

Universidade Federal Fluminense

MAGNA PEREIRA AMORIM

**Modelos Matemáticos e Computacionais da Dengue
via Equações Diferenciais Ordinárias com Estratégias
de Controle**

Volta Redonda

2020

MAGNA PEREIRA AMORIM

Modelos Matemáticos e Computacionais da Dengue via Equações Diferenciais Ordinárias com Estratégias de Controle

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Área de Concentração: Modelagem Computacional.

Orientador:

Dr. Yoisell Rodríguez Núñez

Coorientadores:

Dr. Panters Rodríguez Bermúdez

Dra. Vanessa da Silva Garcia

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Volta Redonda

2020

Ficha catalográfica automática - SDC/BEM
Gerada com informações fornecidas pelo autor

A524m Amorim, Magna Pereira
Modelos Matemáticos e Computacionais da Dengue via
Equações Diferenciais Ordinárias com Estratégias de
Controle / Magna Pereira Amorim ; Yoisell Rodríguez Núñez,
orientador ; Panters Rodríguez Bermúdez , Vanessa da Silva
Garcia , coorientador. Volta Redonda, 2020.
123 f. : il.

Dissertação (mestrado)-Universidade Federal Fluminense,
Volta Redonda, 2020.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22409/PPG-MCCT.2020.m.15846456790>

1. Dengue. 2. Modelo Epidemiológico. 3. Controle Ótimo. 4.
Princípio Máximo de Pontryagin. 5. Produção intelectual.
I. Núñez, Yoisell Rodríguez, orientador. II. , Panters
Rodríguez Bermúdez , Vanessa da Silva Garcia, coorientador.
III. Universidade Federal Fluminense. Escola de Engenharia
Industrial e Metalúrgica de Volta Redonda. IV. Título.

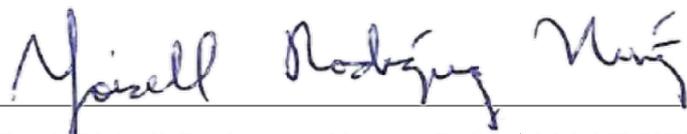
CDD -

Modelos Matemáticos e Computacionais da Dengue via Equações
Diferenciais Ordinárias com Estratégias de Controle

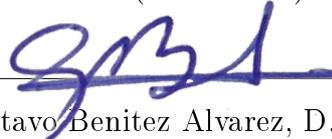
Magna Pereira Amorim

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional em Ciência e Tecnologia. Área de Concentração: Modelagem Computacional.

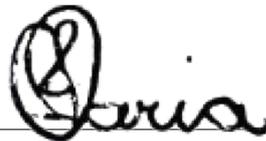
Aprovada por:



Prof. Yoissell Rodríguez Núñez, D.Sc./ MCCT-UFF
(Orientador)



Prof. Gustavo Benitez Alvarez, D.Sc./ MCCT-UFF



Profa. Cristiane Oliveira de Faria, D.Sc./ IME-UERJ

Volta Redonda, 30 de Julho de 2020.

A Deus por sempre me guiar.

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, à Deus, que se faz presente em minha vida todos os dias guiando cada uma das minhas ações e permitindo que tudo isso acontecesse.

Aos meus pais, Reginaldo e Malvina por todo carinho, incentivo e apoio incondicional para que eu chegasse até aqui. Aos meus irmãos, Rosana, Yves e Eduarda, por todas as risadas e momentos de descontração em meio a correria do mestrado. Ao meu esposo Flávio, por sempre me incentivar e apoiar minhas escolhas.

Em especial, agradeço ao meu orientador Yoissell Rodríguez Núñez, por toda paciência em me orientar, por me incentivar com os estudos e me acompanhar nos "cafezinhos" da tarde com conselhos e conversas agradáveis. Aos professores Panters Rodríguez Bermúdez e Vanessa da Silva Garcia, por todo auxílio nessa reta final do trabalho, vocês foram fundamentais, todo meu carinho e admiração.

Agradeço a todos os professores, pelo conhecimento transmitido que me ajudaram nessa caminhada. À Universidade Federal Fluminense, por todo apoio técnico, e disposição de sala, computadores que me auxiliaram nos estudos diários. Agradeço à CAPES pelo auxílio financeiro durante o período do mestrado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

Resumo

A relação entre a epidemiologia, a modelagem matemática e as ferramentas computacionais permite construir e testar teorias sobre o desenvolvimento e combate de uma doença. Este trabalho tem como motivação o estudo de modelos epidemiológicos aplicados a doenças infecciosas, dando particular relevância a dengue. A dengue surgiu como um problema mundial desde a década de 1960 e é comum em mais de 100 países ao redor do mundo, sendo encontrada principalmente em regiões tropicais e subtropicais. Os modelos matemáticos estudados e testados neste trabalho são compostos por compartimentos mutuamente exclusivos e baseiam-se em equações diferenciais ordinárias que descrevem a dinâmica de propagação da doença, através da interação entre humanos e mosquitos. É feito um estudo qualitativo dos mesmos relativamente aos pontos de equilíbrio e sua estabilidade. A propagação da dengue pode ser amenizada por meio de medidas de controle na população dos mosquitos, tais como o uso de inseticidas e campanhas educativas. Além do controle na população humana, através do processo de vacinação atuando como proteção extra para a população. Neste caso, usa-se a teoria de controle ótimo para definir as condições necessárias para minimizar os custos da vacinação e tratamento dos indivíduos infectados. Ambas estratégias de controle, tem como objetivo a redução/erradicação da doença na população. Os modelos apresentados são resolvidos numericamente e seus algoritmos foram escritos no MATLAB, com o intuito de obter as soluções numéricas para comparar as estratégias de controle aplicadas nos modelos matemáticos epidemiológicos.

Abstract

The relationship among epidemiology, mathematical modeling and computational tools has been allowed constructing and testing of theories about the development and combat of a disease. This work is motivated by the study of epidemiological models applied to infectious diseases, giving particular relevance to dengue fever. Dengue fever has emerged as a worldwide problem since the 1960s and is common in more than a hundred countries around the world, being found mainly in tropical and subtropical regions. The mathematical models studied and tested in this work are composed of mutually exclusive compartments and are based on ordinary differential equations that describe the dynamics of spreaded disease, through the interaction between humans and mosquitoes. An qualitative study is made of them in relation to the balance points and their stability. The spread of dengue fever can be mitigated by means of control measures in the mosquito population, such as the use of insecticides and educational campaigns. In addition, the vaccination process acting as extra protection for the human population control. In this case, the optimal control theory is used to define the necessary conditions to minimize the costs of vaccination and treatment of infected individuals. Both control strategies aim to reduce and eradicate the disease in the population. The presented models are solved numerically and their algorithms were written in MATLAB, in order to obtain the numerical solutions to compare the control strategies applied in the epidemiological mathematical models.

Palavras-chave

1. Dengue
2. Modelo Epidemiológico
3. Diagrama Compartmental
4. Controle Ótimo
5. Princípio Máximo de Pontryagin

Sumário

Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xiii
1 Introdução	14
1.1 A Dengue	15
1.2 Objetivos	20
1.2.1 Objetivo Geral	20
1.2.2 Objetivos Específicos	20
1.3 Estrutura da Dissertação	21
2 Revisão Bibliográfica	23
2.1 Modelos Matemáticos de Doenças Infecciosas	23
2.2 Epidemiologia Matemática	25
2.3 Estimação do Número Básico de Reprodução	28
2.4 Controle Ótimo	31
2.4.1 Controle ótimo limitado	36
2.4.2 Controle ótimo de várias variáveis	37
3 Modelagem Matemática da Dengue	39
3.1 Modelo Epidemiológico da Dengue sem Controle	39
3.1.1 Análise Qualitativa para o Modelo sem Controle	42
3.2 Modelo com Controle na População dos Mosquitos	47

3.2.1	Análise Qualitativa para o Modelo com Controle sobre os Mosquitos	49
3.3	Modelo com Controle na População Humana	53
3.3.1	Análise Qualitativa do Modelo com Controle sobre os Humanos . . .	55
3.3.2	Controle Ótimo do Modelo com uma Variável de Controle	59
3.4	Modelo com Controle na População dos Mosquitos e Humana	61
3.4.1	Controle Ótimo do Modelo com Várias Variáveis de Controle	62
4	Simulação Numérica e Discussão	65
4.1	Modelo sem controle	66
4.2	Modelo com controle nos mosquitos	68
4.3	Modelo com controle nos humanos	77
4.4	Modelo com controle simultâneo	85
5	Conclusões e Trabalhos Futuros	97
5.1	Conclusões	97
5.2	Trabalhos Futuros	98
	Referências	99
	Apêndice A - Número Básico de Reprodução	105
A.1	R_0 para o modelo sem controle	105
A.2	R_0 para o modelo com controle sobre os mosquitos	106
A.3	R_0 para o modelo com controle sobre os humanos	107
	Apêndice B - Métodos Numéricos para Sistemas Dinâmicos	109
	Apêndice C - Método Indireto de Varredura para Frente e para Trás	111
	Apêndice D - Implementação do Modelo SIR+ASI	113

Lista de Figuras

1.1	Exemplos globais de doenças infecciosas emergentes e reemergentes	14
1.2	Mosquito <i>Aedes Aegypti</i> e seu ciclo de vida	16
1.3	Dengue ao redor do mundo	17
2.1	Diagrama de uma modelagem matemática.	24
2.2	Diagrama compartimental SIS.	27
2.3	Diagrama compartimental SIR.	27
2.4	Diagrama compartimental SIRS.	28
2.5	Diagrama compartimental SEIR.	30
2.6	Princípio Máximo de Pontryagin	35
3.1	Diagrama compartimental do modelo epidemiológico SIR+ASI.	39
3.2	Diagrama compartimental com controle na população dos mosquitos	47
3.3	Diagrama compartimental do modelo epidemiológico com vacinação	54
4.1	População humana sem controle.	67
4.2	População dos mosquitos sem controle.	68
4.3	Humanos infectados com diferentes proporções de larvicida.	69
4.4	Mosquitos infectados com diferentes proporções de larvicida.	70
4.5	Humanos infectados com diferentes proporções de adulticida.	71
4.6	Mosquitos infectados com diferentes proporções de adulticida.	72
4.7	Humanos infectados com diferentes proporções de controle mecânico (campanhas educativas de prevenção).	73
4.8	Mosquitos infectados com diferentes proporções de controle mecânico (campanhas educativas de prevenção).	74

4.9	Humanos infectados com diferentes controles.	75
4.10	Mosquitos infectados com diferentes controles.	76
4.11	População humana quando $c_A = c_m = 1 - \alpha = 0.05$	77
4.12	População dos mosquitos quando $c_A = c_m = 1 - \alpha = 0.05$	77
4.13	Humanos infectados com diferentes valores de σ	78
4.14	Mosquitos infectados com diferentes valores de σ	78
4.15	Humanos infectados com diferentes valores de γ_I	79
4.16	Mosquitos infectados com diferentes valores de γ_I	79
4.17	Humanos infectados com diferentes valores de γ_V	79
4.18	Mosquitos infectados com diferentes valores de γ_V	80
4.19	Humanos infectados com diferentes perspectivas.	81
4.20	Controle ótimo u^* com diferentes perspectivas.	81
4.21	População humana com controle nos humanos.	82
4.22	População dos mosquitos com controle nos humanos.	82
4.23	Humanos infectados sob diferentes estratégias de controle.	83
4.24	Mosquitos infectados sob diferentes estratégias de controle.	83
4.25	Humanos infectados sob diferentes controles.	84
4.26	Mosquitos infectados sob diferentes controles.	84
4.27	Humanos infectados com diferentes valores de α	85
4.28	Mosquitos infectados com diferentes valores de α	86
4.29	Humanos infectados com diferentes valores de σ	86
4.30	Mosquitos infectados com diferentes valores de σ	87
4.31	Humanos infectados com diferentes valores de γ_I	87
4.32	Mosquitos infectados com diferentes valores de γ_I	87
4.33	Humanos infectados com diferentes valores de γ_V	88
4.34	Mosquitos infectados com diferentes valores de γ_V	88

4.35	Humanos infectados com diferentes valores de γ_A .	89
4.36	Mosquitos infectados com diferentes valores de γ_A .	89
4.37	Humanos infectados com diferentes valores de γ_M .	89
4.38	Mosquitos infectados com diferentes valores de γ_M .	90
4.39	Humanos infectados com diferentes casos.	91
4.40	Controle ótimo u^* com diferentes casos.	91
4.41	Controle ótimo c_A^* com diferentes casos.	92
4.42	Controle ótimo c_m^* com diferentes casos.	92
4.43	Controles ótimos u^* , c_A^* e c_m^* - Caso I.	92
4.44	Humanos infectados sob diferentes controles.	93
4.45	Mosquitos infectados sob diferentes controles.	94
4.46	Humanos infectados sob diferentes controles.	94
4.47	Mosquitos infectados sob diferentes controles.	94
4.48	População humana com controle simultâneo.	95
4.49	População dos mosquitos com controle simultâneo.	95
4.50	Humanos infectados comparação dos modelos.	96
4.51	Mosquitos infectados comparação dos modelos.	96
A.1	R_0^{sc} em função de β_{mh} e β_{hm} .	105
A.2	R_0^m em função de c_A e c_m .	106
A.3	R_0^m em função de c_A e α .	107
A.4	R_0^m em função de c_m e α .	107
A.5	R_0^{vac} em função de σ e u .	108
B.1	Ilustração do método de Runge-Kutta de 4ª ordem.	110

Lista de Tabelas

1.1	Dados da dengue no Brasil	18
2.1	Cenários epidemiológicos.	28
2.2	Valores estimados para R_0 de algumas doenças infecciosas.	29
3.1	Estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema sem controle	46
3.2	Estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema com controle sobre os mosquitos	52
3.3	Estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema com controle sobre os humanos	58
4.1	Parâmetros do Modelo Epidemiológico SIR+ASI	66
4.2	Estudo Bioeconômico.	80
4.3	Valores do custo funcional com diferentes perspectivas de controle.	83
4.4	Estudo dos pesos do funcional de custo.	90
4.5	Valores do custo funcional com diferentes controles.	93

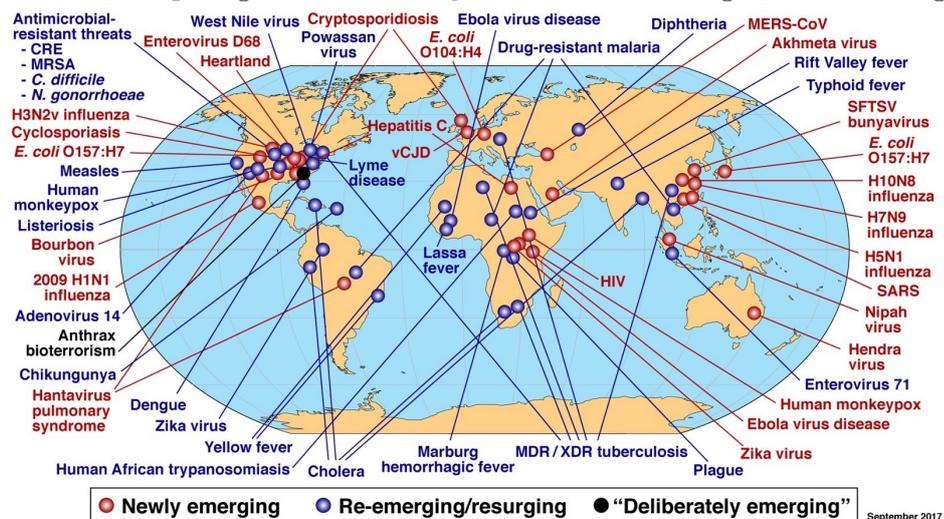
Capítulo 1

Introdução

A história da sociedade humana é marcada por diversas adversidades e desafios na busca pela sobrevivência. O clima, as guerras e os predadores sempre foram uma preocupação da humanidade. Porém, nenhum outro fator traz tanto temor à sociedade quanto as epidemias. De fato, o número de mortes provocado pelas maiores epidemias de todos os tempos é impreciso, mas é incomparavelmente maior do que o número de mortes provocado por todas as guerras [18]. Uma das mais conhecidas é a Peste Negra na Europa no século XIV, que dizimou entre 25 a 75 milhões de pessoas (cerca de um terço da população europeia da época) [15].

Hoje em dia, existem ainda exemplos trágicos de doenças, como o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH/AIDS), o vírus Ebola, o vírus da Zika, a Dengue e muitos outros, Figura 1.1.

Figura 1.1: Exemplos globais de doenças infecciosas emergentes e reemergentes



Fonte: [12].

O exemplo mais atual é a pandemia do COVID-19 (do inglês Coronavirus Disease 2019) uma doença infecciosa causada por um coronavírus recém-descoberto, o

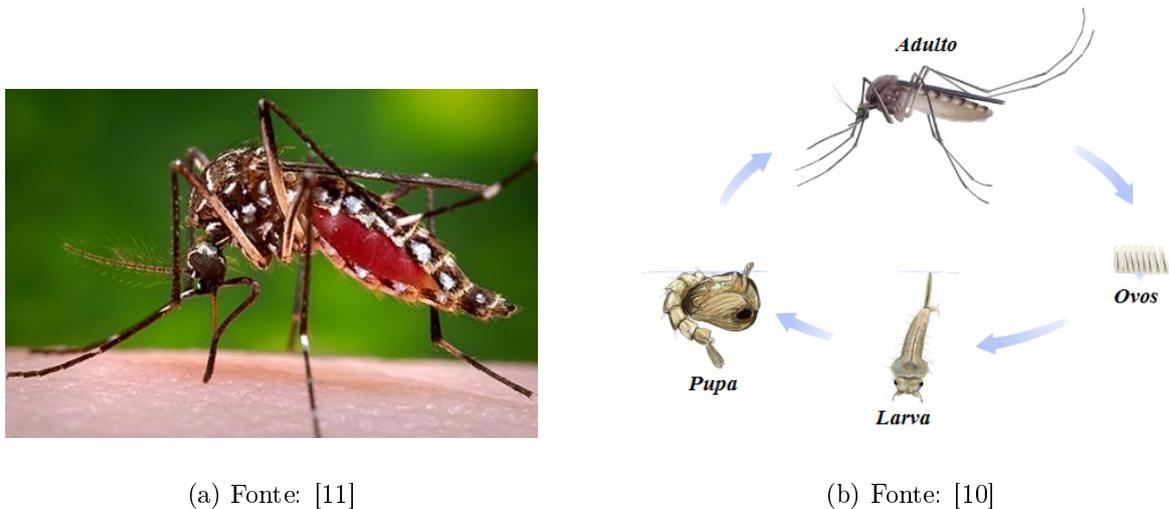
SARS-COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). A maioria das pessoas infectadas com o vírus COVID-19 experimentam doença respiratória leve a moderada e se recuperam sem a necessidade de tratamento especial. Porém os idosos e aqueles com problemas médicos subjacentes, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas e câncer, têm mais probabilidade de desenvolver um quadro grave da doença. Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde) [6], até 25 de agosto de 2020, pelo menos 23.752.965 casos da doença foram confirmados em 216 países e 815.038 pessoas morreram.

A necessidade de compreender a proliferação de doenças do ponto de vista dinâmico, fez surgir uma nova área da ciência: a epidemiologia matemática [23, 24, 30, 35, 37, 41, 48, 54, 61, 63, 64, 66, 67, 75, 77, 84]. A Epidemiologia Matemática fundamenta-se em hipóteses matemáticas que quantificam alguns aspectos biológicos da propagação de epidemias e propõe modelos que possam ajudar a traçar políticas de controle dessas doenças.

1.1 A Dengue

A dengue é transmitida pela picada da fêmea do mosquito *Aedes Aegypti* infectado com o vírus da doença, Figura 1.2(a). A transmissão ocorre mediante a existência de: vírus da dengue, mosquito que transmite o vírus (denominado vetor) e humano suscetível (denominado hospedeiro). Além da dengue o *Aedes Aegypti* também transmite Zika, Chikungunya e febre amarela [13].

O ciclo de vida do *Aedes Aegypti* é dividido em 4 fases: ovo, larva, pupa e mosquito desenvolvido; Figura 1.2(b). O ciclo começa quando uma fêmea adulta deposita seus ovos nas paredes dos reservatórios com água limpa e parada, e normalmente depois de 7 dias a larva cresce e vira pupa. Após 2 dias, o mosquito está completamente formado, pronto para voar e precisa se alimentar. Normalmente o *Aedes Aegypti* se alimenta de frutos e sucos de alguns vegetais, mas após a cópula, a fêmea precisa de sangue para que seus ovos fiquem maduros, e 3 dias após se alimentar com sangue ela põe seus ovos [14].

Figura 1.2: Mosquito *Aedes Aegypti* e seu ciclo de vida

(a) Fonte: [11]

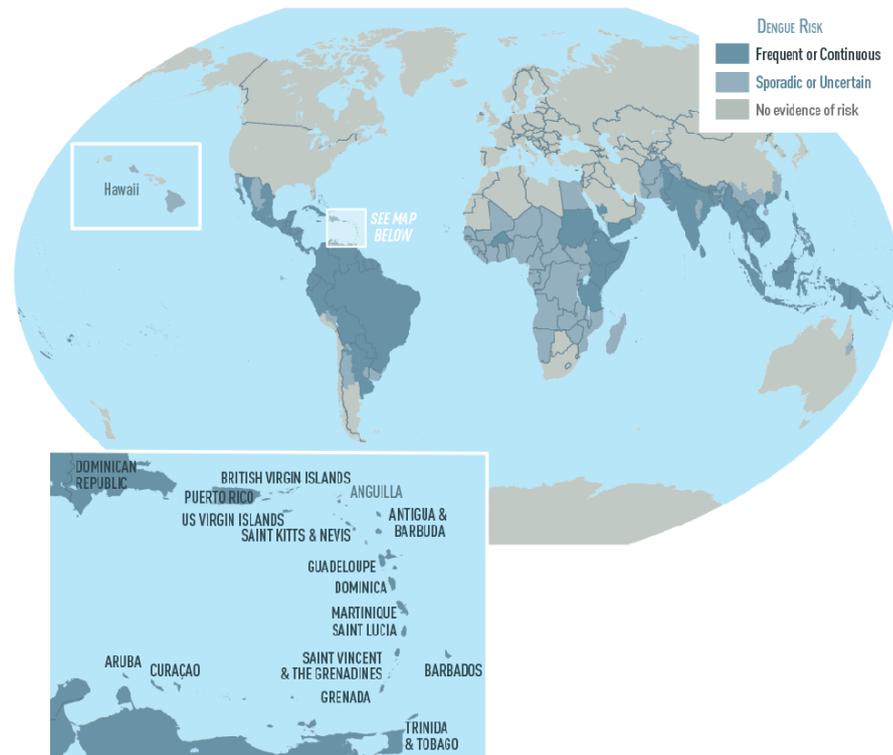
(b) Fonte: [10]

O *Aedes Aegypti* é originário do norte da África e chegou às Américas durante sua colonização. Está presente em diversos países de clima tropical, sendo muito comum no Brasil, especialmente no verão onde as temperaturas são mais elevadas e há períodos de chuvas e tempestades tropicais que levam ao alagamento das ruas e o fácil empoçamento de água, facilitando seu ciclo reprodutivo.

O vírus da dengue, um flavivírus da família *Flaviviridae*, é o agente infeccioso viral transmitido por mosquito mais comum em todo o mundo. Existem quatro sorotipos diferentes de vírus, conhecidos como DEN-1 a DEN-4. A infecção por qualquer um dos quatro sorotipos induz imunidade ao longo da vida contra a reinfecção pelo mesmo tipo, mas apenas proteção parcial e temporária contra os outros. A infecção sequencial por diferentes sorotipos pode levar a um episódio mais grave de dengue: Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) [45].

A dengue transcende as fronteiras internacionais e pode ser encontrada em regiões tropicais e subtropicais ao redor mundo, predominantemente em áreas urbanas e semi-urbanas, Figura 1.3. É uma doença que está emergindo rapidamente como consequência da globalização e das mudanças climáticas e agora é endêmica em mais de cem países da África, América, Ásia e Pacífico Ocidental. Alguns estudos indicaram que países com clima ameno, como o Mediterrâneo, estão em risco devido a condições climáticas futuras, que podem ser favoráveis a esse tipo de doença [9].

Figura 1.3: Dengue ao redor do mundo



Fonte: [9]

O aumento do número de casos da dengue é notícia enfática na mídia, os casos vêm aumentando significativamente e estima-se que em 2085 aproximadamente 6 bilhões de pessoas sejam infectadas [47, 83]. De acordo com o boletim epidemiológico [2], divulgado pelo Ministério da Saúde, o Brasil computou 1.544.987 casos prováveis de dengue em 2019. Esse número representa um aumento de 488% em relação a 2018. O número de mortes relacionadas a doença também aumentou, são 782 registros. Desse total, 472 foram registrados na região Sudeste. Em 2020 o número de casos vem aumentando significativamente, como mostra a Tabela 1.1, com dados do período de 29/12/2019 até 21/03/2020. Até o momento, foram confirmados 120 óbitos por dengue [3].

Tabela 1.1: Dados da dengue no Brasil

Região	Estados	Número de Casos	
		Por Estado	Por Região
Norte	Rondônia	1421	12.588
	Acre	4103	
	Amazonas	2638	
	Roraima	603	
	Pará	2340	
	Amapá	36	
	Tocantins	1447	
Nordeste	Maranhão	1560	28.276
	Piauí	336	
	Ceará	5739	
	Rio Grande do Norte	3180	
	Paraíba	1356	
	Pernambuco	3573	
	Alagoas	397	
	Sergipe	216	
Sudeste	Bahia	11919	176.219
	Minas Gerais	35778	
	Espírito Santo	5196	
	Rio de Janeiro	2517	
Sul	São Paulo	132728	142.718
	Paraná	140806	
	Santa Catarina	1023	
Centro-Oeste	Rio Grande do Sul	889	81.423
	Mato Grosso do Sul	31355	
	Mato Grosso	14973	
	Goiás	22746	
	Distrito Federal	12349	
Total:		441.224	

Fonte: [3].

Por ser tratar de uma doença de grande complexidade, devido às interações entre humanos, mosquitos e vários sorotipos de vírus, a dengue se tornou um dos principais problemas de saúde pública no mundo, provocando um enorme ônus financeiro para os governos. Atualmente, a única maneira de controlar a doença é minimizar a população de vetores. Prevê-se que a vacina contra a dengue para prevenção eficaz e controle de longo prazo em desenvolvimento seja a solução.

O controle vetorial continua sendo a única estratégia disponível contra a dengue. Apesar do controle vetorial integrado com participação da comunidade, juntamente com a vigilância ativa de doenças e inseticidas, existem apenas alguns exemplos de prevenção e

controle bem-sucedidos da dengue em escala nacional [26]. Para piorar a situação, os níveis de resistência do *Aedes Aegypti* aos inseticidas aumentaram, o que implica intervalos mais curtos entre os tratamentos, e poucos produtos inseticidas estão disponíveis no mercado devido aos baixos retornos e altos custos de desenvolvimento e registro.

Por muito tempo, a avaliação da carga global da dengue foi limitada e as partes interessadas consideraram pequeno o mercado potencial para a vacina contra a dengue. No final do século XX, com o aumento das infecções por dengue e a prevalência de todos os quatro sorotipos circulantes, o desenvolvimento mais rápido de uma vacina tornou-se uma preocupação séria [65]. Concorda-se que um programa de vacinação não apenas protege diretamente o indivíduo, mas também indiretamente a população, chamada *imunidade de rebanho*. Como consequência da vacinação, a ocorrência de epidemias diminuiria e haveria um alívio das unidades de saúde. No entanto, a construção de uma vacina bem-sucedida para a dengue tem sido um desafio. Não apenas o conhecimento da patogênese da doença é insuficiente, mas também a vacina deve proteger contra todos os sorotipos para que o nível de FHD não aumente. Portanto, estudos que possam auxiliar o desenvolvimento de estratégias de prevenção e de controle da dengue de forma a aumentar sua eficácia e reduzir custos tornam-se cada vez mais necessários.

Para isso, é apresentado nesse trabalho o processo de desenvolvimento de modelagem matemática para descrever as infecções de transmissão direta. Este tipo de transmissão é baseada em infecções viróticas ou bacterianas, cuja disseminação ocorre diretamente, através do meio físico, quando se dá um contato apropriado entre os indivíduos suscetíveis (aqueles que não tiveram contato com o vírus) e os indivíduos infectados, ou seja os que apresentam em seus organismos concentrações razoáveis de vírus. Ainda, serão considerados modelos que exigem um vetor transmissor (mosquito, no caso da dengue) da infecção [84].

A incidência (número de novos casos por unidade de tempo) de uma doença, ou taxa com que a doença se propaga pela população, recebe o nome de força de infecção. A estimativa desta força de infecção é a grande tarefa dos epidemiologistas, pois é ela que irá determinar não somente a dimensão da propagação de uma doença infecciosa como também o esforço necessário para combatê-la. A força de infecção depende somente do número de indivíduos infectantes, e não do número de indivíduos suscetíveis, pois ela indica o grau de contaminação do ambiente pelos vírus eliminados por todos indivíduos infectantes [84]. Por outro lado, a razão de reprodutibilidade basal, comumente designada por R_0 , é definida, no caso de doenças infecciosas, como sendo o número de casos

secundários que um caso primário é capaz de produzir em uma população totalmente suscetível [49, 52].

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo geral estudar quatro modelos matemáticos epidemiológicos, (3.1.1), (3.2.5), (3.3.9) e (3.4.16), existentes na literatura, que modelam a propagação da dengue em uma população. Implementar computacionalmente algoritmos para simular numericamente e reproduzir alguns dos resultados encontrados na literatura e outros de autoria própria, decorrentes da pesquisa.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais modelos matemáticos epidemiológicos;
- Explorar a modelagem matemática e computacional relativa à modelagem da dengue (via sistemas de Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs));
- Fazer análise qualitativa do modelo para hospedeiros e vetores introduzido nos sistemas de EDOs (3.1.1, 3.2.5, 3.3.9), identificando as condições de estabilidade dos pontos de equilíbrio;
- Estimar o número básico de reprodução dos modelos estudados;
- Implementar diferentes estratégias de controle da doença;
- Estudar a melhor estratégia de vacinação (estratégia ideal), considerando os custos de tratamento de indivíduos infectados e os custos de vacinação, minimizando a função de controle via Princípio Máximo de Pontryagin;
- Discutir os resultados numéricos obtidos, quando comparados com os resultados publicados na literatura pesquisada.

Os métodos a serem empregados para explorar analiticamente os sistemas de EDOs introduzidos, que modelam a dinâmica de transmissão da dengue, consiste no

desenvolvimento da análise qualitativa via linearização dos sistemas em torno dos pontos críticos.

A resolução numérica dos sistemas em estudo consiste de técnicas computacionais eficientes para simular diferentes estratégias de controle da dengue, tanto o controle na população dos mosquitos através de campanhas de limpezas e inseticidas (larvicida e adulticida), quanto o controle na população humana com estratégias de vacinação, considerando os custos de tratamento de indivíduos infectados e os custos de vacinação, minimizando a função de controle via Princípio Máximo de Pontryagin [28, 44, 68, 73], visando a diminuição do valor da infecção, levando eventualmente, a uma erradicação da doença.

Dentre os métodos numéricos que podem ser aplicados, destacam-se os métodos de diferenças finitas, métodos de elementos finitos, entre outros [19, 20, 27, 32, 39, 40, 46, 55, 60, 76]. Nesta pesquisa, são utilizados os recursos do MATLAB¹ para simulações numéricas dos sistemas de EDOs, com e sem estratégias de controle, resolvendo os sistemas via método de Runge-Kutta de 4ª ordem (RK4).

1.3 Estrutura da Dissertação

A dissertação é composta por 5 capítulos, além do Capítulo 1 que contém a Introdução, foram formulados os seguintes capítulos:

No Capítulo 2 são apresentados alguns conceitos sobre transmissão de doenças e revisados os componentes básicos da maioria dos modelos epidemiológicos. Tomando isso como base, a dinâmica dos outros modelos compartimentais é discutida, trazendo realidades mais complexas, como o modelo de propagação da dengue apresentado no Capítulo 3. E por fim é apresentado o Problema de Controle Ótimo, e suas condições necessárias, baseadas no Princípio Máximo de Pontryagin.

No Capítulo 3 são apresentados quatro modelos matemáticos que descrevem a propagação da dengue. O modelo $SIR+ASI$ é apresentado primeiramente sem nenhuma medida de controle. Em seguida são adotadas medidas de controle a fim de reduzir o número de pessoas infectadas. A primeira medida tomada, é na população dos mosquitos e obtém-se então um segundo modelo matemático; no terceiro modelo é considerado o controle na população dos humanos. O número básico de reprodução e os pontos de

¹MATLAB[®] é uma marca comercial registrada de The MathWorks, Inc., 24 Prime Park Way, Natick, MA 01760, USA, (508) 653-1415, info@mathworks.com, <http://www.mathworks.com>

equilíbrio dos modelos acima, são calculados. E por último considera-se um modelo onde é aplicado simultaneamente o controle sobre humanos e mosquitos.

No Capítulo 4 apresentam-se os resultados gerados a partir da implementação do algoritmo para resolução numérica dos modelos e alguns resultados da literatura também são mostrados nas Seções 4.1 e 4.2 deste capítulo, a fim de validar o algoritmo desenvolvido. Nas Seções 4.3 e 4.4 são realizadas algumas análises de sensibilidade dos parâmetros envolvidos nos modelos.

Por fim temos as principais conclusões relatadas no Capítulo 5, seguidas dos apêndices, onde são apresentados parte do método computacional utilizado na resolução numérica dos modelos.

Capítulo 2

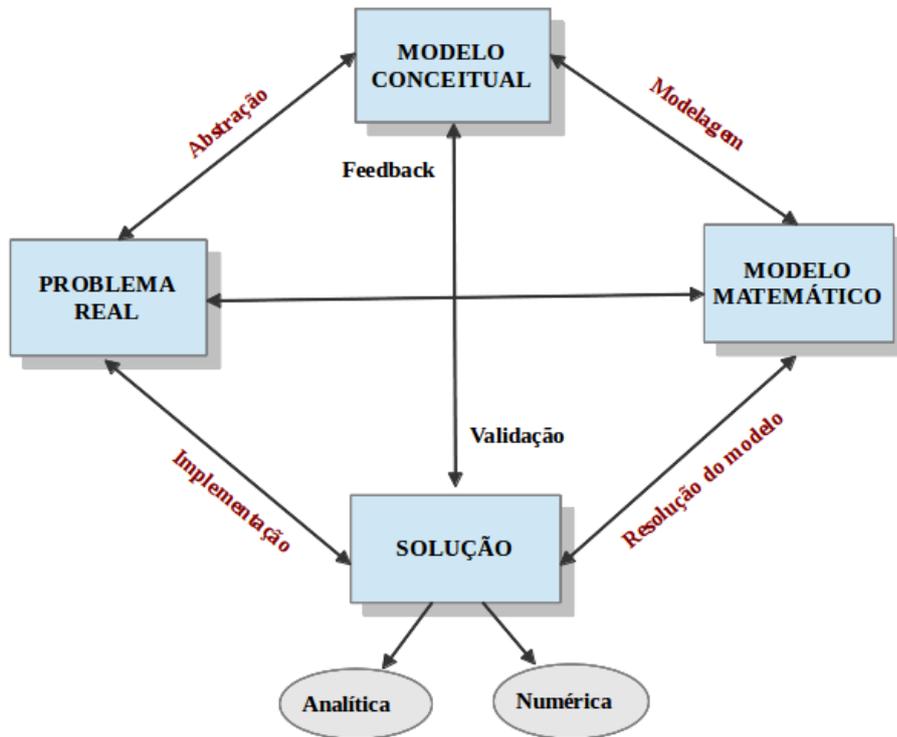
Revisão Bibliográfica

Na literatura especializada podem ser encontrados diversos modelos matemáticos epidemiológicos que descrevem a dinâmica de doenças infecciosas. Por exemplo, modelos baseados em EDOs, Equações Diferenciais Parciais (EDPs) e Autômatos Celulares (AC), entre outros [23, 24, 30, 35, 37, 41, 48, 54, 61, 63, 64, 66, 77, 80, 82, 84]. Neste capítulo, são revisados os componentes básicos da maioria dos modelos epidemiológicos, um método para encontrar o número básico de reprodução de uma doença, além de introduzir as definições de Problema de Controle Ótimo e o Teorema do Princípio Máximo de Pontryagin.

2.1 Modelos Matemáticos de Doenças Infecciosas

Modelos matemáticos são utilizados em muitos campos da atividade humana, como: Matemática, Economia, Física, Química, Biologia, Psicologia, Comunicação, Demografia, Astronomia, Engenharia, etc. Para analisar melhor uma determinada realidade, se constrói um *modelo matemático* que ajude a entender e decodificar essa realidade, tal modelo consiste num conjunto de registros e parâmetros que traduzem as características e atributos do mundo real, conforme Figura 2.1.

Figura 2.1: Diagrama de uma modelagem matemática.



Fonte: Elaborada pela autora.

O estudo matemático para representação de uma epidemia, se constrói através da base dos *modelos epidemiológicos*: hipótese e quantificação de aspectos biológicos na interação hospedeiro-vetor, somando as finalidades dos modelos matemáticos na descrição dos fenômenos e efeitos dos mecanismos de intervenção no sistema em relação homem e doença. Isso significa dizer que a criação do modelo matemático de uma epidemia necessita de um estudo minucioso e abrangente de questões biológicas e sociais presentes em todo o processo de transmissão da doença de maneira a revelar os aspectos mais influentes e passíveis de controle e modelagem.

A maioria dos modelos epidêmicos se baseiam na divisão da população em *compartimentos*, que são definidos levando em consideração o momento ou estado em que os indivíduos se encontram no desenvolvimento da cada doença. Um sistema de compartimentos consiste essencialmente de um número finito de sistemas interligados, que trocam entre si e com o meio ambiente, quantidade ou concentração material.

2.2 Epidemiologia Matemática

Entende-se a epidemiologia como o estudo das doenças infecciosas que acometem a população humana ou seres vivos. Para se tomar medidas eficazes de combate a doenças epidemiológicas se faz necessário prever o comportamento de tais epidemias para que se possa prevenir, antecipadamente, a disseminação descontrolada da doença.

Caracteriza-se uma doença infecciosa através da presença de um agente microbiano patogênico. Esses agentes microbianos causadores de doenças infecciosas podem ser vírus, bactérias, fungos, parasitas e outros. A transmissão de doenças infecciosas podem ocorrer por diversas vias:

a) *Horizontal*: Quando a transmissão se dá de um indivíduo para outro e pode ser por:

- Contato direto: são transmitidas por contatos diretos, como toque ou relações sexuais;
- Contato indireto: são transmitidas através de objetos, sangue ou qualquer outro líquido corporal. Por exemplo a influenza;
- Vias aéreas: são transmitidas pela inalação de gotículas contaminadas presentes no ar. Podemos citar, a varíola, sarampo, catapora, caxumba e o COVID-19;
- Vetores: os mais comuns são os artrópodes, como mosquitos e carrapatos. Por exemplo, malária e a dengue;
- Água e alimentos contaminados: são transmitidas pela ingestão de alimentos e água contaminados. Aqui temos a cólera que é transmitida por água contaminada pela bactéria *Vibrio Cholerae* .

b) *Vertical*: Acontece quando a transmissão da doença se dá através da mãe para o filho, pode ocorrer pela placenta no nascimento, ou através do leite materno.

O objetivo da epidemiologia matemática é descrever quantitativamente o fenômeno e fornecer informações epidemiológicas e dados estatísticos sobre os parâmetros envolvidos, como força de infecção, razão de reprodutividade basal e a taxa de contato. Estes parâmetros, por dependerem do formalismo matemático considerado, tem papel importante na aquisição de infecção e desenvolvimento de uma doença e são obtidos a partir das equações do modelo matemático adotado.

Antes de apresentar os modelos epidemiológicos matemáticos de interesse, define-se alguns conceitos básicos que são de extrema importância e que desempenham um grande papel na construção dessa modelagem.

- *Indivíduos Suscetíveis*: Caracterizados pelos indivíduos saudáveis, que podem contrair a doença fazendo algum tipo de contato potencialmente infeccioso. Geralmente, nos modelos matemáticos propostos, assume-se que todo indivíduo suscetível é capaz de, eventualmente, desenvolver a doença.
- *Indivíduos Infectados*: Caracterizado pelos indivíduos que contraíram o agente patogênico¹. Quando o indivíduo está infectado, automaticamente, é denominado infeccioso, e este indivíduo passa a ser o principal meio de propagação da doença
- *Indivíduos Recuperados*: Caracterizados pelos indivíduos que passam do quadro de infectados para recuperados, ou seja, quando o indivíduo é totalmente curado da doença.
- *Período de Incubação*: É o período entre a exposição de um agente infeccioso e o aparecimento dos sintomas da doença. Para doenças infecciosas, o período de incubação é o tempo necessário para o agente infeccioso se multiplicar até o limiar do aparecimento de sintomas.
- *Mortalidade Induzida pela Doença*: É a proporção do número de pessoas que morreram da doença em uma unidade de tempo pelo total de infectados.
- *Transmissão*: Caracterizado pelo processo no qual um vírus passa de uma fonte de infecção para um novo hospedeiro.
- *Vacinação*: Caracterizado pela preparação de uma droga, que contém microrganismos vivos, mortos ou frações deles, aplicada nos indivíduos suscetíveis com o objetivo de imunizá-los contra a doença.
- *Surto*: Caracterizado pelo aumento inesperado do número de infectados em uma região específica.
- *Endemia*: Caracterizada pela frequência de casos de uma doença em uma determinada região, não está relacionada a quantidade de casos.

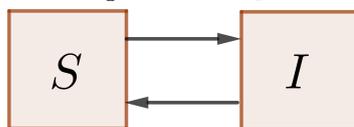
¹Agente patogênico é um organismo, microscópico ou não, que produz infecção ou doenças infecciosas nos hospedeiros em condições favoráveis.

- *Epidemia*: Caracterizada pelo crescente número de surtos, abrangendo várias regiões.

Levando em conta os diversos estados relacionados ao processo infeccioso, os modelos epidemiológicos se dividem em três grandes grupos. Tais modelos podem ser representados por diagramas compartimentais, conforme Figuras 2.2, 2.3 e 2.4.

- *SIS*: *Modelo Suscetível-Infestado-Suscetível*, utilizado em casos em que a doença não confere imunidade, assim o indivíduo pode passar de infectado para suscetível novamente. Um caso particular deste modelo é quando o indivíduo infeccioso, uma vez infectado, nunca recupera-se da doença. Neste caso tem-se o modelo SI. Os modelos SIS são apropriados para várias doenças causadas por agentes bacterianos, nas quais a recuperação não protege contra uma reinfecção, como a meningite meningocócica, a peste, muitas doenças venéreas, e também por protozoários, como a malária e a doença do sono.

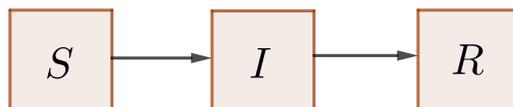
Figura 2.2: Diagrama compartimental SIS.



Fonte: Elaborada pela autora.

- *SIR*: *Modelo Suscetível-Infestado-Recuperado*, modelo clássico proposto por Kermack e McKendrick em [54], relacionado com as doenças em que os indivíduos infecciosos podem recuperar-se e adquirir imunidade permanente. Doenças infecciosas que ocorrem com maior frequência na infância, como rubéola, varicela, sarampo e caxumba são exemplos de doenças que costumam ser modeladas através de modelos SIR.

Figura 2.3: Diagrama compartimental SIR.

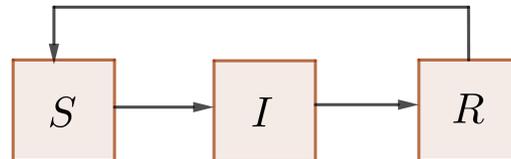


Fonte: Elaborada pela autora.

- *SIRS*: *Modelo Suscetível-Infestado-Recuperado-Suscetível*, idêntico ao anterior, porém aplicável a casos em que a imunidade adquirida pelo indivíduo ao recuperar-se não é permanente, assim o indivíduo volta a ser suscetível depois de um certo tempo

(imunidade temporária) ou, no caso em que a imunidade obtida, desde o primeiro momento, não proporciona proteção total (imunidade parcial). O vírus da gripe é o exemplo mais familiar.

Figura 2.4: Diagrama compartimental SIRS.



Fonte: Elaborada pela autora.

2.3 Estimação do Número Básico de Reprodução

O *Número Básico de Reprodução* denotado por R_0 , é um conceito chave na epidemiologia e é, indiscutivelmente, uma das mais avançadas e valiosas ideias que o pensamento matemático trouxe à teoria epidemiológica. Este conceito é fundamental para o estudo da dinâmica entre o hospedeiro e o patógeno. Mais importante ainda, R_0 serve como um parâmetro limite que prevê se uma infecção se espalhará.

Em epidemiologia R_0 significa o número médio de indivíduos infectados por um único membro infectado, introduzido em uma população completamente suscetível durante seu período infeccioso. Se $R_0 < 1$, em média, os indivíduos infectados não são substituídos e a doença não se propagará. No caso em que $R_0 > 1$, em média, o número de infectados aumentará com cada geração, e portanto, a doença poderá se propagar. Desta forma, o número de reprodução é um parâmetro com grande potencial de utilização como índice de vigilância epidemiológica, caracterizando os diferentes cenários para os valores de R_0 , conforme Tabela 2.1.

Tabela 2.1: Cenários epidemiológicos.

R_0	Cenário
≤ 1	Endêmico
> 1	Epidêmico

A Tabela 2.2 apresenta valores de R_0 quando acontece o surto de algumas doenças conhecidas.

Tabela 2.2: Valores estimados para R_0 de algumas doenças infecciosas.

Doença	Local e Ano do Surto	Valor de R_0	Referência
Dengue	Fortaleza, Brasil/2003	2.0	[36]
Zika	Barranquilla, Colômbia/2015	3.8	[78]
Febre Amarela	Assunção, Paraguai/2008	4.1	[51]
Chikungunya	México/2015	3.44	[21]
Ebola	Guiné/2014	1.51	[17]
COVID-19	China/2020	3.28	[58]

Dentre os métodos utilizados para o cálculo do R_0 , apresenta-se o *Método da Matriz Próxima Geração*, aplicável a uma ampla variedade de modelos compartimentais e introduzido em [31].

Definição 2.1 (Matriz Próxima Geração). A Matriz Próxima Geração, denotada por \mathcal{M} , é a matriz quadrada dada por:

$$\mathcal{M} = FV^{-1},$$

onde cada entrada da matriz F pode ser vista como uma função densidade de probabilidade para novas infecções e as entradas da matriz V representam os fluxos de saída e entrada de indivíduos, devido qualquer motivo que não sejam novas infecções.

Definição 2.2 (Raio Espectral de uma Matriz). Seja A uma matriz real quadrada de ordem n . O *raio espectral* de A , denotado por $\rho(A)$, é o máximo dentre os módulos dos autovalores da matriz. Isto é,

$$\rho(A) = \max \{|\lambda|; \lambda \text{ é autovalor de } A\}.$$

Com base nas definições 2.1 e 2.2, estabelecemos a relação entre a matriz próxima geração e o número R_0 , na Definição 2.3.

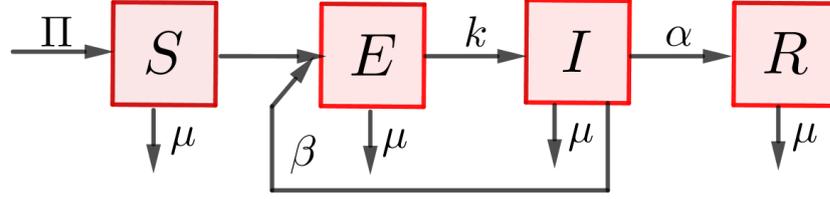
Definição 2.3. O Número Básico de Reprodução da doença é o raio espectral da matriz \mathcal{FV}^{-1} , isto é:

$$R_0 = \rho(\mathcal{FV}^{-1}),$$

onde \mathcal{F} e \mathcal{V} , representam as matrizes Jacobianas de F e V , respectivamente.

Como ilustração do método para determinar o R_0 , considere o diagrama compartimental do modelo do tipo *SEIR* (Suscetível-Exposto-Infectado-Recuperado), figura 2.5.

Figura 2.5: Diagrama compartimental SEIR.



Fonte: Elaborada pela autora.

O modelo é descrito pelo sistema (2.3.1) [59].

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Pi - \mu S - \beta SI \\ \frac{dE}{dt} = \beta SI - (\mu + k)E \\ \frac{dI}{dt} = kE - (\mu + \alpha)I \\ \frac{dR}{dt} = \alpha I - \mu R \end{cases} \quad (2.3.1)$$

com condições iniciais $S(0) > 0$, $E(0) \geq 0$, $I(0) \geq 0$ e $R(0) \geq 0$. Na formulação do modelo, β é a taxa de transmissão da doença, k é a taxa de infecção, α é a taxa de recuperação, μ é a taxa de mortalidade natural e Π é a taxa de recrutamento de indivíduos suscetíveis, correspondente a nascimentos.

Observe que as novas infecções são decorrentes apenas nos compartimentos de expostos e infectados. Desta forma, estes compartimentos podem ser reescritos sob a forma matricial:

$$\begin{bmatrix} E'(t) \\ I'(t) \end{bmatrix} = F - V = \begin{bmatrix} \beta SI \\ 0 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} (\mu + k)E \\ -kE + (\mu + \alpha)I \end{bmatrix}$$

O ponto de equilíbrio livre de doença do sistema (2.3.1) é dado por $E^* = \left(\frac{\Pi}{\mu}, 0, 0, 0\right)$. As matrizes Jacobianas são dadas por:

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial E} & \frac{\partial F_1}{\partial I} \\ \frac{\partial F_2}{\partial E} & \frac{\partial F_2}{\partial I} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & \beta S_{E^*} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} \frac{\partial V_1}{\partial E} & \frac{\partial V_1}{\partial I} \\ \frac{\partial V_2}{\partial E} & \frac{\partial V_2}{\partial I} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mu + k & 0 \\ -k & \mu + \alpha \end{bmatrix}$$

Logo,

$$\begin{aligned}\mathcal{FV}^{-1} &= \begin{bmatrix} 0 & \beta S_{E^*} \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{1}{\mu+k} & 0 \\ \frac{k}{(\mu+k)(\mu+\alpha)} & \frac{1}{\mu+\alpha} \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \frac{k\beta S_{E^*}}{(\mu+k)(\mu+\alpha)} & \beta S_{E^*}(\mu+\alpha) \\ 0 & 0 \end{bmatrix}\end{aligned}$$

Avaliando o ponto de equilíbrio E^* na matriz \mathcal{FV}^{-1} obtemos os seguintes autovalores:

$$\lambda_1 = \frac{k\beta\Pi}{(\mu+k)(\mu+\alpha)\mu}, \quad \lambda_2 = 0.$$

Pela Definição 2.3, temos o Número Básico de Reprodução do sistema (2.3.1):

$$R_0 = \frac{k\beta\Pi}{(\mu+k)(\mu+\alpha)\mu}.$$

2.4 Controle Ótimo

Os processos físicos que ocorrem na tecnologia são controláveis, isto é, eles podem ser realizados por vários meios, dependendo da vontade do homem. Nesse sentido, surge a questão de encontrar o controle ideal do processo, ou seja, o controle ótimo. Por exemplo, pode-se falar sobre otimização no sentido de rapidez de ação, isto é, atingir o objetivo do processo no menor tempo possível ou com um gasto mínimo de energia. A área matemática que é muito útil na solução destes problemas de otimização é o Cálculo de Variações [68].

No entanto, a solução de toda uma gama de problemas variacionais importantes na tecnologia contemporânea, está fora do cálculo clássico de variações. Em suas características essenciais, essa solução é unificada em um método matemático geral, que chamamos de *Princípio Máximo*. Deve-se notar que todas as condições fundamentais necessárias no cálculo clássico de variações (com derivadas comuns) seguem o Princípio Máximo.

Considere a seguinte EDO:

$$\frac{dx}{dt} = g(t, x(t), u(t)), \quad (2.4.2)$$

onde $x(t)$ e $u(t)$ são as variáveis de *estado* e *controle*, respectivamente.

Para valores iniciais fornecidos

$$x(t_0) = x_0$$

a solução do sistema (2.4.2) é determinada unicamente.

Considere o *Funcional Integral*:

$$J(x(t), u(t)) = \int_{t_0}^{t_F} f(t, x(t), u(t)) dt, \quad (2.4.3)$$

onde $f(t, x(t), u(t))$ é uma função dada e t_F é o tempo final.

Seja Γ o conjunto de controles admissíveis, ou seja, o conjunto de todas as soluções possíveis para o problema de controle ótimo (Definição 2.4). Em um problema típico de controle ótimo, precisamos encontrar um controle $u(t) \in \Gamma$, e a variável de estado, $x(t)$, associada que *maximize* ou *minimize* o funcional (2.4.3). Se esse controle existir o chamaremos de *controle ótimo* e o denotaremos por u^* e o estado relacionado a tal controle será denotado por x^* .

Definição 2.4 (Problema de Controle Ótimo). Um problema de controle ótimo é dado da seguinte maneira:

$$\max_{u \in \Gamma} J(x(t), u(t)) = \int_{t_0}^{t_F} f(t, x(t), u(t)) dt, \quad (2.4.4)$$

sujeito a

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = g(t, x(t), u(t)) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (2.4.5)$$

onde $x(t_F)$ pode estar livre, isto é, o valor de $x(t_F)$ é irrestrito, ou pode ser fixo, $x(t_F) = x_F$. Além disso, as funções f e g são continuamente diferenciáveis em todos os seus argumentos.

Definição 2.5 (Hamiltoniano). Dado o problema de controle ótimo (2.4.4)-(2.4.5), definimos o *Hamiltoniano*:

$$H(t, x(t), u(t), \lambda(t)) = f(t, x(t), u(t)) + \lambda(t)g(t, x(t), u(t))$$

onde $\lambda(t)$ é a variável *adjunta*.

Com o problema de controle ótimo definido em (2.4.4)-(2.4.5), pode-se apresentar as condições necessárias e suficientes para resolvê-lo [57]. Quaisquer soluções para o problema de controle ótimo u^* , com estado x^* associado, devem satisfazer as seguintes condições:

$$\begin{cases} f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_u(t, x^*(t), u^*(t)) = 0 & (\text{Condição de Otimalidade}) \\ \lambda'(t) = -[f_x(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_x(t, x^*(t), u^*(t))] & (\text{Equação Adjunta}) \\ \lambda(t_F) = 0 & (\text{Condição de Transversalidade}) \end{cases} \quad (2.4.6)$$

As condições (2.4.6), em termos do Hamiltoniano, são dadas da seguinte forma:

$$\begin{cases} \frac{\partial H}{\partial u} = 0 & (\text{Condição de Otimalidade}) \\ \lambda'(t) = -\frac{\partial H}{\partial x} & (\text{Equação Adjunta}) \\ \lambda(t_F) = 0 & (\text{Condição de Transversalidade}) \end{cases}$$

As condições necessárias para encontrar o controle ótimo foram desenvolvidas por Pontryagin e seus colegas de trabalho. Pontryagin introduziu a idéia de funções adjuntas para anexar a equação diferencial ao funcional. A partir do nosso problema de controle ótimo, equações (2.4.4) e (2.4.5), podemos enunciar o *Princípio Máximo de Pontryagin* [68].

Teorema 2.1 (Princípio Máximo de Pontryagin). *Se $u^*(t)$ e $x^*(t)$ são soluções ótimas para o problema de controle ótimo (2.4.4)-(2.4.5), então existe $\lambda(t)$, diferenciável por partes, tal que*

$$H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)) \equiv \max_{u \in \Gamma} H(t, x(t), u(t), \lambda(t))$$

para todo controle u em cada $t \in [t_0, t_F]$, $\lambda(t_F) = 0$ e $\lambda'(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}$.

Demonstração. A demonstração do Teorema, bem como as condições que garantem a existência de um valor finito para o funcional J no controle ótimo e nas variáveis de estado, podem ser consultadas em [29, 68].

O Princípio Máximo de Pontryagin pode ser reescrito para o controle ótimo de várias variáveis, ver Seção 3.4 onde são considerados vários controles de forma simultânea. Para um melhor entendimento do Princípio Máximo de Pontryagin, Teorema 2.1, segue um exemplo de [38].

Exemplo 2.1. Encontre o controle ótimo que minimiza o funcional quadrático:

$$J(x(t), u(t)) = \frac{1}{2} \int_0^1 [3x^2(t) + u^2(t)] dt, \quad (2.4.7)$$

sujeito a

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x(t) + u(t) \\ x(0) = 1 \end{cases} \quad (2.4.8)$$

Solução: O cálculo desse problema pode ser feito por etapas:

- Etapa 1: Monte o Hamiltoniano para o problema. Observe que o Hamiltoniano pode ser escrito como:

$$H(t, x, u, \lambda) = \frac{3}{2}x^2 + \frac{1}{2}u^2 + \lambda(x + u).$$

- Etapa 2: Escreva a equação adjunta e a condição de transversalidade. Usa-se o Hamiltoniano para encontrar a equação adjunta para λ ,

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial H}{\partial x} \Leftrightarrow \lambda' = -3x - \lambda.$$

Do funcional quadrático (2.4.7), $t_F = 1$ e da condição de transversalidade temos:

$$\lambda(t_F) = 0 \Leftrightarrow \lambda(1) = 0.$$

- Etapa 3: Encontre o controle ótimo através da condição de otimalidade. A condição de otimalidade é dada por:

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0 \Leftrightarrow u + \lambda = 0$$

Dessa maneira, obtemos uma expressão para o controle ótimo:

$$u^* = -\lambda$$

- Etapa 4: Substituindo u^* na equação de estado (2.4.8), temos os seguintes problemas:

$$\begin{cases} x' = x - \lambda \\ x(0) = 1 \end{cases} \quad (2.4.9) \quad \begin{cases} \lambda' = -3x - \lambda \\ \lambda(1) = 0 \end{cases} \quad (2.4.10)$$

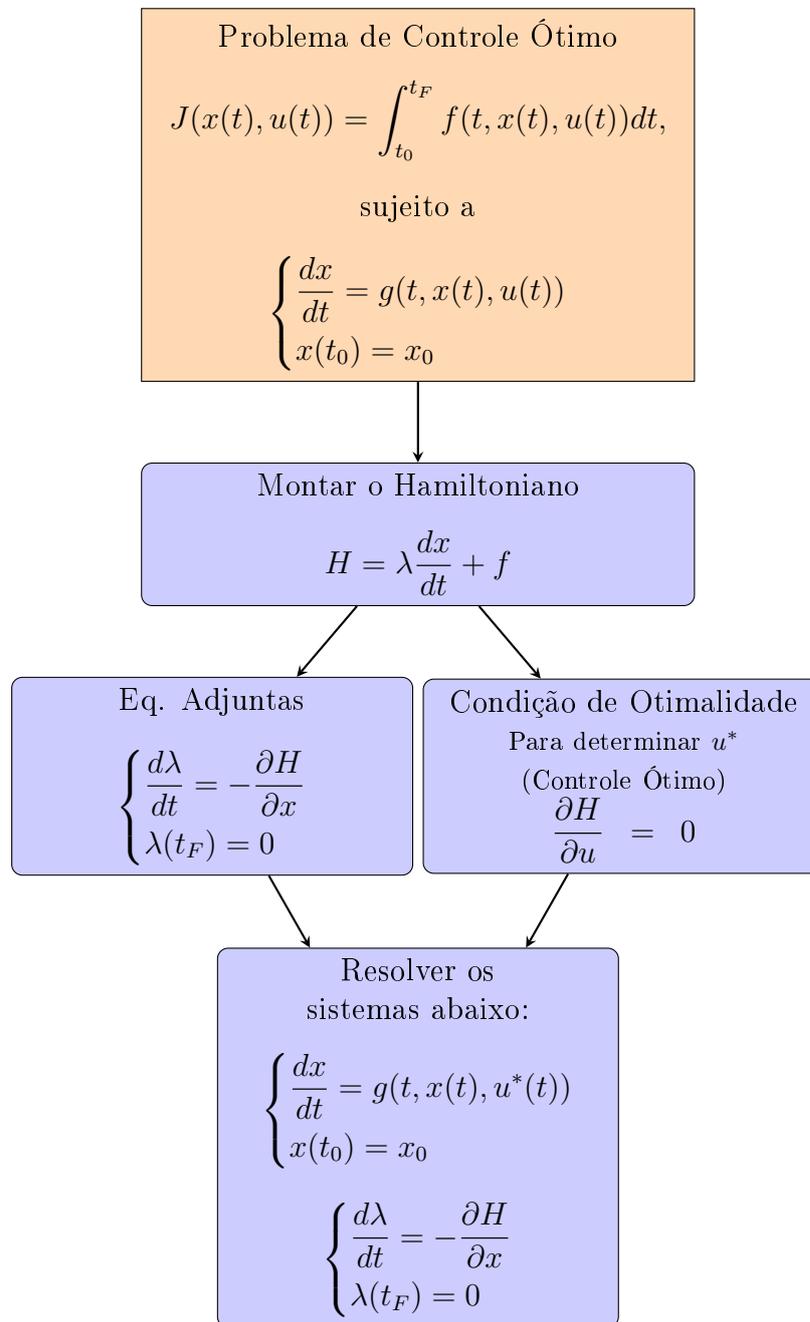
Resolvendo (2.4.9) e (2.4.10), podemos encontrar λ e substituindo na relação que define u^* , obtemos o controle ótimo:

$$u^*(t) = \frac{3e^{-4}}{1 + 3e^{-4}}e^{2t} - \frac{3}{1 + 3e^{-4}}e^{-2t}$$

$$x^*(t) = \frac{3e^{-4}}{1 + 3e^{-4}}e^{2t} + \frac{1}{1 + 3e^{-4}}e^{-2t}$$

A partir das etapas mencionadas na resolução do Exemplo 2.1, cria-se um diagrama para ilustrar o Princípio Máximo de Pontryagin, Figura 2.6.

Figura 2.6: Princípio Máximo de Pontryagin



Fonte: Elaborada pela autora

Muitos problemas exigem limites no controle para obter uma solução realística.

2.4.1 Controle ótimo limitado

Definição 2.6. Um controle ótimo com controle limitado é dado da seguinte forma

$$\max_u J(x(t), u(t)) = \int_{t_0}^{t_F} f(t, x(t), u(t)) dt, \quad (2.4.11)$$

sujeito a

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = g(t, x(t), u(t)) \\ x(t_0) = x_0 \\ a \leq u(t) \leq b. \end{cases} \quad (2.4.12)$$

onde a, b são constantes reais fixas e $a < b$.

Para resolver problemas com controle limitado, é necessário desenvolver condições alternativas.

Proposição 2.1 (Condições Necessárias). *Se $u^*(t)$ e $x^*(t)$ são ótimas para o problema (2.4.11)-(2.4.12), então existe uma variável adjunta diferenciável $\lambda(t)$, tal que*

$$H(t, x(t), u(t), \lambda(t)) \leq H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))$$

para todos os controles u em cada tempo t , onde H é o Hamiltoniano e

$$\begin{cases} \lambda'(t) = -\frac{\partial H}{\partial x} & \text{(Equação Adjunta)} \\ \lambda(t_F) = 0 & \text{(Condição de Transversalidade)} \end{cases}$$

Por uma adaptação do Princípio Máximo de Pontryagin, o controle ótimo deve satisfazer (condição de otimalidade):

$$u^* = \begin{cases} a & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} < 0 \\ a \leq \tilde{u} \leq b & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} = 0 \\ b & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} > 0 \end{cases}$$

isto é, a maximização está estabelecida sobre todos os controles admissíveis e \tilde{u} é obtido pela expressão $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$. Em particular, o controle ótimo u^* maximiza H ponto a ponto em relação a $a \leq u \leq b$.

Demonstração. A prova pode ser encontrada em [53]. ■

Se tivermos um problema de minimização, u^* será escolhido para minimizar H ponto a ponto. Isso tem o efeito de reverter $<$ e $>$ na primeira e terceira linhas da condição de otimalidade.

Observação 2.1. Em alguns pacotes de software, não há caracterização específica para os limites do controle. Nesses casos, e quando a implementação permitir, podemos escrever de maneira compacta o controle ótimo \tilde{u} obtido sem truncamento, delimitado por a e b :

$$u^*(t) = \min \{a, \max \{b, \tilde{u}\}\}.$$

Até o momento, examinou-se apenas problemas com um controle e uma variável de estado dependente. Porém é necessário considerar mais variáveis.

2.4.2 Controle ótimo de várias variáveis

Definição 2.7 (Controle ótimo com várias variáveis e vários controles). Um problema de controle ótimo com n variáveis de estado, m variáveis de controle e uma função de recompensa ϕ , pode ser escrito no formato

$$\max_{u_1, \dots, u_m} \phi(x_1(t_F), \dots, x_n(t_F)) + \int_{t_0}^{t_F} f(t, x_1(t), \dots, x_n(t), u_1(t), \dots, u_m(t)) dt, \quad (2.4.13)$$

sujeito a

$$\begin{cases} \frac{dx_i}{dt} = g_i(t, x_1(t), \dots, x_n(t), u_1(t), \dots, u_m(t)) \\ x_i(t_0) = x_{i0}, \quad i = 1, 2, \dots, n \end{cases} \quad (2.4.14)$$

onde as funções f, g_i são continuamente diferenciáveis em todas as variáveis

Para simplificar a notação, tome $\vec{x}(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$, $\vec{u}(t) = (u_1(t), \dots, u_m(t))$, $\vec{g}(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t)) = (g_1(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t)), \dots, g_n(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t)))$ e $\vec{x}(t_0) = (x_1(t_0), \dots, x_n(t_0)) = (x_{10}, \dots, x_{n0}) = \vec{x}_0$.

Portanto, o problema anterior pode ser reescrito da seguinte maneira:

$$\max_{\vec{u}} \phi(\vec{x}(t_F)) + \int_{t_0}^{t_F} f(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t)) dt, \quad (2.4.15)$$

sujeito a

$$\begin{cases} \frac{d\vec{x}}{dt} = \vec{g}(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t)) \\ \vec{x}(t_0) = \vec{x}_0 \end{cases} \quad (2.4.16)$$

Utilizando a mesma abordagem das subseções anteriores, é possível derivar condições necessárias generalizadas.

Proposição 2.2 (Condições Necessárias). *Sejam \vec{u}^* o vetor de controles ótimos e \vec{x}^* o vetor das variáveis de estado ótimas correspondentes. Existe uma função de valor vetorial diferenciável por partes $\vec{\lambda}(t) = (\lambda_1(t), \dots, \lambda_n(t))$, onde cada λ_i é a variável adjunta correspondente a x_i , e o Hamiltoniano é*

$$H(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t), \vec{\lambda}(t)) = f(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t)) + \sum_{i=1}^n \lambda_i(t) g_i(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t)).$$

É possível encontrar as variáveis que satisfazem condições idênticas de otimalidade, adjunta e transversalidade em cada componente vetorial. Ou seja, \vec{u}^ maximiza $H(t, \vec{x}^*(t), \vec{u}(t), \vec{\lambda}(t))$ em relação a \vec{u} em cada t , e $\vec{u}^*, \vec{x}^*, \vec{\lambda}$ satisfazem*

$$\begin{cases} \lambda'_j(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_j}, & j = 1, \dots, n & \text{(Equações Adjuntas)} \\ \lambda_j(t_F) = \phi_{x_j}(\vec{x}(t_F)), & j = 1, \dots, n & \text{(Condições de Transversalidade)} \\ \frac{\partial H}{\partial u_k} = 0, & \text{em } u_k^*, & k = 1, \dots, m & \text{(Condições de Otimalidade)} \end{cases}$$

Por ϕ_{x_j} , entende-se a derivada parcial na componente x_j . Note que, se $\phi \equiv 0$, então $\lambda_j(t_F) = 0, \forall j$.

Observação 2.2. Da mesma forma que a subseção anterior, se forem colocados limites em uma variável de controle, $a_k \leq u_k \leq b_k$ para $k = 1, \dots, m$; a condição de otimalidade será alterada de $\frac{\partial H}{\partial u_k} = 0$ para

$$u_k^* = \begin{cases} a_k & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u_k} < 0 \\ a_k \leq \tilde{u}_k \leq b_k & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u_k} = 0 \\ b_k & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u_k} > 0 \end{cases}$$

Um exemplo de aplicabilidade deste caso mais geral para o problema de controle ótimo envolvendo várias variáveis, vinculado ao estudo da propagação da dengue, pode ser consultado na Seção 3.4.

Capítulo 3

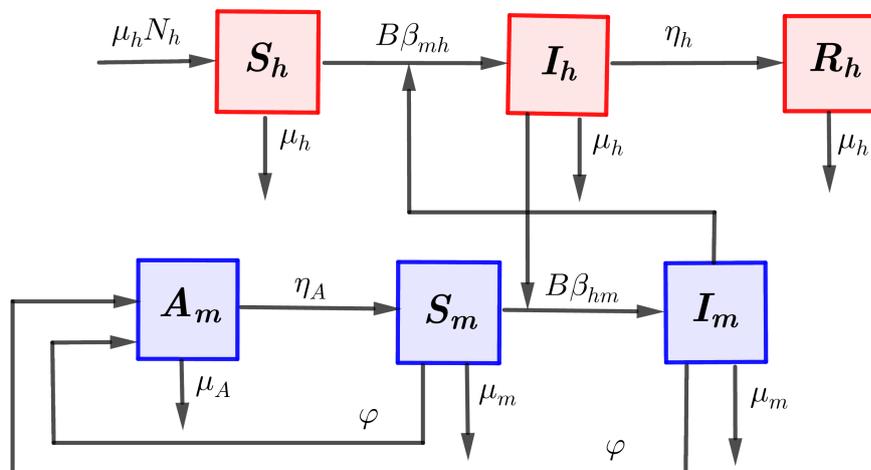
Modelagem Matemática da Dengue

Neste capítulo, um modelo com seis compartimentos mutuamente exclusivos relacionados à dengue é apresentado. Neste modelo aplica-se algumas variáveis de controle, com o objetivo de reduzir o número de pessoas infectadas pela dengue. Em um primeiro momento, o modelo é apresentado sem controle. Em seguida, aplica-se o controle na população dos mosquitos, através de campanhas de limpeza e inseticidas. Por último, é apresentado o modelo onde é considerada a vacinação na população humana.

3.1 Modelo Epidemiológico da Dengue sem Controle

Considerando o modelo epidemiológico compartimental SIR+ASI, Figura 3.1, baseado em [33, 34] e as considerações de [71, 72], exploraremos um modelo matemático temporal para estudar a epidemia da dengue.

Figura 3.1: Diagrama compartimental do modelo epidemiológico SIR+ASI.



Fonte: Elaborada pela autora.

Para fazer uma troca entre simplicidade e realidade do modelo epidemiológico, são

consideradas algumas premissas:

- i. não há transmissão vertical, isto é, um mosquito infectado não pode transmitir a doença aos seus ovos;
- ii. a população humana total, N_h , é constante;
- iii. a população é homogênea, o que significa que todo indivíduo de um compartimento é homogeneamente misturado com os outros indivíduos;
- iv. imigração e emigração não são consideradas durante o período em estudo;
- v. homogeneidade entre populações hospedeiras e vetores, ou seja, cada vetor tem uma probabilidade igual de morder qualquer hospedeiro;
- vi. presume-se que humanos e mosquitos nascem suscetíveis.

Dois tipos de população foram considerados: hospedeiros e vetores. A notação usada no modelo matemático inclui os seguintes estados epidemiológicos para os humanos (hospedeiros):

$S_h(t)$ - suscetível, indivíduos que podem contrair a doença;

$I_h(t)$ - infectado, indivíduos capazes de transmitir a doença a outros;

$R_h(t)$ - recuperado, indivíduos que adquiriram imunidade no momento t .

O número total de hospedeiros é constante, isto é, $N_h = S_h(t) + I_h(t) + R_h(t)$. Da mesma forma, o modelo também possui estados epidemiológicos para os mosquitos (vetores):

$A_m(t)$ - fase aquática do mosquito (incluindo ovos, pupas e larvas);

$S_m(t)$ - suscetível, mosquitos capazes de contrair a doença;

$I_m(t)$ - infectado, mosquitos capazes de transmitir a doença aos seres humanos.

Portanto, a epidemia da dengue pode ser modelada pelas seguintes equações diferenciais não lineares de estado variável no tempo:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_h}{dt} = \mu_h N_h - \left(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h \right) S_h \\ \frac{dI_h}{dt} = B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \\ \frac{dR_h}{dt} = \eta_h I_h - \mu_h R_h \\ \frac{dA_m}{dt} = \varphi \left(1 - \frac{A_m}{kN_h} \right) (S_m + I_m) - (\eta_A + \mu_A) A_m \\ \frac{dS_m}{dt} = \eta_A A_m - \left(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m \right) S_m \\ \frac{dI_m}{dt} = B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} S_m - \mu_m I_m \end{array} \right. \quad (3.1.1)$$

com condições iniciais

$$\begin{aligned} S_h(0) &= S_{h0}, & I_h(0) &= I_{h0}, & R_h(0) &= R_{h0}, \\ A_m(0) &= A_{m0}, & S_m(0) &= S_{m0}, & I_m(0) &= I_{m0}. \end{aligned}$$

Os parâmetros usados para descrever o modelo são:

$\mu_h N_h$: taxa de recrutamento da população humana,

μ_h : taxa de mortalidade natural para humanos,

μ_m : taxa de mortalidade natural para mosquitos na fase adulta,

μ_A : taxa de mortalidade natural para mosquitos na fase aquática,

B : média de mordidas do mosquito (por dia),

β_{mh} : probabilidade de transmissão (por picada) de mosquitos infectados para humanos,

β_{hm} : probabilidade de transmissão (por picada) de humanos infectados para mosquitos,

φ : número de ovos em cada depósito per capita (por dia),

η_h : taxa de recuperação da população humana,

η_A : taxa de maturação das larvas para o adulto (por dia),

k : número de larvas por humano,

m : número de mosquitos fêmeas por humano.

Por razões biológicas, somente são aceitáveis soluções não negativas para o sistema (3.1.1). Mais precisamente, é necessário estudar as propriedades da solução do sistema em questão no seguinte conjunto fechado de interesse biológico:

$$\Omega = \{(S_h; I_h; R_h; A_m; S_m; I_m) \in \mathbb{R}_+^6 : S_h + I_h + R_h \leq N_h, A_m \leq kN_h, S_m + I_m \leq mN_h\}.$$

Assim, para o sistema EDOs (3.1.1), são analisados os pontos de equilíbrio.

3.1.1 Análise Qualitativa para o Modelo sem Controle

Para obter informações a respeito do comportamento e propriedades das soluções do sistema de EDOs (3.1.1), é importante encontrar os pontos de equilíbrio do mesmo.

O modelo SIR+ASI (3.1.1) possui pontos de equilíbrio $E^* = (S_h^*, I_h^*, R_h^*, A_m^*, S_m^*, I_m^*)$ que satisfazem as seguintes equações:

$$\begin{cases} \mu_h N_h - \left(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h \right) S_h = 0 \\ B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h = 0 \\ \eta_h I_h - \mu_h R_h = 0 \\ \varphi \left(1 - \frac{A_m}{kN_h} \right) (S_m + I_m) - (\eta_A + \mu_A) A_m = 0 \\ \eta_A A_m - \left(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m \right) S_m = 0 \\ B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} S_m - \mu_m I_m = 0. \end{cases} \quad (3.1.2)$$

Observação 3.1. Um ponto de equilíbrio E^* é biologicamente significativo se e somente se $E^* \in \Omega$. E é classificado como:

Equilíbrio Livre da Doença, se não houver infectados na população de humanos e mosquitos, isto é, $I_h = I_m = 0$.

Equilíbrio Endêmico, se houver um nível de infecção na população, isto é, $I_h > 0$ ou $I_m > 0$

Com alguns cálculos e manipulações algébricas é possível obter quatro pontos de equilíbrio para o sistema (3.1.1). O primeiro ponto é o *Equilíbrio Livre da Doença*:

$$E_1^* = (N_h, 0, 0, 0, 0, 0).$$

O segundo ponto é considerado um ponto de *Equilíbrio Livre da Doença Biologicamente Realístico*, desde que $\eta_A\varphi - (\eta_A + \mu_A)\mu_m > 0$, pois mosquitos e humanos interagem mas não há doença:

$$E_2^* = \left(N_h, 0, 0, \frac{[\eta_A\varphi - (\eta_A + \mu_A)\mu_m] k N_h}{\eta_A\varphi}, \frac{[\eta_A\varphi - (\eta_A + \mu_A)\mu_m] k N_h}{\mu_m\varphi}, 0 \right).$$

O terceiro ponto é o *Equilíbrio Endêmico*, situação em que a doença persiste nas duas populações:

$$E_3^* = \left(\frac{[\mu_h B\beta_{hm} + (\eta_h + \mu_h)\mu_m] \mu_m \varphi N_h}{[(\eta_A\varphi - (\eta_A + \mu_A)\mu_m) k B\beta_{mh} + \mu_h \mu_m \varphi] B\beta_{hm}}, \frac{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A\varphi] k \mu_h B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} N_h + (\eta_h + \mu_h) \mu_h \mu_m^2 \varphi N_h}{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A\varphi] k B\beta_{mh} - \mu_h \mu_m \varphi} (\eta_h + \mu_h) B\beta_{hm}}, \frac{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A\varphi] k \eta_h B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} N_h + (\eta_h + \mu_h) \eta_h \mu_m^2 \varphi N_h}{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A\varphi] k B\beta_{mh} - \mu_h \mu_m \varphi} (\eta_h + \mu_h) B\beta_{hm}}, \frac{[\eta_A\varphi - (\eta_A + \mu_A)\mu_m] k N_h}{\eta_A\varphi}, \frac{[(\eta_A\varphi - (\eta_A + \mu_A)\mu_m) k B\beta_{mh} + \mu_h \mu_m \varphi] (\eta_h + \mu_h) N_h}{[\mu_h B\beta_{hm} + (\eta_h + \mu_h)\mu_m] \varphi B\beta_{mh}}, \frac{[\eta_A\varphi - (\eta_A + \mu_A)\mu_m] k \mu_h B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} N_h - (\eta_h + \mu_h) \mu_h \mu_m^2 \varphi N_h}{[\mu_h B\beta_{hm} + (\eta_h + \mu_h)\mu_m] \mu_m \varphi B\beta_{mh}} \right).$$

O quarto ponto de equilíbrio encontrado possui algumas componentes negativas, tal ponto não é considerado, pois não pertence a região de interesse biológico.

Linearizando o sistema (3.1.1), obtêm-se a *Matriz Jacobiana* (3.1.3):

$$J = \begin{bmatrix} -\left(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h\right) & 0 & 0 & 0 & 0 & -B\beta_{mh} \frac{S_h}{N_h} \\ B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} & -(\eta_h + \mu_h) & 0 & 0 & 0 & B\beta_{mh} \frac{S_h}{N_h} \\ 0 & \eta_h & -\mu_h & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\left(\frac{\varphi(S_m + I_m)}{k N_h} + \eta_A + \mu_A\right) & \varphi \left(1 - \frac{A_m}{k N_h}\right) & \varphi \left(1 - \frac{A_m}{k N_h}\right) \\ 0 & -B\beta_{hm} \frac{S_m}{N_h} & 0 & \eta_A & -\left(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m\right) & 0 \\ 0 & B\beta_{hm} \frac{S_m}{N_h} & 0 & 0 & B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} & -\mu_m \end{bmatrix} \quad (3.1.3)$$

Através do cálculo de autovalores associados a cada ponto de equilíbrio, pode-se discutir a estabilidade de tais pontos.

- Autovalores associados ao ponto E_1^* :

A equação característica é dada por:

$$p(\lambda) = \det(J(E_1^*) - \lambda I) = 0$$

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} -\mu_h - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & -B\beta_{mh} \\ 0 & -(\eta_h + \mu_h) - \lambda & 0 & 0 & 0 & B\beta_{mh} \\ 0 & \eta_h & -\mu_h - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -(\eta_A + \mu_A) - \lambda & \varphi & \varphi \\ 0 & 0 & 0 & \eta_A & -\mu_m - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_m - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Então,

$$p(\lambda) = (-\mu_h - \lambda)(-(\eta_h + \mu_h) - \lambda)(-\mu_h - \lambda)(-(\eta_A + \mu_A) - \lambda)(-\mu_m - \lambda)(-\mu_m - \lambda) = 0.$$

Portanto, os autovalores associados ao ponto E_1^* são:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -\mu_h, & \lambda_2 &= -(\eta_h + \mu_h), & \lambda_3 &= -\mu_h, \\ \lambda_4 &= -(\eta_A + \mu_A), & \lambda_5 &= -\mu_m, & \lambda_6 &= -\mu_m. \end{aligned}$$

Como os autovalores são todos negativos temos que o ponto de equilíbrio E_1^* é *assintoticamente estável*.

- Autovalores associados ao ponto E_2^* :

A equação característica é dada por

$$p(\lambda) = \det(J(E_2^*) - \lambda I) = 0$$

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} -\mu_h - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & -B\beta_{mh} \\ 0 & -(\eta_h + \mu_h) - \lambda & 0 & 0 & 0 & B\beta_{mh} \\ 0 & \eta_h & -\mu_h - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m} - \lambda & \frac{(\eta_A + \mu_A)\mu_m}{\eta_A} & \frac{(\eta_A + \mu_A)\mu_m}{\eta_A} \\ 0 & J_{52}(E_2^*) & 0 & \eta_A & -\mu_m - \lambda & 0 \\ 0 & J_{62}(E_2^*) & 0 & 0 & 0 & -\mu_m - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Então,

$$p(\lambda) = (-\mu_h - \lambda)(-(\eta_h + \mu_h) - \lambda)(-\mu_h - \lambda)\left(-\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m} - \lambda\right)(-\mu_m - \lambda)(-\mu_m - \lambda) = 0.$$

Portanto, os autovalores associados ao ponto E_2^* são:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -\mu_h, & \lambda_2 &= -(\eta_h + \mu_h), & \lambda_3 &= -\mu_h, \\ \lambda_4 &= -\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m}, & \lambda_5 &= -\mu_m, & \lambda_6 &= -\mu_m. \end{aligned}$$

Como os autovalores são negativos temos que o ponto de equilíbrio E_2^* é

assintoticamente estável.

- Autovalores associados ao ponto E_3^* :

A equação característica é dada por, $p(\lambda) = \det(J(E_3^*) - \lambda I) = 0$, isto é,

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} J_{11}(E_3^*) - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{16}(E_3^*) \\ J_{21}(E_3^*) & -(\eta_h + \mu_h) - \lambda & 0 & 0 & 0 & J_{26}(E_3^*) \\ 0 & \eta_h & -\mu_h - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m} - \lambda & J_{45}(E_3^*) & J_{46}(E_3^*) \\ 0 & J_{52}(E_3^*) & 0 & \eta_A & J_{55}(E_3^*) - \lambda & 0 \\ 0 & J_{62}(E_3^*) & 0 & 0 & J_{65}(E_3^*) & -\mu_m - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Então,

$$p(\lambda) = (J_{11}(E_3^*) - \lambda)(-(\eta_h + \mu_h) - \lambda)(-\mu_h - \lambda) \left(-\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m} - \lambda \right) (J_{55}(E_3^*) - \lambda)(-\mu_m - \lambda) = 0.$$

onde,

$$J_{11}(E_3^*) = \frac{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A \varphi] k \mu_h B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} - \mu_h^2 \mu_m \varphi B \beta_{hm}}{[\mu_h B \beta_{hm} + (\eta_h + \mu_h) \mu_m] \mu_m \varphi},$$

$$J_{55}(E_3^*) = -\frac{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A \varphi] [\mu_h k B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} + (\eta_h + \mu_h) \mu_m k B \beta_{mh}]}{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A \varphi] (\eta_h + \mu_h) k B \beta_{mh} - (\eta_h + \mu_h) \mu_h \mu_m \varphi}.$$

Portanto, os autovalores associados ao ponto E_3^* são:

$$\lambda_1 = \frac{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A \varphi] k \mu_h B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} - \mu_h^2 \mu_m \varphi B \beta_{hm}}{[\mu_h B \beta_{hm} + (\eta_h + \mu_h) \mu_m] \mu_m \varphi},$$

$$\lambda_2 = -(\eta_h + \mu_h),$$

$$\lambda_3 = -\mu_h,$$

$$\lambda_4 = -\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m},$$

$$\lambda_5 = -\frac{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A \varphi] [\mu_h k B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} + (\eta_h + \mu_h) \mu_m k B \beta_{mh}]}{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A \varphi] (\eta_h + \mu_h) k B \beta_{mh} - (\eta_h + \mu_h) \mu_h \mu_m \varphi},$$

$$\lambda_6 = -\mu_m.$$

O ponto de equilíbrio E_3^* é *assintoticamente estável* se $(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A \varphi < 0$, ou seja, E_3^* é estável sempre que E_2^* tenha sentido biológico.

Consequentemente, se E_3^* é instável o ponto E_2^* deixa de ter sentido biológico, e nesse caso E_1^* é o único ponto de equilíbrio livre de doença.

Com base nos resultados obtidos, criou-se a Tabela 3.1.

Tabela 3.1: Estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema sem controle

Ponto	Estabilidade	Justificativa
E_1^*	assintoticamente estável	$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6 < 0$.
E_2^*	assintoticamente estável	$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6 < 0$.
E_3^*	assintoticamente estável	$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6 < 0$ se $(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A\varphi < 0$.

Introduz-se agora o número básico de reprodução R_0 , para este modelo.

Teorema 3.1. *Se $\eta_A\varphi - (\eta_A + \mu_A)\mu_m > 0$, ou equivalentemente, se $\frac{(\eta_A + \mu_A)\mu_m}{\eta_A\varphi} < 1$, então o quadrado do número básico de reprodução, associado ao sistema (3.1.1) é*

$$R_0^2 = \frac{[\eta_A\varphi - (\eta_A + \mu_A)\mu_m]kB^2\beta_{mh}\beta_{hm}}{(\eta_h + \mu_h)\mu_m^2\varphi}.$$

Demonstração. Para obter o número básico de reprodução, usaremos o método da matriz próxima geração. O número básico de reprodução é calculado no ponto de equilíbrio livre da doença. Neste caso, iremos considerar o Equilíbrio Livre da Doença Biologicamente Realístico.

De acordo com a Seção 2.3, apenas os compartimentos epidemiológicos que apresentam novas infecções, I_h e I_m são considerados. As duas equações diferenciais relacionadas a esses dois compartimentos podem ser reescritas como $\frac{dx}{dt} = F - V$:

$$F = \begin{bmatrix} B\beta_{mh}\frac{I_m}{N_h}S_h \\ B\beta_{hm}\frac{I_h}{N_h}S_m \end{bmatrix}, \quad V = \begin{bmatrix} (\eta_h + \mu_h)I_h \\ \mu_m I_m \end{bmatrix}.$$

As matrizes Jacobianas são:

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} 0 & B\beta_{mh}\frac{S_h^*}{N_h} \\ B\beta_{hm}\frac{S_m^*}{N_h} & 0 \end{bmatrix}, \quad \mathcal{V} = \begin{bmatrix} \eta_h + \mu_h & 0 \\ 0 & \mu_m \end{bmatrix}.$$

Então,

$$\mathcal{F}\mathcal{V}^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{B\beta_{mh}S_h^*}{\mu_m N_h} \\ \frac{B\beta_{hm}S_m^*}{(\eta_h + \mu_h)N_h} & 0 \end{bmatrix}$$

Da Definição 2.3, R_0 é o raio espectral da matriz $\mathcal{F}\mathcal{V}^{-1}$. Portanto,

$$R_0 = \left(\frac{B^2\beta_{mh}\beta_{hm}S_h^*S_m^*}{(\eta_h + \mu_h)\mu_m N_h^2} \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (3.1.4)$$

O número básico de reprodução associado ao sistema (3.1.1) é obtido, substituindo o valor S_h^* e S_m^* do ponto E_2^* . ■

Observação 3.2. Se $R_0 < 1$, a doença tenderá a ser eliminada ou poderá ser mantida em níveis aceitáveis, se $R_0 > 1$, cada indivíduo infecta mais de uma pessoa e haverá um surto da doença, ou seja, uma epidemia.

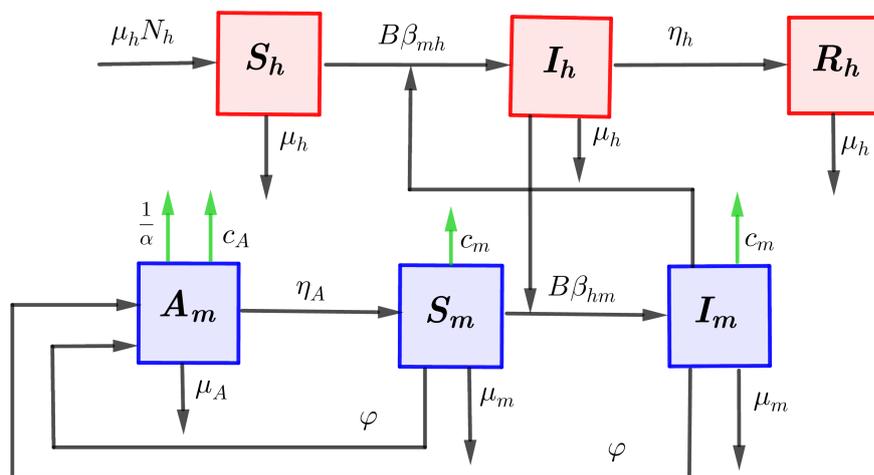
Desta forma, R_0 é um indicador do limiar epidêmico da doença e sua determinação permite a compreensão da dinâmica da propagação da doença.

Observação 3.3. No Apêndice A.1 é calculado o valor do R_0 para este modelo, sem nenhum controle sobre as populações, assumindo os valores para os parâmetros referenciados na Tabela 4.1.

3.2 Modelo com Controle na População dos Mosquitos

Levando em consideração o modelo compartimental apresentado na Figura 3.1 e as considerações de [70], um novo modelo mais adaptado à realidade da dengue é proposto, a fim de encontrar a melhor política para diminuir o número de humanos infectados. Introduce-se agora três constantes na população dos mosquitos, que representam algumas medidas de controle, conforme Figura 3.2.

Figura 3.2: Diagrama compartimental com controle na população dos mosquitos



Fonte: Elaborada pela autora.

Para analisar o comportamento da dengue controlando a população de mosquitos, considere no modelo as seguintes variáveis de controle:

$c_A(t)$: proporção de larvicida, $0 \leq c_A \leq 1$.

$c_m(t)$: proporção de adulticida, $0 \leq c_m \leq 1$.

$\alpha(t)$: proporção de controle mecânico, $0 < \alpha \leq 1$.

O controle larval, c_A , tem como alvo os mosquitos imaturos que vivem na água antes de se tornarem adultos. Uma bactéria do solo, *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti), demonstrou alta eficácia contra organismos-alvo, principalmente larvas de mosquitos e é aplicada a partir do solo ou pelo ar em habitats larvais [56, 62]. Esta bactéria é usada porque, quando aplicada adequadamente, praticamente não tem efeito em organismos não-alvo.

O controle de mosquitos adultos, c_m é necessário quando as populações de mosquitos não podem ser tratadas em seu estágio larval. É a maneira mais eficaz de eliminar mosquitos fêmeas adultas que estão infectadas com patógenos humanos. Dependendo do tamanho da área a ser tratada, podem ser usados caminhões e aeronaves para tratamentos de adulticidas no solo. A aplicação de adulticidas é a medida de controle mais comum. No entanto, sua eficácia é frequentemente limitada pela dificuldade em obter uma cobertura suficientemente alta das superfícies de repouso e a resistência ao inseticida pelo mosquito. Além disso, o uso prolongado de adulticida comporta vários riscos: pode afetar outras espécies, está ligado a inúmeros efeitos adversos à saúde, incluindo a piora da asma e problemas respiratórios.

O objetivo do controle mecânico α , ou seja, campanhas educativas $(1 - \alpha)$, é reduzir o número de áreas de habitat larval disponíveis para os mosquitos. Os mosquitos são mais facilmente controlados por tratamento, limpeza e/ou esvaziamento de recipientes que retêm água, uma vez que os ovos da espécie são depositados em recipientes de retenção de água. O controle ecológico deve ser feito por autoridades de saúde pública e moradores das áreas afetadas. A participação de toda a população na remoção de água parada de recipientes domésticos e na eliminação de possíveis criadouros é essencial. Deste modo, o modelo matemático é dado pelo seguinte sistema:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_h}{dt} = \mu_h N_h - \left(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h \right) S_h \\ \frac{dI_h}{dt} = B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \\ \frac{dR_h}{dt} = \eta_h I_h - \mu_h R_h \\ \frac{dA_m}{dt} = \varphi \left(1 - \frac{A_m}{\alpha k N_h} \right) (S_m + I_m) - (\eta_A + \mu_A + c_A) A_m \\ \frac{dS_m}{dt} = \eta_A A_m - \left(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m + c_m \right) S_m \\ \frac{dI_m}{dt} = B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} S_m - (\mu_m + c_m) I_m \end{array} \right. \quad (3.2.5)$$

com condições iniciais

$$\begin{aligned} S_h(0) &= S_{h0}, & I_h(0) &= I_{h0}, & R_h(0) &= R_{h0}, \\ A_m(0) &= A_{m0}, & S_m(0) &= S_{m0}, & I_m(0) &= I_{m0}. \end{aligned}$$

3.2.1 Análise Qualitativa para o Modelo com Controle sobre os Mosquitos

Para obter informações a respeito do comportamento e propriedades das soluções do sistema de EDOs (3.2.5), é importante encontrar os pontos de equilíbrio do mesmo no conjunto de interesse biológico Ω , definido na Seção 3.1.

O modelo SIR+ASI com controle na população dos mosquitos (3.2.5), possui pontos de equilíbrio $E^* = (S_h^*, I_h^*, R_h^*, A_m^*, S_m^*, I_m^*)$ que satisfazem as seguintes equações:

$$\left\{ \begin{array}{l} \mu_h N_h - \left(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h \right) S_h = 0 \\ B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h = 0 \\ \eta_h I_h - \mu_h R_h = 0 \\ \varphi \left(1 - \frac{A_m}{\alpha k N_h} \right) (S_m + I_m) - (\eta_A + \mu_A + c_A) A_m = 0 \\ \eta_A A_m - \left(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m + c_m \right) S_m = 0 \\ B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} S_m - (\mu_m + c_m) I_m = 0. \end{array} \right. \quad (3.2.6)$$

Com alguns cálculos e manipulações algébricas, é possível obter quatro pontos de equilíbrio para o sistema (3.2.5). O primeiro ponto é o *Equilíbrio Livre da Doença*:

$$E_1^* = (N_h, 0, 0, 0, 0, 0).$$

O segundo ponto é o *Equilíbrio Livre da Doença Biologicamente Realístico*, sempre que $\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m) > 0$, onde as duas populações existem:

$$E_2^* = \left(N_h, 0, 0, \frac{[\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m)] \alpha k N_h}{\eta_A \varphi}, \frac{[\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m)] \alpha k N_h}{(\mu_m + c_m) \varphi}, 0 \right).$$

O terceiro ponto é o *Equilíbrio Endêmico*:

$$E_3^* = \left(\frac{[\mu_h B \beta_{hm} + (\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m)] (\mu_m + c_m) \varphi N_h}{[(\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A)(\mu_m + c_m)) \alpha k B \beta_{mh} + (\mu_m + c_m) \mu_h \varphi] B \beta_{hm}}, \right. \\ \frac{[(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m) - \eta_A \varphi] \alpha k \mu_h B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} N_h + (\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m)^2 \mu_h \varphi N_h}{[(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m) - \eta_A \varphi] \alpha k B \beta_{mh} - (\mu_m + c_m) \mu_h \varphi} (\eta_h + \mu_h) B \beta_{hm}}, \\ \frac{[(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m) - \eta_A \varphi] \alpha k \eta_h B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} N_h + (\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m)^2 \eta_h \varphi N_h}{[(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m) - \eta_A \varphi] \alpha k B \beta_{mh} - (\mu_m + c_m) \mu_h \varphi} (\eta_h + \mu_h) B \beta_{hm}}, \\ \left. \frac{[\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m)] \alpha k N_h}{\eta_A \varphi}, \right. \\ \frac{[[\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m)] \alpha k B \beta_{mh} + (\mu_m + c_m) \mu_h \varphi] (\eta_h + \mu_h) N_h}{[\mu_h B \beta_{hm} + (\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m)] \varphi B \beta_{mh}}, \\ \left. \frac{[\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m)] \alpha k \mu_h B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} N_h - (\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m)^2 \mu_h \varphi N_h}{[\mu_h B \beta_{hm} + (\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m)] (\mu_m + c_m) \varphi B \beta_{mh}} \right).$$

O quarto ponto de equilíbrio encontrado possui algumas componentes negativas, tal ponto não é considerado, pois não pertence a região de interesse biológico.

Linearizando o sistema (3.2.5), obtêm-se a *Matriz Jacobiana*:

$$J = \begin{bmatrix} -(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h) & 0 & 0 & 0 & 0 & -B\beta_{mh} \frac{S_h}{N_h} \\ B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} & -(\eta_h + \mu_h) & 0 & 0 & 0 & B\beta_{mh} \frac{S_h}{N_h} \\ 0 & \eta_h & -\mu_h & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -(\frac{\varphi(S_m + I_m)}{\alpha k N_h} + \eta_A + \mu_A + c_A) & \varphi(1 - \frac{A_m}{\alpha k N_h}) & \varphi(1 - \frac{A_m}{\alpha k N_h}) \\ 0 & -B\beta_{hm} \frac{S_m}{N_h} & 0 & \eta_A & -(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m + c_m) & 0 \\ 0 & B\beta_{hm} \frac{S_m}{N_h} & 0 & 0 & B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} & -(\mu_m + c_m) \end{bmatrix} \quad (3.2.7)$$

Os autovalores da matriz Jacobiana (3.2.7), associados a cada ponto de equilíbrio são:

- Autovalores associados ao ponto E_1^* :

A equação característica é dada por:

$$p(\lambda) = \det(J(E_1^*) - \lambda I) = 0$$

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} -\mu_h - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & -B\beta_{mh} \\ 0 & -(\eta_h + \mu_h) - \lambda & 0 & 0 & 0 & B\beta_{mh} \\ 0 & \eta_h & -\mu_h - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -(\eta_A + \mu_A + c_A) - \lambda & \varphi & \varphi \\ 0 & 0 & 0 & \eta_A & -(\mu_m + c_m) - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -(\mu_m + c_m) - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Então,

$$p(\lambda) = (-\mu_h - \lambda)(-\eta_h + \mu_h - \lambda)(-\mu_h - \lambda)(-\eta_A + \mu_A + c_A - \lambda)(-\mu_m + c_m - \lambda)(-\mu_m + c_m - \lambda) = 0.$$

Portanto, os autovalores associados ao ponto E_1^* são:

$$\lambda_1 = -\mu_h, \quad \lambda_2 = -(\eta_h + \mu_h), \quad \lambda_3 = -\mu_h, \\ \lambda_4 = -(\eta_A + \mu_A + c_A), \quad \lambda_5 = -(\mu_m + c_m), \quad \lambda_6 = -(\mu_m + c_m).$$

Como os autovalores são negativos temos que o ponto de equilíbrio E_1^* é *assintoticamente estável*.

- Autovalores associados ao ponto E_2^* :

A equação característica é dada por

$$p(\lambda) = \det(J(E_2^*) - \lambda I) = 0$$

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} -\mu_h - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & -B\beta_{mh} \\ 0 & -(\eta_h + \mu_h) - \lambda & 0 & 0 & 0 & B\beta_{mh} \\ 0 & \eta_h & -\mu_h - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m + c_m} - \lambda & \frac{(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m)}{\eta_A} & \frac{(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m)}{\eta_A} \\ 0 & J_{52}(E_2^*) & 0 & \eta_A & -(\mu_m + c_m) - \lambda & 0 \\ 0 & J_{62}(E_2^*) & 0 & 0 & 0 & -(\mu_m + c_m) - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Então,

$$p(\lambda) = (-\mu_h - \lambda)(-\eta_h + \mu_h) - \lambda(-\mu_h - \lambda) \left(-\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m + c_m} - \lambda \right) (-\mu_m + c_m) - \lambda(-\mu_m + c_m) - \lambda = 0.$$

Portanto, os autovalores associados ao ponto E_2^* são:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -\mu_h, & \lambda_2 &= -(\eta_h + \mu_h), & \lambda_3 &= -\mu_h, \\ \lambda_4 &= -\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m + c_m}, & \lambda_5 &= -(\mu_m + c_m), & \lambda_6 &= -(\mu_m + c_m). \end{aligned}$$

Como os autovalores são negativos temos que o ponto de equilíbrio E_2^* é *assintoticamente estável*.

- Autovalores associados ao ponto E_3^* :

A equação característica é dada por, $p(\lambda) = \det(J(E_3^*) - \lambda I) = 0$, isto é,

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} J_{11}(E_3^*) - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{16}(E_3^*) \\ J_{21}(E_3^*) & -(\eta_h + \mu_h) - \lambda & 0 & 0 & 0 & J_{26}(E_3^*) \\ 0 & \eta_h & -\mu_h - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m + c_m} - \lambda & J_{45}(E_3^*) & J_{46}(E_3^*) \\ 0 & J_{52}(E_3^*) & 0 & \eta_A & J_{55}(E_3^*) - \lambda & 0 \\ 0 & J_{62}(E_3^*) & 0 & 0 & J_{65}(E_3^*) & -(\mu_m + c_m) - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Então,

$$p(\lambda) = (J_{11}(E_3^*) - \lambda)(-\eta_h + \mu_h) - \lambda(-\mu_h - \lambda) \left(-\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m + c_m} - \lambda \right) (J_{55}(E_3^*) - \lambda) (-\mu_m + c_m) - \lambda = 0.$$

onde,

$$\begin{aligned} J_{11}(E_3^*) &= \frac{[(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m) - \eta_A \varphi] \alpha k \mu_h B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} - (\mu_m + c_m) \mu_h^2 \varphi B \beta_{hm}}{[\mu_h B \beta_{hm} + (\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m)] (\mu_m + c_m) \varphi}, \\ J_{55}(E_3^*) &= -\frac{[(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m) - \eta_A \varphi] [\mu_h B \beta_{hm} + (\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m)] \alpha k B \beta_{mh}}{[(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m) - \eta_A \varphi] (\eta_h + \mu_h) \alpha k B \beta_{mh} - (\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m) \mu_h \varphi}. \end{aligned}$$

Portanto, os autovalores associados ao ponto E_3^* são:

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= \frac{[(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m) - \eta_A \varphi] \alpha k \mu_h B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} - (\mu_m + c_m) \mu_h^2 \varphi B \beta_{hm}}{[\mu_h B \beta_{hm} + (\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m)] (\mu_m + c_m) \varphi}, \\ \lambda_2 &= -(\eta_h + \mu_h), \\ \lambda_3 &= -\mu_h, \\ \lambda_4 &= -\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m + c_m}, \\ \lambda_5 &= -\frac{[(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m) - \eta_A \varphi] [\mu_h B \beta_{hm} + (\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m) \alpha k B \beta_{mh}]}{[(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m) - \eta_A \varphi] (\eta_h + \mu_h) \alpha k B \beta_{mh} - (\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m) \mu_h \varphi}, \\ \lambda_6 &= -(\mu_m + c_m).\end{aligned}$$

Logo, o ponto E_3^* é *assintoticamente estável* se $(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m) - \eta_A \varphi < 0$. Assim, E_3^* é estável sempre que E_2^* for biologicamente viável.

Tabela 3.2: Estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema com controle sobre os mosquitos

Ponto	Estabilidade	Justificativa
E_1^*	assintoticamente estável	$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6 < 0$.
E_2^*	assintoticamente estável	$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6 < 0$.
E_3^*	assintoticamente estável	$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6 < 0$ se $(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m) - \eta_A \varphi < 0$.

Introduz-se agora o número básico de reprodução R_0 , para este modelo.

Teorema 3.2. *Se $\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m) > 0$, ou seja, $\frac{(\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m)}{\eta_A \varphi} < 1$, então o quadrado do número básico de reprodução R_0 , associado ao sistema (3.2.5) é*

$$R_0^2 = \frac{[\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m)] \alpha k B^2 \beta_{mh} \beta_{hm}}{(\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m)^2 \varphi}.$$

Demonstração. De acordo com a Seção 2.3, apenas os compartimentos epidemiológicos que apresentam novas infecções, I_h e I_m são considerados e podem ser reescritas como

$$\frac{dx}{dt} = F - V:$$

$$F = \begin{bmatrix} B \beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} S_h \\ B \beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} S_m \end{bmatrix}, \quad V = \begin{bmatrix} (\eta_h + \mu_h) I_h \\ (\mu_m + c_m) I_m \end{bmatrix}.$$

As matrizes Jacobianas são:

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} 0 & B \beta_{mh} \frac{S_h^*}{N_h} \\ B \beta_{hm} \frac{S_m^*}{N_h} & 0 \end{bmatrix}, \quad \mathcal{V} = \begin{bmatrix} \eta_h + \mu_h & 0 \\ 0 & \mu_m + c_m \end{bmatrix}.$$

Então,

$$\mathcal{FV}^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{B\beta_{mh}S_h^*}{(\mu_m + c_m)N_h} \\ \frac{B\beta_{hm}S_m^*}{(\eta_h + \mu_h)N_h} & 0 \end{bmatrix}$$

Da Definição 2.3, R_0 é o raio espectral da matriz \mathcal{FV}^{-1} . Portanto,

$$R_0 = \left(\frac{B^2\beta_{mh}\beta_{hm}S_h^*S_m^*}{(\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m)N_h^2} \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (3.2.8)$$

O número básico de reprodução associado ao sistema (3.2.5) é obtido, substituindo o valor S_h^* e S_m^* do ponto E_2^* . ■

Observação 3.4. No Apêndice A.2 é apresentado o valor do R_0 para este modelo, com controle sobre a população dos mosquitos, considerando os valores para os parâmetros conforme a Tabela 4.1.

3.3 Modelo com Controle na População Humana

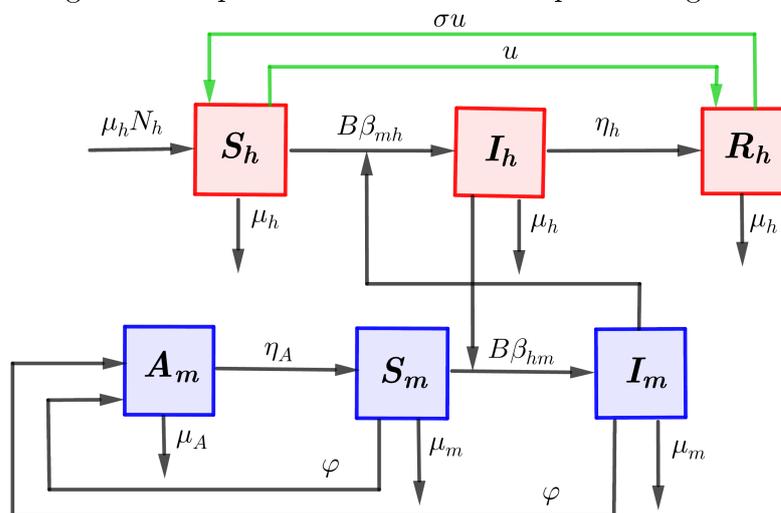
O controle na população dos mosquitos continua sendo a estratégia mais utilizada contra a dengue. Apesar deste controle integrado com a participação da comunidade, juntamente com a vigilância de doenças e inseticidas, o número de casos da dengue vem aumentando em países como: Filipinas [16], Índia [7], Brasil, México, Argentina [5]. Além disso, os níveis de resistência do *Aedes Aegypti* aos inseticidas aumentaram também.

A introdução de uma vacina na população é uma estratégia de saúde extremamente importante na prevenção de doenças, diminuindo o número de infectados, levando, eventualmente, a uma erradicação da doença. As vacinas contra a dengue estão em desenvolvimento desde a década de 1940, mas devido à apreciação limitada da carga global de doenças e aos mercados potenciais para as vacinas contra a dengue, o interesse da indústria permaneceu ao longo do século XX. No entanto, nos últimos anos o desenvolvimento de vacinas contra a dengue acelerou dramaticamente com o aumento das infecções por dengue, bem como a prevalência de todos os quatro sorotipos em circulação. O desenvolvimento mais rápido de uma vacina tornou-se uma preocupação séria.

Construir uma vacina bem sucedida para a dengue tem sido desafiador: o conhecimento da patogênese da doença é insuficiente e, além disso, a vacina deve proteger simultaneamente contra todos os sorotipos para não aumentar o nível de FHD. Atualmente a vacina disponível é a Dengvaxia[®] do Laboratório Sanofi Pasteur, que contém os sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue que foram enfraquecidos [4]. A vacina deve ser administrada apenas em indivíduos com história de infecção prévia por dengue [1].

A partir da Figura 3.1, inclui-se a vacina como uma variável de controle na população humana, conforme Figura 3.3 e obtem-se o modelo encontrado em [73].

Figura 3.3: Diagrama compartimental do modelo epidemiológico com vacinação



Fonte: Elaborada pela autora.

Da mesma forma, o modelo é descrito com um sistema de seis equações diferenciais:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_h}{dt} = \mu_h N_h - \left(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h + u \right) S_h + \sigma u R_h \\ \frac{dI_h}{dt} = B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \\ \frac{dR_h}{dt} = \eta_h I_h + u S_h - (\sigma u + \mu_h) R_h \\ \frac{dA_m}{dt} = \varphi \left(1 - \frac{A_m}{k N_h} \right) (S_m + I_m) - (\eta_A + \mu_A) A_m \\ \frac{dS_m}{dt} = \eta_A A_m - \left(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m \right) S_m \\ \frac{dI_m}{dt} = B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} S_m - \mu_m I_m \end{array} \right. \quad (3.3.9)$$

com condições iniciais

$$\begin{aligned} S_h(0) &= S_{h0}, & I_h(0) &= I_{h0}, & R_h(0) &= R_{h0}, \\ A_m(0) &= A_{m0}, & S_m(0) &= S_{m0}, & I_m(0) &= I_{m0}. \end{aligned}$$

Neste modelo, as seguintes variáveis foram incluídas:

u : representa a cobertura vacinal do suscetível, isto é, a variável de controle.

σ : nível de ineficácia da vacina, isto é, $\begin{cases} \sigma = 0 & \text{vacina perfeitamente eficaz} \\ \sigma = 1 & \text{vacina não tem efeito algum} \end{cases}$

3.3.1 Análise Qualitativa do Modelo com Controle sobre os Humanos

O modelo SIR+ASI com controle na população dos humanos (3.3.9), possui pontos de equilíbrio $E^* = (S_h^*, I_h^*, R_h^*, A_m^*, S_m^*, I_m^*)$ que satisfazem as seguintes equações:

$$\begin{cases} \mu_h N_h - \left(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h + u \right) S_h + \sigma u R_h = 0 \\ B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h = 0 \\ \eta_h I_h + u S_h - (\sigma u + \mu_h) R_h = 0 \\ \varphi \left(1 - \frac{A_m}{k N_h} \right) (S_m + I_m) - (\eta_A + \mu_A) A_m = 0 \\ \eta_A A_m - \left(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m \right) S_m = 0 \\ B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} S_m - \mu_m I_m = 0. \end{cases}$$

Após alguns cálculos, encontra-se quatro pontos de equilíbrio para o sistema (3.3.9).

O primeiro ponto de *equilíbrio livre de doença* é dado por:

$$E_1^* = \left(\frac{(\sigma u + \mu_h) N_h}{\sigma u + \mu_h + u}, 0, \frac{u N_h}{\sigma u + \mu_h + u}, 0, 0, 0 \right).$$

O segundo ponto é o *Equilíbrio Livre da Doença Biologicamente Realístico*, desde que $\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A) \mu_m > 0$, caracterizado por haver uma interação entre humanos e mosquitos sem a doença:

$$E_2^* = \left(\frac{(\sigma u + \mu_h) N_h}{\sigma u + \mu_h + u}, 0, \frac{u N_h}{\sigma u + \mu_h + u}, \frac{[\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A) \mu_m] k N_h}{\eta_A \varphi}, \frac{[\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A) \mu_m] k N_h}{\mu_m \varphi}, 0 \right).$$

E o ponto endêmico é dado por:

$$E_3^* = \left(\frac{\begin{aligned} & [(\sigma u + \mu_h) B\beta_{hm} + (\sigma u\eta_h + \mu_h)\mu_m] (\eta_h + \mu_h) \mu_m \varphi N_h \\ & [(\sigma u + \eta_h + \mu_h)(\eta_A \varphi k - (\eta_A + \mu_A)\mu_m k) B\beta_{mh} + (\eta_h + \mu_h)(\sigma u + \mu_h + u)\mu_m \varphi] B\beta_{hm}, \\ & [(\eta_A + \mu_A) \mu_m - \eta_A \varphi] (\sigma u + \mu_h) k B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} N_h + (\eta_h + \mu_h) (\sigma u + \mu_h + u) \mu_m^2 \varphi N_h \\ & [(\eta_A + \mu_A) \mu_m - \eta_A \varphi] (\sigma u + \eta_h + \mu_h) k B\beta_{mh} - (\eta_h + \mu_h) (\sigma u + \mu_h + u) \mu_m \varphi] B\beta_{hm}, \\ & [(\eta_A + \mu_A) \mu_m - \eta_A \varphi] k \eta_h B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} N_h + [(\eta_h - u) \mu_m^2 \varphi N_h + u \mu_m B\beta_{hm}] (\eta_h + \mu_h) \\ & [(\eta_A + \mu_A) \mu_m - \eta_A \varphi] (\sigma u + \eta_h + \mu_h) k B\beta_{mh} - (\eta_h + \mu_h) (\sigma u + \mu_h + u) \mu_m \varphi] B\beta_{hm}, \\ & [\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A)\mu_m] k N_h \end{aligned}}{\eta_A \varphi}, \right. \\ \frac{[\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A) \mu_m] (\sigma u + \eta_h + \mu_h) k B\beta_{mh} N_h + (\eta_h + \mu_h) (\sigma u + \mu_h + u) \mu_m \varphi N_h}{[(\sigma u + \mu_h) B\beta_{hm} + (\sigma u + \eta_h + \mu_h) \mu_m] \varphi B\beta_{mh}}, \\ \left. \frac{[\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A) \mu_m] (\sigma u + \mu_h) k B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} N_h - (\eta_h + \mu_h) (\sigma u + \mu_h + u) \mu_m^2 \varphi N_h}{[(\sigma u + \mu_h) B\beta_{hm} + (\sigma u + \eta_h + \mu_h) \mu_m] \mu_m \varphi B\beta_{mh}} \right).$$

O quarto ponto de equilíbrio não é um ponto de interesse biológico, pois possui algumas componentes negativas.

Linearizando o sistema (3.3.9), obtêm-se:

$$J = \begin{bmatrix} -\left(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h + u\right) & 0 & \sigma u & 0 & 0 & -B\beta_{mh} \frac{S_h}{N_h} \\ B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} & -(\eta_h + \mu_h) & 0 & 0 & 0 & B\beta_{mh} \frac{S_h}{N_h} \\ u & \eta_h & -(\sigma u + \mu_h) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\left(\frac{\varphi(S_m + I_m)}{kN_h} + \eta_A + \mu_A\right) & \varphi \left(1 - \frac{A_m}{kN_h}\right) & \varphi \left(1 - \frac{A_m}{kN_h}\right) \\ 0 & -B\beta_{hm} \frac{S_m}{N_h} & 0 & \eta_A & -\left(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m\right) & 0 \\ 0 & B\beta_{hm} \frac{S_m}{N_h} & 0 & 0 & B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} & -\mu_m \end{bmatrix} \quad (3.3.10)$$

Os autovalores da matriz Jacobiana (3.3.10), associados a cada ponto de equilíbrio são dados por:

- Autovalores associados ao ponto E_1^* :

A equação característica é dada por

$$p(\lambda) = \det(J(E_1^*) - \lambda I) = 0$$

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} -(\mu_h + u) - \lambda & 0 & \sigma u & 0 & 0 & J_{16}(E_1^*) \\ 0 & -(\eta_h + \mu_h) - \lambda & 0 & 0 & 0 & J_{26}(E_1^*) \\ u & \eta_h & -(\sigma u + \mu_h) - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -(\eta_A + \mu_A) - \lambda & \varphi & \varphi \\ 0 & 0 & 0 & \eta_A & -\mu_m - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_m - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Então,

$$p(\lambda) = (-(\mu_h + u) - \lambda) (-(\eta_h + \mu_h) - \lambda) (-(\sigma u + \mu_h) - \lambda) (-(\eta_A + \mu_A) - \lambda) (-\mu_m - \lambda) (-\mu_m - \lambda) = 0.$$

Portanto, os autovalores associados ao ponto E_1^* são:

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= -(\mu_h + u), & \lambda_2 &= -(\eta_h + \mu_h), & \lambda_3 &= -(\sigma u + \mu_h), \\ \lambda_4 &= -(\eta_A + \mu_A), & \lambda_5 &= -\mu_m, & \lambda_6 &= -\mu_m.\end{aligned}$$

Como os autovalores são negativos temos que o ponto de equilíbrio E_1^* é *assintoticamente estável*.

- Autovalores associados ao ponto E_2^* :

A equação característica é dada por

$$p(\lambda) = \det(J(E_2^*) - \lambda I) = 0$$

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} -(\mu_h + u) - \lambda & 0 & \sigma u & 0 & 0 & J_{16}(E_2^*) \\ 0 & -(\eta_h + \mu_h) - \lambda & 0 & 0 & 0 & J_{26}(E_2^*) \\ u & \eta_h & -(\sigma u + \mu_h) - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m} - \lambda & J_{45}(E_2^*) & J_{46}(E_2^*) \\ 0 & J_{52}(E_2^*) & 0 & \eta_A & -\mu_m - \lambda & 0 \\ 0 & J_{62}(E_2^*) & 0 & 0 & 0 & -\mu_m - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Então,

$$p(\lambda) = (-(\mu_h + u) - \lambda)(-(\eta_h + \mu_h) - \lambda)(-(\sigma u + \mu_h) - \lambda) \left(-\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m} - \lambda \right) (-\mu_m - \lambda)(-\mu_m - \lambda) = 0.$$

Portanto, os autovalores associados ao ponto E_2^* são:

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= -(\mu_h + u), & \lambda_2 &= -(\eta_h + \mu_h), & \lambda_3 &= -(\sigma u + \mu_h), \\ \lambda_4 &= -\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m}, & \lambda_5 &= -\mu_m, & \lambda_6 &= -\mu_m.\end{aligned}$$

Como os autovalores são negativos temos que o ponto de equilíbrio E_2^* é *assintoticamente estável*.

- Autovalores associados ao ponto E_3^* :

A equação característica é dada por, $p(\lambda) = \det(J(E_3^*) - \lambda I) = 0$, ou seja,

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} J_{11}(E_3^*) - \lambda & 0 & \sigma u & 0 & 0 & J_{16}(E_3^*) \\ J_{21}(E_3^*) & -(\eta_h + \mu_h) - \lambda & 0 & 0 & 0 & J_{26}(E_3^*) \\ u & \eta_h & -(\sigma u + \mu_h) - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m} - \lambda & J_{45}(E_3^*) & J_{46}(E_3^*) \\ 0 & J_{52}(E_3^*) & 0 & \eta_A & J_{55}(E_3^*) - \lambda & 0 \\ 0 & J_{62}(E_3^*) & 0 & 0 & J_{65}(E_3^*) & -\mu_m - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Então,

$$p(\lambda) = (J_{11}(E_3^*) - \lambda)(-\eta_h + \mu_h - \lambda)(-\sigma u + \mu_h - \lambda) \left(-\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m} - \lambda \right) (J_{55}(E_3^*) - \lambda)(-\mu_m - \lambda) = 0.$$

onde,

$$J_{11}(E_3^*) = \frac{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A \varphi](\sigma u + \mu_h)k B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} + [(\eta_h - u)\sigma u \mu_m - (\mu_h + u)(\sigma u + \mu_h)B\beta_{hm}]\mu_m \varphi}{[(\sigma u + \mu_h)B\beta_{hm} + (\sigma u + \eta_h + \mu_h)\mu_m]\mu_m \varphi},$$

$$J_{55}(E_3^*) = -\frac{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m k - \eta_A \varphi k][(\sigma u + \mu_h)B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} + (\sigma u + \eta_h + \mu_h)\mu_m B\beta_{mh}]}{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m k - \eta_A \varphi k](\sigma u + \eta_h + \mu_h)B\beta_{mh} - (\eta_h + \mu_h)(\sigma u + \mu_h + u)\mu_m \varphi}.$$

Portanto, os autovalores associados ao ponto E_3^* são:

$$\lambda_1 = \frac{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A \varphi](\sigma u + \mu_h)k B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} + [(\eta_h - u)\sigma u \mu_m - (\mu_h + u)(\sigma u + \mu_h)B\beta_{hm}]\mu_m \varphi}{[(\sigma u + \mu_h)B\beta_{hm} + (\sigma u + \eta_h + \mu_h)\mu_m]\mu_m \varphi},$$

$$\lambda_2 = -(\eta_h + \mu_h),$$

$$\lambda_3 = -(\sigma u + \mu_h),$$

$$\lambda_4 = -\frac{\eta_A \varphi}{\mu_m},$$

$$\lambda_5 = -\frac{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m k - \eta_A \varphi k][(\sigma u + \mu_h)B^2 \beta_{mh} \beta_{hm} + (\sigma u + \eta_h + \mu_h)\mu_m B\beta_{mh}]}{[(\eta_A + \mu_A)\mu_m k - \eta_A \varphi k](\sigma u + \eta_h + \mu_h)B\beta_{mh} - (\eta_h + \mu_h)(\sigma u + \mu_h + u)\mu_m \varphi},$$

$$\lambda_6 = -\mu_m.$$

Se $(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A \varphi < 0$ então E_3^* é *assintoticamente estável*, pois os autovalores serão todos negativos. De forma similar ao modelo sem controle, podemos concluir que o ponto E_3^* é estável desde que E_2^* tenha sentido biológico.

Tabela 3.3: Estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema com controle sobre os humanos

Ponto	Estabilidade	Justificativa
E_1^*	assintoticamente estável	$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6 < 0$.
E_2^*	assintoticamente estável	$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6 < 0$.
E_3^*	assintoticamente estável	$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6 < 0$ se $(\eta_A + \mu_A)\mu_m - \eta_A \varphi < 0$.

Teorema 3.3. Se $\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A)\mu_m > 0$, ou equivalentemente, $\frac{(\eta_A + \mu_A)\mu_m}{\eta_A \varphi} < 1$ então o quadrado do número básico de reprodução R_0 , associado ao sistema (3.3.9) é

$$R_0^2 = \frac{[\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A)\mu_m](\sigma u + \mu_h)k B^2 \beta_{mh} \beta_{hm}}{(\eta_h + \mu_h)(\sigma u + \mu_h + u)\mu_m^2 \varphi}.$$

Demonstração. Os compartimentos que apresentam novas infecções do sistema (3.3.9) são iguais aos compartimentos do sistema (3.1.1), então o número básico de reprodução associado a (3.3.9) é obtido, substituindo o valor S_h^* e S_m^* do ponto E_2^* na equação (3.1.4)

■

Observação 3.5. No Apêndice A.3 é obtido o valor do R_0 para este modelo, com controle sobre a população dos humanos, conforme valores dos parâmetros descritos na Tabela 4.1.

3.3.2 Controle Ótimo do Modelo com uma Variável de Controle

Conforme introduzido na Seção 2.4, queremos encontrar o controle ótimo, $u^*(t)$ com $t \in [0, t_F]$, que minimiza o seguinte funcional, encontrado em [74]:

$$J(I_h(t), u(t)) = \int_0^{t_F} [\gamma_I I_h^2(t) + \gamma_V u^2(t)] dt \quad (3.3.11)$$

onde, γ_I e γ_V representam o peso dos custos de tratamento de infectados e custos de vacinação, respectivamente.

O funcional (3.3.11) está sujeito ao modelo epidemiológico com vacinação,

$$\begin{cases} \frac{dS_h}{dt} = \mu_h N_h - \left(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h + u \right) S_h + \sigma u R_h \\ \frac{dI_h}{dt} = B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \\ \frac{dR_h}{dt} = \eta_h I_h + u S_h - (\sigma u + \mu_h) R_h \\ \frac{dA_m}{dt} = \varphi \left(1 - \frac{A_m}{kN_h} \right) (S_m + I_m) - (\eta_A + \mu_A) A_m \\ \frac{dS_m}{dt} = \eta_A A_m - \left(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m \right) S_m \\ \frac{dI_m}{dt} = B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} S_m - \mu_m I_m \end{cases}$$

Sejam $\lambda_i(t)$ com $i = 1, \dots, 6$, as variáveis adjuntas. Então, o Hamiltoniano para o problema é dado por:

$$H = \lambda_1 \frac{dS_h}{dt} + \lambda_2 \frac{dI_h}{dt} + \lambda_3 \frac{dR_h}{dt} + \lambda_4 \frac{dA_m}{dt} + \lambda_5 \frac{dS_m}{dt} + \lambda_6 \frac{dI_m}{dt} + \gamma_I I_h^2 + \gamma_V u^2,$$

isto é,

$$\begin{aligned} H(S_h, I_h, R_h, A_m, S_m, I_m, \lambda, u) = & \lambda_1 \left[\mu_h N_h - \left(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h + u \right) S_h + \sigma u R_h \right] + \\ & + \lambda_2 \left[B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \right] + \lambda_3 \left[\eta_h I_h + u S_h - (\sigma u + \mu_h) R_h \right] + \\ & + \lambda_4 \left[\varphi \left(1 - \frac{A_m}{kN_h} \right) (S_m + I_m) - (\eta_A + \mu_A) A_m \right] + \lambda_5 \left[\eta_A A_m - \left(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m \right) S_m \right] + \\ & + \lambda_6 \left[B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} S_m - \mu_m I_m \right] + \gamma_I I_h^2 + \gamma_V u^2. \end{aligned} \quad (3.3.12)$$

Pelo Teorema 2.1, o controle ótimo u^* deve ser aquele que minimiza, a cada instante t , o Hamiltoniano (3.3.12), ou seja,

$$H(x^*(t), u^*(t), \lambda(t)) = \min_{u \in [0,1]} H(x(t), u(t), \lambda(t)).$$

onde, $x(t) = (x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t), x_5(t), x_6(t)) \equiv (S_h, I_h, R_h, A_m, S_m, I_m)$.

Da condição de otimalidade, $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$, temos

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u} &= -\lambda_1 S_h + \lambda_1 \sigma R_h + \lambda_3 S_h - \lambda_3 \sigma R_h + 2\gamma_V u = 0 \\ &\Rightarrow (\lambda_3 - \lambda_1)(S_h - \sigma R_h) = -2\gamma_V u \\ &\Rightarrow u(t) = \frac{(\lambda_1 - \lambda_3)(S_h - \sigma R_h)}{2\gamma_V} \end{aligned} \quad (3.3.13)$$

As equações adjuntas são dadas por $\lambda'_i(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_i}$. Substituindo (3.3.13) nas equações de estado e adjuntas, obtêm-se nosso sistema de otimização:

Equações de estado:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dS_h}{dt} &= \mu_h N_h - \left(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h \right) S_h - \frac{(\lambda_1 - \lambda_3)(S_h - \sigma R_h)^2}{2\gamma_V} \\ \frac{dI_h}{dt} &= B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \\ \frac{dR_h}{dt} &= \eta_h I_h - \mu_h R_h + \frac{(\lambda_1 - \lambda_3)(S_h - \sigma R_h)^2}{2\gamma_V} \\ \frac{dA_m}{dt} &= \varphi \left(1 - \frac{A_m}{kN_h} \right) (S_m + I_m) - (\eta_A + \mu_A) A_m \\ \frac{dS_m}{dt} &= \eta_A A_m - \left(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m \right) S_m \\ \frac{dI_m}{dt} &= B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} S_m - \mu_m I_m \end{aligned} \right. \quad (3.3.14)$$

sujeito às condições iniciais

$$\begin{aligned} S_h(0) &= S_{h0}, & I_h(0) &= I_{h0}, & R_h(0) &= R_{h0}, \\ A_m(0) &= A_{m0}, & S_m(0) &= S_{m0}, & I_m(0) &= I_{m0}. \end{aligned}$$

E equações adjuntas:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\lambda_1}{dt} = (\lambda_1 - \lambda_2)B\beta_{mh}\frac{I_m}{N_h} + \lambda_1\mu_h + \frac{(\lambda_1 - \lambda_3)^2(S_h - \sigma R_h)}{2\gamma_V} \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = (\lambda_5 - \lambda_6)B\beta_{hm}\frac{S_m}{N_h} + \lambda_2(\eta_h + \mu_h) - \lambda_3\eta_h - 2\gamma_I I_h \\ \frac{d\lambda_3}{dt} = \lambda_3\mu_h - \frac{(\lambda_1 - \lambda_3)^2(S_h - \sigma R_h)\sigma}{2\gamma_V} \\ \frac{d\lambda_4}{dt} = \lambda_4 \left(\frac{\varphi(S_m + I_m)}{kN_h} + \eta_A + \mu_A \right) - \lambda_5\eta_A \\ \frac{d\lambda_5}{dt} = (\lambda_5 - \lambda_6)B\beta_{hm}\frac{I_h}{N_h} - \lambda_4\varphi \left(1 - \frac{A_m}{kN_h} \right) + \lambda_5\mu_m \\ \frac{d\lambda_6}{dt} = (\lambda_1 - \lambda_2)B\beta_{mh}\frac{S_h}{N_h} - \lambda_4\varphi \left(1 - \frac{A_m}{kN_h} \right) + \lambda_6\mu_m. \end{array} \right. \quad (3.3.15)$$

sujeito às condições de transversalidade

$$\begin{aligned} \lambda_1(t_F) = 0, \quad \lambda_2(t_F) = 0, \quad \lambda_3(t_F) = 0, \\ \lambda_4(t_F) = 0, \quad \lambda_5(t_F) = 0, \quad \lambda_6(t_F) = 0. \end{aligned}$$

Resolvendo as equações de estado (3.3.14) adiante no tempo e as equações adjuntas (3.3.15) para trás no tempo, podemos encontrar o valor do controle ótimo u^* dado por:

$$u^*(t) = \min \left\{ 1, \max \left\{ 0, \frac{(\lambda_1 - \lambda_3)(S_h - \sigma R_h)}{2\gamma_V} \right\} \right\}.$$

Para resolver este problema utilizou-se um método indireto, chamado Método de Varredura para Frente e para Trás (Backward-Forward Sweep Method), implementado no MATLAB. Para mais detalhes, consultar o Apêndice C.

3.4 Modelo com Controle na População dos Mosquitos e Humana

Observe que em um modelo mais geral, pode-se considerar o controle simultâneo das populações de mosquitos e de humanos. Da mesma forma, o modelo é descrito com um sistema de seis equações diferenciais:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_h}{dt} = \mu_h N_h - \left(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h + u \right) S_h + \sigma u R_h \\ \frac{dI_h}{dt} = B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \\ \frac{dR_h}{dt} = \eta_h I_h + u S_h - (\sigma u + \mu_h) R_h \\ \frac{dA_m}{dt} = \varphi \left(1 - \frac{A_m}{\alpha k N_h} \right) (S_m + I_m) - (\eta_A + \mu_A + c_A) A_m \\ \frac{dS_m}{dt} = \eta_A A_m - \left(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m + c_m \right) S_m \\ \frac{dI_m}{dt} = B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} S_m - (\mu_m + c_m) I_m \end{array} \right. \quad (3.4.16)$$

com condições iniciais

$$\begin{aligned} S_h(0) &= S_{h0}, & I_h(0) &= I_{h0}, & R_h(0) &= R_{h0}, \\ A_m(0) &= A_{m0}, & S_m(0) &= S_{m0}, & I_m(0) &= I_{m0}. \end{aligned}$$

Com base neste sistema (3.4.16) pode-se aplicar a teoria de controle ótimo para várias variáveis de controle, apresentado na Subseção 2.4.2.

3.4.1 Controle Ótimo do Modelo com Várias Variáveis de Controle

Pretende-se encontrar os controles ótimos $u^*(t)$, $c_A^*(t)$ e $c_m^*(t)$, que minimizam o seguinte funcional:

$$J(I_h(t), u(t), c_A(t), c_m(t)) = \int_0^{t_F} [\gamma_I I_h^2(t) + \gamma_V u^2(t) + \gamma_A c_A^2(t) + \gamma_M c_m^2(t)] dt \quad (3.4.17)$$

onde, além dos pesos γ_I e γ_V (definidos na Subseção 3.3.2), temos γ_A e γ_M representando os pesos dos custos de larvicida e adulticida, respectivamente.

Note que, se em particular considerarmos $\gamma_A = \gamma_M = 0$, teremos o funcional apresentado na Subseção 3.3.2.

O funcional (3.4.17) está sujeito ao sistema (3.4.16).

Desta forma, o Hamiltoniano para o problema é dado por:

$$H = \lambda_1 \frac{dS_h}{dt} + \lambda_2 \frac{dI_h}{dt} + \lambda_3 \frac{dR_h}{dt} + \lambda_4 \frac{dA_m}{dt} + \lambda_5 \frac{dS_m}{dt} + \lambda_6 \frac{dI_m}{dt} + \gamma_I I_h^2(t) + \gamma_V u^2(t) + \gamma_A c_A^2(t) + \gamma_M c_m^2(t),$$

isto é,

$$\begin{aligned}
H(S_h, I_h, R_h, A_m, S_m, I_m, \lambda, u, c_A, c_m) = & \lambda_1 \left[\mu_h N_h - \left(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h + u \right) S_h + \sigma u R_h \right] + \\
& + \lambda_2 \left[B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \right] + \lambda_3 [\eta_h I_h + u S_h - (\sigma u + \mu_h) R_h] + \\
& + \lambda_4 \left[\varphi \left(1 - \frac{A_m}{\alpha k N_h} \right) (S_m + I_m) - (\eta_A + \mu_A + c_A) A_m \right] + \\
& + \lambda_5 \left[\eta_A A_m - \left(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m + c_m \right) S_m \right] + \\
& + \lambda_6 \left[B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} S_m - (\mu_m + c_m) I_m \right] + \gamma_I I_h^2 + \gamma_V u^2 + \gamma_A c_A^2 + \gamma_M c_m^2.
\end{aligned} \tag{3.4.18}$$

Da condição de otimalidade, temos:

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0 \Rightarrow u(t) = \frac{(\lambda_1 - \lambda_3)(S_h - \sigma R_h)}{2\gamma_V}$$

E de forma similar, para as demais variáveis de controle temos:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial H}{\partial c_A} = 0 & \Rightarrow -\lambda_4 A_m + 2\gamma_A c_A = 0 \\
& \Rightarrow c_A(t) = \frac{\lambda_4 A_m}{2\gamma_A}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial H}{\partial c_m} = 0 & \Rightarrow -\lambda_5 S_m - \lambda_6 I_m + 2\gamma_M c_m = 0 \\
& \Rightarrow c_m(t) = \frac{\lambda_5 S_m + \lambda_6 I_m}{2\gamma_M}
\end{aligned}$$

Assim, pelo Teorema 2.1 os controles ótimos u^* , c_A^* , c_m^* , que minimizam o Hamiltoniano dado em (3.4.18), são:

$$u^*(t) = \min \left\{ 1, \max \left\{ 0, \frac{(\lambda_1 - \lambda_3)(S_h - \sigma R_h)}{2\gamma_V} \right\} \right\} \tag{3.4.19}$$

$$c_A^*(t) = \min \left\{ 1, \max \left\{ 0, \frac{\lambda_4 A_m}{2\gamma_A} \right\} \right\} \tag{3.4.20}$$

$$c_m^*(t) = \min \left\{ 1, \max \left\{ 0, \frac{\lambda_5 S_m + \lambda_6 I_m}{2\gamma_M} \right\} \right\} \tag{3.4.21}$$

Substituindo os controles ótimos nas equações de estado e adjuntas, obtêm-se nosso sistema de otimização:

Equações de estado:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_h}{dt} = \mu_h N_h - \left(B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \mu_h \right) S_h - \frac{(\lambda_1 - \lambda_3)(S_h - \sigma R_h)^2}{2\gamma_V} \\ \frac{dI_h}{dt} = B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} S_h - (\eta_h + \mu_h) I_h \\ \frac{dR_h}{dt} = \eta_h I_h - \mu_h R_h + \frac{(\lambda_1 - \lambda_3)(S_h - \sigma R_h)^2}{2\gamma_V} \\ \frac{dA_m}{dt} = \varphi \left(1 - \frac{A_m}{\alpha k N_h} \right) (S_m + I_m) - (\eta_A + \mu_A) A_m - \frac{\lambda_4 A_m^2}{2\gamma_A} \\ \frac{dS_m}{dt} = \eta_A A_m - \left(B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} + \mu_m \right) S_m - \frac{(\lambda_5 S_m + \lambda_6 I_m) S_m}{2\gamma_M} \\ \frac{dI_m}{dt} = B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} S_m - \mu_m I_m - \frac{(\lambda_5 S_m + \lambda_6 I_m) I_m}{2\gamma_M} \end{array} \right. \quad (3.4.22)$$

sujeito às condições iniciais

$$\begin{aligned} S_h(0) &= S_{h0}, & I_h(0) &= I_{h0}, & R_h(0) &= R_{h0}, \\ A_m(0) &= A_{m0}, & S_m(0) &= S_{m0}, & I_m(0) &= I_{m0}. \end{aligned}$$

E equações adjuntas:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\lambda_1}{dt} = (\lambda_1 - \lambda_2) B\beta_{mh} \frac{I_m}{N_h} + \lambda_1 \mu_h + \frac{(\lambda_1 - \lambda_3)^2 (S_h - \sigma R_h)}{2\gamma_V} \\ \frac{d\lambda_2}{dt} = (\lambda_5 - \lambda_6) B\beta_{hm} \frac{S_m}{N_h} + \lambda_2 (\eta_h + \mu_h) - \lambda_3 \eta_h - 2\gamma_I I_h \\ \frac{d\lambda_3}{dt} = \lambda_3 \mu_h - \frac{(\lambda_1 - \lambda_3)^2 (S_h - \sigma R_h) \sigma}{2\gamma_V} \\ \frac{d\lambda_4}{dt} = \lambda_4 \left(\frac{\varphi (S_m + I_m)}{\alpha k N_h} + \eta_A + \mu_A \right) - \lambda_5 \eta_A + \frac{\lambda_4^2 A_m}{2\gamma_A} \\ \frac{d\lambda_5}{dt} = (\lambda_5 - \lambda_6) B\beta_{hm} \frac{I_h}{N_h} - \lambda_4 \varphi \left(1 - \frac{A_m}{\alpha k N_h} \right) + \lambda_5 \mu_m + \frac{\lambda_5^2 S_m + \lambda_5 \lambda_6 I_m}{2\gamma_M} \\ \frac{d\lambda_6}{dt} = (\lambda_1 - \lambda_2) B\beta_{mh} \frac{S_h}{N_h} - \lambda_4 \varphi \left(1 - \frac{A_m}{\alpha k N_h} \right) + \lambda_6 \mu_m + \frac{\lambda_6 \lambda_5 S_m + \lambda_6^2 I_m}{2\gamma_M}. \end{array} \right. \quad (3.4.23)$$

sujeito às condições de transversalidade

$$\begin{aligned} \lambda_1(t_F) &= 0, & \lambda_2(t_F) &= 0, & \lambda_3(t_F) &= 0, \\ \lambda_4(t_F) &= 0, & \lambda_5(t_F) &= 0, & \lambda_6(t_F) &= 0. \end{aligned}$$

Finalmente, resolvendo as equações de estado (3.4.22) adiante no tempo e as equações adjuntas (3.4.23) para trás no tempo, podemos encontrar o valores para os controles ótimos u^* , c_A^* e c_m^* dados em (3.4.19), (3.4.20) e (3.4.21), respectivamente.

Capítulo 4

Simulação Numérica e Discussão

Com base nos modelos apresentados no capítulo anterior, foram feitas algumas simulações. Todo cálculo computacional considerou um ano para o intervalo de tempo, isto é, $t_F = 365$ dias, porém algumas figuras mostram gráficos em janelas convenientes, a fim de fornecer uma melhor análise. Os parâmetros necessários para descrever completamente o modelo epidemiológico SIR+ASI e demais modelos decorrentes, foram retirados de [74], e são apresentados na Tabela 4.1.

Na geração dos resultados foi utilizado um notebook LG com processador Intel Pentium, memória 4GB RAM e disco rígido de 500 GB. Os métodos foram implementados na linguagem computacional MATLAB, e as simulações onde utilizou-se a função *ode45* o critério de parada considerado, foi uma tolerância absoluta de 10^{-8} . Em particular, para resolver os sistemas envolvendo o Princípio do Máximo de Pontryaguin foi utilizado o Backward-Forward Sweep Method, pertencente à família de métodos indiretos para resolver numericamente sistemas dinâmicos, a tolerância considerada neste método foi de 10^{-6} . Para mais detalhes, consultar o Apêndice C desta dissertação.

Tabela 4.1: Parâmetros do Modelo Epidemiológico SIR+ASI

Descrição	Valor Usado
N_h : população humana	480.000
N_m : população dos mosquitos	$6 * 480.000$
μ_h : taxa de mortalidade natural para humanos	$\frac{1}{71*365}$
μ_A : mortalidade natural de mosquitos (fase aquática)	$\frac{1}{4}$
μ_m : mortalidade natural de mosquitos (fase adulta)	$\frac{1}{10}$
η_h : taxa de recuperação de humanos	$\frac{1}{3}$
η_A : taxa de maturação das larvas	0.08
β_{hm} : probabilidade de transmissão de I_h para mosquito	0.375
β_{mh} : probabilidade de transmissão de I_m para humano	0.375
B : média de mordida do mosquito	0.8
φ : número de ovos em cada depósito	6
k : número de larvas por humano	3
m : número de mosquitos fêmeas por humano	6
c_A : proporção de larvicida	[0, 1]
c_m : proporção de adulticida	[0, 1]
α : proporção de controle mecânico	(0, 1]
σ : nível de ineficácia da vacina	[0, 1]
γ_I : peso do custo do tratamento de infectados	[0, 1]
γ_V : peso do custo de vacinação	[0, 1]
γ_A : peso do custo da larvicida	[0, 1]
γ_M : peso do custo do adulticida	[0, 1]

Além dos valores dos parâmetros, correspondentes ao cenário epidêmico do modelo epidemiológico SIR+ASI, apresenta-se as condições iniciais usadas nas simulações:

$$S_h(0) = 479990, \quad I_h(0) = 10, \quad R_h(0) = 0,$$

$$A_m(0) = k * 480000, \quad S_m(0) = m * 480000, \quad I_m(0) = 0.$$

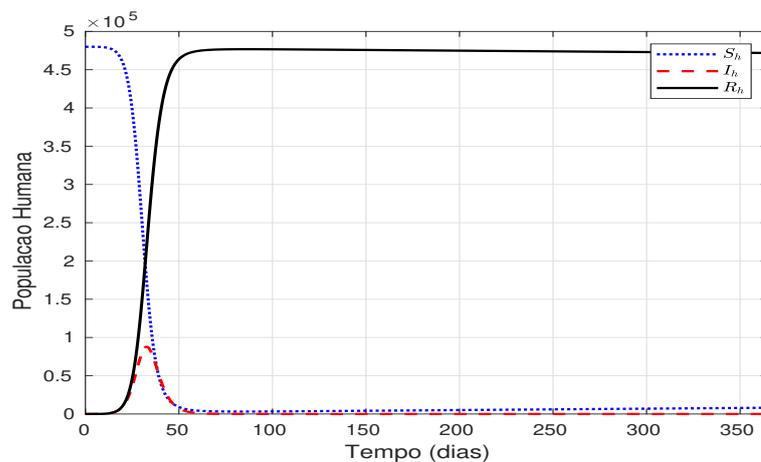
4.1 Modelo sem controle

Na Seção 3.1 apresentamos o modelo SIR+ASI (3.1.1), onde não consideramos nenhuma estratégia de controle para reduzir o número de pessoas infectadas. Os valores dos parâmetros considerados neste modelo, são fornecidos na Tabela 4.1. A fim de validar

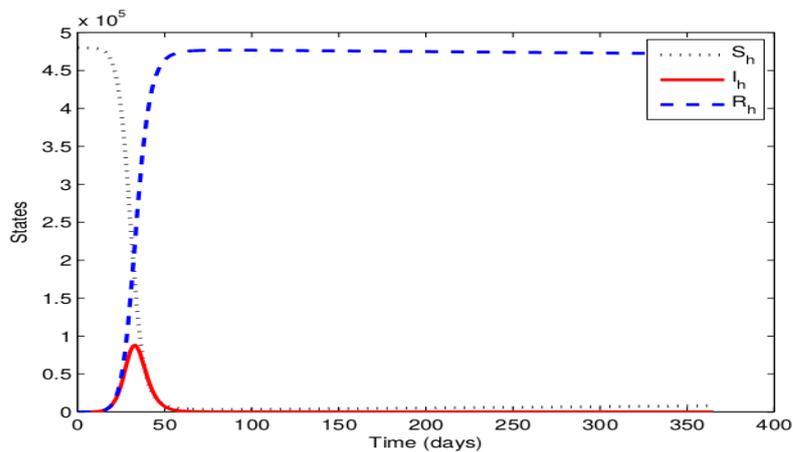
o algoritmo desenvolvido, é feita uma comparação com os resultados obtidos na literatura [70].

As Figuras 4.1 e 4.2 descrevem o comportamento da população humana e de mosquito na ausência de qualquer medida de controle, respectivamente. Nesse cenário epidêmico, o número de infecções humanas tem um pico entre os dias 30 e 40. A infecção dos mosquitos teve um atraso quando comparado aos humanos.

Figura 4.1: População humana sem controle.

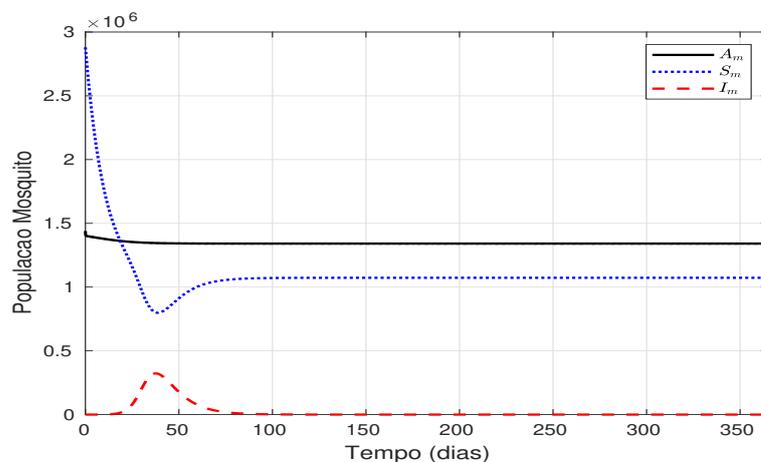


(a) Simulação feita pela autora.

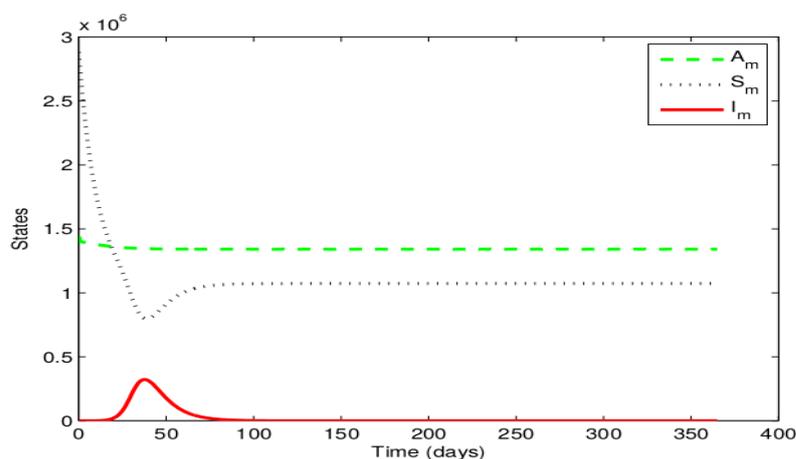


(b) Simulação da literatura [70].

Figura 4.2: População dos mosquitos sem controle.



(a) Simulação feita pela autora.



(b) Simulação da literatura [70].

4.2 Modelo com controle nos mosquitos

Para o modelo epidemiológico compartimental referente ao controle na população de mosquitos, sistema (3.2.5), foram feitas simulações baseadas em campanhas de limpeza para remover os locais de reprodução do mosquito e também simulações na aplicação de inseticidas (larvicida e adulticida). Nesta Seção também estamos interessados em validar o algoritmo desenvolvido na linguagem MATLAB, através da comparação com os resultados encontrados em [70].

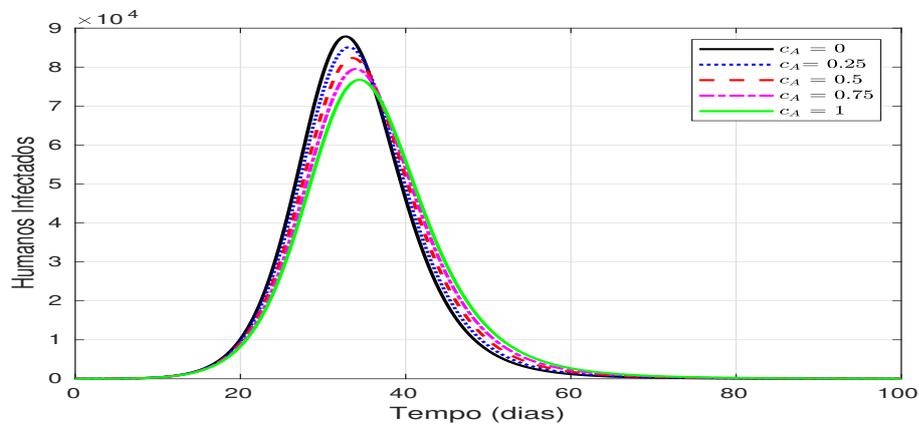
A seguir, apresentamos um conjunto de simulações usando as diferentes medidas de controle na população dos mosquitos. Nas Figuras 4.3 e 4.4, os gráficos representam o comportamento dos humanos e mosquitos infectados, aplicando diferentes proporções de

larvicida, c_A . O mesmo é feito nas Figuras 4.5-4.6 e 4.7-4.8, com os controles c_m e α , respectivamente.

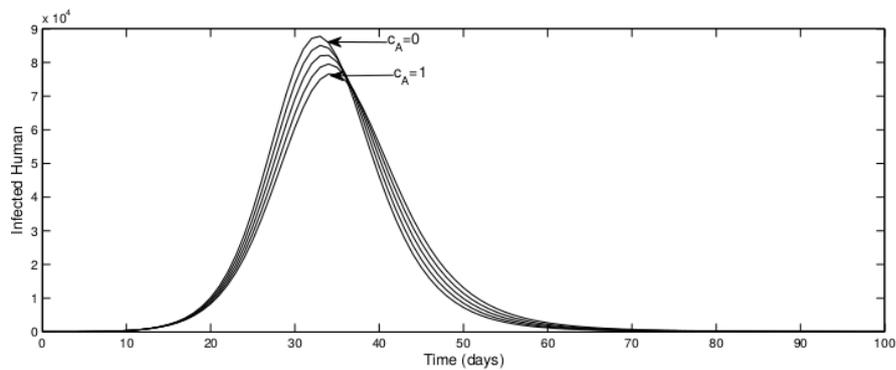
A medida em que aumenta os níveis de campanhas educativas de prevenção $1 - \alpha = (0\%, 25\%, 50\%, 75\%, 99\%)$, observa-se na Figuras 4.7 e 4.8 uma diminuição considerável de mosquitos e pessoas infectadas.

Para as simulações abaixo é possível comparar os resultados obtidos com os resultados da literatura [70].

Figura 4.3: Humanos infectados com diferentes proporções de larvicida.

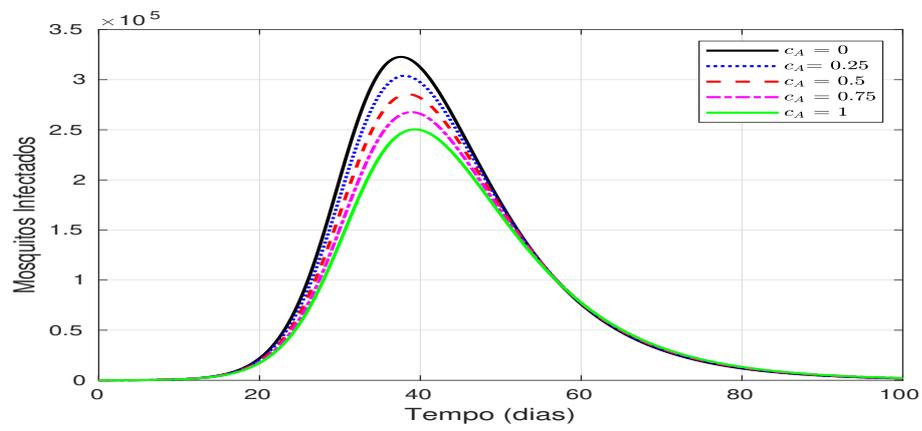


(a) Simulação feita pela autora.

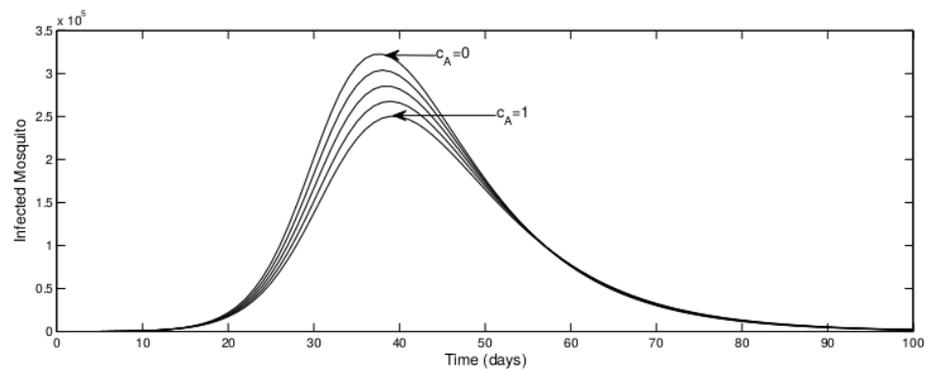


(b) Simulação da literatura [70].

Figura 4.4: Mosquitos infectados com diferentes proporções de larvicida.

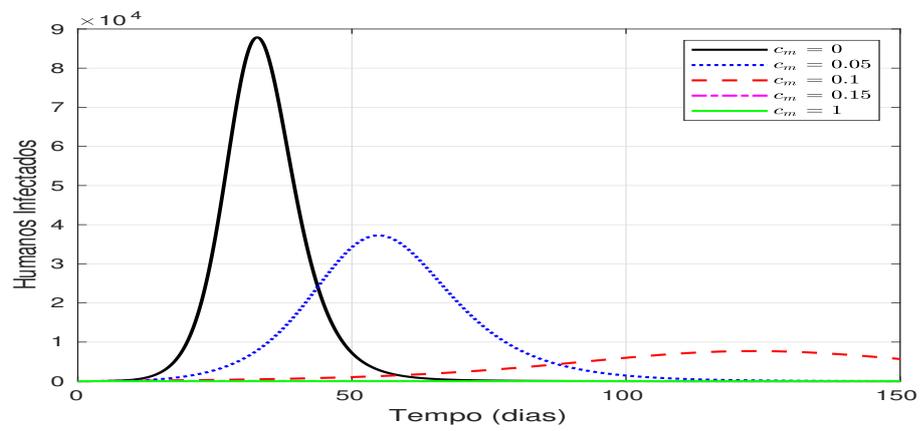


(a) Simulação feita pela autora.

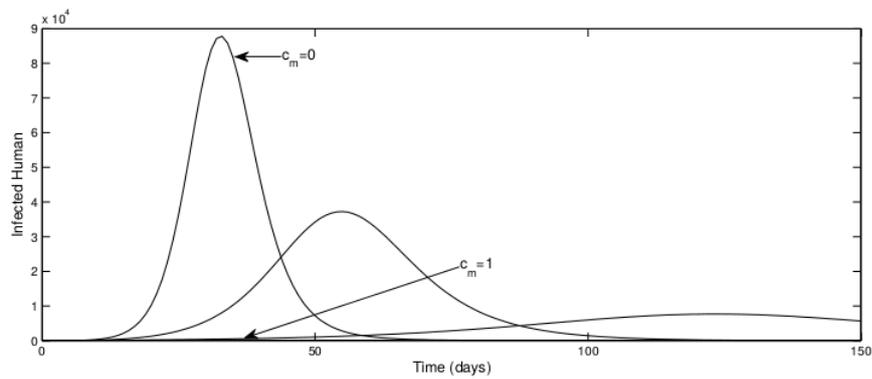


(b) Simulação da literatura [70].

Figura 4.5: Humanos infectados com diferentes proporções de adulticida.

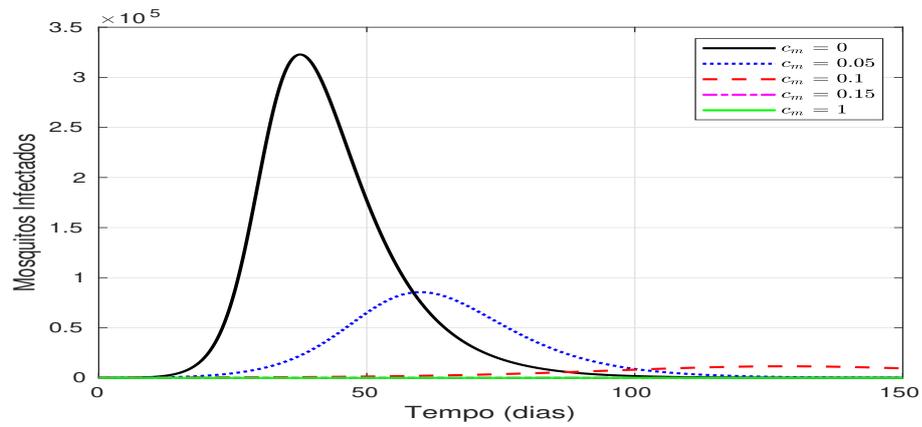


(a) Simulação feita pela autora.

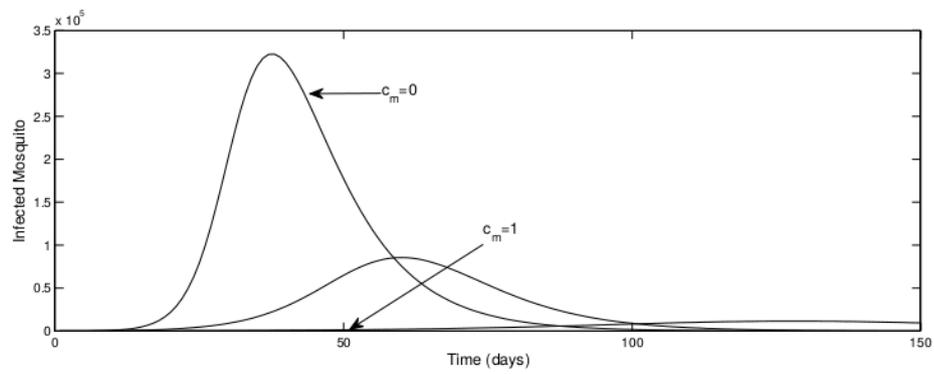


(b) Simulação da literatura [70].

Figura 4.6: Mosquitos infectados com diferentes proporções de adulticida.

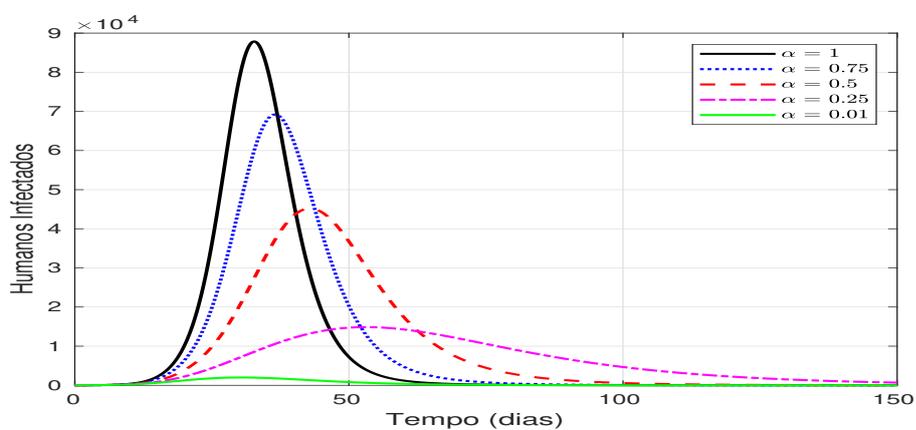


(a) Simulação feita pela autora.

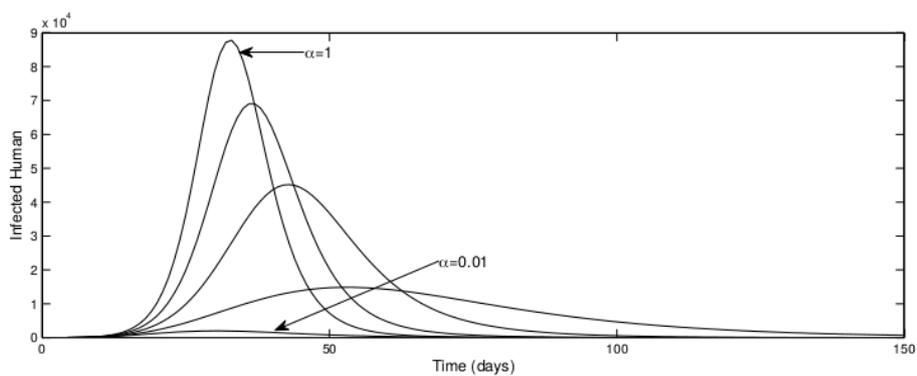


(b) Simulação da literatura [70].

Figura 4.7: Humanos infectados com diferentes proporções de controle mecânico (campanhas educativas de prevenção).

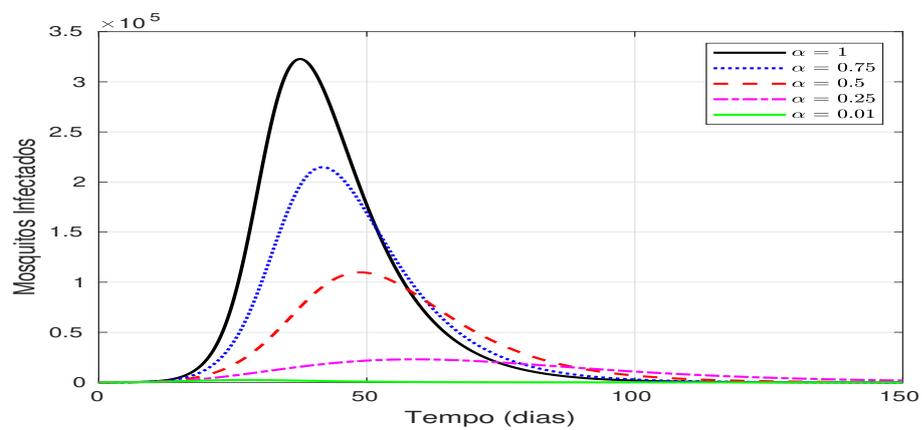


(a) Simulação feita pela autora.

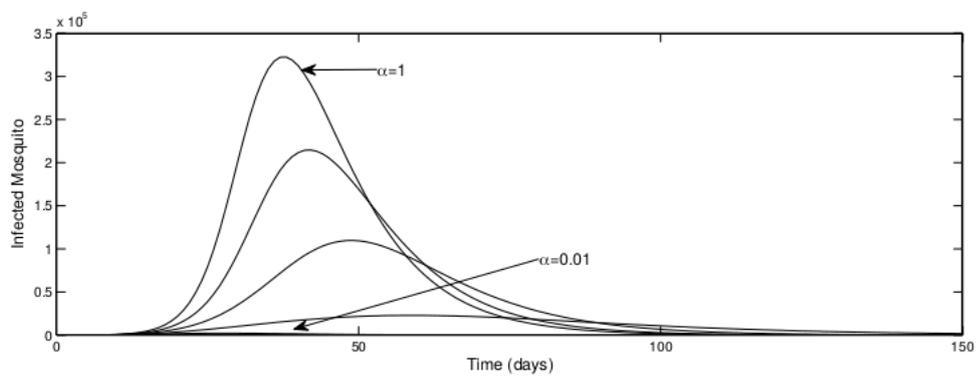


(b) Simulação da literatura [70].

Figura 4.8: Mosquitos infectados com diferentes proporções de controle mecânico (campanhas educativas de prevenção).



(a) Simulação feita pela autora.

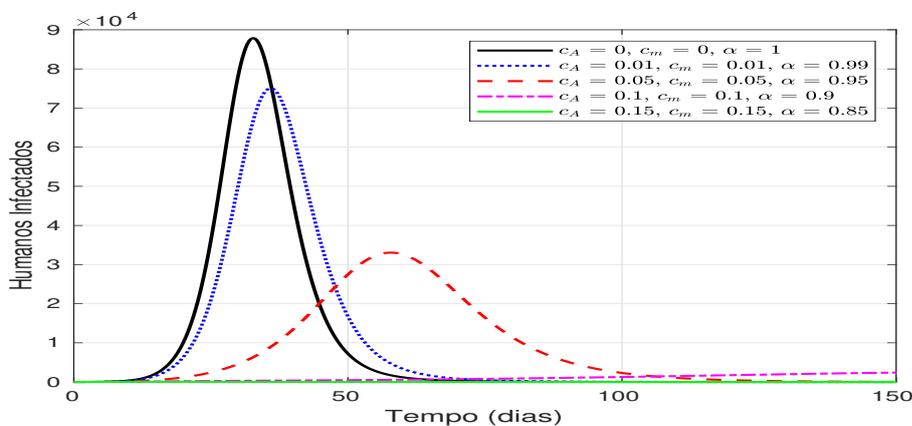


(b) Simulação da literatura [70].

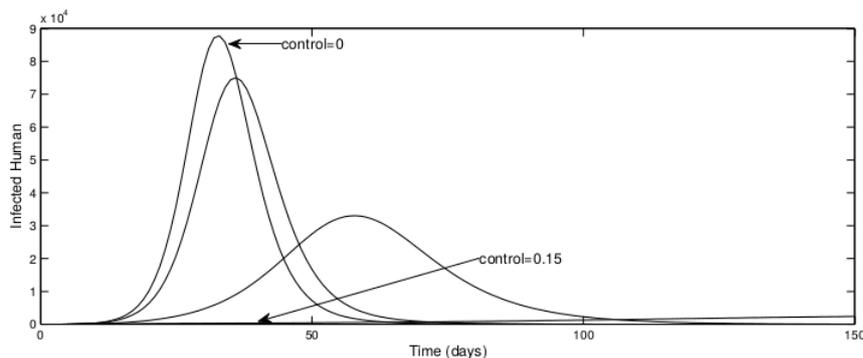
Observa-se que mesmo usando uma pequena quantidade de cada controle continuamente, o número de pessoas infectadas diminui drasticamente, como mostram as Figuras 4.5-4.6. Em alguns casos, apesar de todos os gráficos exibirem cinco simulações, algumas curvas são tão próximas de zero que é difícil diferenciá-las.

As Figuras 4.9 e 4.10 mostram várias simulações usando os três controles em diferentes proporções, simultaneamente. Observa-se que apenas 10% de cada controle aplicado continuamente, é suficiente para que o número de humanos e mosquitos infectados permaneça próximo de zero.

Figura 4.9: Humanos infectados com diferentes controles.

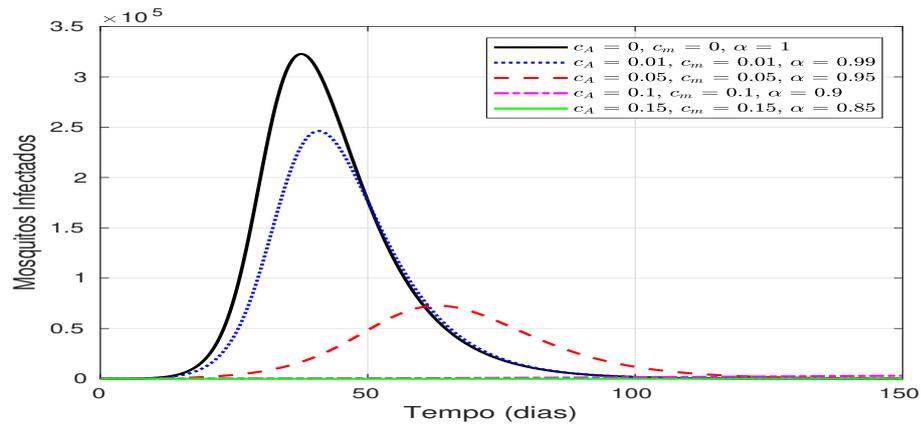


(a) Simulação feita pela autora.

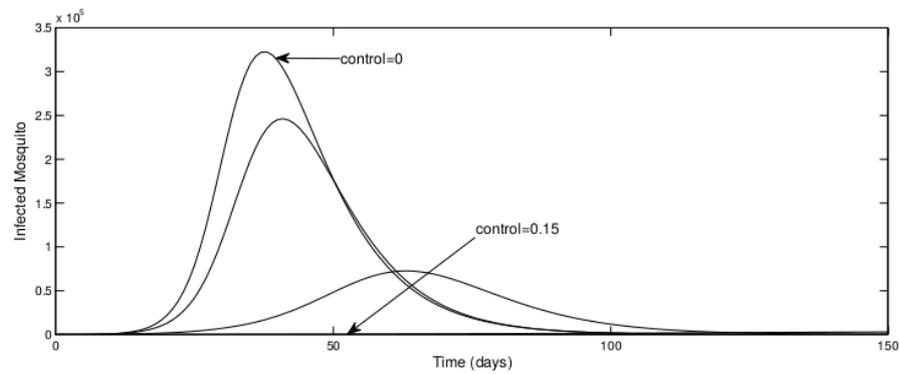


(b) Simulação da literatura [70].

Figura 4.10: Mosquitos infectados com diferentes controles.

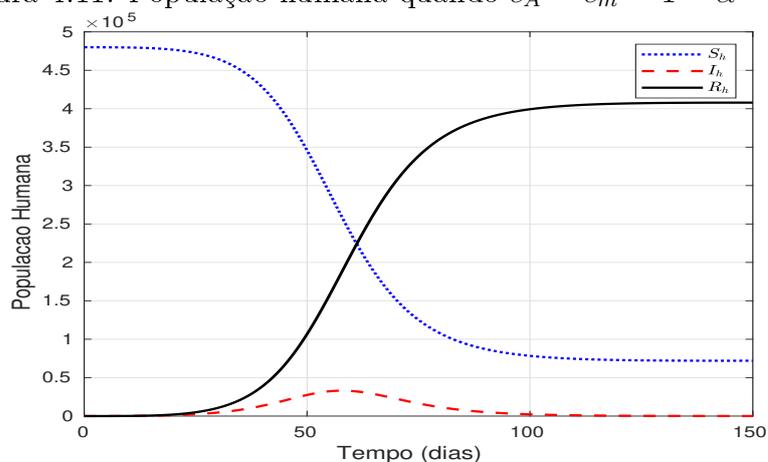
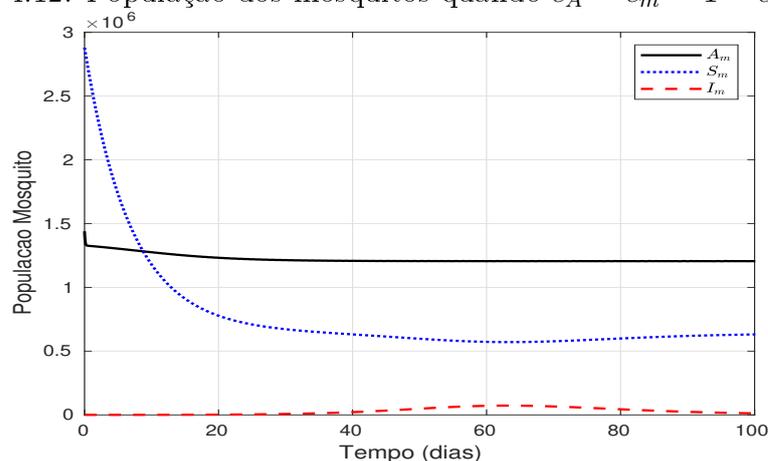


(a) Simulação feita pela autora.



(b) Simulação da literatura [70].

Com base nas simulações das Figuras 4.9 e 4.10, basta aplicar 5% de cada controle para obter uma redução expressiva no número de humanos e mosquitos infectados. Portanto, fixa-se os valores dos controles em 5%, isto é, $c_A = c_m = 1 - \alpha = 0.05$ e os aplica simultaneamente para obter o comportamento das populações de humanos e mosquitos, Figuras 4.11 e 4.12.

Figura 4.11: População humana quando $c_A = c_m = 1 - \alpha = 0.05$.Figura 4.12: População dos mosquitos quando $c_A = c_m = 1 - \alpha = 0.05$.

Com base nas simulações obtidas, observa-se que o adulticida, foi o controle mais eficaz uma vez que, com uma baixa porcentagem de inseticida o número de humanos infectados foi menor. No entanto, apostar apenas no adulticida é uma decisão arriscada. Em alguns países, o uso prolongado de adulticidas tem aumentado a capacidade de tolerância do mosquito ao produto ou até mesmo se tornam completamente resistentes.

4.3 Modelo com controle nos humanos

Conforme introduzido na Seção 3.3, uma outra maneira de tentar reduzir o número de humanos infectados pela dengue, consiste na introdução de uma vacina como uma variável de controle na população humana, sistema (3.3.9). Considere os valores fornecidos na Tabela 4.1, para as simulações desta Seção.

Com o intuito de fazer um estudo da sensibilidade da população de infectados em

relação a alguns parâmetros de interesse, nas Figuras 4.13 e 4.14 foram simulados o comportamento de humanos e mosquitos infectados, quando fixamos $\gamma_I = \gamma_V = 1.0$ e aplicamos diferentes níveis de ineficácia da vacina, lembrando que quando $\sigma = 0$ a vacina é perfeitamente eficaz e $\sigma = 1$ a vacina não tem efeito algum.

Figura 4.13: Humanos infectados com diferentes valores de σ .

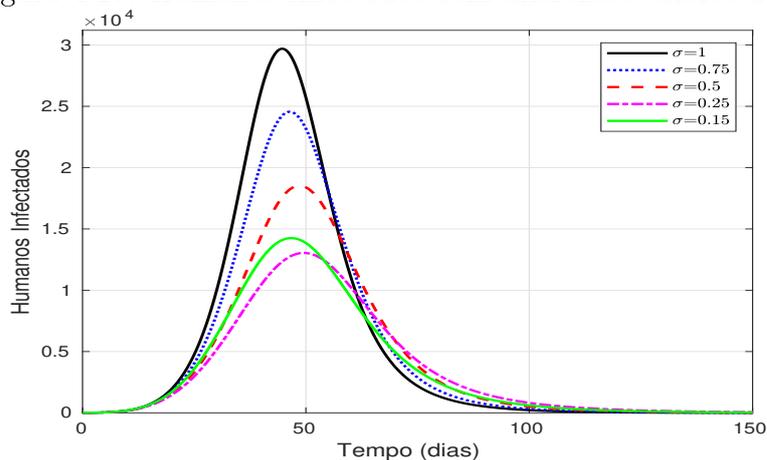
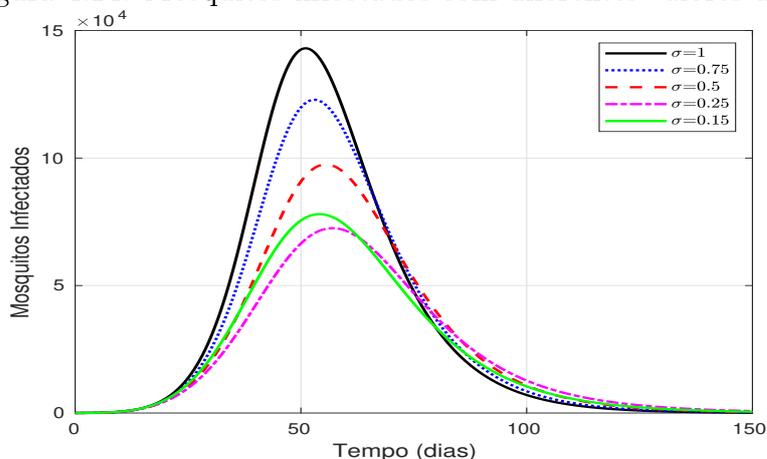
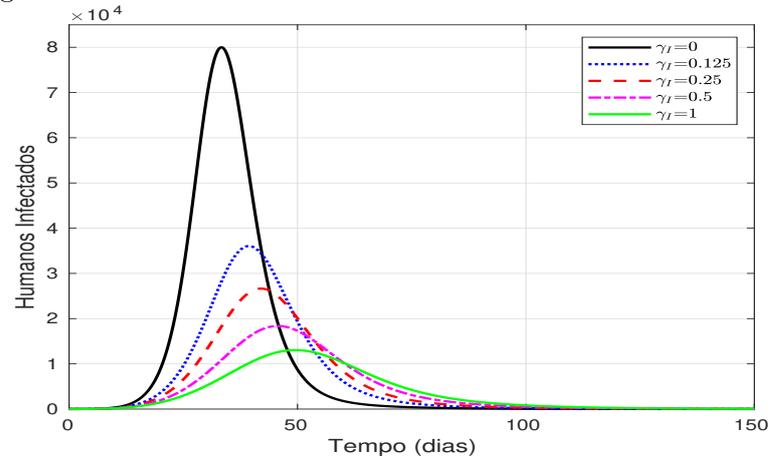
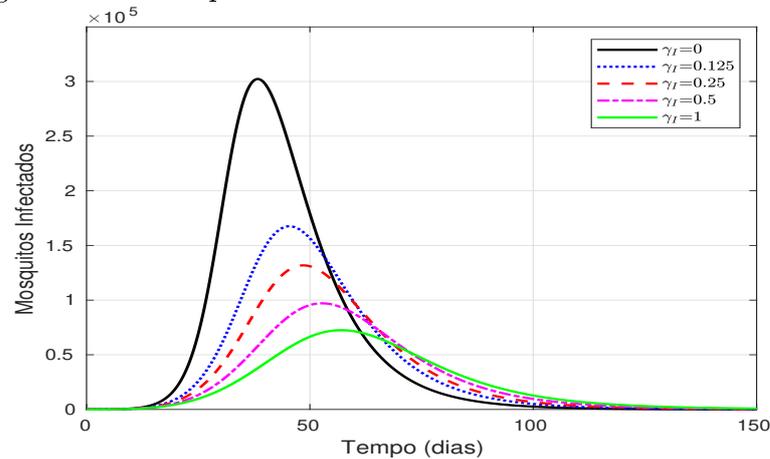


Figura 4.14: Mosquitos infectados com diferentes valores de σ .



Analogamente, nas Figuras 4.15 e 4.16, fixamos $\gamma_V = 1.0$, $\sigma = 0.25$ e variamos γ_I . Observe que o número de humanos infectados reduz mais da metade quando consideramos a um custo de 0.25 no tratamento de infectados. E conseqüentemente o número de mosquitos infectados também reduz.

Figura 4.15: Humanos infectados com diferentes valores de γ_I .Figura 4.16: Mosquitos infectados com diferentes valores de γ_I .

Por fim, nas Figuras 4.17 e 4.18, fixamos $\gamma_I = 1.0$, $\sigma = 0.25$ e variamos γ_V . Observe que conforme o peso do custo de vacinação da população é menor ou igual à 0.5, o número de pessoas infectadas reduz, porém a longo prazo. Isto é, o pico de infectados pela doença é adiado.

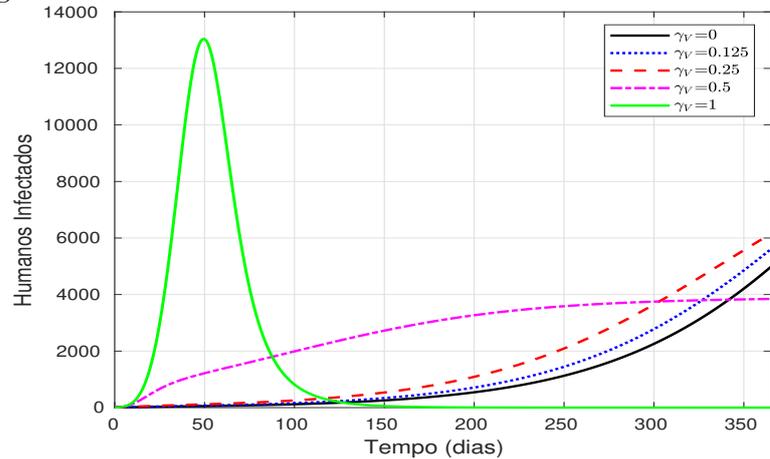
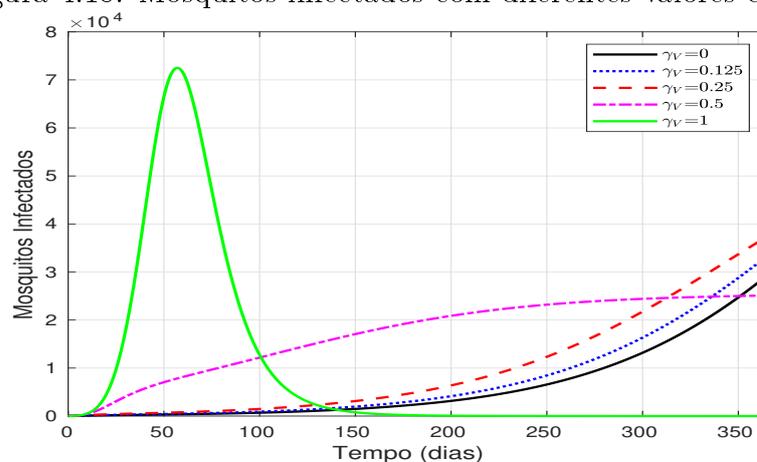
Figura 4.17: Humanos infectados com diferentes valores de γ_V .

Figura 4.18: Mosquitos infectados com diferentes valores de γ_V .

Com base nas simulações acima, fixa-se o valor $\sigma = 0.25$ para fazer um estudo bioeconômico do funcional (3.3.11).

O estudo é dividido em caso I, caso II e caso III. O caso I, considera os dois termos no funcional, isto é, o custo do tratamento de infectados e o custo de vacinação. O caso II refere-se apenas ao custo do tratamento de humanos infectados, enquanto o caso III dá importância ao custo de vacinação da população. A Tabela 4.2 resume os três casos.

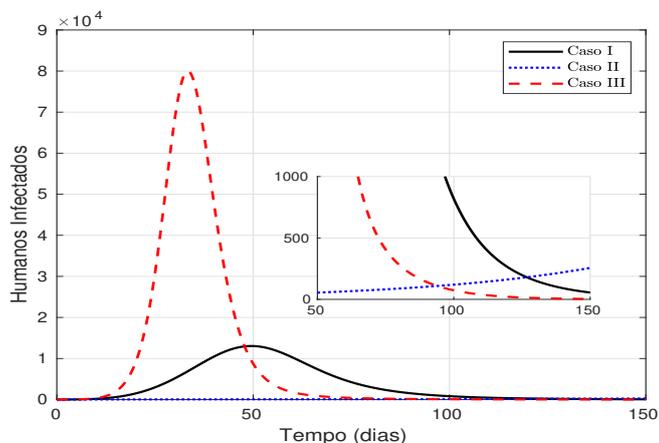
Tabela 4.2: Estudo Bioeconômico.

	Perspectiva	Valores dos pesos	Funcional	Custo Obtido
Caso I	Ambas	$\gamma_I = 1, \gamma_V = 1$	$\int_0^{t_F} [I_h^2(t) + u^2(t)] dt$	0.0580
Caso II	Médica	$\gamma_I = 1, \gamma_V = 0$	$\int_0^{t_F} I_h^2(t) dt$	0.0042
Caso III	Econômica	$\gamma_I = 0, \gamma_V = 1$	$\int_0^{t_F} u^2(t) dt$	0.0014

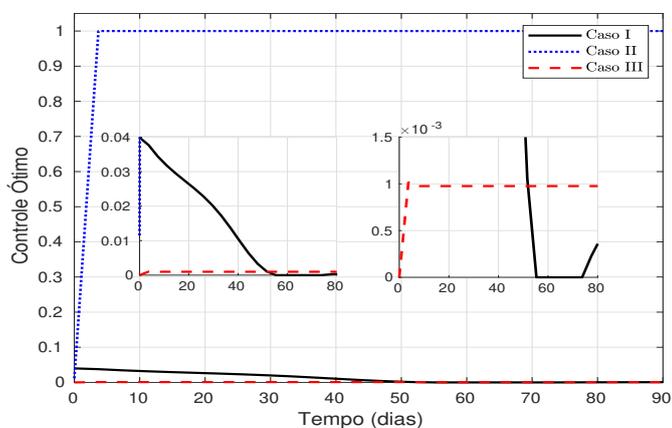
As Figuras 4.19 e 4.20, apresentam os resultados para humanos infectados e controle ótimo, respectivamente.

Na perspectiva médica (caso II), quando são considerados apenas os custos relacionados às pessoas infectadas, o número de infectados é o menor, no entanto uma quantidade enorme de vacina (controle) é usada. Por outro lado, quando consideramos apenas a perspectiva econômica (caso III) o tratamento para pessoas infectadas é negligenciado, pois o número de humanos infectados é alto e o controle é baixo. O custo total é maior quando consideramos as duas perspectivas.

Figura 4.19: Humanos infectados com diferentes perspectivas.



A quantidade de vacina utilizada no Caso II é bem maior que os outros casos e produz um melhor resultado no número de pessoas infectadas. No Caso III temos uma quantidade de vacina utilizada bem baixa (fig. 4.20), em torno de 0.001 resultando em um número de pessoas infectadas maior.

Figura 4.20: Controle ótimo u^* com diferentes perspectivas.

Nas Figuras 4.21 e 4.22, fixa-se $\sigma = 0.25$, $\gamma_I = 1$ e $\gamma_V = 1$ para observar o comportamento das duas populações. E conforme previsto, obtêm-se uma redução no número de humanos infectados e conseqüentemente no número de mosquitos infectados.

Figura 4.21: População humana com controle nos humanos.

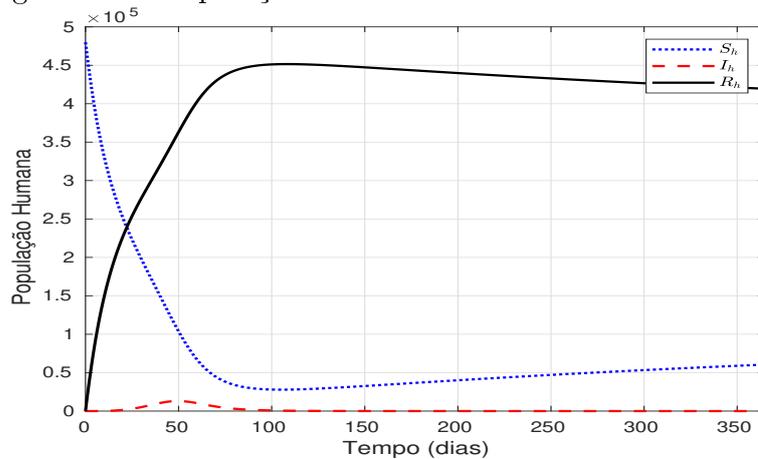
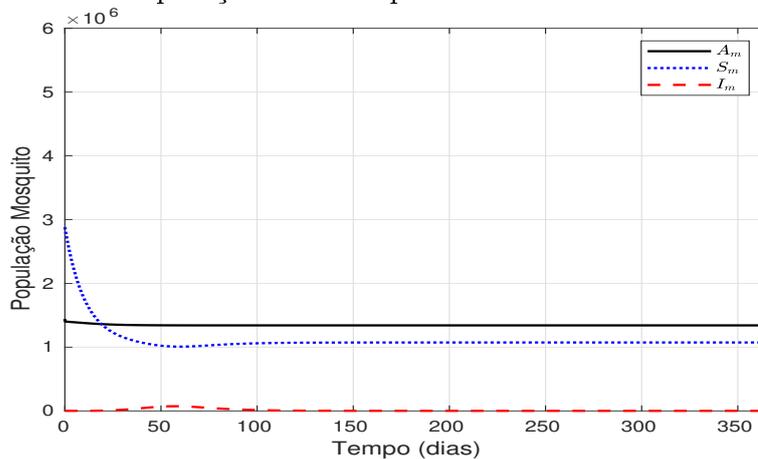


Figura 4.22: População dos mosquitos com controle nos humanos.



Nas Figuras 4.23 e 4.24 são apresentados o comportamento de humanos e mosquitos infectados, considerando o controle sobre mosquitos com $c_A = c_m = 1 - \alpha = 0.05$, o controle sobre humanos com $\sigma = 0.25$, $\gamma_I = \gamma_V = 1$ e quando não há nenhum tipo de controle.

Figura 4.23: Humanos infectados sob diferentes estratégias de controle.

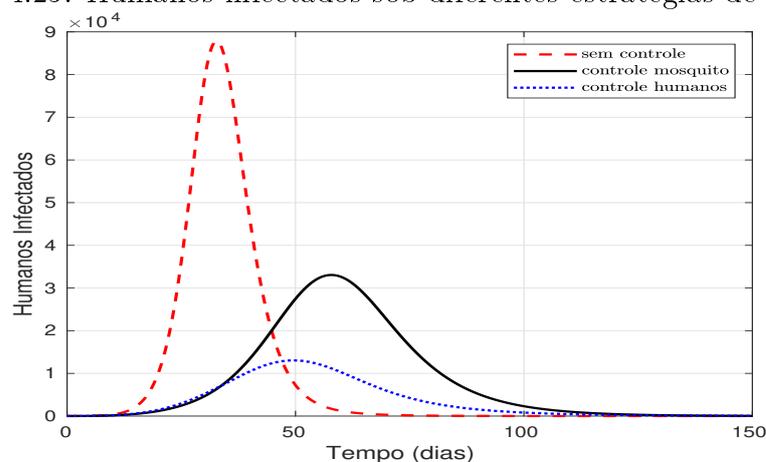
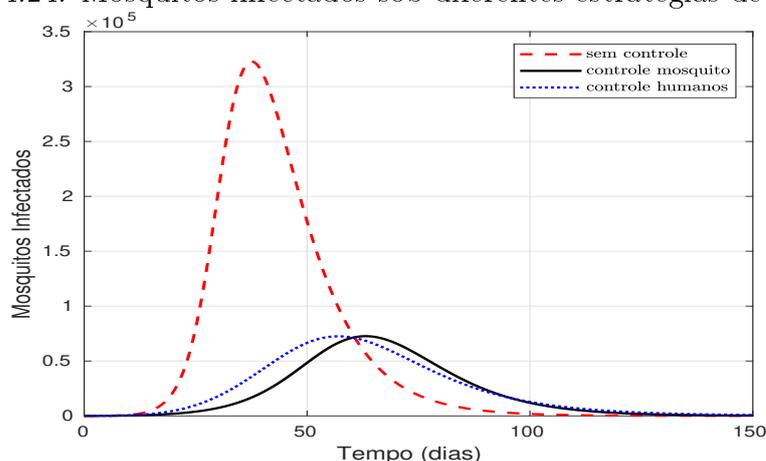


Figura 4.24: Mosquitos infectados sob diferentes estratégias de controle.



Utilizando a solução ótima como referência, realizou-se alguns testes, em relação aos indivíduos infectados e custos, quando nenhum controle ($u \equiv 0$) ou controle superior ($u \equiv 1$) é aplicado, a Tabela 4.3 mostra os resultados. Observe que, usar a estratégia ótima de vacinação produz melhores custos com a doença, quando comparado a não fazer nada. Uma vez que não há controle, o número de humanos infectados é maior e produz um custo funcional mais caro.

Tabela 4.3: Valores do custo funcional com diferentes perspectivas de controle.

Cenário Epidêmico	
Controle ótimo (u^*)	0.0580
Sem controle ($u \equiv 0$)	0.3703
Controle superior ($u \equiv 1$)	3.6521

As Figuras 4.25 e 4.26 mostram o número de humanos e mosquitos infectados quando diferentes controles são considerados. Note que o uso do controle superior (todos

são vacinados), implica que apenas alguns indivíduos foram infectados, permitindo a erradicação da doença. Embora o controle ótimo, no sentido de minimizar o funcional (3.3.11), permita a ocorrência de um surto, o número de indivíduos infectados é muito menor quando comparado a situação em que não há controle (ninguém é vacinado).

Figura 4.25: Humanos infectados sob diferentes controles.

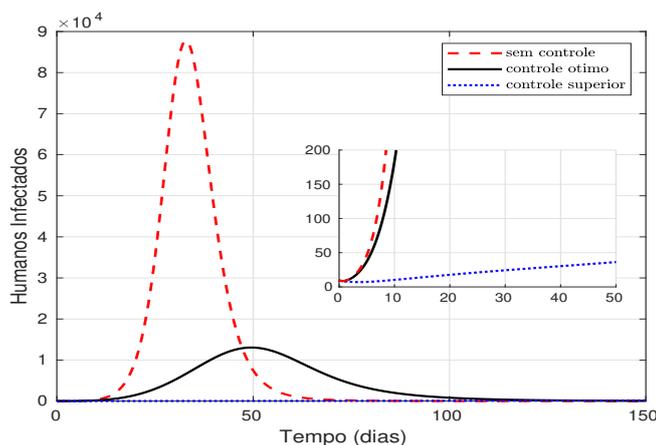
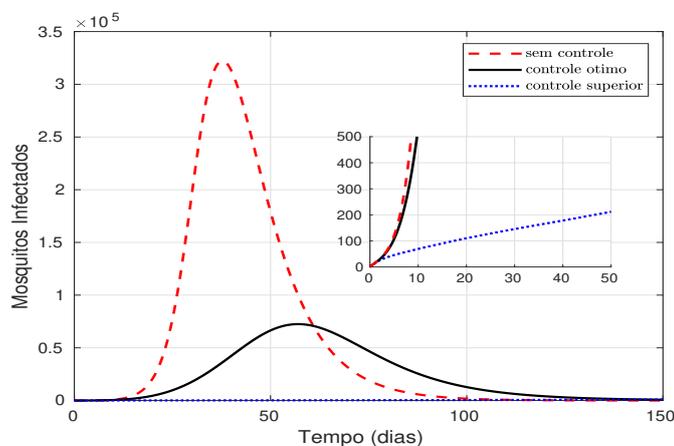


Figura 4.26: Mosquitos infectados sob diferentes controles.



Conforme previsto, a vacinação na população seria a medida mais eficaz para reduzir o número de humanos infectadas pela dengue. Um detalhe importante, é que a vacina contra essa doença infecciosa não é acessível a todos. Assim, o controle na população dos mosquitos é a medida mais eficaz para reduzir o número de mosquitos infectados e, conseqüentemente, de humanos infectados. Nesse sentido, uma medida com ótimos resultados seria o uso de adulticida. Mas, conforme já foi dito, seu uso frequente tem conseqüências.

Portanto, nos países onde a dengue é uma ameaça permanente, o governo deve investir em campanhas de limpeza de possíveis focos da dengue com a colaboração de toda

população, visto que este é o meio mais acessível a todos, para proteger a população de um possível surto da doença.

4.4 Modelo com controle simultâneo

Na Seção 3.4 foi apresentado o modelo SIR+ASI mais geral (3.4.16), considerando u , c_A e c_m como variáveis de controle. Detalhes sobre a implementação deste método podem ser consultados no Apêndice D. Consequentemente, temos as variáveis de peso dos custos do funcional (3.4.17).

Os valores apresentados na Tabela 4.1 são usados nas simulações desta seção. Análogo às seções anteriores, é feita uma análise de sensibilidade de alguns parâmetros de interesse envolvidos no modelo.

Nas Figuras 4.27 e 4.28, foram simulados o comportamento de humanos e mosquitos infectados quando fixamos $\sigma = 0.25$, $\gamma_I = \gamma_V = \gamma_A = \gamma_M = 1.0$ e aplicamos diferentes níveis de campanhas educativas $(1 - \alpha)$.

Figura 4.27: Humanos infectados com diferentes valores de α .

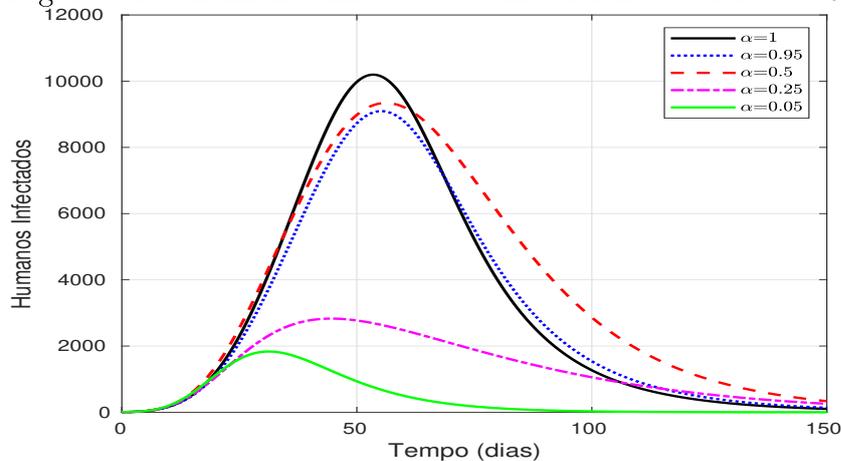
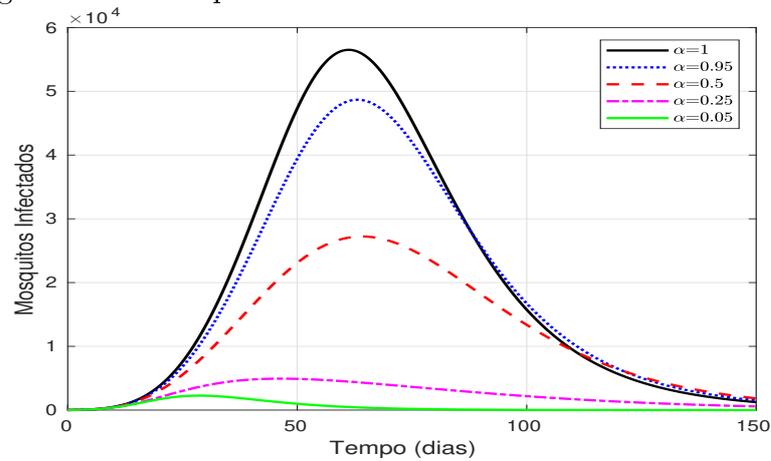


Figura 4.28: Mosquitos infectados com diferentes valores de α .

Outra possibilidade de simulação, é quando fixamos $1 - \alpha = 0.05$, $\gamma_I = \gamma_V = \gamma_A = \gamma_M = 1.0$ e aplicamos diferentes níveis de ineficácia da vacina, Figuras 4.29 e 4.30. Observe que, conforme esperado, na medida que σ tende a 0 temos uma diminuição do número de humanos e mosquitos infectados, respectivamente.

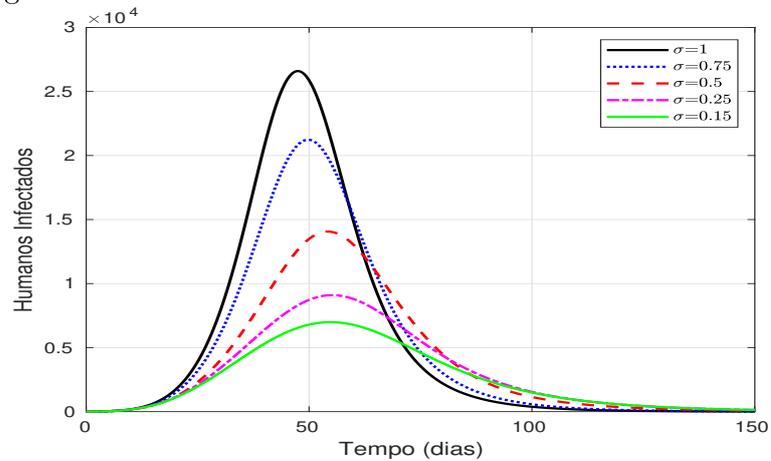
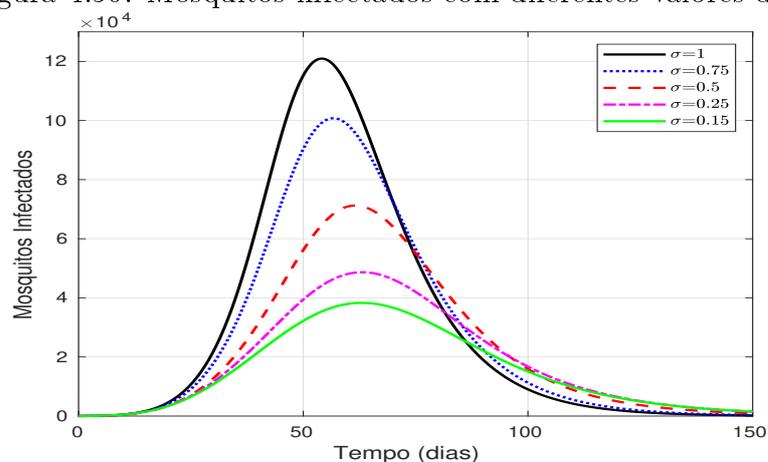
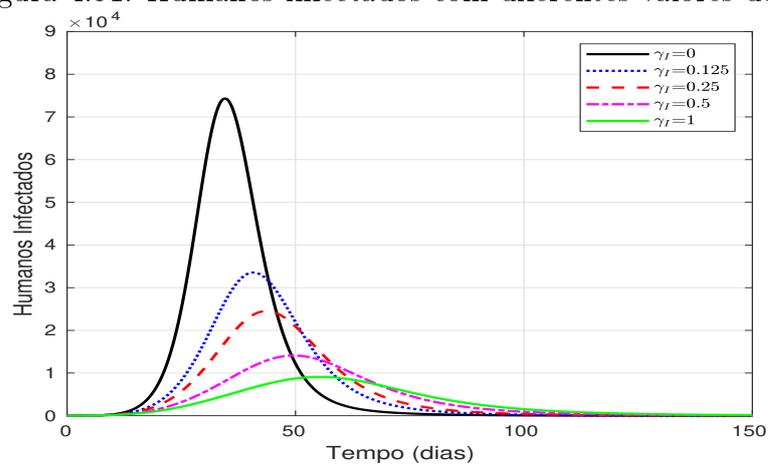
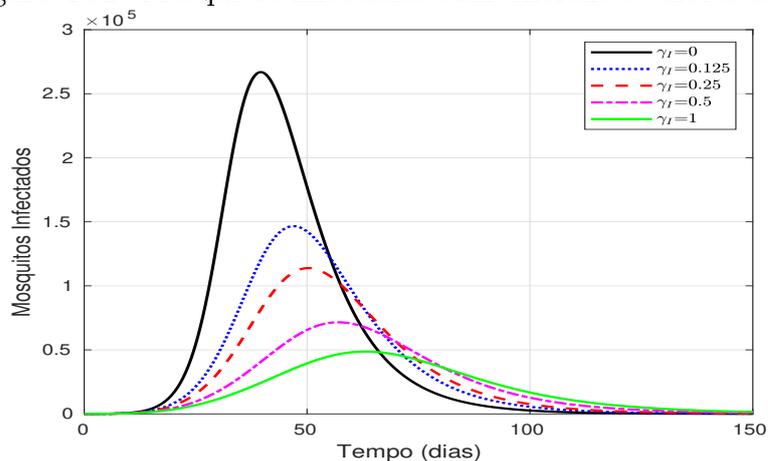
Figura 4.29: Humanos infectados com diferentes valores de σ .

Figura 4.30: Mosquitos infectados com diferentes valores de σ .

Nas Figuras 4.31 e 4.32 os parâmetros fixos são, $1 - \alpha = 0.05$, $\sigma = 0.25$, $\gamma_V = \gamma_A = \gamma_M = 1.0$. Note que, conforme γ_I tende a 1, o número de humanos e mosquitos infectados diminui, respectivamente.

Figura 4.31: Humanos infectados com diferentes valores de γ_I .Figura 4.32: Mosquitos infectados com diferentes valores de γ_I .

Analogamente, fixamos $1 - \alpha = 0.05$, $\sigma = 0.25$, $\gamma_I = \gamma_A = \gamma_M = 1.0$ e variamos γ_V nas Figuras 4.33 e 4.34. Quando o peso do custo de vacinação da população, γ_V , é menor ou igual a 0.5, observa-se que o comportamento de humanos e mosquitos infectados não possui um pico de infecção. Por outro lado, ao aplicar $\gamma_V = 1$ obtemos um pico de infectados por volta do dia 70.

Figura 4.33: Humanos infectados com diferentes valores de γ_V .

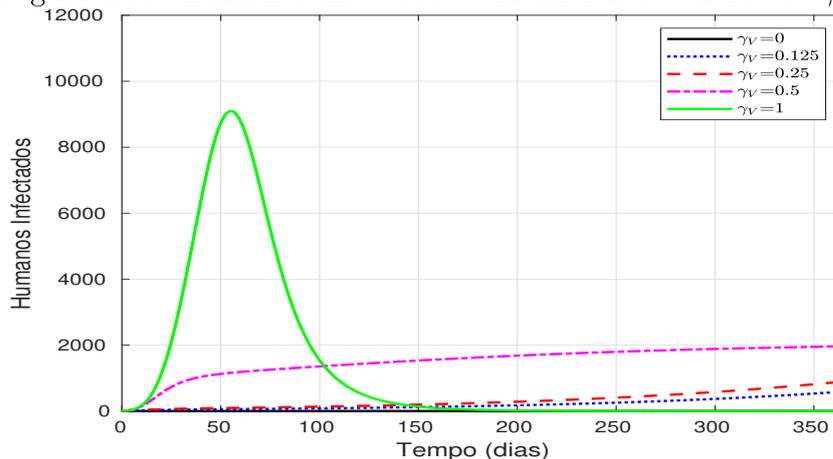
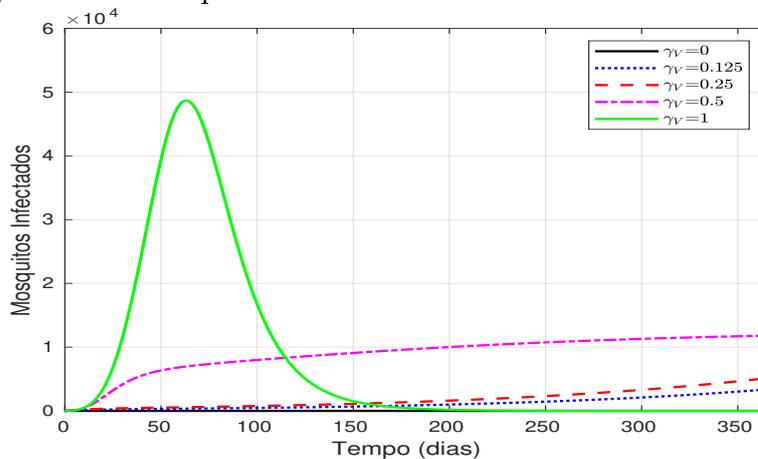
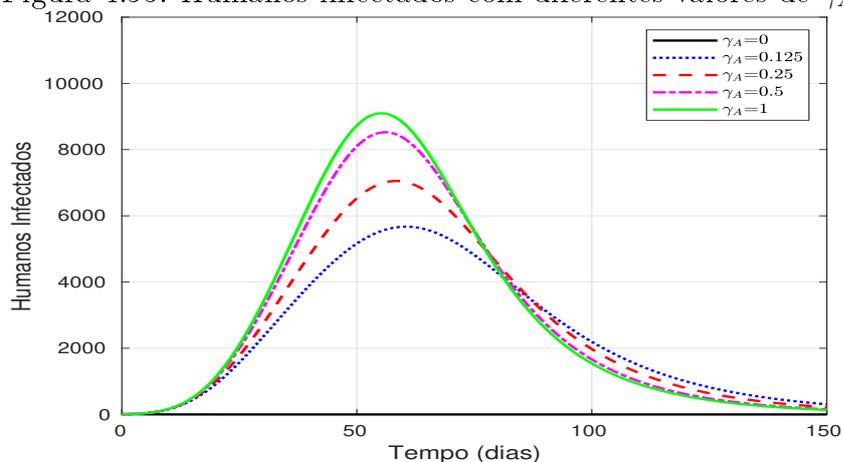
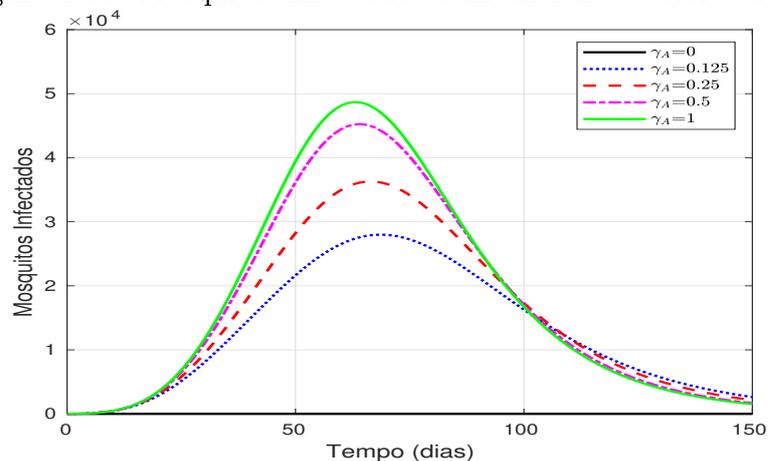


Figura 4.34: Mosquitos infectados com diferentes valores de γ_V .



Agora, nas Figuras 4.35 e 4.36, fixamos $1 - \alpha = 0.05$, $\sigma = 0.25$, $\gamma_I = \gamma_V = \gamma_M = 1.0$ e variamos γ_A . Observe que quanto maior for o peso do custo da larvicida, maior será o número de humanos e mosquitos infectados.

Figura 4.35: Humanos infectados com diferentes valores de γ_A .Figura 4.36: Mosquitos infectados com diferentes valores de γ_A .

Por fim, nas Figuras 4.37 e 4.38, fixamos $1 - \alpha = 0.05$, $\sigma = 0.25$, $\gamma_I = \gamma_V = \gamma_A = 1.0$ e variamos γ_M . Observe que para os valores de $\gamma_M < 0.5$, é possível erradicar as populações de humanos e mosquitos infectados.

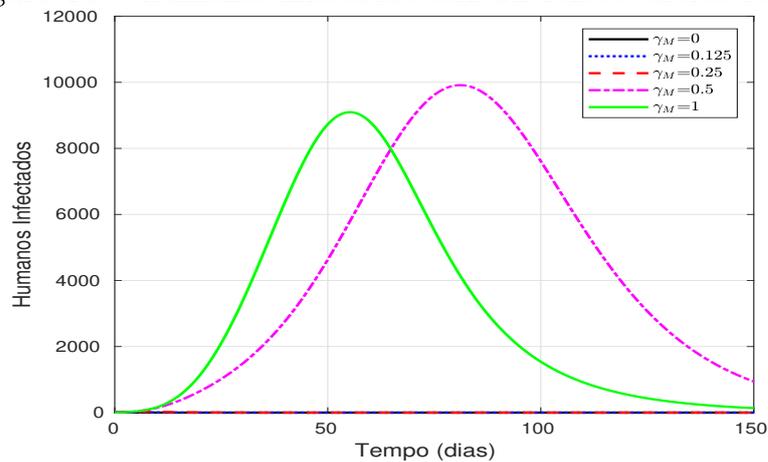
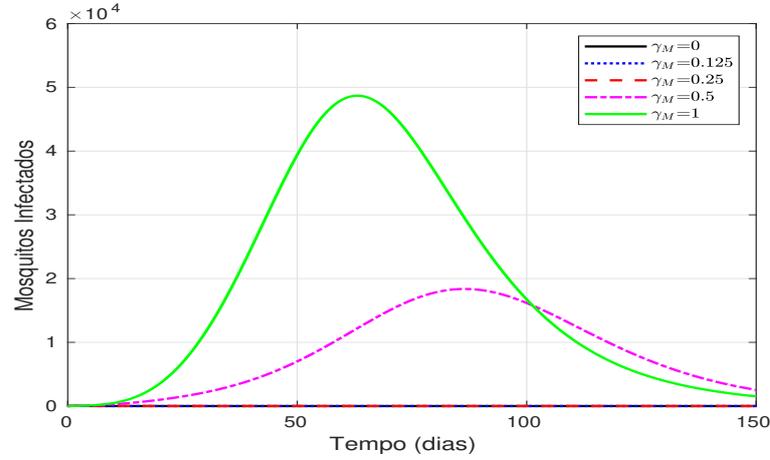
Figura 4.37: Humanos infectados com diferentes valores de γ_M .

Figura 4.38: Mosquitos infectados com diferentes valores de γ_M .

Com base nas simulações acima, fixa-se os valores $1 - \alpha = 0.05$ e $\sigma = 0.25$ para fazer um estudo dos pesos do funcional (3.4.17), associado ao modelo com controle simultâneo (3.4.16).

Tabela 4.4: Estudo dos pesos do funcional de custo.

	Valores dos pesos	Funcional	Custo Obtido
Caso I	$\gamma_I = 0.5, \gamma_V = 0.5,$ $\gamma_A = 0.5, \gamma_M = 0.5$	$\frac{1}{2} \int_0^{t_F} [I_h^2(t) + u^2(t) + c_A^2(t) + c_m^2(t)] dt$	3.0563
Caso II	$\gamma_I = 1, \gamma_V = 0.25,$ $\gamma_A = 0.25, \gamma_M = 0.25$	$\int_0^{t_F} \left[I_h^2(t) + \frac{1}{4} u^2(t) + \frac{1}{4} c_A^2(t) + \frac{1}{4} c_m^2(t) \right] dt$	24.5005
Caso III	$\gamma_I = 0.25, \gamma_V = 0.75,$ $\gamma_A = 0.75, \gamma_M = 0.75$	$\int_0^{t_F} \left[\frac{1}{4} I_h^2(t) + \frac{3}{4} u^2(t) + \frac{3}{4} c_A^2(t) + \frac{3}{4} c_m^2(t) \right] dt$	0.1843
Caso IV	$\gamma_I = 1, \gamma_V = 1,$ $\gamma_A = 0.25, \gamma_M = 0.25$	$\int_0^{t_F} \left[I_h^2(t) + u^2(t) + \frac{1}{4} c_A^2(t) + \frac{1}{4} c_m^2(t) \right] dt$	16.3350

As Figuras 4.39, 4.40, 4.41 e 4.42, apresentam os resultados obtidos para a população de humanos infectados, controle ótimo u^* , controle ótimo c_A^* e controle ótimo c_m^* , respectivamente.

Note que no Caso III, o peso do custo relacionado às pessoas infectadas é o menor, e consequentemente tem-se o maior número de pessoas infectadas, e uma quantidade menor de vacina (controle u^*) é usada. Por outro lado, no Caso II o peso do custo relacionado às pessoas infectadas é o maior, resultando no menor número de infectados e uma quantidade maior de vacina é usada.

Quando considera-se o Caso IV, onde os pesos dos custos relacionados aos inseticidas são menores, observa-se que uma quantidade maior de larvicida e adulticida (controles

c_A^* e c_m^*) são usados resultando em um menor número de infectados. E por fim temos o Caso I, onde os pesos dos custos considerados são iguais, usa-se pequenas quantidades de vacina, larvicida e adulticida (controles u^* , c_A^* e c_m^*), porém o número de infectados não é o menor.

Figura 4.39: Humanos infectados com diferentes casos.

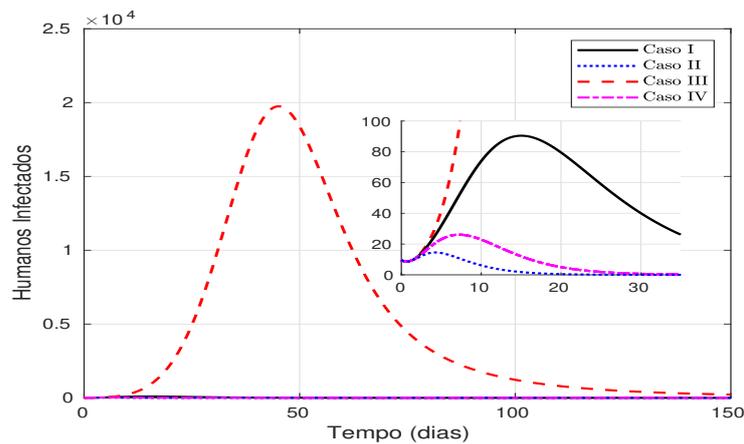


Figura 4.40: Controle ótimo u^* com diferentes casos.

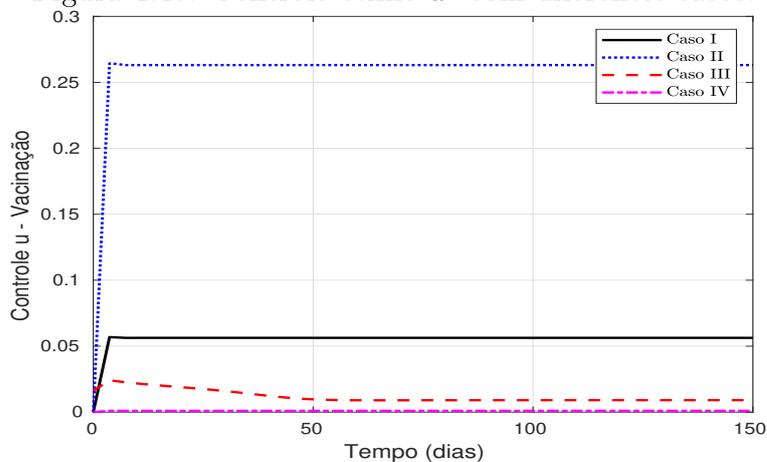


Figura 4.41: Controle ótimo c_A^* com diferentes casos.

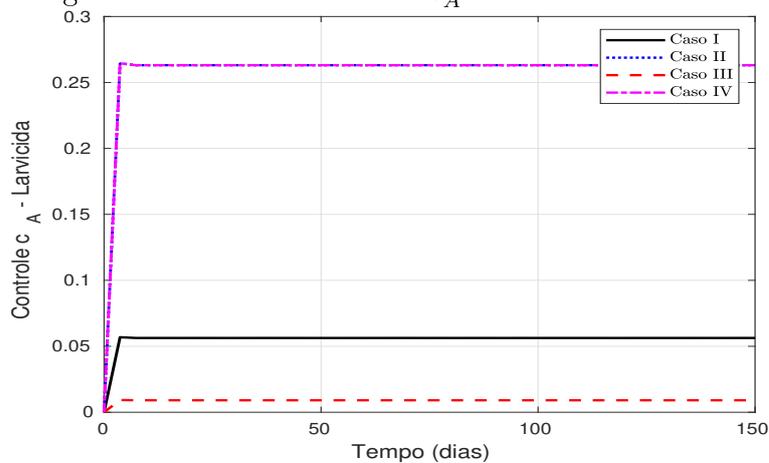
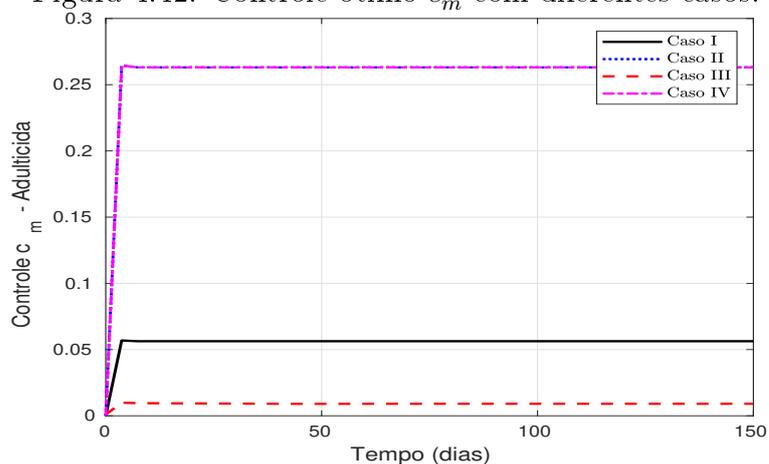
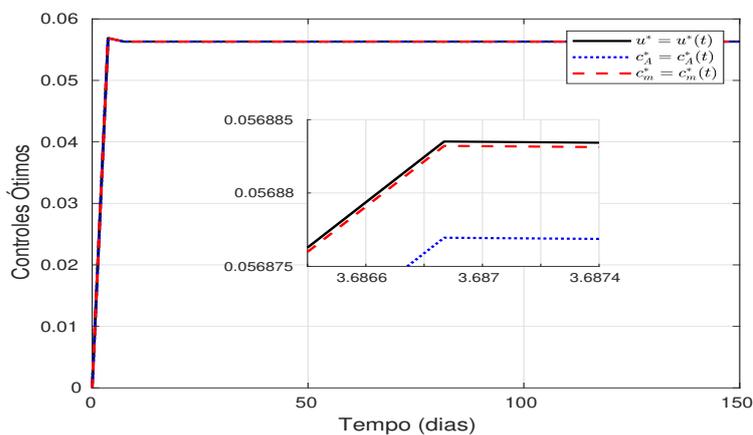


Figura 4.42: Controle ótimo c_m^* com diferentes casos.



Na figura 4.43, os três controles possuem o mesmo perfil, notando que a quantidade de controle c_A^* é menor quando comparado aos controles u^* e c_m^* , que utilizam quantidades bem próximas e maiores.

Figura 4.43: Controles ótimos u^* , c_A^* e c_m^* - Caso I.



Até o momento, apresentamos as simulações onde u , c_A e c_m são aplicadas simultaneamente, como variáveis de controle do sistema (3.4.16). Na Tabela 4.5 são apresentados os valores do custo funcional quando aplicamos uma variável de controle por vez, no sistema (3.4.16). Para as simulações abaixo, fixa-se $1 - \alpha = 0.05$, $\sigma = 0.25$, $\gamma_I = \gamma_V = \gamma_A = \gamma_M = 1.0$.

Tabela 4.5: Valores do custo funcional com diferentes controles.

Cenário Epidêmico	
Controle Simultâneo	0.0583
Controle ótimo u^*	0.0552
Controle ótimo c_A^*	0.3553
Controle ótimo c_m^*	0.3112
Controles c_A^* e c_m^*	0.3124

As Figuras 4.44, 4.45, 4.46 e 4.47, apresentam o comportamento dos humanos e mosquitos infectados considerando a aplicação das variáveis de controle simultaneamente e a aplicação de uma por vez.

Note que, a aplicação de larvicida e adulticida separadamente ou juntamente, não produz bons resultados, o número de infectados e os custos funcional permanecem altos. Enquanto, somente a aplicação da vacina produz um número de infectados menor. Porém, a aplicação dos controles simultaneamente é a melhor maneira de obter um número pequeno de infectados.

Figura 4.44: Humanos infectados sob diferentes controles.

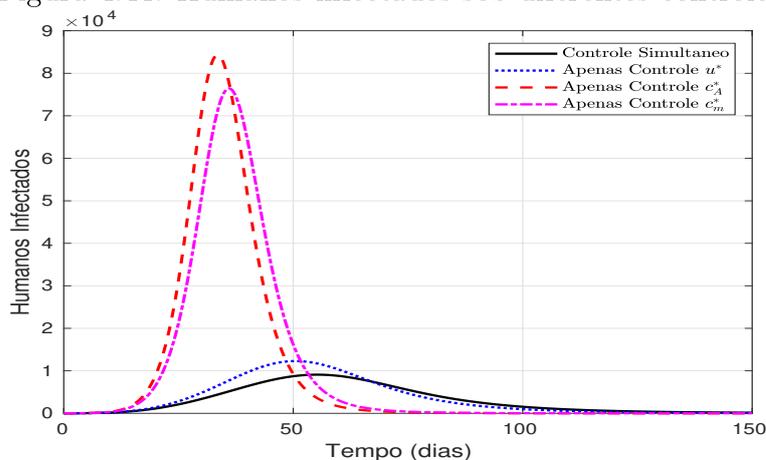
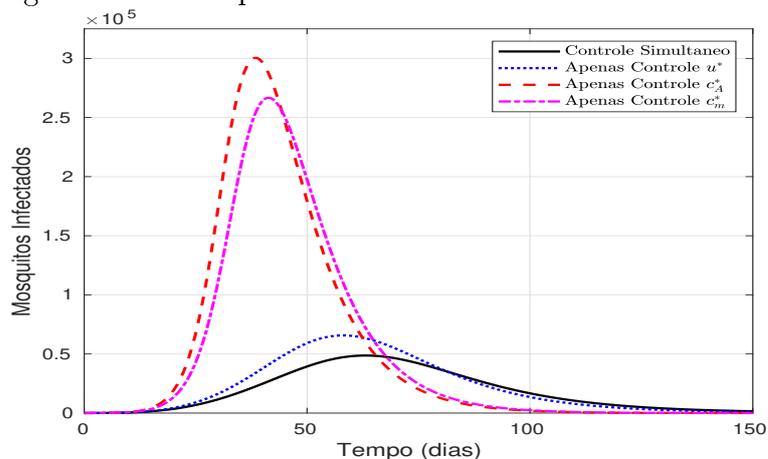


Figura 4.45: Mosquitos infectados sob diferentes controles.



Observe a proximidade do número de humanos e mosquitos infectados, quando considera-se apenas o controle c_m e quando acontece a aplicação simultânea de ambos os controles c_A e c_m .

Figura 4.46: Humanos infectados sob diferentes controles.

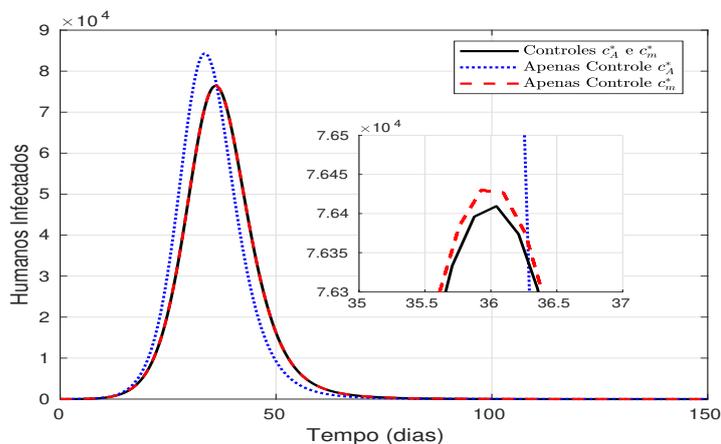
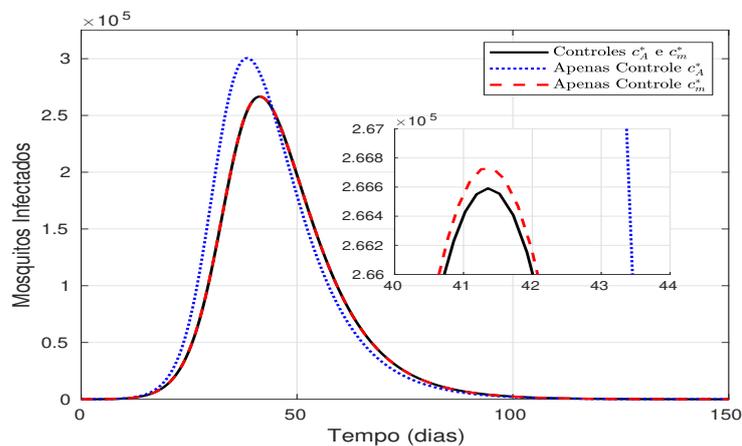


Figura 4.47: Mosquitos infectados sob diferentes controles.



As Figuras 4.48 e 4.49, apresentam o comportamento da população humanas e de mosquitos, quando consideramos a aplicação dos controles simultaneamente (u^* , c_A^* e c_m^*).

Figura 4.48: População humana com controle simultâneo.

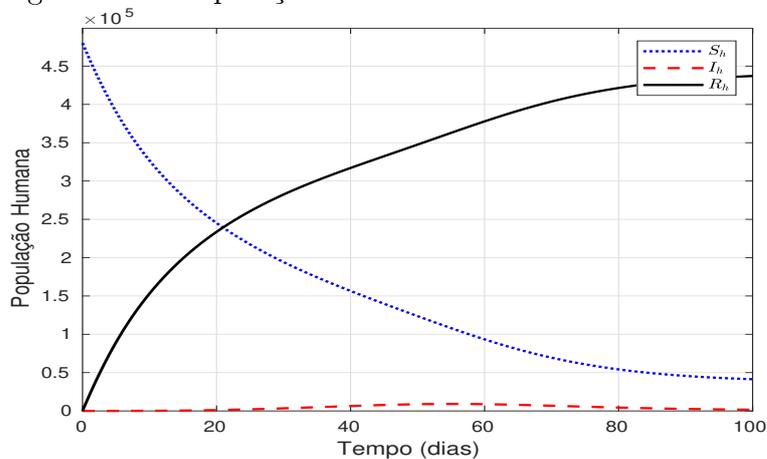
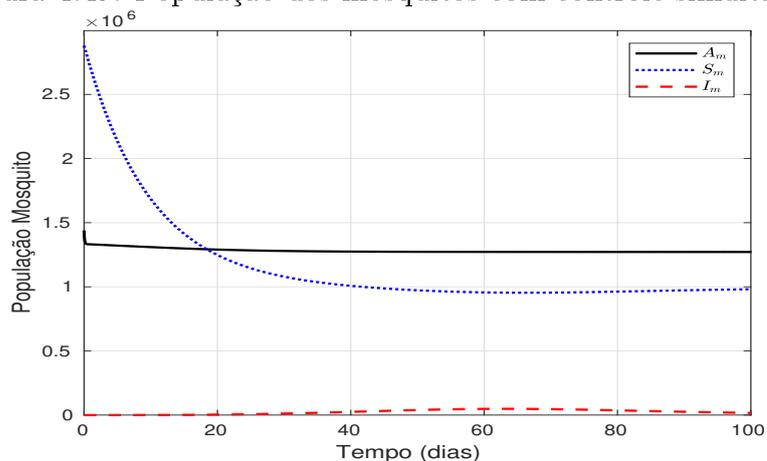


Figura 4.49: População dos mosquitos com controle simultâneo.



Nas Figuras 4.50 e 4.51, pode-se fazer uma comparação geral de todos os modelos apresentados e observar uma redução no número de pessoas e mosquitos infectados.

Figura 4.50: Humanos infectados comparação dos modelos.

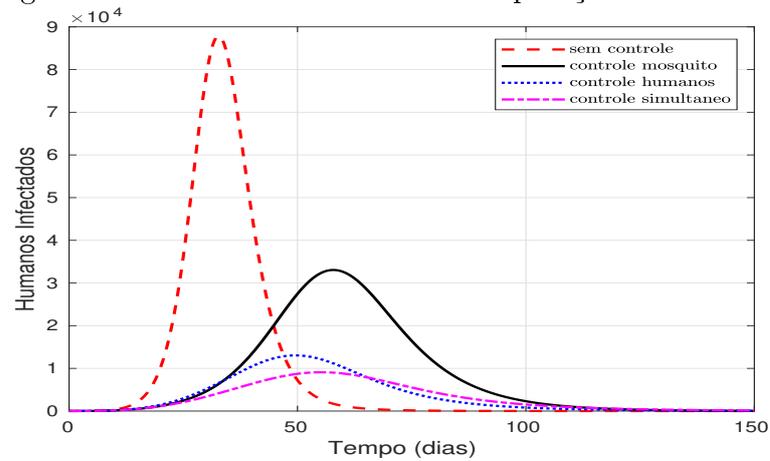
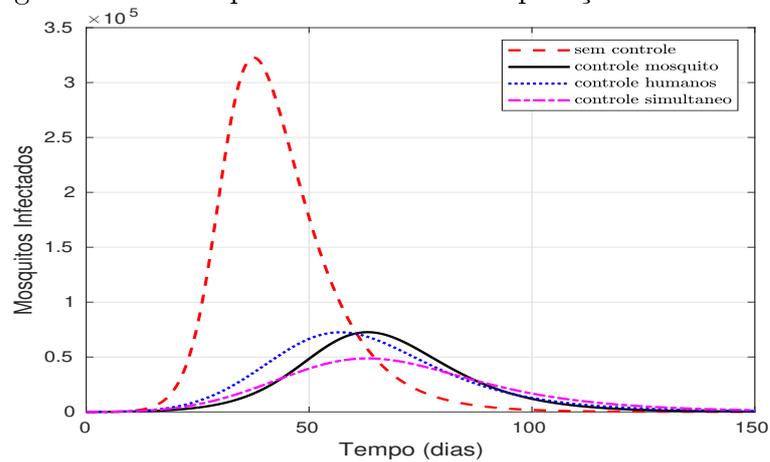


Figura 4.51: Mosquitos infectados comparação dos modelos.



Baseado nos valores apresentados na Tabela 4.1, a utilização do controle simultâneo, é a medida de controle que produz melhores resultados, o número de pessoas e mosquitos infectados é muito pequeno quando comparado as demais medidas. Porém não é barata, pois envolve os custos de vacinação, larvicida e adulticida.

Capítulo 5

Conclusões e Trabalhos Futuros

5.1 Conclusões

Conforme apresentado no início do trabalho, tínhamos como objetivo geral estudar quatro modelos matemáticos epidemiológicos compartimentais existentes na literatura, que modelam a propagação da dengue em uma população. Iniciando com o modelo $SIR+ASI$, onde nenhuma medida de controle foi adotada; partimos para os modelos onde medidas de controle para redução do número de pessoas infectadas foram consideradas.

Em um primeiro momento adotamos medidas de controle na população dos mosquitos, por meio do uso de inseticidas e campanhas de limpeza dos possíveis focos (campanhas educativas). Em seguida adotou-se uma variável de controle na população humana a fim de encontrar a melhor estratégia de vacinação, considerando os custos de tratamento de indivíduos infectados e os custos de vacinação, minimizando a função de controle via Princípio Máximo de Pontryagin. Por fim, consideramos um modelo mais geral, onde aplicamos três variáveis de controle com o intuito de encontrar não só a melhor estratégia de vacinação, mas a melhor estratégia para o uso de larvicida e adulticida, considerando além dos custos de tratamento de indivíduos infectados e de vacinação, considerou-se também o custo dos inseticidas (larvicida e adulticida). Análogo, ao modelo de controle de humanos usou-se o Princípio Máximo de Pontryagin para minimizar a função de controle.

Após aplicar essas medidas de controle no modelo $SIR + ASI$, foi realizada uma análise qualitativa dos mesmos. Apresentamos os pontos de equilíbrio e suas respectivas condições de estabilidade, bem como o número básico de reprodução correspondente para cada um dos modelos estudados.

Por fim, o segundo objetivo do trabalho; a implementação do algoritmo para resolução numérica dos sistemas de EDOs através da função `ode45` do MATLAB, reproduziu

os gráficos apresentados no Capítulo 4. Dentre os quatro modelos estudados com o parâmetros da Tabela 4.1, observou-se que o modelo com controle simultâneo e em seguida o modelo com controle sobre humanos, foram os modelos que apresentaram menor quantidade de pessoas infectadas, porém as medidas utilizadas não são de fácil acesso a população. Em contrapartida, o modelo com controle sobre os mosquitos apesar de não ter apresentado o menor número de infectados, ainda continua sendo a estratégia mais acessível a população, principalmente no que diz respeito às campanhas educativas de prevenção da dengue.

5.2 Trabalhos Futuros

Como trabalho futuro seria interessante fazer a análise qualitativa do modelo com controle simultâneo apresentado na Seção 3.4; utilizar outros métodos numéricos diferentes do usado (Método de Varredura para Frente e para Trás), para resolver e comparar numericamente os modelos apresentados; fazer um estudo similar para dados reais da dengue no Brasil e para modelos epidemiológicos correspondentes a outras doenças infecciosas, tais como: HIV, Chikunguya, Zika, COVID-19, dentre outras; considerar um modelo mais realístico que considere os indivíduos vacinados como um novo compartimento (SVIR+ASI), assim podem ser feitos alguns estudos envolvendo vacinação pediátrica, vacinação aleatória, dentre outros, em forma similar ao estudo desenvolvido em [70].

Referências

- [1] Atualização da bula da vacina dengvaxia - ANVISA. https://docs.google.com/gview?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/Bula-Dengvaxia-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1491588908&embedded=true. Acessado: 15/06/2020.
- [2] Boletim Epidemiológico 2019 - Ministério da Saúde. <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/20/Boletim-epidemiologico-SVS-02-1-.pdf>. Acessado: 10/02/2020.
- [3] Boletim Epidemiológico 2020 - Ministério da Saúde. <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/27/Boletim-epidemiologico-SVS-13.pdf>. Acessado: 01/04/2020.
- [4] Bula da vacina dengvaxia. https://docs.google.com/gview?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/Bula-Dengvaxia-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1491588908&embedded=true. Acessado: 15/06/2020.
- [5] Casos reportados de dengue nas Americas. <https://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-nacional/9-dengue-pais-ano.html>. Acessado: 01/07/2020.
- [6] Dados COVID-19. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acessado: 26/08/2020.
- [7] Dengue/DHF situation in India. <https://nvbdcp.gov.in/index4.php?lang=1&level=0&linkid=431&lid=3715>. Acessado: 01/07/2020.
- [8] Ilustração método de Runge-Kutta. https://en.wikipedia.org/wiki/Runge%E2%80%93Kutta_methods. Acessado: 13/07/2020.
- [9] Imagem das áreas de risco no mundo. <https://www.cdc.gov/dengue/areaswithrisk/around-the-world.html>. Acessado: 13/11/19.
- [10] Imagem do ciclo de vida do mosquito Aedes Aegypti. <https://brasilecola.uol.com.br/animais/ciclo-vida-aedes-aegypti.htm>. Acessado: 14/11/19.
- [11] Imagem do mosquito Aedes Aegypti. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/dengue-fever>. Acessado: 14/11/19.
- [12] National Institute of Allergy and Infectious Diseases-USA. <https://www.niaid.nih.gov/news-events/three-decades-responding-infectious-disease-outbreaks>. Acessado: 03/03/2020.

- [13] Notas sobre a dengue. <https://www.cdc.gov/dengue/about/index.html>. Acessado: 13/11/19.
- [14] Notas sobre o ciclo de vida do Aedes Aegypti. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/41424/cdc_41424_DS1.pdf. Acessado: 13/11/19.
- [15] Peste Negra - Europa. <https://www.todoestudo.com.br/historia/peste-negra>. Acessado: 03/03/2020.
- [16] Philippines declares epidemic after dengue fever kills more than 600. <https://www.theguardian.com/world/2019/aug/07/philippines-declares-epidemic-after-dengue-fever-kills-more-than-600>. Acessado: 01/07/2020.
- [17] ALTHAUS, C. L. Estimating the reproduction number of ebola virus (ebov) during the 2014 outbreak in west africa. *PLoS Currents* 6 (2014).
- [18] ANDERSON, R. M., ANDERSON, B., MAY, R. M. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press, 1991.
- [19] ANGUELOV, R., DUMONT, Y., LUBUMA, J.-S., SHILLOR, M. Dynamically consistent nonstandard finite difference schemes for epidemiological models. *Journal of Computational and Applied Mathematics* 255 (2014), 161–182.
- [20] ARENAS, A. J., GONZÁLEZ-PARRA, G., CHEN-CHARPENTIER, B. M. Construction of nonstandard finite difference schemes for the si and sir epidemic models of fractional order. *Mathematics and Computers in Simulation* 121 (2016), 48–63.
- [21] BAEZ-HERNANDEZ, N., CASAS-MARTINEZ, M., DANIS-LOZANO, R., VELASCO-HERNANDEZ, J. X. A mathematical model for dengue and chikungunya in Mexico. *BioRxiv* (2017), 122556.
- [22] BETTS, J. T. *Practical Methods for Optimal Control using Nonlinear Programming*. SIAM: Advances in Design and Control, 2001.
- [23] BOWMAN, C., GUMEL, A. B., VAN DEN DRIESSCHE, P., WU, J., ZHU, H. A mathematical model for assessing control strategies against west nile virus. *Bulletin of Mathematical Biology* 67, 5 (2005), 1107–1133.
- [24] BRAUER, F., VAN DEN DRIESSCHE, P., WU, J., EARN, D. *Mathematical Epidemiology*. Springer, Berlin, 2008.
- [25] BYRD, R. H., NOCEDAL, J., WALTZY, R. A. Knitro: An Integrated Package for Nonlinear Optimization. In *Large-Scale Nonlinear Optimization*. Springer, 2006, p. 35–59.
- [26] CATTAND, P., DESJEUX, P., GUZMÁN, M., JANNIN, J., KROEGER, A., MÉDICI, A., MUSGROVE, P., NATHAN, M. B., SHAW, A., SCHOFIELD, C. Tropical diseases lacking adequate control measures: Dengue, leishmaniasis, and african trypanosomiasis, 2006.
- [27] CHING, F. S., MILNE, G. Epidemic modelling using cellular automata. Em *Proc. of the Australian Conference on Artificial Life* (2003).

- [28] CLARKE, F. *Functional Analysis, Calculus of Variations and Optimal Control*, vol. 264. Springer Science & Business Media, 2013.
- [29] CLARKE, F. H. *Optimization and nonsmooth analysis*, vol. 5. Siam, 1990.
- [30] DIEKMANN, O., HEESTERBEEK, J. A. P. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and interpretation*, vol. 5. John Wiley & Sons, 2000.
- [31] DIEKMANN, O., HEESTERBEEK, J. A. P., METZ, J. A. J. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of mathematical biology* 28, 4 (1990), 365–382.
- [32] DING, D., MA, Q., DING, X. A non-standard finite difference scheme for an epidemic model with vaccination. *Journal of Difference Equations and Applications* 19, 2 (2013), 179–190.
- [33] DUMONT, Y., CHIROLEU, F. Vector control for the chikungunya disease. *Mathematical Biosciences and Engineering* 7, 2 (2010), 313–345.
- [34] DUMONT, Y., CHIROLEU, F., DOMERG, C. On a temporal model for the chikungunya disease: modeling, theory and numerics. *Mathematical Biosciences* 213, 1 (2008), 80–91.
- [35] EDELSTEIN-KESHET, L. *Mathematical Models in Biology*, vol. 46. SIAM, 1987.
- [36] FAVIER, C., DEGALLIER, N., ROSA-FREITAS, M. G., BOULANGER, J.-P., LIMA, J. R. C., LUITGARDS-MOURA, J. F., MENKÈS, C. E., MONDET, B., OLIVEIRA, C., WEIMANN, E. T. S., TSOURIS, P. Early determination of the reproductive number for vector-borne diseases: the case of dengue in brazil. *Tropical Medicine and International Health* 11, 3 (2006), 332–340.
- [37] FENGYAN, W., PANG, G., LU, Z. Bifurcation and chaos of a pest-control food chain model with impulsive effects. *Chaos, Solitons & Fractals* 39, 4 (2009), 1903–1914.
- [38] FERREIRA, E. M. Controle Ótimo: custos no controle de propagações populacionais. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Matemática da Universidade Federal de Juiz de Fora, 2015.
- [39] FUENTES, M., KUPERMAN, M. Cellular automata and epidemiological models with spatial dependence. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 267, 3-4 (1999), 471–486.
- [40] GAGLIARDI, H. F., DA SILVA, F. A. B., ALVES, D. Automata network simulator applied to the epidemiology of urban dengue fever. Em *International Conference on Computational Science* (2006), Springer, p. 297–304.
- [41] GARNER, M. G., HAMILTON, S. A. Principles of epidemiological modelling. *Revue Scientifique et Technique-OIE* 30, 2 (2011), 407.
- [42] GERDTS, M. User’s guide OC-ODE (version 1.4). *Technical report, Universitat Wurzburg* (2009).

- [43] GILL, P. E., MURRAY, M. A., SAUDERS, W. SNOPT: An SQP algorithm for large-scale constrained optimization. *SIAM* 47, 1 (2005), 99–131.
- [44] GROSSET, L., VISCOLANI, B. A note on optimality conditions for control problems with parameter. *Applied Mathematical Science* 12, 16 (2018), 773–782.
- [45] GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical microbiology reviews* 11, 3 (1998), 480–496.
- [46] HAIDER, N. Numerical solutions of SVEIRS model by meshless and finite difference methods. *VFAST Transactions on Mathematics* 2, 2 (2013), 13–18.
- [47] HALES, S., DE WET, N., MAINDONALD, J., WOODWARD, A. Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *The Lancet* 360, 9336 (2002), 830–834.
- [48] HETHCOTE, H. W. Three basic epidemiological models. In *Applied mathematical ecology*. Springer, 1989, p. 119–144.
- [49] HETHCOTE, H. W. The mathematics of infectious diseases. *SIAM review* 42, 4 (2000), 599–653.
- [50] HIRMAJER, T., BALSACANTO, E., BANGA, J. R. Dotcvpsb, a software toolbox for dynamic optimization in systems biology. *Bioinformatics* 10, 1 (2009), 199–213.
- [51] JOHANSSON, M. A., ARANA-VIZCARRONDO, N., BIGGERSTAFF, B. J., GALLAGHER, N., MARANO, N., STAPLES, J. E. Assessing the risk of international spread of yellow fever virus: a mathematical analysis of an urban outbreak in asuncion, 2008. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 86, 2 (2012), 349–358.
- [52] JONES, J. H. Notes on R_0 . *California: Department of Anthropological Sciences* (2007).
- [53] KAMIEN, M. I., SCHWARTZ, N. L. *Dynamic optimization: the calculus of variations and optimal control in economics and management*. North-Holland, 1991.
- [54] KERMAK, W. O., MCKENDRICK, A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London* 115, 772 (1927), 700–721.
- [55] KRATZ, P., PARDOUX, E., KEPGNOU, B. S. Numerical methods in the context of compartmental models in epidemiology. *ESAIM: Proceedings and Surveys* 48 (2015), 169–189.
- [56] LACEY, L. A. Bacillus thuringiensis serovariety israelensis and bacillus sphaericus for mosquito control. *Journal of the American Mosquito Control Association* 23, sp2 (2007), 133–163.
- [57] LENHART, S., WORKMAN, J. T. *Optimal control applied to biological models*. Mathematical and Computational Biology Series. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL, 2007.

- [58] LIU, Y., GAYLE, A. A., WILDER-SMITH, A., ROCKLOV, J. The reproductive number of covid-19 is higher compared to sars coronavirus. *Journal of Travel Medicine* (2020).
- [59] LONDOÑO, S. L. M. Estimação do número de reprodução basal em modelos compartimentais. Dissertação de Mestrado, Instituto de Matemática Estatística e Computação Científica da Universidade Estadual de Campinas, 2014.
- [60] LYNCH, S. *Dynamical Systems with Applications Using MATLAB®*. Springer, 2014.
- [61] MARCHUK, G. I. *Mathematical Modelling of Immune Response in Infectious Diseases*, vol. 395. Springer Science, 1997.
- [62] MITTAL, P. K. Biolarvicides in vector control: challenges and prospects. *Journal of vector borne diseases* 40, 1/2 (2003), 20.
- [63] MURRAY, J. D. *Mathematical Biology: I. An Introduction*, vol. 17. Springer, New York, 2001.
- [64] MURRAY, J. D. *Mathematical Biology: II. Spatial Models and Biomedical Applications*, vol. 18. Springer, New York, 2001.
- [65] MURRELL, S., WU, S.-C., BUTLER, M. Review of dengue virus and the development of a vaccine. *Biotechnology Advances* 29, 2 (2011), 239–247.
- [66] NORMAN, R. A., FENTON, A. C., FAIRBAIRN, J. P., HUDSON, P. J. *Mathematical Models of Insect Pest Control*, vol. 18. Springer, Boston, MA, 2002.
- [67] NOWAK, M. A. *Evolutionary dynamics*. Harvard University Press, 2006.
- [68] PONTRYAGIN, L. S., MISHCHENKO, E. F., BOLTYANSKII, V. G., GAMKRELIDZE, R. *The Mathematical Theory of Optimal Processes*. John Wiley & Sons, New York, 1962.
- [69] RAO, A. V. A survey of numerical method for optimal control. *Technical Report AAS 09-334. Dep. of Mechanical and Aerospace Engineering, University of Florida* (2009).
- [70] RODRIGUES, H. S. *Optimal control and numerical optimization applied to epidemiological models*. PhD thesis, Programa Doutoral em Matemática e Aplicações da Universidade de Aveiro - Portugal, 2012.
- [71] RODRIGUES, H. S., MONTEIRO, M. T. T., TORRES, D. F. Optimization of dengue epidemics: a test case with different discretization schemes. Em *AIP Conference Proceedings* (2009), vol. 1168, American Institute Physics, p. 1385–1387.
- [72] RODRIGUES, H. S., MONTEIRO, M. T. T., TORRES, D. F. Insecticide control in a dengue epidemics model. Em *AIP Conference Proceedings* (2010), vol. 1281, American Institute Physics, p. 979–982.
- [73] RODRIGUES, H. S., MONTEIRO, M. T. T., TORRES, D. F. Optimal control of a dengue epidemic model with vaccination. Em *AIP Conference Proceedings* (2011), vol. 1389, American Institute Physics, p. 1232–1235.

- [74] RODRIGUES, H. S., MONTEIRO, M. T. T., TORRES, D. F. Vaccination models and optimal control strategies to dengue. *Mathematical Biosciences* 247 (2014), 1–12.
- [75] SEGEL, L. A., EDELSTEIN-KESHET, L. *A Primer in Mathematical Models in Biology*, vol. 129. SIAM, 2013.
- [76] SIRAKOULIS, G. C., KARAFYLLIDIS, I., THANAILAKIS, A. A cellular automaton model for the effects of population movement and vaccination on epidemic propagation. *Ecological Modelling* 133, 3 (2000), 209–223.
- [77] TAKAHASHI, L. T., MAIDANA, N. A., FERREIRA, W. C., PULINO, P., YANG, H. M. Mathematical models for the aedes aegypti dispersal dynamics: travelling waves by wing and wind. *Bulletin of Mathematical Biology* 67, 3 (2005), 509–528.
- [78] TOWERS, S., BRAUER, F., CASTILLO-CHAVEZ, C., FALCONAR, A. K. I., MUBAYI, A., ROMERO-VIVAS, C. M. E. Estimate of the reproduction number of the 2015 zika virus outbreak in barranquilla, colombia, and estimation of the relative role of sexual transmission. *Epidemics* 17 (2016), 50–55.
- [79] WACHTER, A., BIEGLER, L. T. On the implementation of an interior-point filter line-search algorithm for large-scale nonlinear programming. *Mathematical Programming: Series A and B*, 106, 1 (2006), 25–57.
- [80] WAINRIB, G. Some numerical methods for rare events simulation and analysis. In *Stochastic Biomathematical Models*. Springer, 2013, p. 73–95.
- [81] WANG, X. Solving optimal control problems with MATLAB: Indirect methods. *Technical report, ISE Dept., NCSU* (2009).
- [82] WHITE, S. H., DEL REY, A. M., SÁNCHEZ, G. R. Modeling epidemics using cellular automata. *Applied Mathematics and Computation* 186, 1 (2007), 193–202.
- [83] WORLD, H. O. Report of scientific working group meeting on dengue. Geneva, 2006.
- [84] YANG, H. M. *Epidemiologia Matemática: Estudos dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta*. Editora da UNICAMP, 2001.

APÊNDICE A - Número Básico de Reprodução

A.1 R_0 para o modelo sem controle

Para os valores fornecidos na Tabela 4.1, pode-se verificar a condição que garante que R_0^{sc} pode ser calculado usando a fórmula apresentada no Teorema 3.1:

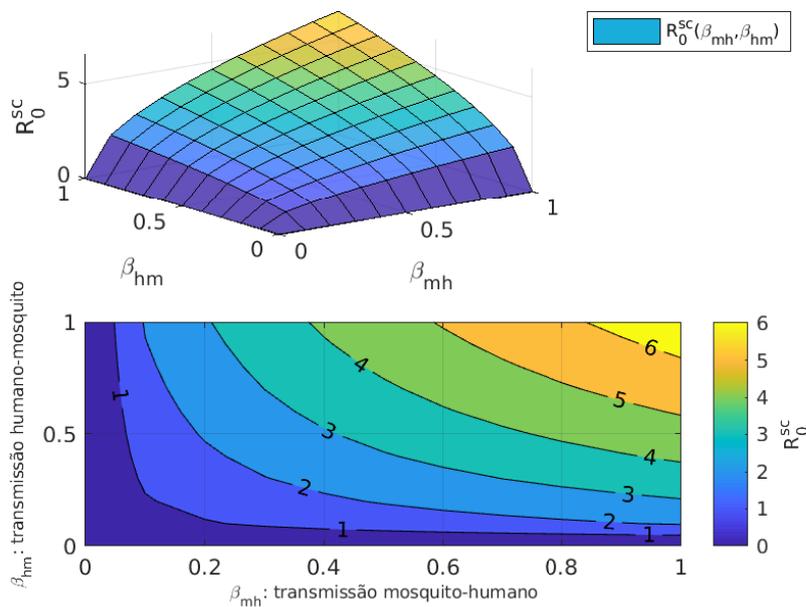
$$\frac{(\eta_A + \mu_A)\mu_m}{\eta_A\varphi} \approx 0.069 < 1.$$

Deste modo, tem-se $R_0^{sc} > 0$ que caracteriza um cenário viável. Assim, temos $R_0^{sc} > 1$, caracterizando um cenário epidêmico:

$$R_0^{sc} = \sqrt{\frac{[\eta_A\varphi - (\eta_A + \mu_A)\mu_m]kB^2\beta_{mh}\beta_{hm}}{(\eta_h + \mu_h)\mu_m^2\varphi}} \approx 2.46.$$

A superfície para o R_0^{sc} do modelo sem controle, figura A.1, nos permite selecionar um determinado jogo de valores para os parâmetros β_{mh} e β_{hm} , a fim de nos garantir, no ponto de vista matemático, que R_0^{sc} esteja em uma região onde é maior ou menor que 1.

Figura A.1: R_0^{sc} em função de β_{mh} e β_{hm} .



A.2 R_0 para o modelo com controle sobre os mosquitos

Utilizando os valores fornecidos na Tabela 4.1, fixando $c_A = c_m = 1 - \alpha = 0.05$, podemos calcular o Número Básico de Reprodução definido no Teorema 3.2. Logo, $R_0^m > 1$ caracterizando um cenário epidêmico, já que:

$$R_0^m = \sqrt{\frac{[\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A + c_A)(\mu_m + c_m)] \alpha k B^2 \beta_{mh} \beta_{hm}}{(\eta_h + \mu_h)(\mu_m + c_m)^2 \varphi}} \cong 1.55,$$

Nas figuras A.2, A.3 e A.4 podemos analisar a influência dos controles no número básico de reprodução R_0^m , fixando um controle e variando os outros dois. Deste modo, é possível escolher um jogo de valores para os parâmetros c_A , c_m e α a fim de garantir que R_0^m esteja em uma região onde é maior ou menor que 1.

Figura A.2: R_0^m em função de c_A e c_m .

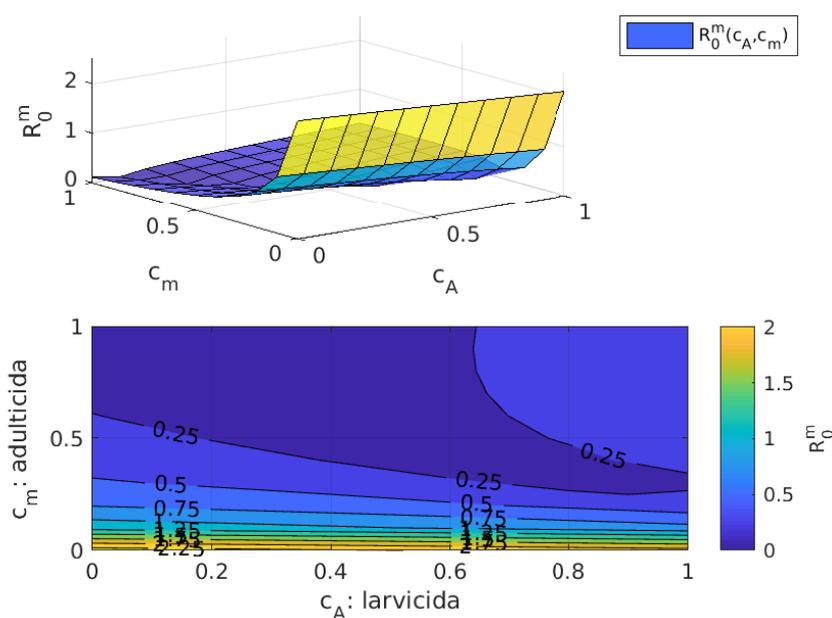
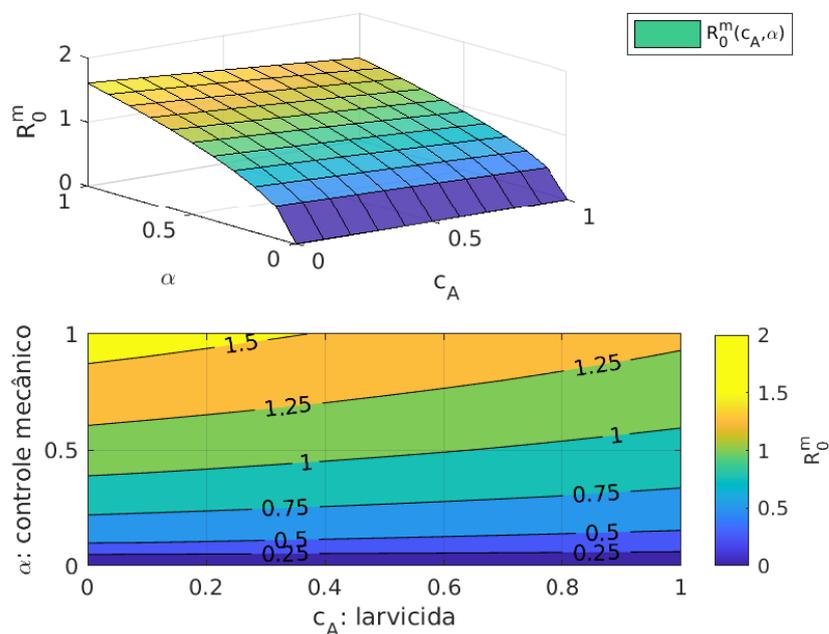
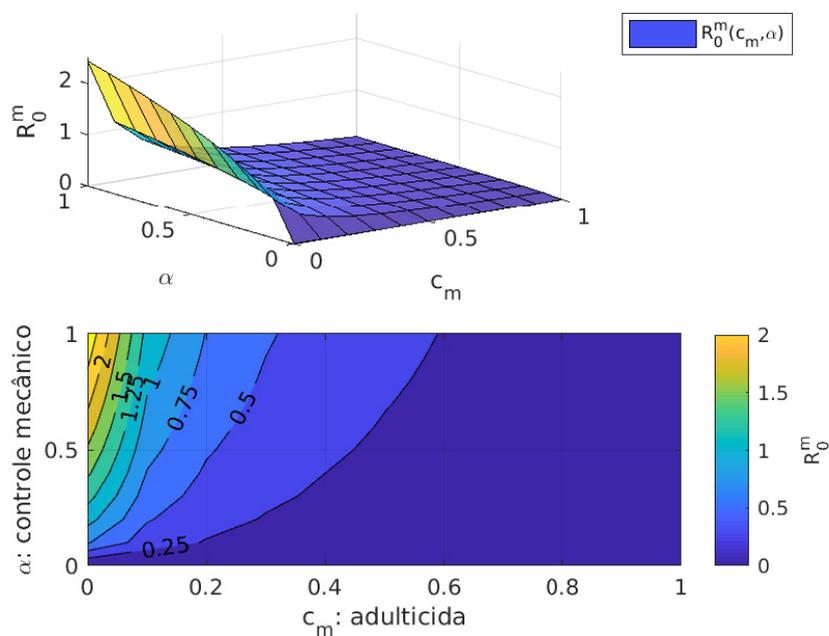


Figura A.3: R_0^m em função de c_A e α .Figura A.4: R_0^m em função de c_m e α .

A.3 R_0 para o modelo com controle sobre os humanos

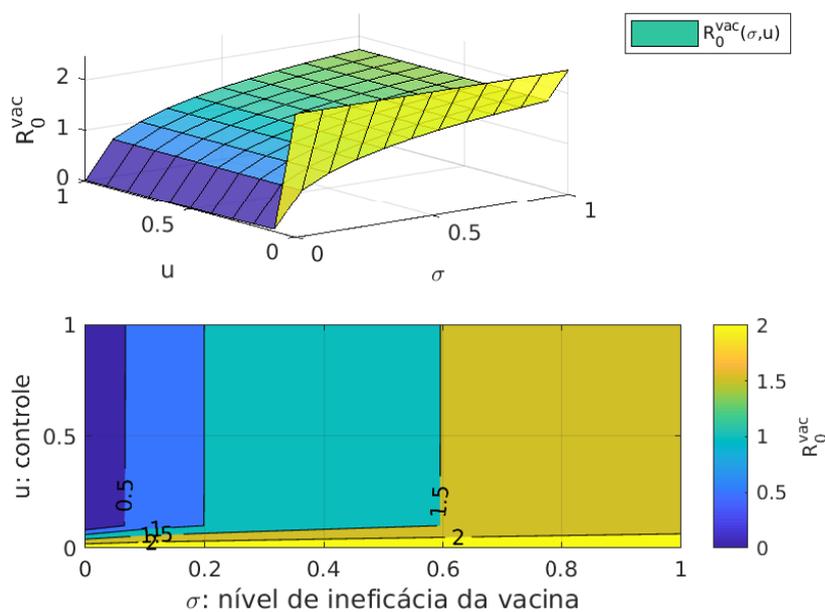
Como nos subapêndices anteriores, podemos calcular o Número Básico de Reprodução definido no Teorema 3.3, fixando os valores $\sigma = 0.25$, $u = u^* = 0.0552$ e substituindo,

temos $R_0^{vac} > 1$ caracterizando de forma similar aos demais modelos modelos, um cenário epidêmico:

$$R_0^{vac} = \sqrt{\frac{[\eta_A \varphi - (\eta_A + \mu_A) \mu_m](\sigma u + \mu_h) k B^2 \beta_{mh} \beta_{hm}}{(\eta_h + \mu_h)(\sigma u + \mu_h + u) \mu_m^2 \varphi}} \approx 1.09.$$

A figura A.5 nos permite observar o comportamento de R_0^{vac} quando alteramos os valores de σ e u . Note que para u suficientemente pequeno, mesmo que σ esteja próximo de 0, tem-se $R_0^{vac} > 1$.

Figura A.5: R_0^{vac} em função de σ e u .



APÊNDICE B - Métodos Numéricos para Sistemas Dinâmicos

Um sistema dinâmico é matematicamente caracterizado por um conjunto de EDOs. Especificamente, a dinâmica é descrita para $t_0 \leq t \leq t_F$, para um sistema de n EDOs.

$$\dot{y} = \begin{bmatrix} \dot{y}_1 \\ \dot{y}_2 \\ \vdots \\ \dot{y}_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_1(y_1(t), \dots, y_n(t), t) \\ f_2(y_1(t), \dots, y_n(t), t) \\ \vdots \\ f_n(y_1(t), \dots, y_n(t), t) \end{bmatrix}. \quad (\text{B.0.1})$$

Os problemas de solução de uma EDO são classificados em problemas de valor inicial e problemas de valor de contorno, dependendo de como as condições nos pontos de extremidade do domínio forem especificadas. Todas as condições de um problema de valor inicial são especificadas no ponto inicial. Por outro lado, o problema se tornará um problema de valor de contorno se as condições forem necessárias para os pontos inicial e final. Existem muitos métodos numéricos para resolver problemas de valor inicial - como Euler, Runge-Kutta ou métodos adaptativos - e problemas de valor de contorno, como métodos de disparo (shooting methods) [22]. Neste trabalho apresentamos apenas o Método Runge-Kutta.

O método Runge-Kutta é um método de várias etapas, em que a solução no tempo t_{n+1} é obtida a partir de um conjunto definido de valores anteriores t_{j-n}, \dots, t_n , onde j é o número de etapas. Se uma equação diferencial é escrita como $\dot{y} = f(y(t), t)$, é possível fazer uma aproximação conveniente disso, usando o método Runge-Kutta de segunda ordem:

$$y_{n+1} \simeq y_n + \frac{h}{2} [f(y_n, t_n) + f(y_{n+1}, t_{n+1})],$$

$$t_{n+1} = t_n + h, \quad \forall n = 0, 1, 2, 3, \dots,$$

ou o método Runge-Kutta de quarta ordem

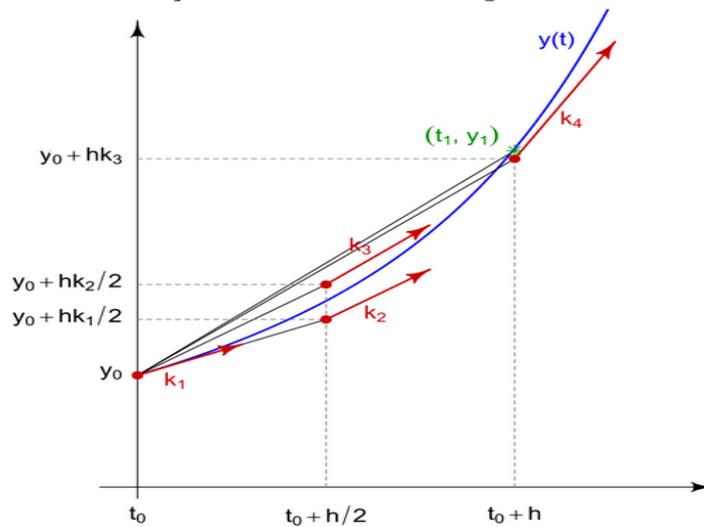
$$y_{n+1} \simeq y_n + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4),$$

usando:

$$\begin{aligned} k_1 &= f(y_n, t_n) \\ k_2 &= f\left(y_n + \frac{h}{2}k_1, t_n + \frac{h}{2}\right) \\ k_3 &= f\left(y_n + \frac{h}{2}k_2, t_n + \frac{h}{2}\right) \\ k_4 &= f(y_n + hk_3, t_n + h) \end{aligned}$$

Essa aproximação y_{n+1} de $y(t)$ no ponto t_{n+1} tem um erro dependente de h^3 e h^5 , para os métodos Runge-Kutta de segunda e quarta ordem, respectivamente. A figura B.1 apresenta uma ilustração do método de Runge-Kutta de quarta ordem.

Figura B.1: Ilustração do método de Runge-Kutta de 4ª ordem.



Fonte: [8]

Os métodos numéricos para resolver problemas de controle ótimo datam dos anos 50 com a investigação de Bellman. Desde então, a complexidade dos métodos e a correspondente complexidade e variedade de aplicações aumentou substancialmente [69].

Existem duas classes principais de métodos numéricos para resolver problemas de controle ótimo: métodos indiretos e métodos diretos. Os primeiros resolvem indiretamente o problema convertendo o problema de controle ótimo em um problema de valor de contorno, usando o Princípio Máximo de Pontryagin. Por outro lado, em um método direto, a solução ótima é encontrada transcrevendo um problema de otimização dimensional infinita para um problema de otimização dimensional finita.

APÊNDICE C - Método Indireto de Varredura para Frente e para Trás

Em um método indireto, o Princípio Máximo de Pontryagin é usado para determinar as condições de otimização de primeira ordem do problema de controle ótimo original. A abordagem indireta leva a um problema de valor de contorno de múltiplos pontos que é resolvido para determinar as trajetórias ótimas candidatas chamadas extremas.

Para um método indireto, é necessário obter explicitamente as equações adjuntas, as equações de controle e todas as condições de transversalidade, se houver. Observe que não há correlação entre o método usado para resolver o problema e sua formulação: pode-se considerar a aplicação de uma técnica de solução de método de disparo múltiplo a uma formulação indireta ou direta. Abaixo é apresentada uma abordagem numérica usando *Método Indireto de Varredura para Frente e para Trás (Backward-Forward Sweep Method)* descrito em [57].

O processo começa com uma estimativa inicial da variável de controle. Em seguida, as equações de estado são resolvidas simultaneamente para frente no tempo e as equações adjuntas são resolvidas para trás no tempo. O controle é atualizado inserindo os novos valores de estados e adjuntos em sua caracterização, e o processo é repetido até que ocorra a convergência.

Sejam $\vec{x} = (x_1, \dots, x_{n+1})$ e $\vec{\lambda} = (\lambda_1, \dots, \lambda_{n+1})$ as aproximações do vetor para o estado e o adjunto. A ideia principal do algoritmo é descrita da seguinte maneira:

Passo 1. Faça um palpite inicial para \vec{u} durante o intervalo ($\vec{u} \equiv 0$ quase sempre é suficiente);

Passo 2. Usando a condição inicial $x_1 = x(t_0) = a$ e os valores para \vec{u} , resolva \vec{x} para frente no tempo, de acordo com sua equação diferencial no sistema de otimalidade;

Passo 3. Usando a condição de transversalidade $\lambda_{n+1} = \lambda(t_F) = 0$ e os valores para \vec{u} e \vec{x} , resolva $\vec{\lambda}$ para trás no tempo, de acordo com sua equação diferencial no sistema de otimalidade;

Passo 4. Atualize \vec{u} inserindo os novos valores \vec{x} e $\vec{\lambda}$ na caracterização do controle ótimo;

Passo 5. Verifique a convergência: se as variáveis estiverem suficientemente próximas da correspondente na iteração anterior, mostre os valores atuais como soluções; caso contrário, retorne ao Passo 2.

Para os Passos 2 e 3, Lenhart e Workman em [57] utilizam o Método de Runge-Kutta de quarta ordem, para fazer o processo de discretização dos sistemas de estados e adjuntos.

Por outro lado, Wang em [81] aplicou a mesma filosofia, mas resolveu as equações diferenciais com o solucionador *ode45* do MATLAB. Este solucionador é baseado em uma fórmula explícita de Runge-Kutta (4,5), o par Dormand-Prince. Isso significa que o solucionador numérico *ode45* combina métodos de quarta e quinta ordem, ambos semelhantes ao método Runge-Kutta clássico de quarta ordem discutido acima. Eles variam o tamanho do passo, escolhendo-o em cada etapa, uma tentativa de alcançar a precisão desejada. Portanto, o solucionador *ode45* é adequado para uma ampla variedade de problemas de valor inicial em aplicações práticas.

APÊNDICE D - Implementação do Modelo SIR+ASI

Consideremos a versão normalizada do problema SIR+ASI generalizado, apresentado na Seção 3.4 que utiliza diferentes mecanismos para o controle ótimo. Sejam:

$$\begin{aligned} s_h &= \frac{S_h}{N_h}, & i_h &= \frac{I_h}{N_h}, & r_h &= \frac{R_h}{N_h}, \\ a_m &= \frac{A_m}{kN_h}, & s_m &= \frac{S_m}{mN_h}, & i_m &= \frac{I_m}{mN_h} \end{aligned}$$

Podemos reescrever o sistema (3.4.16) na forma normalizada:

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{ds_h}{dt} &= \mu_h - (B\beta_{mh}mi_m + \mu_h + u) s_h + \sigma ur_h \\ \frac{di_h}{dt} &= B\beta_{mh}mi_m s_h - (\eta_h + \mu_h)i_h \\ \frac{dr_h}{dt} &= \eta_h i_h + u s_h - (\sigma u + \mu_h)r_h \\ \frac{da_m}{dt} &= \varphi \left(1 - \frac{a_m}{\alpha}\right) (s_m + i_m) \frac{m}{k} - (\eta_A + \mu_A + c_A)a_m \\ \frac{ds_m}{dt} &= \eta_A a_m - (B\beta_{hm}i_h + \mu_m + c_m) s_m \\ \frac{di_m}{dt} &= B\beta_{hm}i_h s_m - (\mu_m + c_m)i_m \end{aligned} \right. \quad (\text{D.0.1})$$

com condições iniciais

$$\begin{aligned} s_h(0) &= s_{h0}, & i_h(0) &= i_{h0}, & r_h(0) &= r_{h0}, \\ a_m(0) &= a_{m0}, & s_m(0) &= s_{m0}, & i_m(0) &= i_{m0} \end{aligned}$$

Tomando $\vec{x}(t) = (s_h(t), i_h(t), r_h(t), a_m(t), s_m(t), i_m(t))$ como o vetor das variáveis de estado e $\vec{\lambda}(t) = (\lambda_1(t), \lambda_2(t), \lambda_3(t), \lambda_4(t), \lambda_5(t), \lambda_6(t))$ como o vetor das variáveis adjuntas,

o Hamiltoniano deste problema pode ser escrito na forma:

$$\begin{aligned}
H(t, \vec{x}(t), \vec{\lambda}(t), u(t), c_A(t), c_m(t)) &= \lambda_1 [\mu_h - (B\beta_{mh}mi_m + \mu_h + u) s_h + \sigma ur_h] + \\
&+ \lambda_2 [B\beta_{mh}mi_m s_h - (\eta_h + \mu_h)i_h] + \lambda_3 [\eta_h i_h + u s_h - (\sigma u + \mu_h)r_h] + \\
&+ \lambda_4 \left[\varphi \left(1 - \frac{a_m}{\alpha} \right) (s_m + i_m) \frac{m}{k} - (\eta_A + \mu_A + c_A)a_m \right] + \\
&+ \lambda_5 [\eta_A a_m - (B\beta_{hm}i_h + \mu_m + c_m) s_m] + \\
&+ \lambda_6 [B\beta_{hm}i_h s_m - (\mu_m + c_m)i_m] + \gamma_I i_h^2 + \gamma_V u^2 + \gamma_A c_A^2 + \gamma_M c_m^2.
\end{aligned} \tag{D.0.2}$$

Usando o Princípio Máximo de Pontryagin, o problema de controle ótimo pode ser estudado segundo às equações de estado, sistema (D.0.1).

Com condições iniciais normalizadas, associadas ao cenário epidêmico, Tabela 4.1:

$$\begin{aligned}
s_h(0) &= 0.99998, & i_h(0) &= 0.00002, & r_h(0) &= 0, \\
a_m(0) &= 1, & s_m(0) &= 1, & i_m(0) &= 0.
\end{aligned}$$

E segundo às equações adjuntas:

$$\begin{cases}
\frac{d\lambda_1}{dt} = (\lambda_1 - \lambda_2)B\beta_{mh}mi_m + \lambda_1\mu_h + (\lambda_1 - \lambda_3)u \\
\frac{d\lambda_2}{dt} = (\lambda_5 - \lambda_6)B\beta_{hm}ms_m + \lambda_2(\eta_h + \mu_h) - \lambda_3\eta_h - 2\gamma_I i_h \\
\frac{d\lambda_3}{dt} = \lambda_3(\mu_h + \sigma u) - \lambda_1\sigma u \\
\frac{d\lambda_4}{dt} = \lambda_4 \left(\varphi(s_m + i_m) \frac{m}{\alpha k} + \eta_A + \mu_A + c_A \right) - \lambda_5\eta_A \\
\frac{d\lambda_5}{dt} = (\lambda_5 - \lambda_6)B\beta_{hm}i_h - \lambda_4\varphi \left(1 - \frac{a_m}{\alpha} \right) + \lambda_5(\mu_m + c_m) \\
\frac{d\lambda_6}{dt} = (\lambda_1 - \lambda_2)B\beta_{mh}s_h - \lambda_4\varphi \left(1 - \frac{a_m}{\alpha} \right) + \lambda_6(\mu_m + c_m)
\end{cases} \tag{D.0.3}$$

sujeito às condições de transversalidade:

$$\begin{aligned}
\lambda_1(365) &= 0, & \lambda_2(365) &= 0, & \lambda_3(365) &= 0, \\
\lambda_4(365) &= 0, & \lambda_5(365) &= 0, & \lambda_6(365) &= 0.
\end{aligned}$$

Assim, são verificadas as condições necessárias apresentadas na Proposição 2.1, que permitem obter os controles ótimos dados por:

- Controle ótimo associado ao controle dos humanos (vacinação).

$$u^*(t) = \begin{cases} 0, & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} < 0 \\ \frac{(\lambda_1 - \lambda_3)(s_h - \sigma r_h)}{2\gamma_V}, & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} = 0 \\ 1, & \text{se } \frac{\partial H}{\partial u} > 0 \end{cases}$$

- Controles ótimos associado ao controle dos mosquitos (larvicida e adulticida).

$$c_A^*(t) = \begin{cases} 0, & \text{se } \frac{\partial H}{\partial c_A} < 0 \\ \frac{\lambda_4 a_m}{2\gamma_A}, & \text{se } \frac{\partial H}{\partial c_A} = 0 \\ 1, & \text{se } \frac{\partial H}{\partial c_A} > 0 \end{cases}$$

$$c_m^*(t) = \begin{cases} 0, & \text{se } \frac{\partial H}{\partial c_m} < 0 \\ \frac{\lambda_5 s_m + \lambda_6 i_m}{2\gamma_M}, & \text{se } \frac{\partial H}{\partial c_m} = 0 \\ 1, & \text{se } \frac{\partial H}{\partial c_m} > 0 \end{cases}$$

Na sequência, apresentamos parte do código usado para resolver o problema de controle ótimo, através do Método de Varredura para Frente e para Trás (Backward-Forward Sweep Method [57]), baseado na função *ode45* do MATLAB que implementa o método de Runge-Kutta.

Backward-Forward Sweep Method - Modelo SIR+ASI com Controle Simultâneo

```

1 function [Tx,X,Tu,U] = controlVetorHuman(x0, flag_normalizado, alpha, sigma
    , gammaI, gammaV, gammaA, gammaM)
2
3 global tf;
4
5 tf = 365;
6
7 % flag_normalizado = [0 1]; % para selecionar o modelo original (=0) o
    normalizado (=1)
8
9 % para selecionar controle por vacinacao (=0), controle para o larvicida
    (=1) ou controle para o adulticida (=2)
10 flag_controle = [0 1 2];
11
12 % condicao de transversalidade para as equacoes adjuntas
13 ptf = [0; 0; 0; 0; 0; 0];
14
15 step = 0.25;
16
17 Tu = linspace(0, tf);

```

```

18 t = linspace(0, tf);
19
20 % funcao de Heaviside
21 f = @(Tu) (Tu > 0);
22
23 % variavel de controle para a vacinacao (controle humanos)
24 u = min(1, max(0, 0.5*Tu));
25
26 % controle para o larvicida (controle mosquitos)
27 uA = min(1, max(0, 0.5*Tu));
28
29 % controle para o adulticida (controle mosquitos)
30 uM = min(1, max(0, 0.5*Tu));
31
32     for i=1:10
33         % Comecando com o controle u assumido inicialmente e avancando para
34           frente
35         options = odeset('AbsTol', 1e-4, 'RelTol', 1e-4);
36
37         % Resolvendo o sistema das variaveis de estado
38         [Tx, X] = ode45(@(t, x) stateEqVetorHuman(t, x, u, uA, uM, Tu,
39           flag_normalizado, alpha, sigma), [0; tf], x0, options);
40
41         % Avance para tras para obter as trajetorias adjuntas
42         x1 = X(:, 1);
43         x2 = X(:, 2);
44         x3 = X(:, 3);
45         x4 = X(:, 4);
46         x5 = X(:, 5);
47         x6 = X(:, 6);
48         options = odeset('AbsTol', 1e-4, 'RelTol', 1e-4);
49
50         % Resolvendo o sistema das variaveis adjuntas
51         [Tp, P] = ode45(@(t, p) costateEqVetorHuman(t, p, u, uA, uM, Tu, x1
52           , x2, x3, x4, x5, x6, Tx, flag_normalizado, alpha, sigma, gammaI
53           , gammaV, gammaA, gammaM), [tf; 0], ptf, options);
54
55         % Interpolando as variaveis adjuntas associadas aos controles
56         lambda1 = P(:, 1);
57         lambda1 = interp1(Tp, lambda1, Tx);
58
59         lambda3 = P(:, 3);
60         lambda3 = interp1(Tp, lambda3, Tx);

```

```

57
58     lambda4 = P(:, 4);
59     lambda4 = interp1(Tp, lambda4, Tx);
60
61     lambda5 = P(:, 5);
62     lambda5 = interp1(Tp, lambda5, Tx);
63
64     lambda6 = P(:, 6);
65     lambda6 = interp1(Tp, lambda6, Tx);
66
67     % Retorna o controle otimo associado ao controle u
68     dHu = pHu(x1, x3, x4, x5, x6, lambda1, lambda3, lambda4, lambda5,
69             lambda6, Tx, u, Tu, flag_controle(1), sigma, gammaI, gammaV,
70             gammaA, gammaM);
71     Hu_norm = dHu'*dHu;
72
73     % Retorna o controle otimo associado ao controle uA
74     dHuA = pHu(x1, x3, x4, x5, x6, lambda1, lambda3, lambda4, lambda5,
75             lambda6, Tx, uA, Tu, flag_controle(2), sigma, gammaI, gammaV,
76             gammaA, gammaM);
77     HuA_norm = dHuA'*dHuA;
78
79     % Retorna o controle otimo associado ao controle uM
80     dHuM = pHu(x1, x3, x4, x5, x6, lambda1, lambda3, lambda4, lambda5,
81             lambda6, Tx, uM, Tu, flag_controle(3), sigma, gammaI, gammaV,
82             gammaA, gammaM);
83     HuM_norm = dHuM'*dHuM;
84
85     % Calculando o valor da funcao custo
86     J(i, 1) = tf*(gammaI*(x2')*x2 /length(Tx)+gammaV*(u*u') /length(Tu)+
87             gammaA*(uA*uA') /length(Tu)+gammaM*(uM*uM') /length(Tu));
88
89     % Criterio de parada
90     if (Hu_norm < 1.0e-6) || (HuA_norm < 1.0e-6) || (HuM_norm < 1.0e-6)
91         % Mostra o custo final
92         J(i, 1)
93         break;
94     else
95         % Ajustando os controles para a proxima iteracao
96         u_old = u;
97         uA_old = uA;
98         uM_old = uM;
99         u = AdjControl(dHu, Tx, u_old, Tu, step);

```

```

93         uA = AdjControl(dHuA, Tx, uA_old, Tu, step);
94         uM = AdjControl(dHuM, Tx, uM_old, Tu, step);
95     end;
96 end
97
98 fprintf('\nCusto obtido:\n')
99
100 disp(J(i,1)); % Custo
101
102 U(:,1) = u;
103 U(:,2) = uA;
104 U(:,3) = uM;
105
106 end
107
108 % Equacoes de Estado
109 function dx = stateEqVetorHuman(t, x, u, uA, uM, Tu, flag_normalizado,
    alpha, sigma)
110
111 global N_h mi_h mi_a mi_m B beta_mh beta_hm eta_h eta_a fi k m
112
113 dx = zeros (6,1);
114
115 % interpolando os controles no tempo t
116 u = interp1(Tu, u, t);
117 uA = interp1(Tu, uA, t);
118 uM = interp1(Tu, uM, t);
119
120 % equacoes de estado (sistema normalizado)
121 dx(1) = mi_h - (B*beta_mh*m*x(6) + mi_h + u)*x(1) + sigma*u*x(3);
122 dx(2) = B*beta_mh*m*x(6)*x(1) - (eta_h + mi_h)*x(2);
123 dx(3) = eta_h*x(2) + u*x(1) - (sigma*u + mi_h)*x(3);
124 dx(4) = fi*(m/k)*(1-x(4)/alpha)*(x(5)+x(6)) - (eta_a + mi_a + uA)*x(4);
125 dx(5) = eta_a*(k/m)*x(4) - (B*beta_hm*x(2) + mi_m + uM)*x(5);
126 dx(6) = B*beta_hm*x(2)*x(5) - (mi_m + uM)*x(6);
127 end
128
129 % Equacoes Adjuntas
130 function dp = costateEqVetorHuman(t, p, u, uA, uM, Tu, x1, x2, x3, x4, x5,
    x6, xt, flag_normalizado, alpha, sigma, gammaI, gammaV, gammaA, gammaM)
131
132 global N_h mi_h mi_a mi_m B beta_mh beta_hm eta_h eta_a fi k m
133

```

```

134     dp = zeros(6, 1);
135
136     % interpolando as variaveis de estado
137     x1 = interp1(xt, x1, t);
138     x2 = interp1(xt, x2, t);
139     x3 = interp1(xt, x3, t);
140     x4 = interp1(xt, x4, t);
141     x5 = interp1(xt, x5, t);
142     x6 = interp1(xt, x6, t);
143
144     % interpolando os controles
145     u = interp1(Tu, u, t);
146     uA = interp1(Tu, uA, t);
147     uM = interp1(Tu, uM, t);
148
149     % equacoes adjuntas (sistema normalizado)
150     dp(1) = (p(1)-p(2)).*(B*beta_mh*m*x6) + p(1).*mi_h + (p(1)-p(3)).*u;
151     dp(2) = -2*gammaI*x2 + p(2).*(eta_h+mi_h) - p(3).*eta_h + (p(5)-p(6))
        .* (B*beta_hm*m*x5);
152     dp(3) = -p(1).*sigma*u + p(3).*(mi_h+sigma*u);
153     dp(4) = p(4).*(fi*(m/alpha*k)*(x5+x6)) + p(4).*(eta_a + mi_a + uA) - p
        (5).*eta_a;
154     dp(5) = -p(4).*(fi*(1-x4/alpha)) + (p(5)-p(6)).*B*beta_hm*x2 + p(5).*(
        mi_m + uM);
155     dp(6) = (p(1)-p(2)).*(B*beta_mh*x1) - p(4).*(fi*(1-x4/alpha)) + p(6).*(
        mi_m + uM);
156 end
157
158 % Determinacao do controle otimo
159 function dHu = pHu(x1, x3, x4, x5, x6, lambda1, lambda3, lambda4, lambda5,
        lambda6, tx, u, Tu, flag_controle, sigma, gammaI, gammaV, gammaA, gammaM
        )
160
161     u = interp1(Tu, u, tx);
162
163     if flag_controle==0
164         % Derivada parcial de H com respeito a u (condicao de otimalidade
            para o controle por vacinacao)
165         dHu = 2*gammaV*u-lambda1.*(x1-sigma*x3)+lambda3.*(x1-sigma*x3);
166
167     elseif flag_controle==1
168         % Derivada parcial de H com respeito a uA (condicao de otimalidade
            para o controle do larvicida)

```

```

169         dHu = 2*gammaA*u-lambda4.*x4;
170
171     else
172         % Derivada parcial de H com respeito a uM (condicao de otimalidade
           para o controle do adulticida)
173         dHu = 2*gammaM*u-lambda5.*x5+lambda6.*x6;
174
175     end
176
177 end
178
179 % Ajustando os controles
180 function u_new = AdjControl(pH, tx, u, tu, step)
181
182     % interpolando dH/du
183     pH = interp1(tx, pH, tu);
184
185     u_new = min(1,max(0,u - step*pH));
186 end

```

Para resolver um problema de controle ótimo por métodos indiretos, existem alguns detalhes que precisam de um certo cuidado. Primeiramente, precisa-se calcular as equações hamiltonianas, em seguida as equações adjuntas, condições de otimalidade e transversalidade. Além desse primeiro cuidado, vale ressaltar que a abordagem não é flexível, pois a cada novo problema, é necessária uma nova derivação. No entanto, um método direto não necessita da derivação explícita e condições necessárias.

Devido a essas dificuldades práticas com a formulação indireta, uma nova família de métodos numéricos para a otimização dinâmica tem sido desenvolvida e vem ganhando popularidade no controle ótimo numérico nas últimas décadas, referenciado como métodos diretos [22].

Este desenvolvimento foi impulsionado pela necessidade industrial de resolver problemas de otimização de larga escala.

Dentre eles podemos destacar:

- OC-ODE (Optimal Control of Ordinary Differential Equations): um software específico para determinar o controle ótimo, desenvolvido por Matthias Gerdtts [42], composto por uma coleção de rotinas do Fortran 77 para problemas de controle ótimo de EDOs.

- DOTcvp (Dynamic Optimization Toolbox whit Vector Control Parametrization) [50]: é um toolbox do MATLAB para otimização dinâmica, que usa a abordagem de parametrização do vetor de controle para o cálculo do princípio do controle ótimo. Na literatura também existem alguns softwares de otimização não linear em larga escala implementados em Fortran e C, para determinar o controle ótimo, tais como: Ipopt (Interior Point Optimizer) [79]; Knitro (Nonlinear Interior point Trust Region Optimization) [25]; SNOPT [43]; dentre outros.

A escolha de um método para resolver um problema de controle ótimo depende muito do tipo de problema a ser resolvido e da quantidade de tempo que pode ser investida na codificação. Para mais detalhes sobre os métodos numéricos e softwares mencionados acima, e alguns exemplos que mostram o funcionamento destes, consultar [70].