

Modelo de Kermack e McKendrick para a praga em Bombaim e a reprodutibilidade de um tipo com sazonalidade

J. Math. Biol. 64 (2012) 403–422
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01340008>

Nicolas Bacaër

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

Universidade Cadi Ayyad, Laboratório de Matemática e Dinâmica de População, Marrakech, Marrocos

Sumário

A figura que mostra como o modelo de Kermack e McKendrick se ajusta aos dados de 1906 da epidemia de peste em Bombaim é uma das figuras mais frequentemente reproduzidas em livros sobre modelagem matemática em epidemiologia. Neste artigo, mostramos que a suposição de parâmetros constantes neste modelo leva a valores numéricos irrealistas para esses parâmetros. Além disso, os relatórios publicados na época mostram que epidemias de peste ocorrem em Bombaim com notável sazonalidade todos os anos, desde 1897 e pelo menos até 1911. Portanto, a epidemia de 1906 não é realmente uma bom exemplo de uma epidemia de parada porque o número de pessoas suscetíveis caiu abaixo de um certo limite, conforme sugerido por Kermack e McKendrick, mas um exemplo de epidemia sazonal. Apresentamos um modelo sazonal para a peste em Bombaim e calculamos as reprodutividades líquidas associadas a ratos e pulgas. Ao fazê-lo, a noção introduzida por Roberts e Heesterbeek é estendida a modelos periódicos.

1. Introdução

A figura que mostra como o modelo de Kermack e McKendrick (1927; 1991) se ajusta aos dados de 1906 da epidemia de peste em Bombaim é bem conhecida pelos modeladores de epidemiologia (Figura 1). Foi reproduzido em livros sobre epidemiologia matemática (Keeling e Rohani, 2008; Waltman, 1974), biologia matemática (Banks, 1994; Britton, 2003; Cavalli-Sforza e Feldman, 1981; Edelstein-Keshet, 2005; Hastings, 1997; Mangel, 2006; Murray, 2002; Olinick, 1978; Shigesada e Kawasaki, 1997), equações diferenciais (Braun, 1993) e a história da modelagem matemática (Bacaer, 2011; Israel, 1996). Os dados, cuja origem Kermack e McKendrick (1927) não especificam, provêm de um relatório de pesquisa sobre a praga na Índia publicado em 1907 (Advisory Committee 1907b, p. 753)

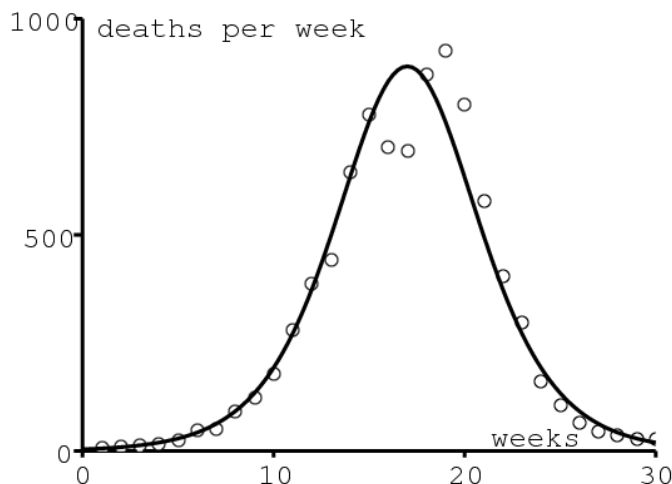


Figura 1. Número semanal de mortes por peste em Bombaim entre 17 de dezembro de 1905 e 21 de julho de 1906 (Advisory Committee 1907b, p. 753) A equação da curva é $890 / \cosh^2(0,2t - 3,4)$ como em (Kermack e McKendrick, 1927).

No entanto, Kermack e McKendrick não obtiveram a curva de sino da figura 1 diretamente de seu modelo original, um sistema de três equações diferenciais, porque estas não tinham uma solução explícita. Eles usaram uma certa aproximação, para a qual obtiveram uma solução explícita: o número de mortes por unidade de tempo dz/dt estava na forma

$$\frac{dz}{dt} \simeq \frac{A}{\cosh^2(Bt - \phi)}, \quad (1)$$

onde os três parâmetros A , B e ϕ dependem de maneira complicada dos parâmetros do modelo. O ajuste dos dados deu $A = 890$ por semana $B = 0,2$ por semana e $\phi = 3,4$. Kermack e McKendrick também mencionaram várias suposições simplificando seu modelo; por exemplo, seu modelo não leva em consideração explicitamente ratos e pulgas que transmitem a praga. Eles perceberam que:

" Nenhuma dessas premissas é rigorosamente cumprida e, conseqüentemente, a equação numérica pode ser apenas uma aproximação muito aproximada. Não é de se esperar um ajuste próximo, e deduções quanto aos valores reais das várias constantes não devem ser feitas . "

Apesar dessa ressalva, pode valer a pena estudá-la mais de perto. Em particular, pode-se perguntar:

- Quais são os valores dos parâmetros do modelo original que correspondem ao ajuste da figura 1?
- Qual é a reprodutibilidade R_0 associado?

Recebemos essas perguntas de Yann Dartois, um professor de matemática que queria mostrar a seus alunos uma simulação do sistema original de equações diferenciais e como ele se ajusta aos dados, sem precisar explicar os cálculos complicados que levam à aproximação. (1) Recentemente, (Dietz, 2009) também tentou encontrar os parâmetros do modelo e calcular R_0 . No entanto, alguns erros foram cometidos nos cálculos e nada de especial foi percebido.

Na seção 2, lembramos o contexto histórico e as fórmulas obtidas por Kermack e McKendrick. Na seção 3, apresentamos os cálculos que nos permitem encontrar os valores dos parâmetros do ajuste, aplicamos-os ao caso da peste em Bombaim e explicamos que os valores obtidos são bastante irrealistas. Portanto, devemos questionar a suposição de valores constantes para os parâmetros. A Seção 4 discute o papel da sazonalidade, que certamente é responsável pelo declínio da epidemia em 1906, e propõe um modelo periódico para essa epidemia de peste. O modelo inclui pulgas, ratos e seres humanos como em (Keeling e Gilligan, 2000; Keeling e Gilligan, 2000; Monecke et al., 2009). Observe, porém, que (Monecke et al., 2009) considera apenas epidemias de um ano sem levar em consideração a sazonalidade. Um dos modelos em (Keeling e Gilligan, 2000) era sazonal, mas analisava a escala do século, de modo que

" Os efeitos das flutuações sazonais são calculados em média. "

A Seção 5 apresenta primeiro uma definição da reprodutibilidade de um tipo para modelos periódicos. Isso é aplicado ao modelo na seção anterior. Isso estende o trabalho de Roberts e Heesterbeek sobre modelos em um ambiente constante (Heesterbeek e Roberts, 2007; Roberts e Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007). A Seção 6 vincula a reprodutibilidade de um tipo de nosso modelo periódico com a reprodutibilidade de um modelo reduzido. A última seção menciona alguns caminhos possíveis para trabalhos futuros.

2. Peste bubônica em Bombaim e as fórmulas obtidas por Kermack e McKendrick

A peste bubônica apareceu em Bombaim, agora Mumbai, em agosto de 1896 (Gatacre, 1897). Tornou-se endêmica, reaparecendo nos anos seguintes com um forte caráter sazonal, como veremos na seção 4. A praga também se espalhou pela Índia, causando mais de dez milhões de mortes entre 1898 e 1918 (Pollitzer, 1954, p. 26). Em janeiro de 1905, o Secretário de Estado da Índia, a *Royal Society*, e o Instituto Lister criou um comitê consultivo. Sua comissão de trabalho foi baseada em Bombaim. A comissão realizou inúmeras experiências de laboratório e estudos de campo para estudar todos os aspectos da doença. Como resultado, nada menos que oitenta e quatro "Relatórios de Estudos sobre a Peste na Índia", com centenas de tabelas, diagramas e mapas, foram publicados entre setembro de 1906 e abril de 1917 como edições especiais do *Journal of Hygiene*. Esta revista foi digitalizada e está disponível gratuitamente em www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/326/. A maioria das informações em nosso artigo vem desses relatórios.

A epidemia de peste sazonal de 1906, que durou de janeiro a julho de 1906, foi a primeira epidemia que a comissão estudou e também a que recebeu mais atenção. Mas, na realidade, era de "gravidade moderada". A comissão conseguiu estabelecer definitivamente o papel dos ratos e de suas pulgas na propagação da praga. Pode-se notar que o Sr. Kesava Pai, com quem McKendrick escreveria um artigo em 1911, e o diretor do Instituto Pasteur da Índia em Kasauli, onde McKendrick trabalharia entre 1905 e 1920, eram membros da comissão.

Em (Kermack e McKendrick, 1927), Kermack e McKendrick estudaram um modelo matemático com três compartimentos: $x(t)$ pessoas saudáveis, $y(t)$ pessoas infectadas com peste e $z(t)$ pessoas mortas ou imunes. As equações foram

$$\frac{dx}{dt} = -kxy, \quad \frac{dy}{dt} = kxy - \ell y, \quad \frac{dz}{dt} = \ell y, \quad (2)$$

onde $k > 0$ é uma espécie de taxa de contato e $\ell > 0$ mortalidade ou taxa de cura. Os autores foram capazes de mostrar que, se as condições iniciais forem $x(0) = x_0$, $y(0) = y_0$ e $z(0) = 0$ então

$$\frac{dz}{dt} = \ell \left(x_0 + y_0 - x_0 e^{-kz/\ell} - z \right),$$

uma equação que parece não ter uma solução explícita. Eles assumiram que a expressão adimensional $kz(t)/\ell$ permanece relativamente pequeno e usou a aproximação $e^{-u} \simeq 1 - u + u^2/2$ para obter

$$\frac{dz}{dt} \simeq \ell \left[y_0 + \left(\frac{kx_0}{\ell} - 1 \right) z - \frac{x_0 k^2}{2\ell^2} z^2 \right].$$

Esta equação de Riccati tem uma solução explícita $z(t)$ que fornece um número de mortes por unidade de tempo igual a (1), onde

$$A = \frac{\ell^3 Q^2}{2x_0 k^2}, \quad B = \frac{Q\ell}{2}, \quad \tanh(\phi) = \frac{\frac{kx_0}{\ell} - 1}{Q}, \quad Q = \sqrt{\left(\frac{kx_0}{\ell} - 1 \right)^2 + 2x_0 y_0 \frac{k^2}{\ell^2}}.$$

Observe com (1) que A é o máximo de dz/dt (cerca de 900 por semana na Figura 1) e que $t^* = \phi/B$ é o momento em que o máximo é atingido (19 semanas após o início na Figura 1). Portanto, existe realmente apenas um parâmetro desconhecido no processo de ajuste, digamos B , e Kermack e McKendrick provavelmente tentaram vários valores. Após uma primeira estimativa de B , eles provavelmente perceberam que seu ajuste em toda a curva poderia ser melhorado alterando ligeiramente os parâmetros: $A = 890$ por semana e $t^* = \phi/B = 17$ semanas. Finalmente, eles optaram por $B = 0,2$ por semana e, portanto, $\phi = 3,4$. No entanto, o modelo possui quatro parâmetros: x_0 , y_0 , k e ℓ . Como deduzir quatro parâmetros desconhecidos de apenas três equações?

3. Valores dos parâmetros

Com $R = kx_0/\ell$ nós temos

$$A = \frac{\ell Q^2 x_0}{2 R^2}, \quad B = \frac{Q \ell}{2}, \quad \tanh(\phi) = \frac{R-1}{Q}, \quad Q = \sqrt{(R-1)^2 + 2 R y_0 / x_0}.$$

Então $Q = (R-1) / \tanh(\phi)$ e

$$x_0 = \frac{2 R y_0}{Q^2 - (R-1)^2} = \frac{2 R y_0}{(R-1)^2 \left(\frac{1}{\tanh^2(\phi)} - 1 \right)} = \frac{2 R y_0 \sinh^2(\phi)}{(R-1)^2}. \quad (3)$$

Mas as equações para A e B também indicam que $\ell = 2B/Q$ e

$$x_0 = \frac{2R^2 A}{\ell Q^2} = \frac{R^2 A}{BQ} = \frac{R^2 A \tanh(\phi)}{B(R-1)} = \frac{R^2 A \sinh(\phi)}{B(R-1) \cosh(\phi)}. \quad (4)$$

Com as equações (3) e (4), obtemos

$$R(R-1) = \frac{2 B y_0 \sinh(\phi) \cosh(\phi)}{A} = \frac{B y_0 \sinh(2\phi)}{A}. \quad (5)$$

A única raiz positiva dessa equação quadrática em R é

$$R = \frac{1 + \sqrt{1 + 4B y_0 \sinh(2\phi) / A}}{2}. \quad (6)$$

Temos quatro incógnitas, mas três equações. Várias opções para parâmetros (x_0, y_0, k, ℓ) correspondem ao mesmo trigêmeo (A, B, ϕ) . Poderíamos decidir fixar um dos parâmetros: o período infeccioso médio $1/\ell$ praga, o tamanho inicial x_0 da população saudável em Bombaim em 1905 ou o número inicial de pessoas infectadas y_0 . Não parece possível corrigir k a priori.

A princípio, você pode pensar que a escolha do período infeccioso é relativamente simples. De acordo com (Advisory Committee 1907b, p. 765), a duração média da doença em casos fatais é de aproximadamente 5,5 dias. No entanto, há também um período de incubação de cerca de 3 dias em média (Advisory Committee 1907b, p. 765). Finalmente, não devemos esquecer que o modelo (2) é uma simplificação do processo de infecção. Os ratos infectados infectam suas pulgas, que infectam outros ratos e, ocasionalmente, humanos. A epidemia de peste em humanos é completamente determinada pela epizootia em ratos, apenas alguns dias atrasada (Advisory Committee, 1907b, figura III).

Imagine então que o sistema (2) é um modelo para a praga em ratos. Em experimentos de laboratório, os ratos Bombaim aos quais a praga foi efetivamente transmitida morreram em média 9 dias após a primeira exposição a pulgas infectadas (Advisory Committee 1906a, p. 445) Mais uma vez, não se deve esquecer que essa duração pode ter pouco a ver com o "período infeccioso aparente", uma vez que as pulgas deixam os ratos apenas quando já estão mortos. De acordo com (Advisory Committee 1908, p. 285), experimentos mostraram que as pulgas podem permanecer infecciosas por duas semanas durante a estação da peste, mas apenas uma semana fora dessa estação. Existem, portanto, variações sazonais consideráveis, às quais retornaremos na seção 4. Consequentemente, no âmbito de um modelo autônomo tão simples quanto (2), a escolha de $1/\ell$ não é fácil.

Agora considere o tamanho inicial x_0 da população saudável em Bombaim em dezembro de 1905. Naquela época, a população de Bombaim estava quase totalmente concentrada na "Ilha Bombaim" e em suas 22 milhas quadradas. O censo de fevereiro de 1906 deu uma população de cerca de um milhão de habitantes (Advisory Committee 1907b, p. 726). Nós escolhemos $x_0 = 10^6$. A equação (4) mostra que R é solução da equação quadrática

$$(A \tanh \phi) R^2 - (B x_0) R + B x_0 = 0.$$

Numericamente, temos $R \simeq 202$ e $R \simeq 1,005$. Mas (5) mostra que $y_0 = AR(R-1)/(B \sinh(2\phi))$. Isso dá $y_0 \simeq 446\,000$ e $y_0 \simeq 0,06$. as duas soluções são absurdas, a primeira porque a epidemia de 1906 matou cerca de 10.000 pessoas, a segunda porque y_0 é um número de pessoas. Portanto, não é possível levar toda a população como uma população em risco.

Resta verificar se obtemos valores realísticos para os parâmetros com uma escolha de y_0 . Digamos, por exemplo $y_0 = 1$ no início da curva epidêmica. De fato, (Kermack e McKendrick, 1927) (veja a Figura 1) não especifica qual evento corresponde ao instante $t = 0$. Uma vez escolhido y_0 , a equação (6) fornece R . Nós podemos calcular $Q = (R-1) / \tanh(\phi)$ e $\ell = 2B/Q$. Finalmente x_0 é dado por (3) e $k = R\ell/x_0$. Com $y_0 = 1$, nós obtemos $\ell \simeq 4,32$ por semana $x_0 \simeq 57\,368$ e $k \simeq 0,0000823$ por semana. Observe que o período infeccioso médio seria $1/\ell \simeq 0,23$ semana também 1,6 dias. A população em risco seria $N = x_0 + y_0 \simeq 57\,369$. A reprodutibilidade seria $R_0 = kN/\ell \simeq 1,09$ e numericamente quase igual a R . Isto R_0 parece bastante pequeno comparado aos valores típicos de outras doenças infecciosas (Anderson e maio de 1991; Keeling e Rohani, 2008, p. 21), principalmente porque a epidemia de peste não é causada por uma lenta aumento da densidade populacional até o limiar $R_0 = 1$ mas quase certamente ao chegar de barco de ratos infectados. A terceira pandemia de peste começou em 1894 em Hong Kong. No entanto, como o "período infeccioso aparente" $1/\ell$ (cuja interpretação é difícil, como vimos acima) também é muito curto, o tempo de duplicação $\log(2)/(kx_0 - \ell)$ no início da epidemia leva um valor razoável, cerca de 13 dias. Um problema maior surge quando consideramos a população em risco $N \simeq 57\,000$. Relatórios vistos sobre a distribuição geográfica de casos de peste em humanos (Advisory Committee, 1907b, mapa I, p. 727 e p. 787-794), parece que todas as áreas densamente povoadas da ilha de Bombaim foram afetadas pela epidemia. Não há razão óbvia para que apenas 57.000 pessoas estejam em risco quando a população total é de cerca de um milhão.

Pode-se perguntar se uma escolha ligeiramente diferente de y_0 (assumido como um número inteiro) pode levar a valores de parâmetro mais razoáveis. Isso é mostrado na Tabela 1, onde incluímos R_0 ao invés de k . As curvas epidêmicas correspondentes (não mostradas) permanecem todas próximas às da FIG. 1, mas a aproximação se deteriora conforme y_0 aumenta.

Tabela 1. Sensibilidade dos parâmetros para a escolha de

y_0 .			
y_0	x_0	$1/\ell$ (dias)	R_0
	57 368	1,6	1,09

1	1		
2	35 439	3,0	1,17
3	28 202	4,3	1,24

A tabela 1 parece sugerir que nosso processo de estimativa não é realmente robusto. Mas vamos lembrar que R_0 é considerado um pouco acima de 1, em que o modelo é muito sensível a pequenas alterações nos valores dos parâmetros. Em todos os casos, os diferentes valores de x_0 e $N = x_0 + y_0$ na Tabela 1 são todas pequenas demais para serem realistas.

Até agora, foi assumido implicitamente que todas as infecções levam à morte. Mas (Advisory Committee 1907b, p. 762) menciona 11010 mortes entre 12245 infecções, ou seja, 90% da mortalidade. Porque $z(t)$ inclui os mortos e os curados, a curva para dz/dt (figura 1) deve ser dimensionado com um novo limite máximo A igual a $890/90\% \simeq 989$, os parâmetros B e ϕ permanecendo idêntico. Com $y_0 = 1$, os novos parâmetros são $x_0 \simeq 69\,183$, $1/\ell \simeq 1,5$ dias e $R_0 \simeq 1,08$. Há pouca diferença no caso em que há 100% de mortalidade. a população estimada em risco permanece muito pequena.

Em resumo, parece que o ajuste da curva epidêmica sob a premissa de parâmetros constantes leva a valores de parâmetros irrealistas. Não basta, como escrevem Kermack e McKendrick (1927, p. 715), que

" A curva calculada, que implica que as taxas não variaram durante o período da epidemia, está em conformidade com os valores observados. "

4. Sazonalidade

A solução para o problema na seção anterior é realmente muito simples. O modelo (2) deve ser abandonado. A curva na Figura 1 pode ser obtida com valores de parâmetros mais realistas, incluindo sazonalidade. Nosso objetivo agora é desenvolver um modelo sazonal realista da epidemia de peste e estimar a reprodutibilidade correspondente. Ele irá incluir dois hospedeiros principais, ratos e moscas, para que a reprodutibilidade T de um tipo é uma melhor medida do esforço necessário para controlar a epidemia. Portanto, discutiremos também o cálculo de T para modelos sazonais, que podem ser de interesse mais amplo.

A praga apareceu em Bombaim em agosto de 1896, mas a primeira epidemia real começou na primavera de 1897. Tornou-se endêmica. As mortes causadas pela praga foram registradas quase todos os meses até pelo menos 1911, com picos em março ou abril de cada ano (Figura 2). Alta mortalidade foi invariavelmente observada entre dezembro e junho, baixa mortalidade entre julho e novembro. A praga permaneceu frequente em Bombaim até 1923 (Pollitzer, 1954, p. 28). Essa sazonalidade regular é muito diferente das epidemias de peste do século 14 ao 18 na Europa, que ocorreram irregularmente e foram objeto de modelos anteriores (Keeling e Gilligan, 2000; Keeling e Gilligan, 2000; Monecke et al., 2009).

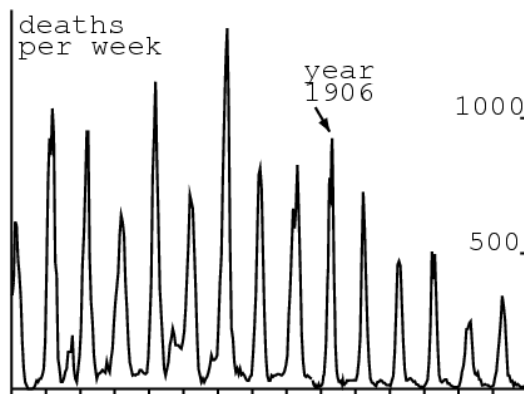


Figura 2. Número semanal de mortes por peste em Bombaim entre janeiro de 1897 e dezembro de 1911. Os dados são de (Advisory Committee 1907b, p. 753), (Advisory Committee, 1908, figura I) e (Advisory Committee 1912, p. 222–226)

((Advisory Committee 1908; St John Brooks, 1917) estudou a origem dessa sazonalidade. Uma comparação com as estatísticas meteorológicas mostrou que a epidemia não podia ser mantida quando a temperatura média estava acima de 80°F ou $26,7^\circ\text{C}$. Uma conclusão semelhante foi alcançada para outras partes da Índia, com a umidade desempenhando um papel secundário (St John Brooks, 1917). Os bacilos da peste são sensíveis à temperatura. Experimentos de laboratório mostraram que a proporção de pulgas no estômago a partir da qual ocorre uma multiplicação abundante de bacilos da peste pode ser várias vezes maior em clima frio do que em clima quente (Advisory Committee 1908, p. 283-285). Correlativamente, as pulgas podem permanecer infecciosas por muito mais tempo em clima frio do que em clima quente. Resultados semelhantes foram obtidos usando uma sala fria ou uma sala aquecida.

Outro fator foi a presença sazonal de pulgas de ratos. Podem ser capturados mais, usando cobaias como appts, entre janeiro e março do que nos outros meses do ano (Advisory Committee 1908, p. 296) O número médio de pulgas encontradas em ratos capturados entre fevereiro e maio também foi o mais alto (Advisory Committee 1908, p. 297) No entanto, variações na abundância de pulgas podem ter sido causadas por pulgas que deixaram ratos mortos pela peste em busca de um novo hospedeiro.

A sazonalidade da fertilidade do rato, estimada pela fração de ratos jovens e ratos prenhes entre os ratos capturados, parecia menos importante (Advisory Committee 1907b, p. 748). No entanto, as populações de ratos certamente flutuaram devido à mortalidade causada pela

praga.

Com todos esses elementos, fica claro que o declínio da epidemia de 1906 em junho não deve ser atribuído ao declínio no número de pessoas saudáveis abaixo de um certo limiar, conforme sugerido pelo modelo de Kermack e McKendrick, mas simplesmente para um fator sazonal que afeta bacilos e pulgas. Como modelo alternativo, poderíamos tentar manter as mesmas equações (2), mas com coeficientes periódicos. Mas, neste ponto, um modelo um pouco mais complexo e mais realista parece apropriado. Vamos usar a notação agora padrão (S, I, R) em vez de (x, y, z) . $S(t)$ é o número de ratos saudáveis, $I(t)$ o número de ratos infectados e $R(t)$ o número de ratos imunizados. $P(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ é o número total de ratos vivos. Mais especificamente, apenas o rato preto será considerado, embora os relatórios indiquem claramente que a epidemia de peste entre esses ratos sempre foi precedida, com apenas algumas semanas de diferença, por uma epizootia semelhante entre os ratos marrons. $F(t)$ é o número de pulgas infectadas com vida livre, isto é, ainda não estão ligadas a um rato ou um ser humano. $H(t)$ é o número de humanos infectados. $D(t)$ é a incidência de mortes por peste em humanos. Seres humanos saudáveis e pulgas saudáveis não são levados em consideração porque provavelmente estavam em excesso: deve-se lembrar que havia aproximadamente 10.000 mortes por peste em seres humanos anualmente em uma população de um milhão. Como a peste bubônica é principalmente uma epizootia entre ratos, os seres humanos são apenas um hospedeiro ocasional de pulgas de ratos, o número de ratos suscetíveis e imunológicos é levado em consideração. Resumimos o processo de infecção da seguinte forma:

$$\frac{dS}{dt} = b(P) - mS - c(1 - \omega)\pi(\theta(t))\frac{S}{P}F + \varepsilon m' I, \quad (7)$$

$$\frac{dI}{dt} = c(1 - \omega)\pi(\theta(t))\frac{S}{P}F - m' I, \quad (8)$$

$$\frac{dR}{dt} = \varepsilon' m' I - mR,$$

$$\frac{dF}{dt} = f\pi'(1 - \varepsilon - \varepsilon')m' I - cF, \quad (9)$$

$$\frac{dH}{dt} = c\omega\pi(\theta(t))F - aH, \quad D(t) = \sigma aH(t). \quad (10)$$

A tabela 2 fornece o significado dos parâmetros e seus valores numéricos.

Tabela 2. Valores dos parâmetros.

$b(P)$	fertilidade de ratos $b(P) = rP/(1 + P/K)$	$r = 0,4/$ mês	(Leslie, 1945)
		$K = 50\ 000$	ajuste
$1/m$	expectativa de vida de ratos	$m = 0,03/$ mês	(Leslie, 1945)
$1/c$	tempo para pulgas gratuitas para encontrar um host	$c = 30/$ mês	((Advisory Committee 1907a, p. 475)
ω	proporção de pulgas livres que encontram um hospedeiro humano	$\omega = 2\%$	ajuste
$\pi(\theta)$	probabilidade de transmissão da pulga a ratos ou humanos (θ em ° F)	$\pi(\theta) = \pi_0 \times (0,75 - 0,25 \tanh(\theta - 80))$	((Advisory Committee 1908, p. 283)
		$\pi_0 = 90\%$	ajuste
$\theta(t)$	temperatura (° F)	figura 3	((Advisory Committee, 1908, figura I)
$1/m'$	duração da peste em ratos	$m' = 3/$ mês	((Advisory Committee 1906a, p. 445)
ε	proporção de ratos em recuperação sem imunidade	$\varepsilon = 10\%$	((Advisory Committee 1908, p. 284)
ε'	proporção de ratos com cura imune	$\varepsilon' = 10\%$	((Advisory Committee 1908, p. 284)
f	número médio de pulgas por rato	$f = 4$	((Advisory Committee 1907b, p. 752)
π'	probabilidade de transmissão do rato para a pulga	$\pi' = \pi_0$	hipótese
$1/a$	duração da peste em humanos	$a = 4/$ mês	((Advisory Committee 1906b, p. 526)
σ	mortalidade	$\sigma = 90\%$	((Advisory Committee 1907b, p. 762)

Aqui estão alguns comentários sobre o modelo e os parâmetros:

- O leitor pode notar a semelhança entre esse modelo e os modelos intra-hospedeiro para a infecção pelo HIV, ratos infectados liberando pulgas quando morrem como células CD4 infectadas liberando virions do HIV quando explodem (Nowak e May 2000).
- O modelo é adequado para a peste bubônica, de longe a mais comum na Índia (Pollitzer, 1954, p. 28), mas é claro que não para a peste pneumônica, que foi a principal forma da epidemia em Harbin (Dietz, 2009). . A peste pulmonar pode ser transmitida diretamente entre seres humanos.
- Experiências de laboratório mostraram que a transmissão direta da peste bubônica não pode ocorrer na ausência de pulgas (Advisory Committee 1906a, p. 466)
- Os dados do artigo clássico de PH Leslie (1945) referem-se ao rato marrom (observe que $\log(2)/m \simeq 23$ é a meia-vida). No entanto, fazendas experimentais de ratos pretos, cuja população está crescendo $e^{(r-m)t}$, deu resultados semelhantes (Advisory Committee 1911,

- p. 199) O parâmetro K na expressão $deb(P)$, que está relacionado ao tamanho da população de ratos, é um parâmetro gratuito usado para ajustar a curva da peste em humanos.
- Levamos o tempo médio necessário para um chip encontrar um host $1/c \simeq 1$ dia, por causa da seguinte observação: " *em um prédio em Bombaim, no qual houve uma severa mortalidade de ratos, provou ser uma praga, pegamos pulgas de ratos em grande número nas pernas de homens que entraram em alguns dos quartos deste edifício, mesmo que por pouco tempo* (Advisory Committee 1907a, p. 475). Tome $1/c \simeq 0,5$ quase não faz diferença (veja também a seção 6 abaixo).
 - A proporção ω de pulgas livres que encontram um hospedeiro humano depende das condições sanitárias de Bombaim (Advisory Committee 1907b). Foi usado como parâmetro para o ajuste, observando que o número de mortes por peste é quase proporcional a ω .
 - A probabilidade de transmissão $\pi(\theta)$ modela a dependência da temperatura do desenvolvimento do bacilo no estômago das pulgas. Escolhemos uma função suave com um limite relativamente marcado a 80°F , de modo que, conforme indicado (Advisory Committee 1908, p. 283), as pulgas têm cerca da metade da probabilidade de transmitir a praga em clima quente e frio. Probabilidade máxima de transmissão π_0 é um parâmetro livre usado para ajustar a curva da peste em humanos. (Gatacre, 1897, p. 11) menciona uma probabilidade de transmissão por mordida inferior a 15%; note, porém, que $\pi(\theta)$ é a probabilidade de transmissão global, o que implica várias mordidas da pulga no rato hospedeiro.
 - A Figura 3 mostra a temperatura média registrada em Bombaim, de janeiro de 1897 a dezembro de 1906, com um intervalo de tempo de duas semanas. Está perto de uma função periódica. Para o nosso modelo, assumimos a simplificação de que $\theta(t)$ é uma função periódica real com um período $\tau = 1$ ano e com os valores obtidos pela média dos dez anos de dados na Figura 3. Observe que não há correlação óbvia entre o desvio da temperatura mensal em relação à sua média e as variações no tamanho dos picos epidemias sazonais na Figura 2.
 - As proporções ϵ' e ϵ ratos infectados que sobrevivem à praga com ou sem imunidade não são fáceis de estimar, já que muitos dos ratos usados em experimentos de laboratório já foram imunizados. Porém, experimentos semelhantes, realizados em cobaias não imunizadas com condições de temperatura favoráveis, sugerem que 10 a 20% podem sobreviver (Advisory Committee 1908, p. 283–284) Para simplificar, assumimos que $\epsilon = \epsilon' = 10\%$. Dessa forma, um rato infectado que sobrevive à praga tem 50% de chance de ser imunizado.
 - O número de pulgas encontradas em ratos pretos varia sazonalmente (Advisory Committee 1907b, p. 752; ver também (Otten, 1932) para dados Java). Mantivemos apenas a média $f \simeq 4$ pulgas por rato.
 - Sendo o rato um animal de sangue quente, assumiu-se que a probabilidade de transmissão da peste do rato para a pulga não depende da temperatura externa e é igual ao máximo da probabilidade de transmissão da pulga ao rato: $\pi' = \pi_0$.

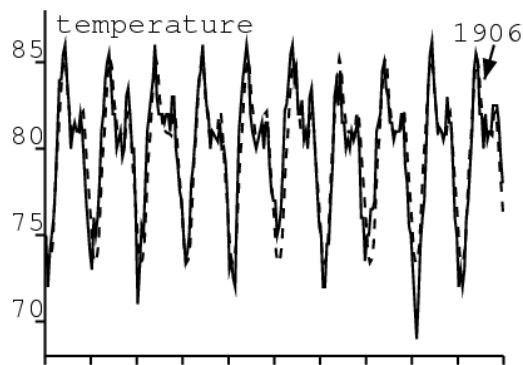


Figura 3. Temperatura média em $^\circ \text{F}$ em Bombaim entre janeiro de 1897 e dezembro de 1906 (Advisory Committee, 1908, figura I) e sua média periódica em linhas pontilhadas.

Em resumo, mantivemos três parâmetros livres principais (K , ω e π_0) para ajustar o número de mortes por peste. Esses parâmetros foram ajustados por tentativa e erro para obter um número máximo de óbitos inferior a 1000 por semana, para ter um pico epidêmico em março ou abril e para ter uma epidemia sazonal que dura cerca de 5 meses. Finalmente escolhemos: $K = 50\,000$, $\omega = 2\%$ e $\pi_0 = 90\%$. A população de ratos pretos na ausência de peste é assim $S^* = K(r/m - 1) \simeq 620\,000$, ou seja, menos de um rato preto per capita. Com nossa escolha de valores de parâmetros e com um rato infectado introduzido no início de agosto de 1896, o modelo (7) - (10) converge para uma solução periódica, que comparamos com os dados dos anos 1904-1907 na Figura 4.

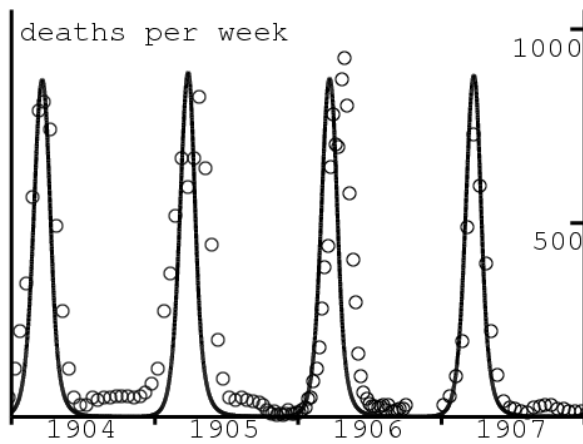


Figura 4. Número semanal de mortes por peste entre janeiro de 1904 e dezembro de 1907 e o componente $D(t)$ da solução periódica do modelo sazonal.

A saída do modelo não pode se ajustar a toda a série temporal na Figura 2 pelos seguintes motivos. O primeiro pico epidêmico produzido pelo modelo após a introdução de um caso infectado é várias vezes maior que os picos dos anos seguintes, uma vez que todos os ratos estão saudáveis no início. Não é isso que observamos na Figura 2. Encontramos possíveis explicações em um relatório sobre a praga de Bombaim (Gatacre, 1897) publicado em 1897, ou seja, um ano após o início de epidemia e vários anos antes da criação do comitê consultivo e do comitê de trabalho. O relatório explica em detalhes as dificuldades em chegar a estimativas confiáveis de mortalidade por peste no primeiro ano da epidemia: alguns meses, estimou-se que as mortes contadas devido à peste (Figura 2) representavam menos de um terço do excesso de mortalidade calculado subtraindo a mortalidade média dos anos anteriores da mortalidade total observada durante a epidemia (Gatacre, 1897, p. 2) Pelo contrário, o relatório publicado dez anos depois em 1907 é muito confiante nas estatísticas da peste, porque a identificação de casos de peste se tornou rotineira (Advisory Committee 1907b, p. 728-734). Portanto, o tamanho dos primeiros picos epidêmicos na Figura 2 é duvidoso. Outro fator importante é o declínio da população de 850.000 para 437.000 entre dezembro de 1896 e fevereiro de 1897; as pessoas fugiram de Bombaim para escapar da praga (Gatacre, 1897, p. 251). Essa migração, então considerada "provavelmente única na história do mundo" certamente reduziu o tamanho do primeiro pico epidêmico. A população retornou ao seu nível normal alguns meses após o primeiro pico (Gatacre, 1897, plano 3). Finalmente, os picos menores da epidemia após 1907 (Figura 2) podem ser devidos às intervenções efetivas sugeridas pela comissão após o entendimento cuidadoso da epidemiologia da praga. Tudo isso tende a justificar por que a Figura 4 se concentra apenas no período de 1904-1907.

A Figura 5 mostra as oscilações periódicas da população de ratos. Observe que, comparada com a situação livre de doença, a praga dividiu a população total de ratos aproximadamente por 5. A população suscetível de ratos também é muito pequena durante a temporada de peste de fevereiro a abril, mas começa a aumentar no final de abril, quando temperaturas mais altas reduzem a transmissão. Este aumento continua até janeiro seguinte. O número de ratos saudáveis e as condições de temperatura são favoráveis para uma nova epidemia. O número mínimo de ratos infectados durante uma estação é 26, o que é muito pequeno para ser visto na Figura 5, mas provavelmente suficiente para evitar a extinção se a estocástica fosse levada em consideração. A proporção de ratos imunizados R/P varia entre 25% em fevereiro no início da epizootia sazonal e 65% em maio no final da epizootia. Essas alterações na imunidade também foram observadas em experimentos de laboratório (Advisory Committee 1908, p. 292) Finalmente, podemos observar que, diferentemente do modelo de (Monecke et al., 2009), onde as pulgas deveriam procurar apenas seres humanos após a redução drástica da população de ratos (ver em particular (Monecke et al., 2009, Figura 3), a epidemia na Figura 4 e a epizootia na Figura 5 se sobrepõem amplamente, com a primeira apenas algumas semanas atrás da segunda, o que é confirmado pelos dados sobre o número de ratos pretos infectados (vivos ou mortos) examinados em Bombaim em 1905-1906 (Advisory Committee, 1907b, figura III).

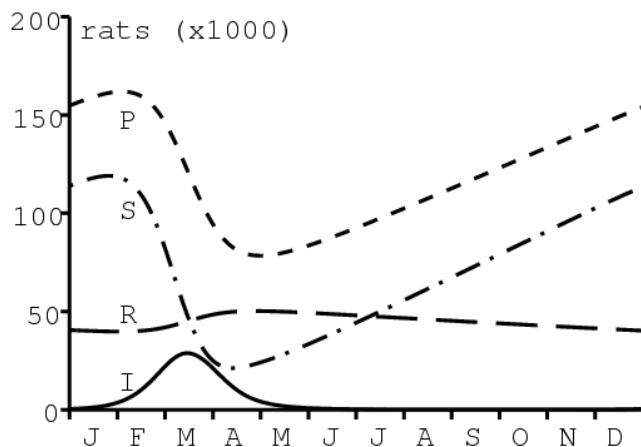


Figura 5. População de ratos: saudável (S), infectados (I), imune (R) e total (P)

Obviamente, como no modelo SIR clássico com demografia periódica, o modelo (7) - (10) também possui soluções sub-harmônicas e talvez também soluções caóticas para diferentes valores de parâmetros. Nenhuma tentativa foi feita para desenhar um diagrama de bifurcação. Essa complexidade potencial pode explicar parcialmente por que os picos sazonais da epidemia na Figura 2 não são do mesmo tamanho. A idéia aqui era apenas mostrar que um modelo sazonal poderia ajustar os dados com valores de parâmetros realistas, ao contrário (Kermack e McKendrick, 1927).

5. A reprodutibilidade de um tipo com sazonalidade

Passemos agora à segunda questão colocada na introdução: qual é a reprodutibilidade associada à praga em Bombaim? Usaremos o modelo periódico da seção anterior, que inclui ratos e pulgas. Como Roberts e Heesterbeek observaram para doenças infecciosas com mais de um animal hospedeiro (Heesterbeek e Roberts, 2007; Roberts e Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007), é melhor calcular o que eles chamam de reprodutibilidade para cada animal. tipo de host diferente. Vamos primeiro recordar algumas generalidades relativas à reprodutibilidade de um tipo em um ambiente constante antes de estender a noção para modelos periódicos.

5.1 Ambiente constante

Considere um modelo autônomo linearizado com n estados infectados $dJ/dt = (A - B)J(t)$ onde

- $J(t) = (J_1(t), \dots, J_n(t))^T$,
- A é uma matriz de transmissão cujos elementos são todos ≥ 0 ,
- B é uma matriz de transição que é uma matriz M invertível (Berman e Plemmons, 1994; van den Driessche e Watmough, 2002).

Observe que (Diekmann et al., 2010) chama $-B$ a matriz de transição. Vamos chamar isso de modelo (A, B) . Lembre-se de que para uma matriz B com elementos não diagonais que são ≤ 0 , as quatro condições a seguir são equivalentes:

- B (ou sua matriz transposta B^T) é uma matriz M invertível;
- todos os autovalores de B têm uma parte real > 0
- existe $d_1 > 0, \dots, d_n > 0$ como $d_j B_{j,j} > \sum_{i \neq j} d_i |B_{i,j}|$ por tudo j
- B é invertível e B^{-1} é uma matriz positiva (Berman e Plemmons, 1994, pp. 134-137).

A reprodutibilidade é $R_0 = \rho(K)$, o raio espectral da matriz positiva $K = AB^{-1}$. Ver (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 105) ou (van den Driessche e Watmough, 2002).

Suponha agora que o controle seja feito em um subconjunto não vazio $\mathcal{E} \subset \{1, \dots, n\}$ de todos os estados infectados. Como em (Roberts e Heesterbeek, 2003), definimos

- P : a matriz de projeção neste subconjunto, com $P_{i,j} = 0$ se $i \neq j$, $P_{i,j} = 0$ se $i = j \notin \mathcal{E}$ e $P_{i,i} = 1$ se $i \in \mathcal{E}$
- \mathcal{I} : a matriz de identidade do tamanho n
- $\hat{A} = PA$ e $A^* = (\mathcal{I} - P)A$.

Em outras palavras, as linhas da matriz \hat{A} cujo número está em \mathcal{E} são os mesmos da matriz A , enquanto as outras linhas são zero. Então $A = \hat{A} + A^*$. Porque A^* é uma matriz positiva, observe que $\hat{B} = B - A^*$ possui elementos não diagonais que são ≤ 0 . Para a definição da reprodutibilidade do tipo T associada a \mathcal{E} , assumiremos que \hat{B} também é uma matriz M invertível. Porque $B - (\mathcal{I} - P)A = (I - (\mathcal{I} - P)AB^{-1})B$, essa suposição é equivalente a $\rho((\mathcal{I} - P)K) < 1$, como em (Roberts e Heesterbeek, 2003). Porque $A - B = \hat{A} - \hat{B}$, é como ter um modelo linearizado $dJ/dt = (\hat{A} - \hat{B})J(t)$ com uma matriz de transmissão \hat{A} e uma matriz de transição \hat{B} . Veja também a discussão em (van den Driessche e Watmough, 2002). Chegamos à definição:

para o modelo (A, B) , a reprodutibilidade de um tipo associado a \mathcal{E} é a reprodutibilidade do modelo (\hat{A}, \hat{B}) .

Vamos verificar se essa definição coincide com a proposta por Roberts e Heesterbeek (Roberts e Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007; Heesterbeek e Roberts, 2007):

$$\begin{aligned} T &= \rho(\hat{A}\hat{B}^{-1}) = \rho(\hat{A}(B - A^*)^{-1}) = \rho(\hat{A}B^{-1}(\mathcal{I} - A^*B^{-1})^{-1}) \\ &= \rho(PAB^{-1}(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)AB^{-1})^{-1}) = \rho(PK(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)K)^{-1}). \end{aligned} \quad (11)$$

É de fato a mesma fórmula que (Roberts e Heesterbeek, 2003, equação (A3)), que foi obtida de uma maneira ligeiramente diferente. Vamos insistir no fato de que o cálculo (11) parece novo.

Para modelos de tempo discreto do formulário $J(t+1) = (A+B)J(t)$ com matrizes positivas A e B com $\rho(B) < 1$ (ver, por exemplo (Bacaer, 2009)), temos $R_0 = \rho(K)$ com $K = A(\mathcal{I} - B)^{-1}$. Um cálculo semelhante mostra mais uma vez que

$$T = \rho(PA(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)A - B)^{-1}) = \rho(PK(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)K)^{-1}).$$

5.2 Ambiente periódico

Agora considere um sistema linearizado τ -periódico $dJ/dt = (A(t) - B(t))J(t)$, que é chamado de modelo $(A(t), B(t))$ onde

- $A(t)$ é uma matriz de transmissão contínua positiva
- $B(t)$ é uma matriz de transição contínua com elementos não diagonais que são ≤ 0 .

Supõe-se ainda que o multiplicador dominante de Floquet $\rho(X(\tau))$ do sistema $dX/dt = -B(t)X(t)$ com $X(0) = \mathcal{I}$ é estritamente menor que 1.

Observe que se $B(t)$ é constante e igual a B , então $\rho(X(\tau)) = \rho(\exp(-\tau B)) < 1$ se e somente se todos os autovalores de B tiverem uma parte real > 0 , em outras palavras, se B for uma matriz M invertível.

Vamos voltar ao caso periódico. Considere, como acima, um subconjunto \mathcal{E} de $\{1, \dots, n\}$ e a matriz de projeção P que corresponde a ela. Nós definimos

- $\hat{A}(t) = PA(t)$
- $A^*(t) = (\mathcal{I} - P)A(t)$
- $\hat{B}(t) = B(t) - A^*(t)$.

Então $A(t) = \hat{A}(t) + A^*(t)$ e $A(t) - B(t) = \hat{A}(t) - \hat{B}(t)$. Note novamente que a matriz $\hat{B}(t)$ possui elementos fora da diagonal que são ≤ 0 . Suponha que o multiplicador dominante de Floquet $\rho(\hat{X}(\tau))$ do sistema $d\hat{X}/dt = -\hat{B}(t)\hat{X}(t)$ com $\hat{X}(0) = \mathcal{I}$ é estritamente menor que 1. Aqui está a definição:

a reprodutibilidade de um tipo associado a \mathcal{E} no modelo $(A(t), B(t))$ é a reprodutibilidade do modelo $(\hat{A}(t), \hat{B}(t))$.

Lembre-se de que a definição de reprodutibilidade para modelos periódicos foi proposta em (Bacaër e Guernaoui, 2006) e que, para o caso particular de modelos que são sistemas de equações diferenciais, a teoria de Floquet pode ser usada para calcular R_0 (Bacaër e Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Wang e Zhao, 2008). De fato, se $R_0 > 0$ (o caso $R_0 = 0$ não ocorre para qualquer doença real), R_0 é caracterizado como o número positivo único, como o sistema linear periódico $dJ/dt = (A(t)/R_0 - B(t))J(t)$ tem um multiplicador de Floquet dominante igual a 1. Em geral, R_0 é o raio espectral de um operador integral em um espaço de funções periódicas (Bacaër e Guernaoui, 2006) e é interpretado como a taxa assintótica de crescimento por geração (Bacaër e Ait Dads, 2011). Assim, a reprodutibilidade de um tipo T é o único número positivo tal que

$$\frac{dJ}{dt} = \left(\frac{\hat{A}(t)}{T} - \hat{B}(t) \right) J(t) = \left(\frac{PA(t)}{T} + (\mathcal{I} - P)A(t) - B(t) \right) J(t) \quad (12)$$

tem um multiplicador de Floquet dominante igual a 1. Esse número T tem as mesmas propriedades de limite que R_0 : usando, por exemplo (Wang e Zhao, 2008, Teorema 2.2), temos $T > 1$ se e somente se o sistema $dJ/dt = (\hat{A}(t) - \hat{B}(t))J(t)$ tem uma taxa de crescimento malthusiana > 0 . Mas isso é igual ao parâmetro malthusiano do sistema $dJ/dt = (A(t) - B(t))J(t)$. Portanto, o estado livre de doença é instável se e somente se $T > 1$.

De fato, como observado (Thieme, 2009), uma fórmula da forma $R_0 = \rho(\mathcal{A}\mathcal{B}^{-1})$ permanece verdadeiro no caso particular de equações diferenciais periódicas, com $(\mathcal{A}u)(t) = A(t)u(t)$ e $(\mathcal{B}u)(t) = \frac{du}{dt} + B(t)u(t)$ para qualquer função τ -periódico $u(t)$. Itens fora da diagonal ≤ 0 de $B(t)$ e a condição $\rho(X(\tau)) < 1$ garantir que \mathcal{B} é invertível e seu inverso é um operador positivo (por exemplo, $(\mathcal{B}^{-1}u)(t) = \int_0^\infty \exp(-\int_{t-x}^t B(y) dy) u(t-x) dx$ se $B(t)$ é uma função escalar). Portanto, uma fórmula para T semelhante a (11) permanece verdadeira, exceto que não parece ser de uso prático.

Para modelos τ -periódico em tempo discreto $J(t+1) = (A(t) + B(t))J(t)$ com matrizes positivas $A(t)$ e $B(t)$ e $\rho(B(\tau-1) \cdots B(1)B(0)) < 1$ como em (Bacaër, 2009), a reprodutibilidade de um tipo ainda é dada pela reprodutibilidade do modelo equivalente $J(t+1) = (\hat{A}(t) + \hat{B}(t))J(t)$ onde $\hat{A}(t) = PA(t)$, $\hat{B}(t) = (\mathcal{I} - P)A(t) + B(t)$ e desde que $\rho(\hat{B}(\tau-1) \cdots \hat{B}(1)\hat{B}(0)) < 1$.

Finalmente, para modelos periódicos estruturados pelo tempo x decorrido desde a infecção, que são da forma

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial t} + \frac{\partial J}{\partial x} &= -B(t, x) J(t, x), \\ J(t, 0) &= \int_0^\infty A(t, x) J(t, x) dx, \end{aligned} \quad (13)$$

a reprodutibilidade de um tipo pode ser definida como o número real positivo T , de modo que o sistema (13) com a condição na extremidade

$$J(t, 0) = \int_0^\infty \left(\frac{PA(t, x)}{T} + (\mathcal{I} - P)A(t, x) \right) J(t, x) dx$$

possui um parâmetro malthusiano nulo (Thieme, 1984) ou, equivalentemente, uma reprodutibilidade (Bacaër e Guernaoui, 2006; Bacaër e Ait Dads, 2011) igual a 1, desde que o sistema (13) tenha a condição na borda

$$J(t, 0) = \int_0^\infty (\mathcal{I} - P) A(t, x) J(t, x) dx,$$

tem um parâmetro malthusiano negativo (ou uma reprodutibilidade < 1). Se $A(t, x)$ e $B(t, x)$ não depende de x , podemos ver facilmente que essa definição coincide com (12).

5.3 Aplicação

Como exemplo, considere o modelo na Seção 4. O número de ratos no estado livre de doença é $S^* = K(r/m - 1)$. Nós definimos

- T_R : desempenho reprodutivo associado a ratos
- T_F : a reprodutibilidade associada às pulgas
- $J(t)$: o vetor da coluna $(I(t), F(t))$.

Ao focar no sistema linearizado de ratos e pulgas infectados, vemos que os sistemas lineares periódicos de equações diferenciais, definidas pelas seguintes matrizes, têm um multiplicador de Floquet dominante igual a 1:

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/\mathcal{R}_0 \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'/\mathcal{R}_0 & -c \end{pmatrix}, \quad (14)$$

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/T_R \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m' & -c \end{pmatrix},$$

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t)) \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'/T_F & -c \end{pmatrix}. \quad (15)$$

Com os valores dos parâmetros na seção anterior, obtemos $R_0 \simeq 1,3$ e $T_R = T_F \simeq 1,8$ (mais precisamente $T_R = T_F \simeq 1,78$)

Deve-se notar que um cálculo semelhante foi feito para doenças transmitidas por vetores em (Bacaër, 2007). O que foi chamado de reprodutibilidade era na verdade a reprodutibilidade de um tipo (T foi chamado R_0 e R_0 foi chamado r_0) No caso particular de sistemas periódicos 2×2 como (14) - (15), (Bacaër, 2007) já demonstrou que $(R_0)^2 = T_R = T_F$, como no caso autônomo (Roberts e Heesterbeek, 2003).

6. Dinâmica lenta-rápida e modelo SIR

Na Seção 4, observou-se que a curva para o número de mortes por peste não era sensível à mudança no parâmetro c . A explicação é simples: o tempo médio necessário para um chip encontrar um novo host, $1/c = 1$ dia ou $1/30$ de um mês, é a menor escala de tempo no modelo (7) - (10). Conseqüentemente, podemos esperar que a equação (9) esteja no estado quase-estacionário: $cF \simeq f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I$. Substituímos cF nas equações (7), (8) e (10). Obtemos o seguinte sistema reduzido, que não envolve c :

$$\frac{dS}{dt} = b(P) - mS - (1-\omega)\pi(\theta) \frac{S}{P} f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I + \varepsilon m'I, \quad (16)$$

$$\frac{dI}{dt} = (1-\omega)\pi(\theta) \frac{S}{P} f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I - m'I, \quad (17)$$

$$\frac{dR}{dt} = \varepsilon' m'I - mR, \quad (18)$$

$$\frac{dH}{dt} = \omega\pi(\theta) f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I - aH, \quad D(t) = \sigma a H(t). \quad (19)$$

Podemos verificar que a solução periódica deste sistema é realmente muito próxima da do sistema (7) - (10) com $c = 30$ por mês e ainda mais próxima se $c = 60$ por mês (figura não mostrada). Agora considere a equação (17). Como existe apenas um tipo de host obrigatório no sistema reduzido, a reprodutibilidade R_0 e a reprodutibilidade de um tipo T coincidem e são iguais à média temporal $(1-\omega) \left[\frac{1}{T} \int_0^T \pi(\theta(t)) dt \right] f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')$. (Bacaër e Guernaoui, 2006, equação (31)) forneceu uma fórmula envolvendo a média (com uma definição correta de R_0) Numericamente, obtemos $T \approx 1,79$. Não podemos distinguir biologicamente esse valor do valor 1,78 obtido na seção 5 com a teoria de Floquet.

Observe que (16) - (18) é um tipo de versão periódica do modelo SIR (2) de Kermack e McKendrick, mas com demografia e um possível retorno após a recuperação na classe saudável. O número de óbitos dados por (19) segue as variações de $I(t)$ com um atraso $1/a$ de uma semana.

7. Conclusão

Mesmo que já respondamos na seção 3 as duas perguntas da introdução sobre os valores dos parâmetros e a reprodutibilidade, verificou-se que o modelo proposto por Kermack e McKendrick não era realmente bom. do ponto de vista biológico. Mesmo que a epidemia de 1906 tenha durado apenas alguns meses, a influência da sazonalidade não pode ser negligenciada. Portanto, propusemos um novo modelo periódico na seção 4. Como o modelo incluía dois hosts diferentes, a reprodutibilidade de um tipo foi calculada em vez de R_0 na seção 5. Assim, estendemos a noção de reprodutibilidade de um tipo para modelos sazonais. Por fim, na seção 6, adicionamos algumas observações que vinculam a reprodutibilidade de um tipo para o modelo com dois hosts e a reprodutibilidade de um modelo reduzido com um único host.

Do nosso ponto de vista, os problemas colocados pelo modelo de Kermack e McKendrick para a epidemia de peste em Bombaim em 1906, uma doença de interesse público limitado em saúde hoje, não importariam se esse modelo foi usado apenas nos livros didáticos como um dos melhores exemplos para mostrar como um modelo matemático pode explicar o processo epidêmico e se ajustar aos dados. O primeiro problema foi o tamanho N da população em risco. Muitos modelos prestam muita atenção na estimativa da reprodutibilidade, que em modelos simples está intimamente relacionada à fração final da população que acaba sendo infectada. Mas a qual população esses cálculos se aplicam? É a população do bairro onde a epidemia começa, a população da cidade, da região ou de todo o país? Parece que há muito mais incerteza em N do que em R_0 . Ambos são necessários para prever o tamanho final da epidemia; e, de certa forma, N é ainda mais crítico por ter a ordem de magnitude da epidemia.

O segundo problema foi que o modelo de Kermack e McKendrick não levou em consideração a sazonalidade, mesmo que essa seja uma das características mais óbvias da Figura 2. Essa observação também pode ser relevante para certos estudos contemporâneos sobre o tema. gripe.

A sazonalidade das epidemias da peste recebeu atenção renovada nos últimos anos, após controvérsias sobre o possível envolvimento do bacilo *Yersinia pestis* na peste negra do século XIV. A sazonalidade das epidemias de peste no início do século XX na Índia e sua interpretação em termos de limiar de temperatura pareciam contradizer os dados europeus do século 14 ao 18 (Cohn, 2002 e 2010; Welford e Bossak, 2009). no futuro, talvez devêssemos tentar explicar essas diferenças na sazonalidade usando modelos matemáticos.

Agradecimentos

Este artigo foi estimulado por perguntas de Yann Dartois, da escola Alfred Kastler em Pontoise, pela apresentação de Mick Roberts sobre a reprodutibilidade de um tipo na conferência do CMPD3 (Bordeaux, junho de 2010), por uma discussão com Hans Metz, e pelo professor Klaus Dietz, que enviou uma cópia de (Dietz, 2009).

Referências

- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1906a)
Reports on plague investigations in India, I, Experiments upon the transmission of plague by fleas. *J Hyg* 6: 425–482
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1906b)
Reports on plague investigations in India, IX, On the quantitative estimation of the septicaemia in human plague. *J Hyg* 6: 524–529
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1907a)
Reports on plague investigations in India, XX, A note on man as a host of the Indian rat flea. *J Hyg* 7: 472–476
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1907b)
Reports on plague investigations in India, XXII, Epidemiological observations in Bombay City. *J Hyg* 7: 724–798
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1908)
Reports on plague investigations in India, XXXI, On the seasonal prevalence of plague in India. *J Hyg* 8: 266–301
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1911)
Reports on plague investigations in India, XLVII, Observations on the breeding of *Mus Rattus* in captivity. *J Hyg* 11: 193–206
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1912)
Reports on plague investigations in India, XLIX, Statistics of the occurrence of plague in man and rats in Bombay. *J Hyg* 12: 221–226
- Anderson RM, May RM (1991) *Infectious Diseases in Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press
- Bacaër N, Guernaoui S (2006) The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality. *J Math Biol* 53: 421–436
- Bacaër N (2007)
Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population. *Bull Math Biol* 69: 1067–1091
- Bacaër N (2009) Periodic matrix population models: growth rate, basic reproduction number, and entropy. *Bull Math Biol* 71: 1781–1792
- Bacaër N (2011) *A Short History of Mathematical Population Dynamics*. Springer, London
- Bacaër N, Ait Dads E (2011) Genealogy with seasonality, the basic reproduction number, and the influenza pandemic. *J Math Biol* 62 (2011) 741–762
- Banks RB (1994) *Growth and Diffusion Phenomena*. Springer, Berlin
- Berman A, Plemmons RJ (1994) *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*. SIAM, Philadelphia
- Braun M (1993) *Differential Equations and their Applications*, 4th edn. Springer, New York
- Britton NF (2003) *Essential Mathematical Biology*. Springer, London
- Cavalli-Sforza LL, Feldman MW (1981)
Cultural Transmission and Evolution: A Quantitative Approach. Princeton University Press
- Cohn SKJr (2002) The Black Death: end of a paradigm. *Amer Hist Rev*: 107: 703–738
- Cohn SKJr (2010) *The Black Death Transformed*. Bloomsbury Academic, London
- Diekmann O, Heesterbeek JAP (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. Wiley, Chichester
- Diekmann O, Heesterbeek JAP, Roberts MG (2010)
The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *J R Soc Interface* 7: 873–885
- Dietz K (2009) Epidemics: the fitting of the first dynamic models to data. *J Contemp Math Anal* 44:97–104
- Edelstein-Keshet L (2005) *Mathematical Models in Biology*. SIAM, Philadelphia
- Gatacre WF (1897) Report on the Bubonic Plague in Bombay 1896-1897. Plague Committee, Bombay. <http://digital.nls.uk>
- Hastings A (1997) *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, New York
- Heesterbeek JAP, Roberts MG (2007) The type-reproduction number T in models for infectious disease control. *Math Biosci* 206: 3–10
- Israel G (1996) *La mathématisation du réel*. Seuil, Paris
- Keeling MJ, Gilligan CA (2000) Metapopulation dynamics of bubonic plague. *Nature* 407: 903–906
- Keeling MJ, Gilligan CA (2000) Bubonic plague: a metapopulation model of a zoonosis. *Proc R Soc Lond B* 267: 2219–2230
- Keeling MJ, Rohani P (2008) *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press
- Kermack WO, McKendrick AG (1927) Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc A* 115: 700–721
- Kermack WO, McKendrick AG (1991) Contributions to the mathematical theory of epidemics (reprint). *Bull Math Biol* 53:33–55
- Leslie PH (1945) On the use of matrices in certain population mathematics. *Biometrika* 33: 183–212
- Mangel M (2006) *The Theoretical Biologist's Toolbox*. Cambridge University Press
- Monecke S, Monecke H, Monecke J (2009)
Modelling the black death, a historical case study and implications for the epidemiology of bubonic plague. *Int J Med Microbiol* 299: 582–593
- Murray JD (2002) *Mathematical Biology I: An Introduction*, 3rd edn. Springer, Berlin
- Nowak MA, May RM (2000) *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology*. Oxford University Press
- Olinick M (1978) *An Introduction to Mathematical Models in the Social and Life Sciences*. Addison-Wesley, Reading MA
- Otten L (1932) The problem of the seasonal prevalence of plague. *J Hyg* 32: 396–405
- Pollitzer R (1954) *Plague*. WHO Monograph Series No. 22, Genève.
http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO/{MONO}_22_{chp1}.pdf
- Roberts MG, Heesterbeek JAP (2003) A new method for estimating the effort required to control an infectious disease. *Proc R Soc Lond B* 270: 1359–1364
- Roberts MG (2007) The pluses and minuses of R_0 . *J R Soc Interface* 4: 949–961
- Shigesada N, Kawasaki K (1997) *Biological Invasions: Theory and Practice*. Oxford University Press
- St John Brooks R (1917) Reports on plague investigations in India, LXXXIV,
The influence of saturation deficiency and of temperature on the course of epidemic plague. *J Hyg* 15: 881–899
- Thieme HR (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J Integr Equ* 7: 253–277
- Thieme HR (2009)
Spectral bound and reproduction number for infinite-dimensional population structure and time heterogeneity. *SIAM J Appl Math* 70: 188–211

- van den Driessche P, Watmough J (2002) Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math Biosci* 180: 29–48.
- Waltman P (1974) *Deterministic Threshold Models in the Theory of Epidemics*. Springer, Berlin
- Wang W, Zhao XQ (2008) Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments. *J Dyn Differ Equ* 20: 699–717
- Welford MR, Bossak BH (2009) Validation of inverse seasonal peak mortality in medieval plagues, including the Black Death, in comparison to modern *Yersinia pestis*-variant diseases. *PLoS ONE* 4 (12): e8401. doi: 10.1371 / journal.pone.0008401