

# O limiar epidêmico de doenças transmitidas por vetores com sazonalidade

## O caso da leishmaniose cutânea em Chichaoua, no Marrocos

J. Math. Biol. 53 (2006) 421-436

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01285109>

Nicolas Bacaër

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

Souad Guernaoui

Laboratório de ecologia de animais terrestres  
Faculdade de Ciências Semlalia, BP 2390 Marrakech, Marrocos

### Sumário

A leishmaniose cutânea é uma doença transmitida por vetores transmitida aos seres humanos por flebotomíneos. Neste artigo, desenvolvemos um modelo matemático que leva em consideração a sazonalidade da população vetorial e a distribuição do período de latência entre infecção e sintomas em humanos. Os parâmetros são ajustados aos dados da província de Chichaoua, no Marrocos. Também propomos uma generalização da definição de reprodutibilidade ( $R_0$ ), adequado para ambientes periódicos. Para a epidemia de Chichaoua, estima-se que  $R_0 \simeq 1,94$ . O modelo sugere que a epidemia terminaria se a população de vetores fosse dividida por  $(R_0)^2 \simeq 3,76$ .

### 1. Introdução

A leishmaniose é um complexo de doenças vetoriais causadas por protozoários do gênero *Leishmania*. O parasita é transmitido aos seres humanos pelas picadas de flebotomíneos (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). A doença é endêmica em muitas regiões da África, América do Sul, América Central, sul da Europa, Ásia e Oriente Médio. A leishmaniose compreende quatro entidades principais do ponto de vista ecopidemiológico: leishmaniose visceral zoonótica ou antroponótica e leishmaniose cutânea zoonótica ou antroponótica. Em formas antroponóticas, os humanos são a única fonte de infecção para vetores de flebotomíneos; Nos ciclos de transmissão zoonótica, os animais são reservatórios que mantêm e espalham parasitas de *Leishmania*. Sobre todo ano 500 000 novos casos humanos de leishmaniose visceral e 1 a 1,5 milhões de casos de leishmaniose cutânea em todo o mundo (Desjeux, 2004). A leishmaniose visceral é fatal se não tratada. A leishmaniose cutânea geralmente cura por conta própria, mas pode deixar cicatrizes desfigurantes.

Segundo o Ministério da Saúde Pública marroquino (2001), a leishmaniose cutânea antroponótica por *Leishmania tropica* é uma doença emergente na província de Chichaoua: entre o início de 2000 e o final de 2004, 1877 casos foram oficialmente relatados. A Figura 1 mostra a evolução mensal do número de casos notificados na cidade de Imintanoute, que representa aproximadamente 80% dos casos na província, entre o início de 2001 e o final de 2004. Alguns casos (43 no total) já foram observados durante o ano de 2000, mas o relatório mensal detalhado não está disponível.

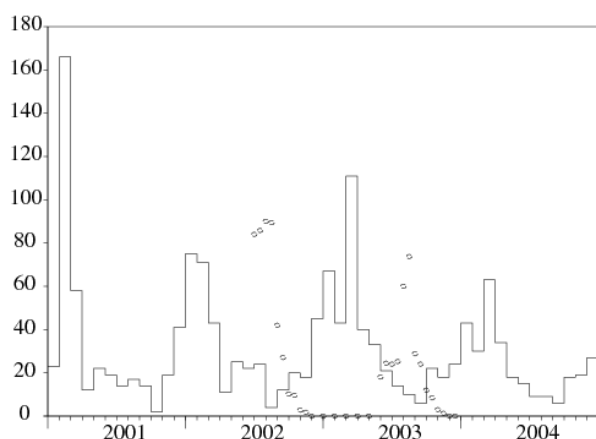


Figura 1. Eixo horizontal: tempo. Eixo vertical e curva da escada: número mensal de casos notificados de leishmaniose cutânea em Imintanoute, na província de Chichaoua, no Marrocos. Rondas (escala não significativa): evolução da população de *Phlebotomus sergenti*, o vetor provável (Guernaoui et al., 2005).

Um estudo de campo (Guernaoui et al., 2005) mostrou que os flebotomíneos da espécie *Phlebotomus sergenti* são responsáveis pela transmissão e que a transmissão é antroponótica: não foram detectados reservatórios de animais como cães epidemia particular. A Figura 1 também mostra estimativas populacionais de *Phlebotomus sergenti* obtidas com armadilhas uma ou duas vezes por mês, de junho de 2002 a dezembro de 2003 (tese de doutorado de S. Guernaoui). Observe que a população vetorial cai para zero entre dezembro e maio. Isso ocorre devido ao ciclo de vida particular dos flebotomíneos nessa região: durante esses meses, apenas os ovos e as larvas sobrevivem escondidos no solo. Quando a temperatura aumenta no início de cada verão, as larvas se transformam em adultos que voam. A metamorfose para quando a estação fria reaparece.

O objetivo deste trabalho é desenvolver um modelo matemático dessa epidemia, estimar determinados parâmetros do ciclo de transmissão e estimar o limiar epidemiológico, observado  $R_0$ , que mede o esforço necessário para interromper a epidemia. É interessante notar que este estudo em particular nos levou a uma nova definição geral de reprodutibilidade em um ambiente periódico.

(Bensalah et al., 1994; Burattini et al., 1998; Chaves e Hernandez, 2004; Hasibeder et al., 1992; Kerr et al., 1997; Rabinovich e Feliciangeli, 2004) já desenvolveram vários modelos matemáticos para leishmaniose. Somente (Bensalah et al., 1994) simula uma população vetorial flutuante, mas sem análise matemática e sem dados de campo.

Para o nosso modelo, insistimos em dois pontos. Primeiro, há flutuações sazonais muito acentuadas na população vetorial; os modelos mais simples são obtidos supondo que a população de vetores seja periódica com um período igual a um ano. Segundo, há um atraso de vários meses entre a infecção, que ocorre no verão ou outono, quando a população de vetores não é zero, e o aparecimento de casos sintomáticos, que são mais altos no inverno e na primavera. (veja a figura 1).

Os primeiros modelos matemáticos para doenças transmitidas por vetores remontam a Ronald Ross (1911), que estudou a malária. Nosso modelo é de certa forma uma extensão do "segundo" modelo de Ross, de acordo com o nome de Lotka (1923). A população de vetores é compartilhada entre vetores saudáveis e infectados. Os seres humanos são compartilhados entre saudáveis, infectados e imunes. Além disso, supõe-se que a população de vetores flutue periodicamente. (Anderson e maio de 1991, p. 404) estudou numericamente a influência da sazonalidade nas doenças transmitidas por vetores; (Heesterbeek e Roberts, 1995a e 1995b) e (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 148) fornecem resultados matemáticos em relação à teoria de Floquet para equações diferenciais periódicas. Nota em (Heesterbeek e Roberts, 1995b, §2. 3) que a definição do limiar epidêmico que supostamente substitui a reprodutibilidade, quando a população vetorial é periódica, é um pouco estranha: no caso específico em que a população vetorial é constante, é o raio espectral de uma matriz semelhante (no sentido da teoria das matrizes), mas não é igual à matriz da próxima geração. Além disso, este trabalho não contém um atraso entre infecção e sintomas em humanos, exceto um atraso distribuído exponencialmente. Vemos na Figura 1 que um atraso fixo daria um mau ajuste aos dados da epidemia de leishmaniose cutânea em Imintanoute, uma vez que a população de vetores não é zero nos seis meses do ano, mas ocorrem casos em todo o mundo do ano. Um atraso distribuído é necessário. Os primeiros modelos em epidemiologia com atraso distribuído remontam a Kermack e McKendrick (1927) e envolvem equações diferenciais parciais. Poucos estudos combinam esses atrasos distribuídos com uma influência periódica no contexto da epidemiologia: é o caso (Williams e Dye, 1997), mas a discussão se concentra principalmente nas distribuições exponenciais. Entretanto, vários trabalhos discutem distribuições gerais em outros domínios da dinâmica populacional: Coale (1972) utiliza a série de Fourier para estudar partos periódicos em modelos demográficos lineares em tempo contínuo; Thieme (1984) estuda as equações integrais de Volterra com núcleo periódico em uma estrutura abstrata com aplicação a populações de plantas; (Jagers e Nerman, 1985) estuda processos de ramificação em um ambiente periódico; (Anita et al., 1998) estuda a colheita ideal de uma população estruturada por idade com fertilidade periódica. Thieme (1984) fornece a justificativa teórica para o estudo do nosso modelo linearizado.

Em resumo, do ponto de vista geral da dinâmica populacional, nossa contribuição é tornar mais explícita a definição do limiar epidêmico para doenças transmitidas por vetores com uma população periódica de vetores. A definição parece nova mesmo no caso em que o período de incubação é distribuído exponencialmente, de modo que o modelo é reduzido a um sistema de equações diferenciais ordinárias. Além disso, damos um algoritmo para o cálculo de  $R_0$  no caso geral. Do ponto de vista da epidemiologia, nossa contribuição é estimar certos parâmetros na transmissão da leishmaniose cutânea durante uma epidemia no Marrocos: o tempo entre infecção e sintomas é estimado por uma distribuição gama média 6 mês e desvio padrão 1,5 meses; finalmente chegamos à estimativa  $R_0 \simeq 1,94$ . O modelo sugere que a epidemia terminaria se a população de vetores fosse dividida por  $(R_0)^2 \simeq 3,76$ .

O resumo do artigo é o seguinte. A seção 2 apresenta o sistema de equações diferenciais usadas para modelar a epidemia. A seção 3 analisa o modelo, em particular a estabilidade do estado sem infecção. A seção 4 apresenta uma simulação com parâmetros ajustados aos dados epidêmicos da cidade de Imintanoute. Em seguida, estimamos o limiar da epidemia  $R_0$  para esta epidemia em particular. A seção 5 apresenta uma definição geral de reprodutibilidade  $R_0$  em um ambiente periódico e discute seu vínculo com trabalhos anteriores.

## 2. O modelo

Are

- $s(t)$ : número de flebotomíneos saudáveis no momento  $t$ ;
- $i(t)$ : número de flebotomíneos infectados;
- $S(t)$ : número de humanos saudáveis;
- $I(t, \tau)$ : humanos infectados no tempo  $t$  estruturado pelo tempo  $\tau$  desde infecção;
- $R(t)$ : número de humanos imunizados.

Para simplificar o modelo, não levamos em consideração o período de tempo em que humanos ou vetores estão infectados, mas ainda não infecciosos. O grupo de humanos "imunes" contém pessoas cujos sintomas apareceram recentemente e foram cobertas com tecido para que não possam mais transmitir a doença, e pessoas cujas cicatrizes cicatrizaram e que estão imune. Os casos relatados são pessoas que entram estado  $R$ . Supõe-se que as cicatrizes sejam cobertas assim que aparecerem; é obviamente uma simplificação da situação real. O número total de humanos infectados é  $I(t) = \int_0^\infty I(t, \tau) d\tau$ . Vamos apresentar as notações

- $P = S(t) + I(t) + R(t)$ : população humana total;
- $p(t) = s(t) + i(t)$ : população total de flebotomíneos;
- $\Lambda(t)$ : taxa de emergência de flebotomíneos;
- $\mu$ : mortalidade por flebotomíneos;
- $\beta$ : frequência de picadas de flebotomíneos;
- $\alpha(\tau)$ : taxa de avanço da infecção da imunidade em humanos;
- $\gamma$ : taxa de perda de imunidade;
- $\pi$ : probabilidade de transmissão de leishmaniose cutânea de um flebotomíneo para um humano durante uma mordida;
- $\hat{\pi}$ : probabilidade de transmissão de leishmaniose cutânea de um ser humano para um flebotomíneo durante uma mordida.

O modelo consiste nas seguintes equações:

$$s'(t) = \Lambda(t) - \mu s(t) - \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P}, \quad (1)$$

$$i'(t) = \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu i(t),$$

$$S'(t) = -\beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t),$$

$$I(t, 0) = \beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau),$$

$$R'(t) = \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t), \quad (2)$$

com condições iniciais  $s(0)$ ,  $i(0)$ ,  $S(0)$ ,  $I(0, \tau)$  e  $R(0)$ . Note que  $p(t) = s(t) + i(t)$  verificar  $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$  e que  $P = S(t) + I(t) + R(t)$  é de fato constante. Se  $f(\tau)$  é a distribuição de probabilidade do tempo decorrido desde a infecção até os sintomas em humanos e se  $g(\tau)$  é a probabilidade de não ter desenvolvido sintomas  $\tau$  unidades de tempo após a infecção,

$$g(\tau) = 1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma = \exp\left(-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma\right). \quad (3)$$

Então  $\alpha(\tau) = f(\tau)/[1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma]$ .

### 3. Análise

Assumimos que  $\Lambda(t)$  é uma função periódica do período  $T$ . Então o sistema (1) - (2) tem uma solução periódica sem doença dada por  $s(t) = p(t)$ ,  $i(t) = 0$ ,  $S(t) = P$  e  $I(t) = R(t) = 0$  onde  $p(t)$  é a única solução periódica de  $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$ . Sua estabilidade é estudada linearizando o sistema. Nós temos

$$\tilde{i}'(t) = \beta \hat{\pi} p(t) \frac{\tilde{I}(t)}{P} - \mu \tilde{i}(t),$$

$$\tilde{I}(t, 0) = \beta \pi \tilde{i}(t), \quad \frac{\partial \tilde{I}}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \tilde{I}}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) \tilde{I}(t, \tau),$$

com a condição inicial  $\tilde{i}(0, \tau) = \tilde{i}_0(\tau)$  e  $\tilde{I}(0, \tau) = \tilde{I}_0(\tau)$ . Este sistema inclui uma equação diferencial ordinária linear e uma equação diferencial parcial linear. Para tornar a discussão mais simétrica, vamos apresentar  $\tilde{i}(t, \tau)$  onde  $\tau$  é o tempo desde a infecção nos flebotomíneos e o vetor da coluna  $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$ . Então

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial J}{\partial \tau}(t, \tau) &= \begin{pmatrix} -\mu & 0 \\ 0 & -\alpha(\tau) \end{pmatrix} J(t, \tau) \\ J(t, 0) &= \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \\ \beta \pi & 0 \end{pmatrix} \int_0^\infty J(t, \tau) d\tau, \end{aligned}$$

com  $J(0, \tau) = J_0(\tau) = (\tilde{i}_0(\tau), \tilde{I}_0(\tau))$ . Então

$$\begin{aligned} J(t, 0) &= \int_0^t \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu \tau} & 0 \end{pmatrix} J(t - \tau, 0) d\tau \\ &+ \int_t^\infty \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_{\tau-t}^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu t} & 0 \end{pmatrix} J_0(\tau - t) d\tau. \end{aligned}$$

Com a notação  $u(t) = J(t, 0)$ , a equação anterior tem a forma

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (4)$$

onde  $A(t, \tau)$  é  $T$ -periódico em  $t$  e  $\bar{u}(t)$  é uma determinada função. Observe que o coeficiente  $A_{i,j}(t, \tau)$  na linha  $i$  e a coluna  $j$  da matriz  $A(t, \tau)$  é a expectativa do número de indivíduos do tipo  $i$  (vetores são do tipo 1, seres humanos do tipo 2) que um tipo de indivíduo infectado  $j$  infecta por unidade de tempo no momento  $t$  se ele estava infectado no momento  $t - \tau$ .

Todas as funções contínuas  $T$ -periódico com valores em  $\mathbb{R}^2$  é anotado  $\mathcal{E}$ ; fornecido com a norma suprema, é um espaço de Banach. Thieme (1984) estudou o comportamento assintótico de equações como (4):  $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$  onde  $\lambda^*$  é um número real e  $v \in \mathcal{E}$  é uma função positiva, não identicamente zero e tal que

$$v(t) = \int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau. \quad (5)$$

Especificamente, há um número real único  $\lambda^*$  para o qual podemos encontrar  $v \in \mathcal{E}$  que é positivo e não identicamente zero (Thieme, 1984; Jagers e Nerman, 1985).

Vamos definir  $R_0$  como o raio espectral do operador linear que  $w \in \mathcal{E}$  combina função  $t \mapsto \int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau$  também em  $\mathcal{E}$ . Lembre-se de que o operador linear é positivo,  $R_0$  é caracterizada pela existência de  $w \in \mathcal{E}$  positivo e não idêntico a zero, como

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (6)$$

Então  $R_0$  possui as propriedades de um limiar epidêmico:  $\lambda^* > 0$  se  $R_0 > 1$  enquanto  $\lambda^* < 0$  se  $R_0 < 1$ .

De fato, para qualquer número real  $\lambda$ , vamos definir

$$\mathcal{A}_\lambda : \mathcal{E} \longrightarrow \mathcal{E}$$

$$v \longmapsto \left( t \mapsto \int_0^\infty e^{-\lambda\tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau \right).$$

O raio espectral de  $\mathcal{A}_\lambda$  é anotado  $R_\lambda$ . Observe que essa definição coincide bem quando  $\lambda = 0$  com o de  $R_0$ . Observe também que para tudo  $\lambda$ , o operador linear  $\mathcal{A}_\lambda$  é positivo. Além disso,  $\lambda_1 \leq \lambda_2$  implica que  $\mathcal{A}_{\lambda_1} \geq \mathcal{A}_{\lambda_2}$ . As propriedades do raio espectral implicam que a função  $\lambda \mapsto R_\lambda$  de  $\mathbb{R}$  em  $\mathbb{R}$  está diminuindo. Mas  $R_{\lambda^*} = 1$  de acordo com a equação (5). Então se  $R_0 > 1$  então  $\lambda^* > 0$ . E se  $R_0 < 1$  então  $\lambda^* < 0$ .

Observe que se  $p(t)$  é uma constante então  $A(t, \tau)$  não depende de  $t$ . Nesse caso, considere a função constante  $w(t)$  igual a um vetor próprio positivo da matriz positiva  $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$ . Nós vemos isso  $R_0$  é o raio espectral dessa matriz, chamada matriz de próxima geração (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 74). Mais especificamente, temos

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times \frac{p}{\mu} \int_0^\infty g(\tau) d\tau}, \quad (7)$$

onde vemos o produto do número médio de humanos infectados com um flebotomíneo infectado  $\frac{\beta\pi}{\mu}$  com o número médio de flebotomíneos infectados por um ser humano infectado  $\frac{\beta\pi p}{P} \int_0^\infty g(\tau) d\tau$ .

Se  $p(t)$  não é constante, mas  $T$ -periódico, vamos escrever  $w = (w_1, w_2)$ . Então (6) está escrito

$$\frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \int_0^\infty g(\tau) w_2(t - \tau) d\tau = R_0 w_1(t)$$

$$\beta \pi \int_0^\infty e^{-\mu\tau} w_1(t - \tau) d\tau = R_0 w_2(t).$$

Vamos inserir a segunda equação na primeira. Podemos ver que se  $r_0$  é tal que existe uma função  $T$ -periódico positivo e não identicamente zero  $w_1(t)$  quem verifica

$$p(t) \int_0^\infty g(\tau) \int_0^\infty e^{-\mu\sigma} w_1(t - \tau - \sigma) d\sigma d\tau = r_0 w_1(t), \quad (8)$$

tão

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times r_0}. \quad (9)$$

A fórmula (9) generaliza a fórmula clássica (7) para doenças vetoriais com uma população vetorial sazonal periódica. Note que  $r_0$  é uma função complicada de  $p(t)$ ,  $g(x)$  e  $\mu$ . Obviamente,  $r_0$  é uma função decrescente de  $\mu$ . Caso contrário  $p(t)$  é substituído por  $\varepsilon p(t)$  então  $r_0$  é substituído por  $\varepsilon r_0$ . Portanto, a conclusão clássica de que a doença vetorial pode ser erradicada se a população vetorial for dividida por  $(R_0)^2$ , válido a priori apenas para uma população constante de vetores, permanece verdadeiro se a população de vetores for periódica, desde que a definição de  $R_0$  apresentado acima.

Para evitar qualquer confusão, lembre-se de que alguns autores chamam  $R_0$  o que aqui é  $(R_0)^2$ . (Heesterbeek e Roberts, 1995b, § 2.1) discute brevemente esse ponto.

## 4. Simulação e estimativa de $R_0$

Vamos estimar os parâmetros do modelo. A população total de Imintanoute é de cerca de 5 000 habitantes. No entanto, certas partes da cidade são mais afetadas do que outras, porque os flebotomíneos preferem locais onde podem pôr seus ovos, por exemplo, perto de lixões. Existe apenas um grupo homogêneo em nosso modelo. Uma maneira de lidar com esse problema é considerar que a população  $P$ , inicialmente saudável, é desconhecida, mas com a restrição  $P \leq 5 000$ , e deve ser determinado ao ajustar a curva epidêmica aos dados.

Expectativa de vida  $1/\mu$  de um flebotomino adulto é, de acordo com o conhecimento atual, cerca de 10 dias. Então nós escolhemos  $\mu = 3$  por mês.

Os dados da Figura 1 mostram as flutuações sazonais da população vetorial dentro de uma constante multiplicativa entre junho de 2002 e dezembro de 2003. Tomamos como base para a população periódica do nosso modelo os dados entre janeiro e dezembro de 2003. É claro que a população de vetores não era estritamente a mesma entre junho e dezembro de 2002 e entre junho e dezembro de 2003, uma vez que a temperatura média mensal, por exemplo, pode ser um pouco diferente de um ano para outro. Vamos definir

- $p_{\max}$  : o número máximo de flebotomíneos em um ano,
- $\bar{p}(t) = p(t)/p_{\max}$ ,
- $\bar{\Lambda}(t) = \Lambda(t)/p_{\max}$ ,
- $\bar{s}(t) = s(t)/p_{\max}$ ,
- $\bar{i}(t) = i(t)/p_{\max}$ .

Assumimos que a taxa de emergência por mês de moscas da areia  $\bar{\Lambda}(t)$  é uma função de escada, sendo a largura dos degraus igual ao tempo entre duas observações da população de flebotomíneos. Você pode ajustar facilmente as alturas dos degraus para que  $\bar{p}(t)$  dado por  $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$  coincide com os dados (ver Figura 2a e Figura 2b). Mais especificamente, se  $\theta_k < \theta_{k+1}$  são dois momentos sucessivos de observação, então

$$\bar{\Lambda}(t) = \bar{\Lambda}_k = \mu \frac{\exp(\mu \theta_{k+1}) \bar{p}(\theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k) \bar{p}(\theta_k)}{\exp(\mu \theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k)} \quad (10)$$

no intervalo  $(\theta_k, \theta_{k+1})$ . Essa opção acaba sendo compatível com os dados no sentido em que encontramos  $\bar{\Lambda} \geq 0$  em cada intervalo, exceto, é claro, no último intervalo no final da estação de transmissão, para o qual  $\bar{p}(\theta_k) > 0$  e  $\bar{p}(\theta_{k+1}) = 0$  e pela qual levamos  $\bar{\Lambda}(t) = 0$ .

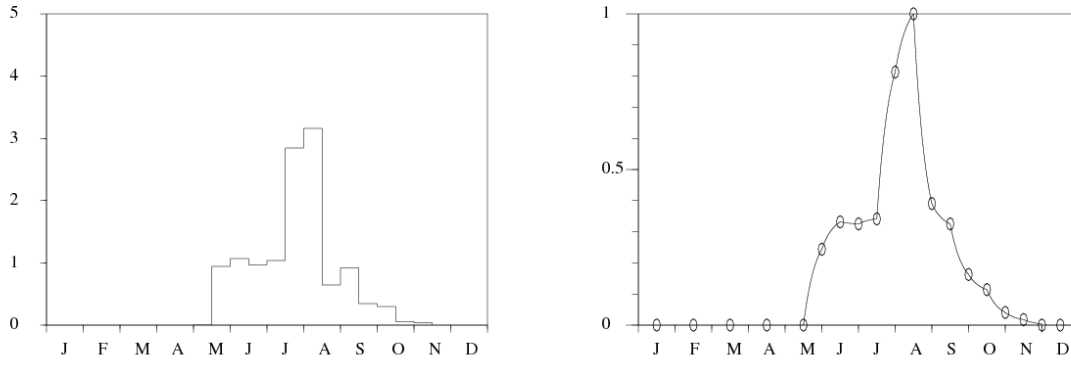


Figura 2. (a): taxa de emergência de flebotomíneos  $\bar{\Lambda}(t)$ . b): população de flebotomíneos  $\bar{p}(t)$ . A linha é calculada usando  $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ . Os pontos representam os dados de (Guernaoui et al., 2005).

Suponha que  $t = 0$ , digamos, no início de 2000, um ser humano importa a infecção para a população saudável. No momento, a população vetorial é zero. A condição inicial é:  $s(0) = 0, i(0) = 0, S(0) = P - 1, I(0, \tau) = \delta_{\tau=0}$  (Massa de Dirac a  $\tau = 0$ ) e  $R(0) = 0$ .

Determinar  $\alpha(\tau)$ . Assumimos que a distribuição de probabilidade  $f(\tau)$  do tempo entre infecção e sintomas em humanos é uma distribuição gama:

$$f(\tau) = a^\nu \tau^{\nu-1} e^{-a\tau} / \Gamma(\nu).$$

Para cálculos numéricos, observe que

$$\alpha(\tau) = \frac{f(\tau)}{1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma} \simeq -\frac{f'(\tau)}{f(\tau)} = a - \frac{\nu - 1}{\tau}$$

se  $\tau \rightarrow +\infty$ .

Considere o sistema (1) - (2). Divida as duas primeiras equações por  $p_{\max}$ . Nós vemos isso

$$\bar{s}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{s}(t) - \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P}, \quad \bar{i}'(t) = \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P} - \mu \bar{i}(t), \quad (11)$$

$$S'(t) = -\beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t),$$

$$I(t, 0) = \beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau),$$

$$R'(t) = \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t). \quad (12)$$

$\bar{\Lambda}(t)$  e  $\mu$  são conhecidos. Os únicos parâmetros desconhecidos são:  $P$ , o produto  $\beta \hat{\pi}$ , o produto  $\beta \pi p_{\max}$ ,  $\gamma$  e os dois parâmetros  $a$  e  $\nu$  quem define  $\alpha(\tau)$ . Lembre-se de que, para a distribuição Gamma,  $\nu/a$  é a média e  $\sqrt{\nu}/a$  desvio padrão.

O sistema (11) - (12) foi simulado com diferentes valores de parâmetros. Obtemos um bom ajuste ao número de casos relatados todos os meses entre janeiro de 2001 e dezembro de 2004, ou seja, aos dados da Figura 1, com  $P = 800$ ,  $\beta \hat{\pi} = 1,1$  por mês  $\beta \pi p_{\max} = 16\ 230$  por mês  $1/\gamma = 1,2$  ano  $\nu/a = 6$  meses e  $\sqrt{\nu}/a = 1,5$  meses (veja a Figura 3).

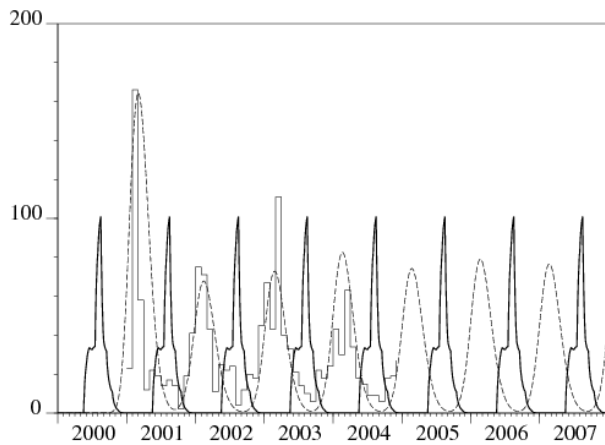


Figura 3. Número mensal de novos casos de leishmaniose cutânea calculados com o modelo (linha pontilhada) e número de casos notificados (função de escada). Também mostramos a população de flebotomíneos (em escala arrojada e arbitrária).

Usando esses valores de parâmetro, podemos calcular numericamente  $R_0$ , definido na seção anterior. Primeiro, para simplificar a equação (8), usamos a mudança da variável  $\theta = \tau + \sigma$  para conseguir

$$p(t) \int_0^\infty g(\tau) e^{\mu\tau} \int_\tau^\infty e^{-\mu\theta} w_1(t - \theta) d\theta d\tau = r_0 w_1(t).$$

Integramos por partes e notamos que o termo integrado desaparece. Chegamos a

$$p(t) \int_0^\infty h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau = r_0 w_1(t), \quad (13)$$

onde colocamos

$$h(\tau) = e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} g(\sigma) d\sigma. \quad (14)$$

Desde  $w_1(t)$  é  $T$ periódico, vemos que

$$\begin{aligned} \int_0^\infty h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau &= \int_{-\infty}^t h(t - \theta) w_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t h(t - \theta) w_1(t - \theta) d\theta + \sum_{n=0}^\infty \int_0^T h(t + (n+1)T - \theta) w_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t H(t - \theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t - \theta + T) w_1(\theta) d\theta, \end{aligned}$$

onde colocamos

$$H(\tau) = \sum_{n=0}^\infty h(\tau + nT). \quad (15)$$

Portanto, o problema do autovalor (13) é equivalente a

$$p(t) \left\{ \int_0^t H(t - \theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t - \theta + T) w_1(\theta) d\theta \right\} = r_0 w_1(t),$$

que pode ser facilmente abordado, pois envolve apenas os valores de  $w_1(t)$  no intervalo  $(0, T)$ . De fato, vamos pegar um número inteiro  $N$  que é grande. Vamos dar  $t_i = (i-1)T/N$  para  $i = 1 \dots N$ . Vamos definir  $\bar{\rho}_0$ , o raio espectral do problema do valor próprio da matriz

$$\bar{p}(t_i) \frac{T}{N} \left\{ \sum_{j=1}^{i-1} H(t_i - t_j) W_j + \sum_{j=i}^N H(t_i - t_j + T) W_j \right\} = \bar{\rho}_0 W_i, \quad (16)$$

que é da forma  $\mathcal{A}W = \bar{\rho}_0 W$  onde  $\mathcal{A}$  é uma matriz de tamanho  $N \times N$  com coeficientes positivos ou zero e  $W = (W_1, \dots, W_N)$ . Vamos considerar a relação (9) entre  $R_0$  e  $r_0$ . Concluimos que

$$\sqrt{(\beta \hat{\pi}) \times (\beta \pi p_{\max}) \times \bar{\rho}_0 / P} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} R_0.$$

Os resultados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Estimativa  $R_0$ .  $N$  é o número de pontos que discretizam o intervalo  $(0, T)$ , o que representa um ano.

$N$	25	50	100	200	400
$R_0$	1,901	1,926	1,938	1,940	1,940

Na prática, calculamos os termos de (16) a partir do seguinte material:

- Para a população vetorial padrão  $\bar{p}(t_i)$ , a equação  $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$  e a suposição de que  $\bar{\Lambda}(t)$  é uma função de escada dada pela fórmula (10) implica que  $\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i - \theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k / \mu] + \bar{\Lambda}_k / \mu$  se  $\theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}$ . Lembre-se disso  $\bar{p}(t)$  é mostrado na Figura 2 (b).
- Para a função  $H(\tau)$ , a soma (15) é truncada, mantendo apenas os dois primeiros termos. Tomar mais de dois termos na soma não altera nenhum dos números da Tabela 1. Para a função  $h(\tau)$ , que é usado para calcular  $H(\tau)$ , usamos as equações (3) e (14) e uma integração por partes para obter a forma mais prática  $h(\tau) = [e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} f(\sigma) d\sigma + 1 - e^{-\mu\tau} - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma] / \mu$ .
- O raio espectral  $\bar{\rho}_0$  é calculado usando o software de matemática digital, como o Scilab ([www.scilab.org](http://www.scilab.org)).

Finalmente, parece que  $R_0 \simeq 1,94$ . Poderíamos parar a epidemia se a população de vetores fosse reduzida por um fator  $(R_0)^2 \simeq 3,76$ . Verificamos numericamente que uma simulação do sistema (11) - (12) de equações diferenciais parciais com o produto  $\beta \pi p_{\max}$  dividido por 3,7 ainda dá uma epidemia, enquanto não há epidemia se este produto é dividido por 3,9. Se, em vez de usar o método um pouco complicado desta seção, tivéssemos usado como fórmula aproximada (7) com o símbolo  $\rho$  substituído pela média de  $p(t)$  fluando, teríamos obtido  $R_0 \simeq 2,76$ , que superestima o esforço necessário para interromper a epidemia.

Atualmente, não existe medicamento ou vacina profilática que possa ser usada para prevenir a leishmaniose. Sites de eclosão de flebotomíneos são geralmente desconhecidos. Os esforços de controle que se concentram apenas em estágios imaturos geralmente não são viáveis (Feliciageli, 2004). O controle da leishmaniose repousa, portanto, nas medidas tomadas para reduzir a densidade dos flebotomíneos. Uma redução como essa pode ser alcançada usando inseticidas. Mas a província de Chichaoua é uma região rural pobre e essa solução provavelmente exige muito dinheiro e esforço em comparação com os recursos locais. Não obstante, sua posição geográfica, a meio caminho entre duas importantes áreas turísticas de Marrocos, Marrakech e Agadir, certamente justificaria uma intervenção desse mesmo tipo de

## 5. Generalização e outras aplicações possíveis

A definição de reprodutibilidade  $R_0$  apresentado neste trabalho é generalizado da seguinte forma. Assumimos que  $A(t, \tau)$  é uma função de matriz de tamanho  $n \times n$  com coeficientes positivos ou nulos e contínuos.  $A_{i,j}(t, \tau)$  representa a expectativa do número de indivíduos do tipo  $i$  infectado por unidade de tempo no momento  $t$  por um indivíduo do tipo  $j$  infectado no momento  $t - \tau$ . Assumimos que  $A(t + T, \tau) = A(t, \tau)$  por tudo  $\tau$  e que  $\int_0^\infty A(t, \tau) d\tau < +\infty$  por tudo  $t$ . Com hipóteses de positividade adequadas para a função da matriz  $A(t, \tau)$ , existe um único número real  $R_0$  tal que exista uma função vetorial positiva, não idêntica a zero, contínua e  $T$ -periódico  $w(t)$  como

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t).$$

Além disso, se  $\bar{u}(t)$  é uma dada função vetorial e  $u(t)$  como

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (17)$$

tão  $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$  se  $t \rightarrow +\infty$  onde  $v(t)$  é uma função vetorial positiva e  $T$ -periódico como

$$\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau = v(t). \quad (18)$$

Finalmente,  $\lambda^* > 0$  se  $R_0 > 1$  e  $\lambda^* < 0$  se  $R_0 < 1$ . Essa definição de  $R_0$  também pode ser usado em outros campos da dinâmica populacional, por exemplo, demografia, em que o verbo "dar à luz" substitui o verbo "infectar".

Se  $A(t, \tau)$  não depende de  $t$ , isto é, se  $A(t, \tau) = A(\tau)$ , então vemos tomando por  $w(t)$  um autovetor da matriz  $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$  que  $R_0$  é o raio espectral dessa matriz. Além disso,  $\lambda^*$  é o único número real para o qual o raio espectral da matriz  $\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(\tau) d\tau$  é igual a 1. Qualquer vetor próprio desta matriz associado ao valor próprio 1 pode ser escolhido para  $v(t)$ , para que verifique (18).

Há outro caso especial em que a reprodutibilidade  $R_0$  facilmente calculado, ou seja, o caso em que  $n = 1$  e

$$A(t, \tau) = p(t) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} \quad (19)$$

com funções  $p(t)$  e  $\phi(t)$  quem são  $T$ -periódico. De fato, o problema do autovalor está escrito

$$p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (20)$$

Ao derivar essa equação e integrar por partes, obtemos

$$\begin{aligned} R_0 w'(t) &= p'(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w'(t - \tau) d\tau \\ &\quad + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t - \tau) - \phi(t)] w(t - \tau) d\tau \\ &= p'(t) \frac{R_0 w(t)}{p(t)} - p(t) \int_0^\infty \phi(t - \tau) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau \\ &\quad - p(t) \left[ e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) \right]_0^\infty \\ &\quad + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t - \tau) - \phi(t)] w(t - \tau) d\tau \\ &= \frac{p'(t)}{p(t)} R_0 w(t) - \phi(t) R_0 w(t) + p(t) w(t) \end{aligned}$$

Esta equação também está escrita

$$\frac{w'(t)}{w(t)} = \frac{p'(t)}{p(t)} - \phi(t) + \frac{p(t)}{R_0},$$

o que se encaixa

$$w(t) = K p(t) e^{-\int_0^t \phi(\tau) d\tau + \frac{1}{R_0} \int_0^t p(\tau) d\tau}, \quad (21)$$

onde  $K$  é uma constante positiva. A função  $w(t)$  assim obtido é  $T$ -periódico se  $w(t + T) = w(t)$  por tudo  $t$ . Mas as funções  $p(t)$  e  $\phi(t)$  são  $T$ -periódico. A condição é verificada se e somente se

$$R_0 = \frac{\int_0^T p(\tau) d\tau}{\int_0^T \phi(\tau) d\tau}. \quad (22)$$

Por outro lado, a função  $w(t)$  dado por (21) com  $R_0$  dado por (22) verifica a equação (20). A fórmula (22) aparece em (Ma e Ma, 2006, § 3.1) para um modelo epidêmico de SIR com taxa de contato periódica e mortalidade; a análise de sua estabilidade linear assume a forma (17) com  $A(t, \tau)$  do formulário (19). Mas os autores hesitam em chamar  $R_0$  do lado direito de (22), eles chamam de  $\mathcal{R}$ , porque eles não têm uma definição geral de  $R_0$ . Essa expressão aparece apenas no final de sua análise.

O mesmo cálculo (derivação, integração por partes, etc.) a partir de (18) mostra que

$$v(t) = K p(t) e^{-\lambda^* t - \int_0^t \phi(\tau) d\tau + \int_0^t p(\tau) d\tau}.$$

Esta função é  $T$ -periódico se e somente se

$$\lambda^* = \frac{1}{T} \int_0^T p(\tau) d\tau - \frac{1}{T} \int_0^T \phi(\tau) d\tau. \quad (23)$$

O limiar da epidemia ( $R_0 > 1$  onde  $\lambda^* > 0$ ) neste caso, depende apenas dos valores médios de  $p(t)$  e de  $\phi(t)$ . No caso ainda mais particular em que  $\phi(t)$  é constante, a fórmula (23) é o resultado "demonstrado" em (Williams e Dye, 1997), utilizando séries de Fourier e séries divergentes!

Também devemos mencionar que a estabilidade linear do modelo epidêmico SEIR com uma taxa de contato periódica (Ma e Ma, 2006, § 2) pode ser colocada na forma (17) com uma matriz  $A(t, \tau)$  de tamanho  $2 \times 2$  semelhante ao da Seção 3. Como neste artigo, não se pode esperar uma fórmula explícita para  $R_0$  mas estimativas numéricas são possíveis.

Do ponto de vista da aplicação, a definição de  $R_0$  que propomos poderia ser usado para estimar o risco de doenças transmitidas por vetores que aparecem em áreas não infectadas anteriormente, desde que haja informações suficientes sobre a população de vetores e a doença. Tornou-se um assunto muito popular em epidemiologia porque muitas pessoas pensam que o clima está esquentando e que doenças tropicais do "Sul" podem aparecer ou reaparecer no "Norte". É feita menção, em particular, ao projeto EDEN, "*Doenças Emergentes em um Meio Ambiente Europeu em Mudança*" (www.eden-fp6project.net).

## Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. A. Laamrani Elidrissi (Departamento de Doenças Parasitárias, Ministério da Saúde Pública, Rabat, Marrocos) pelos dados referentes aos casos relatados de leishmaniose cutânea. Parte deste trabalho foi realizado enquanto o primeiro autor visitava o Laboratório de Processos Estocásticos e Sistemas Dinâmicos da Universidade Cadi Ayyad, em Marrakech, Marrocos. Também agradecemos a um repórter anônimo por apontar as referências (Williams e Dye, 1997; Ma e Ma, 2006), que nos ajudaram na seção 5.

## Referências

- Anderson R. M., May R. M. (1991) *Infectious Diseases of Humans – Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford.
- 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.
- Ben Salah A., Smaoui H., Mbarki L., Anderson R. M., Ben Ismail R. (1994) Développement d'un modèle mathématique de la dynamique de transmission de la leishmaniose canine. *Archs. Inst. Pasteur Tunis* 71, 431–438.
- Burattini M. N., Coutinho F. A. B., Lopez L. F., Massad E. (1998) Modelling the dynamics of leishmaniasis considering human, animal host and vector populations. *J. Biol. Syst.* 6, 337–356.
- Chaves L. F., Hernandez M. J. (2004) Mathematical modelling of American Cutaneous Leishmaniasis : incidental hosts and threshold conditions for infection persistence. *Acta Tropica* 92, 245–252.
- Coale A. J. (1972) *The Growth and Structure of Human Populations – a Mathematical Investigation*. Princeton University Press, Princeton.
- Desjeux P. (2004) Leishmaniasis : current situation and new perspectives. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 27, 305–318.
- Diekmann O., Heesterbeek J. A. P. (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation*. Wiley, Chichester
- Feliciangeli M. D. (2004) Natural breeding places of phlebotomine sandflies. *Med. Vet. Entomol.* 18, 71–80.
- Guernaoui S., Boumezzough A., Pesson B., Pichon G. (2005) Entomological investigations in Chichaoua : an emerging epidemic focus of cutaneous leishmaniasis in Morocco. *J. Med. Entomol.* 42, 697–701.
- Hasibeder G., Dye C., Carpenter J. (1992) Mathematical modelling and theory for estimating the basic reproduction number of canine leishmaniasis. *Parasitology* 105, 43–53.
- 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.
- Jagers P., Nerman O. (1985) Branching processes in periodically varying environment. *Ann. Prob.* 13, 254–268.
- Kerr S. F., Grant W. E., Dronen Jr N. O. (1997) A simulation model of the infection cycle of *Leishmania mexicana* in *Neotoma micropus*. *Ecol. Modell.* 98, 187–197.
- Lotka A. J. (1923) Contribution to the analysis of malaria epidemiology. *Am. J. Hygiene* 3, 1–121.
- Kermack W. O., McKendrick A. G. (1927) A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. London – series A* 115, 700–721.
- Ma J., Ma Z. (2006) Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. *Math. Biosci. Eng.* 3, 161–172.
- Ministère de la Santé Publique du Maroc (2001) *Etat d'avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires*. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, Rabat.
- Rabinovich J. E., Feliciangeli M. D. (2004) Parameters of *Leishmania Braziliensis* transmission by indoor *Lutzomyia Ovallesi* in Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70, 373–382.
- Ross R. (1911) *The Prevention of Malaria*. John Murray, London.
- 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.