

Um modelo para a dengue com influência sazonal ¹

T.N. Vilches², C.P. Ferreira³, Departamento de Bioestatística, IBB, UNESP - Univ. Estadual Paulista, 18618-970 Botucatu, SP, Brasil.

Resumo. É descrito um modelo matemático com dependência temporal para a transmissão da dengue onde são considerados a população humana, o vetor mosquito e um único sorotipo circulando na população. Este modelo foi analisado com o objetivo de explicar a periodicidade da doença. Foi utilizado um algoritmo genético para estudar a sensibilidade do modelo.

Palavras-chave. dependência temporal, controle, algoritmo genético.

1. Introdução

Várias doenças de relevância epidemiológica apresentam padrões temporais oscilatórios e periódicos, relativos a transmissão da doença na comunidade, que tem sido associados a fatores intrínsecos como imunidade, padrão de contato, taxas de renovação e virulência, e extrínsecos como temperatura, humidade e pluviosidade. Dentre as quais, as mais comuns são a cólera, o sarampo, a influenza e a dengue [1, 3, 9, 11]. A análise das séries temporais revela que, em muitos casos, existem picos epidêmicos de maior intensidade em períodos mais longos quando comparados, por exemplo, com as variações anuais nas taxas de transmissão. No caso em que a doença persiste na população, o equilíbrio endêmico é alcançado via oscilações amortecidas, de maneira que um ruído aleatório persistente ou forças sazonais mantêm estas oscilações naturais observadas no transiente. Quando forças externas, de pequena intensidade, agem sobre o sistema, este passa a oscilar com a mesma frequência da força externa, e se há interação entre o período da força externa e o período de oscilação natural do sistema, o fenômeno de ressonância paramétrica é observado [7]. A sazonalidade é o tipo mais comum de força periódica que influencia na dinâmica de populações, e pode ser representada através de uma dependência temporal dos parâmetros do sistema [4].

No caso da dengue, transmitida no Brasil principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*, é reconhecido que o tamanho populacional do vetor sofre variações anuais periódicas devido ao fato de que os parâmetros entomológicos do mosquito, como taxas de mortalidade, desenvolvimento e oviposição são fortemente influenciados pela temperatura [12, 13]. Além disso, experimentos têm evidenciado que o tempo

¹FAPESP TEMÁTICO 2009/15098-0.

²thomas_vilches@yahoo.com.br; Fapesp 2010/05147-1.

³pio@ibb.unesp.br.

de incubação extrínseco do vírus, e o comportamento do mosquito também dependem da temperatura; um acréscimo de 2°C pode aumentar o tempo de vida do mosquito adulto, diminuir o tempo de desenvolvimento da fase imatura e incurrir o período de replicação do vírus, resultando em mais mosquitos infecciosos por um período maior e, consequentemente epidemias mais grave desta doença [2].

Este trabalho tem como objetivo propor um modelo para a transmissão da dengue entre a população humana e a população de mosquito, onde há a circulação de um único sorotipo. Este modelo para parâmetros constantes foi proposto e analisado por Keeling e Rohani [8]. Aqui, foi feita a hipótese de que alguns parâmetros do modelo variam senoidalmente com o tempo, e foi utilizado um algoritmo genético para explorar o espaço de parâmetros do modelo e encontrar os conjuntos de parâmetros que geram os períodos de oscilações observados nas séries temporais de dengue, i.e., 3 a 5 anos. Finalmente, foi analisada a sensibilidade do modelo frente a perturbações nestes parâmetros [5].

2. Modelo matemático

O modelo proposto é descrito pelo conjunto de equações diferenciais mostrado em (2.1), baseado na suposição de que os indivíduos infectados se recuperam, mas os vetores não, e no fato de que os indivíduos suscetíveis se infectam quando são picados por um vetor infectado, enquanto um vetor suscetível se infecta quando pica um indivíduo infectado. É utilizada a lei de ação das massas para modelar a transmissão da doença entre as populações, onde a hipótese é que a infecção não encurta a vida do mosquito, e que não há mortalidade adicional devido a doença na população humana. Estas suposições são válidas e condizem com o que é proposto para o ciclo epidemiológico da dengue quando temos a circulação de um único sorotipo [14]. As variáveis S, I, R, V_S , e V_I são, respectivamente, a população de indivíduos humanos suscetíveis, infectados, recuperados, população de vetores suscetíveis e de vetores infectados. Assim,

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu H - (\lambda V_I S) - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} &= \lambda V_I S - (\mu + \gamma) I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R, \\ \frac{dV_S}{dt} &= \phi - \delta I V_S - \mu_m V_S, \\ \frac{dV_I}{dt} &= \delta I V_S - \mu_m V_I, \end{aligned} \tag{2.1}$$

sendo o significado e os intervalos de valores dos parâmetros biológicos apresentados na Tabela 1. Na primeira equação, os indivíduos são renovados a uma taxa contante μ e se infectam a uma taxa λ ao serem picados por mosquitos infectados. Indivíduos de qualquer classe morrem a uma taxa μ . Na segunda equação, os indivíduos que

são infectados na primeira classe passam à esta classe, se recuperam a uma taxa γ e morrem a uma taxa μ . Para a terceira equação, os indivíduos recuperados morrem a uma taxa μ .

As duas últimas equações do sistema descrevem a dinâmica temporal da população de vetor; na quarta equação os vetores suscetíveis são renovados à uma taxa ϕ (repare que não são considerados estágios da vida do mosquito, assim a taxa de reposição será chamada apenas de taxa de nascimento), novos mosquitos infectados aparecem à uma taxa δ ao picarem humanos infectados e morrem à uma taxa μ_m . Na última equação, os vetores infectados morrem à uma taxa μ_m . Para facilitar a análise, não foram considerados os períodos de incubação intrínseco e extrínseco do vírus, respectivamente, no homem e no mosquito. Finalmente, $H = S + I + R$, i.e., a população humana é considerada constante, e podemos reescrever o sistema (2.1) em termos das frações de indivíduos, s, i, r , sendo $s + r + i = 1$. A proposta e análise deste modelo para parâmetros constantes é descrita em Keeling e Rohani [8].

Tabela 1: Parâmetros utilizados no modelo, significado e intervalo de valores [10]*.

Parâmetro	Significado	Valores (em dias ⁻¹)
μ	taxa de natalidade/mortalidade humana	$10^{-4} - 10^{-5}$
λ	taxa de transmissão entre o vetor V_I e humano S	$0,70 - 1$
γ	taxa de recuperação dos humanos	$0,080 - 0,25$
ϕ	taxa de nascimento do vetor	$0,01 - 1,0$
δ	taxa de transmissão entre o vetor V_S e humano I	$0,6 - 0,9$
μ_m	taxa de mortalidade do vetor	$0,02 - 0,09$

* como estamos considerando apenas a fase adulta do vetor e desprezando os tempos de incubação do vírus no homem e no vetor, alguns intervalo de valores foram alterados.

3. Soluções de equilíbrio e estabilidade

3.1. Pontos de equilíbrio

No equilíbrio, não há mudança no estado do sistema, ou seja, não há mais variação em cada classe. Para encontrar estes pontos, basta igualar cada uma das equações diferenciais mostradas em (2.1) a zero e resolver, via manipulação algébrica, o sistema de equações não-lineares resultante. Tal sistema tem três soluções possíveis: ausência do vetor e da doença, presença do vetor e ausência da doença e coexistência das populações, i.e.,

$$E_1 = (1, 0, 0, 0, 0), \quad E_2 = (1, 0, 0, \frac{\phi}{\mu_m}, 0) \quad \text{e} \quad E_3 = (s^*, i^*, r^*, V_S^*, V_I^*),$$

sendo

$$s^* = \frac{\mu(\mu_m L + \mu_m^2 G \lambda)}{\lambda \delta L - \lambda \mu_m G \mu + \mu(\mu_m L + \mu_m^2 G \lambda)},$$

$$i^* = \frac{\lambda \mu \delta L - \mu_m G \mu^2 \lambda}{G \lambda \delta L - \mu_m G^2 \lambda \mu + \mu(\mu_m L + \mu_m^2 G \lambda)},$$

$$r^* = \frac{\lambda\delta L - \mu_m G\mu\lambda}{G\lambda\delta L - \mu_m G^2\lambda\mu + \mu(\mu_m L + \mu_m^2 G\lambda)},$$

$$V_S^* = \frac{G\phi\delta L\lambda - \mu_m G^2\phi\lambda\mu + \mu G\phi(\mu_m L + \mu_m^2 G\lambda)}{\lambda\delta^2 L\mu - \mu_m G\delta\lambda\mu^2 + \mu_m G\lambda\delta L - \mu_m^2 G^2\mu\lambda + \mu_m G\mu(\mu_m L + \mu_m^2 G\lambda)},$$

$$V_I^* = \frac{\delta L - \mu_m G\mu}{\mu_m L - \mu_m^2 G\lambda},$$

e

$$G = \mu + \gamma \quad \text{e} \quad L = \phi\lambda\mu.$$

Após encontrar os pontos de equilíbrio, foi feito o estudo da estabilidade local de cada um. Os pontos de equilíbrio, E_1, E_2, E_3 , correspondem respectivamente a população humana livre do mosquito, a população humana infestada por mosquito sem a transmissão da dengue e população humana infestada por mosquito com a transmissão da dengue.

3.2. Estabilidade dos pontos de equilíbrio

O estudo da estabilidade local é feito através da análise das raízes do polinômio característico, obtido a partir do jacobiano (J) do sistema (2.1) calculado em cada ponto de equilíbrio. As raízes deste polinômio são os autovalores da matriz jacobiana, cuja estrutura é

$$J = \begin{bmatrix} -(\lambda V_I + \mu) & 0 & 0 & 0 & -\lambda S \\ \lambda V_I & -(\mu + \gamma) & 0 & 0 & \lambda S \\ 0 & \gamma & -\mu & 0 & 0 \\ 0 & -\delta V_S & 0 & -(\delta I + \mu_m) & 0 \\ 0 & \delta V_S & 0 & \delta I & -\mu_m \end{bmatrix}.$$

Se todos os autovalores desta matriz tem parte real negativa, o ponto de equilíbrio é dito estável, mas se houver pelo menos um com parte real positiva, o ponto de equilíbrio é dito instável. Assim,

1. em $E_1 = (1, 0, 0, 0, 0)$, o polinômio característico $P(\eta)$ é dado por:

$$(\eta + \mu)^2(\eta + \mu_m)^2(\eta + \mu + \gamma) = 0$$

cujos autovalores são

$$\eta_1 = -\mu, \quad \eta_2 = -(\mu + \gamma) \quad \text{e} \quad \eta_3 = -\mu_m.$$

Considerando que os parâmetros do modelo são todos positivos, todos os autovalores são negativos, o que indica um equilíbrio estável, ressaltando que esta estabilidade depende da inexistência do vetor, e quando este aparece, o ponto se torna instável.

2. em $E_2 = (1, 0, 0, \frac{\phi}{\mu_m}, 0)$, o polinômio característico $P(\eta)$ é dado por:

$$(\eta + \mu)^2(\eta + \mu_m) \left[(\eta + \mu + \gamma)(\eta + \mu_m) - \frac{\lambda\delta\phi}{\mu_m} \right] = 0,$$

cujos autovalores são

$$\eta_1 = -\mu, \quad \eta_2 = -\mu_m$$

e as raízes do polinômio de segundo grau

$$\eta^2 + (\mu_m + \mu + \gamma)\eta + \mu_m(\mu + \gamma) - \frac{\lambda\delta\phi}{\mu_m} = 0,$$

as quais são dadas por:

$$\eta_3 = \frac{-(\mu_m + G) + \sqrt{(\mu_m + G)^2 - 4(\mu_m G - \frac{\lambda\delta\phi}{\mu_m})}}{2} \quad \text{e}$$

$$\eta_4 = \frac{-(\mu_m + G) - \sqrt{(\mu_m + G)^2 - 4(\mu_m G - \frac{\lambda\delta\phi}{\mu_m})}}{2}.$$

Dados que η_1, η_2 e η_4 têm parte real negativa, a condição de estabilidade do ponto de equilíbrio E_2 , é obtida a partir de η_3 , supondo $\eta_3 < 0$. Assim $\mu_m^2 G > \lambda\delta\phi$ e definindo

$$R_0 = \frac{\lambda\delta\phi}{\mu_m^2 G}$$

garantimos que a parte real de todos os autovalores referentes ao polinômio característico são negativas se $R_0 < 1$, e neste caso, o ponto de equilíbrio é dito estável. Note que o parâmetro adimensional R_0 é o número de reprodutibilidade basal da doença e mede o esforço necessário para o controle da mesma.

É possível notar que se houvesse apenas um R_0 para a população humana este seria $R_{0h} = \frac{\lambda}{\mu + \gamma}$, e se houvesse um para o vetor mosquito este seria $R_{0v} = \frac{\delta\phi}{\mu_m^2}$, é natural que o R_0 do sistema seja dado por $R_{0h} \times R_{0v}$ (alguns autores utilizam $\sqrt{R_{0h} \times R_{0v}}$) [8].

3. em $E_3 = (S^*, I^*, R^*, V_S^*, V_I^*)$ é difícil obter analiticamente condições de estabilidade, logo a análise foi feita numericamente. Utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem, a evolução temporal do sistema (2.1) foi estudada para diferentes condições iniciais ($S > 0$ e $V_S > 0$), diferentes conjuntos de parâmetros, todos satisfazendo a condição $R_0 > 1$, e sujeito a perturbações. Em todos os casos, foi observado que, se $R_0 > 1$ este ponto é estável.

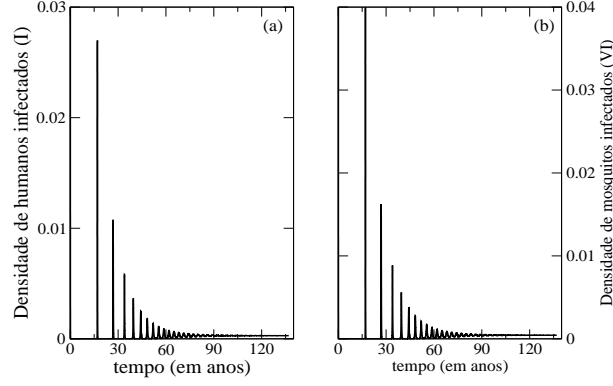


Figura 1: Evolução temporal das densidades de humanos infectados e vetores infectados. Caso em que a doença é endêmica na comunidade ($R_0 > 1$).

4. Incluindo sazonalidade

No modelo (2.1), quando $R_0 > 1$, o sistema se aproxima da solução endêmica com oscilações amortecidas como mostrado na figura 1, dada a condição inicial $(S, I, R, V_S, V_I) = (0, 9; 0, 1; 0; 0, 5; 0, 5)$ e o conjunto de parâmetros $\mu = 0,00004$; $\lambda = 0,75$; $\delta = 0,6$; $\mu_m = 0,0302$; $\gamma = 0,125$ e $\phi = 0,8$ todos em dias^{-1} . A sazonalidade vista como uma repetição, com alguma pequena variação, das condições climáticas anualmente, é um exemplo de uma força externa atuando sobre um sistema [6]. Para entender como a sazonalidade muda a dinâmica deste sistema, vamos supor que alguns parâmetros relacionados ao vetor variam senoidalmente com o tempo.

Foi admitido que a sazonalidade pode influenciar na taxa de nascimento do vetor e na taxa de mortalidade do vetor [4, 13], assim:

caso 1: na taxa de nascimento:

$$\phi = 0,8 \left(1 + 0,3 \sin \left(\frac{2\pi t}{365} \right) \right), \quad (4.1)$$

caso2: na taxa de mortalidade:

$$\mu_m = 0,0302 \left(1 + 0,3 \sin \left(\frac{2\pi t}{365} + \frac{\pi}{2} \right) \right). \quad (4.2)$$

Em todos os casos, supõe-se um valor médio para o parâmetro, que pertence ao respectivo intervalo apresentado na Tabela 1; um parâmetro relativo ao forçante externo igual a 0,3 e período de oscilação $p = 365$ dias [7]. Portanto, ϕ oscila anualmente entre $0,8(1 + 0,3) \text{ dias}^{-1}$ e $0,8(1 - 0,3) \text{ dias}^{-1}$ e μ_m entre $0,0302(1 + 0,3) \text{ dias}^{-1}$ e $0,0302(1 - 0,3) \text{ dias}^{-1}$. A escolha do intervalo de variação de cada parâmetro, assim como a fase entre ϕ e μ_m foi feita com base em dados da literatura [4, 10, 12, 13].

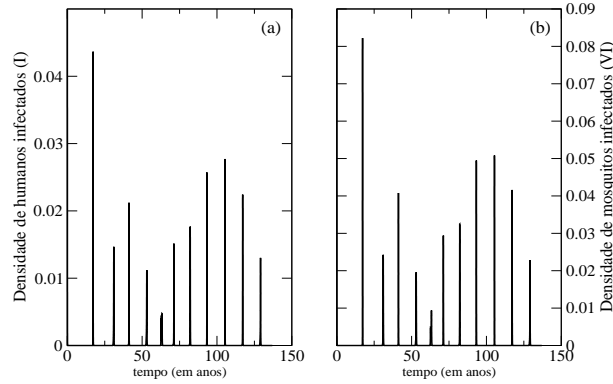


Figura 2: Densidade de indivíduos infectados, em (a) humanos e em (b) mosquitos, versus tempo supondo que a sazonalidade atua na taxa de reposição dos mosquitos.

A figura 2 mostra a influência da sazonalidade sobre a dinâmica do sistema supondo que a mesma atua somente sobre a taxa de reposição do vetor (caso 1). Observe que as oscilações antes amortecidas (figura 1) são mantidas e que há variação na intensidade dos picos epidêmicos, os quais acontecem em intervalos da ordem de 16 anos. Foi utilizado o conjunto de parâmetros $\mu = 0,00004$; $\mu_m = 0,0302$; $\gamma = 0,125$; $\lambda = 0,75$; $\delta = 0,6$ e a taxa de reposição dada por (4.1), todos em dias⁻¹. O mesmo padrão temporal é observado para o outro caso proposto (caso 2), assim como para outros conjuntos de parâmetros.

4.1. Periodicidade dos picos epidêmicos

A dengue é uma doença de transmissão indireta cujo vetor transmissor, o mosquito *Aedes aegypti*, apresenta uma dinâmica populacional extremamente influenciada pela temperatura. Uma das características dessa doença são os picos epidêmicos anuais com diferentes intensidades. Em particular, é possível observar picos intensos com período de três a cinco anos.

A figura 3 mostra a evolução temporal do sistema (2.1) quando supomos que as taxas de reposição e mortalidade do vetor dependem do tempo, como mostrada em (4.1) e (4.2). É possível verificar que, para esse conjunto de parâmetros, há ocorrência periódica de dois picos epidêmicos de diferentes amplitudes, sendo que o período entre os picos é aproximadamente 1 ano. Já o período entre os picos epidêmicos mais acentuados é de aproximadamente dois anos, o que sugere que o modelo tem potencial para reproduzir a dinâmica temporal da dengue, mas necessita de um ajuste no conjunto de parâmetros, para produzir maiores picos epidêmicos com uma periodicidade de três a cinco anos.

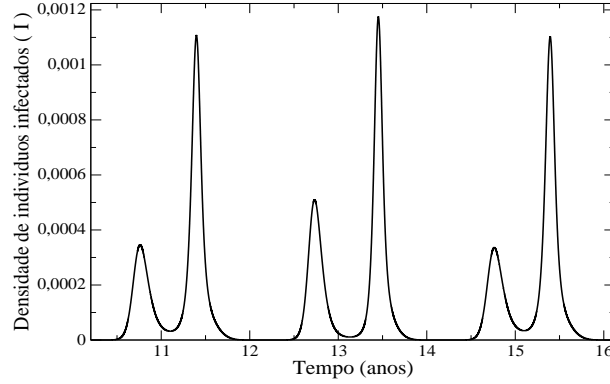


Figura 3: Densidade de indivíduos infectados humanos em função do tempo supondo (4.1) e (4.2), para $\mu = 0,00004$; $\lambda = 0,75$; $\gamma = 0,3$; $\phi = 0,4$; $\delta = 0,65$ e $\mu_m = 0,08$ todos em dias^{-1} e força sazonal 0,3.

5. Problema de otimização

Os algoritmos genéticos (AG) são uma classe particular de algoritmos evolutivos, os quais usam técnicas inspiradas na biologia como reprodução, seleção natural, recombinação e mutação para explorar o espaço de soluções em problemas de otimização e busca. Os três componentes básicos de um AG, já contextualizado para o problema proposto, são: a codificação do problema onde cada indivíduo i da população é dado por $P_i = (\lambda, \delta, \gamma, \mu_m, \phi)$, o espaço de busca que contém todas as potenciais soluções do problema construído utilizando a Tabela 1 e a função de aptidão, A_i , que avalia quão boa é a solução P_i . Quanto mais próximo p_s , a periodicidade da série temporal medida pelos maiores picos epidêmicos, estiver de $p \in [3, 5]$ maior a chance do indivíduo ser selecionado para a próxima geração e, portanto, gerar descendentes.

Estes algoritmos são interessantes por vários motivos: partem de uma população inicial, constituídas por vários conjuntos de soluções potenciais e, portanto, a solução não depende da trajetória escolhida; são probabilísticos; e a aplicação dos operadores de seleção, baseado em funções que medem a aptidão dos indivíduos, recombinação, que introduz variabilidade na população e mutação, que evita ótimos locais, tornam o algoritmo rápido, robusto e confiável. É necessário escolher um critério de parada, por exemplo, o grau de homogeneidade da população.

Os testes foram feitos considerando uma população de trinta indivíduos. Inicialmente, $t = 0$, geramos os conjuntos de parâmetros (indivíduos) utilizando o gerador de números aleatórios com distribuição uniforme. Os valores escolhidos para cada parâmetro λ , δ , γ , μ_m e ϕ , estão dentro dos intervalos apresentados na Tabela 1; μ e σ foram fixados, respectivamente, em $0,00004 \text{ dias}^{-1}$ e 0,3. Dado o conjunto de parâmetros que caracteriza um indivíduo na população, por exemplo

$P_1 = (0,75; 0,6; 0,125; 0,0302; 0,8)$, foi utilizado este conjunto para fazer a pontuação segundo o seguinte critério: utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem, o sistema (2.1) com as funções μ_m e ϕ na forma (4.1) e (4.2) é resolvido. Após o transiente, a densidade de infectados humanos máxima (máximo global) e em que tempo esta ocorre são determinados. Todos os picos com no mínimo 80% do tamanho do pico máximo são localizados (máximos locais) e o intervalo de ocorrência entre eles, p_s é medido. Se p_s está no intervalo entre $[3, 5]$ a simulação termina (critério de parada), se não, é pontuado este conjunto de parâmetros segundo o seguinte critério:

$$A_i = \begin{cases} 1 & \text{se } p_s \leq 0,5 \text{ ou } p_s \geq 9,5; \\ 2 & \text{se } 0,5 < p_s \leq 1,0 \text{ ou } 9,0 \leq p_s < 9,5; \\ 3 & \text{se } 1,0 < p_s \leq 1,5 \text{ ou } 8,0 \leq p_s < 9,0; \\ 4 & \text{se } 1,5 < p_s \leq 2,0 \text{ ou } 7,0 \leq p_s < 8,0; \\ 5 & \text{se } 2,0 < p_s \leq 2,5 \text{ ou } 6,0 \leq p_s < 7,0; \\ 6 & \text{se } 2,5 < p_s < 3,0 \text{ ou } 5,0 < p_s < 6,0; \\ 7 & \text{se } 3,0 \leq p_s \leq 5,0, \end{cases}$$

ou seja, para o exemplo dado, $p_s = 7,8$, logo o indivíduo P_1 tem $A_1 = 4$.

Depois, é calculada a pontuação média ($\bar{A} = \sum_{i=1}^{30} A_i$) e, todos os indivíduos com aptidão $A_i \geq \bar{A}$, são selecionados, os outros descartados. Para completar a população são reproduzidos (reprodução assexuada) os indivíduos selecionados com igual probabilidade até que a população tenha novamente trinta indivíduos. Estes indivíduos são então pareados, i.e, dispostos aleatoriamente dois a dois para a reprodução sexuada, e o local da quebra, q , para o recombinação é aleatório ($q \in \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$) sendo que pode ou não haver recombinação, visto que se $q = 6$ não há recombinação e se $q = 1$ são trocados todos os genes, o que não causa alteração no genótipo. Já a mutação tem 10% de probabilidade de ocorrer, testada para cada gene (cada parâmetro). Quando ocorre a mutação, o valor do gene é substituído por um novo dentro do seu respectivo intervalo. Finalmente, é incrementado o passo de tempo, $t = t + 1$, e a nova população é testada e pontuada novamente, até que o critério de parada, dado por $p_s \in [3, 5]$, seja satisfeito. O algoritmo é executado no máximo até a vigésima geração de indivíduos.

Após a utilização do algoritmo genético foi encontrado um conjunto de parâmetros que satisfaz os dados da literatura, como mostrado na figura 4, sendo este conjunto $\lambda = 0,894912$; $\delta = 0,615759$; $\gamma = 0,241518$; $\mu_m = 0,076292$; $\phi = 166679$, $\mu = 0,00004$ todos em dias⁻¹.

É fato que não existe apenas um conjunto de parâmetros que gera picos epidêmicos grandes com periodicidade entre três e cinco anos, o que permite fazer, utilizando o AG, um estudo de sensibilidade do modelo através de variações em seus parâmetros. A Tabela 2 mostra a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação obtido em 100 simulações do AG. Observe que os parâmetros relacionados a taxa de contato entre as duas populações são os que apresentam menor coeficiente de variação, sendo estes, portanto, os responsáveis pela maior variação na periodicidade da dengue. Sendo assim, o desenvolvimento de vacinas para a dengue será

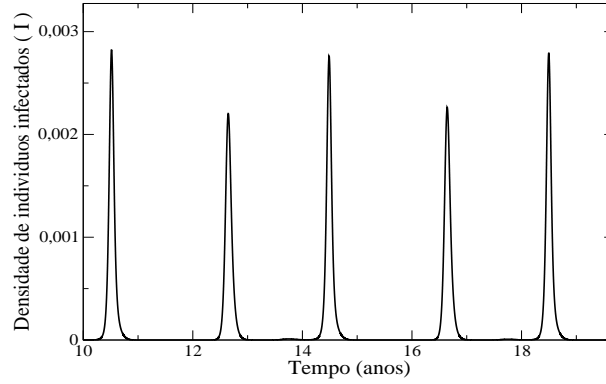


Figura 4: Densidade de indivíduos infectados humanos em função do tempo supondo (4.1) e (4.2), para $\lambda = 0,894912$; $\delta = 0,615759$; $\gamma = 0,241518$; $\mu_m = 0,076292$, $\phi = 0,166679$, $\mu = 0,00004$ todos em dias^{-1} e força sazonal 0,3.

decisivo no controle da transmissão desta doença, visto que a vacinação atua diretamente na diminuição das taxa de transmissão. Finalmente, a identificação dos parâmetros relacionados a transmissão da dengue numa comunidade, é importante, visto que possibilita prever a periodicidade da epidemia, a força de transmissão e estabelecer medidas de controle.

Tabela 2: Média, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV) de cada parâmetro obtida em 100 simulações do AG.

Parâmetro	Média (dias^{-1})	DP (dias^{-1})	CV
λ	0,860	0,092	11%
δ	0,743	0,092	8,1%
μ_m	0,070	0,016	23%
ϕ	0,262	0,282	93%
γ	0,166	0,047	28%

6. Conclusão

A inclusão do efeito sazonal e de uma fase entre as taxas de reposição e de mortalidade do vetor podem explicar a periodicidade dos picos epidêmicos de dengue. Os diferentes padrões temporais observados na comunidade estão relacionados com o conjunto de parâmetros característico da epidemiologia da dengue. O algoritmo genético se mostrou uma ferramenta importante na análise de sensibilidade do modelo, identificando as taxas de contato entre as populações como sendo os parâmetros

que mais influenciam a periodicidade das epidemias. A definição de medidas de controle sobre esses parâmetros, como vacinação, serão importantes para o controle da transmissão da dengue.

Abstract. In this study, a mathematical model with temporal dependence for dengue transmission was developed, considering coupling between human population and the vector mosquito, and a sorotype circulating on population. This model was analysed with the goal to explain disease's periodicity. Finally, a genetic algorithm was set up to study model's sensibility.

Referências

- [1] B. Adams, M. Boots, The importance of immune cross-reaction on phase structure in resonant solutions of a multi-strain seasonal SIR model. *J. Theor. Biol.*, **248** (2007), 202-211.
- [2] S. Chen, C. Liao, C. Chio, H. Chou, S. You, Y. Cheng, Lagged temperature effect with mosquito transmission potential explains dengue variability in southern Taiwan: Insights from a statistical analysis, *Sci. Total Environ.*, **408** (2010), 4069-4075.
- [3] J. Dushoff, J.B. Plotkin, S.A. Levin, D.J.D. Earn, Dynamical resonance can account for seasonality of influenza epidemics, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **101** (38) (2004), 16915-16916.
- [4] C.P. Ferreira, H.M. YANG, Estudo Dinâmico da população de mosquitos *Aedes aegypti*, *TEMA - Tend. Mat. Apl. Comput.*, **4** (2003), 187-196.
- [5] D.E Goldberg, 'GENETIC ALGORITHMS in Search, Optimization, and Machine Learning', Editora Addison-Wesley, *University of Alabama*, 1989.
- [6] J.V. Greenman, V.B. Pasour, Phase control os resonant systems: interference, chaos and high periodicity, *J. Theor. Biol.*, **278** (2011), 74-86.
- [7] J.V Greenman, M. Kamo, M. Boots, External forcing of ecological and epidemiological systems: a ressonance approach, *Physica D*, **190** (2003), 136-151.
- [8] M.J. Keeling, P. Rohani, "Modeling Infectious Diseases in Human and Animals", Princeton University Press, 2008.
- [9] R.T. Mikolajczyk, M.K. Akmatov, S. Rastin, M. Kretzschmar, Social contacts of school children and the transmission of respiratory-spread pathogens, *Epidemiol. Infect.*, **136** (6) (2007), 813-822.
- [10] S.T.R. Pinho, C.P. Ferreira, L. Esteva, F.R. Barreto, V.C. Morato e Silva, M.G.L. Teixeira, Modelling the dynamics of dengue real epidemics. *Philos. Transact. A. Math. Phys. Eng. Sci.*, **368** (2010), 1-15.

- [11] R.P. Sanches, C.P. Ferreira, R.A. Kraenkel, The role of immunity and seasonality in cholera epidemics, *Bull. Math. Biol.*, **73** (2011), 2916-2931.
- [12] H.M. Yang, M.L. Macoris, K.C. Galvani, M.T.M. Andrighetti, D.M.V. Wanderley, Assessing the effects of temperature on dengue transmission, *Epidemiol. Infect.*, **137** (8) (2009), 1179-1187.
- [13] H.M. Yang, L.G. Macoris, K.C. Galvani, M.T.M. Andrighetti, D.M.V. Wanderley, Assessing the effects of temperature on the population of *Aedes aegypti*, the vector of dengue, *Epidemiol. Infect.*, **137** (2009), 1188-1202.
- [14] H.M. Yang, Epidemiologia da transmissão da dengue, *TEMA - Tend. Mat. Apl. Comput.*, **4** (3) (2003), 387-396.