

Um sistema de reação-difusão que modela a propagação da resistência a um medicamento antimalárico

Math. Biosci. Engin. 2 (2005) 227–238
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01383648>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
32 avenue Henri Varagnat, 93143 Bondy Cedex, França
nicolas.bacaer@ird.fr

Cheikh Sokhna

Laboratório de Malária, Institut de Recherche pour le Développement
BP 1386, Dakar, Senegal
Cheikh.Sokhna@ird.sn

resumo

Estamos desenvolvendo um modelo matemático que representa a propagação da resistência a um medicamento antimalárico. A resistência só pode se espalhar se a reprodutibilidade de parasitas resistentes for maior que a reprodutibilidade de parasitas suscetíveis, que depende da fração de pessoas infectadas que são tratadas com o medicamento antimalárico. Após um estudo linearizado e simulações numéricas, conjecturamos uma expressão para a velocidade de propagação da resistência. Depende da proporção das duas reprodutividades, do coeficiente de difusão dos mosquitos, da mortalidade de mosquitos infectados com parasitas resistentes e da taxa de cura de pessoas não imunizadas infectadas com parasitas resistentes.

1. Introdução

A malária é uma doença parasitária transmitida aos seres humanos pela picada de mosquitos. Existem várias centenas de milhões de casos de malária a cada ano, que causam cerca de dois milhões de mortes. A morte pode ser evitada pelo uso de drogas antimaláricas, mas sua eficácia diminuiu significativamente nas últimas décadas. De fato, parasitas com genes específicos de resistência a medicamentos sobrevivem ao tratamento. Devido a essa vantagem seletiva e à mobilidade de seres humanos e mosquitos, os genes podem se espalhar nas populações em grandes áreas. (Anderson e maio de 1991, p. 608) mostra, assim, um mapa da propagação da resistência à cloroquina, a droga antimalárica mais usada, do início dos anos 60 ao final dos anos 80 na América do Sul, Sudeste Asiático e África. O aumento da resistência é responsável por um aumento considerável na mortalidade (Trape et al., 1998). Em algumas áreas com alta porcentagem de resistência à cloroquina, os profissionais de saúde usaram medicamentos de substituição como a sulphadoxina-pirimetamina; mas também surgiu resistência a esses novos medicamentos (Bloland, 2001). Atualmente, os derivados da artemisinina, produzidos com uma erva tradicional chinesa, parecem ser os únicos medicamentos antimaláricos a serem eficazes nos próximos anos. As autoridades de saúde pública precisam encontrar dinheiro para substituir medicamentos ineficazes por medicamentos eficazes, porém mais caros. Também é necessário evitar ou pelo menos atrasar o aparecimento de novas resistências.

Do ponto de vista teórico, a introdução de novos medicamentos antimaláricos pode ser vista como um problema de controle ótimo de um sistema dinâmico complexo. Este sistema inclui seres humanos, mosquitos, parasitas suscetíveis e parasitas resistentes. Existem também restrições econômicas, como os preços dos medicamentos e o orçamento para o combate à malária. O controle pode ser variável, por exemplo, a porcentagem de casos de malária tratados com o novo medicamento. A modelagem desses diferentes ingredientes pode ajudar as pessoas que aconselham as autoridades de saúde pública em países onde a malária é endêmica. (Aneke, 2002; Koella e Antia, 2003) já desenvolveram modelos epidemiológicos para a malária resistente; (Laxminarayan, 2003) estudou restrições econômicas. No entanto, os modelos utilizados nesses artigos não continham uma dimensão espacial, ou apenas na forma de duas zonas disjuntas ligadas por migrações (Koella e Antia, 2003).

Este artigo apresenta um modelo para a disseminação da resistência em populações espacialmente não homogêneas, mas deixa de lado os aspectos econômicos. O modelo começa com alguns parasitas resistentes que foram introduzidos em uma área pelos homens, mas depois consideram a área como fechada à migração; concentra-se na disseminação da resistência devido à mobilidade dos mosquitos, que podem explorar alguns quilômetros quadrados durante a vida. Como a maioria das picadas ocorre à noite, o período de atividade das fêmeas de mosquitos anofelinos, que são o vetor da malária, e como as pessoas geralmente dormem no mesmo local todas as noites, a mobilidade humana é negligenciada como primeira aproximação. Obviamente, a propagação da resistência envolve vários fenômenos. Alguns são encontrados no modelo. Outros são omitidos para analisar matematicamente o modelo, por exemplo, a genética da reprodução sexual de parasitas (Hastings, 2001) ou a variabilidade genética na população humana (Feng et al., 2004).

O modelo é um sistema de equações diferenciais parciais. Supõe-se que o vôo dos mosquitos siga um movimento browniano, de modo que um termo clássico de difusão apareça nas equações que governam a densidade dos mosquitos. O modelo não é linear por causa dos termos "reação" que representam a transmissão da doença. O modelo pertence à família de sistemas de difusão de reação. Esses sistemas têm sido muito estudados no campo da biomatemática. Os primeiros trabalhos remontam a Ronald A. Fisher (1937), que já estava interessado na onda de propagação de um gene vantajoso. O assunto se desenvolveu muito após esse trabalho pioneiro com ferramentas matemáticas mais sofisticadas (Smoller, 1981), com modelos mais complexos e com novos campos de aplicação como morfogênese ou disseminação geográfica de epidemias como peste e raiva (Murray, 1989). No entanto, parece que esse tipo de modelo ainda não foi utilizado para disseminar a resistência a um medicamento antimalárico. (Ruan e Xiao, 2004) estuda um sistema diferencial diferencial para a propagação de epidemias de malária sem resistência.

Nosso sistema de equações de reação-difusão tem ondas progressivas como soluções, que se assemelham à disseminação geográfica da resistência a um medicamento antimalárico (cloroquina, sulphadoxina-pirimetamina ou outros). O principal objetivo deste artigo é encontrar uma expressão para a velocidade de propagação. Podemos então ver como essa expressão depende dos parâmetros do modelo, porque alguns deles podem ser modificados por decisão, como a fração f de pessoas tratadas com o medicamento antimalárico. O resultado fornece uma expressão quantitativa do fato qualitativamente bem conhecido de que a velocidade é uma função crescente de f .

Espera-se que esta expressão proporcione uma melhor compreensão do problema mais complexo do controle ótimo, ou seja, encontrar o nível de resistência acima do qual os medicamentos baratos, mas parcialmente ineficazes, devem ser substituídos por medicamentos mais caros, porém eficazes. Esta questão é de interesse mais prático e está sujeita a disputa (Attaran et al., 2004).

A seção 2 apresenta o modelo. Estudamos os estados de equilíbrio e sua estabilidade na seção 3. Na seção 4, linearizamos o sistema e obtemos uma expressão para a velocidade das ondas que representam a propagação da resistência aos medicamentos antimaláricos. Essa expressão é válida apenas se a "conjectura linear" estiver correta (Weinberger et al., 2002; Lewis et al., 2002). Simulações numéricas parecem confirmar a validade dessa conjectura para o nosso modelo; os resultados são discutidos na seção 5. Do ponto de vista matemático, o estilo permanece informal e mais próximo do usado em (Murray, 1989). Felizmente, trabalhos futuros preencherão as lacunas das evidências.

2. O modelo

Existem duas variáveis independentes: tempo t e uma variável espacial unidimensional x . Redução para uma dimensão significa que alguém está interessado na propagação de ondas planas ao longo de uma direção. As incógnitas são:

- $S(t, x)$: proporção de pessoas não imunizadas e não infectadas;
- $I_1(t, x)$: proporção de pessoas não imunes infectadas com parasitas suscetíveis;
- $I_2(t, x)$: proporção de pessoas não imunizadas que estão infectadas com parasitas resistentes;
- $R(t, x)$: proporção de pessoas imunizadas e não infectadas;
- $J(t, x)$: proporção de pessoas imunizadas e infectadas;
- $s(t, x)$: proporção de mosquitos não infectados;
- $i_1(t, x)$: proporção de mosquitos infectados com parasitas suscetíveis;
- $i_2(t, x)$: proporção de mosquitos infectados com parasitas resistentes.

A densidade P de pessoas e a densidade m de mosquitos são constantes independentes de T e x . O principal parâmetro do modelo é f , a fração de pessoas não imunizadas que são infectadas e tratadas com o medicamento antimalárico. Vamos enfatizar algumas das hipóteses simplificadoras desse modelo compartimental:

- A imunidade está presente ou ausente (em vez de um processo gradual) e fornece proteção total contra a malária (em vez de proteção parcial).
- Somente pessoas doentes devido à malária (portanto não imunes e infectadas) tomam o medicamento antimalárico; é claro que essa é uma suposição bastante simples, já que os sintomas inespecíficos da malária geralmente levam as pessoas que vivem em áreas endêmicas da malária a tomar medicamentos antimaláricos, mesmo quando sua doença não é devida à malária.
- Pessoas e mosquitos podem ser infectados com parasitas suscetíveis ou resistentes, mas não com os dois.

A consequência dessas hipóteses é que não é necessário distinguir no modelo as pessoas imunizadas infectadas por parasitas sensíveis daquelas infectadas por parasitas resistentes. Em relação aos humanos e suas interações com parasitas, observe

- c : a taxa na qual pessoas não imunizadas e infectadas adquirem imunidade;
- e : a taxa na qual pessoas imunizadas e não infectadas perdem sua imunidade;
- b : a taxa na qual as pessoas não imunizadas se recuperam se não usam um medicamento antimalárico ou se usam esse medicamento enquanto estão infectadas com parasitas resistentes;
- \hat{b} : a taxa na qual as pessoas não imunizadas infectadas com parasitas suscetíveis se recuperam se usam o medicamento ($\hat{b} > b$);
- \bar{b} : a taxa na qual as pessoas imunizadas e infectadas se recuperam ($\bar{b} > b$);
- T_1 (resp. T_2): o período de latência antes de ser infeccioso em pessoas infectadas com parasitas sensíveis (resp. resistentes);
- μ : mortalidade humana;
- ν : mortalidade por malária em pessoas infectadas que não são imunizadas.

A taxa média de cura para pessoas não imunizadas infectadas com parasitas suscetíveis é $(1 - f)b + f\hat{b}$. Nós definimos

$$b_1 = (1 - f)b + f\hat{b} + c + \mu + \nu, \quad b_2 = b + c + \mu + \nu.$$

Em relação aos mosquitos e suas interações com parasitas, observe

- d : a propagação de mosquitos;
- b'_1 : mortalidade de mosquitos infectados com parasitas sensíveis;
- b'_2 : mortalidade de mosquitos infectados com parasitas resistentes;
- T'_1 (resp. T'_2): o período latente antes de se tornar suscetível a parasitas suscetíveis (resp. resistentes) em mosquitos.

Quanto à interação entre humanos e mosquitos, observe

- k : o número de picadas por unidade de tempo de mosquitos (o número de picadas por pessoa por unidade de tempo é km/P);
- p (resp. \bar{p}): a probabilidade de um mosquito infeccioso morder uma pessoa não imunizada (resp. imune) e não infectada levará à infecção da pessoa ($\bar{p} < p$);
- p' : a probabilidade de uma picada de um mosquito não infectado em uma pessoa infectada levar à infecção do mosquito.

Nós definimos

$$\begin{aligned} \pi_1 &= p \exp(-b'_1 T'_1), & \bar{\pi}_1 &= \bar{p} \exp(-b'_1 T'_1), & \pi'_1 &= p' \exp(-b_1 T_1), \\ \pi_2 &= p \exp(-b'_2 T'_2), & \bar{\pi}_2 &= \bar{p} \exp(-b'_2 T'_2), & \pi'_2 &= p' \exp(-b_2 T_2). \end{aligned}$$

Esses parâmetros têm o seguinte significado:

- π_1 (resp. π_2): probabilidade de uma picada de mosquito infectada por parasitas sensíveis (resp. resistentes) infectar uma pessoa não imunizada e não infectada;
- $\bar{\pi}_1$ (resp. $\bar{\pi}_2$): probabilidade de uma picada de mosquito infectada por parasitas sensíveis (resp. resistentes) infectar uma pessoa imunizada e não infectada ($\bar{\pi}_1 < \pi_1, \bar{\pi}_2 < \pi_2$);
- π'_1 (resp. π'_2): probabilidade de uma picada de mosquito não infectado em uma pessoa não imunizada infectada com parasitas sensíveis (resp. resistentes) levar à infecção do mosquito.

Além disso, é assumida a simplificação de que pessoas imunizadas e infectadas não podem infectar mosquitos.

O modelo é mostrado esquematicamente na Figura 1. É muito simplificado; muitos detalhes do ciclo de transmissão foram omitidos. Em particular, os ovos e o período larval do ciclo de vida do mosquito foram omitidos; em vez disso, supõe-se que a eclosão de novos mosquitos adultos compense a mortalidade, de modo que a densidade m dos mosquitos adultos seja constante. No entanto, o objetivo aqui é manter o modelo simples o suficiente para poder ser analisado matematicamente.

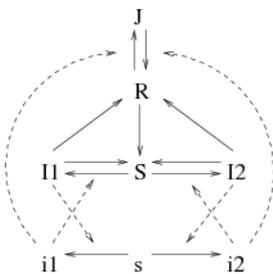


Figura 1. Compartimentos de modelo, transições possíveis (linhas sólidas) e transmissão de parasitas (linhas pontilhadas).

Para simplificar as notações,

$$\begin{aligned} a_1 &= k \pi_1 \frac{m}{P}, & a'_1 &= k \pi'_1, & \bar{a}_1 &= k \pi_1 \frac{m}{P}, \\ a_2 &= k \pi_2 \frac{m}{P}, & a'_2 &= k \pi'_2, & \bar{a}_2 &= k \pi_2 \frac{m}{P}. \end{aligned}$$

A formulação matemática do modelo é um sistema de equações diferenciais parciais com homens de um lado,

$$\begin{aligned} \frac{\partial I_1}{\partial t} &= a_1 S i_1 - b_1 I_1 \\ \frac{\partial I_2}{\partial t} &= a_2 S i_2 - b_2 I_2, \\ \frac{\partial R}{\partial t} &= c I_1 + c I_2 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 + \bar{b} J, \\ \frac{\partial J}{\partial t} &= \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 - (\bar{b} + \mu) J, \end{aligned} \quad (1)$$

e mosquitos um do outro

$$\frac{\partial i_1}{\partial t} = a'_1 s I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{\partial^2 i_1}{\partial x^2}, \quad \frac{\partial i_2}{\partial t} = a'_2 s I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{\partial^2 i_2}{\partial x^2}. \quad (2)$$

vamos lembrar que $S = 1 - I_1 - I_2 - R - J$ e $s = 1 - i_1 - i_2$.

3. Estados de equilíbrio

Vamos primeiro estudar os estados de equilíbrio que não dependem de x . Existe o estado trivial de equilíbrio com

$$I_1 = 0, \quad I_2 = 0, \quad R = 0, \quad J = 0, \quad i_1 = 0, \quad i_2 = 0.$$

Isso corresponde à situação em que a malária foi erradicada. A sua estabilidade depende do sinal dos autovalores da matriz obtidos pela linearização do sistema próximo de $(0,0,0,0,0,0)$, nomeadamente com as incógnitas para $[i_1, I_1, R, J, i_2, I_2]$,

$$\begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_1 & -b_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & c & -(e + \mu) & \bar{b} & 0 & c \\ 0 & 0 & 0 & -(\bar{b} + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 & -b_2 \end{pmatrix}.$$

Os autovalores são $-(e + \mu)$, $-(\bar{b} + \mu)$ e os autovalores das duas sub-matrizes

$$\begin{pmatrix} -b'_1 & a'_1 \\ a_1 & -b_1 \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 \\ a_2 & -b_2 \end{pmatrix}.$$

Definir a reprodutibilidade de parasitas sensíveis e resistentes por

$$\alpha_1 = \frac{a_1 a'_1}{b_1 b'_1}, \quad \alpha_2 = \frac{a_2 a'_2}{b_2 b'_2}.$$

O estado trivial de equilíbrio é estável (todos os valores próprios são negativos) se $\alpha_1 < 1$ e $\alpha_2 < 1$. O estado trivial de equilíbrio é instável (pelo menos um valor próprio é positivo) se $\alpha_1 > 1$ ou se $\alpha_2 > 1$.

Dentro do estajo $\alpha_1 > 1$, existe outro estado de equilíbrio. Nós definimos

$$\beta_1 = \frac{b'_1}{a'_1}, \quad \gamma_1 = \beta_1 \frac{c}{e + \mu}, \quad \delta_1 = \gamma_1 \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu}, \quad \varepsilon_1 = \frac{\bar{a}_1}{\bar{b} + \mu} \frac{\mu}{e + \mu}.$$

O estado de equilíbrio é

$$i_1 = i_1^*, \quad I_1 = I_1^*, \quad R = R_1^*, \quad J = J_1^*, \quad i_2 = 0, \quad I_2 = 0.$$

i_1^* é a raiz positiva de

$$(\delta_1 + \varepsilon_1 + \beta_1 \varepsilon_1) i_1^2 + \left(1 + \beta_1 + \gamma_1 + \varepsilon_1 \left(\frac{1}{\alpha_1} - 1\right)\right) i_1 + \frac{1}{\alpha_1} - 1 = 0,$$

e

$$I_1^* = \beta_1 \frac{i_1^*}{1 - i_1^*}, \quad R_1^* = \frac{\gamma_1 I_1^*}{\beta_1 (1 + \varepsilon_1 i_1^*)}, \quad J_1^* = \frac{\delta_1 R_1^* i_1^*}{\gamma_1}.$$

Esse estado de equilíbrio corresponde à situação em que todos os parasitas são sensíveis. Sua estabilidade depende do sinal dos valores próprios da matriz a seguir, da linearização do sistema próximo $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$,

$$\begin{pmatrix} -(b'_1 + a'_1 I_1^*) & a'_1 s_1^* & 0 & 0 & -a'_1 I_1^* & 0 \\ a_1 S_1^* & -(b_1 + a_1 i_1^*) & -a_1 i_1^* & -a_1 i_1^* & 0 & -a_1 i_1^* \\ -\bar{a}_1 R_1^* & c & -(e + \mu + \bar{a}_1 i_1^*) & \bar{b} & -\bar{a}_2 R_1^* & c \\ \bar{a}_1 R_1^* & 0 & \bar{a}_1 i_1^* & -(\bar{b} + \mu) & \bar{a}_2 R_1^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -b'_2 & a'_2 s_1^* \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

onde por conveniência $s_1^* = 1 - i_1^*$ e $S_1^* = 1 - I_1^* - J_1^* - R_1^*$. Os autovalores da sub-matriz 2×2

$$\begin{pmatrix} -b'_2 & a'_2 s_1^* \\ a_2 S_1^* & -b_2 \end{pmatrix},$$

que também são autovalores da matriz completa, são

$$-\frac{1}{2}(b_2 + b'_2) \pm \frac{1}{2}\sqrt{(b_2 + b'_2)^2 - 4[b_2 b'_2 - a_2 a'_2 s_1^* S_1^*]}.$$

Para esse estado de equilíbrio, podemos ver facilmente que $s_1^* S_1^* = \frac{b_1 b'_1}{a_1 a'_1}$. Então se $\alpha_1 < \alpha_2$, um autovalor da sub-matriz 2×2 é positivo, então o estado estacionário é instável.

Da mesma forma, se $\alpha_2 > 1$, existe outro estado de equilíbrio, definido por $i_1 = 0, I_1 = 0, R = R_2^*, J = J_2^*, i_2 = i_2^* e I_2 = I_2^*$. As fórmulas são as mesmas que as acima, exceto que a'_1 é substituído por a'_2, b'_1 de b'_2 e \bar{a}_1 de $\bar{a}_2, \beta_1, \gamma_1, \delta_1$ e ε_1 são substituídos por $\beta_2, \gamma_2, \delta_2$ e ε_2 . Esse estado de equilíbrio corresponde à situação em que todos os parasitas são resistentes. A linearização do sistema próximo a esse estado de equilíbrio mostra que é instável se $\alpha_1 > \alpha_2$.

Esses resultados sugerem que se $\alpha_1 > 1$ e $\alpha_2 > 1, (i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ é estável se $\alpha_1 > \alpha_2$ e $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ é estável se $\alpha_2 > \alpha_1$.

Nota. No modelo simplificado em que a imunidade não é levada em consideração ($c = 0, \bar{a}_1 = 0$), nós obtemos

$$i_1^* = \frac{1 - 1/\alpha_1}{1 + \beta_1}, \quad I_1^* = \frac{\alpha_1 - 1}{\alpha_1 + 1/\beta_1}.$$

Estas são as fórmulas (14.5) e (14.6) em (Anderson e maio de 1991). $1/\beta_1$ é o "índice de estabilidade de Macdonald".

4. Ondas progressivas

Quando os parasitas resistentes aparecem em algum lugar, eles começam a se espalhar devido à pressão seletiva da droga. O objetivo desta seção é calcular a velocidade de propagação de acordo com os parâmetros. Supomos que $\alpha_2 > \alpha_1 > 1$. O estado trivial de equilíbrio e o estado de equilíbrio $(i_1^*, I_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$ são instáveis, enquanto o estado estacionário $(0, 0, R_2^*, J_2^*, i_2^*, I_2^*)$ é estável. Estudamos a evolução de uma pequena perturbação (com suporte compacto) do equilíbrio homogêneo instável $(i_1^*, J_1^*, R_1^*, J_1^*, 0, 0)$, de modo a $I_2(0, x) > 0$ (ou $i_2(0, x) > 0$) para um certo x .

Espera-se que essa pequena perturbação se espalhe em todas as direções. Se olharmos apenas para uma direção de propagação, observaremos uma onda progressiva. Do ponto de vista matemático, o sistema de equações diferenciais parciais (1) - (2) admite soluções que são ondas progressivas se houver funções positivas de uma variável, também denominada I_1, I_2, R, J, i_1 e i_2 com abuso de notação e $v > 0$ no caso em que a onda se propaga para x positivo, com

$$\begin{aligned} I_1(x, t) &= I_1(x - vt), \quad I_2(x, t) = I_2(x - vt), \quad R(x, t) = R(x - vt), \\ J(x, t) &= J(x - vt), \quad i_1(x, t) = i_1(x - vt), \quad i_2(x, t) = i_2(x - vt), \end{aligned}$$

com as condições na borda

$$\begin{aligned} I_1(z) &\rightarrow 0, \quad I_2(z) \rightarrow I_2^*, \quad R(z) \rightarrow R_2^*, \\ J(z) &\rightarrow J_2^*, \quad i_1(z) \rightarrow 0, \quad i_2(z) \rightarrow i_2^* \end{aligned}$$

E se $z \rightarrow -\infty$ e as condições na borda

$$\begin{aligned} I_1(z) &\rightarrow I_1^*, \quad I_2(z) \rightarrow 0, \quad R(z) \rightarrow R_1^*, \\ J(z) &\rightarrow J_1^*, \quad i_1(z) \rightarrow i_1^*, \quad i_2(z) \rightarrow 0 \end{aligned}$$

E se $z \rightarrow +\infty$. Vamos substituir essas soluções de ondas progressivas no sistema (1) - (2). Nós obtemos

$$\begin{aligned} -v \frac{dI_1}{dz} &= a_1(1 - I_1 - I_2 - R - J) i_1 - b_1 I_1, \\ -v \frac{dI_2}{dz} &= a_2(1 - I_1 - I_2 - R - J) i_2 - b_2 I_2, \\ -v \frac{dR}{dz} &= c I_1 + c I_2 - (e + \mu) R - \bar{a}_1 R i_1 - \bar{a}_2 R i_2 + \bar{b} J, \\ -v \frac{dJ}{dz} &= \bar{a}_1 R i_1 + \bar{a}_2 R i_2 - (\bar{b} + \mu) J, \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned} -v \frac{di_1}{dz} &= a'_1(1 - i_1 - i_2) I_1 - b'_1 i_1 + d \frac{d^2 i_1}{dz^2}, \\ -v \frac{di_2}{dz} &= a'_2(1 - i_1 - i_2) I_2 - b'_2 i_2 + d \frac{d^2 i_2}{dz^2}. \end{aligned}$$

Este sistema também é escrito como um sistema de equações diferenciais ordinárias de primeira ordem, se definirmos $j_1 = \frac{di_1}{dz}$ e $j_2 = \frac{di_2}{dz}$. As soluções que são ondas progressivas correspondem a órbitas positivas deste novo sistema que conectam os estados de equilíbrio $[i_1 = i_1^*, j_1 = 0, I_1 = I_1^*, R = R_1^*, J = J_1^*, i_2 = 0, j_2 = 0, I_2 = 0]$ e $[i_1 = 0, j_1 = 0, I_1 = 0, R = R_2^*, J = J_2^*, i_2 = i_2^*, j_2 = 0, I_2 = I_2^*]$ Linearizamos perto desse último estado de equilíbrio. Temos a matriz

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{a'_1 I_1^* + b'_1}{d} & -\frac{v}{d} & -\frac{a'_1 s_1^*}{d} & 0 & 0 & \frac{a'_1 I_1^*}{d} & 0 & 0 \\ -\frac{a_1 S_1^*}{v} & 0 & \frac{a_1 i_1^* + b_1}{v} & \frac{a_1 i_1^*}{v} & \frac{a_1 i_1^*}{v} & 0 & 0 & \frac{a_1 i_1^*}{v} \\ \frac{\bar{a}_1 R_1^*}{v} & 0 & -\frac{c}{v} & \frac{\bar{a}_1 i_1^* + e + \mu}{v} & -\frac{\bar{b}}{v} & \frac{\bar{a}_2 R_1^*}{v} & 0 & -\frac{c}{v} \\ -\frac{\bar{a}_1 R_1^*}{v} & 0 & 0 & -\frac{\bar{a}_1 i_1^*}{v} & \frac{\bar{b} + \mu}{v} & -\frac{\bar{a}_2 R_1^*}{v} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{b'_2}{d} & -\frac{v}{d} & -\frac{a'_2 s_1^*}{d} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{a'_2 S_1^*}{v} & 0 & \frac{b'_2}{v} \end{pmatrix}.$$

Para que as órbitas sejam positivas próximas a esse estado de equilíbrio, é necessário que os autovalores da matriz sejam todos reais. Considere os autovalores da sub-matriz

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ \frac{b'_2}{d} & \frac{-v}{d} & \frac{-a'_2 s^*}{d} \\ \frac{-a_2 s^*}{v} & 0 & \frac{b_2}{v} \end{pmatrix},$$

que também são valores próprios da matriz completa. Eles são as raízes do polinômio $\chi(\lambda) = 0$ com

$$\chi(\lambda) = -\lambda^3 + \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d}\right)\lambda^2 + \frac{b_2 + b'_2}{d}\lambda + \frac{b_2 b'_2}{v d} \left(\frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1\right).$$

Proposição 1. Existe uma única $v^* > 0$ para a qual o polinômio $\chi(\lambda)$ tem uma raiz dupla quando $v = v^*$. Nós definimos

$$y = \frac{b_2}{b'_2}, \quad z = \frac{\alpha_2}{\alpha_1} - 1.$$

O polinômio

$$F(X) = [(1+y)^2 + 4yz]X^3 + 2[(1+y)^2(2+y) + 3(3+y)yz]X^2 + y^2[(1+y)^2 - 6z(3+y) - 27z^2]X - 4y^4z$$

tem uma única raiz positiva X^* e

$$v^* = \sqrt{b'_2 d X^*}.$$

Evidência. Nós definimos

$$\Lambda = \lambda - \frac{1}{3} \left(\frac{b_2}{v} - \frac{v}{d} \right).$$

Nós temos então $\chi(\lambda) = -\chi_1(\Lambda)$ e

$$\chi_1(\Lambda) = \Lambda^3 + \mathcal{P}\Lambda + \mathcal{Q},$$

com \mathcal{P} e \mathcal{Q} que dependem dos parâmetros e v . O polinômio $\chi_1(\Lambda)$ tem uma raiz dupla se e somente se $4\mathcal{P}^3 + 27\mathcal{Q}^2 = 0$. Vamos reordenar essa condição. Achamos que é equivalente a $F\left(\frac{v^2}{b'_2 d}\right) = 0$. $F(X)$ tem uma única raiz positiva. A prova é fornecida no apêndice.

Dentro do estojo $v < v^*$, o polinômio $\chi(\lambda)$ possui valores próprios complexos, de modo que o sistema não pode ter uma onda itinerante. Essa situação, comparada com estudos sobre sistemas de difusão de reação nos quais a velocidade mínima é selecionada pelo sistema (Murray, 1989), sugere o seguinte:

Conjetura. A velocidade das ondas que viajam é v^* .

Uma conjectura desse tipo é geralmente chamada de "conjectura linear" para sistemas de difusão de reação, uma vez que é obtida linearizando o sistema não-linear de equações diferenciais parciais próximo a um equilíbrio. Outros estudos (Hosono, 1998) mostraram que, para certos modelos, essa conjectura está correta apenas dentro de um certo intervalo de valores de parâmetros. (Weinberger et al., 2002) deram condições suficientes para a "conjectura linear" ser válida para sistemas cooperativos. Em (Lewis et al., 2002), essas condições são usadas para um sistema competitivo que pode ser transformado por uma mudança de incógnitas em um sistema cooperativo.

A Figura 2 mostra a velocidade sem dimensão $v^*/\sqrt{b'_2 d} = \sqrt{X^*}$ em termos de α_2/α_1 para diferentes valores de $y = b_2/b'_2$. A velocidade é calculada procurando numericamente as raízes da equação polinomial de terceiro grau $F(X) = 0$, para desenhar a única raiz positiva. Observe que $v^*/\sqrt{b'_2 d}$ parece ser uma função crescente de α_2/α_1 . Com $y \ll 1$, obtemos a expressão aproximada

$$X^* \underset{y \rightarrow 0}{\sim} \frac{-1 + 18z + 27z^2 + \sqrt{(-1 + 18z + 27z^2)^2 + 64z}}{8} y^2.$$

A figura também mostra o resultado de simulações numéricas do sistema não linear de equações diferenciais parciais. Nós truncamos o espaço $-L < x < L$. Começamos a partir de uma condição inicial que é uma função de escada

- equilíbrio estável com parasitas resistentes para $x < -L/2$
- equilíbrio instável com parasitas sensíveis para $x > -L/2$.

Estamos aguardando a onda viajar se estabilizar. Então a velocidade é estimada numericamente. Os pontos na figura correspondem a $f = 30\%$, $f = 50\%$, $f = 70\%$ e $f = 100\%$. Os outros valores dos parâmetros são os mesmos da seção 5 (em particular, $y = 0,04$) A mesma discretização foi usada com $L = 1000$ km e $dx = 0,5$ km para as diferentes simulações. Tivemos que estimar a velocidade em diferentes momentos em que f variava (ou seja, após 50, 30, 20 e 15 anos). Em cada caso, a diferença entre a velocidade numérica e a velocidade do palpite foi menor que 1%. Detalhes do programa (escritos com o software Scilab, www.scilab.org) podem ser encontrados em www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/linearconjecture.sci.

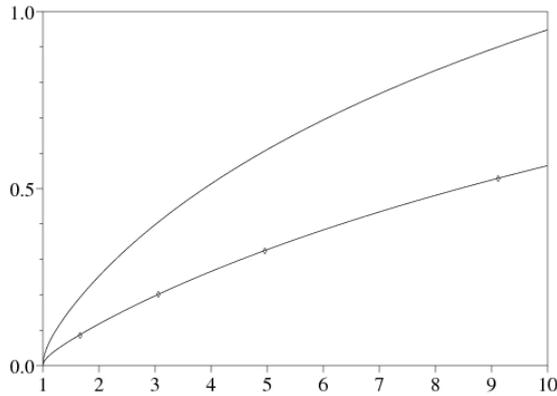


Figura 2. Velocidade sem dimensão $\sqrt{X^*} = v^* / \sqrt{b_2' d}$ em termos de α_2/α_1 para dois valores de $y = b_2/b_2'$, $y = 0,04$ (abaixo) e $y = 0,1$ (acima). Os pontos correspondem a simulações numéricas do sistema não linear de equações diferenciais parciais.

Assim, as simulações tendem a confirmar a validade da conjectura linear para o nosso modelo ou pelo menos para uma certa faixa de valores dos parâmetros que contém os valores usados nas simulações.

5. Discussão

As principais características do modelo são:

- a resistência só pode se espalhar se a reprodutibilidade de parasitas resistentes for maior que a reprodutibilidade de parasitas sensíveis.
- O quociente

$$\frac{\alpha_2}{\alpha_1} = \frac{\exp(-b_2' T_2')}{\exp(-b_1' T_1')} \times \frac{\exp(-b_2 T_2)}{\exp(-b_1 T_1)} \times \frac{b_1 b_1'}{b_2 b_2'}$$

é uma função crescente da fração f de pessoas não imunizadas e infectadas que têm acesso a medicamentos antimaláricos, porque $b_1 = b + c + \mu + \nu + f(\hat{b} - b)$. Se $f = 0$, temos $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ porque parasitas resistentes a medicamentos são raros antes que o uso desse medicamento se espalhe (o medicamento foi inventado por esse motivo). Dentro do estojo $\alpha_2/\alpha_1 > 1$ para $f = 100\%$, existe um limite f^* tal que a resistência se espalhe se $f > f^*$.

- A taxa na qual a resistência se espalha depende da proporção α_2/α_1 , a mortalidade de mosquitos infectados com parasitas resistentes, a taxa de cura de pessoas não imunizadas infectadas com parasitas resistentes e o coeficiente de difusão de mosquitos. É uma função crescente de α_2/α_1 .
- A velocidade não depende dos parâmetros relativos às pessoas imunizadas ($\bar{a}_1, \bar{a}_2, e \in \bar{b}$) Isso é esperado, uma vez que nenhuma pressão seletiva é exercida sobre os parasitas quando o hospedeiro é uma pessoa imunizada.
- Finalmente v^* não depende da intensidade da transmissão km/P .

O resultado qualitativo, que afirma que a resistência se espalha mais rapidamente em áreas com melhor acesso a medicamentos, é consistente com estudos de campo. No Senegal, por exemplo, um país com uma população de cerca de dez milhões, há cerca de um milhão de casos de malária a cada ano, que causam 8000 mortes. A resistência à cloroquina apareceu em 1988 em Dakar, a capital. Ele aumentou e se espalhou desde então (Sokhna et al., 1997; Trape et al., 2003). Em Mlomp, onde um programa de distribuição de cloroquina é realizado há muitos anos ($f \simeq 100\%$), o surgimento de resistência à cloroquina foi particularmente rápido: nenhuma resistência em 1989, 10% em 1990, 51% em 1991, 71% em 1997. Sem esse programa, o surgimento foi mais lento em Bandafassi: primeiros casos em 1993, 12% em 1994, 16% em 1995.

Esses dados podem ser usados para comparar com o nosso modelo. A Tabela 1 mostra as ordens de magnitude dos parâmetros necessários para calcular a velocidade (a mortalidade foi negligenciada). Observe que a infectividade aparece mais cedo ($T_2 < T_1$) em homens infectados com parasitas resistentes, conforme sugerido nos experimentos resumidos em (Koella, 1998). De modo a $\alpha_2/\alpha_1 < 1$ se $f = 0$, mosquitos infectados com parasitas resistentes devem ter maior mortalidade ($b_2' > b_1'$) A mortalidade de mosquitos infectados também é maior que a dos mosquitos não infectados ($\simeq 0,1 \text{ dia}^{-1}$) de (Anderson e maio de 1991). Estimamos o coeficiente de difusão pela fórmula $d = L^2/t$, onde $L \simeq 1 \text{ km}$ é o raio da área que um mosquito pode explorar por um dia.

Tabela 1. Estimativas para os parâmetros necessários para calcular a velocidade

configuração	símbolo	estimativa
mortalidade por mosquitos i_1	b_1'	$0,12 \text{ dia}^{-1}$
mortalidade por mosquitos i_2	b_2'	$0,2 \text{ dia}^{-1}$
taxa de cura de não-imunes	b	$0,005 \text{ dia}^{-1}$
taxa de cura com a droga	\hat{b}	$0,1 \text{ dia}^{-1}$
taxa de aquisição de imunidade	c	$0,003 \text{ dia}^{-1}$
período de latência em mosquitos	T_1', T_2'	10 dias
período de latência em homens I_1	T_1	10 dias
período de latência em homens I_2	T_2	8 dias
propagação de mosquitos	d	$1 \text{ km}^2/\text{dia}$

Com as estimativas da Tabela 1, temos $y = b_2/b_2' = 0,04$. Se $f = 100\%$, então $\alpha_2/\alpha_1 \simeq 9,1$ e $v^* \simeq 86 \text{ km / ano}$. Se $f = 30\%$ (uma estimativa média para o Senegal (OMS e UNICEF, 2003)), então $\alpha_2/\alpha_1 \simeq 1,66$ e $v^* \simeq 14 \text{ km / ano}$. Assim, com essas opções de parâmetros, a resistência se propaga seis vezes mais rápido em uma área com $f = 100\%$ do que em uma área com $f = 30\%$. O limiar f^* , que corresponde a $\alpha_1 = \alpha_2$, acima do qual a resistência pode se espalhar é de 17,6%, uma estimativa mais razoável do que os 89% de (Koella e Antia, 2003, Figura 3).

Finalmente, deve-se enfatizar que nosso modelo é apenas um passo no desenvolvimento de modelos espaciais realistas da disseminação da resistência aos medicamentos antimaláricos. É preciso examinar os valores numéricos precisos sem esquecer as muitas hipóteses simplificadoras do modelo; alguns podem ser liberados em trabalhos futuros. Outra direção seria incluir não homogeneidades espaciais entre cidades e campo, ou mudanças temporais na população humana total

e densidades de mosquitos. Para a densidade de mosquitos, em particular, as variações sazonais não foram levadas em consideração, um fator importante no Senegal, onde a densidade de mosquitos depende muito das chuvas.

Evidência adicional

$F(X) = 0$ tem uma única raiz positiva. Isto resulta de um cálculo elementar, usando $y > 0$ e $z > 0$ (essa última desigualdade é equivalente a $\alpha_2 > \alpha_1$) De fato, se

$$F(X) = c_3 X^3 + c_2 X^2 + c_1 X + c_0,$$

nós temos então $c_3 > 0$, $c_2 > 0$, $c_0 < 0$ e

$$F'(X) = 3 c_3 X^2 + 2 c_2 X + c_1.$$

Desigualdades simples mostram, usando isso $y > 0$ e $z > 0$, que o discriminante $c_2^2 - 3 c_1 c_3$ do $F'(X)$ é positivo. X_1 e X_2 são as raízes de $F'(X)$. Nós temos então

$$X_1 + X_2 = -2 c_2 / (3 c_3) < 0, \quad X_1 X_2 = c_1 / (3 c_3).$$

Dentro do estojo $c_1 \geq 0$, temos $X_1 X_2 \geq 0$. Então nós temos $X_1 < 0$ e $X_2 \leq 0$. Nesse caso, $F(X)$ é monótono para $X > 0$ com $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 \geq 0$ e $F(X) \rightarrow +\infty$ E se $X \rightarrow +\infty$. Portanto, há uma única raiz positiva de $F(X)$.

Dentro do estojo $c_1 < 0$, temos $X_1 X_2 < 0$. Então nós temos $X_1 < 0$ e $X_2 > 0$. $F'(X)$ muda de sinal apenas uma vez quando $X > 0$. Mas $F(0) = c_0 < 0$, $F'(0) = c_1 < 0$ e $F(X) \rightarrow +\infty$ E se $X \rightarrow +\infty$. Portanto, há uma única raiz positiva de $F(X)$ neste caso também.

obrigado

Nicolas Bacaër agradece ao departamento de matemática da Universidade Cheikh Anta Diop, em Dakar, onde parte deste trabalho foi realizada.

Referências bibliográficas

- R. M. Anderson et R. M. May, *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford, 1991.
- S. J. Aneke, *Mathematical Modelling of Drug Resistant Malaria Parasites and Vector Populations*, *Math. Methods Appl. Sci.* 25 (2002), 335–46
- A. Attaran, K. I. Barnes, C. Curtis, et coll., *WHO, the Global Fund, and Medical Malpractice in Malaria Treatment*, *Lancet* 363/9404 (2004), 237–40
- P. B. Bloland, *Drug Resistance in Malaria*, OMS, 2001.
- Z. Feng, D. L. Smith, F. E. McKenzie et S. A. Levin, *Coupling Ecology and Evolution : Malaria and the S–Gene across Time Scales*, *Math. Biosciences* 189 (2004) 1–19
- R. A. Fisher, *The Wave of Advance of Advantageous Genes*, *Ann. Eugenics* 7 (1937), 355–69
- I. M. Hastings, *Modelling Parasite Drug Resistance : Lessons for Management and Control Strategies*, *Trop. Med. Intern. Health* 6 (2001), 883–90
- Y. Hosono, *The Minimal Speed of Traveling Fronts for a Diffusive Lotka–Volterra Competition Model*, *Bull. Math. Biol.* 60 (1998), 435–48
- J. C. Koella, *Costs and Benefits of Resistance against Antimalarial Drugs*, *Parasitology Today* 14 (1998), 360–64.
- J. C. Koella et R. Antia, *Epidemiological Models for the Spread of Antimalarial Resistance*, *Malaria Journal* 2 (2003), 3.
- R. Laxminarayan, *ACT Now or Later : the Economics of Malaria Resistance*, *Resources for the Future*, Washington, 2003.
- M. A. Lewis, B. Li et H. F. Weinberger, *Spreading Speed and Linear Determinacy for Two–Species Competition Models*, *J. Math. Biol.* 45 (2002), 219–33.
- J. D. Murray, *Mathematical Biology*, Springer–Verlag, New York, 1989.
- S. Ruan et D. Xiao, *Stability of Steady States and Existence of Traveling Waves in a Vector Disease Model*, *Proc. Roy. Soc. Edinburgh (Section A)* 134 (2004), 991–1011.
- J. Smoller, *Shock Waves and Reaction Diffusion Equations*, Springer–Verlag, New York, 1981.
- C. S. Sokhna, J.–F. Molez, P. Ndiaye, B. Sane, et J.–F. Trape, *Tests in vivo de chimiosensibilité de Plasmodium Falciparum à la chloroquine au Sénégal : évolution de la résistance et estimation de l’efficacité thérapeutique*, *Bull. Soc. Path. Ex.* 90 (1997), 83–89.
- J.–F. Trape, P. Agnamey, C. Enel, et coll., *Impact de l’introduction de l’association artesunate – amodiaquine sur l’évolution de la mortalité palustre en zone rurale au Sénégal*, *Médecine Tropicale* 63 (2003), 301.
- J.–F. Trape, G. Pison, M.–P. Preziosi, et coll., *Impact of Chloroquine Resistance on Malaria Mortality*, *C. R. Acad. Sci. (Série III)* 321 (1998), 689–97.
- H. F. Weinberger, M. A. Lewis et B. Li, *Analysis of Linear Determinacy for Spread in Cooperative Models*, *J. Math. Biol.* 45 (2002), 183–218.
- OMS et UNICEF, *The Africa Malaria Report 2003*.