muito simples para a malária, ou seja, uma variação de um dos primeiros modelos propostos por Ronald Ross (1911) com uma população periódica de vetores. Vamos apresentar as seguintes anotações:

- $S(t)$  é a população humana saudável
- $I(t)$  é a população humana infectada
- $P = S(t) + I(t)$  é a população humana total
- $s(t)$  é a população saudável de vetores
- $i(t)$  é a população de vetores infectados
- $p(t) = s(t) + i(t)$  é a população total de vetores.

Além disso, os seguintes parâmetros são considerados:

- $\alpha$  é a velocidade de cura dos seres humanos
- $\beta$  é a frequência com que os vetores mordem
- $q$  (ou  $q'$ ) é a probabilidade de transmissão do vetor para o humano (ou do humano para o vetor)
- $\lambda(t)$  é o número de novos vetores adultos que emergem por unidade de tempo. É uma função periódica do período  $\theta$ .
- $\mu$  é a mortalidade vetorial.

O modelo é o seguinte:

$$\frac{ds}{dt} = \lambda(t) - \beta q' s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu s(t), \quad (34)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta q' s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu i(t), \quad (35)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\beta q i(t) \frac{S(t)}{P} + \alpha I(t), \quad (36)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta q i(t) \frac{S(t)}{P} - \alpha I(t). \quad (37)$$

Adicionando (34) e (35), vemos que  $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$ . Supomos que  $p(t)$  é dado por

$$p(t) = p_0[1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)].$$

Como  $\mu$  é conhecido, isso determina  $\lambda(t)$ . Ao linearizar o sistema (34) - (37) próximo ao equilíbrio sem doença, obtemos

$$\frac{di_*}{dt} = \beta q' p(t) \frac{I_*(t)}{P} - \mu i_*(t), \quad \frac{dI_*}{dt} = \beta q i_*(t) - \alpha I_*(t). \quad (38)$$

O núcleo do operador de próxima geração associado é

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta q' p(t)}{P} e^{-\alpha x} \\ \beta q e^{-\mu x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (39)$$

É "cíclico" da forma particular (7), com as funções  $g_j(x)$ ,  $1 \leq j \leq 2$ , da forma (10) e  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ . A fórmula (20) fornece

$$G_j = \frac{\beta^2 q q' p_0}{(\alpha + j i \omega)(\mu + j i \omega) P}, \quad \forall j \in \mathbb{Z}. \quad (40)$$

Finalmente (31) tem a forma

$$R_0 \simeq \frac{\beta^2 q q' p_0}{\alpha \mu P} \left( 1 - \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right). \quad (41)$$

Esta é a correção de ordem mais baixa da fórmula (1). Note que temos desigualdade

$$0 \leq \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \leq \frac{\varepsilon^2}{8}.$$

O limite superior é atingido quando  $\alpha \simeq \mu \gg \omega$ . Então chegamos à seguinte conclusão:

O primeiro termo na fórmula para  $R_0$  é o mesmo que para uma população constante  $p$  de vetores, mas com  $p$  substituído pela população média de vetores. A correção relativa máxima devido ao segundo termo é  $\varepsilon^2/8$  e sempre tende a diminuir a reprodutibilidade. Portanto, é um pouco mais difícil para uma doença transmitida por vetores invadir uma população com flutuações.

Também lembramos duas propriedades fundamentais da reprodutibilidade no contexto de doenças transmitidas por vetores:

- uma epidemia pode se desenvolver se e somente se  $R_0 > 1$
- uma epidemia pode ser evitada se a população de vetores for dividida uniformemente pela reprodutibilidade ao longo do ano.

### 4.2 A epidemia de chikungunya na reunião

Chikungunya é uma doença viral que parece levar a imunidade duradoura. Se também queremos levar em consideração o período de incubação em humanos e vetores, o seguinte modelo parece ser adequado:

$$\frac{ds}{dt} = \lambda(t) - \beta s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu s(t), \quad (42)$$

$$\frac{de}{dt} = \beta s(t) \frac{I(t)}{P} - (\gamma + \mu) e(t), \quad \frac{di}{dt} = \gamma e(t) - \mu i(t), \quad (43)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\beta i(t) \frac{S(t)}{P},$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta i(t) \frac{S(t)}{P} - \delta E(t), \quad \frac{dI}{dt} = \delta E(t) - \alpha I(t), \quad (44)$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha I(t). \quad (45)$$

- $e(t)$  é a população de vetores infectados, mas não infecciosos
- $E(t)$  é a população humana infectada, mas não infecciosa
- $1/\gamma$  é o período médio de incubação em vetores
- $1/\delta$  é o período médio de incubação em humanos
- $R(t)$  é a população humana imune.

Observe que as probabilidades de transmissão nos compartimentos  $e$  e  $E$  são nulos e aqueles nos compartimentos  $i$  e  $I$  igual a 1. A população humana total  $P = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$  é constante, enquanto a população total de vetores  $p(t) = s(t) + e(t) + i(t)$  é solução de  $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$ .

Este modelo é usado para tentar estimar a reprodutibilidade da epidemia de chikungunya de 2005 e 2006 na Reunião. Como as flutuações da população vetorial são desconhecidas, assumimos a forma simples

$$p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)).$$

Isso não é irracional quando observamos as curvas de temperatura e precipitação em Reunião (Figura 1b), as duas tendo um único máximo anual por volta de fevereiro e um mínimo por volta de julho. Temos assim  $\theta = \frac{2\pi}{\omega} = 1$  ano, e podemos tomar  $\phi = \frac{2\pi}{12}$ . Função  $s(t)$  pode ser eliminado do sistema (42) - (45), pois  $s(t) = p(t) - e(t) - i(t)$ . Os outros valores dos parâmetros usados para a simulação estão resumidos na Tabela 1. Observe, por exemplo, que (chikungunya.net, # 83) refere-se à pergunta 83 na lista de perguntas frequentes no site chikungunya.net. Este site, escrito por epidemiologistas, é dedicado à epidemia de chikungunya em Reunião.

Estima-se que a incubação em humanos dure entre 3 e 7 dias (Duhamel et al., 2006, p. 6) ou entre 4 e 7 dias (chikungunya.net, # 101). Mas de acordo com (# 156), os seres humanos podem começar a ser infecciosos 2 ou 3 dias antes dos sintomas. Por isso, escolhemos 4 dias para o período de incubação. Estima-se que o período infeccioso após os sintomas em humanos seja de aproximadamente 5 dias (Duhamel et al., 2006, p. 7) ou entre 5 e 7 dias (# 49,52). Dada a observação anterior, levamos um valor de 7 dias para todo o período infeccioso.

Estima-se que o período de incubação em vetores seja entre 9 e 14 dias (chikungunya.net, # 83), entre 4 e 5 dias (# 253) ou entre uma e duas semanas (# 395). Nós escolhemos 7 dias. Uma vez infectados, parece que os vetores permanecem infectados até morrerem (nº 83). Estima-se que a vida útil de um vetor adulto esteja entre 4 e 10 semanas (# 83) ou "várias" semanas (# 404). Nós escolhemos um mês. O vetor pode morder 5 ou 6 vezes durante sua vida útil (nº 404): escolhemos uma média de uma mordida a cada 4 dias. Não se sabe se o vetor infectado pode transmitir o vírus aos seus óvulos (# 83/385/442): nosso modelo não leva em consideração essa possibilidade.

A infecção em humanos leva a um estado de imunidade (# 10/385), que provavelmente dura pelo menos vários anos, já que ninguém parece ter sofrido duas vezes com chikungunya durante a epidemia em Reunião. Os casos assintomáticos representam entre 10 e 15% dos casos, de acordo com (# 385), mas não parecem ser incluídos na estimativa do número de casos na Figura 1; isso não é levado em consideração no modelo.

Tabela 1. Valores dos parâmetros utilizados para a simulação

configuração	símbolo	valor
período de incubação em vetores	$1/\gamma$	7 dias
vida de vetor	$1/\mu$	1 mês
período de incubação em humanos	$1/\delta$	4 dias
período infeccioso em humanos	$1/\alpha$	7 dias
período entre duas mordidas	$1/\beta$	4 dias
população humana	$P$	785 000
mudança de sazonalidade	$\phi$	$\frac{2\pi}{12}$

O primeiro caso de chikungunya na reunião foi detectado em 22 de fevereiro de 2005. Provavelmente foi importado das Comores, onde vários milhares de pessoas já haviam sido infectadas. Levando em consideração o período de incubação e a duração da infecção, assume-se, para a simulação, que um ser humano no compartimento  $E$  entre na população de Reunião no início da quinta semana de 2005. Continuamos a simulação do modelo até o início de fevereiro de 2006, ou seja, até a implementação de um controle vetorial em larga escala após o pico alto; esse controle não está incluído no modelo. Supõe-se que o controle vetorial antes desta data seja insignificante no modelo.

$p_0$  e  $\varepsilon$  são parâmetros desconhecidos que devem ser estimados usando a curva epidêmica (Figura 1). Nós definimos  $p_{\max} = p_0(1 + \varepsilon)$  e  $p_{\min} = p_0(1 - \varepsilon)$ . Usando um método rudimentar de tentativa e erro, encontramos um ajuste correto à curva epidêmica, dada a simplicidade do modelo, com um número máximo de mordidas recebidas por um ser humano por semana igual a  $\beta p_{\max}/P = 1,2$  e um número mínimo de mordidas por humano e por semana igual a 6% desse máximo, ou seja,  $p_{\min}/p_{\max} = 6\%$  (Figura 3). Nós obtemos disso  $p_{\max}$ ,  $p_{\min}$ ,  $p_0 = (p_{\max} + p_{\min})/2$  e  $\varepsilon = (p_{\max} - p_{\min})/(p_{\max} + p_{\min})$ . Numericamente,  $\varepsilon \simeq 0,887$ . Podemos facilmente verificar se  $\lambda(t) = dp/dt + \mu p(t)$  fique positivo porque  $\varepsilon \leq 1/\sqrt{1 + (\omega/\mu)^2}$ .



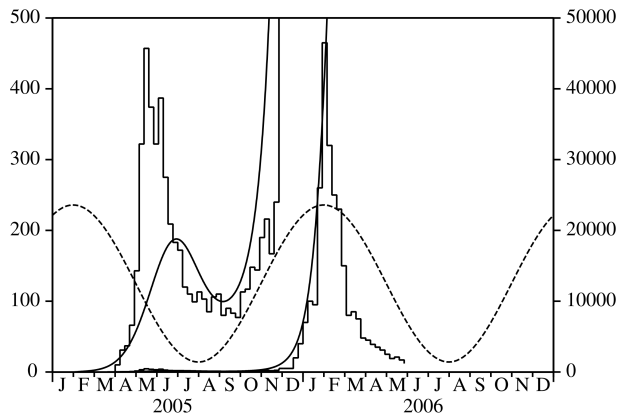


Figura 3. Estimativa de parâmetros  $p_0$  e  $\varepsilon$  ajustando a curva suave produzida pelo modelo à curva epidêmica antes do controle vetorial em larga escala de fevereiro de 2006. A curva pontilhada mostra a suposta variação da população vetorial (sem escala).

Agora que todos os parâmetros deste modelo estão fixos, passamos a estimar a reprodutibilidade. Ao linearizar as equações (43) e (44) perto do equilíbrio sem doença, obtemos

$$\begin{aligned} \frac{de_*}{dt} &= \beta p(t) \frac{I_*(t)}{P} - (\gamma + \mu) e_*(t), & \frac{di_*}{dt} &= \gamma e_*(t) - \mu i_*(t), \\ \frac{dE_*}{dt} &= \beta i_*(t) - \delta E_*(t), & \frac{dI_*}{dt} &= \delta E_*(t) - \alpha I_*(t). \end{aligned}$$

O núcleo do operador de próxima geração associado é

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{\beta p(t)}{P} e^{-\alpha x} \\ \gamma e^{-(\gamma+\mu)x} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta e^{-\mu x} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta e^{-\delta x} & 0 \end{pmatrix}.$$

É "cíclico" e de forma particular (7) com  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ , enquanto as funções  $g_j(x)$  ( $1 \leq j \leq 4$ ) são da forma (10).  $G(x)$  é dado por (11),  $\tilde{G}(x)$  por (14) e  $G_k$  por (20).

Com os valores numéricos dos parâmetros, como acima, e com qualquer um dos quatro métodos na seção 3, obtemos  $R_0 \simeq 3,4$ . O programa pode ser baixado no site a seguir

[www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/chikungunya.sci](http://www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/chikungunya.sci).

As tabelas abaixo mostram a convergência dos três primeiros métodos. O primeiro método (seção 3.1) parece convergir mais lentamente que os outros. Provavelmente porque substituí a função  $f$  por uma função step  $(f(t_k))_{1 \leq k \leq N}$ . Não é uma boa aproximação para o caso particular em que  $f$  é uma função sinusoidal. O segundo método (seção 3.2) usa os coeficientes de Fourier de  $f$ , que em nosso caso particular são simplesmente

$$f_0 = 1, \quad f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}, \quad f_k = 0 \quad \forall |k| > 1.$$

Por esse motivo, a convergência do método é muito rápida. Esses dois métodos requerem o cálculo do raio espectral de uma determinada matriz. Pelo contrário, o terceiro método (seção 3.3) requer apenas operações elementares e quase poderia ser realizado com uma calculadora simples. Lembre-se de que  $k$  é o número de termos que mantemos na expressão da reprodutibilidade em séries de potências de  $\varepsilon$ . Podemos notar que a aproximação dada pela fórmula (1), com a população  $p$  substituído pela média da população vetorial, corresponde a  $\kappa = 0$  na tabela. A diferença com o valor exato da reprodutibilidade é de 14%. Se incluímos o termo quadrático em  $\varepsilon$ , como na fórmula (31), a diferença é reduzida para 2%, mesmo que  $\varepsilon$  não seja muito pequeno. A convergência do quarto método (seção 3.4) é determinada pela discretização da equação diferencial. É o solucionador de equações diferenciais que geralmente controla isso. Com o Scilab, você pode encontrar facilmente o valor correto  $R_0 \simeq 3,389$  após várias iterações de dicotomia.

Convergência do primeiro método:

$N$	12	25	50	100	200
$R_0$	3,100	3,399	3,392	3,389	3,389

Convergência do segundo método:

$N$	0 0	1 1	2	3	4
$R_0$	3,868	3,496	3,418	3,389	3,389

Convergência do terceiro método:

$\kappa$	0 0	2	4	10	12
$R_0$	3,868	3,461	3,409	3,390	3,389

Vamos repetir: o valor numérico obtido para a reprodutibilidade da chikungunya não deve ser levado muito a sério. Os valores dos parâmetros são imprecisos. A hipótese (2) é muito simples. Podemos ver isso como um exercício para testar os diferentes métodos numéricos, como uma fonte de inspiração para o desenvolvimento da teoria ou como uma primeira tentativa de modelagem enquanto aguardamos pesquisas de campo sobre as flutuações da população de *Aedes albopictus*.

## 5. Observações finais

### 5.1 Outras aplicações

Modelos epidêmicos com  $n = 1$

Considere um modelo epidêmico com um compartimento infectado e um núcleo da seguinte forma

$$K(t, x) = [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] g(x). \quad (46)$$

Nós temos então  $G(x) = g(x)$  como já observado na seção 2.  $R_0$  pode ser aproximado pela fórmula (31). O núcleo (46) aparece, por exemplo, nos modelos epidêmicos do SIS / SIR / SIRS com uma taxa de contato sinusoidal.

Se o período infeccioso é distribuído exponencialmente como em (Dietz, 1976; Grossman et al., 1977; Kuznetsov e Piccardi, 1994), então temos  $G(x) = a e^{-bx}$ . Podemos facilmente verificar se  $G_0 = a/b$  e que o coeficiente de  $\varepsilon^2$  em (31) é cancelado, para que  $R_0 \simeq a/b$ . Com a mesma definição de reprodutibilidade que a do presente artigo, Bacaër e Guernaoui (2006, §5) demonstraram neste caso a fórmula exata  $R_0 = a/b$ . É claro que esse resultado já é observado há muito tempo, uma vez que o núcleo (46) aparece em conexão com a equação

$$\frac{dI}{dt} = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)) I(t) - b I(t).$$

Nós podemos resolvê-lo explicitamente. É fácil mostrar que o estado de equilíbrio zero é instável se e somente se  $a/b > 1$ . Por analogia com o caso trivial em que  $\varepsilon = 0$ , vários autores colocaram  $R_0 = a/b$  como uma definição. Eles perceberam que  $R_0$  foi o tempo médio da função  $\mathcal{R}_0(t) = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))/b$ . Eles acreditavam que essa propriedade de média permanecia válida para modelos mais complicados. Este não é o caso.

Se o período infeccioso é uma constante fixa  $\tau$  como em (Cooke e Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978; Grossman, 1980), temos

$$G(x) = a \quad \forall x < \tau, \quad G(x) = 0 \quad \forall x > \tau.$$

Nós temos então  $G_0 = a\tau$ ,  $G_1 = a \frac{1 - e^{-b\omega\tau}}{i\omega}$  e (31) fornece

$$R_0 \simeq a\tau + \varepsilon^2 \frac{2a\tau \sin^2(\omega\tau/2)}{[\omega\tau - \sin(\omega\tau)]^2 + [1 - \cos(\omega\tau)]^2} \left[ \frac{\omega\tau/2}{\tan(\omega\tau/2)} - 1 \right]. \quad (47)$$

Diferentemente do modelo para malária na seção 4.1, a sazonalidade pode aumentar ou diminuir a reprodutibilidade. Depende do valor numérico de  $\omega\tau$ . Observe que, no caso excepcional em que  $\omega = 2\pi$  e  $a = 1$  considerada por (Cooke e Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978), a fórmula (47) diz que  $R_0 = 1 + o(\varepsilon^2)$  se  $\tau = 1$ . Esperamos ter a fórmula exata  $R_0 = 1$  para todos  $\varepsilon$  se  $\tau = 1$ , pois (Smith, 1977; Nussbaum, 1977) mostraram que soluções periódicas do modelo epidêmico não-linear completo existem se e somente se  $\tau > 1$ .

### Modelos epidêmicos com $n = 2$

Considere um modelo epidêmico com dois compartimentos infectados que, após a linearização próximo ao equilíbrio sem doença, é

$$\frac{dI_1}{dt} \simeq -b_1 I_1(t) + a_2 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] I_2(t), \quad \frac{dI_2}{dt} \simeq a_1 I_1(t) - b_2 I_2(t).$$

Observe que o sistema (38) era desta forma. O núcleo do operador de próxima geração associado é

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] a_2 e^{-b_2 x} \\ a_1 e^{-b_1 x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (48)$$

A fórmula (31) fornece

$$R_0 \simeq \frac{a_1 a_2}{b_1 b_2} \left( 1 - \frac{b_1 b_2}{\omega^2 + (b_1 + b_2)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right). \quad (49)$$

Um exemplo é o modelo da malária (Anderson e maio de 1991, p. 404). Os valores numéricos usados nesta referência são:  $\omega = 2\pi$ ,  $\varepsilon = 15/25$ ,  $a_1 = 20$  por ano,  $a_2 = 20 \times 25$  por ano,  $b_1 = 50$  por ano e  $b_2 = 4$  por ano. Os quatro métodos numéricos da seção 3, bem como a fórmula aproximada (49), fornecem  $R_0 \simeq 49,4$ . Observe que o termo de ordem mais baixa é  $\rho_0 = 50$ .

Outro exemplo é o modelo epidêmico SEIR ou SEIRS com uma taxa de contato senoidal considerada, por exemplo, em (Schwartz e Smith, 1983; Aron e Schwartz, 1984; Kuznetsov e Piccardi, 1994; Altizer et al., 2006, Box 1; Ma e Ma, 2006, §4). Os valores numéricos usados por (Ma e Ma, 2006, §4) são:  $\omega = 1$ ,  $\varepsilon = 0,8$ ,  $a_1 = 0,3$ ,  $a_2 = 1$ ,  $b_1 = 0,3e$   $b_2 = 0,99$  (unidades não especificadas). A simulação numérica mostrou que nenhuma epidemia de pode ser estabelecida neste caso. Mas com  $\varepsilon = 0$ , os autores observaram que  $\rho_0 = (a_1 a_2)/(b_1 b_2) = 1/0,99 > 1$ . A conclusão foi que calcular a média da taxa de contato não é a maneira correta de determinar o limiar da epidemia. De fato, os quatro métodos numéricos da seção 3 fornecem  $R_0 \simeq 0,973 < 1$  se  $\varepsilon = 0,8$ . A fórmula aproximada (49) fornece  $R_0 \simeq 0,974$ .

Outro exemplo é o modelo para a cólera com uma taxa de contato ou uma taxa de contaminação da água sinusoidal (Codeço, 2001). Essa referência também considera o caso em que o coeficiente  $b_2$ , que representa a taxa de desaparecimento de *Vibrio cholerae* na água, é uma função sinusoidal do tempo. Este artigo não fornece uma fórmula aproximada para reprodutibilidade neste último caso, mas  $R_0$  ainda pode ser calculado numericamente usando, por exemplo, o método na seção 3.4.

Também mencionamos a conjectura de (Moneim e Greenhalgh, 2005), que sugere que a reprodutibilidade (com um limiar de 1) para um modelo SEIRS com uma vacinação e uma taxa de contato periódica é calculada pela média dos coeficientes periódicos. Esta referência não fornece exemplo numérico. Mas se assumirmos que a taxa de contato é constante e que a população saudável na situação livre de doença é sinusoidal, então  $K(t, x)$  é exatamente da forma (48) e  $R_0$  é dado por (49). Se a média estiver correta, o resultado não deve depender de  $\varepsilon$ . Então, o palpite parece errado.

### 5.3 O caso estocástico

Seria útil que a epidemia de chikungunya na Reunião tivesse uma estimativa da probabilidade da epidemia ocorrer por causa do inverno, sabendo o tamanho da população humana infectada no início do inverno. Para responder a essa pergunta, obviamente precisamos de um modelo estocástico. Mas modelos estocásticos para doenças vetoriais com sazonalidade são difíceis de analisar. Nesta seção, mostramos a ligação entre a probabilidade de extinção no tempo  $t$  e reprodutibilidade usando um modelo epidêmico muito simples com sazonalidade.

Considere o processo de nascimento e morte com coeficientes  $a(t)$  e  $b(t)$  que são funções periódicas do período  $\theta$

$$\frac{dW_k}{dt} = a(t) (k - 1) W_{k-1}(t) - [a(t) + b(t)] k W_k(t) + b(t) (k + 1) W_{k+1}(t), \quad k \geq 1$$

e  $dW_0/dt = b(t) W_1(t)$ .  $W_k(t)$  é a probabilidade de infectar  $k$  pessoas no momento  $t$ . Se pessoas infectadas com  $Z$  forem introduzidas ou presentes no momento  $T$ , então

$$W_Z(T) = 1, \quad W_k(T) = 0 \quad \forall k \neq Z.$$

A probabilidade de extinção no tempo  $t$  é calculada resolvendo a equação diferencial parcial de primeira ordem verificada pela função geradora

$$g(t, x) = \sum_{k \geq 0} W_k(t) x^k.$$

O resultado, dado por (Bartlett, 1960), permanece válido mesmo que os coeficientes não sejam periódicos:

$$W_0(t) = \left[ 1 - \frac{e^{-\int_0^t (b(\tau) - a(\tau)) d\tau}}{1 + \int_0^t a(\tau) e^{-\int_0^\tau (b(\sigma) - a(\sigma)) d\sigma} d\tau} \right]^Z.$$

A expectativa do número de pessoas infectadas no momento  $t$  é dada por

$$I(t) = \sum_{k \geq 1} k W_k(t), \quad \frac{dI}{dt} = a(t) I(t) - b(t) I(t).$$

Como podemos adivinhar com esta equação diferencial, e como mostrado (Bacaër e Guernaoui, 2006, §5) para funções  $a(t)$  e  $b(t)$  periódicas, a reprodutibilidade definida na seção 2 é dada por

$$R_0 = \frac{\int_0^\theta a(\tau) d\tau}{\int_0^\theta b(\tau) d\tau}.$$

Observe que se  $R_0 < 1$ , então nós temos

$$W_0(t) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 1.$$

A epidemia está terminando. Se pelo contrário  $R_0 > 1$ , então nós temos

$$W_0(t) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} \left[ 1 - 1 / \int_0^\infty a(\tau) e^{\int_0^\tau (b(\sigma) - a(\sigma)) d\sigma} d\tau \right]^Z.$$

Existe uma certa probabilidade de a epidemia persistir.

Assim, a reprodutibilidade também serve como um limiar entre duas situações:

- a epidemia termina com uma probabilidade igual a 1, independentemente da hora inicial de introdução do primeiro caso infectado
- a epidemia termina com uma probabilidade estritamente entre 0 e 1 e dependente do tempo inicial.

Podemos esperar ter um fenômeno de limiar semelhante para modelos de doenças estocásticas de vetores com sazonalidade. Mas é necessário mais trabalho para verificar esse ponto.

Esta seção evita a introdução de uma reprodutibilidade dependente do tempo,  $R_0(t)$ , definido, por exemplo, no caso de doenças transmitidas por vetores pela fórmula (1), com  $p$  substituído por  $p(t)$ . Essa expressão parece ser um bom candidato para discutir a invasão em função do tempo de introdução do patógeno. Mas o exemplo de (Hale, 1980, p. 121) mencionado em (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 149) já sugere que os seguintes casos podem muito bem acontecer simultaneamente:

- $R_0(t) < 1$  para todos  $t$
- o equilíbrio livre de doença é instável:  $R_0 > 1$  com  $R_0$  definido como no presente artigo.

Além disso, a reprodutibilidade geralmente não é a média de tempo de  $R_0(t)$  (exceto exceção, no caso em que  $K(t, x) = a(t) e^{-bx}$  estudado na seção 5.1.1). Do ponto de vista biológico, a capacidade de invasão de um patógeno em um ambiente sazonalmente variável obviamente depende da data de introdução do patógeno durante o ano. Como a invasão é completamente determinada pela reprodutibilidade em modelos determinísticos, diferentemente dos modelos estocásticos, isso dá a impressão de que os modelos determinísticos são simplesmente inadequados para discutir a invasão de acordo com a data de introdução do patógeno.

## Cálculo auxiliar

A partir da definição (9) de  $G(x)$  e assumindo (10), mostramos (11) por indução. Obviamente, geralmente não perdemos assumindo que  $a_j = 1 \forall j$ . Para  $n = 2$ , um cálculo simples mostra que

$$G(x) = \int_0^x e^{-\lambda_1 x_1 - \lambda_2 (x - x_1)} dx_1 = \frac{e^{-\lambda_1 x}}{\lambda_2 - \lambda_1} + \frac{e^{-\lambda_2 x}}{\lambda_1 - \lambda_2}.$$

Suponha que (11) seja verdadeiro para um certo número inteiro  $n$ . Nós temos então

$$\begin{aligned} G(x) &= \int_{\sigma_x^{n+1}} e^{-\lambda_1 x_1 - \dots - \lambda_n x_n - \lambda_{n+1} x_{n+1}} d\sigma_x^{n+1} \\ &= \int_0^x \left( \int_{\sigma_{x-x_{n+1}}^n} e^{-\lambda_1 x_1 - \dots - \lambda_n x_n} d\sigma_{x-x_{n+1}}^n \right) e^{-\lambda_{n+1} x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \int_0^x \left( \sum_{\substack{j=1 \\ k \neq j}}^n \frac{e^{-\lambda_j (x - x_{n+1})}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} \right) e^{-\lambda_{n+1} x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq n}}^n \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} \int_0^x e^{(\lambda_j - \lambda_{n+1}) x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq n+1}}^n \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} + e^{-\lambda_{n+1} x} \sum_{j=1}^n \frac{1}{(\lambda_j - \lambda_{n+1}) \prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n}} (\lambda_k - \lambda_j)}. \end{aligned}$$

A segunda soma da última linha é a decomposição em elementos simples da seguinte fração racional

$$\frac{1}{\prod_{1 \leq j \leq n} (\lambda_j - \lambda_{n+1})}.$$

Então nós temos

$$G(x) = \sum_{j=1}^{n+1} \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n+1}} (\lambda_k - \lambda_j)},$$

e a fórmula (11) é verdadeira para  $n + 1$ .

## Referências bibliográficas

- Altizer, S., Dobson, A., Hosseini, P., Hudson, P., Pascual, M., Rohani, P., 2006. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecology Letters* 9, 467–484.
- Anderson, R. M., May, R. M., 1991. *Infectious Diseases of Humans, Dynamics and Control*. Oxford University Press.
- Anita, S., Iannelli, M., Kim, M. Y., Park E. J., 1998. Optimal harvesting for periodic age–dependent population dynamics. *SIAM J. Appl. Math.* 58, 1648–1666.
- Aron, J. L., Schwartz, I. B., 1984. Seasonality and period–doubling bifurcations in an epidemic model. *J. Theor. Biol.* 110, 665–679.
- Bacaër, N., Guernaoui, S., 2006. The epidemic threshold of vector–borne diseases with seasonality–The case of cutaneous leishmaniasis in Chichaoua, Morocco. *J. Math. Biol.* 53, 421–436.
- Bailey, N. T. J., 1982. *The Biomathematics of Malaria*. Charles Griffin & Company, Londres.
- Bartlett M. S., 1960. *Stochastic Population Models in Ecology and Epidemiology*. Methuen, Londres.
- chikungunya.net. [www.chikungunya.net/faq/faq.htm](http://www.chikungunya.net/faq/faq.htm)
- Coale A. J., 1972. *The Growth and Structure of Human Populations – A Mathematical Investigation*. Princeton University Press.
- Codevso, C. T., 2001. Endemic and epidemic dynamics of cholera : the role of the aquatic reservoir. *BMC Infect. Dis.* 289, 2801–2810.
- Cohen–Tannoudji, C., Diu, B., Lalœ, F., 1986. *Mécanique quantique*, 3e édition. Hermann, Paris.
- Cooke, K. L., Kaplan, J. L., 1976. A periodicity threshold theorem for epidemics and population growth. *Math. Biosci.* 31, 87–104.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., 2000. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation*. Wiley, Chichester.
- Dietz, K., 1976. The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations. In : *Mathematical Modelling in Medicine*, Berger J., Bvocêhler W., Repges R., Tautu P. (Eds). Springer, Berlin, p. 1–15.
- Duhamel, G., Gombert, D., Paupy, C., Quatresous, I., 2006. Mission d’appui à la lutte contre l’épidémie de chikungunya à la Réunion. Inspection générale des affaires sociales, Paris. [www.invs.sante.fr/publications/2006/chikungunya\\_janvier\\_2006/chikungunya.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/chikungunya_janvier_2006/chikungunya.pdf).
- Grossman, Z., Gumowski, I., Dietz, K., 1977. The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations – Analytical approach. In : *Nonlinear Systems and Applications*, V. Lakshmikantham (Ed.), Academic Press, New York, p. 525–546.
- Grossman, Z., 1980. Oscillatory phenomena in a model of infectious diseases. *Theor. Popul. Biol.* 18, 204–243.
- Hale, J. K., 1980. *Ordinary Differential Equations*. Krieger, New York.
- Heesterbeek, J. A. P., Roberts, M. G., 1995a. Threshold quantities for helminth infections. *J. Math. Biol.* 33, 415–434.
- Heesterbeek, J. A. P., Roberts, M. G., 1995b. Threshold quantities for infectious diseases in periodic environments. *J. Biol. Syst.* 3, 779–787.
- Heesterbeek, J. A. P., 2002. A brief history of  $R_0$  and a recipe for its calculation. *Acta Biotheor.* 50, 189–204.
- Hochstadt, H., 1973. *Integral Equations*. Wiley, New York.
- Institut de Veille Sanitaire, [www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya](http://www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya).
- Jagers, P., Nerman, O., 1985. Branching processes in periodically varying environment. *Ann. Prob.* 13, 254–268.
- Kato, T., 1984. *Perturbation Theory for Linear Operators*, 2e édition. Springer, Berlin.
- Krasnoselskij, M. A., Lifshits, Je. A., Sobolev, A. V., 1980. *Positive Linear Systems : The Method of Positive Operators*. Heldermann, Berlin.
- Kuznetsov, Yu. A., Piccardi, C., 1994. Bifurcation analysis of periodic SEIR and SIR epidemic models. *J. Math. Biol.* 32, 109–121.
- Ma, J., Ma, Z., 2006. Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. *Math. Biosci. Eng.* 3, 161–172.
- Météo France, [www.ac-reunion.fr/pedagogie/cotamarq/temps/temperatures.html](http://www.ac-reunion.fr/pedagogie/cotamarq/temps/temperatures.html)
- Moneim, I. A., Greenhalgh, D., 2005. Use of a periodic vaccination strategy to control the spread of epidemics with seasonally varying contact rate. *Math. Biosci. Eng.* 2, 591–611.
- Nussbaum, R. D., 1977. Periodic solutions of some integral equations from the theory of epidemics. In : *Nonlinear Systems and Applications*, V. Lakshmikantham (éd.), Academic Press, New York, p. 235–257.
- Nussbaum, R. D., 1978. A periodicity threshold theorem for some nonlinear integral equations. *SIAM J. Math. Anal.* 9, 356–376.
- Pierre, V., Thiria, J., Rachou, E., Sissoko, D., Lassalle, C., Renault, P., 2005. Epidémie de dengue 1 à la Réunion en 2004. Journées de veille sanitaire 2005, Poster no. 13. [www.invs.sante.fr/publications/2005/jvs\\_2005/poster\\_13.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/jvs_2005/poster_13.pdf)
- Ross, R., 1911. *The Prevention of Malaria*, 2e édition. John Murray, Londres.
- Schaefer, H. H., 1974. *Banach Lattices and Positive Operators*. Springer, New York.
- Schwartz, I. B., Smith, H. L., 1983. Infinite subharmonic bifurcation in an SEIR epidemic model. *J. Math. Biol.* 18, 233–253.
- Smith, H. L., 1977. On periodic solutions of a delay integral equation modelling epidemics. *J. Math. Biol.* 4, 69–80.
- Thieme, H. R., 1984. Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J. Integral Equations* 7, 253–277.
- Williams, B. G., Dye, C., 1997. Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. *Math. Biosci.* 145, 77–88.