

Sobre o tamanho final de epidemias com sazonalidade

B. Math. Biol. 71 (2009) 1954–1966
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01299608>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
32 avenue Henri Varagnat, 93413 Bondy, França
nicolas.bacaer@ird.fr

M. Gabriela M. Gomes

Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal
Centro de Matemática e Aplicações Fundamentais, Universidade de Lisboa, Portugal

Sumário

Primeiro estudamos um sistema SIR de equações diferenciais com coeficientes periódicos que descrevem uma epidemia em um ambiente sazonal. Ao contrário de um ambiente constante, o tamanho final da epidemia pode não ser uma função crescente da reprodutibilidade \mathcal{R}_0 . Além disso, grandes epidemias podem ocorrer mesmo se $\mathcal{R}_0 < 1$. Mas, como em um ambiente constante, o tamanho final da epidemia converge para 0 se $\mathcal{R}_0 < 1$ e se a fração inicial de pessoas infectadas convergir para 0. O tamanho final da epidemia é maior que a fração $1 - 1/\mathcal{R}_0$ da população não imune inicial se $\mathcal{R}_0 > 1$. Em resumo, a reprodutibilidade mantém a propriedade limite clássica, mas muitas outras propriedades não são mais verdadeiras em um ambiente sazonal. Esses resultados teóricos devem ser lembrados ao analisar dados de doenças emergentes transmitidas por vetores (vírus do Nilo Ocidental, dengue, chikungunya) ou transmitidas pelo ar (SARS, influenza pandêmica). Todas essas doenças são influenciadas pela sazonalidade.

1. Introdução

Considere o seguinte sistema SIR, que descreve uma epidemia:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI, \quad \frac{dI}{dt} = \beta(t)SI - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I. \quad (1)$$

Taxa de contato $\beta(t)$ e a taxa de cura $\gamma(t)$ são contínuas, positivas e τ -periódico. Aqui

- $S(t)$ é a fração saudável da população
- $I(t)$ é a fração que está infectada
- $R(t)$ é a fração que se recuperou da infecção e é imune.

Então $S(t) + I(t) + R(t) = 1$. Considere a condição inicial

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad (2)$$

com $i > 0$, $r \geq 0$ e $i + r < 1$. Observe que casos triviais $i = 0$ e $i + r = 1$ são excluídos e que o caso especial em que $r = 0$ corresponde a uma doença emergente para a qual a população não tem imunidade. Se

$$R^* = \lim_{t \rightarrow +\infty} R(t),$$

tão $R^* - r$ é o tamanho final da epidemia. R^* depende das funções $\beta(t)$ e $\gamma(t)$ e parâmetros t_0 , i e r . Para enfatizar essa dependência, podemos escrever $R^* = R^*(\beta(\cdot), \gamma(\cdot), t_0, i, r)$. O sistema (1) com $\beta(t)$ γ periódico e constante pode ser usado para doenças virais, como a gripe e a SARS, transmitidas pelo ar e que se espalham em uma escala de tempo rápida em relação aos processos demográficos e ao período de imunidade.

Se $\beta(t)$ e $\gamma(t)$ são constantes, (1) é o “sistema simplificado de Kermack e McKendrick” (1927) (Thieme, 2003). Nesse caso, existe uma fórmula implícita para R^*

$$(1 - R^*) \exp\left[\mathcal{R}_0 \frac{R^* - r}{1 - r}\right] = 1 - i - r, \quad (3)$$

onde $\mathcal{R}_0 = \bar{\beta}/\bar{\gamma}$ é "reprodutibilidade". Segue-se que R^* é uma função crescente de \mathcal{R}_0 independente de t_0 e uma função crescente de i . Todas essas propriedades são um pouco intuitivas. Se $\mathcal{R}_0 < 1$ e $i \rightarrow 0$ então $R^* \rightarrow r$. Se $\mathcal{R}_0 > 1$ tão

$$R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0),$$

como é facilmente verificado estudando o lado esquerdo de (3); ver também (Thieme, 2003, Teorema 18.6). R^* converge se $i \rightarrow 0$ para um limite positivo se $\mathcal{R}_0 > 1$. No caso de uma doença emergente em que $r = 0$, esse limite pode ser identificado com soroprevalência após o término da epidemia. Então (3) fornece uma estimativa de \mathcal{R}_0 . Isso fornece uma estimativa da cobertura vacinal necessária para prevenir uma epidemia da mesma doença em outras regiões com características semelhantes. (Bacaër e Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaer e Ouifki, 2007; Wang e Zhao, 2008; Bacaër, 2009) estudaram o problema de definir reprodutibilidade para sistemas periódicos. Em resumo, temos para o sistema (1)

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\bar{\beta}(1 - r)}{\bar{\gamma}}, \quad \bar{\beta} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \beta(t) dt, \quad \bar{\gamma} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \gamma(t) dt.$$

De fato, linearizando (1) perto do equilíbrio sem doença ($S = 1 - r, I = 0, R = r$), nós vemos isso

$$\frac{dI}{dt} \simeq \beta(t)(1 - r)I - \gamma(t)I.$$

$\mathcal{R}_0 = 1$ é obviamente o limiar para esta equação linear periódica simples. Mas também podemos mostrar que \mathcal{R}_0 é o raio espectral do operador integral da próxima geração no espaço de funções contínuas periódicas

$$\phi(t) \mapsto \int_0^\infty K(t, x)\phi(t - x) dx,$$

onde $K(t, x) = \beta(t)(1 - r) \exp(-\int_{t-x}^t \gamma(s) ds)$ é a taxa de produção de casos secundários no momento t por uma pessoa infectada no momento $t - x$ (Bacaër e Guernaoui, 2006, §5). Este ponto de vista está próximo da definição "usual" de reprodutibilidade em um ambiente constante como o número médio de casos secundários produzidos por um caso inicial. Mas a sazonalidade introduz um nível de complexidade semelhante ao dos modelos epidêmicos estruturados por idade, para os quais a reprodutibilidade é o raio espectral de um operador integral (Diekmann e Heesterbeek, 2000). Também é fácil ver que a reprodutibilidade é o único número real positivo para o qual o seguinte sistema linear periódico possui um multiplicador de Floquet dominante igual a 1:

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - r)I/\mathcal{R}_0 - \gamma(t)I.$$

Ver (Bacaër, 2007, §3.4) e (Wang e Zhao, 2008). \mathcal{R}_0 também aparece na análise dos processos periódicos de nascimento e morte (Bacaër, 2007, §5.2). Observe que chamamos de reprodutibilidade o que alguns autores chamariam de reprodutibilidade efetiva. Eles manteriam \mathcal{R}_0 para o quociente $\bar{\beta}/\bar{\gamma}$. Em todos os casos, a reprodutibilidade não depende da condição inicial.

Na seção 2, começamos estudando quais propriedades do sistema simplificado de Kermack e McKendrick permanecem verdadeiras no caso periódico. Acontece que R^* pode não ser uma função crescente de reprodutibilidade, que é uma função periódica do instante inicial e que pode não ser uma função crescente de i . A primeira e a terceira dessas observações são um tanto contra-intuitivas. A primeira observação implica que pode ser impossível estimar a reprodutibilidade a partir de dados de soroprevalência. As simulações também mostram que grandes epidemias podem ocorrer mesmo quando $\mathcal{R}_0 < 1$. Isso ocorre se a doença for introduzida durante um período favorável, se a fração inicial de pessoas infectadas não for muito pequena, se a sazonalidade for suficientemente marcada e se o período médio de infecção for curto comparado a uma estação. A epidemia de chikungunya de 2007 na Itália talvez tenha sido esse o caso (ECDC, 2009). Não se deve concluir que a reprodutibilidade $\hat{e} > 1$ simplesmente a partir da observação de um pico epidêmico e deve-se prestar atenção à maneira pela qual a reprodutibilidade é definida se a sazonalidade for importante. As simulações também mostram que o tamanho final da epidemia pode ser muito sensível a pequenas mudanças na reprodutibilidade. Isso pode explicar por que é tão difícil prever o futuro da uma epidemia influenciada pela sazonalidade. Isso foi observado durante a epidemia de chikungunya em 2005 e 2006 na reunião.

Mostramos na Seção 3 que, como no sistema simplificado de Kermack e McKendrick, $\mathcal{R}_0 = 1$ é um limite para o sistema não linear periódico (1). Mostramos mais precisamente que

- se $\mathcal{R}_0 < 1$ e $i \rightarrow 0$ então $R^* - r \rightarrow 0$.
- se $\mathcal{R}_0 > 1$ então $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ para $0 < i < 1 - r$.

Observe que, no caso de $\mathcal{R}_0 > 1$ nós temos $1 - R^* \leq (1 - r)/\mathcal{R}_0$. Portanto, a epidemia divide a população não-imune inicial por um número maior que \mathcal{R}_0 . Em certo sentido, é como a teoria clássica da vacinação para sistemas com coeficientes constantes (Anderson e maio de 1991). Teoremas de limiar semelhantes foram ou podem ser demonstrados

para várias generalizações do sistema simplificado de Kermack e McKendrick (1927) (Thieme, 2003; Diekmann e Heesterbeek, 2000; Anderson e maio de 1991; Ma e Earn, 2006; Arino et al. 2007). Mas nosso método de demonstração será diferente porque não podemos encontrar uma equação para o tamanho final semelhante a (3) quando o sistema possui coeficientes periódicos. Também mostramos na Seção 3 que o teorema do limiar permanece válido para um sistema periódico SEIR e para um sistema periódico que descreve uma doença transmitida por vetores. A reprodutibilidade é definida e calculada sempre que em (Bacaër, 2007, §3.4); ver também (Wang e Zhao, 2008).

2. Simulações numéricas

Para simplificar e por causa do interesse atual na gripe pandêmica, usamos o sistema RIS periódico, embora a discussão também se estenda a uma doença transmitida por vetores, a chikungunya. Podemos verificar que observações qualitativas semelhantes permanecem válidas para o sistema do §3.3. Consideremos, portanto, (1) por exemplo

$\beta(t) = \bar{\beta}(1 + \varepsilon \sin 2\pi t/\tau)$ onde $\tau = 1$ representa sazonalidade e não pode ser alterado. Assumimos nesta seção que $r = 0$, como em uma doença emergente, e estamos estudando como R^* depende de outros parâmetros: $\bar{\beta}$, ε , γ , t_0 e i .

A Figura 1a mostra que o tamanho final da epidemia R^* pode não crescer com reprodutibilidade $\mathcal{R}_0 = \bar{\beta}/\gamma$. Os valores dos parâmetros são $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1$ semana = $1/52$ ano $t_0/\tau = 0,5$, $i = 10^{-3}$, e pegamos dois valores para $\bar{\beta}$ que correspondem a $\mathcal{R}_0 = 2$ e $\mathcal{R}_0 = 2,5$. Com o maior valor reprodutivo, a epidemia ocorre durante a estação desfavorável $0,5 < t/\tau < 1$ quando $\beta(t)$ está abaixo da média. Quando a estação favorável chegar ($1 < t/\tau < 1,5$), a oferta de pessoas saudáveis já está em andamento, para que não ocorra nova epidemia. Pelo menor valor reprodutivo, a oferta de pessoas saudáveis não foi suficientemente iniciada, uma segunda onda epidêmica está ocorrendo e o tamanho final da epidemia é maior. Esta última situação é precisamente o que aconteceu em 2005 e 2006 em Reunion, uma pequena ilha no Oceano Índico que é um território francês no exterior. Um primeiro pequeno pico ocorreu em maio de 2005, logo antes do início do inverno no sul. A epidemia passou pelo inverno em um nível baixo. Um segundo pico epidêmico muito maior ocorreu no início do verão seguinte em janeiro de 2006 e infectou cerca de 250.000 pessoas, ou um terço da população da ilha. Por fim, observe que, se o tamanho final da epidemia não é uma função crescente e monótona da reprodutibilidade, é impossível estimar a reprodutibilidade a partir de dados de soroprevalência. No entanto, mostraremos na seção 3 que $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. Portanto, sabemos pelo menos que $\mathcal{R}_0 \leq (1 - r)/(1 - R^*)$, que fornece um limite superior para reprodutibilidade.

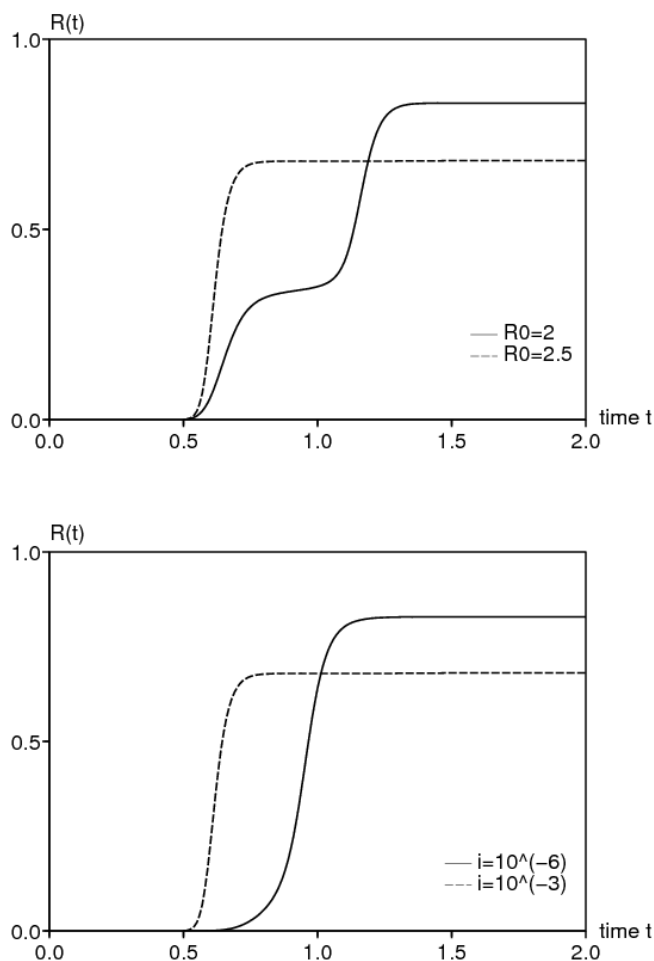


Figura 1. O tamanho final da epidemia não pode aumentar: a) com reprodutibilidade \mathcal{R}_0 ; b) com a fração inicial i de pessoas infectadas.

Da mesma forma, a Figura 1b mostra que o tamanho final da epidemia pode não aumentar com a fração inicial i das pessoas infectadas. Os valores dos parâmetros são $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ ano $t_0/\tau = 0,5$, $\mathcal{R}_0 = 2,5$ (que determina $\bar{\beta}$) e tomamos $i = 10^{-6}$ ou $i = 10^{-3}$. Novamente, $i = 10^{-6}$ reduz o número de pessoas saudáveis mais lentamente durante a estação desfavorável.

A Figura 2a mostra que grandes epidemias são possíveis mesmo se $\mathcal{R}_0 < 1$. Os valores dos parâmetros são $\mathcal{R}_0 = 0,9$, $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ ano $t_0/\tau = 0$ e $i = 10^{-3}$. O fato de que $\mathcal{R}_0(1 + \varepsilon) > 1$ mas $\mathcal{R}_0(1 - \varepsilon) < 1$ dá uma indicação do que está acontecendo; de maneira mais geral, (1) mostra que $dI/dt < 0$ se $\beta(t)/\gamma(t) < 1$. A epidemia ocorre durante a estação favorável e simplesmente para quando chega o período desfavorável. O fato de a fração inicial de pessoas infectadas não ser muito pequena ($i = 10^{-3}$) também desempenha um papel. De fato, o teorema do limiar com $r = 0$ mostra que $R^* \rightarrow 0$ se $i \rightarrow 0$ e $\mathcal{R}_0 < 1$. Deduzimos dessas observações que devemos ter cuidado antes de afirmar que $\mathcal{R}_0 > 1$ assim que um pico epidêmico é observado. No verão de 2007, uma pequena epidemia de chikungunya ocorreu perto de Ravenna, na Itália. O verão é a melhor estação para mosquitos nessa região e a epidemia provavelmente nunca poderia ter passado pelo inverno. Em nossa opinião, as estimativas de reprodutibilidade, todas bem acima de 1, apresentadas durante a reunião sobre modelagem de chikungunya no Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças (ECDC, 2009) devem ser vistas com cautela. O problema vem essencialmente da definição de reprodutibilidade e das suposições do modelo. Um modelo que pressupõe um ambiente constante semelhante às condições do verão não pode explicar por que a epidemia para no outono; certamente não é adequado quando o

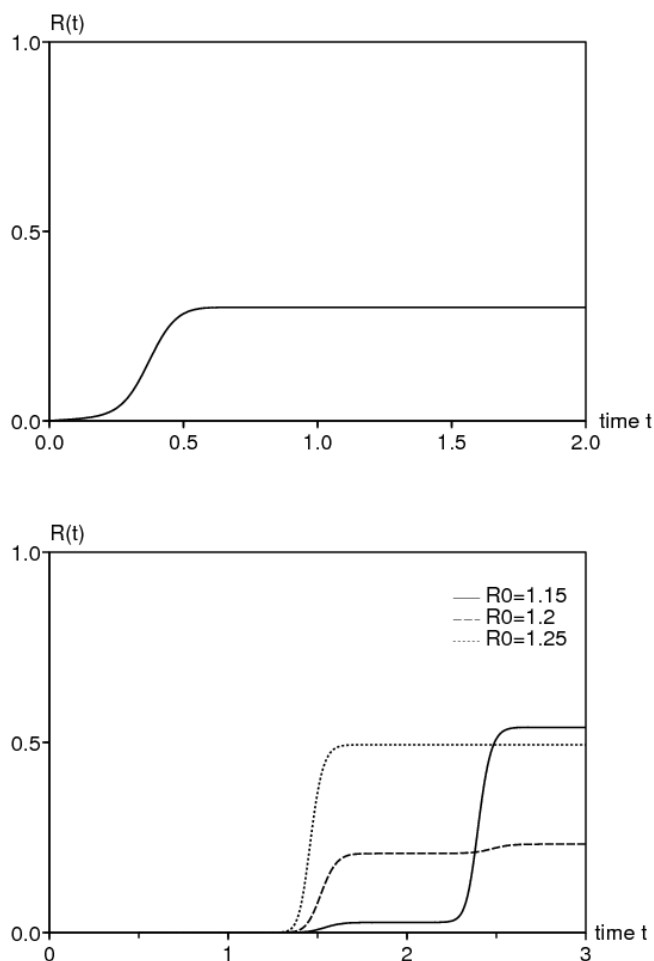


Figura 2. (a) Grandes epidemias podem ocorrer mesmo se $\mathcal{R}_0 < 1$. b) R^* pode ser muito sensível a pequenas variações na reprodutibilidade.

A Figura 2b mostra que o tamanho final da epidemia pode ser muito sensível a pequenas variações na reprodutibilidade. Os valores dos parâmetros são $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ ano $t_0/\tau = 0,5$, $i = 10^{-6}$, enquanto a reprodutibilidade assume um dos três valores: 1,15 (linha sólida), 1,2 (tracejado) e 1,25 (linha pontilhada). Nós temos $R^* \simeq 54\%$ se $\mathcal{R}_0 = 1,15$, $R^* \simeq 23\%$ se $\mathcal{R}_0 = 1,2$ e $R^* \simeq 50\%$ se $\mathcal{R}_0 = 1,25$. Na prática, não é possível distinguir valores tão próximos da reprodutibilidade. No entanto, o tamanho final da epidemia correspondente varia em um fator de 2. Em sistemas com coeficientes periódicos como (1), prever o tamanho final da epidemia parece muito difícil. Talvez seja uma resposta às críticas dirigidas contra os epidemiologistas que seguiram a epidemia de chikungunya na Reunião. Embora uma rede de vigilância tenha seguido cuidadosamente a epidemia desde seu início, em abril de 2005, os epidemiologistas não foram capazes de prever o maior pico que ocorreu em janeiro e fevereiro de 2006. A população, portanto, subestimou pressão do Instituto Francês de Vigilância em Saúde Pública, responsável pelo monitoramento de doenças na França e em seus territórios no exterior. Nossas simulações sugerem que essa pressão pode ter sido injustificada. De certa forma, as

previsões epidêmicas para além de algumas semanas em um ambiente sazonal são talvez tão incertas quanto as previsões meteorológicas para além de alguns dias. A análise de doenças endêmicas em um ambiente sazonal, ligada ao caos, é uma dificuldade diferente da estudada aqui.

Para a figura 2b, escolhemos $i = 10^{-6}$. Na prática, é difícil estimar a fração inicial i das pessoas infectadas. O problema é que o sistema SIR supõe contatos homogêneos. Se uma epidemia começa em uma cidade a partir de um único caso inicial, podemos pensar que a fração i é simplesmente igual à inversa da população da cidade. Mas se a cidade é grande, pode não ser razoável assumir contatos homogêneos e pode-se pensar em usar a população do distrito da cidade onde o caso inicial foi apresentado. O problema é o mesmo para epidemias em uma pequena ilha como a Ilha da Reunião, mas com cerca de 800.000 habitantes concentrados ao longo da costa.

A Figura 3a estuda a dependência do tamanho final da epidemia no momento em que a epidemia começa. Obviamente, o tamanho final é sempre uma função periódica de t_0 uma vez que o sistema (1) é invariável por um deslocamento de τ no tempo. Os valores dos parâmetros na Figura 3a são $\mathcal{R}_0 \in \{1; 1,5\}$, $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1$ semana ou 3 semanas e $i = 10^{-3}$. Dependência de t_0 é importante se a reprodutibilidade for próxima de 1 e se o período infeccioso for curto se comparado ao período τ . Nesse caso, a epidemia não pode se desenvolver durante a estação desfavorável. A Figura 3b mostra para $\mathcal{R}_0 = 1$ "valor reprodutivo" $V(t_0)$ ("Valor infeccioso" seria uma expressão mais apropriada) de um caso inicial introduzido no momento t_0 , calculado com a equação linearizada próxima ao equilíbrio sem doença:

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t) (1 - r) I(t) - \gamma(t) I(t). \quad (4)$$

Consideramos aqui o caso geral, não apenas o caso particular com $r = 0$ e $\gamma(t)$ constante. Lembre-se de que a taxa de crescimento assintótico de (4) é $\rho = \bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma}$ e que é o único número real para o qual a equação a seguir possui uma solução periódica diferente de zero

$$\frac{dJ}{dt} + \rho J(t) = \beta(t) (1 - r) J(t) - \gamma(t) J(t)$$

como podemos ver perguntando $I(t) = J(t) \exp(\rho t)$ em (4). (Bacaër e Abdurahman, 2008, §2) mostraram que o valor reprodutivo em modelos lineares de população periódica como (4) não depende da "idade" (aqui, o tempo desde a infecção) e é dado por qualquer solução diferente de zero da equação adjacente

$$-\frac{dV}{dt_0} + \rho V(t_0) = \beta(t_0) (1 - r) V(t_0) - \gamma(t_0) V(t_0).$$

Isso dá

$$V(t_0) = \exp \left[\int_0^{t_0} (\gamma(t) - \bar{\gamma}) dt - (1 - r) \int_0^{t_0} (\beta(t) - \bar{\beta}) dt \right]$$

para dentro de uma constante multiplicativa. Figura 3b em comparação com a Figura 3a, em que $\mathcal{R}_0 = 1$ mostra que o valor reprodutivo apenas dá uma vaga idéia da dependência do tamanho final da epidemia em t_0 : esperamos apenas que o máximo de R^* ser alcançado perto $t_0 = 0$ e o mínimo próximo a $t_0 = 0,5$. Com $\mathcal{R}_0 = 1,5$, a aparência de $V(t_0)$ é semelhante, com um máximo em $t_0 = 0$ e um mínimo de $t_0 = 0,5$ (não mostrado), mas a Figura 3a mostra que isso é enganoso: os efeitos não lineares se tornam significativos. Com um período mais longo de infecção ($1/\gamma = 3$ semanas), a diferença entre uma epidemia que começa em uma estação desfavorável e outra que começa em uma estação favorável é menos pronunciada do que quando o período de infecção é mais curto ($1/\gamma = 1$ semana).

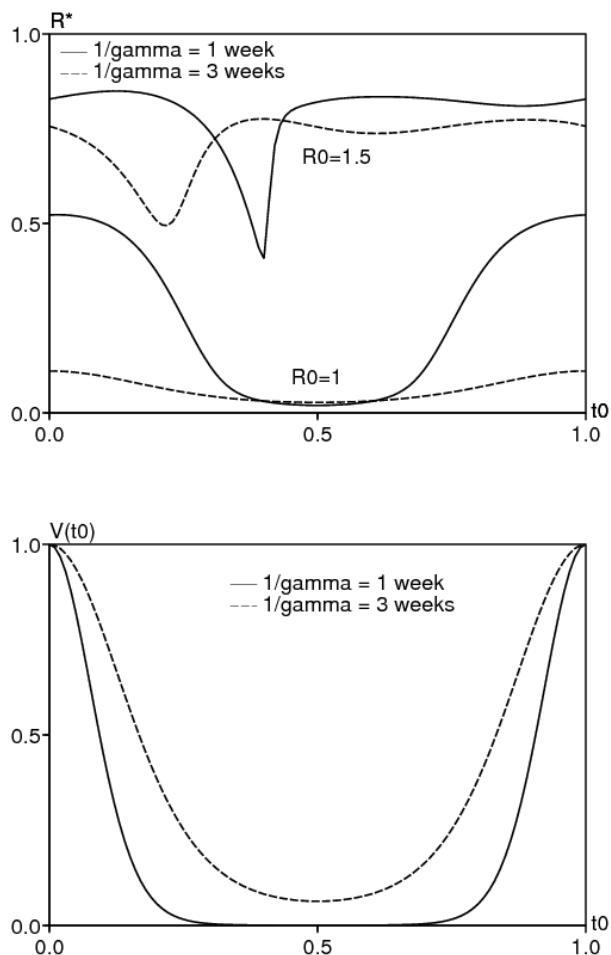


Figura 3. (a) Se \mathcal{R}_0 é próximo de 1, o tamanho final da epidemia é altamente dependente t_0 se o período infeccioso for curto comparado com a duração da temporada. b) "valor reprodutivo" normalizado $V(t_0)$ dá uma vaga idéia da dependência do tamanho final da epidemia em t_0 (aqui, $\mathcal{R}_0 = 1$)

Aqui estão alguns comentários sobre um método de estimar a reprodutibilidade a partir dos dados sem usar o tamanho final da epidemia. No início de uma epidemia, nós $t \simeq t_0$, $S \simeq 1$, $I \simeq 0$ e $R \simeq 0$. Então $dI/dt \simeq (\beta(t_0) - \gamma)I$ e $I(t)$ tende a crescer exponencialmente à taxa $\beta(t_0) - \gamma$. Essa taxa pode ser estimada com o início da curva epidêmica. Sabendo a duração média da infecção, podemos deduzir $\beta(t_0)$ e, portanto, o quociente $\beta(t_0)/\gamma$. Mas nossa análise mostra que esse quociente não está relacionado às propriedades de limite do sistema. Portanto, não é um bom candidato ser chamado de "reprodutibilidade". Se, no entanto $\beta(t) = \bar{\beta} f(t)$ onde $f(t)$ é conhecido e periódico com uma média igual a 1, então podemos calcular $\mathcal{R}_0 = (\beta(t_0)/\gamma)/f(t_0)$. Note que $\beta(t_0)/\gamma$ superestima (ou subestima) \mathcal{R}_0 se $f(t_0) > 1$ (ou $f(t_0) < 1$), ou seja, se a epidemia começar durante um período favorável (ou desfavorável) quando $\beta(t)$ está acima (ou abaixo) de sua média $\bar{\beta}$. Para doenças transmitidas pelo ar, é difícil saber a forma de $f(t) = \beta(t)/\bar{\beta}$ porque é difícil estimar quantitativamente a influência da temperatura e da umidade na transmissibilidade. Para doenças transmitidas por vetores, variações sazonais na população de vetores podem ser medidas. Podemos, portanto, estimar a reprodutibilidade. Veja, por exemplo (Bacaër e Guernaoui, 2006).

3. Teoremas do limiar

3.1 O sistema periódico S-I-R

Observações preliminares. Decorre (Thieme de 2003 § A.1) que (1) - (2) tem uma solução única definida para todo t e $S(t) > 0$ e $I(t) > 0$ para $t \geq t_0$. Além disso, a função $S(t)$ está diminuindo, $R(t)$ está aumentando e $S + I + R = 1$. Então $S(t) \rightarrow S^*$ e $R(t) \rightarrow R^*$ se $t \rightarrow +\infty$. Porque $I = 1 - S - R$, nós vemos isso $I(t) \rightarrow I^*$. Mas $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du$. Portanto, essa integral converge se $t \rightarrow +\infty$. $\bar{\gamma} > 0$ implica $I^* = 0$.

Abaixo do limiar. Suponha $\mathcal{R}_0 < 1$. Com $S(t) = 1 - I(t) - R(t)$, $I(t) \geq 0$ e $R(t) \geq r$ para $t \geq t_0$ nós temos

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \leq [\beta(t)(1 - r) - \gamma(t)]I(t).$$

Com $I(t_0) = i$, nós obtemos

$$I(t) \leq i \exp\left(\int_{t_0}^t [\beta(u)(1-r) - \gamma(u)] du\right).$$

Mas $dR/dt = \gamma(t)I$ e $R(t_0) = r$. Então

$$r \leq R(t) \leq r + i \int_{t_0}^t \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1-r) - \gamma(v)] dv\right) du. \quad (5)$$

Se $u \rightarrow +\infty$ nós temos $\int_{t_0}^u [\beta(v)(1-r) - \gamma(v)] dv \sim [\bar{\beta}(1-r) - \bar{\gamma}]u$. Mas $\bar{\beta}(1-r) - \bar{\gamma} < 0$ porque $\mathcal{R}_0 < 1$. Portanto, a integral do lado direito de (5) converge se $t \rightarrow +\infty$ e

$$r \leq R^* \leq r + i \int_{t_0}^{\infty} \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1-r) - \gamma(v)] dv\right) du.$$

Então $R^*(t_0, i, r) \rightarrow r$ se $i \rightarrow 0$.

Acima do limiar. Assumimos $\mathcal{R}_0 > 1$. A prova é feita pelo absurdo. Assumimos $R^* - r < (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$. Então $1 - R^* > (1-r)/\mathcal{R}_0 = \bar{\gamma}/\bar{\beta}$. Porque $R(t)$ é uma função crescente, vemos que $R(t) \leq R^*$ para $t \geq t_0$. Então

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1-I-R)I - \gamma(t)I \geq \alpha(t)I - \beta(t)I^2, \quad (6)$$

onde $\alpha(t) = \beta(t)(1-R^*) - \gamma(t)$. Além disso,

$$\bar{\alpha} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \alpha(t) dt = \bar{\beta}(1-R^*) - \bar{\gamma} > 0.$$

Vamos escolher η com $0 < \eta < \bar{\alpha}/\bar{\beta}$. Porque $I(t) \rightarrow 0$ se $t \rightarrow +\infty$, podemos encontrar $t_1 > t_0$ com $0 \leq I(t) \leq \eta$ para $t \geq t_1$. Agora a equação (6) implica que

$$\frac{dI}{dt} \geq (\alpha(t) - \beta(t)\eta)I$$

para $t \geq t_1$. Então $I(t) \geq I(t_1) \exp(\int_{t_1}^t (\alpha(u) - \beta(u)\eta) du)$ para $t \geq t_1$. Por causa da escolha de η , obtemos $I(t) \rightarrow +\infty$ se $t \rightarrow +\infty$, o que contradiz $I(t) \leq 1$. Então $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$.

3.2 Um sistema SEIR periódico

O modelo e definição de \mathcal{R}_0 . Considere o sistema

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI, \quad \frac{dE}{dt} = \beta(t)SI - \delta(t)E, \quad \frac{dI}{dt} = \delta(t)E - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I,$$

com $S + E + I + R = 1$ e onde a taxa $\delta(t)$ passar do compartimento latente para o compartimento infeccioso também pode ser periódico com $\bar{\delta} > 0$. Considere a condição inicial

$$S(t_0) = 1 - e - i - r, \quad E(t_0) = e, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r,$$

com $e \geq 0, i \geq 0, r \geq 0, e + i > 0$ e $e + i + r < 1$. Para $\lambda > 0$, definimos $\Phi(t, t_0; \lambda)$ o operador de evolução associado ao sistema linear τ -periódico

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\delta(t) & \frac{\beta(t)(1-r)}{\lambda} \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix}. \quad (7)$$

O raio espectral $\sigma(\lambda)$ de $\Phi(t_0 + \tau, t_0; \lambda)$ é o multiplicador dominante de Floquet de (7) e não depende de t_0 . Os coeficientes não diagonais de (7) são positivos. (Aronsson e Kellogg, 1978, Lema 2) implica que $\Phi(t, t_0; \lambda)$ é uma matriz positiva para $t > t_0$. Além disso, $\sigma(\lambda)$ é uma função decrescente de λ (Wang e Zhao, 2008). Em (Bacaër, 2007, §3.4) (ver também (Wang e Zhao, 2008), reprodutibilidade \mathcal{R}_0 é definido como o único $\lambda > 0$ com $\sigma(\lambda) = 1$.

Algumas observações. Resulta de (Thieme, 2003, § A.1) que

- o sistema SEIR periódico possui uma solução única definida para todos os t

- $S(t) > 0, E(t) > 0$ e $I(t) > 0$ para $t > t_0$.

$S(t)$ diminui e converge para S^* . $R(t)$ cresce e converge para R^* . Porque $\frac{d}{dt}(I + R) = \delta(t)E$, a função $I + R$ cresce e converge. Então $I(t) \rightarrow I^*$. Além disso, $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du$ converge se $t \rightarrow +\infty$. Então $\bar{\gamma} > 0$ implica $I^* = 0$. Mas $E = 1 - S - I - R$. Então $E(t) \rightarrow E^*$. Porque $\frac{d}{dt}(S + E) = -\delta(t)E$, a integral $\int_{t_0}^{\infty} \delta(u)E(u)du$ converge. Com $\bar{\delta} > 0$ nós temos $E^* = 0$. Vamos mostrar $S^* > 0$. Imagine isso $S^* = 0$. Com

$$\log S(t) - \log S(t_0) = - \int_{t_0}^t \beta(u) I(u) du,$$

nós temos $\int_{t_0}^{\infty} \beta(u) I(u) du = +\infty$. Mas as desigualdades

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^t \beta(u) I(u) du &\leq \left[\max_{0 \leq u \leq \tau} \frac{\beta(u)}{\gamma(u)} \right] \int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du, \\ \int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du &= R(t) - r \leq 1 - r \end{aligned}$$

mostre isso $\int_{t_0}^{\infty} \beta(u) I(u) du < +\infty$. Então $S^* > 0$ e $R^* = 1 - S^* < 1$.

Abaixo do limiar. Com $S = 1 - E - I - R$ nós temos

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1-r) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix},$$

onde desigualdade entre vetores significa desigualdade componente por componente. Então $(E(t), I(t))' \leq \Phi(t, t_0; 1)(e, i)'$, onde o sinal 'indica a transposição. Se $\mathcal{R}_0 < 1$ então $\sigma(1) < 1$ e

$$\|\Phi(t, t_0; 1)\| \leq K \exp(-\xi(t - t_0))$$

com $K > 0$ e $\xi > 0$ (Hale, 1980, Teorema 7.2). Então $R^* - r = \int_0^{\infty} \gamma(t)I(t)dt$ converge para 0 se ee convergem para 0.

Acima do limiar. $\mathcal{R}_0 > 1$. Imagine que a seguinte desigualdade é falsa: $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. Então

$$\begin{aligned} 1 - R^* &> (1 - r)/\mathcal{R}_0 \\ \sigma((1 - r)/(1 - R^*)) &> \sigma(\mathcal{R}_0) = 1. \end{aligned}$$

Pela continuidade do raio espectral e porque $R^* < 1$,

$$\exists \eta \in]0, 1 - R^*[, \quad \sigma(\lambda) > 1,$$

com $\lambda = (1 - r)/(1 - R^* - \eta)$. Nós temos $S(t) \rightarrow 1 - R^*$ se $t \rightarrow +\infty$. Então

$$\exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad S(t) \geq 1 - R^* - \eta.$$

Portanto,

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1 - R^* - \eta) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix}$$

e $(E(t), I(t))' \geq \Phi(t, t_1; \lambda) (E(t_1), I(t_1))'$ para $t \geq t_1$. Em particular,

$$\begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} \geq \Phi(t_1 + n\tau, t_1; \lambda) \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} = \Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix}$$

para todos $n \geq 1$. Os autovalores da matriz positiva $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)$ são μ_1 e μ_2 . $\mu_1 = \sigma(\lambda)$ é o autovalor dominante, de acordo com o teorema de Perron e Frobenius (Berman e Plemmons, 1979). De acordo com a fórmula de Liouville

$$\det[\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)] = \mu_1 \mu_2 = \exp\left(- \int_0^{\tau} [\delta(t) + \gamma(t)] dt\right) = \exp(-(\bar{\delta} + \bar{\gamma})\tau) < 1.$$

Porque $\mu_1 = \sigma(\lambda) > 1$ nós temos $\mu_2 \in \mathbb{R}$ e $0 < \mu_2 < 1$. De acordo com o teorema de Perron e Frobenius, pode-se encontrar um vetor próprio positivo $(p_{1,1}, p_{2,1})'$ com

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda) (p_{1,1}, p_{2,1})' = \mu_1 (p_{1,1}, p_{2,1})'.$$

Nós escolhemos $(p_{1,2}, p_{2,2})' \in \mathbb{R}^2 \setminus 0$ com

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda) (p_{1,2}, p_{2,2})' = \mu_2 (p_{1,2}, p_{2,2})'.$$

Os autovetores positivos só podem ser associados ao autovalor dominante (Berman e Plemmons, 1979, Teorema 2.1.4). Então $p_{1,2} p_{2,2} < 0$. Então podemos assumir que $p_{2,2} > 0$ e $p_{1,2} < 0$. Nós definimos

$$P = \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix}.$$

Então $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n = P \text{diag}(\mu_1^n, \mu_2^n) P^{-1}$ para todos $n \geq 1$. $\Delta = p_{1,1} p_{2,2} - p_{1,2} p_{2,1} > 0$ é o determinante de P . Então

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} &\geq \frac{1}{\Delta} \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_1^n & 0 \\ 0 & \mu_2^n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p_{2,2} & -p_{1,2} \\ -p_{2,1} & p_{1,1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{\Delta} \begin{pmatrix} \mu_1^n p_{1,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{1,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \\ \mu_1^n p_{2,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{2,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Porque $\mu_1 > 1$, $0 < \mu_2 < 1$, $\Delta > 0$, $p_{1,1} > 0$, $p_{2,1} > 0$ e $p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1) > 0$ nós temos

$$E(t_1 + n\tau) \xrightarrow[n \rightarrow +\infty]{} +\infty, \quad I(t_1 + n\tau) \xrightarrow[n \rightarrow +\infty]{} +\infty.$$

Mas isso contradiz o fato de que $(E(t), I(t)) \rightarrow (0, 0)$ se $t \rightarrow +\infty$. Então $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$.

3.3 Um sistema periódico para uma doença transmitida por vetores

Considere o sistema para doenças transmitidas por vetores

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta S J}{H}, \quad \frac{dI}{dt} = \frac{\beta S J}{H} - \gamma I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad \frac{dJ}{dt} = \beta'(V(t) - J)I - \delta J,$$

com

- $V(t)$: uma população periódica de vetores
- H : a população humana total, $S + I + R = H$,
- J : o número de vetores infectados,
- δ : mortalidade vetorial,
- β (respectivamente β'): a taxa na qual os vetores mordem multiplicado pela probabilidade de transmissão de vetor para humano (respectivamente de humano para vetor).

É um modelo razoável de epidemia para um arbovírus: dengue, febre do Nilo Ocidental, febre amarela, chikungunya, etc. A condição inicial é

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad J(t_0) = j,$$

com $i > 0$, $r \geq 0$, $i + r < 1$ e $0 \leq j \leq V(t_0)$. Reprodutibilidade \mathcal{R}_0 é tal que o sistema a seguir tenha um multiplicador de Floquet dominante igual a 1

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{\mathcal{R}_0 H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix}$$

(Bacaër, 2007). Alguns autores preferem usar $\mathcal{R}'_0 = \sqrt{\mathcal{R}_0}$. Podemos mostrar como no §3.2 que:

- $R^* - r \rightarrow 0$ se $\mathcal{R}_0 < 1$, $i \rightarrow 0$ e $j \rightarrow 0$,
- $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ se $\mathcal{R}_0 > 1$.

Vamos resumir brevemente as evidências. Se $\mathcal{R}_0 < 1$, isso resulta de

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

Se $\mathcal{R}_0 > 1$ nós temos

$$R(t) \rightarrow R^*, \quad S(t) \rightarrow 1 - R^*, \quad I(t) \rightarrow 0, \quad J(t) \rightarrow 0, \quad t \rightarrow +\infty.$$

Suponha $1 - R^* > (1 - r)/\mathcal{R}_0$. Então

$$\exists \eta > 0, \quad \exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-R^*-\eta)}{H} \\ \beta'(V(t) - \eta) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

O multiplicador dominante de Floquet no lado direito é estritamente maior que 1. Isso leva, como no §3.2, a uma contradição com $I(t) \leq 1$. Então $1 - R^* \leq (1 - r)/\mathcal{R}_0$.

4. Conclusão

Nossa análise mostra que o teorema do limiar para sistemas com coeficientes constantes (com os dois casos clássicos, $\mathcal{R}_0 < 1$ e $\mathcal{R}_0 > 1$) generaliza para sistemas com coeficientes periódicos que representam sazonalidade, desde que a reprodutibilidade \mathcal{R}_0 definido como em nosso trabalho anterior (Bacaër e Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaer e Ouifki, 2007). De maneira inesperada, sistemas periódicos podem dar origem a epidemias razoavelmente grandes, mesmo quando $\mathcal{R}_0 < 1$; o tamanho final da epidemia pode não crescer com \mathcal{R}_0 ou com a fração inicial i de pessoas infectadas.

Essas observações baseadas em sistemas simples devem servir de alerta para a interpretação de epidemias influenciadas pela sazonalidade. As emergentes epidemias de doenças transmitidas por vetores, para as quais a teoria das mudanças climáticas presta especial atenção, devem ser analisadas com cautela, como vimos no caso da chikungunya na Reunião e na Itália. Outro caso interessante hoje é o da gripe pandêmica em seres humanos, seguido do de aves. A pandemia de 1918-1919 ocorreu em várias ondas influenciadas pela sazonalidade. As tentativas de estimar a reprodutibilidade dessa pandemia assumiram coeficientes constantes e usaram o início da curva epidêmica ou o tamanho final de \mathcal{R}_0 e o comportamento das epidemias influenciadas pela sazonalidade não é uma generalização óbvia do que é conhecido no caso de um ambiente constante.

Agradecimentos

Este trabalho começou enquanto o NB visitava o Instituto de Ciências Gulbenkian, com financiamento do Conselho Português de Pesquisa (FCT) e da Comissão Europeia (MEXT-CT-2004-14338). O NB também agradece ao Centro Europeu de Controle e Prevenção de Doenças pelo convite para uma reunião sobre a modelagem da chikungunya.

Referências

- W. O. Kermack, A. G. McKendrick, (1927), A contribution to the mathematical theory of epidemics, Proc. Roy. Soc. 115A, 700–721.
- H. R. Thieme (2003) Mathematics in Population Biology, Princeton University Press, Princeton.
- N. Bacaër, S. Guernaoui, (2006), The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality, J. Math. Biol. 53, 421–436.
- N. Bacaër, (2007), Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population, B. Math. Biol. 69, 1067–1091.
- N. Bacaër, R. Ouifki, (2007), Growth rate and basic reproduction number for population models with a simple periodic factor, Math. Biosci. 210, 647–658.
- W. Wang, X.-Q. Zhao, (2008), Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments, J. Dyn. Diff. Equat. 20, 699–717.
- N. Bacaër, (2009), Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number and entropy. B. Math. Biol. 71, 1781–1792.
- O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek (2000) Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases, Wiley, Chichester.
- European Centre for Disease Prevention and Control (2009) Report, Expert Meeting on Chikungunya Modelling, ECDC, Stockholm.
- R. M. Anderson, R. M. May (1991) Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control, Oxford University Press, Oxford.
- J. Ma, D. J. D. Earn, (2006), Generality of the final size formula for an epidemic of a newly invading infectious disease, B. Math. Biol. 68, 679–702.

- J. Arino, F. Brauer, P. van den Driessche, J. Watmough, J. Wu, (2007),
A final size relation for epidemic models, *Math. Biosci. Eng.* 4, 159–175.
- N. Bacaër, X. Abdurahman, (2008), Resonance of the epidemic threshold in a periodic environment,
J. Math. Biol. 57, 649–673.
- G. Aronsson, R. B. Kellogg, (1978), On a differential equation arising from compartmental analysis,
Math. Biosci. 38, 113–122.
- J. K. Hale (1980) *Ordinary Differential Equations*, Krieger, Malabar.
- A. Berman, R. J. Plemmons, (1979), *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*,
Academic Press, New York.
- E. Vynnycky, A. Trindall, P. Mangtani, (2007),
Estimates of the reproduction numbers of Spanish influenza using morbidity data,
Int. J. Epidem. 36, 881–889.