

# 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

## Sumário

O principal objetivo deste artigo é obter uma fórmula aproximada para reprodutibilidade  $R_0$  doença transmitida por vetores, se a população de vetores 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. Comparamos quatro métodos numéricos para o cálculo de  $R_0$  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 desacelerou (Figura 1a) por causa do inverno austral, que é mais frio e menos chuvoso (Figura 1b) e, portanto, menos favorável para a 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 acreditarem 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 esse 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. Naquela época, a epidemia havia se tornado objeto de controvérsia científica e política. Por que os epidemiologistas não foram capazes de prever a epidemia? Por que o Ministério da Saúde não lançou uma campanha de controle vetorial em larga escala com antecedência? Em julho de 2006, mais de 260 000 as pessoas pegaram a doença desde o início da epidemia, ou 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 o 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.

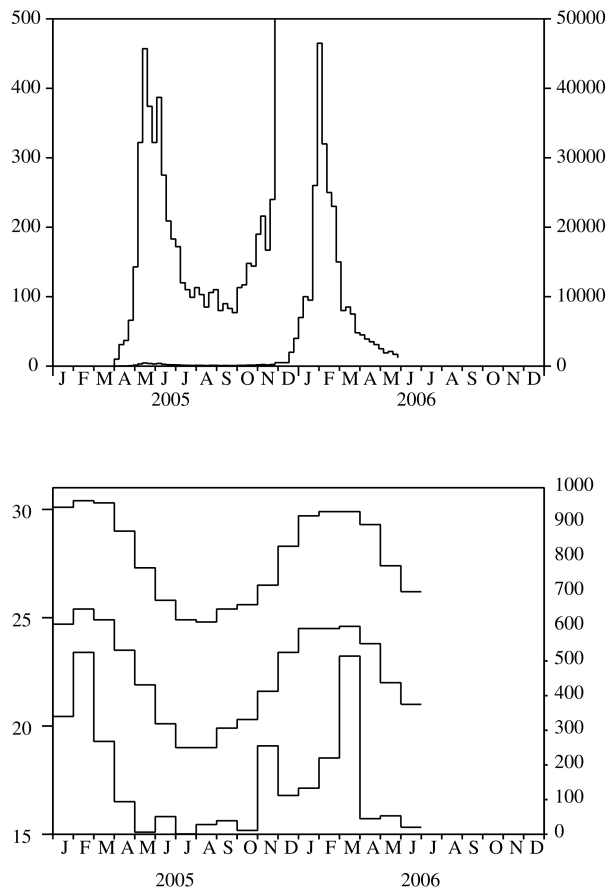


Figura 1. (a) Número estimado de novos casos por semana, plotados em duas escalas diferentes. No eixo vertical à esquerda, podemos ver claramente a curva epidêmica para o ano de 2005. No eixo vertical, à direita, podemos ver como ela evoluiu em 2006. Dados do Institute for Health Surveillance. b) Temperaturas 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  $R_0$ , vagamente definido como o número médio de casos secundários causados por um primeiro caso no início da epidemia. Se  $R_0 > 1$ , então a epidemia se desenvolve. Se  $R_0 < 1$ , então para. Após o trabalho de Ronald Ross (1911) sobre malária, a seguinte fórmula foi obtida para a reprodutibilidade no caso de doenças transmitidas por vetores:

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

onde  $\beta$  é a frequência com que os vetores mordem,  $q$  e  $q'$  são as probabilidades de transmissão do vetor para o humano e do humano para o vetor,  $p$  é a população vetorial,  $P$  é a população humana,  $1/\alpha$  é a duração média da infecção em humanos e  $1/\mu$  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. Portanto, se um sistema de vigilância pudesse rastrear alterações na densidade do vetor antes e durante uma epidemia, e se o valor numérico de  $R_0$  era conhecido de uma epidemia anterior ou estimado com a fórmula (1), seria de esperar que a epidemia parasse quando uma intervenção contra os vetores dividisse sua densidade por  $R_0$ . Porém, como atualmente nenhum sistema de monitoramento monitora a densidade do *Aedes albopictus* em Reunião, o método que acabamos de descrever não pode funcionar. Portanto, parece simplesmente impossível responder razoavelmente à questão de saber se a epidemia de chikungunya passará novamente pelo inverno.

Neste artigo, focamos na parte mais teórica do problema, a saber, a estimativa da reprodutibilidade  $R_0$ . Um aspecto marcante da epidemia de chikungunya é sua sazonalidade. Agora a fórmula (1) assume que a população  $p$  de vetores é constante ao longo do ano. Várias questões surgem: como definir reprodutibilidade se levarmos em conta 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, durante o surgimento de outras doenças transmitidas por vetores e, mais geralmente, para problemas de dinâmica populacional influenciados pela sazonalidade: epidemiologia (Altizer et al., 2006), ecologia, demografia, imunologia, 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  $R_0 = r_0^n$  onde  $n$  é o número de compartimentos infectados no 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. Na maior parte do artigo, estamos interessados no caso particular em que o núcleo do problema reduzido é da forma  $K(x, t) = f(t)G(x)$  onde  $f(t)$  é uma função periódica. Este caso já inclui muitos modelos de doenças transmitidas por vetores e transmitidas diretamente.

Na Seção 3, quatro métodos numéricos são apresentados para calcular a reprodutibilidade em problemas integrais de autovalor 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  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ ; combina a série de Fourier com um método de perturbação para  $\varepsilon$  pequeno. 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. Ela 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 por

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

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

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

onde  $\varepsilon$  é pequeno. Essa fórmula aparentemente nova 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 vetorial não parece muito irracional quando observamos as curvas de temperatura e precipitação em Reunião (Figura 1b): as duas só têm um máximo a cada ano por volta de fevereiro. Após estimar os parâmetros deste 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 precisamente conhecidos; A hipótese (2) é simplista. É um exercício para testar os diferentes métodos numéricos. É uma inspiração para desenvolver a teoria. É uma primeira tentativa de modelagem enquanto se 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 contexto de outros modelos matemáticos de doenças infecciosas com coeficientes periódicos, em particular no modelo SIR com uma 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 $R_0$

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

A ideia por trás da função  $K(t, x)$  é o de um modelo epidêmico com  $n$  compartimentos "infectados" ( $I_1, I_2, \dots, I_n$ ), que pode ser infeccioso ou latente. O coeficiente  $K_{i,j}(t, x)$  na linha  $i$  e a coluna  $j$  representa o número esperado de indivíduos no compartimento  $I_i$  que um indivíduo no compartimento  $I_j$  infecta no início de uma epidemia por unidade de tempo no tempo  $t$ , se estiver no compartimento  $I_j$  desde  $x$  unidades de tempo. Isso cobre o caso em que indivíduos no compartimento  $I_j$  infectar indivíduos que acabam no compartimento  $I_i$ , mas também o caso em que indivíduos no compartimento  $I_j$  basta trocar de compartimento para acabar  $I_i$ . A premissa de periodicidade em  $K(t, x)$  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 funcional  $\theta$ -periódico com valores em  $\mathbb{R}^n$ . Para ser mais preciso, notamos que, com as hipóteses de periodicidade sobre  $K(t, x)$  e  $v(t)$ , a equação (4) pode ser escrita

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

onde

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

Assumimos que  $\widehat{K}$  pertence ao espaço  $L^2((0, \theta) \times (0, \theta), \mathbb{R}^{n \times n})$ . Uma simples extensão do Teorema 7 de (Hochstadt, 1973, p. 51) mostra que  $\mathcal{K}$  é um operador linear compacto de  $L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$  em si mesmo. Como em (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 77), podemos citar  $\mathcal{K}$  "O operador linear de próxima geração", e  $K(t, x)$  o núcleo associado.  $Ser_0$  é o raio espectral de  $\mathcal{K}$ , definimos a reprodutibilidade  $R_0$  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  $R_0 = r_0^n$  que  $R_0 = r_0$ . Veja também (Bacaër e Guernaoui, 2006, §5) uma discussão sobre por que essa definição de  $R_0$  generaliza a definição usual sem sazonalidade com base na "matriz de próxima geração" (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 74).

O operador linear  $\mathcal{K}$  é positivo  $Ser_0 > 0$ , O teorema de Kerin e Rutman (veja o Teorema 9.2 em (Krasnosel'skij et al., 1980, p. 87)) mostra que  $r_0$  é um autovalor de  $\mathcal{K}$  e que existe uma função própria positiva  $v(t) \in L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$  associado a  $r_0$ . Estendendo  $v(t)$  periodicamente em  $\mathbb{R}$  podemos escrever

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

Encontramos (Krasnosel'skij et al., 1980) e (Schaefer, 1974, p. 377) condições que garantem 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  $K_{j+1,j}(t, x)$  para  $1 \leq j \leq n - 1$ .

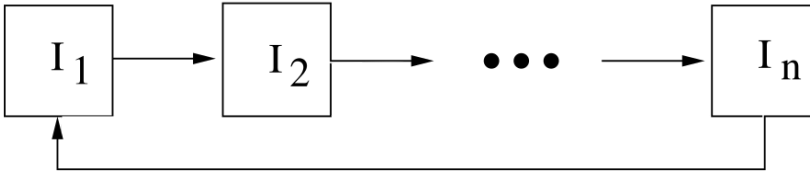


Figura 2. Compartimentos infectados em um modelo "cíclico".

Isso inclui, em particular, o caso unidimensional geral  $n = 1$  com um núcleo arbitrário  $K(t, x)$ . Se  $v(t) = (v_1(t), \dots, v_n(t))$ , o problema integral do autovalor (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. Porque  $R_0 = r_0^n$ , nós vemos isso

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

Uma propriedade importante deve ser observada: se um elemento diferente de zero  $K_{i,j}(t, x)$  é multiplicado por uma certa constante, então  $R_0$  também é multiplicado 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

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

onde  $\tilde{K}(t, x)$  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  $\sigma_x^n = \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n; x_1 + \dots + x_n = x, x_1 \geq 0, \dots, x_n \geq 0\}$ . Então reduzimos o problema integral  $n$ -valor tridimensional próprio (5) 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

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

onde

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

Observe que se  $n = 1$ , o núcleo é reduzido para  $K(t, x) = f(t) g_1(x)$  para que  $G(x) = g_1(x)$ . 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

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

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 $R_0$

#### 3.1 Discretização do problema de autovalor integral

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

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

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

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

onde  $\mathcal{V}_i$  é um vetor próprio. Então  $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$  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  $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$  por tudo  $1 \leq j \leq n$ , 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

Se  $\omega = 2\pi/\theta$ , considere a decomposição de Fourier da função periódica  $f(t)$  :

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

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

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

O  $c_j$  também são números complexos com  $c_{-j} = c_j^*$ . Substituímos (15) e (16) em (8):

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

onde

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

Segue-se de (9) que

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

Se  $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$  para  $1 \leq j \leq n$  então

$$G_j = \frac{a_1 \cdots a_n}{(b_1 + j\omega) \cdots (b_n + j\omega)} \quad (20)$$

para  $j \in \mathbb{Z}$ . A equação (17) pode ser escrita

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

Essa igualdade é verdadeira se e somente se

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

para  $j \in \mathbb{Z}$ . É um problema de autovalor para uma matriz infinita. Note que  $f_k \rightarrow 0$  e  $G_k \rightarrow 0$  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  $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$  se  $N \rightarrow +\infty$ .

### 3.3 Série de Fourier: o caso sinusoidal

Assumimos que

$$f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi), \quad (22)$$

onde  $0 \leq \varepsilon \leq 1$  e  $0 \leq \phi < 2\pi$ . Isso é chamado de função "sinusoidal". Para o problema do autovalor (8), um intervalo de tempo de  $f(t)$  não mude  $R_0$ . De fato, se  $R_0$  é o raio espectral associado ao  $f(t)$  com sua própria função  $v_1(t)$  então  $R_0$  ainda é o raio espectral associado ao  $\hat{f}(t) = f(t - h)$  com sua própria função  $\hat{v}_1(t) = v_1(t - h)$ . Para o cálculo de  $R_0$ , podemos, portanto, assumir que  $\phi = 0$  então

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

Obviamente, temos  $f_0 = 1$ ,  $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$  e  $f_k = 0$  para  $|k| > 1$ . O sistema (21) torna-se

$$\frac{\varepsilon}{2} G_{j-1} c_{j-1} + G_j c_j + \frac{\varepsilon}{2} G_{j+1} c_{j+1} = R_0 c_j \quad (23)$$

para  $j \in \mathbb{Z}$ . Porque  $G(x)$  é com valores reais, temos  $G_{-j} = G_j^*$ . Portanto, segue-se que a 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  $j < 0$ . Lembre-se disso  $c_{-1} = c_1^*$  e  $G_{-1} = G_1^*$ . O problema do autovalor (23) com  $j \in \mathbb{Z}$  é reduzido para

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

A função adequada  $v_1(t)$  pode ser normalizado para que  $c_0 = 1$ . É possível porque  $v_1(t)$  é estritamente positivo para que  $c_0 = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta v_1(t) dt > 0$ . 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 se espera que seja válido pelo menos para  $\varepsilon$  pequeno. Com  $c_0 = 1$ , note que  $c_{0,0} = 1$  e  $c_{0,k} = 0$  por tudo  $k \geq 1$ . Inserimos (25) na primeira equação de (24) e separamos os poderes de  $\varepsilon^k$ . Nós temos  $G_0 = \rho_0$  e

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

para  $k \geq 1$ . Da mesma forma, inserindo (25) na segunda equação de (24), chegamos a  $G_j c_{j,0} = \rho_0 c_{j,0}$  para  $j \geq 1$  e

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

para  $j \geq 1$  e  $k \geq 1$ . Para  $j \geq 1$ , segue-se que  $(G_0 - G_j) c_{j,0} = 0$ . Então  $c_{j,0} = 0$  porque  $G(x)$  é positivo e não identicamente zero, para que  $G_0 - G_j = \int_0^\infty (1 - e^{-j\omega x}) G(x) dx \neq 0$ . Porque

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

vemos com (26) e (27) que os coeficientes  $\rho_k$  e  $c_{j,k}$  para  $j \geq 1$  e  $k \geq 1$  são calculados recursivamente:

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

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

onde  $\Re(z)$  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  $c_{j,k}$  para  $j \geq 1$ . Esse algoritmo pode começar porque  $\rho_0$  e os coeficientes  $c_{j,0}$  são conhecidos. Usando (28) - (29), podemos ver facilmente que  $c_{j,k} = 0$  para  $j > k$  que  $\rho_k = 0$  para qualquer número inteiro ímpar  $k$  e que  $c_{j,k} = 0$  se  $j \geq 1$  é estranho enquanto  $k \geq 1$  é 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  $(c_{j,k})_{0 \leq j \leq \kappa+1, 0 \leq k \leq \kappa}$ . Vamos consertar  $\rho_0 = G_0$ ,  $c_{0,0} = 1$ ,  $c_{j,k} = 0$  para  $j > k$  na matriz e  $c_{0,k} = 0$  para  $1 \leq k \leq \kappa$ . O algoritmo funciona assim:

para  $k=1$  a  $\kappa$ ,  
 calcular  $\rho_k$  usando (28)  
 para  $j=1$  a  $k$ ,  
 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

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

para  $\varepsilon$  pequeno; é a correção de ordem mais baixa da reprodutibilidade quando variações sazonais de pequena amplitude são levadas em consideração. Vamos fazer alguns comentários adicionais:

- Notamos que

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

Então mude  $\varepsilon$  em  $-\varepsilon$  corresponde a uma diferença horária de  $f(t)$ . Portanto, de acordo com a observação feita no início da seção 3.3,  $R_0$  deve permanecer inalterado. Isso explica por que os coeficientes ímpares  $\rho_{2k+1}$  ( $k \geq 0$ ) no desenvolvimento serial de  $R_0$  são zero.

- A função sinusoidal (22) não é tão especial quanto parece à primeira vista. De fato, para qualquer função positiva  $\theta$ -periódico  $f(t)$  com, por exemplo, uma média igual a 1, os primeiros termos do desenvolvimento de Fourier são  $1 + f_1 \cos(\omega t) + f'_1 \sin(\omega t)$ , que pode assumir a forma  $1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$  com  $\varepsilon = \sqrt{(f_1)^2 + (f'_1)^2}$  e  $\phi = \arctan(f'_1/f_1)$ .
- Parece difícil determinar os raios de convergência de séries inteiras (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 isolado do "operador de próxima geração". (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  $\rho_k$  pois vamos dizer  $k \leq 20$  onde  $k \leq 50$ . Se a inspeção dos resultados sugerir que  $\rho_k$  tende a 0 quando  $k \rightarrow +\infty$ , então há uma boa chance de que o raio de convergência da série dando  $R_0$  é maior que ou igual a 1.
- O método formal de perturbação usado nesta seção pode ser visto do ponto de vista da teoria matemática geral desenvolvida por (Kato, 1984). Considere, por exemplo, o lado esquerdo de (8) com  $f(t)$  dado por (22) como um operador linear  $\mathcal{L}_\varepsilon$  no espaço Hilbert de funções reais  $\theta$ -periódico de quadrado integrável ao produto escalar usual  $\langle \psi_1, \psi_2 \rangle = \int_0^\theta \psi_1(t) \psi_2(t) dt$ . Considere o problema de autovalor não perturbado  $\mathcal{L}_0 \psi = \lambda \psi$ , quer dizer

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

Vamos procurar uma solução do formulário  $\psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_k e^{ki\omega t}$ . Nós achamos isso  $(\lambda - G_k) a_k = 0$  por tudo  $k$ . Portanto, os autovalores são dados por  $\lambda_k = G_k$  para  $k \in \mathbb{Z}$  e o espaço limpo associado ao  $\lambda_k$  é gerado por  $\psi_k(t) = e^{ki\omega t}$ . O  $\psi_k$  formar uma base. Considere a base dupla  $\hat{\psi}_k(t) = e^{-ki\omega t}/\theta$  ( $n \in \mathbb{Z}$ ), como  $\langle \psi_j, \hat{\psi}_k \rangle = 1$  para  $j = k$  e 0 para  $j \neq k$ . O operador linear  $\mathcal{L}_\varepsilon$  está na forma  $\mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{L}'$  onde

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

Estamos interessados na perturbação  $R_0 = \rho_0 + \varepsilon \rho_1 + \varepsilon^2 \rho_2 + \dots$  autovalor  $\lambda_0 = \rho_0 = G_0$ , cuja função própria associada  $\psi_0 = 1$  é positivo Utilizando as fórmulas dadas por (Kato, 1984, p. 81) em dimensão finita (essas fórmulas permanecem válidas

em dimensão infinita e são bem conhecidas na mecânica quântica (Cohen-Tannoudji et al., 1986, capítulo XI) quando os operadores são articulações automáticas), 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  $\theta$ -periódico. 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

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

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

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

com a condição inicial  $X(0) = 1_n$  (a matriz de identidade do tamanho  $n$ ). Então  $R_0$  é calculado combinando um método de dicotomia com software que resolve numericamente equações diferenciais comuns, como o Scilab.

## 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 de vetores periódicos. Vamos apresentar as seguintes anotações:  $S(t)$  é a população humana saudável,  $I(t)$  a população humana infectada,  $P = S(t) + I(t)$  a população humana total. Da mesma forma,  $s(t)$  é a população de vetores saudáveis,  $i(t)$  a população de vetores infectados e  $p(t) = s(t) + i(t)$  a população total de vetores. Além disso, os seguintes parâmetros são considerados:  $\alpha$  é a velocidade de cura dos 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, que é uma função  $\theta$ -periódico;  $\mu$  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  $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$ . Assumimos 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  $g_j(x)$  ( $(1 \leq j \leq 2)$ ) do formulário (10) e  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ . A fórmula (20) fornece

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

para  $j \in \mathbb{Z}$ . Finalmente (31) é da 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  $p$  vetor constante, mas com  $p$  substituído pela população vetorial média  $p_0$ . A correção relativa máxima devido ao segundo termo é  $\varepsilon^2/8$  e sempre tende a diminuir  $R_0$ . Portanto, é um pouco mais difícil para uma doença transmitida por vetores invadir uma população com flutuações.

Também lembramos duas propriedades fundamentais de  $R_0$  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  $p(t)$  de vetores é dividido uniformemente por  $R_0$  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 modelo a seguir parece ser adequado:

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

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

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

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

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

onde  $e(t)$  (respectivamente  $E(t)$ ) é a população de vetores infectados, mas não infecciosos (respectivamente humanos),  $1/\gamma$  (respectivamente  $1/\delta$ ) é o período médio de incubação em vetores (humanos, respectivamente) e  $R(t)$  é a população imune humana. 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 em Reunião. Como as flutuações da população vetorial são desconhecidas, assumimos a forma simples  $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$ , o que 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. Então o período  $\theta = \frac{2\pi}{\omega}$  tem um ano de idade e podemos tomar  $\phi = \frac{2\pi}{12}$ . A 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, um site por epidemiologistas dedicados à epidemia de chikungunya na 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

| parâmetro                       | 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 da reunião            | $P$        | 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 de 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 da Ilha da 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 pequeno antes desta data seja insignificante no modelo.

Os parâmetros  $p_0$  e  $\varepsilon$  para a população vetorial são desconhecidos e devem ser estimados usando a curva epidêmica (Figura 1). Vamos definir  $p_{\max} = p_0(1 + \varepsilon)$  e  $p_{\min} = p_0(1 - \varepsilon)$ . Usando um método rudimentar por 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 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  $\varepsilon = (p_{\max} - p_{\min})/(p_{\max} + p_{\min})$ . Digitalmente,  $\varepsilon \simeq 0,887$ . Podemos facilmente verificar se  $\lambda(t) = dp/dt + \mu p(t)$  fique positivo porque  $\varepsilon \leq 1/\sqrt{1 + (\omega/\mu)^2}$ .

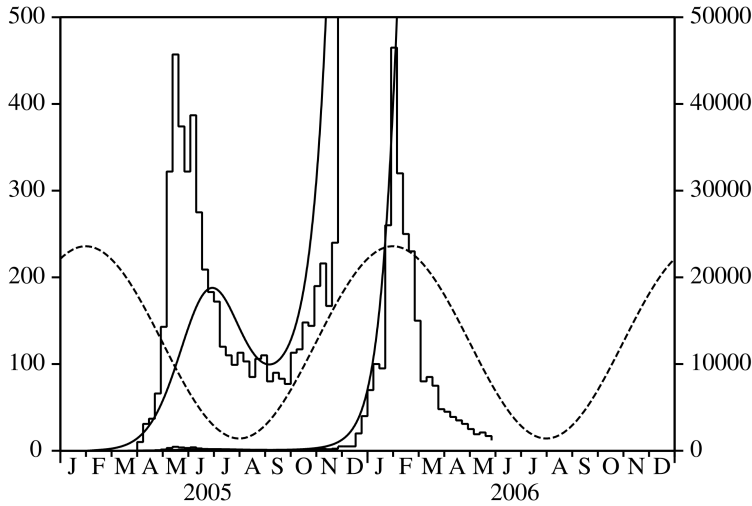


Figura 3. Estimativa de parâmetros  $p_0$  e  $\varepsilon$  ajustando a curva suave produzida pelo modelo à curva epidêmica antes do controle vetorial em larga escala de fevereiro de 2006. A curva pontilhada mostra a suposta variação da população vetorial (sem escala).

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). Então  $G(x)$  é dado por (11),  $\hat{G}(x)$  por (14) e  $G_k$  por (20).

Com os valores numéricos dos parâmetros como acima, obtemos  $R_0 \simeq 3,4$  usando qualquer um dos quatro métodos da seção 3. O programa pode ser baixado em

[www.ummiscio.ird.fr/perso/bacaer/chikungunya.sci](http://www.ummiscio.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  $f(t)$  por uma função de escada  $(f(t_k))_{1 \leq k \leq N}$ , o que não é uma boa aproximação para o caso específico em que  $f(t)$  é sinusoidal. O segundo método (seção 3.2) usa os coeficientes de Fourier  $f_k$  de  $f(t)$ , que em nosso caso particular são simplesmente  $f_0 = 1$ ,  $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$  e  $f_k = 0$  para  $|k| > 1$ . 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 disso  $\kappa$  é o número de termos que mantemos na expressão de  $R_0$  em séries de potências de  $\varepsilon$ . Podemos notar que a aproximação dada pela fórmula (1),  $\text{comp}$  substituído pela média  $p_0$  da população vetorial corresponde a  $\kappa = 0$  na mesa A diferença com o valor "exato" de  $R_0$  é de 14%. Se incluirmos o termo ordem  $\varepsilon^2$  como na fórmula (31), a diferença é reduzida para 2% mesmo que  $\varepsilon$  não é 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     | 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  $R_0$  para a epidemia de chikungunya não deve ser levada muito a sério, uma vez que os valores dos parâmetros são imprecisos e dada a simplicidade da hipótese (2). 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 populacionais do *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 forma

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

Então  $G(x) = g(x)$  como já observado na seção 2 e  $R_0$  pode ser abordado 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  $G(x) = a e^{-bx}$  e podemos verificar facilmente que  $G_0 = a/b$  e que o coeficiente de  $\varepsilon^2$  em (31) é cancelado, para que  $R_0 \simeq a/b$ . Com a mesma definição de  $R_0$  que a do presente artigo (Bacaër e Guernaoui, 2006, §5) mostrou a fórmula exata  $R_0 = a/b$  neste caso. É claro que esse "resultado" já é observado há muito tempo, pois o núcleo (46) aparece em conexão com a equação

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

que podemos resolver explicitamente e para os quais mostramos facilmente 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 definição, notei que  $R_0$  foi o tempo médio da função  $\mathcal{R}_0(t) = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))/b$  e acreditava que essa propriedade de média permanecia válida para modelos mais complicados; esse não é o caso.

Se o período infeccioso é uma constante  $\tau$  fixado como em (Cooke e Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978; Grossman, 1980);  $G(x) = a$  para  $x < \tau$  e  $G(x) = 0$  para  $x > \tau$ . Então  $G_0 = a \tau$ ,  $G_1 = a \frac{1 - e^{-i\omega\tau}}{i\omega}$  e (31) fornece

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

Esta fórmula mostra que, diferentemente do modelo da malária na Seção 4.1, a sazonalidade pode aumentar ou diminuir  $R_0$ , de acordo com o 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  $R_0 = 1 + o(\varepsilon^2)$  quando  $\tau = 1$ . Esperamos ter a fórmula exata  $R_0 = 1$  por tudo  $\varepsilon$  quando  $\tau = 1$ , desde que (Smith, 1977; Nussbaum, 1977) mostraram que existem soluções periódicas para o modelo completo de epidemia não-linear, se e somente se  $\tau > 1$ .

#### Modelos epidêmicos com $n = 2$

Considere um modelo epidêmico com dois compartimentos infectados que, uma vez linearizados próximo ao equilíbrio sem doença, assumem a forma

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

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 desse tipo 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  $b_1 = 50$  par année et  $b_2 = 4$  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, caixa 1) e (Ma e Ma, 2006, §4). Os valores numéricos usados por (Ma e Ma, 2006, §4) são:  $\omega = 1$ ,  $\varepsilon = 0,8$ ,  $a_1 = 0,3$ ,  $a_2 = 1$ ,  $b_1 = 0,3$  e  $b_2 = 0,99$  (unidades não especificadas). A simulação numérica mostrou que nenhuma epidemia pode ser estabelecida neste caso. Mas com  $\varepsilon = 0$ , os autores observaram que  $R_0 = \rho_0 = (a_1 a_2) / (b_1 b_2) = 1/0,99 > 1$ . 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  $R_0 \simeq 0,973 < 1$  para  $\varepsilon = 0,8$ . A fórmula aproximada (49) fornece  $R_0 \simeq 0,974$ .

Outro exemplo é o modelo de cólera com uma taxa de contato sinusoidal com água ou com uma taxa de contaminação sinusoidal com água (Codeço, 2001). Essa referência também considera o caso em que o coeficiente  $b_2$  representar 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 por uma fórmula simples depois de tomar a média dos coeficientes do sistema linearizado durante um período. Esta referência não fornece exemplo numérico. Mas se assumirmos que a taxa de contato é constante e que a taxa de vacinação é tal que a população suscetível 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  $\varepsilon$ . Portanto, o “palpite” parece errado.

### 5.3 O caso estocástico

Seria útil que a epidemia de chikungunya na Reunião tivesse uma estimativa da probabilidade de a epidemia desaparecer por causa do inverno, dado 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 transmitidas por vetores com sazonalidade são difíceis de analisar. Nesta seção, mostramos o vínculo entre a probabilidade de extinção no momento  $t$  e reprodutibilidade  $R_0$  usando um modelo epidêmico muito simples com sazonalidade.

Considere o processo de nascimento e morte com coeficientes  $a(t)$  e  $b(t)$  que são  $\theta$ -periódico:

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

e  $dW_0/dt = b(t)W_1(t)$ . Aqui  $W_k(t)$  é a probabilidade de ter  $k$  pessoas infectadas no momento  $t$ . Se  $Z$  pessoas infectadas ( $Z \geq 1$ ) são introduzidos ou presentes no tempo  $T$ , então  $W_Z(T) = 1$  e  $W_k(T) = 0$  para  $k \neq Z$ . A probabilidade  $W_0(t)$  a 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 se  $a(t)$  e  $b(t)$  não são periódicos:

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

Observe que a expectativa  $I(t)$  o número de pessoas infectadas no momento  $t$  é dado por

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

Como podemos adivinhar com esta equação diferencial, e como mostrado (Bacaër e Guernaoui, 2006, §5) para funções  $a(t)$  e  $b(t)$  periódicas, reprodutibilidade  $R_0$  definido na seção 2 é dado por

$$R_0 = \left( \int_0^\theta a(\tau) d\tau \right) / \left( \int_0^\theta b(\tau) d\tau \right).$$

Observe que se  $R_0 < 1$  então  $W_0(t) \rightarrow 1$  quando  $t \rightarrow +\infty$ : a epidemia está terminando. Se  $R_0 > 1$  então

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

e existe uma certa probabilidade de a epidemia persistir.

Então reprodutibilidade  $R_0$  também serve como um limiar entre, por um lado, a situação em que a epidemia morre com uma probabilidade igual a 1, seja qual for o momento inicial da introdução do primeiro caso infectado, e, por outro lado, a situação em que a epidemia 'extinta com uma probabilidade estritamente entre 0 e 1 e dependente do tempo inicial. Podemos esperar ter um fenômeno de limiar semelhante para modelos de doença estocástica de vetores com sazonalidade. Mas é necessário mais trabalho para verificar esse ponto.

Observe que esta seção evita a introdução de uma reprodutividade 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 o seguinte caso pode muito bem acontecer:  $R_0(t) < 1$  por tudo  $t$  mas o equilíbrio livre de doença é instável, ou seja  $R_0 > 1$  com  $R_0$  definido como no presente artigo. Além disso,  $R_0$  geralmente não é a média de tempo de "

$R_0(t)$  "(Com algumas exceções, como o 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 por  $R_0$  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.

## Apêndice

A partir da definição (9) de  $G(x)$  e assumindo (10), mostramos (11) por indução. Obviamente, geralmente não perdemos assumindo que  $a_j = 1$  por todo  $j$ . 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 determinado número inteiro  $n$ . Então

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

Observe que a segunda soma da última linha é a decomposição em elementos simples da fração racional em  $\lambda_{n+1}$

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

Então

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

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

## Referências

- 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.
- Codeço, 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., Laloë, 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. , Bühler W. , Reppes 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/cotamarp/temps/temperatures.html](http://www.ac-reunion.fr/pedagogie/cotamarp/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.