



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Thomas Nogueira Vilches

Modelos Matemáticos e Computacionais em  
Dengue

Botucatu

2012

Thomas Nogueira Vilches

Modelos Matemáticos e Computacionais em  
Dengue

Monografia apresentada ao Instituto de  
Biotecnologia da Universidade Estadual  
Paulista "Júlio de Mesquita Filho",  
Campus de Botucatu, para obtenção do  
título de Bacharel em Física Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Pio Ferreira

Botucatu

2012

## Agradecimentos

Agradeço primeiramente aos meus pais, que com esforço souberam me criar e me educar, batalharam muito e me mantiveram na faculdade, onde nunca me faltou nada. Gostaria de dizer que entendo seus conselhos agora, e vejo que tudo que foi feito foi para meu bem. Pai: obrigado por todas as broncas, e também por todo apoio, carinho e proteção, com certeza tudo isto me tornou um homem melhor. Mãe: obrigado por ser um exemplo, pelo apoio e proteção, e por ser essa mulher forte que você é. Poderia escrever as trinta páginas da monografia agradecendo tudo que fizeram por mim, mas não posso, então que fique registrado meu “Muito Obrigado” por toda uma vida de dedicação. Sem vocês não seria nada.

Agradeço muito ao meu irmão Gabriel por sempre estar do meu lado e ser mais do que um irmão, ser meu melhor amigo. Seu apoio e companhia me ampararam nos melhores momentos de minha vida, e nos piores também (e olha que ele esteve comigo desde que éramos zigotos). Aproveitando o clima fraternal, queria agradecer imensamente minha irmã Victoria, ela me mostrou como é ter alguém que queremos defender e conduzir, ver sempre bem e feliz. Talvez tenha sido uma das maiores lições que tive.

À minha Tia Jacque que sua vida inteira me teve como filho, sempre se preocupando e querendo me ver evoluindo. Por sempre ter me dado aconchego e um lugar para passear, do jeito que só as tias sabem, ao meu Tio Zé que sempre se mostrou disposto a me receber e sempre me tratou com grande amizade, ao meu Tio Marcelo que sempre me ajudou em minhas aventuras, aos meus avós maternos, Nilze e Edson, que sempre foram presentes em minha vida, dando amor e carinho, mesmo depois que se foram, e aos meus avós paternos, Dalva e Mario, que em sua simplicidade me ensinaram que todos temos uma forma de amar, cabe a cada um saber receber esse amor.

Agradeço e dedico também este trabalho às minhas bisavós, Celeste e Maria, que sempre se importaram com meus estudos e se cheguei onde cheguei, foi por motivação e ajuda delas, sei que estariam/estão orgulhosas de mim.

À Dariane que durante minha graduação se mostrou ótima companheira e amiga, me apoiando, até mesmo nas horas mais difíceis, sabendo como me ajudar e me fazer ver o lado bom das coisas. Não poderia esquecer de sua família que me acolheu como um deles, e se tornaram muito especiais para minha jornada. Tenho muita sorte de tê-los conhecido.

À Professora Cláudia Pio, por toda sua paciência, suas broncas e por ter acreditado em mim, me dando a oportunidade de realizar um grande trabalho, mostrando sempre grande comprometimento e acessibilidade. Sabendo sempre orientar e dar conselhos, agradecer (com elogios e suas lembranças de viagens) e dar bronca, sempre exigindo mais e melhor. Agradeço por tudo, de coração.

Aos meus amigos da faculdade, em especial o Bob, o Ceará, o Zigoto, o Socó, o Garibaldi, o Djalma, o Sukuri, a Tamara, a Tensa e a Perva, obrigado por fazerem parte dessa etapa tão importante, sempre me ajudando e se preocupando, à toda *VI Física Médica*.

Aos meus amigos de muito tempo, poderia ficar citando todos por uma eternidade, mas em especial quero agradecer o Sony, o Kabelo, Pitoco, o Andrey, o Marcel, o Beloni, o Rodrigo, o Felipe, o Helder e o Neto, que me mostraram que não é preciso ter o mesmo sangue para ser irmão.

Aos meus professores Gisela, Solange, Vânia, Toninho, Flávio e Marquinhos, que sempre acreditaram em mim e me ensinaram que precisava ser bom naquilo que eu não gostava e não sabia, pois ser bom no que se gosta e sabe é fácil. Ao pessoal do departamento de Bioestatística, em especial os professores Paulo, Luzia e Helenice e ao Arthur e o Marcos, que sempre tiveram grande paciência ao me ajudar.

A todo Bear Team que me mostraram uma forma de esquecer dos problemas e me dedicar a algo diferente, em especial o Bruno, o Risada e o Fran.

Por fim a todos que fizeram parte de minha vida e de minha jornada na faculdade, e tornaram tudo isto possível. Muito Obrigado!

*Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).*

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos.”

- Isaac Newton

# Resumo

Este trabalho foi desenvolvido a partir do estudo dos modelos matemáticos tradicionais que descrevem a epidemiologia de doenças infecciosas de transmissão direta e indireta. Fizemos a abordagem clássica da busca de soluções de equilíbrio, a análise de estabilidade destas analiticamente ou via soluções numéricas.

Após, aplicamos estas técnicas num modelo compartimental para transmissão da Dengue que considera a população de mosquitos (vetor suscetível  $V_S$  e infectado  $V_I$ ), humana (suscetível  $\mathbf{S}$ , infectado  $\mathbf{I}$  e recuperado  $\mathbf{R}$ ) e um único sorotipo circulando nesta população. Encontramos as soluções de equilíbrio e a partir da análise destas foi possível encontrar a taxa de reprodução basal da doença a qual define quando a doença se tornará endêmica na população.

Em seguida utilizamos a abordagem feita em [1] para estudar a influência da sazonalidade na transmissão do vírus, quando esta atua apenas sobre uma das taxas relacionadas com o vetor. Por último, fizemos a modelagem levando em conta a periodicidade de todas as taxas, criando assim, um modelo com dependência temporal, no qual foi possível estudar a periodicidade de transmissão através da abordagem de ressonância paramétrica e algoritmo genético.

Palavras-chave: sazonalidade; ressonância paramétrica; algoritmo genético.

# Abstract

This work was developed starting the study of traditional mathematical models that describe the epidemiology of infectious diseases by direct or indirect transmission. We did the classical approach of equilibrium solutions search, its analysis of stability analytically and by numerical solutions.

After, we applied these techniques in a compartmental model of Dengue transmission that consider the mosquito population (susceptible vector  $V_S$  and infected vector  $V_I$ ), human population (susceptible humans  $\mathbf{S}$ , infected humans  $\mathbf{I}$  and recovered humans  $\mathbf{R}$ ) and just one sorotype floating in this population. We found the equilibrium solutions and from their analyses, it was possible find the **reproduction rate** of disease and which define if the disease will be endemic or not in the population.

Next, we used the method described at [1] to study the influence of seasonality at virus transmission, when it just acts on one of rates related with the vector. Lastly, we made de modeling considering the periodicity of all rates, thereby building, a model with temporal dependence that permits to study periodicity of transmission through of the approach of parametrical ressonance and genetic algorithm.

Key-words: seasonality; parametric ressonance, genetic algorithm.

# Sumário

Resumo	5
Abstract	6
<b>1 Introdução</b>	<b>9</b>
<b>2 Objetivo</b>	<b>10</b>
<b>3 Modelo de Transmissão</b>	<b>11</b>
<b>4 Equilíbrio e Estabilidade</b>	<b>12</b>
4.1 Pontos de Equilíbrio . . . . .	12
4.2 Estabilidade dos Pontos de Equilíbrio . . . . .	13
4.3 Análise Numérica de $E_3$ . . . . .	14
<b>5 O Modelo SIR com Influência Climática</b>	<b>15</b>
<b>6 O Modelo de Transmissão de Dengue com dependência temporal</b>	<b>16</b>
<b>7 O Caso de Ressonância Paramétrica</b>	<b>19</b>
7.1 Aplicação em um Modelo $SIR$ . . . . .	21
7.2 Aplicação no Modelo de Dengue . . . . .	22
<b>8 Problema de Otimização</b>	<b>23</b>
8.1 Uma Breve Introdução . . . . .	24
8.2 Aplicação ao Modelo de Transmissão da Dengue . . . . .	25
<b>9 Conclusão</b>	<b>27</b>



## Lista de Figuras

1	Evolução temporal das populações de infectados humano e vetor. Caso em que a doença é endêmica ( $R_0 > 1$ ). . . . .	15
2	Evolução temporal do modelo SIR sem sazonalidade, i.e., $\beta = 1,428$ , $\mu = 0,1428$ , $\gamma = 0,1428$ , com todos os parâmetros em $\text{dias}^{-1}$ , e $\sigma = 0$ , resultando em $R_0 = 5$ . . . . .	17
3	Evolução temporal do modelo SIR com sazonalidade, $\beta_0 = 1,428 \text{ dias}^{-1}$ , $\sigma = 0,3$ e $T = 365$ . Os demais parâmetros são os mesmos da Figura 2. . . . .	17
4	Densidade de indivíduos infectados versus tempo supondo que a sazonalidade atua na taxa de oviposição do vetor. Em (a) densidade de humanos infectados e em (b) densidade de mosquitos infectados. . . . .	18
5	Indivíduos infectados versus tempo supondo que a sazonalidade atua sobre a taxa de mortalidade do vetor. Em (a) humanos infectados e em (b) mosquitos infectados. . . . .	19
6	Indivíduos infectados versus tempo supondo que a sazonalidade atua na taxa de contato entre as populações de humanos e mosquitos. Em (a) humanos infectados e em (b) mosquitos infectados. . . . .	20
7	Densidade de humanos infectados dado o conjunto de parâmetros: $\mu = 10^{-5}$ ; $\lambda = 0,75$ ; $\delta = 0,6$ ; $\gamma = 0,08$ ; $\phi = 0,8$ ; $\alpha = 0$ e $\mu_m = 0,0302$ ; sendo todas as unidades em $\text{dias}^{-1}$ , e a força sazonal com $\sigma = 0,3$ . . . . .	20
8	Número de infectados máximo versus período de oscilação, dado o conjunto de parâmetros $\mu = 0.01 \text{ ano}^{-1}$ , $\gamma = 40 \text{ ano}^{-1}$ , $\beta = 500 \text{ ano}^{-1}$ e $\sigma = 0,025$ . . . . .	22
9	Variação dos máximos de infectados em função do período da força sazonal dados o conjunto de parâmetros: $\mu = 10^{-5}$ ; $\lambda = 0,75$ ; $\delta = 0,6$ ; $\gamma = 0,08$ ; $\phi = 0,8$ e $\mu_m = 0,0302$ ; sendo todas as unidades em $\text{dias}^{-1}$ , e a força sazonal com o valor de $0,3$ . . . . .	23
10	Esquema de um algoritmo genético. . . . .	25
11	Máximo dos infectados em função do período de oscilação da força externa, para os parâmetros $\mu = 0,00004 \text{ dias}^{-1}$ , $\lambda = 0,728890 \text{ dias}^{-1}$ , $\delta = 0,714141 \text{ dias}^{-1}$ , $\gamma = 0,230799 \text{ dias}^{-1}$ , $\mu_m = 0,040679 \text{ dias}^{-1}$ , $\phi = 0,032695 \text{ dias}^{-1}$ e $\sigma = 0,3$ . . . . .	26

# 1 Introdução

A epidemiologia matemática se baseia em hipóteses que descrevam a disseminação de doenças e fenômenos biológicos, relacionados a epidemias. Assim a epidemiologia caminhará sempre junta com os conhecimentos biológicos sobre as doenças e seus respectivos causadores. Deste modo não existe um modelo matemático definitivo e absoluto, sendo sempre necessário a interação entre o conhecimento biológico e a modelagem. É preciso escolher qual o melhor modelo a ser adotado, quais fenômenos interferem no processo estudado, e quais são insignificantes.

Por fim, o objetivo principal da epidemiologia matemática é fornecer informações sobre a força da infecção e a razão de reprodutibilidade basal ( $R_0$ ), sendo que estas significam, respectivamente, a incidência per capita de uma doença (por unidade de tempo), e o número de casos secundários que um indivíduo infectado primário é capaz de produzir numa população inteira de suscetíveis.

A Dengue é uma doença transmitida através de um vetor, sendo o mosquito *Aedes aegypti* o principal deles, já que se adapta muito bem as condições do ambiente e de controle, visto que o clima brasileiro é muito favorável ao seu desenvolvimento, e o uso indiscriminado de inseticida tem promovido o desenvolvimento de resistência por parte do inseto.

Na América do Sul e do Norte há a ocorrência de todos os sorotipos do vírus da Dengue. Em particular, no Brasil já existem os quatro sorotipos, e somos responsáveis por 60% dos casos de Dengue no mundo, e 80% na América do Sul. Sendo assim, o Brasil participa do Programa de Combate à Dengue. Infelizmente, muitos fatores levam o programa a não ser tão eficaz, por exemplo, a capacidade adaptativa do vetor, a insuficiência de tecnologia para controle, a força de transmissão do vírus, a existência de quatro sorotipos, o desenvolvimento de resistência por parte do vetor e outros [2].

Uma característica interessante da Dengue é que, o controle, a imunidade e o ambiente podem atuar sobre a disseminação da doença. O verão no Brasil, por exemplo, é uma estação muito chuvosa e quente, o que favorece o acúmulo de água parada, o ciclo de vida do vetor e, portanto, o desenvolvimento do mosquito [3].

Neste trabalho foi usado um modelo simples de epidemiologia, envolvendo um vetor e a população humana [4]. Considerou-se a circulação de um único sorotipo e efeitos de

sazonalidade sobre os parâmetros do modelo. Numa primeira abordagem, considerou-se que os parâmetros não dependiam do tempo e os pontos de equilíbrio do modelo, bem como a estabilidade destes foram estudados. Numa segunda abordagem, considerou-se três situações distintas: quando a sazonalidade afeta a taxa de oviposição do mosquito, quando afeta a taxa de mortalidade e quando afeta a taxa de contato entre mosquito e humano. Por fim considerou-se a influência da sazonalidade em todos estes parâmetros.

Esta monografia descreve o trabalho de iniciação científica realizado de março de 2010 a dezembro de 2012 pelo aluno Thomas Nogueira Vilches no Departamento de Bioestatística, com a Profa. Dra. Claudia Pio Ferreira, no tema de modelagem matemática. Durante o estágio o aluno se familiarizou com o ambiente Linux, aprimorando seus conhecimentos em Linguagem de Programação C, processador de texto latex e outros pacotes do Linux, como por exemplo, os pacotes gráficos xmgrace e gnuplot. Foi bolsista FAPESP de Junho de 2010 à Dezembro de 2012 sob responsabilidade da Profa Dra Claudia Pio Ferreira. Resultados parciais do trabalho foram apresentados em congressos, como o CONFIAM- Congresso de Física Aplicada a Medicina - em 2010 e 2011 (Botucatu - SP), ERMAC - Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional - em 2012 (Botucatu) e SIICUSP-Simpósio Internacional de Iniciação Científica-USP-em 2011 (São Carlos).

## 2 Objetivo

Este trabalho tem como objetivo estudar a transmissão da Dengue numa população de humanos e vetor quando há a circulação de um único sorotipo do vírus. Obtidos os limiares que dividem o espaço de soluções em ausência do vetor, presença do vetor sem transmissão da doença e presença do vetor com transmissão da doença, estuda-se a influência do clima sobre a dinâmica da transmissão da doença. Resultados numéricos mostram que o maior efeito é obtido quando modela-se os efeitos de sazonalidade atuando sobre a taxa de contato entre as populações de humanos e do vetor.

### 3 Modelo de Transmissão

O modelo proposto é descrito pelo conjunto de equações diferenciais mostrado em (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 suscetível se infectar quando picar um indivíduo infectado. Estas suposições são válidas e condizem com o que é proposto para a dengue. 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,

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \mu - (\lambda V_I S) - \mu S, \\
 \frac{dI}{dt} &= \lambda V_I S - (\mu + \gamma) I, \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R, \\
 \frac{dV_S}{dt} &= \phi - (\delta I V_S) - (\mu_m + \alpha) V_S, \\
 \frac{dV_I}{dt} &= \delta I V_S - (\mu_m + \alpha) V_I,
 \end{aligned} \tag{1}$$

sendo o significado e os valores dos parâmetros biológicos apresentados na Tabela 1. Na primeira equação, os indivíduos são renovados a uma taxa constante  $\mu$  e se infectam a uma taxa  $\lambda$ . Indivíduos (humanos) de qualquer classe morrem a uma taxa  $\mu$ . Na segunda equação, os indivíduos que são infectados na primeira classe passam à esta classe, se recuperam a uma taxa  $\gamma$  e morrem a uma taxa  $\mu$ . Para a terceira equação, os indivíduos recuperados morrem a uma taxa  $\mu$ .

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  $\phi$ , infectados à uma taxa  $\delta$ , e morrem à uma taxa  $\mu_m$ . Na última equação os vetores infectados morrem à uma taxa  $\mu_m$ . É importante ressaltar o parâmetro  $\alpha$  que representa o controle feito no combate ao vetor, o qual está relacionado ao uso de inseticida. Foi utilizada a lei de ação das massas para modelar a transmissão da doença entre as populações.

Tabela 1: Parâmetros utilizados no modelo, significado e intervalo de valores [2].

Parâmetro	Significado	Valores
$\mu$	taxa de natalidade/mortalidade humana	$10^{-4} - 10^{-5} \text{ dia}^{-1}$
$\lambda$	taxa de transmissão entre o vetor $V_I$ e os humanos $S$	$0,70-1 \text{ dia}^{-1}$
$\gamma$	taxa de recuperação dos humanos	$0,080-0,25 \text{ dia}^{-1}$
$\phi$	taxa de reposição do vetor	$0,01-11,2 \text{ dia}^{-1}$
$\delta$	taxa de transmissão entre o vetor $V_s$ e humano $I$	$0,6-0,9 \text{ dia}^{-1}$
$\mu_m$	taxa de mortalidade do vetor	$0,02-0,09 \text{ dia}^{-1}$
$\alpha$	taxa de controle	$0-1 \text{ dia}^{-1}$

## 4 Equilíbrio e Estabilidade

### 4.1 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 (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 temos:

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

sendo

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

e

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

Após encontrar os pontos de equilíbrio, foi feito o estudo da estabilidade local de cada um.

## 4.2 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 (1),  $J$ , calculado em cada ponto de equilíbrio. As raízes deste polinômio são os autovalores da matriz jacobiana, cuja estrutura é

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

Se todos os autovalores desta matriz são negativos, o ponto de equilíbrio é estável, mas se houver pelo menos um positivo, o ponto de equilíbrio é dito instável. Assim,

1. no primeiro ponto,  $(1, 0, 0, 0, 0)$ , o polinômio característico  $P(\eta)$  é dado por:

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

cujos autovalores são

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

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. no segundo ponto,  $(1, 0, 0, \frac{\phi}{\mu_m + \alpha}, 0)$  o polinômio característico  $P(\eta)$  é dado por:

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

cujos autovalores são

$$\eta_1 = -\mu, \quad \eta_2 = -(\mu_m + \alpha)$$

e as raízes do polinômio de segundo grau

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

sendo  $M = (\mu_m + \alpha)$ ,  $G = (\mu + \gamma)$  temos que:

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

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

e a condição de estabilidade (obtida a partir de  $\eta_3$ ) é dada por:

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

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 este seria  $R_{0v} = \frac{\delta\phi}{(\mu_m + \alpha)^2}$ , é natural que o  $R_0$  do sistema seja a multiplicação dos dois, que foi o resultado obtido.

- no terceiro Ponto,  $(S^*, I^*, R^*, V_S^*, V_I^*)$ , seria muito difícil obter analiticamente condições de estabilidade, logo a análise foi feita numericamente utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem para resolver o sistema de equações diferenciais ordinárias descrito em (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.

### 4.3 Análise Numérica de $E_3$

Figura 1 mostra a evolução temporal da população de vetores infectados e humanos infectados 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  $\lambda = 0,75$  dias<sup>-1</sup>,  $\delta = 0,6$  dias<sup>-1</sup>,  $\mu_m = 0,0302$  dias<sup>-1</sup>,  $\gamma = 0,125$  dias<sup>-1</sup>,  $\alpha = 0$  dias<sup>-1</sup> e  $\phi = 0,8$  dias<sup>-1</sup>. Após o transiente chega-se ao valor de equilíbrio endêmico dado por

$$(S^*, I^*, R^*, V_S^*, V_I^*) = (0,108937; 0,000288; 0,890775; 1,428131; 0,000440). \quad (2)$$

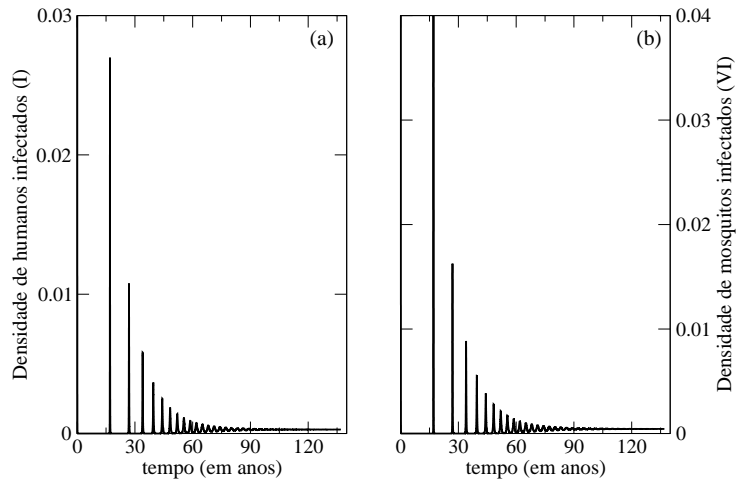


Figura 1: Evolução temporal das populações de infectados humano e vetor. Caso em que a doença é endêmica ( $R_0 > 1$ ).

Mudamos a condição inicial, por exemplo  $(S, I, R, V_s, V_I) = (0, 9; 0, 01; 0; 0, 5; 0)$ , e deixamos o sistema evoluir de novo e observamos que o mesmo converge sempre para o mesmo ponto de equilíbrio, i.e.,  $E_3$ . Perturbamos a solução de equilíbrio,  $(V_s, V_I) = (0, 9; 0.001)$ , e o sistema voltou para o equilíbrio. Fizemos modificações sistemáticas no conjunto de parâmetros, (lembrando que a escolha deve ser tal que garanta  $R_0 > 1$ ) e nas condições iniciais e observamos que o sistema converge sempre para o mesmo ponto de equilíbrio. Portanto, se  $R_0 > 1$  o equilíbrio endêmico (coexistência das populações) é estável.

## 5 O Modelo SIR com Influência Climática

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 do sistema, vamos analisar um modelo SIR simples, e após essa análise, aplicaremos a idéia em um modelo de transmissão da Dengue.

Seja  $S, I, R$  a densidade de indivíduos suscetíveis, infectados e removidos (supondo que a população se mantenha constante no tempo, i.e.  $S + I + R = 1$ ). O sistema de equações diferenciais ordinárias dado em (3) descreve como essas populações evoluem no



tempo:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu - \beta SI - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I - \mu I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R,\end{aligned}\tag{3}$$

sendo os parâmetros  $\mu, \beta, \gamma$  são, respectivamente, a taxa de natalidade (ou mortalidade visto que a população é constante), as taxas de contato entre os indivíduos infectados e saudáveis e a taxa de recuperação dos indivíduos infectados (todas com unidade de tempo<sup>-1</sup>). As soluções de equilíbrio de (3) são:

$$(S^*, I^*, R^*) = (1, 0, 0) \quad \text{e} \quad (S^*, I^*, R^*) = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1), 1 - \frac{1}{R_0} - \frac{\mu}{\beta}(R_0 - 1)\right),$$

sendo  $R_0 = \frac{\beta}{\mu + \gamma}$ . Se  $R_0 > 1$  a doença tende ao sucesso (equilíbrio endêmico), se não, ela tende ao fracasso (equilíbrio livre da doença). Note que (Figura 2), quando  $R_0 > 1$  o sistema se aproxima ao equilíbrio endêmico com oscilações amortecidas.

Supondo que a sazonalidade afeta a transmissão da doença e, portanto, modifica a taxa de contato  $\beta$ , podemos supor, no caso mais simples, que

$$\beta = \beta_0(1 + \sigma \cos(2\pi t/T)),\tag{4}$$

sendo  $\sigma$  a força externa que atua no sistema,  $\beta_0$  a taxa de contato média e  $T$  o período da força externa [5]. Note que quando a força externa é igual a zero,  $\beta$  é uma constante  $\beta = \beta_0$ . Figura 3 mostra como a sazonalidade atua na dinâmica do sistema, mantendo as oscilações que antes eram amortecidas.

## 6 O Modelo de Transmissão de Dengue com dependência temporal

Vimos que para o modelo (1), o qual descreve a transmissão da Dengue numa população de humanos, mosquito e um sorotipo de vírus, dado  $R_0 > 1$ , o sistema se aproxima da solução endêmica com oscilações amortecidas. A idéia é supor que alguns parâmetros

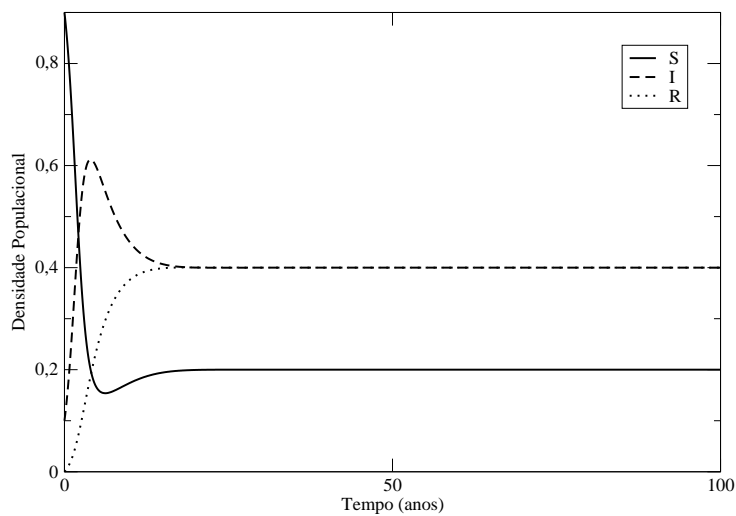


Figura 2: Evolução temporal do modelo SIR sem sazonalidade, i.e.,  $\beta = 1,428$ ,  $\mu = 0,1428$ ,  $\gamma = 0,1428$ , com todos os parâmetros em  $\text{dias}^{-1}$ , e  $\sigma = 0$ , resultando em  $R_0 = 5$ .

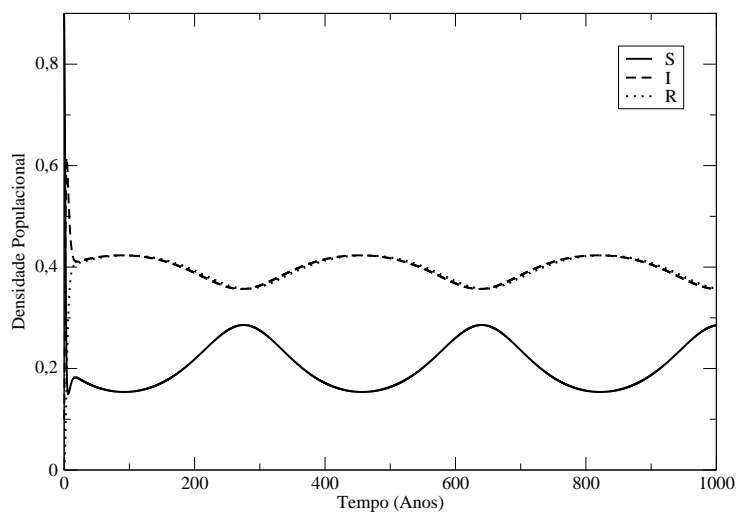


Figura 3: Evolução temporal do modelo SIR com sazonalidade,  $\beta_0 = 1,428 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\sigma = 0,3$  e  $T = 365$ . Os demais parâmetros são os mesmos da Figura 2.

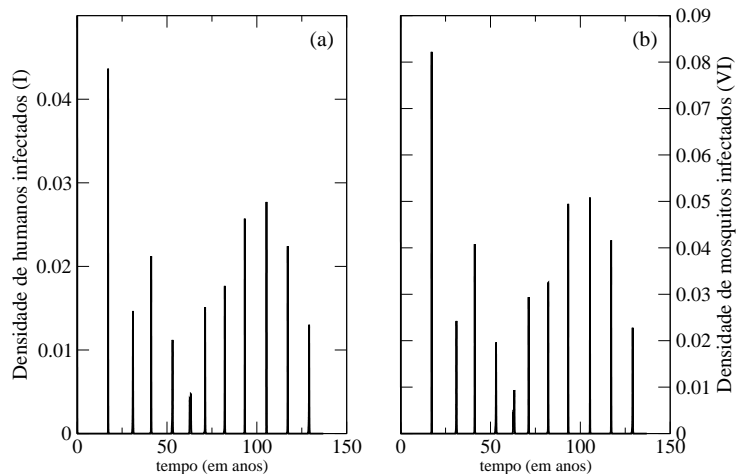


Figura 4: Densidade de indivíduos infectados versus tempo supondo que a sazonalidade atua na taxa de oviposição do vetor. Em (a) densidade de humanos infectados e em (b) densidade de mosquitos infectados.

do modelo (1) dependem do tempo (dependência do tipo mostrado em 4). Escolheu-se modelar a influência sazonal na taxa de nascimento, na taxa de mortalidade e na taxa de contato [7, 8], assim:

1. para o primeiro caso vamos supor que a sazonalidade influencia a taxa de nascimento do vetor. O conjunto de parâmetros é o mesmo apresentados nas seções anteriores e  $\sigma = 0,3$ . Figura 4 mostra como seria a evolução temporal as populações dado que

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

Por uma questão de escala, mostraremos nas Figuras apenas as densidades de humanos infectados e de vetores infectados. As diferentes populações variam no tempo, aumentando ou diminuindo, de acordo com as oscilações senoidais de  $\phi$ .

2. neste segundo caso consideraremos que a sazonalidade influencia na taxa de mortalidade do vetor. Figura 5 mostra como seria a evolução temporal das populações dado que

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

3. no terceiro caso consideramos que a influência da sazonalidade atua sobre a taxa de contato entre vetor e indivíduos. Figura 6 mostra como seria a evolução temporal

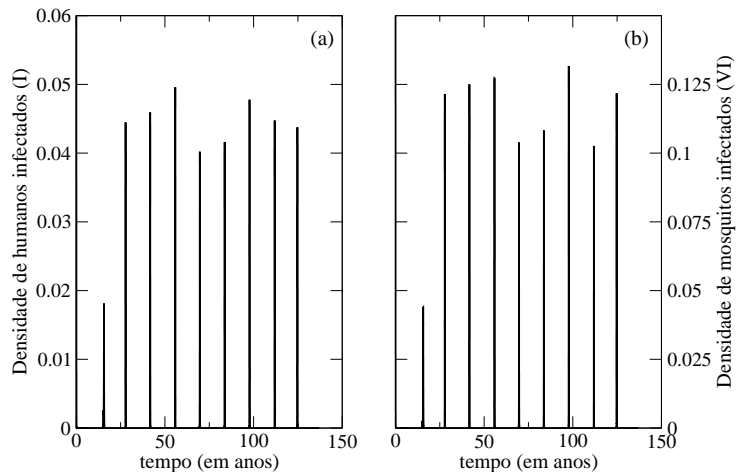


Figura 5: Indivíduos infectados versus tempo supondo que a sazonalidade atua sobre a taxa de mortalidade do vetor. Em (a) humanos infectados e em (b) mosquitos infectados.

das populações dado que

$$\lambda = 0,75 \left( 1 + 0,3 \sin \left( \frac{2\pi t}{365} \right) \right) \quad \text{e} \quad \delta = 0,6 \left( 1 + 0,3 \sin \left( \frac{2\pi t}{365} \right) \right).$$

Observe que a influência deste parâmetro sobre a dinâmica da doença, neste caso é mais forte.

Logicamente que a influência da sazonalidade não acontece individualmente para cada parâmetro, e sim atua no conjunto todo. A Figura 7 mostra o equilíbrio oscilatório dado o conjunto de parâmetros  $\mu = 10^{-5}$ ;  $\lambda = 0,75$ ;  $\delta = 0,6$ ;  $\gamma = 0,08$ ;  $\phi = 0,8$  e  $\mu_m = 0,0302$ ; sendo todas as unidades em dias<sup>-1</sup>, e a força sazonal com o valor de 0,3.

## 7 O Caso de Ressonância Paramétrica

Como visto, a sazonalidade pode ser representada como uma função senoidal no nosso sistema, e tem o efeito de manter as oscilações naturais e amortecidas observadas no tempo transiente para o equilíbrio  $E_3$ . O período de oscilação da função que modela o efeito de sazonalidade nos parâmetros do modelo influencia a dinâmica temporal observada no número de infectados humanos, e explica o padrão temporal de picos epidêmicos mais intensos em intervalos de 3 a 5 anos.

Uma análise profunda e mais simples, pode ser feita com a transformação do modelo

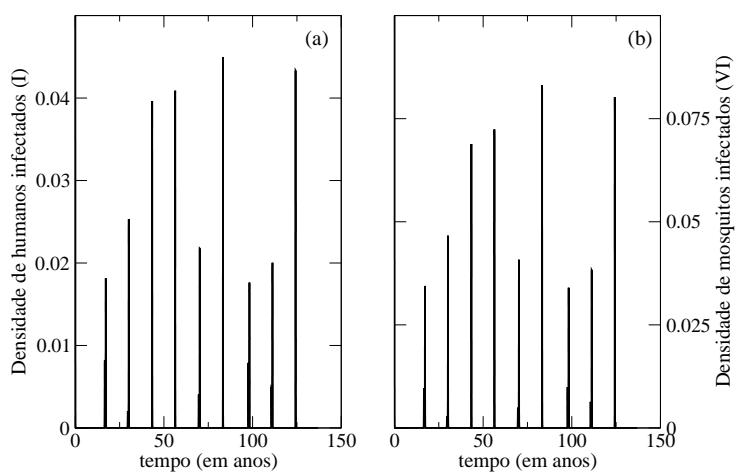


Figura 6: Indivíduos infectados versus tempo supondo que a sazonalidade atua na taxa de contato entre as populações de humanos e mosquitos. Em (a) humanos infectados e em (b) mosquitos infectados.

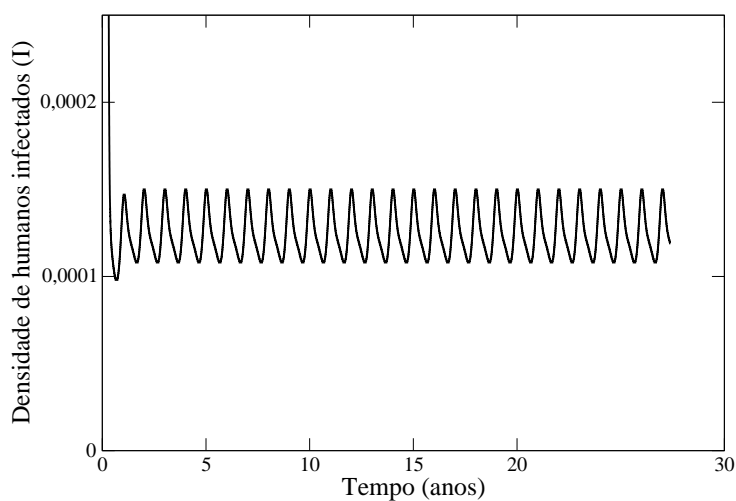


Figura 7: Densidade de humanos infectados dado o conjunto de parâmetros:  $\mu = 10^{-5}$ ;  $\lambda = 0,75$ ;  $\delta = 0,6$ ;  $\gamma = 0,08$ ;  $\phi = 0,8$ ;  $\alpha = 0$  e  $\mu_m = 0,0302$ ; sendo todas as unidades em  $dias^{-1}$ , e a força sazonal com  $\sigma = 0,3$ .

proposto em um modelo que leve em consideração a existência de ressonância. Um oscilador paramétrico é aquele cujos parâmetros mudam com o tempo, como por exemplo um pêndulo cujo o fio é uma mola. A ressonância paramétrica acontece entre o sistema oscilador e o parâmetro que oscila, e diferentemente da ressonância que ocorre com uma força periódica (oscilador harmônico forçado) onde é necessário que a frequência de oscilação do sistema seja exatamente a mesma da força externa, a ressonância paramétrica acontece dentro de um intervalo (em torno da frequência natural do sistema), logo, é a mais comum na natureza.

## 7.1 Aplicação em um Modelo *SIR*

Primeiramente, como exemplo, vamos analisar o modelo *SIR* sujeito a efeitos sazonais. Seja  $S, I, R$  a densidade de indivíduos suscetíveis, infectados e removidos (supondo que a população se mantenha constante no tempo, i.e.  $S + I + R = 1$ ). O sistema de equações diferenciais ordinárias dado em (3) descreve como essas populações evoluem no tempo, como anteriormente citado.

Supondo que a sazonalidade afeta a transmissão da doença e, portanto, modifica a taxa de contato  $\beta$ , temos que:

$$\beta = \beta_0(1 + \sigma \cos(2\pi t/p)), \quad (5)$$

sendo  $\sigma$  a força externa que atua no sistema,  $\beta_0$  a taxa de contato média e  $p$  o período do forçante [5].

Assim, a abordagem de ressonância proposta em [1] é feita com a transformação dos parâmetros,  $\mu' = \mu/p$ ,  $\gamma' = \gamma/p$ ,  $\beta' = \beta/p$  e  $t' = tp$  [1] [6], logo:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt'} &= \mu' - \beta' SI - \mu' S, \\ \frac{dI}{dt'} &= \beta' SI - (\mu' + \gamma') I, \\ \frac{dR}{dt'} &= \gamma' I - \mu' R, \\ \beta' &= \beta'_0(1 + \sigma \sin(2\pi t'/p)). \end{aligned} \quad (6)$$

Na Figura 8 está representado um diagrama de ressonância (o procedimento para obtenção deste está descrito na seção 8.2, junto à explicação do algoritmo genético) dado

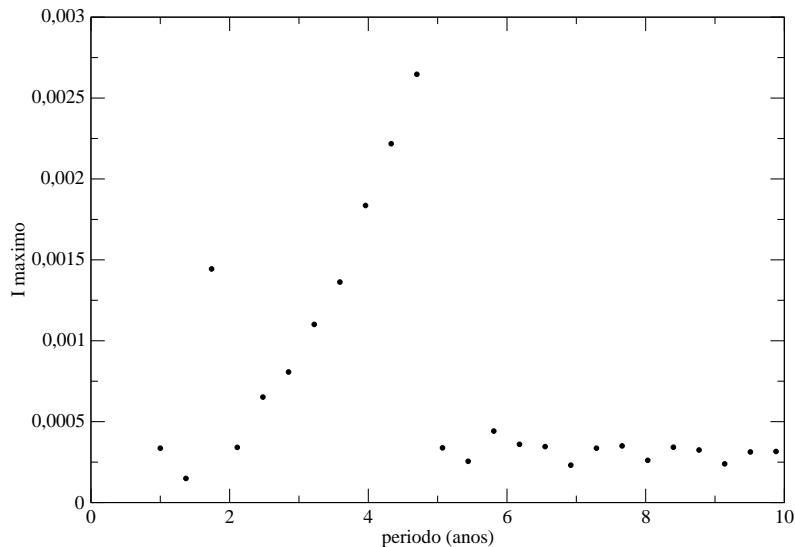


Figura 8: Número de infectados máximo versus período de oscilação, dado o conjunto de parâmetros  $\mu = 0.01 \text{ ano}^{-1}$ ,  $\gamma = 40 \text{ ano}^{-1}$ ,  $\beta = 500 \text{ ano}^{-1}$  e  $\sigma = 0,025$ .

$\mu = 0.01 \text{ ano}^{-1}$ ,  $\gamma = 40 \text{ ano}^{-1}$ ,  $\beta = 500 \text{ ano}^{-1}$  e  $\sigma = 0,025$ , no qual podemos verificar que o período de oscilação da força externa influencia nos picos de epidemia, também é possível verificar que os maiores picos estão relacionados com um período próximo de 4,5 anos. Quanto aos outros picos, é esperado que a não-linearidade do sistema cause picos em  $T/2$  e  $2T$  (sub-harmônicos)[1].

## 7.2 Aplicação no Modelo de Dengue

Utilizando a mesma abordagem de ressonância [1], podemos estudar o sistema de transmissão da Dengue, anteriormente apresentado definindo os parâmetros  $\mu' = \mu/p$ ,  $\lambda' = \lambda/p$ ,  $\delta' = \delta/p$ ,  $\gamma' = \gamma/p$ ,  $\phi' = \phi/p$ ,  $\alpha' = \alpha/p$ ,  $\mu'_m = \mu_m/p$  e  $t' = tp$ . O sistema de equações fica como apresentado em (7)

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt'} &= \mu' - (\lambda' V_I S) - \mu' S, \\
 \frac{dI}{dt'} &= \lambda' V_I S - (\mu' + \gamma') I, \\
 \frac{dR}{dt'} &= \gamma' I - \mu' R, \\
 \frac{dV_S}{dt'} &= \phi' - (\delta' I V_S) - (\mu'_m + \alpha') V_S,
 \end{aligned} \tag{7}$$

$$\frac{dV_I}{dt'} = \delta' IV_S - (\mu'_m + \alpha) V_I.$$

Lembrando que os parâmetros  $\lambda'$ ,  $\delta'$ ,  $\mu'_m$  e  $\phi'$  são funções senoidais que dependem da sazonalidade. Assim é possível construir um gráfico análogo à Figura 8, que representa o máximo dos indivíduos infectados pelo período da força externa considerado, este está representado na Figura 9.

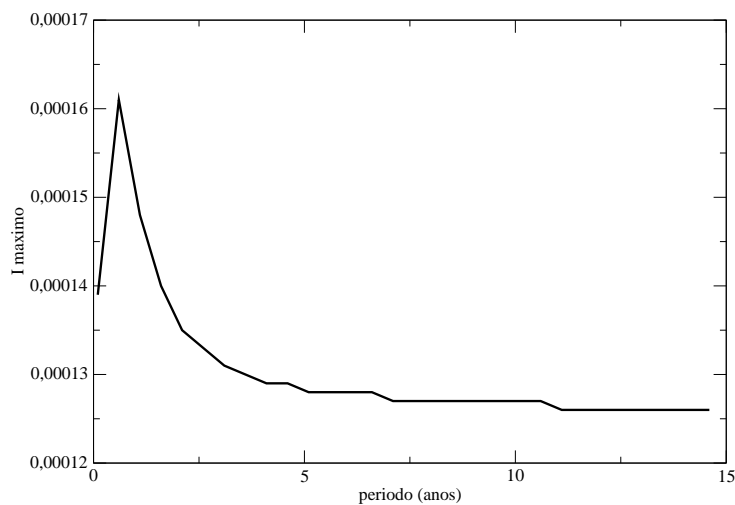


Figura 9: Variação dos máximos de infectados em função do período da força sazonal dados o conjunto de parâmetros:  $\mu = 10^{-5}$ ;  $\lambda = 0,75$ ;  $\delta = 0,6$ ;  $\gamma = 0,08$ ;  $\phi = 0,8$  e  $\mu_m = 0,0302$ ; sendo todas as unidades em  $\text{dias}^{-1}$ , e a força sazonal com o valor de 0,3

## 8 Problema de Otimização

Na Figura 9 podemos notar que o maior pico epidêmico se dá num período entre 1,6 e 2,0 anos. Mas como já dito anteriormente, é possível observar um padrão de maior intensidade a cada três e cinco anos, o que não ocorreu para a simulação feita.

A conclusão é que o conjunto de parâmetros utilizado não é satisfatório, por isso é necessário fazer uma otimização do conjunto. Para isso utilizou-se um algoritmo genético que busca qual o conjunto de parâmetros que faz com que o maior pico esteja entre três e cinco anos. O procedimento utilizado é explicado a seguir.



## 8.1 Uma Breve Introdução

Em meados da década se 70, John H. Holland propôs a técnica de algoritmo genético, baseada nas teorias darwinianas. Darwin concluiu, em suas pesquisas, que os indivíduos mais propensos à sobrevivência são aqueles mais adaptados ao ambiente em que vive, logo, estes teriam maior chance de se reproduzir e deixar descendentes que acumulam as características favoráveis. Assim com o passar do tempo, as características desfavoráveis tendem a extinção. Mas o objetivo de Holland não era a concepção de um algoritmo para resolver problemas específicos, e sim simular computacionalmente a adaptação natural dos indivíduos. Deste estudo surgiu a publicação “Adaptation in Natural and Artificial Systems”.

Existem três componentes básicos de um AG [9]: a codificação do problema, o espaço de busca (onde são consideradas todas as possibilidades de solução) e a função de avaliação, que é uma maneira de avaliar os membros do espaço de busca.

Inicialmente é gerada uma população de  $n$  indivíduos sendo que cada indivíduo é uma potencial solução para o problema, em geral essa sequência de valores pode ser binária, inteira ou real, de acordo com o problema (no nosso caso, cada indivíduo é um conjunto de parâmetros que será utilizado para simular a evolução temporal do sistema).

Com a população criada, calculamos os valores de aptidão para cada indivíduo (quão boa é essa solução para o problema). Com isso, só uma porcentagem dos indivíduos, os que forem melhores, é mantida (idéia de seleção natural), o resto é descartado. Os indivíduos que “sobreviveram” se reproduzem, e após a reprodução formamos pares com os indivíduos (como se fossem cromossomos) e neste ponto pode haver *crossing over* (cruzamento) ou mutação. Todo processo é novamente executado até que um dos indivíduos satisfaça o critério de parada (ver Figura 10).

Em alguns casos, é desejado manter intactos os melhores indivíduos, este processo é chamado de *elitismo* e é utilizado para melhorar o tempo computacional. Sua vantagem é que evita-se a destruição de indivíduos que já são considerados boas soluções, mas ao mesmo tempo pode reduzir a variabilidade genética da população e causar uma parada não programada do algoritmo.

Embora pareça simples do ponto de vista biológico, o AG é complexo o suficiente para fornecer resultados relativamente rápidos, robustos e confiáveis.

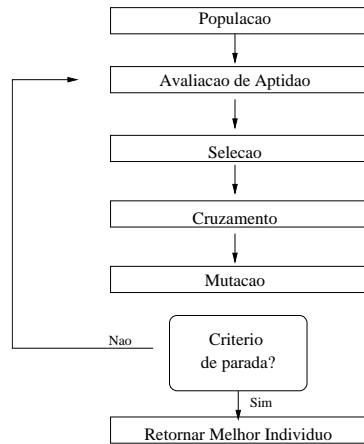


Figura 10: Esquema de um algoritmo genético.

## 8.2 Aplicação ao Modelo de Transmissão da Dengue

Inicialmente, geramos os conjuntos de parâmetros (cromossomos) utilizando o gerador de números aleatórios. Os valores escolhidos para  $\lambda$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu_m$  e  $\phi$ , estão dentro dos intervalos apresentados na Tabela 1;  $\mu$  e  $\sigma$  foram fixados, respectivamente, em  $0,00004 \text{ dias}^{-1}$  e  $0,3$ . Os testes foram feitos considerando uma população de dezesseis indivíduos (cromossomos). Dado o conjunto de parâmetros que caracteriza um indivíduo na população, utilizamos este conjunto para fazer a pontuação segundo o seguinte algoritmo: fizemos a evolução temporal do sistema 7 (utilizando o Runge-Kutta de quarta ordem) e medimos, após o transiente, a densidade de infectados humanos máxima para cada valor de  $p$ . Verificamos se a figura relativa ao diagrama de ressonância tem seu máximo no intervalo entre  $[3, 5]$ . Se sim, a simulação termina, se não, pontuamos este conjunto de parâmetros (indivíduo) segundo o seguinte critério: quanto mais longe do intervalo  $[3, 5]$  menor a pontuação, caso esteja no intervalo a pontuação é máxima.

Tiramos a média de todas as pontuações, todos os indivíduos que estivessem acima desta média seriam selecionados e o resto descartado, para completar a população reproduzimos os cromossomos que foram selecionados. O local da quebra para o cruzamento é aleatório sendo que pode ou não haver cruzamento dependendo do local (caso seja sele-

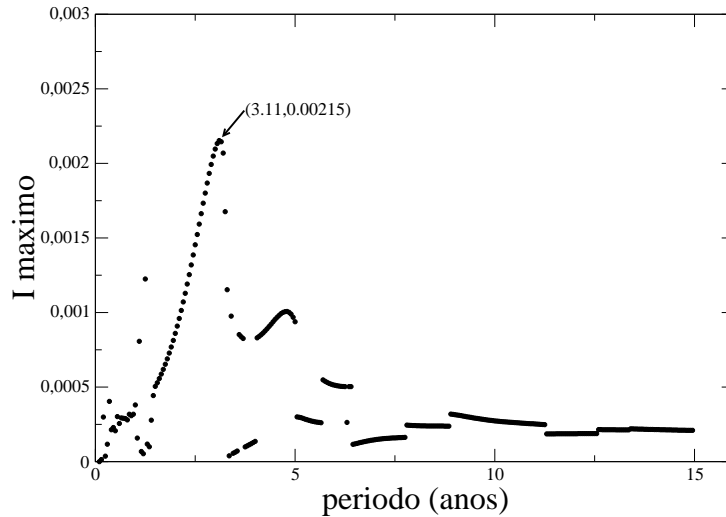


Figura 11: Máximo dos infectados em função do período de oscilação da força externa, para os parâmetros  $\mu = 0,00004 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\lambda = 0,728890 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\delta = 0,714141 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\gamma = 0,230799 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\mu_m = 0,040679 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\phi = 0,032695 \text{ dias}^{-1}$  e  $\sigma = 0,3$ .

cionado um local depois do último gene, não há cruzamento. Se for selecionado antes do primeiro gene, troca-se todos os genes, o que não causa alteração no genótipo. Já a ocorrência ou não da mutação era determinada com uma probabilidade de 10% de ocorrência, testada para cada gene, se ocorresse o valor do gene era substituído por um novo dentro do seu respectivo intervalo. Assim a nova população era testada e pontuada novamente, e se não fosse encontrada a solução esperada, outra nova população era gerada e testada.

Após a utilização do algoritmo genético conseguimos encontrar um conjunto de parâmetros que satisfaz os dados da literatura, como mostrado na Figura 11, esta foi construída utilizando os seguintes parâmetros:  $\mu = 0,00004 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\lambda = 0,728890 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\delta = 0,714141 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\gamma = 0,230799 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\mu_m = 0,040679 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\phi = 0,032695 \text{ dias}^{-1}$  e  $\sigma = 0,3$ . Como é possível verificar os maiores picos se encontram entre o intervalo de três a cinco anos, como o esperado.

É fato que não existe apenas um conjunto de parâmetros que consegue definir o pico máximo relacionado com um período entre três e cinco anos, assim é interessante fazer uma análise de vários conjuntos de parâmetros e calcular a média e o desvio padrão para cada um deles, pois com isso saberemos qual parâmetro praticamente não varia e qual muda bastante. Podemos inferir que se o parâmetro quase não muda ele é de importância,

caso mude bastante, sua variação não é tão significativa.

Utilizando o algoritmo genético pudemos descobrir 100 conjuntos ideais, e então com o programa **R** calcular a média e o desvio padrão para cada parâmetro. Os resultados estão na Tabela 2.

Tabela 2: Média e Desvio Padrão de cada parâmetro, para a amostragem acima citada.

Parâmetro	Média (dias <sup>-1</sup> )	Desvio Padrão
$\lambda$	0,8600	0,09203
$\delta$	0,7432	0.092405
$\mu_m$	0,07016	0,01549
$\phi$	0,2619	0,28233
$\gamma$	0,1656	0,04667

## 9 Conclusão

Através do estudo da dinâmica de transmissão da Dengue, é possível notar que o efeito sazonal sobre os parâmetros pode explicar a periodicidade dos picos epidêmicos. Variando  $p$  no sistema 7, pudemos mostrar através de análise do diagrama de ressonância qual o período intrínseco de oscilação do sistema para cada conjunto de parâmetros utilizado, pois o maior pico de densidade de infectados se encontra quando  $p \sim p_0$ , sendo  $p_0$  o período intrínseco de oscilação do sistema. Futuramente queremos estudar como a periodicidade do controle afeta a dinâmica temporal do sistema.

Também conseguimos verificar a eficiência de um algoritmo genético na busca dos conjuntos de parâmetros que maximizam o número de infectados, possibilitando assim, uma análise mais detalhada sobre a influência de cada parâmetro sobre o período intrínseco de oscilação do sistema.

Deste modo, analisando os parâmetros notamos que os de menor variação são os relativos ao contato entre os humanos e mosquitos, portanto podemos inferir que estes tem maior influência no período intrínseco de oscilação do sistema, e os não tão significantes são os relativos a demografia do mosquito (taxa de reposição e mortalidade), pois estes tem maior variação (em especial a taxa de reposição).

## Referências

- [1] J.V Greeman, M. Kamo e M. Boots, External forcing of ecological and epidemiological systems: a resonance approach, *Physica D* 190 136-151, 2003.
- [2] S.T.R. Pinho, C.P. Ferreira, L. Esteva, F.R. Barreto, V.C. Morato e Silva e M.G.L. Teixeira, Modelling the dynamics of dengue real epidemics. *Philosophical Transactions - Royal Society. Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 368: 1-15, 2010.
- [3] H.M. Yang and C.P. Ferreira, Assessing the effects of vector control on dengue transmission, *Applied Mathematics and Computation* 198; 401-413, 2008.
- [4] M.J. Keeling and P. Rohani, “Modeling infectious diseases in humans and animals”, Editora Princeton University Press, 2008.
- [5] J.M. Ireland, R.A. Norman e J.V. Greenman, The effect of seasonal host birth rates on population dynamics: the importance of resonance, *Journal of Theoretical Biology* 231(2): 229-238, 2004.
- [6] R.P. Sanches, C.P. Ferreira and R.A. Kraenkel, The Role of Immunity and Seasonality in Cholera Epidemics. *Bulletin of Mathematical Biology* DOI: 10.1007/s11538-011-9652-6, 2011.
- [7] 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): 1179-1187, 2009.
- [8] 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: 1188-1202, 2009.
- [9] C.Z. dos Santos e C.P. Ferreira, Modelo Discreto para o Ciclo Eritrocitário da Malária. Botucatu, 2009.
- [10] D.E Goldberg, “GENETIC ALGORITHMS in Search, Optimization, and Machine Learning”, *University of Alabama*, 1989, Editora Addison Wesley Longman, Inc.