

Um modelo para a dengue com influência sazonal ¹

Resumo. Descreve-se um modelo matemático com dependência temporal para a transmissão da dengue onde considera-se a população humana, o vetor mosquito e um único sorotipo circulando na população. Analisa-se este modelo com o objetivo de explicar a periodicidade da doença. Utiliza-se 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 (imunidade, padrão de contato, taxas de renovação e virulência) e extrínsecos (temperatura, humidade e pluviosidade). Dentre estas podemos citar, a cólera, o sarampo, a influenza e a dengue [11, 9, 3, 1]. 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 *Ae. aegypti*, sabe-se 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 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 incurrar

¹FAPESP TEMATICO 2009/15098-0.

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. **Supõe-se** que alguns parâmetros ~~do modelo~~ variam senoidalmente com o tempo e **utiliza-se** um algoritmo genético para explorar o espaço de parâmetros do modelo e encontrar os conjuntos de parâmetros que geram os períodos de oscilações **observado** nas séries temporais de dengue (3 a 5 anos). Finalmente, **analisa-se** 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 dos indivíduos suscetíveis se infectarem quando picados por um vetor infectado, **e** um vetor susceptível se infectar quando picar um indivíduo infectado. Estas suposições são válidas e condizem com o que é proposto para o ciclo epidemiológico da dengue [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. **Logo,**

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

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 constante μ e se infectam a uma taxa λ (ao serem picados por mosquitos infectados). Indivíduos (humanos) 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 (reparem 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** . **Utilizou-se**

a lei de ação das massas para modelar a transmissão da doença entre as populações e supõe-se que a infecção não encurta a vida do mosquito, e que não há mortalidade adicional devido a doença na população humana. Para facilitar a análise, não estamos considerando 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. Portanto, todos os resultados analíticos e numéricos mostrados a seguir foram obtidos para as densidades populacionais.

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	$0,01 - 11,2$
δ	taxa de transmissão entre o vetor V_s e humano I	$0,6 - 0,9$
μ_m	taxa de mortalidade do vetor	$0,02 - 0,09$

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 entre as classes. Para encontrar estes pontos, basta igualar cada uma das equações diferenciais mostradas em (2.1) a zero. Há dois pontos que são óbvios, o equilíbrio em que há ausência do vetor e da doença e o que há presença do vetor e ausência da doença. O terceiro corresponde a coexistência das populações, assim:

$$E_1 = (1, 0, 0, 0, 0), \quad E_2 = (1, 0, 0, \frac{\phi}{\mu_m}, 0) \quad \text{e} \quad E_3 = (S^*, I^*, R^*, V_s^*, V_I^*),$$

sendo

$$\begin{aligned}
 S^* &= \frac{\mu(\mu_m L + \mu_m^2 G \lambda)}{\lambda \delta L - \lambda \mu_m G \mu + \mu(\mu_m L + \mu_m^2 G \lambda)}, \\
 I^* &= \frac{\lambda \mu \delta L - \mu_m G \mu^2 \lambda}{G \lambda \delta L - \mu_m G^2 \lambda \mu + \mu(\mu_m L + \mu_m^2 G \lambda)}, \\
 R^* &= \frac{\lambda \delta L - \mu_m G \mu \lambda}{G \lambda \delta L - \mu_m G^2 \lambda \mu + \mu(\mu_m L + \mu_m^2 G \lambda)}, \\
 V_s^* &= \frac{G \phi \delta L \lambda - \mu_m G^2 \phi \lambda \mu + \mu G \phi (\mu_m L + \mu_m^2 G \lambda)}{\lambda \delta^2 L \mu - \mu_m G \delta \lambda \mu^2 + \mu_m G \lambda \delta L - \mu_m^2 G^2 \mu \lambda + \mu_m G \mu (\mu_m L + \mu_m^2 G \lambda)}, \\
 V_I^* &= \frac{\delta L - \mu_m G \mu}{\mu_m L - \mu_m^2 G \lambda},
 \end{aligned}$$

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 (equilíbrio livre da doença) e população humana infestada por mosquito com a transmissão da dengue (equilíbrio endêmico).

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 do** sistema (2.1), J , 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 são negativos, o ponto de equilíbrio é dito estável, mas se houver pelo menos um positivo, 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:

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

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

e a condição de estabilidade (obtida a partir de η_3) é:

$$R_0 = \frac{\lambda \delta \phi}{\mu_m^2 G} < 1.$$

Pode-se notar que se tivéssemos um R_0 apenas para a população humana este seria $R_{0h} = \frac{\lambda}{\mu + \gamma}$, e se tivéssemos 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].

- em $E_3 = (S^*, I^*, R^*, V_S^*, V_I^*)$, seria muito difícil obter analiticamente condições de estabilidade, logo a análise foi feita numericamente utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem. Resolveu-se o sistema (2.1), com diferentes condições iniciais ($S > 0$ e $V_S > 0$), diferentes conjuntos de parâmetros (todos satisfazendo a condição $R_0 > 1$) e sujeito a perturbações. Observou-se que, se $R_0 > 1$ este ponto é estável.

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. Assume-se que a sazonalidade pode influenciar na taxa de nascimento do vetor e na taxa de mortalidade do vetor [13, 4], assim:

caso 1: na taxa de nascimento:

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

caso 2: na taxa de mortalidade:

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

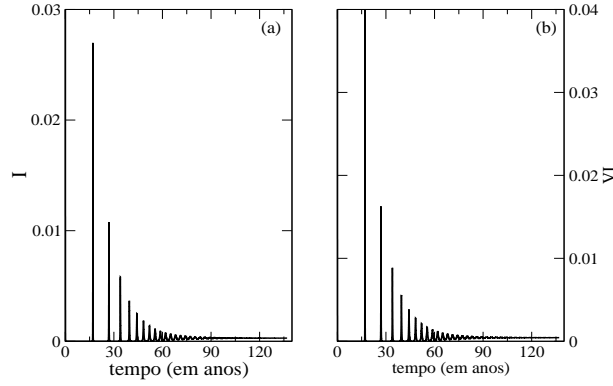


Figura 1: Evolução temporal das densidades de humanos infectados e vetores infectados. Caso em que a doença é endêmica na comunidade ($R_0 > 1$).

Em todos os casos, supõe-se um valor médio para cada um dos parâmetros (por exemplo, ~~para~~ ϕ tem-se 0,8), um parâmetro relativo ao forçante externo (igual a 0,3) e período de oscilação $p = 365$ dias (1 ano). Portanto, ϕ oscila anualmente entre $0,8(1 + 0,3)$ e $0,8(1 - 0,3)$ e μ_m entre $0,0302(1 + 0,3)$ e $0,0302(1 - 0,3)$. A escolha do intervalo de variação de cada parâmetro, assim com a fase entre ϕ e μ_m foi feita com base em dados da literatura [4, 10, 12, 13].

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. Utilizou-se o conjunto de parâmetros $\mu = 0,00004$; $\mu_m = 0,0302$; $\gamma = 0,125$; $\lambda = 0,7$; $\delta = 0,6$ 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).

4.1. Periodicidade dos picos epidêmicos

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

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

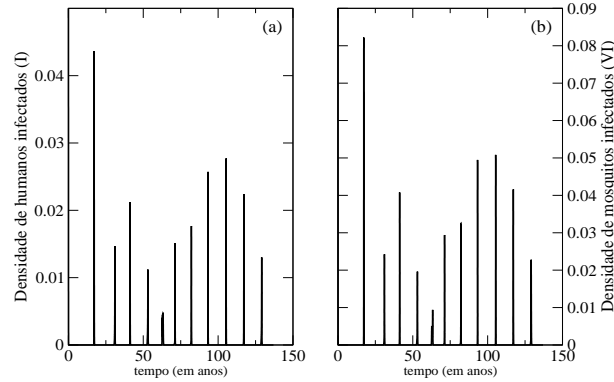


Figura 2: Densidade de indivíduos infectados (em (a) humanos e em (b) mosquitos) versus tempo supondo que a sazonalidade atua na taxa de reposição dos mosquitos.

ajuste no conjunto de parâmetros, para produzir maiores picos epidêmicos com uma periodicidade de três a cinco anos.

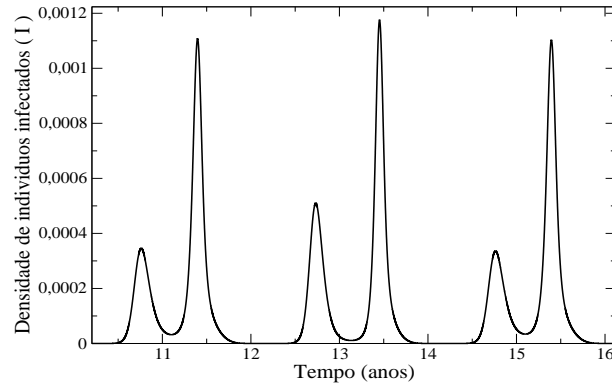


Figura 3: Densidade de indivíduos infectados humanos em função do tempo supondo 4.1 e 4.2, para $\mu = 0,00004$; $\lambda = 0,75$; $\gamma = 0,3$; $\phi = 0,4$; $\delta = 0,65$ e $\mu_m = 0,08$ todos em dias^{-1} e força sazonal 0,3.

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 são: a codificação do problema (cada indivíduo i da população é dado por $P_i = (\lambda, \delta, \gamma, \mu_m, \phi)$), o espaço de busca (contém todas as **potências** soluções do problema) e a função de aptidão, A_i , que avalia quão boa é a solução P_i (quanto mais próximo p_s 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 (introduz variabilidade na população) e mutação (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 (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 $P_1 = (0,75; 0,6; 0,125; 0,0302; 0,8)$, **utilizamos** este conjunto para fazer a pontuação segundo o seguinte critério: **resolvemos** o sistema 2.1 com as funções μ_m e ϕ na forma 4.1 e 4.2 (utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem), e **medimos**, após o transiente, a densidade de infectados humanos máxima e em que tempo esta ocorria (máximos locais) para cada conjunto de cromossomos. O programa verificava se o intervalo de ocorrência entre os maiores picos epidêmicos, Δt_m (diferença de 80% em relação ao maior pico encontrado - máximo global) estava no intervalo entre $[3, 5]$. Se sim, a simulação termina (critério de parada), se não, **pontuamos** este conjunto de parâmetros (indivíduo) segundo o seguinte critério:

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

Depois, **calculamos** 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 **reproduzimos** (reprodução assexuada) os indivíduos selecionados com igual probabilidade até que a população tenha novamente trinta indivíduos. Estes indivíduos são então pareados (dispostos aleatoriamente dois a dois para a reprodução **se-
xuada**), e o local da quebra, q , para a recombinação é aleatório ($q \in \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$) sendo que pode ou não haver recombinação (se $q = 6$ não há recombinação e se

$q = 1$ troca-se 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 incrementamos o passo de tempo, $t = t + 1$, e a nova população é testada e pontuada novamente, até que o critério de parada, dado por $\Delta t_m \in [3, 5]$, seja satisfeito. O algoritmo é executado no máximo até a vigésima geração de indivíduos.

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

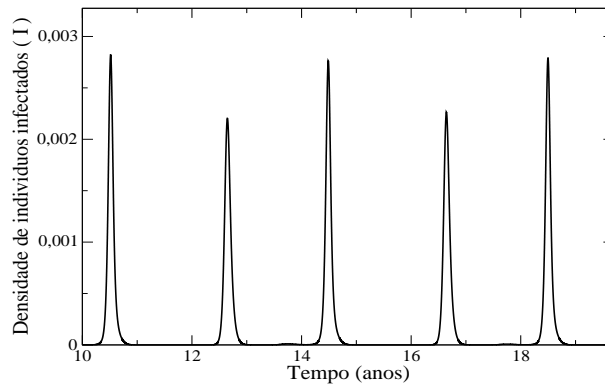


Figura 4: Densidade de indivíduos infectados humanos em função do tempo supondo 4.1 e 4.2, para $\lambda = 0,894912$; $\delta = 0,615759$; $\gamma = 0,241518$; $\mu_m = 0,076292$, $\phi = 166679$, $\mu = 0,00004$ todos em dias⁻¹ e força sazonal 0,3.

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 fazermos, utilizando o AG, um estudo de sensibilidade do modelo a variações em seus parâmetros. A Tabela 2 mostra a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação obtido em 74 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 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 work, a mathematical model with temporal dependence for dengue transmission was developed, considering **is** coupling between human population and the vector mosquito, and a serotype circulating on population. **We analysed this model** 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, 2007.
- [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, Assesing 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, Assesing 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.