



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA

RAFAEL ALMEIDA SOUTO

MODELAGEM MATEMÁTICA E EPIDEMIOLOGIA:
NÚMERO REPRODUTIVO BÁSICO E PROBLEMAS DE CONTROLE ÓTIMO

Recife

2024

RAFAEL ALMEIDA SOUTO

MODELAGEM MATEMÁTICA E EPIDEMIOLOGIA:
NÚMERO REPRODUTIVO BÁSICO E PROBLEMAS DE CONTROLE ÓTIMO

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-graduação em Matemática do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Matemática.

Área de Concentração: Análise

Orientador: João Antônio Miranda Gondim

Recife

2024

Catálogo na fonte
Bibliotecária Nataly Soares Leite Moro, CRB4-1722

S728m Souto, Rafael Almeida
Modelagem matemática e epidemiologia: número reprodutivo básico e problemas de controle ótimo / Rafael Almeida Souto. – 2024.
98 f.: il., fig., tab.

Orientador: João Antônio Miranda Gondim.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN, Matemática, Recife, 2024.
Inclui referências e apêndice.

1. Análise. 2. Epidemiologia. 3. Modelagem matemática. 4. Número reprodutivo básico. 5. Controle ótimo. 6. COVID-19. I. Gondim, João Antônio Miranda (orientador). II. Título.

515 CDD (23. ed.) UFPE- CCEN 2024 - 23

RAFAEL ALMEIDA SOUTO

Modelagem matemática e epidemiologia: número reprodutivo básico e problemas de controle ótimo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação do Departamento de Matemática da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestrado em Matemática.

Aprovada em: 22/02/2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Antônio Miranda Gondim (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. César Augusto Rodrigues Castilho (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Viviane Moraes de Oliveira (Examinador Externo)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Dedico a todos que torceram por mim e me ajudaram direta e indiretamente ao longo deste processo.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho deve-se, em parte, à contribuição de algumas pessoas. E não poderia deixar de agradecê-las neste texto. Primeiramente, Gostaria de agradecer a minha família. Meus pais Fernando e Kátia, minha irmã Renata e minha avó Amara por todo o sacrifício para me dar uma base educacional, financeira e emocional para que eu pudesse ter chance de chegar até aqui. Agradeço à minha companheira, Thayná, por estar ao meu lado em todos os momentos, sempre me escutando, me aconselhando e me dando todo o apoio ao longo dessa jornada, sua presença é fundamental. Agradeço também aos grandes amigos que fiz ao longo da vida acadêmica, foram muito importantes, seja no ambiente acadêmico, seja fora dele, nos necessários momentos de descontração: Lucas, Érick, Túlio, Karol, Yasmin, Hugo, Igor, Gabriel, Mariana, Thayna, Lyen, Aline, Pedro, Matheus e Marcos. Aos amigos de fora do ambiente acadêmico, que também convivem comigo diariamente e são a dose diária de conversas leves e risadas, para arejar a mente diante do cotidiano mentalmente intenso: João, Marcos, Vinícius, Ricardo e Lívia. Tia Sandra, primos e padrinhos André e Emmanuelle, minha sobrinha Letícia, minha sogra Maria e cunhados Ari e Aline, vocês também são parte disso.

Também agradeço aos professores que fizeram parte da minha formação, pelas disciplinas ministradas, votos de apoio e confiança, encorajamento, conselhos, elogios e críticas. Em especial, um agradecimento aos meus orientadores, que posso chamar de amigos: professor João Gondim, que me orientou durante o mestrado e permanecerá me acompanhando durante o doutorado, e os professores Maria Ângela e Thiago Tanaka, primeiros a confiar e investir em mim na graduação. Vocês me fizeram evoluir muito em termos acadêmicos e não acadêmicos, serei eternamente grato. Também agradeço aos demais funcionários, discentes e docentes do departamento. Finalmente, agradeço aos professores César Castilho e Viviane Moraes por terem aceitado participar da banca avaliadora e cujos comentários e sugestões certamente engrandecerão a versão final deste trabalho, além dos órgãos de fomento que tornaram essa conquista possível: a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

RESUMO

Este trabalho reúne alguns tópicos de epidemiologia matemática, bem como alguns conceitos não necessariamente pertencentes a este ramo mas que são essenciais para que os resultados principais sejam devidamente compreendidos e aplicados. Será apresentada uma breve introdução sobre epidemiologia de forma geral e como é estudada do ponto de vista matemático (na nossa vertente, que utiliza modelos compartimentais), seguida por uma discussão sobre o número reprodutivo básico de um modelo epidemiológico, acompanhada das definições e resultados necessários para realizar os estudos apresentados posteriormente acerca deste tema, que envolvem técnicas para calculá-lo e sua interpretação epidemiológica. Outra grande questão que será abordada neste trabalho é a da teoria de controle ótimo e sua aplicação a modelos epidemiológicos. Da mesma forma, virá acompanhada de uma série de conceitos e resultados prévios necessários para a compreensão e correta utilização das ferramentas apresentadas. Nesta parte, além dos resultados-chave envolvendo controle ótimo, como o Princípio do Máximo de Pontryagin, traremos também técnicas computacionais para resolução dos problemas de controle ótimo, como o método de varredura frente-trás e os códigos que executam o método de resolução de equações diferenciais ordinárias visto em matérias de cálculo numérico conhecido como Runge-Kutta, ambas escritas no MATLAB. Por fim, como aplicação dos resultados vistos nesta parte de controle ótimo, abordaremos um modelo que estuda o comportamento da COVID-19 frente a uma política de quarentena estabelecida no Brasil estruturando a população em três grupos etários e considerando os custos inerentes à implementação desta política.

Palavras-chave: epidemiologia; modelagem matemática; número reprodutivo básico; controle ótimo; COVID-19.

ABSTRACT

This work brings together some topics of mathematical epidemiology, as well as some concepts that do not necessarily belong to this branch but are essential for the main results to be properly understood and applied. A brief introduction will be presented on epidemiology in general and how it is studied from a mathematical point of view (in our perspective, which uses compartmental models), followed by a discussion on the basic reproductive number of an epidemiological model, accompanied by the necessary definitions and results to carry out the studies presented later on this topic, which involve techniques for calculating it and its epidemiological interpretation. Another major issue that will be addressed in this work is that of optimal control theory and its application to epidemiological models. Likewise, it will be accompanied by a series of concepts and previous results necessary for the understanding and correct use of the tools presented. In this part, in addition to the key results involving optimal control, such as Pontryagin's Maximum Principle, we will also bring computational techniques for solving optimal control problems, such as the front-back scanning method and the codes that execute the problem resolution method. ordinary differential equations seen in numerical calculus subjects known as Runge-Kutta, both written in MATLAB. Finally, as an application of the results seen in this part of optimal control, we will address a model that studies the behavior of COVID-19 in the face of a quarantine policy established in Brazil, structuring the population into three age groups and considering the costs inherent to implementing this policy.

Keywords: epidemiology; mathematical modeling; basic reproductive number; optimal control; COVID-19.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama de um modelo SEIR	15
Figura 2 – Fluxograma modelo SCIR com possibilidade de reinfeção	21
Figura 3 – Fluxograma modelo SEIR com assintomáticos	25
Figura 4 – Fluxograma do modelo de gripe aviária com heterogeneidade de hospedeiros	30
Figura 5 – Fluxograma do modelo SEIT	45
Figura 6 – Gráfico de uma função contínua por partes, à esquerda, e de uma função que não é contínua por partes, à direita.	53
Figura 7 – x^* , em azul, e u^* , em vermelho.	60
Figura 8 – x^* , em azul, e u^* , em vermelho. Fonte: autoria própria.	62
Figura 9 – Gráficos de $\mathcal{D}(B_2, B_3, T)$ normalizado para durações de 30, 45 e 60 dias da quarentena.	77
Figura 10 – Controles ótimos para $B_1 = 1390$, $B_2 = 3600$ e $B_3 = 10$ para diferentes durações de quarentena.	78
Figura 11 – Controles ótimos para diferentes durações de quarentena. Condições iniciais de expostos, infecciosos e recuperados estão duplicados.	79
Figura 12 – Controles ótimos para diferentes durações de quarentena. Condições iniciais de expostos, infecciosos e recuperados estão quadruplicados.	80

LISTA DE CÓDIGOS

Código Fonte 1	–	Código para o exemplo 4.9	83
Código Fonte 2	–	Código para o exemplo 4.10	84
Código Fonte 3	–	Código para o modelo do capítulo 5	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios de Routh-Hurwitz	24
Tabela 2 – Parâmetros utilizados no artigo	72
Tabela 3 – Número de casos, mortes e recuperações por grupo etário.	73
Tabela 4 – Distribuição de infecções e recuperações por grupo etário.	73
Tabela 5 – Valores iniciais	74

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS	14
2.1	CONCEITOS PRÉVIOS	14
3	O NÚMERO REPRODUTIVO BÁSICO	19
3.1	COMO ENCONTRAR O NÚMERO REPRODUTIVO BÁSICO	19
3.1.1	O Método do Jacobiano	20
3.1.1.1	<i>Exemplo - Modelo SCIRS</i>	20
3.1.1.2	<i>Os critérios de Routh-Hurwitz</i>	23
3.1.1.3	<i>A falha no método do Jacobiano</i>	29
3.1.2	O método da próxima geração	32
3.1.2.1	<i>Resultados de Análise Matricial</i>	32
3.1.2.2	<i>Exemplos</i>	41
4	TEORIA DO CONTROLE ÓTIMO E O PRINCÍPIO DO MÁXIMO DE PONTRYAGIN	52
4.1	O PROBLEMA BÁSICO E AS CONDIÇÕES NECESSÁRIAS	54
4.2	MÉTODOS NUMÉRICOS E COMPUTACIONAIS	65
4.3	PROBLEMAS COM CONTROLE LIMITADO	67
4.4	PROBLEMAS COM MÚLTIPLAS VARIÁVEIS DE ESTADO E MÚLTIPLOS CONTROLES	68
5	CONTROLE ÓTIMO EM UM MODELO DE COVID-19 ESTRUTURADO ETARIAMENTE	71
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
	REFERÊNCIAS	82
	APÊNDICE A – CÓDIGOS EM MATLAB	83

1 INTRODUÇÃO

A palavra epidemiologia vem do grego *epi*, que significa “sobre”, *demos*, que significa “povo” e *logos*, que significa “estudo”; cuja etimologia sugere que tal área debruça-se “apenas” sobre o estudo de seres humanos. No universo da matemática aplicada, a epidemiologia é uma área de estudo de sistemas dinâmicos na qual é possível utilizar modelos baseados em equações diferenciais ordinárias para descrever o comportamento de doenças transmissíveis à medida que se espalham pela população, como a população reage a estas doenças e quais são as melhores ações a se tomar para combater essas doenças utilizando diferentes estratégias, como vacinação, isolamento de pessoas infectadas e quarentenas. Nesta dissertação abordaremos desde alguns conceitos básicos e essenciais que um ingressante do ramo da epidemiologia precisa conhecer para dar seguimento aos seus estudos e desenvolveremos o conteúdo até esmiuçar um artigo publicado em 2020 que aplica tudo o que teremos falado até então para trazer importantes resultados para a comunidade científica. Tal construção irá seguir o roteiro descrito abaixo.

O Capítulo 1 traz alguns conceitos que alicerçam a pesquisa em epidemiologia, apresentando os modelos compartimentais, que são os que utilizamos em nosso estudo, bem como definições ligadas ao estudo de sistema dinâmicos e equações diferenciais, como pontos de equilíbrio e noções de estabilidade no sentido de Lyapunov.

O Capítulo 2, por sua vez, trata de um dos nossos dois grandes focos ao longo do mestrado: o número reprodutivo básico de um modelo epidemiológico. Nele, apresentamos as duas metodologias estudadas para calculá-lo a partir do sistema de equações do modelo, que são o método do Jacobiano e o método da Próxima Geração. Traremos também alguns exemplos de cada método, além de uma situação na qual uma abordagem é mais eficaz do que a outra, comparando-as. Como parte dos requisitos mínimos para a compreensão de um forte teorema que versa sobre o método da Próxima geração, incluímos neste capítulo uma seção dedicada a ambientar o leitor com relação a alguns tópicos de análise matricial utilizadas nessa parte do trabalho.

O outro grande foco de nossos estudos é abordado no Capítulo 3, que é a teoria de con-

trole ótimo. Este tópico é particularmente importante pois é através dele que podemos fazer simulações de implementações de medidas com o fim de mitigar, ou pelo menos controlar, a propagação da doença na população, levando em consideração fatores econômicos como o custo da implementação das medidas. Neste capítulo fornecemos os resultados necessários para a compreensão do Princípio de Pontryagin, ferramenta chave utilizada em nossos estudos e que traz condições necessárias a existência de uma solução ótima para os problemas estudados.

Já o Capítulo 4 utiliza-se dos conceitos e resultados vistos no Capítulo 3 para se debruçar sobre o artigo de autoria de (GONDIM; MACHADO, 2020), publicado na revista *Chaos, Solitons & Fractals*, cujo objetivo foi usar a teoria de controle ótimo em um modelo SEIR acrescentando uma nova variável de estado, Q , referente aos indivíduos quarentenados, e que buscou a política de quarentena ótima visando a diminuição do número de mortos, levando em consideração o custo para implementar tais políticas.

Por fim, no Apêndice A encontram-se os códigos dos programas escritos no MATLAB que foram utilizados para resolver os problemas de controle ótimo presentes nos Capítulos 3 e 4.

2 MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS

2.1 CONCEITOS PRÉVIOS

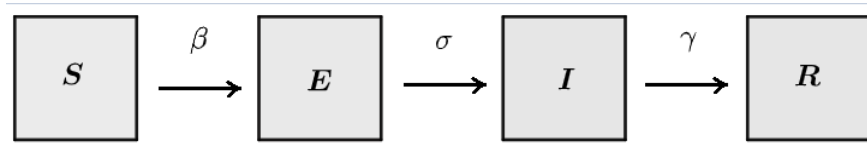
Em sistemas dinâmicos, as funções que variam de acordo com o tempo e são intrínsecas dos problemas e/ou situações estudadas recebem o nome de *variáveis de estado*.

Na epidemiologia matemática, existem mais de uma abordagem para modelar as doenças. Por exemplo, existem os chamados modelos estocásticos, que são caracterizados pela aleatoriedade e cujas variáveis de estados são descritas por distribuições de probabilidade, e existem os modelos determinísticos, cujas variáveis de estado são unicamente determinadas por suas condições iniciais e pelos parâmetros do modelo. Em nossos estudos, utilizamos esta última abordagem, na qual as variáveis de estado são compartimentos estabelecidos numa determinada população e que estão relacionados aos estágios da doença.

Um exemplo bastante conhecido desses modelos é o SEIR, que divide a população em quatro compartimentos (variáveis de estado): os indivíduos suscetíveis (S), que são aqueles que estão saudáveis e “aptos” a pegar a doença; os indivíduos expostos (E), aqueles que possuem a doença, porém não apresentaram sintomas e não podem transmiti-las para outras pessoas (nesse modelo essas duas coisas - aparição de sintomas e possibilidade de transmitir a doença - acontecem apenas simultaneamente); os indivíduos infecciosos (I), que são os que possuem a doença num estágio no qual ela já se manifestou e podem infectar pessoas suscetíveis; e por fim, existem os removidos (R), que são os indivíduos que já não possuem mais a doença (nesse caso os indivíduos que faleceram devido à doença pertencem a este grupo).

Como à medida que o tempo passa os indivíduos passam de um estágio para outro e naturalmente leva um tempo médio específico para que cada passagem ocorra, é comum que se adotem parâmetros que representem as taxas com as quais os indivíduos passam de um estágio para o outro. A seguir há um fluxograma representando um modelo SEIR e onde cada taxa é usada:

Figura 1 – Diagrama de um modelo SEIR



Fonte: Autoria própria.

Para entender a taxa $\frac{\beta IS}{N}$ com a qual os indivíduos suscetíveis passam para a classe dos expostos, observe a seguinte explicação, elaborada por (MARTCHEVA, 2015): considere um único indivíduo infectado da população. Agora, admita que este indivíduo entra em contato, a cada unidade de tempo, com uma fração $\rho \cdot N$ da população. A probabilidade de cada uma dessas pessoas que entra em contato com esse indivíduo ser suscetível é de $\frac{S}{N}$. Além disso, nem todo contato com um indivíduo infectado resulta na transmissão da doença. Vamos supor que a probabilidade de um encontro resultar numa transmissão seja de η . Então a taxa de transmissão da doença a partir deste único indivíduo é de $\rho \cdot N \cdot \frac{S}{N} \cdot \eta = \rho \cdot S \cdot \eta$. Logo, quando consideramos toda a população infectada ao invés de um só indivíduo, obtemos a taxa de transmissão de βIS , onde $\beta = \rho\eta$.

Além disso, geralmente o período de latência (período entre a exposição do indivíduo e o momento em que se torna infeccioso) é $\frac{1}{\sigma}$ e γ é uma probabilidade *per capita* constante de um indivíduo morrer ou se recuperar da doença, chamada taxa de recuperação (MARTCHEVA, 2015).

Sendo assim, as taxas de variação de cada categoria da população no modelo acima (equações de estado) são:

$$S'(t) = -\beta IS$$

$$E'(t) = \beta IS - \sigma E$$

$$I'(t) = \sigma E - \gamma I$$

$$R'(t) = \gamma I$$

Vale ressaltar que como não estamos trabalhando com modelos com dinâmica vital, então $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ é constante, logo $N'(t) = 0$.

Ao longo deste trabalho, vários outros exemplos de modelos serão abordados. O primeiro passo no estudo de modelos epidemiológicos é identificar se a doença tende a permanecer na população ou se tende a desaparecer naturalmente, e é um dos fatores que determina a necessidade da adoção de medidas para o controle da doença, situações que serão abordadas mais à frente

neste trabalho. Segundo (MARTCHEVA, 2015), modelos de equações diferenciais não lineares com coeficientes constantes costumam apresentar soluções que são constantes com relação ao tempo. Essas soluções são chamadas *pontos de equilíbrio*, e como são constantes com relação ao tempo, sua derivada com relação a t é 0, o que os torna relativamente fáceis de encontrar. Como exemplo, observe o seguinte modelo SIS:

$$S'(t) = \alpha I - \beta IS$$

$$I'(t) = \beta IS - \alpha I,$$

onde α é a taxa com a qual um indivíduo infectado retorna para a classe dos suscetível. Como nesse modelo a população total N é considerada constante, podemos considerar S da seguinte forma: $S = N - I$, fazendo com que I' se reduza a uma espécie de equação logística:

$$I'(t) = \beta I(N - I) - \alpha I$$

Para encontrar os pontos de equilíbrio do modelo, basta igualarmos a equação acima a 0:

$$\beta I(N - I) - \alpha I = 0$$

$$\Leftrightarrow I(\beta(N - I) - \alpha) = 0$$

$$\Leftrightarrow I = 0 \text{ ou } I = \frac{\beta N - \alpha}{\beta}$$

o que nos dá duas soluções:

- $I_1 = 0$, que sempre existe e é chamado *equilíbrio livre de doença*, pois a doença não está presente na população, e
- $I_2 = \frac{\beta N - \alpha}{\beta}$, que é chamado equilíbrio endêmico e pode indicar que a doença permanecerá na sociedade e se tornará endêmica.

Agora que sabemos o que são os equilíbrios, como se relacionam com a permanência das doenças na população e em quais situações vamos ter um ou dois deles, resta saber quais suas classificações quanto à estabilidade. Após isso, os comentários sobre os dois equilíbrios acima ficarão mais claros.

Definição 2.1. Dada uma equação diferencial $x' = F(x, t)$, um equilíbrio x_0 é dito localmente estável se dado $\epsilon > 0$, existe $\delta = \delta(\epsilon, t) > 0$ tal que $\|\gamma(t_0) - x_0\| < \delta \Rightarrow \|\gamma(t) - x_0\| < \epsilon$, para todo $t \geq t_0$.

Ou seja, se alguma outra solução $\gamma(t)$ parte de um ponto suficiente próximo de x_0 ($\gamma(t_0) \in B(x_0, \delta)$), ela se mantém dentro de $B(x_0, \epsilon)$ ao longo do tempo.

Existe ainda um outro conceito relacionado à estabilidade de soluções, um pouco mais forte, o de estabilidade assintótica:

Definição 2.2. Dada uma equação diferencial $x' = F(x, t)$, um equilíbrio localmente estável x_0 é dito localmente assintoticamente estável se existir um $r > 0$ tal que $\|\gamma(t_0) - x_0\| < r \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \gamma(t) = x_0$.

Em outras palavras, se alguma outra solução $\gamma(t)$ parte de um ponto suficientemente próximo de x_0 , esta solução se aproxima cada vez mais de x_0 .

Além disso, um equilíbrio é globalmente assintoticamente estável se a estabilidade assintótica se mantém para qualquer ponto de partida ($\gamma(0)$) de $\mathbb{R}^n$ e, por fim, um equilíbrio é dito instável quando não é estável.

Existem alguns resultados que servem como indicadores da estabilidade do equilíbrio estudado. Alguns deles serão apresentados a seguir, serão utilizados no próximo capítulo e envolvem a matriz Jacobiana do sistema de EDOs que descreve o modelo e estão devidamente demonstrados em (MARTCHEVA, 2015):

Teorema 2.1. *Uma condição necessária e suficiente para que um equilíbrio seja localmente assintoticamente estável é que todos os autovalores do Jacobiano tenham parte real negativa.*

Além disso, para garantir que todos os autovalores de uma matriz possuam parte real negativa em casos bidimensionais, o seguinte resultado pode ser bastante útil:

Teorema 2.2. *Assuma que J é uma matriz 2×2 com entradas constantes, que $\text{Det } J \neq 0$ e que J foi obtida através da linearização em torno do equilíbrio (x^*, y^*) . Então o equilíbrio (x^*, y^*) é localmente assintoticamente estável se, e somente se, $\text{Tr } J < 0$ e $\text{Det } J > 0$. Além disso, o equilíbrio é instável se, e somente se, $\text{Tr } J > 0$ ou $\text{Det } J < 0$.*

No teorema acima, uma das hipóteses diz que a matriz J deve ter sido obtida através de uma linearização, porém existe uma equivalência entre a estabilidade assintótica do equilíbrio (x^*, y^*) do sistema não linear e a estabilidade assintótica do $(0, 0)$ no sistema linearizado em torno do do equilíbrio (x^*, y^*) . A única exceção ocorre quando $\text{Tr } J = 0$ e $\text{Det } J > 0$. Neste caso, a equação característica tem autovalores com parte real nula. Consequentemente, o equilíbrio $(0, 0)$ do sistema linear pode ser estável, mas não existem implicações para a estabilidade

do equilíbrio (x^*, y^*) do sistema não linear (MARTCHEVA, 2015).

Em modelos mais complexos, é provável que tenhamos que lidar com sistema de dimensões maiores do que 2, nesse caso podemos resolver o determinante da matriz Jacobiana (se for esse o caminho escolhido) pelo método de Laplace até sobrar uma matriz de ordem 2×2 e então aplicar nesta última matriz o teorema acima. Um exemplo de um caso como esse será exibido mais à frente.

Além disso, os teoremas 2.1 e 2.2 se relacionam fortemente. Respeitando as hipóteses de ambos, temos então que os autovalores da matriz Jacobiana possuem parte real negativa se, e somente se $Tr J < 0$ e $Det J > 0$.

3 O NÚMERO REPRODUTIVO BÁSICO

Um conceito de extrema importância no estudo de modelos epidemiológicos é o número reprodutivo básico, que é amplamente denotado como $\mathcal{R}_0$ na literatura e será denotado desta forma também neste trabalho. O $\mathcal{R}_0$ de um modelo epidemiológico será apresentado a seguir vai ser nosso foco ao longo deste capítulo.

Definição 3.1. O número reprodutivo básico de modelo epidemiológico, $(\mathcal{R}_0)$, representa a quantidade de infecções secundárias que um indivíduo infeccioso pode causar em uma população composta apenas por indivíduos suscetíveis durante todo o seu período infeccioso.

O $\mathcal{R}_0$ se relaciona fortemente com a estabilidade dos pontos de equilíbrio e, segundo (MARTCHEVA, 2015), a seguinte relação entre o $\mathcal{R}_0$ e o(s) equilíbrio(s) de um modelo epidemiológico ocorre:

- Se $\mathcal{R}_0 < 1$, apenas o equilíbrio livre de doença existe, e é globalmente estável, e a doença tende a se extinguir naturalmente, ao passo que
- se $\mathcal{R}_0 > 1$, então os equilíbrios livre de doença e endêmico estão presentes no modelo, de forma que o equilíbrio livre de doença é instável, enquanto que o equilíbrio endêmico é estável, e a doença tende a se tornar endêmica na população.

Então, se voltarmos à situação vista em 2.1, podemos afirmar que o equilíbrio endêmico $I_2 = \frac{\beta N - \alpha}{\beta}$ existe apenas se $\mathcal{R}_0 > 1$. Sendo assim, encontrar o $\mathcal{R}_0$ de um modelo é extremamente importante para que possamos determinar a estabilidade de seus equilíbrios, especialmente o equilíbrio livre de doença, que é o que queremos que seja estável. Dessa forma, a próxima seção trata de apresentar duas técnicas para fazê-lo.

3.1 COMO ENCONTRAR O NÚMERO REPRODUTIVO BÁSICO

Até agora vimos diversos conceitos e vimos qual a utilidade do número reprodutivo básico $(\mathcal{R}_0)$ de um modelo epidemiológico, mas ainda não sabemos como encontrá-lo. Esta seção é dedicada a apresentar dois métodos para calcular o $\mathcal{R}_0$ de um modelo: o método do Jacobiano e o da próxima geração.

3.1.1 O Método do Jacobiano

A primeira ferramenta de computação do $\mathcal{R}_0$ a ser apresentada neste trabalho requer alguns conceitos de álgebra linear, tais como manipulação de matrizes, bem como seus polinômios característicos e autovalores. Além disso, algum conhecimento acerca de cálculo diferencial em mais de uma variável também é exigido, visto que por definição a matriz Jacobiana é uma matriz cujas entradas são as derivadas parciais de primeira ordem de uma determinada função. O método do Jacobiano consiste em encontrar os autovalores da matriz Jacobiana do modelo estudado no equilíbrio livre de doença, impondo as condições para que tenham parte real negativa (queremos que isso ocorra para que o equilíbrio seja localmente assintoticamente estável, vide 2.1).

3.1.1.1 Exemplo - Modelo SCIRS

O modelo SCIRS é baseado no SIR, mas no nosso caso devemos ficar atentos em três detalhes: primeiramente, esse modelo considera possível a reinfeção dos indivíduos; além disso, foi adicionada uma nova classe: a dos indivíduos portadores da doença, aqueles que são saudáveis - no sentido de não apresentarem sintomas - mas abrigam e transmitem o patógeno. Em terceiro lugar, consideraremos que há dinâmica populacional, ou seja, que há mortes e nascimentos naturais acontecendo além das mortes causadas pela doença, alocadas na classe R, portanto a população não é constante com relação ao tempo.

Então o sistema de EDOs do modelo é dado por:

$$S'(t) = \Lambda - \beta S(I + qC) - \mu S + pR$$

$$C'(t) = \beta S(I + qC) - (\eta + \gamma + \mu)C$$

$$I'(t) = \eta C - (\alpha + \mu)I$$

$$R'(t) = \alpha I + \gamma C - (\mu + p)R$$

e seu fluxograma é o seguinte:

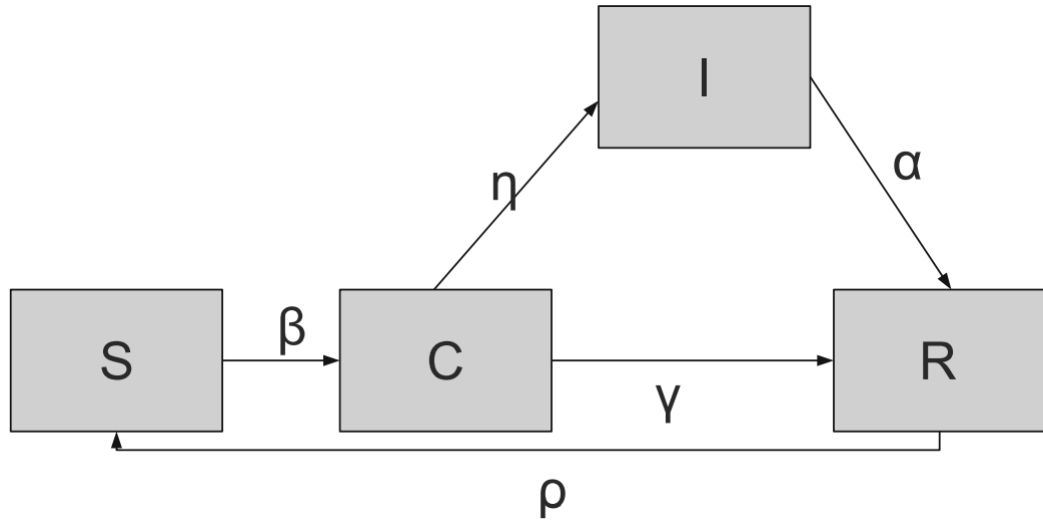
Como foi dito acima, nesse modelo a população não é constante com relação ao tempo: percebe-se que ao somarmos todas as equações do sistema, teremos

$$N'(t) = S'(t) + C'(t) + I'(t) + R'(t)$$

$$= \Lambda - \mu(S + C + I + R)$$

$$\Rightarrow N'(t) = \Lambda - \mu N(t)$$

Figura 2 – Fluxograma modelo SCIR com possibilidade de reinfeção



Fonte: (MARTCHEVA, 2015).

Para encontrar o valor de N no tempo final T , devemos resolver a EDO acima, o que faremos usando a técnica do fator integrante:

$$\begin{aligned}
 N' &= \Lambda - \mu N \\
 \Rightarrow e^{\mu t} N' + \mu e^{\mu t} N &= e^{\mu t} \Lambda \\
 \Rightarrow (e^{\mu t} N)' &= e^{\mu t} \Lambda \\
 \Rightarrow \int_0^T (e^{\mu t} N)' dt &= \int_0^T e^{\mu t} \Lambda dt \\
 \Rightarrow e^{\mu T} N(T) - N(0) &= \frac{e^{\mu T}}{\mu} \Lambda - \frac{\Lambda}{\mu} \\
 \Rightarrow N(T) &= \frac{\Lambda}{\mu} - e^{-\mu T} \left(N(0) - \frac{\Lambda}{\mu} \right)
 \end{aligned} \tag{1}$$

Por fim, fazendo $\lim_{T \rightarrow \infty} N(T)$, temos $N = \frac{\Lambda}{\mu}$, que deve ser o valor de S no equilíbrio livre de doença, que no caso deste modelo será o ponto $\epsilon_0 = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0 \right)$. Assim, para construir a matriz Jacobiana do modelo aplicada em ϵ_0 , vejamos como serão as entradas:

$$J = \begin{pmatrix} \beta(I + qC) - \mu & -\beta S q & -\beta S & p \\ \beta(I + qC) & \beta S q - (\eta + \gamma + \mu) & \beta S & 0 \\ 0 & \eta & -(\alpha + \mu) & 0 \\ 0 & \gamma & \alpha & -(\mu + p) \end{pmatrix}$$

Portanto, a matriz Jacobiana aplicada a ϵ_0 é

$$J|_{\epsilon_0} = \begin{pmatrix} -\mu & -\beta S^* q & -\beta S^* & p \\ 0 & \beta S^* q - (\eta + \gamma + \mu) & \beta S^* & 0 \\ 0 & \eta & -(\alpha + \mu) & 0 \\ 0 & \gamma & \alpha & -(\mu + p) \end{pmatrix},$$

onde $S^* = \frac{\Lambda}{\mu}$. Agora, para encontrarmos os valores característicos da matriz acima, devemos resolver

$$\det(J|_{\epsilon_0} - \lambda I) = 0$$

Assim, escolhendo a primeira coluna e posteriormente a última coluna, temos

$$(-\mu - \lambda) \cdot (-(\mu + p) - \lambda) \cdot \det(A - \lambda I),$$

onde

$$A = \begin{pmatrix} \beta S^* q - (\eta + \gamma + \mu) & \beta S^* \\ \eta & -(\alpha + \mu) \end{pmatrix}$$

De forma imediata temos dois valores característicos, $\lambda_1 = -\mu$ e $\lambda_2 = -(\mu + p)$. Agora, para a matriz $A - \lambda I$ restante, usaremos o teorema 2.2.

De $\det A > 0$, temos

$$\begin{aligned} & -(q\beta S^* - (\eta + \gamma + \mu))(\alpha + \mu) - \beta S^* \eta > 0 \\ \Leftrightarrow & (q\beta S^* - (\eta + \gamma + \mu))(\alpha + \mu) + \beta S^* \eta < 0 \\ \Leftrightarrow & \frac{q\beta S^*(\alpha + \mu)}{\eta + \gamma + \mu} - (\alpha + \mu) + \frac{\eta\beta S^*}{\eta + \gamma + \mu} < 0 \\ \Leftrightarrow & \frac{q\beta S^*}{\eta + \gamma + \mu} + \frac{\eta\beta S^*}{(\eta + \gamma + \mu)(\alpha + \mu)} < 1 \end{aligned} \quad (*)$$

Além disso, essa desigualdade também garante que $Tr J < 0$, pois:

Multiplicando * por $(\eta + \gamma + \mu)$:

$$\begin{aligned} & q\beta S^* + \frac{\eta\beta S^*}{\alpha + \mu} < (\eta + \gamma + \mu) \\ \Leftrightarrow & q\beta S^* - (\eta + \gamma + \mu) + \frac{\eta\beta S^*}{\alpha + \mu} < 0 \end{aligned}$$

Como $\frac{\eta\beta S^*}{\alpha + \mu} > 0$, segue que $q\beta S^* - (\eta + \gamma + \mu) < 0$. Além disso, como $\alpha + \mu > 0$, concluímos que

$$Tr J = q\beta S^* - (\eta + \gamma + \mu) - (\alpha + \mu) < 0$$

Tomemos então $\mathcal{R}_0 = \frac{q\beta S^*}{\eta + \gamma + \mu} + \frac{\eta\beta S^*}{(\eta + \gamma + \mu)(\alpha + \mu)}$.

Como estabelecido anteriormente, o $\mathcal{R}_0$ deve ser interpretável como número de infecções secundárias da doença, o que de fato acontece, como está descrito a seguir:

Como $q\beta S^*$ é a incidência dos portadores, o número de infecções secundárias causadas por um único portador em uma população inteiramente suscetível por unidade de tempo é $q\beta S^*$.

Além disso, a quantidade de tempo durante a qual um indivíduo permanece como portador é $\frac{1}{\eta + \gamma + \mu}$. Daí a primeira parcela do $\mathcal{R}_0$ encontrado remete ao número de infecções secundárias causadas por um indivíduo portador numa população inteiramente suscetível durante o tempo que este permanece portador.

De maneira análoga, βSI é a incidência dos infectados, então o número de infecções secundárias causadas por um único indivíduo infectado numa população inteiramente suscetível é βS^* . Ademais, o tempo durante o qual um indivíduo infectado fica na classe “infeccioso” é $\frac{1}{(\alpha + \mu)}$ e a fração dos indivíduos que sobreviveram a este estágio e se tornaram infecciosos é $\frac{\eta}{\eta + \gamma + \mu}$, que é adimensional. Daí, a segunda parcela do $\mathcal{R}_0$ remete ao número de infecções secundárias causadas por um indivíduo infeccioso em uma população inteiramente suscetível durante o tempo em que este se mantém infeccioso. Portanto o $\mathcal{R}_0$ pode ser interpretado dessa forma de maneira clara, satisfazendo nossas exigências.

3.1.1.2 Os critérios de Routh-Hurwitz

Teorema 3.1 (Critérios de Routh-Hurwitz). *Considere o polinômio de grau n com coeficientes reais constantes*

$$p(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \cdots + a_{n-1}\lambda + a_n$$

Defina n matrizes de Hurwitz usando os coeficientes a_i do polinômio característico (lembrando que $a_0 = 1$):

$$H_1 = (a_1), \quad H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, \quad H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix},$$

$$H_n = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \end{pmatrix},$$

onde $a_j = 0$ se $j > n$. Todas as raízes do polinômio $p(\lambda)$ são negativas ou possuem parte real negativa se e somente se os determinantes de todas as matrizes de Hurwitz são positivos:

$$\det H_j > 0, \quad j = 1, \dots, n$$

Para $n = 2$, o critério de Routh-Hurwitz resume-se a $a_1 > 0$ e $a_1 a_2 > 0$. Note que $a_3 = 0$ em H_2 . Essas condições são equivalentes a $a_1 > 0$ e $a_2 > 0$ e são análogas às condições que apresentamos no teorema 2.2. Os critérios de Routh-Hurwitz para polinômios são dados na tabela abaixo

Tabela 1 – Critérios de Routh-Hurwitz

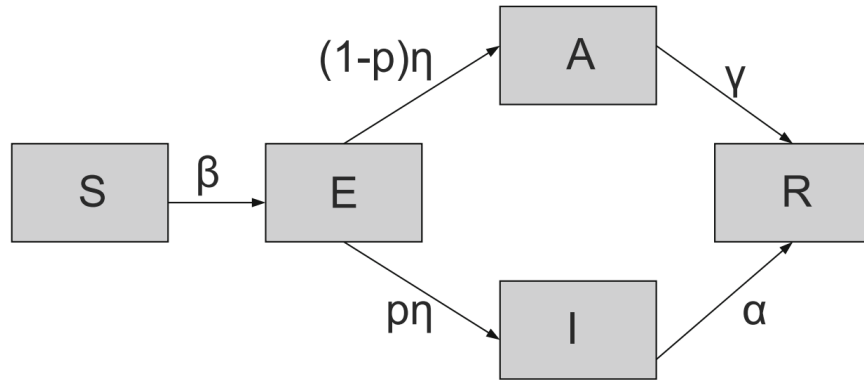
n	Sinais dos coeficientes	Condições adicionais
2	$a_1 > 0, a_2 > 0$	—
3	$a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0$	$a_1 a_2 > a_3$
4	$a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0$	$a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$
5	$a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0, a_5 > 0$	$a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4,$ $(a_1 a_4 - a_5)(a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4) > a_5(a_1 a_2 - a_3)^2 + a_1 a_5^2$

Fonte: (MARTCHEVA, 2015)

Observe que uma condição necessária mas não suficiente para que as raízes do polinômio $p(\lambda)$ serem negativas ou possuírem parte real negativa é que todos os coeficientes sejam estritamente positivos. Uma versão equivalente dos critérios de Routh-Hurwitz está demonstrada em (BODSON, 2020).

Exemplo 3.2 (Modelo SEIR com assintomáticos). Este modelo assemelha-se muito ao SEIR, abordado anteriormente, porém possui mais um compartimento, o dos assintomáticos (A), composto pelos indivíduos que possuem o patógeno, são ainda infecciosos, porém não demonstram sintomas e por isso são difíceis de detectar. Além disso, costuma-se assumir que indivíduos assintomáticos são infecciosos a uma taxa de transmissão reduzida $q\beta$. Abaixo estão o fluxograma do modelo e o sistema de EDOs que o descreve:

Figura 3 – Fluxograma modelo SEIR com assintomáticos



Fonte: (MARTCHEVA, 2015).

$$S'(t) = \Lambda - \beta S(I + qA) - \mu S$$

$$E'(t) = \beta S(I + qA) - (\eta + \mu)E$$

$$I'(t) = p\eta E - (\alpha + \mu)I$$

$$A'(t) = (1 - p)\eta E - (\gamma + \mu)A$$

$$R'(t) = \alpha I + \gamma A - \mu R$$

Antes de exibirmos a matriz Jacobiana, precisamos encontrar o equilíbrio livre de doença do modelo. De forma análoga ao que foi feito em 1, obtemos o equilíbrio livre de doença $\epsilon_0 = (S^*, 0, 0, 0, 0)$, onde $S^* = \frac{\Lambda}{\mu}$

Agora note que

$$J = \begin{pmatrix} -\beta(I + qA) - \mu & 0 & -\beta S & -\beta S q & 0 \\ \beta(I + qA) & -(\eta + \mu) & \beta S & \beta S q & 0 \\ 0 & p\eta & -(\alpha + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & (1 - p)\eta & 0 & -(\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & \alpha & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

Sendo assim, a matriz Jacobiana do modelo no equilíbrio livre de doença ϵ_0 é

$$J \Big|_{\epsilon_0} = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & -\beta S^* & -q\beta S^* & 0 \\ 0 & -(\eta + \mu) & \beta S^* & q\beta S^* & 0 \\ 0 & p\eta & -(\alpha + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & (1-p)\eta & 0 & -(\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & \alpha & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

O próximo passo é encontrar os valores característicos de $J|_{\epsilon_0}$. Até restar uma matriz de ordem 3, calcularemos o determinante de $J|_{\epsilon_0} - \lambda I$ normalmente pelo método de Laplace na primeira e, posteriormente, na última coluna:

$$\begin{aligned} \det(J|_{\epsilon_0} - \lambda I) &= -(\mu + \lambda)(-(\mu + \lambda)) \cdot \det A \\ &= (\mu + \lambda)^2 \cdot \det A, \end{aligned}$$

onde

$$A = \begin{pmatrix} -(\eta + \mu + \lambda) & \beta S^* & q\beta S^* \\ p\eta & -(\alpha + \mu + \lambda) & 0 \\ (1-p)\eta & 0 & -(\gamma + \mu + \lambda) \end{pmatrix}$$

Até aqui, já identificamos um valor característico de multiplicidade algébrica 2, o $-\mu$, que é negativo. Restou o determinante da matriz A , cujo polinômio característico é

$$p(\lambda) := (\eta + \mu + \lambda)(\alpha + \mu + \lambda)(\gamma + \mu + \lambda) - q\beta S^*(\alpha + \mu + \lambda)(1-p)\eta - (\gamma + \mu + \lambda)p\eta\beta S^* = 0,$$

logo

$$\begin{aligned} p(\lambda) &:= \lambda^3 + (\gamma + \mu + \alpha + \mu + \eta + \mu)\lambda^2 + ((\alpha + \mu)(\gamma + \mu) + (\eta + \mu)(\gamma + \mu) + (\eta + \mu)(\alpha + \mu) - \\ & q\beta S^*(1-p)\eta - \beta S^*p\eta)\lambda + (\eta + \mu)(\alpha + \mu)(\gamma + \mu) - (\alpha + \mu)(q\beta S^*(1-p)\eta - (\gamma + \mu)\beta S^*p\eta) = 0 \end{aligned}$$

Para que fique mais claro, e no formato descrito no critério de Routh-Hurwitz:

$$p(\lambda) := \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0,$$

onde

$$a_1 = \gamma + \mu + \alpha + \mu + \eta + \mu$$

$$a_2 = (\alpha + \mu)(\gamma + \mu) + (\eta + \mu)(\gamma + \mu) + (\eta + \mu)(\alpha + \mu) - q\beta S^*(1-p)\eta - \beta S^*p\eta$$

$$a_3 = (\eta + \mu)(\alpha + \mu)(\gamma + \mu) - (\alpha + \mu)(q\beta S^*(1-p)\eta - (\gamma + \mu)\beta S^*p\eta)$$

Sendo assim, note que

$$a_3 > 0 \Leftrightarrow (\alpha + \mu)(\gamma + \mu)(\eta + \mu) - (\alpha + \mu)q\beta S^*(1 - p)\eta - (\gamma + \mu)\beta S^*p\eta > 0$$

Dividindo os dois lados da inequação por $(\alpha + \mu)(\gamma + \mu)(\eta + \mu)$:

$$\begin{aligned} 1 - \frac{q\beta S^*(1 - p)\eta}{(\gamma + \mu)(\eta + \mu)} - \frac{\beta S^*p\eta}{(\alpha + \mu)(\eta + \mu)} &> 0 \\ \Rightarrow \frac{q\beta S^*(1 - p)\eta}{(\gamma + \mu)(\eta + \mu)} + \frac{\beta S^*p\eta}{(\alpha + \mu)(\eta + \mu)} &< 1 \end{aligned}$$

Então façamos

$$\mathcal{R}_0 = \frac{q\beta S^*(1 - p)\eta}{(\gamma + \mu)(\eta + \mu)} + \frac{\beta S^*p\eta}{(\alpha + \mu)(\eta + \mu)}$$

Note que uma das exigências para o que o equilíbrio livre de doença seja estável (ou seja, que $\mathcal{R}_0 < 1$) é que todos os valores característicos tenham parte real negativa. As relações de Girard dizem que a_3 é o oposto do produto das raízes, logo, como $p(\lambda)$ é de grau 3, se a_3 fosse negativo, teríamos ao menos uma raiz real positiva, implicando na instabilidade do equilíbrio livre de doença:

Suponha que as raízes sejam $a \in \mathbb{R}$ e $c + di$, $c - di \in \mathbb{C}$. Daí $a_3 < 0 \Leftrightarrow a(c + di)(c - di) < 0 \Leftrightarrow a(c^2 + d^2) > 0 \Leftrightarrow a > 0$.

Por isso associamos o $\mathcal{R}_0$ e o a_3 da forma que foi descrita acima, $\mathcal{R}_0 < 1 \Leftrightarrow a_3 > 0$. Como foi comentado anteriormente, $\mathcal{R}_0 > 1$ implica na instabilidade do equilíbrio livre de doença. Precisamos então garantir que $\mathcal{R}_0 < 1$ implica que o ELD é localmente assintoticamente estável. Para isso, utilizaremos o critério de Routh-Hurwitz para polinômios de grau 3 (tabela 1). Pela forma como $\mathcal{R}_0$ foi definido, já temos $a_3 > 0$. Além disso, claramente $a_1 > 0$. Resta verificar que $a_2 > 0$ e $a_1 a_2 > a_3$.

Note que, da forma como está escrito, $\mathcal{R}_0 < 1$ permite que concluamos que $(1 - p)\eta q\beta S^* < (\eta + \mu)(\gamma + \mu)$ e $p\eta\beta S^* < (\alpha + \mu)(\eta + \mu)$, pois temos a soma de duas frações positivas sendo menor do que 1. Daí, somando as duas inequações:

$$\begin{aligned} (1 - p)\eta q\beta S^* + p\eta\beta S^* &< (\eta + \mu)(\gamma + \mu) + (\alpha + \mu)(\eta + \mu) \\ \Rightarrow (1 - p)\eta q\beta S^* + p\eta\beta S^* &< (\eta + \mu)(\gamma + \mu) + (\alpha + \mu)(\eta + \mu) \\ \Rightarrow (1 - p)\eta q\beta S^* + p\eta\beta S^* &< (\eta + \mu)(\gamma + \mu) + (\alpha + \mu)(\eta + \mu) + (\alpha + \mu)(\gamma + \mu) \\ \Rightarrow a_2 &> 0 \end{aligned}$$

Resta checar se $a_1 \cdot a_2 > a_3$. Para isso, note que

$$(1 - p)\eta q\beta S^* < (\eta + \mu)(\gamma + \mu) \text{ e}$$

$$p\eta\beta S^* < (\alpha + \mu)(\eta + \mu)$$

garantem que $a_1 \cdot a_2 > (\eta + \mu)(\gamma + \mu)(\alpha + \mu)$. De fato,

$$a_1 \cdot a_2 = (\alpha + \mu + \gamma + \mu + \eta + \mu)[(\alpha + \mu)(\eta + \mu) + (\alpha + \mu)(\gamma + \mu) + (\eta + \mu)(\gamma + \mu) - (1 - p)\eta q\beta S^* - p\eta\beta S^*]$$

Para que fique mais evidente, vamos distribuir estrategicamente apenas algumas partes do produto acima. Note que este pode ser reescrito como

$$\begin{aligned} & (\alpha + \mu + \gamma + \mu + \eta + \mu)[(\alpha + \mu)(\eta + \mu) - (1 - p)\eta q\beta S^* - p\eta\beta S^*] + \\ & + (\alpha + \mu + \gamma + \mu + \eta + \mu)[(\eta + \mu)(\gamma + \mu) - (1 - p)\eta q\beta S^*] + \\ & + (\alpha + \mu + \gamma + \mu + \eta + \mu)(\alpha + \mu)(\gamma + \mu) \end{aligned}$$

onde a primeira parcela é positiva devido à primeira desigualdade, a segunda parcela é positiva devido à segunda desigualdade e a terceira parcela é claramente maior do que $(\alpha - \mu)(\gamma + \mu)(\eta + \mu)$. Por sua vez, $(\alpha - \mu)(\gamma + \mu)(\eta + \mu) > a_3$. Concluimos então que $a_1 \cdot a_2 > a_3$. Logo, pelo critério de Routh-Hurwitz, todos os valores característicos têm parte real negativa e o equilíbrio livre de doença é estável se $\mathcal{R}_0 < 1$.

Finalmente, note que na primeira parcela do $\mathcal{R}_0$ encontrado, $q\beta S^*$ é o número de novos indivíduos expostos gerados por um indivíduo assintomático por unidade de tempo em uma população inteiramente suscetível. O fator $\frac{(1-p)\eta}{\eta + \mu}$ representa a fração de indivíduos que sobreviveram ao estágio “exposto” e passaram para a classe dos assintomáticos. Por fim, um indivíduo assintomático permanece assintomático por $\frac{1}{\gamma + \mu}$ unidades de tempo. Chamemos esta primeira parcela do $\mathcal{R}_0$ de $\mathcal{R}_a$.

De forma análoga, na segunda parcela do $\mathcal{R}_0$, βS^* é o número de indivíduos suscetíveis que são infectados por um indivíduo infeccioso em uma população inteiramente suscetível por unidade de tempo, $\frac{p\eta}{\eta + \mu}$ é a fração de indivíduos que sobrevivem ao estágio “exposto” e se tornam infecciosos e, por fim, $\frac{1}{\alpha + \mu}$ é a quantidade de tempo durante a qual um indivíduo permanece infeccioso. Denotemos esta segunda parcela por $\mathcal{R}_s$.

Portanto, $\mathcal{R}_0 = \mathcal{R}_a + \mathcal{R}_s$ atende a exigência feita acerca de sua interpretação epidemiológica.

3.1.1.3 A falha no método do Jacobiano

Nos dois casos que apresentamos até aqui, o método do Jacobiano funcionou bem, porém isso nem sempre acontece. Perceba que nos dois exemplos mostrados, $\mathcal{R}_0 < 1$ depende apenas de uma condição: no caso do modelo SCIR, o fato de o determinante da matriz estudada ser positivo garantia que seu traço seria negativo, como foi mostrado; no caso do modelo SEIAR (SEIR com assintomáticos), $\mathcal{R}_0 < 1 \Leftrightarrow a_3 > 0$. Em alguns casos, uma condição pode não ser automaticamente satisfeita no momento em que a outra é satisfeita, dificultando a conclusão sobre a estabilidade do equilíbrio livre de doença. Isso costuma acontecer em casos onde há alguma heterogeneidade dentro da população, como em modelos de doenças que se comportam de formas diferentes em homens ou mulheres, em doenças que atacam animais de uma mesma espécie que podem ser selvagens ou domésticos, dentre outros casos.

A seguir vamos apresentar uma situação na qual o método do Jacobiano não é tão eficaz: um modelo de gripe aviária, cujo comportamento e controle pode variar muito a depender do habitat da ave, mais precisamente, se é selvagem ou doméstica.

O modelo que vamos estudar agora deve possuir duas variáveis de estado para cada compartimento do modelo, uma para pássaros selvagens e outra para pássaros domésticos. Portanto o modelo é o seguinte:

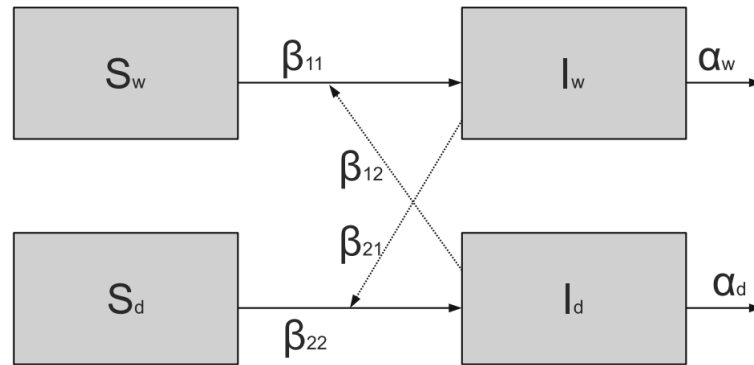
$$\begin{aligned} S'_w &= \Lambda_w - \beta_{11}S_wI_w - \beta_{12}S_wI_d - \mu_wS_w \\ I'_w &= \beta_{11}S_wI_w + \beta_{12}S_wI_d - (\mu_w + \alpha_w)I_w \end{aligned}$$

De maneira análoga:

$$\begin{aligned} S'_d &= \Lambda_d - \beta_{21}S_dI_w - \beta_{22}S_dI_d - \mu_dS_d \\ I'_d &= \beta_{21}S_dI_w + \beta_{22}S_dI_d - (\mu_d + \alpha_d)I_d \end{aligned}$$

Dessa forma, o fluxograma desse modelo é

Figura 4 – Fluxograma do modelo de gripe aviária com heterogeneidade de hospedeiros



Fonte: (MARTCHEVA, 2015).

Para encontrarmos o equilíbrio livre de doença deste modelo, resolvemos novamente uma EDO análoga àquelas vistas nos modelos anteriores 1, mas agora devemos fazer isso duas vezes, para as seguintes equações:

$$N'_w = \Lambda_w - \mu N_w \Rightarrow N_w(T) = \frac{\Lambda_w}{\mu_w} \text{ e } N'_d = \Lambda_d - \mu N_d \Rightarrow N_d(T) = \frac{\Lambda_d}{\mu_d}$$

Assim, o equilíbrio livre de doença deste modelo é $\epsilon_0 = (S_w^*, 0, S_d^*, 0)$, onde $S_w^* = \frac{\Lambda_w}{\mu_w}$ e $S_d^* = \frac{\Lambda_d}{\mu_d}$.

Dessa forma, a matriz Jacobiana do sistema aplicado a ϵ_0 é a seguinte:

$$J|_{\epsilon_0} = \begin{pmatrix} -\mu_w & -\beta_{11}S_w^* & 0 & -\beta_{12}S_w^* \\ 0 & \beta_{11}S_w^* - (\mu_w + \alpha_w) & 0 & \beta_{12}S_w^* \\ 0 & -\beta_{21}S_d^* & -\mu_d & \beta_{22}S_d^* \\ 0 & \beta_{21}S_d^* & 0 & \beta_{22}S_d^* - (\mu_d + \alpha_d) \end{pmatrix}$$

Ao calcular o determinante de $J|_{\epsilon_0} - \lambda I$ pelo método de Laplace pela primeira coluna e posteriormente pela terceira, obtemos os valores característicos $\lambda_1 = -\mu_w$ e $\lambda_2 = -\mu_d$. Resta agora uma matriz 2×2 :

$$\begin{pmatrix} \beta_{11}S_w^* - (\mu_w + \alpha_w + \lambda) & \beta_{12}S_w^* \\ \beta_{21}S_d^* & \beta_{22}S_d^* - (\mu_d + \alpha_d + \lambda) \end{pmatrix}$$

Como vimos no teorema 2.2, as condições para que os valores característicos tenham parte real negativa são $Tr J < 0$ e $\det J > 0$, isto é:

$$\beta_{11}S_w^* - (\mu_w + \alpha_w) - (\mu_d + \alpha_d) < 0 \text{ e}$$

$$[\beta_{11}S_w^* - (\mu_w + \alpha_w)] \cdot [\beta_{22}S_d^* - (\mu_d + \alpha_d)] - \beta_{12}S_w^*\beta_{21}S_d^* > 0$$

A segunda desigualdade diz que $\beta_{11}S_w^* - (\mu_w + \alpha_w)$ e $\beta_{22}S_d^* - (\mu_d + \alpha_d)$ devem ter o mesmo sinal. Dessa forma, existem dois cenários:

- Se ambos forem positivos, de imediato a primeira desigualdade não é satisfeita, logo esse caso é descartado.
- Se ambos forem negativos, a primeira desigualdade é garantida, mas a segunda não, pelo menos não de imediato, como uma consequência da primeira.

Então não há uma maneira óbvia de encontrar o $\mathcal{R}_0$ a partir deste método.

Em situações como essa, pode ser mais eficaz utilizar uma outra técnica para calcular o $\mathcal{R}_0$ de um modelo epidemiológico, e uma alternativa é o método da próxima geração, que também estudamos e apresentaremos a seguir.

3.1.2 O método da próxima geração

A matemática britânica e canadense Pauline Van Den Driessche, em parceria com o matemático canadense James Watmough, publicou um artigo intitulado “Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission” (DRIESSCHE; WATMOUGH, 2002), no qual apresentam um método para encontrar o número reprodutivo básico de uma doença ($\mathcal{R}_0$) a partir do seu modelo, chamado *Método da Próxima Geração*.

Este método consiste em considerar a propagação da doença como um processo demográfico, o crescimento de uma população. Nesse sentido, cada nova infecção é equiparada a um “nascimento” na população, então o processo de infecção se assemelha a um processo demográfico com consecutivas gerações de indivíduos infectados. Dessa forma, se as gerações subsequentes estiverem crescendo em tamanho, isto significa uma epidemia, e se estiverem diminuindo, pode haver um desaparecimento natural da doença.

O $\mathcal{R}_0$ caracteriza matematicamente o fator de crescimento por geração. Nesta etapa do trabalho apresentaremos alguns conceitos prévios necessários para compreender o método da próxima geração, mostraremos o resultado que descreve o método em si e posteriormente faremos alguns exemplos, evidenciando algumas diferenças com relação ao método do Jacobiano.

3.1.2.1 Resultados de Análise Matricial

Para dar continuidade ao texto, é necessário apresentar alguns conceitos e resultados ainda inéditos neste trabalho, que em sua maioria envolvem análise matricial e giram em torno dos conceitos de Z -matrizes e M -matrizes.

Definição 3.2. Dada uma matriz com entradas complexas ($A \in M_n(\mathbb{C})$), o raio espectral de A , denotado por $\rho(A)$, é o maior dos valores absolutos dos valores característicos de A , isto é,

$$\rho(A) = \max_{\lambda \in \sigma(A)} \|\lambda\|.$$

O resultado abaixo foi retirado de (HORN; JOHNSON, 2012) e vai servir como uma ferramenta a ser usada na demonstração do teorema seguinte, que é o que vamos utilizar neste trabalho. Portanto não apresentaremos sua demonstração.

Teorema 3.3. *Seja $A \in M_n(\mathbb{C})$ positiva. Existe um único vetor $x = [x_i] \in \mathbb{C}^n$ tal que $Ax = \rho(A)x$ e $\sum_i x_i = 1$. Tal vetor é positivo e é chamado vetor de Perron de A .*

Teorema 3.4. *Se $A \in M_n(\mathbb{C})$ e $A \geq 0$, então $\rho(A)$ é uma autovalor de A e existe um vetor não negativo $x \geq 0, x \neq 0$, tal que $Ax = \rho(A)x$.*

Demonstração. Para qualquer $\epsilon > 0$, defina $A(\epsilon) = [a_{ij} + \epsilon] > 0$. Denote por $x(\epsilon) = [x(\epsilon)_i]$ o vetor de Perron de $A(\epsilon)$, então $x(\epsilon) > 0$ e $\sum_i x(\epsilon)_i = 1$. Como o conjunto de vetores $\{x(\epsilon) : \epsilon > 0\}$ está contido no conjunto compacto $\{x \in \mathbb{C}^n, \|x\|_1 \leq 1\}$, existe uma sequência monótona decrescente $\epsilon_1, \epsilon_2, \dots$ com $\lim_{k \rightarrow \infty} \epsilon_k = 0$ tal que $\lim_{k \rightarrow \infty} x(\epsilon_k) \equiv x$ existe. Como $x(\epsilon) > 0$ e $\|x(\epsilon_k)\|_1 = 1$ para todo $k = 1, 2, \dots$, o vetor limite $x = \lim_{k \rightarrow \infty} x(\epsilon_k)$ precisa ser não negativo e não nulo (mais do que isso, $\|x\| = 1$). O teorema 8.1.18 da página 520 de (HORN; JOHNSON, 2012) garante que $\rho(A(\epsilon_k)) \geq \rho(A(\epsilon_{k+1})) \geq \dots \geq \rho(A)$ para todo $k = 1, 2, \dots$, então $\rho = \lim_{k \rightarrow \infty} \rho(A(\epsilon_k))$ existe e $\rho \geq \rho(A)$. Entretanto, $x \neq 0$ e

$$\begin{aligned} Ax &= \lim_{k \rightarrow \infty} A(\epsilon_k)x(\epsilon_k) = \lim_{k \rightarrow \infty} \rho(A(\epsilon_k))x(\epsilon_k) \\ &= \lim_{k \rightarrow \infty} \rho(A(\epsilon_k)) \lim_{k \rightarrow \infty} x(\epsilon_k) = \rho x \end{aligned}$$

então ρ é um autovalor de A . Segue que $\rho \leq \rho(A)$, então $\rho = \rho(A)$.

■

Definição 3.3. O conjunto $Z_n \subset M_n(\mathbb{R})$ é definido por

$$Z_n = \{A = [a_{ij}] \in M_n(\mathbb{R}) : a_{ij} \leq 0 \text{ se } i \neq j, i, j = 1, \dots, n\}$$

Em outras palavras, o conjunto Z_n é o subconjunto de $M_n(\mathbb{R})$ no qual os elementos de fora da diagonal são não positivos. Neste trabalho, utilizaremos em alguns momentos a nomenclatura “ Z -matriz” para falar de uma matriz que pertence a Z_n . Sobre as M -matrizes, são um caso particular de Z_n :

Definição 3.4. Uma matriz A é chamada uma M -matriz se $A \in Z_n$ e os valores característicos de A possuem parte real não negativa.

As definições acima foram retiradas de (HORN; JOHNSON, 1991). Uma definição equivalente para uma M -matriz, que pode ser útil em alguns momentos, é a seguinte:

“Qualquer matriz A da forma $A = sI - B$, onde $s > 0, B \geq 0$ e $s \geq \rho(B)$, é chamada M -matriz”.

Além disso, se $s = \rho(B)$, A é singular e se $s > \rho(B)$, A é não singular (WINDISCH, 2013)

Uma vez que temos uma Z -matriz, existem diversas equivalências que garantem que tal matriz é uma M -matriz não singular, de acordo com o teorema 2.3 da página 134 de (BERMAN; PLEMMONS, 1994). O teorema traz 50 equivalências deste tipo, porém neste trabalho serão enunciadas apenas aquelas que serão utilizadas ao longo do texto:

Teorema 3.5. *Seja $A \in Z_n$. Então as seguintes condições são equivalentes a “ A é uma M -matriz não singular”:*

(G_{20}) *A parte real de cada autovalor de A é positiva;*

(I_{27}) *A é semipositiva, isto é, existe $x \geq 0$ tal que $Ax \geq 0$;*

(N_{38}) *A^{-1} existe e $A^{-1} \geq 0$.*

Também em (BERMAN; PLEMMONS, 1994) está disponível a demonstração deste teorema.

Lema 3.6. *Seja $A \in Z_n$. Então A é uma M -matriz se, e somente se, $A + \epsilon I$ é uma M -matriz não singular para todo $\epsilon > 0$.*

Demonstração. Seja A uma M -matriz da forma $A = sI - B$, $s > 0$, $B \geq 0$. Então para qualquer $\epsilon > 0$

$$A + \epsilon I = sI - B + \epsilon I = (s + \epsilon)I - B = s'I - B,$$

onde $s' = s + \epsilon > \rho(B)$ pois $s \geq \rho(B)$. Então $A + \epsilon I$ é não singular.

Por outro lado, se $A + \epsilon I$ é uma M -matriz não singular para todo $\epsilon > 0$, então segue que A é uma M -matriz pela sequência de igualdades acima, quando $\epsilon \rightarrow 0$.

■

Os dois resultados a seguir, por suas vezes, foram utilizados por (DRIESSCHE; WATMOUGH, 2002), mas suas demonstrações, para além do próprio trabalho de Van Den Driessche e Watmough, foram retiradas de (HORN; JOHNSON, 1991) e (BERMAN; PLEMMONS, 1994):

Lema 3.7. *Seja H uma M -matriz não singular e suponha que B e BH^{-1} pertencem a Z_n . Então B é uma M -matriz não singular se, e somente se, BH^{-1} é uma M -matriz não singular.*

Demonstração. ($\Rightarrow$) Note que, pelo teorema 3.5 (N_{38}) e (I_{27}), temos, respectivamente, que $B^{-1} \geq 0$ e H é semipositiva. Sendo assim, $B^{-1}H$ também é semipositiva, pois se existe $x \geq 0$ tal que $Hx \geq 0$, então $B^{-1}Hx = B^{-1}(Hx) \geq 0$. Assim, como por hipótese $B^{-1}H \in Z_n$,

podemos usar novamente o teorema 3.5 para concluir que $B^{-1}H$ é uma M -matriz.

Note que na argumentação acima invertemos a posição da matriz inversa, porém isto não é um problema, visto que a transposta de uma M -matriz é ainda uma M -matriz:

Defina $X = B^T$ e $Y = H^T$ e note que

$$X^{-1}Y = (B^T)^{-1} \cdot H^T = (B^{-1})^T \cdot H^T = (H \cdot B^{-1})^T,$$

e como $X^{-1}Y$ é M -matriz, como mostramos acima, $(H \cdot B^{-1})^T$, também o é, bem como sua transposta, $H \cdot B^{-1}$, mostrando assim a ida do resultado.

($\Leftarrow$) Sejam $B_\epsilon = B + \epsilon I$ e $BH_\epsilon^{-1} = BH^{-1} + \epsilon I$. Para ϵ suficientemente pequeno, B_ϵ e BH_ϵ^{-1} são M -matrizes não singulares, como vimos no lema 3.6. Além disso, o item (N38) do teorema 3.5 garante que $B_\epsilon^{-1} \geq 0$ e $(BH_\epsilon^{-1})^{-1} \geq 0$. Agora, note que

$$B_\epsilon \cdot BH_\epsilon^{-1} = B \cdot BH^{-1} + \epsilon(B + BH^{-1}) + \epsilon^2 I$$

é também uma Z -matriz (quando consideramos ϵ suficientemente pequeno), pois B e BH^{-1} o são, por hipótese, além de ser não singular e de valer $(B \cdot BH^{-1})^{-1} \geq 0$, pois $(B \cdot BH^{-1})^{-1} = (BH^{-1})^{-1} \cdot B^{-1} \geq 0$. Daí, novamente usando o item (N38) do teorema 3.5, $B_\epsilon \cdot BH_\epsilon^{-1}$ é uma M -matriz não singular. Por fim, como os autovalores de uma matriz são funções contínuas das entradas das matrizes, $B \cdot BH^{-1}$ é uma M -matriz, pois

$$\lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} B_\epsilon \cdot BH_\epsilon^{-1} = B \cdot BH^{-1}.$$

■

Lema 3.8. *Seja H uma M -matriz não singular e suponha que $K \geq 0$. Então*

- (i) *$(H - K)$ é uma M -matriz não singular se, e somente se, $(H - K)H^{-1}$ é uma M -matriz não singular.*
- (ii) *$(H - K)$ é uma M -matriz singular se, e somente se, $(H - K)H^{-1}$ é uma M -matriz singular.*

Demonstração. Seja $B = H - K$. Então B e $BH^{-1} = I - KH^{-1}$ pertencem a Z_n (lembre que $H^{-1} \geq 0$ pois H é uma M -matriz não singular). Então, o lema 3.7 implica a afirmação (i). Um argumento de continuidade separado pode ser construído para cada implicação no caso singular.

■

Agora que temos os conceitos necessários, vamos ao próximo resultado: Primeiramente, vamos estabelecer algumas notações que serão utilizadas ao longo desta seção. Em uma população heterogênea, diversas “classes” de indivíduos podem ser consideradas, de acordo com a idade, geolocalização e/ou estágio da doença, no entanto essa população pode ser dividida em n compartimentos homogêneos (como já estamos fazendo desde o início do trabalho). Sendo assim, dividindo a população em n compartimentos diferentes, o número de indivíduos em cada compartimento estabelecido no tempo t será denotado pelo vetor $x = (x_1, \dots, x_n)^t$, onde cada x_i representa um compartimento e $x_i \geq 0$ para qualquer $1 \leq i \leq n$. Além disso, os m primeiros compartimentos serão aqueles que podem possuir indivíduos infectados - por exemplo, em um modelo SEIR, teríamos $x = (E, I, S, R)^t$.

Definição 3.5. O conjunto de todos os x que estão livres de doença (isto é, cujas primeiras m coordenadas são iguais a 0) será denotado por $X_s := \{x \geq 0; x_i = 0, \forall i = 1, \dots, m\}$.

Para calcular o $\mathcal{R}_0$, é importante distinguir novas infecções de outras formas de trânsito entre um compartimento e outro do modelo, portanto estabeleçamos as seguintes notações: $\mathcal{F}_i(x)$ é a taxa de surgimento de novas infecções no compartimento i , $\mathcal{V}_i^-$ é a taxa de transferência de indivíduos do compartimento i por outras formas que não sejam novas infecções (saída) e $\mathcal{V}_i^+$ a taxa de transferência para o compartimento i também por outros meios que não sejam novas infecções (entrada). Sendo assim, o sistema de EDOs pode ser escrito como

$$\dot{x}_i = f_i(x) = \mathcal{F}_i(x) - \mathcal{V}_i(x), \quad (1)$$

com $i = 1, \dots, n$ e $\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+$. Por fim, para que possamos realizar todos os cálculos com segurança, assume-se que as funções $\mathcal{F}_i$, $\mathcal{V}_i^+$ e $\mathcal{V}_i^-$ envolvidas no modelo são (no mínimo) de classe C^2 em cada variável.

Estas funções satisfazem cada uma das cinco propriedades a seguir, que servirão de base para a construção do método de próxima geração:

(A1) Se $x \geq 0$, então $\mathcal{F}_i, \mathcal{V}_i^+, \mathcal{V}_i^- \geq 0$ para $i = 1, \dots, n$.

De fato, como cada função representa transferência de indivíduos, são todas não negativas.

(A2) Se $x_i = 0$, então $\mathcal{V}_i^- = 0$. Em particular, se $x \in X_s$, então $\mathcal{V}_i^- = 0$ para $i = 1, \dots, m$.

Se um compartimento está vazio, então claramente não há saída de indivíduos para outro compartimento.

(A3) $\mathcal{F}_i = 0$ se $i > m$.

Ou seja, em compartimentos sem infecção, não há surgimento de novas infecções.

(A4) Se $x \in X_s$, então $\mathcal{F}_i(x) = 0$ e $\mathcal{V}_i^+(x) = 0$ para $i = 1, \dots, m$.

Por fim, a próxima (e última) propriedade satisfeita diz respeito às derivadas de f perto de um equilíbrio livre de doença. Para o nosso objetivo, consideraremos um equilíbrio livre de doença (ELD) de 1 como um equilíbrio localmente assintoticamente estável do modelo livre de doença, ou seja, de 1 restrito a X_s . Não precisamos assumir que o modelo tem um único ELD. Considere uma população próxima ao ELD x_0 . Se a população permanece próxima ao ELD (ou seja, se a introdução de alguns indivíduos infecciosos não resulta em uma epidemia), então a população vai retornar ao ELD de acordo com o sistema linearizado

$$\dot{x} = Df(x_0)(x - x_0),$$

onde $Df(x_0)$ é a derivada $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$ avaliada no ELD x_0 (matriz jacobiana). Como x_0 está na fronteira do domínio, algumas derivadas serão tomadas unilateralmente. Focaremos nos sistemas nos quais o ELD é estável no sentido de novas infecções, isto é

(A5) Se $\mathcal{F}(x)$ é definido como zero, então todos os autovalores de $Df(x_0)$ têm parte real negativa.

O próximo lema nos deixa bastante próximos do foco do artigo, que é o teorema que descreve o método da próxima geração. Nele, vamos particionar a matriz $Df(x_0)$ numa determinada formatação e garantir algumas propriedades sobre os elementos desta formatação que serão bastante úteis para mostrarmos o resultado principal posteriormente.

Lema 3.9. *Se x_0 é um ELD de 1 e $f_i(x)$ satisfaz (A1)-(A5), então as derivadas $D\mathcal{F}(x_0)$ e $D\mathcal{V}(x_0)$ são particionadas como*

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad D\mathcal{V}(x_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix},$$

onde F e V são as matrizes $m \times m$ definidas por

$$F = \left(\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) \right) \text{ e } V = \left(\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \right) \text{ com } 1 \leq i, j \leq m.$$

Além disso, F é não negativa, V é uma M -matriz não singular e todos os valores característicos de J_4 têm parte real positiva.

Demonstração. Inicialmente, vamos mostrar que as matrizes $Df(x_0)$ e $DV(x_0)$ podem ser particionadas da forma como está no enunciado. Primeiramente, note que a propriedade (A3) implica diretamente que as “ $n - m$ ” últimas linhas de $Df(x_0)$ são todas nulas. Além disso, para mostrar que o bloco superior direito da matriz ($1 \leq i \leq m$ e $m + 1 \leq j \leq n$) $Df(x_0)$ é igual a 0, note que

$$\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\mathcal{F}_i(x_0 + h \cdot e_j) - \mathcal{F}_i(x_0)}{h}$$

Pela propriedade (A4), $D\mathcal{F}_i(x_0) = 0$ para $1 \leq i \leq m$, portanto ficamos com

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) &= \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\mathcal{F}_i(x_0 + h \cdot e_j)}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{\mathcal{F}_i(0, 0, \dots, 0, x_{m+1}, \dots, x_j + h, \dots, x_n)}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{0}{h} = 0 \end{aligned}$$

Além disso, a não negatividade de F segue diretamente de (A1) e (A4).

Agora, a fim de comprovar que $D\mathcal{V}(x_0)$ pode ser particionada da forma que está no enunciado, note que (A2) e (A4) garantem que, como $x_0 \in X_s$, então $\mathcal{V}_i(x_0) = 0$ para $i \leq m$. Daí $\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) = 0$ sempre que $i \leq m$ e $j > m$ (aplicamos a função no ponto para as primeiras m coordenadas e em seguida derivamos parcialmente com respeito às outras $m+n$ variáveis). Com isso temos as partições presentes no enunciado deste lema, com os blocos nulos devidamente justificados.

Por sua vez, a não negatividade de F segue diretamente de (A1) e (A4).

Para mostrar que V é uma M -matriz não singular, observemos que cada entrada de V é da forma $\left(\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}\right)(x_0)$, com $1 \leq i, j \leq m$, pois V é o bloco de $D\mathcal{V}(x_0)$ composto pelas primeiras m linhas e m colunas desta matriz.

Desta forma, como por (A2) e (A4) temos $\mathcal{V}_i(x_0) = 0$ para $i = 1, \dots, m$, e se $i \neq j$, então a i -ésima componente de $x_0 + h \cdot e_j$ é 0 e por (A1) e (A2), $\mathcal{V}_i(x_0 + h \cdot e_j) = -\mathcal{V}_i^+ \leq 0$, portanto $V \in Z_n$. Ademais, se tomarmos $\mathcal{F}_i = 0$, os autovalores de $Df(x_0)$ são os autovalores de $-D\mathcal{V}_i(x_0)$ e por (A5), conclui-se que os valores característicos de $D\mathcal{V}_i(x_0)$ possuem parte real positiva, em particular os valores característicos de V têm parte real positiva, portanto V é uma M -matriz não singular por 3.5 (G20). Por fim, pelo mesmo motivo, os autovalores de J_4 também possuem parte real positiva, completando assim a demonstração do lema. ■

De posse do lema 3.9, podemos então enunciar e demonstrar o principal teorema do trabalho de (DRIESSCHE; WATMOUGH, 2002). No entanto, algumas observações devem ser feitas antes

de enunciá-lo.

Para determinar o que acontecerá com um indivíduo infeccioso numa população que se encontra em equilíbrio livre de doença, devemos considerar a dinâmica do sistema linearizado 3.1.2.1 sem reinfeção, ou seja, o sistema

$$\dot{x} = -D\mathcal{V}(x_0)(x - x_0).$$

Por (A5), o ELD é assintoticamente estável nesse sistema. Então o sistema de EDOs acima pode ser usado para determinar o destino de um número pequeno de indivíduos infectados introduzidos numa população livre de doença. Sejam $\psi_i(0)$ o número de indivíduos infectados inicialmente no compartimento i e $\psi(t) = (\psi_1(t), \dots, \psi_m(t))^t$ o número desses indivíduos inicialmente infectados restantes nos compartimentos infectados depois de t unidades de tempo. Note que ψ corresponde às m primeiras coordenadas de x . A partição de $D\mathcal{V}(x_0)$ implica que $\psi(t)$ satisfaz $\psi'(t) = -V\psi(t)$, que tem a solução única $\psi(t) = e^{-Vt}\psi(0)$. Como vimos no lema 3.9, V é uma M -matriz não singular e, pelos itens (N38) e (G20) de 3.5, é invertível e todos os seus autovalores possuem parte real positiva. Assim, integrando $F\psi(t)$ de 0 a ∞ , teremos o número esperado de novas infecções causadas pelo indivíduos inicialmente infectados na forma do vetor $FV^{-1}\psi(0)$. Novamente pelo lema 3.9 e pelo item N38 do teorema 3.5, F é não negativa, bem como V^{-1} , portanto FV^{-1} também é não negativa. Para interpretar epidemiologicamente as entradas de FV^{-1} e desenvolver um entendimento significativo do $\mathcal{R}_0$, considere o destino de um indivíduo infectado introduzido no compartimento k de uma população livre de doença. A entrada (j, k) de V^{-1} é o período de tempo médio de tempo que um indivíduo fica no compartimento j , assumindo que a população permanece próxima do ELD e desconsiderando reinfeções. Por sua vez, a entrada (i, j) de F é a taxa com a qual indivíduos infectados no compartimento j produzem novas infecções no compartimento i . Dessa forma, a entrada (i, k) do produto FV^{-1} é o número esperado de novas infecções no compartimento i produzidas pelo indivíduo infectado originalmente introduzido no compartimento k . Esta interpretação está devidamente demonstrada em (DIEKMANN; HEESTERBEEK, 2000), e seguindo este mesmo trabalho, a matriz FV^{-1} recebe o nome de matriz de próxima geração do modelo, e definimos

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}),$$

isto é, o raio espectral da matriz de próxima geração. Esta interpretação foi demonstrada em (DIEKMANN; HEESTERBEEK, 2000), na página 201, ao resolver o exercício 2.6 presente na página 35.

O equilíbrio livre de doença será localmente assintoticamente estável se todos os autovalores de $Df(x_0)$ possuírem parte real negativa e instável se ao menos um dos autovalores de $Df(x_0)$ possuir parte real positiva. Pelo lema 3.9, os autovalores dessa matriz podem ser particionados em dois conjuntos correspondentes aos compartimentos infectados e não infectados, e, pela estrutura da partição, esses conjuntos são os autovalores de $F - V$ e de $-J_4$, respectivamente. Vimos no lema 3.9 que os autovalores de $-J_4$ possuem parte real negativa, então a estabilidade do ELD vai depender dos autovalores de $F - V$. O teorema a seguir mostra que de fato a estabilidade do ELD depende destes autovalores, uma vez que o $\mathcal{R}_0$, acima definido como $\rho(FV^{-1})$, é um termo de limiar para essa estabilidade.

Teorema 3.10. *Considere o modelo de transmissão de doenças dado por 1 com $f(x)$ satisfazendo as propriedades (A1)-(A5). Se x_0 é um equilíbrio livre de doença do modelo, então x_0 é localmente assintoticamente estável se $\mathcal{R}_0 < 1$, mas instável se $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Demonstração. Considere a matriz $F - V$. Como V é uma M -matriz não singular e F é não negativa (3.9), então $V - F = -(F - V) \in Z_n$. Portanto, se $s(F - V)$ é o máximo da parte real de todos os autovalores de $F - V$ (abscissa espectral de $F - V$), então

$$s(F - V) < 0 \Leftrightarrow V - F \text{ é uma } M\text{-matriz não singular,}$$

pois se a maior parte real dos autovalores de $F - V$ é negativa, então todos os autovalores possuem parte real negativa e consequentemente todos os autovalores de $V - F$ possuem parte real positiva, o que a torna uma M -matriz não singular pelo item (G20) do 3.5.

Agora note que

$$(V - F)V^{-1} = V \cdot V^{-1} - F \cdot V^{-1} = I - F \cdot V^{-1}$$

Assim, como FV^{-1} é não negativa, $(V - F) \cdot V^{-1} = I - F \cdot V^{-1}$ também pertence a Z_n , assim como $V - F$. Além disso, aplicando o 3.7 com $H = V$ e $B = V - F$, temos:

$$V - F \text{ é uma } M\text{-matriz não singular} \Leftrightarrow I - FV^{-1} \text{ é uma } M\text{-matriz não singular.}$$

Agora, note que os autovalores de $I - FV^{-1}$ são da forma $(1 - \lambda_i)$, onde cada λ_i é um autovalor de FV^{-1} . Pelo teorema 3.4, $\rho(FV^{-1})$ é um autovalor de FV^{-1} , logo $1 - \rho(FV^{-1})$ é um autovalor de $I - FV^{-1}$. Ademais, o fato de $I - FV^{-1}$ ser uma M -matriz não singular garante que todos os seus valores característicos possuem parte real positiva. Em particular temos $0 < 1 - \rho(FV^{-1}) \Leftrightarrow \rho(FV^{-1}) < 1$. Portanto, podemos estabelecer uma nova equivalência, a saber:

$$I - FV^{-1} \text{ é uma } M\text{-matriz não singular} \Leftrightarrow \rho(FV^{-1}) < 1.$$

Para que esta última equivalência fique clara, note o seguinte: se $I - FV^{-1}$ é de fato uma M -matriz não singular, então todos os seus valores característicos possuem parte real positiva, em particular $1 - \rho(FV^{-1})$. Como $\rho(FV^{-1})$ é um número real, segue que $0 < 1 - \rho(FV^{-1}) \Rightarrow 1 < \rho(FV^{-1})$. Por outro lado, se $\rho(FV^{-1}) < 1$, então para qualquer autovalor $\lambda = a + bi$ de FV^{-1} , tem-se $||\lambda|| < 1$ (por definição de ρ), isto é, $a^2 + b^2 < 1 \Rightarrow 0 < a^2 < 1 \Rightarrow -1 < a < 1 \Rightarrow 0 < 1 - a$, ou seja, a parte real do valor característico $1 - \lambda$ de $I - FV^{-1}$ é positiva, e conseqüentemente, como estamos trabalhando com um valor característico qualquer, todos os valores característicos de $I - FV^{-1}$ possuem parte real positiva, portanto $I - FV^{-1}$ é uma M -matriz não singular, pelo item G20 do 3.5 (visto que $I - FV^{-1} \in Z_n$).

Assim, relacionando as três equivalências feitas nesta demonstração, temos

$$s(F - V) < 0 \Leftrightarrow \rho(FV^{-1}) < 1.$$

Similarmente, segue que

$$s(F - V) = 0 \Leftrightarrow V - F \text{ é uma } M\text{-matriz singular (item (G20) de 3.5)}$$

$$\Leftrightarrow I - FV^{-1} \text{ é uma } M\text{-matriz singular}$$

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

com a segunda equivalência sendo devida ao item (ii) do lema 3.8, fazendo $H = V$ e $K = F$ e as demais sendo desenvolvidas analogamente ao que foi feito acima no caso não singular.

Por fim, como até aqui trabalhamos com equivalências, resta que $s(F - V) > 0$ se, e somente se, $\rho(FV^{-1}) > 1$.

■

Uma vez que possuímos o resultado acima, já podemos colocá-lo em prática e calcular o $\mathcal{R}_0$ de alguns modelos epidemiológicos, e é isto que vamos fazer na próxima seção.

3.1.2.2 Exemplos

Exemplo 3.11 (Doença transmitida por vetor). Boa parte das doenças transmitidas por vetores leva à imunidade como resultado da exposição. Imunidade esta que pode ser parcial e temporária, como é o caso da malária e da dengue. Nesta última, por exemplo, o indivíduo que foi exposto desenvolve, pós recuperação, uma imunidade vitalícia contra o sorotipo que o contaminou, porém a imunidade cruzada contra os outros três sorotipos (os sorotipos existentes

são DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) é parcial e temporária (Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), 2023).

A seguir, apresentaremos um modelo de doença transmitida por vetores presente em (MART-CHEVA, 2015), no qual os indivíduos recuperados ficam imunes por um tempo, mas perdem gradualmente e retornam ao compartimento dos suscetíveis. Em seguida, calcularemos o número reprodutivo básico do modelo via o método da próxima geração.

Neste modelo, sejam S_v e I_v os vetores suscetíveis e infectados, respectivamente, e S , I e R os compartimentos dos humanos suscetíveis, infectados e recuperados, respectivamente. Dessa forma, o modelo do vetor é representado pelo seguinte sistema de EDOs:

$$\begin{aligned} S'_v &= \Lambda_v - paS_vI - \mu_v S_v \\ I'_v &= paS_vI - \mu_v I_v \end{aligned}$$

onde p é a probabilidade de transmissão a partir de uma mordida de um vetor suscetível em um humano infeccioso e a é a taxa de mordida do vetor.

Note que

$$N'_v = \Lambda_v - \mu_v N_v$$

que é assintoticamente constante, uma vez que $N_v \rightarrow \frac{\Lambda_v}{\mu_v}$. Seja $N_v = \lim_{t \rightarrow \infty} N_v(t)$.

Por sua vez, o modelo dos hospedeiros (humanos) é o seguinte:

Baseado num *SIRS*:

$$\begin{aligned} S' &= \Lambda - qaSIv - \mu S + \gamma R \\ I' &= qaSIv - \mu I - \alpha I \\ R' &= \alpha I - \gamma R - \mu R \end{aligned}$$

Novamente, temos $N' = \Lambda - \mu N$, que também é assintoticamente constante. Chamemos $N = \lim_{t \rightarrow \infty} N(t)$. Vimos anteriormente que este modelo tem um único equilíbrio livre de doença, $\epsilon_0 = (N_v, 0, N, 0, 0)$. Agora vamos seguir os passos do método da próxima geração para encontrar o $\mathcal{R}_0$:

Primeiramente, veja que os compartimentos nos quais há a presença da doença são I_v e I , nessa ordem, e consequentemente os compartimentos livres de doença são S_v , S e R , nessa ordem.

Prosseguindo com o método, definimos

$$\mathcal{F}_1(I_v, I, S_v, S, R) = paS_v I,$$

$$\mathcal{F}_2(I_v, I, S_v, S, R) = qaSI_v,$$

$$\mathcal{V}_1(I_v, I, S_v, S, R) = \mu_v I_v,$$

$$\mathcal{V}_2(I_v, I, S_v, S, R) = (\mu + \alpha)I.$$

Daí,

$$x'_1 = I'_v = \mathcal{F}_1(I_v, I, S_v, S, R) - \mathcal{V}_1(I_v, I, S_v, S, R)$$

$$x_2 = I' = \mathcal{F}_2(I_v, I, S_v, S, R) - \mathcal{V}_2(I_v, I, S_v, S, R)$$

$$y'_1 = S'_v$$

$$y'_2 = S'$$

$$y'_3 = R'$$

Assim, as matrizes F e V são as seguintes

$$F = \begin{pmatrix} \frac{\partial \mathcal{F}_1}{\partial x_1} & \frac{\partial \mathcal{F}_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial \mathcal{F}_2}{\partial x_1} & \frac{\partial \mathcal{F}_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & paS_v \\ qaS & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & paN_v \\ qaN & 0 \end{pmatrix}$$

$$V = \begin{pmatrix} \frac{\partial \mathcal{V}_1}{\partial x_1} & \frac{\partial \mathcal{V}_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial \mathcal{V}_2}{\partial x_1} & \frac{\partial \mathcal{V}_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu_v & 0 \\ 0 & \mu + \alpha \end{pmatrix}$$

Portanto

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\mu_v} & 0 \\ 0 & \frac{1}{\alpha + \mu} \end{pmatrix}$$

e, consequentemente, a matriz de próxima geração é

$$K = F \cdot V^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{paN_v}{\alpha + \mu} \\ \frac{qaN}{\mu_v} & 0 \end{pmatrix}$$

Note que os valores característicos de K são $\lambda_1 = \sqrt{\frac{qaN \cdot paN_v}{(\alpha + \mu)\mu_v}}$ e $\lambda_2 = -\sqrt{\frac{qaN \cdot paN_v}{(\alpha + \mu)\mu_v}}$.

Logo $\mathcal{R}_0^{NG} = \rho(K) = \sqrt{\frac{qaN \cdot paN_v}{(\alpha + \mu)\mu_v}} = \sqrt{\mathcal{R}_v \cdot \mathcal{R}_h}$, onde $\mathcal{R}_h = \frac{paN_v}{\alpha + \mu}$ e $\mathcal{R}_v = \frac{qaN}{\mu_v}$ são respectivamente o número de infecções secundárias de vetores que um hospedeiro infectado produz numa população de vetores suscetíveis durante seu período infeccioso e o número de

infecções secundárias de hospedeiros que um vetor infectado produz numa população de hospedeiros suscetíveis durante seu período infeccioso.

Daí, o produto $\mathcal{R}_h \cdot \mathcal{R}_v$ dá o número de infecções secundárias de hospedeiros que um hospedeiro infectado produz numa população de hospedeiros suscetíveis durante seu período infeccioso, que é o $\mathcal{R}_0$, no sentido do método do Jacobiano.

Apenas o $\mathcal{R}_0$ encontrado pelo método do Jacobiano dá o número de infecções secundárias que um indivíduo (hospedeiro) infectado produzirá uma população inteiramente suscetível durante o seu período infeccioso. Já o método da próxima geração define o número reprodutivo como o número de infecções secundárias causadas por estágio, com uma média geométrica - que faz sentido ser utilizada pois estamos lidando com um conjunto de dados que se comporta como uma progressão geométrica (exponencialmente). No modelo que acabamos de apresentar, como há apenas dois estágios envolvidos na transmissão (hospedeiro $\rightarrow$ vetor e vetor $\rightarrow$ hospedeiro), obtivemos $\mathcal{R}_0^{NG} = \sqrt{\mathcal{R}_0}$, em cada classe.

Por fim, observe que

$$\mathcal{R}_0 > 1 \Leftrightarrow \mathcal{R}_0^{NG} > 1$$

$$\mathcal{R}_0 = 1 \Leftrightarrow \mathcal{R}_0^{NG} = 1$$

$$\mathcal{R}_0 < 1 \Leftrightarrow \mathcal{R}_0^{NG} < 1$$

Exemplo 3.12 (Modelo com tratamento e recaída). Existem doenças que permitem aos indivíduos que possuem o patógeno que façam um tratamento ou controle da doença, como é o caso da tuberculose. No entanto, uma parte dos indivíduos que iniciam esse tipo de tratamento não o faz por completo e acabam voltando para o estágio “exposto/latente” (recaída), enquanto que aqueles que finalizam o tratamento vão para o a classe dos “removidos” ou “recuperados”, a depender do modelo adotado.

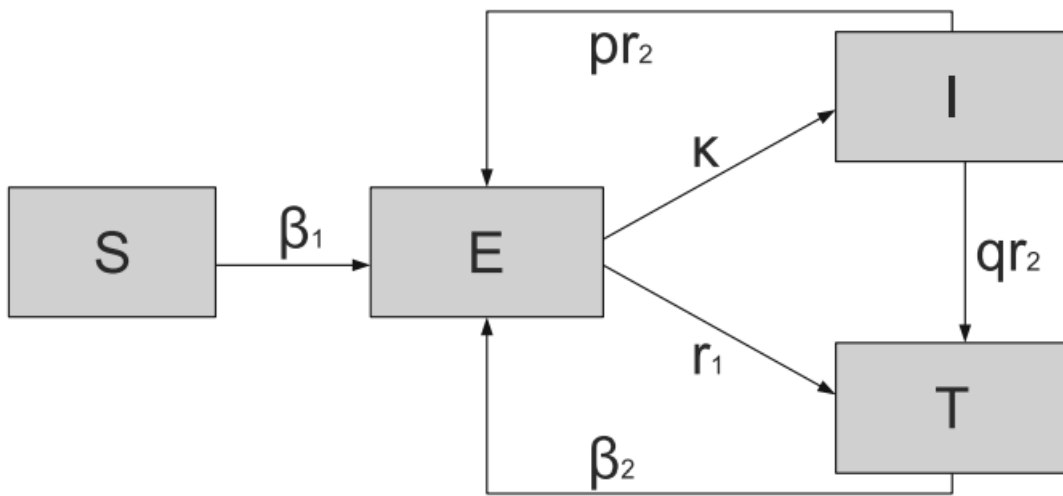
Estes casos costumam gerar uma ambiguidade na interpretação epidemiológica desses indivíduos que sofrem recaída e retornam para a classe dos expostos: são considerados como novas infecções ou infecções já existentes? No método de próxima geração, devemos dividir cada EDO envolvida com infecções em dois termos: $\mathcal{F}$, referente à novas infecções, e $\mathcal{V}$, referente às passagens de um compartimento para outro por outras razões. É justamente nessa etapa do processo que a ambiguidade se faz presente. Nesta seção vamos utilizar o mé-

todo da próxima geração nesses dois cenários separadamente e comparar os resultados obtidos.

O modelo com o qual vamos trabalhar possui um compartimento que até aqui não abordamos: o de indivíduos em tratamento (T). O termo “tratamento” inclui administração de medicamentos que reduz os sintomas e ajuda o sistema imunológico a combater o patógeno. Como frequentemente os pacientes não completam o regime de tratamento inteiro, essa medida pode ou não obter sucesso, levando o indivíduo à recuperação com probabilidade q ou levando-o de volta ao estágio de latência com probabilidade p , onde $p + q = 1$. Além disso, r_1 é a taxa de tratamento de indivíduos expostos, r_2 é a taxa de tratamento de indivíduos infectados e κ é a progressão para o estado infeccioso.

O modelo SEIT está representado no seguinte fluxograma e se comporta conforme o subseqüente sistema de EDOs:

Figura 5 – Fluxograma do modelo SEIT



Fonte: (MARTCHEVA, 2015).

$$\begin{aligned}
 S'(t) &= \Lambda - \frac{\beta_1 SI}{N} - \mu S \\
 E'(t) &= \frac{\beta_1 SI}{N} + \frac{\beta_2 TI}{N} - (\mu + \kappa + r_1)E + pr_2 I \\
 I'(t) &= \kappa E - (r_2 + \mu)I \\
 T'(t) &= r_1 E + qr_2 I - \frac{\beta_2 TI}{N} - \mu T,
 \end{aligned}$$

cujo equilíbrio livre de doença é $\epsilon_0 = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0 \right)$, na ordem SEIT.

Vendo o termo de recaída como novas infecções

Como feito anteriormente, vamos trabalhar com as EDOs que envolvem infecções, nesse caso E' e I' , portanto temos

$$\mathcal{F}_1(E', I', S', T') = \frac{\beta_1 SI}{N} + \frac{\beta_2 TI}{N} + pr_2 I;$$

$$\mathcal{F}_2(E', I', S', T') = 0;$$

$$\mathcal{V}_1(E', I', S', T') = (\mu + \kappa + r_1)E;$$

$$\mathcal{V}_2(E', I', S', T') = -\kappa E + (r_2 + \mu)I$$

Derivando e aplicando no equilíbrio livre de doença, temos

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta_1 + pr_2 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \text{ e } V = \begin{pmatrix} \mu + \kappa + r_1 & 0 \\ -\kappa & r_2 + \mu \end{pmatrix}$$

Assim, a inversa de V é

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\mu + \kappa + r_1} & 0 \\ \frac{\kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} & \frac{1}{\mu + r_2} \end{pmatrix}$$

Daí, a matriz de próxima geração K é dada por

$$K = F \cdot V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{(\beta_1 + pr_2)\kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} & \frac{\beta_1 + pr_2}{\mu + r_2} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Nesse caso os valores característicos de K podem ser identificados diretamente, sendo eles $\lambda_1 = \frac{(\beta_1 + pr_2)\kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)}$ e $\lambda_2 = 0$, portanto $\mathcal{R}_0^{NG_1} = \frac{(\beta_1 + pr_2)\kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)}$ (uma vez que ambos os autovalores são reais e não negativos, o maior deles será também o raio espectral da matriz, e portanto será o $\mathcal{R}_0^{NG_1}$), ou, para que fique mais claro,

$$\mathcal{R}_0^{NG_1} = \frac{\kappa\beta_1}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} + \frac{pr_2\kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)}.$$

Note que

- O número de infecções secundárias que um indivíduo infeccioso pode causar numa população inteiramente suscetível por unidade de tempo é $\frac{\beta_1 S}{N} + \frac{\beta_2 T}{N}$. Como a população é inteiramente suscetível, $S = N$ (logo $\frac{S}{N} = 1$) e $T = 0$; e como o tempo que um

indivíduo permanece infeccioso é $\frac{1}{\mu + r_2}$, $\frac{\beta_1}{\mu + r_2}$ é o número de infecções secundárias que um indivíduo infeccioso provoca em uma população inteiramente suscetível durante o seu período infeccioso. Porém, apenas a fração $\frac{k}{\mu + \kappa + r_1}$ sobrevive ao período exposto e segue para o estágio infeccioso. Portanto, o número de infecções secundárias causadas por um único indivíduo infeccioso em uma população inteiramente suscetível durante seu período infeccioso é de

$$\frac{\kappa\beta_1}{(\mu + r_2)(\mu + \kappa + r_1)}.$$

- A segunda parcela do $\mathcal{R}_0$ encontrado, $\frac{\kappa pr_2}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)}$, dá a fração de indivíduos infectados que recaíram, sobreviveram ao estágio exposto e voltaram a ser infecciosos. Este termo não apresenta novas infecções.

Observe que nesse caso, mesmo se zerarmos a transmissão, isto é, se fizermos $\beta_1 = \beta_2 = 0$, teremos um número reprodutivo positivo, mas ainda assim não haverá novas infecções.

Vendo o termo de recaída como infecções já existentes.

Como comentado anteriormente, o que vai mudar nesse caso é o termo pr_2I , que vai de $\mathcal{F}_1$ para $\mathcal{V}_1$, enquanto o restante dos termos permanece igual. Assim, temos as seguintes equações: Como feito anteriormente, vamos trabalhar com as EDOs que envolvem infecções, nesse caso E' e I' , portanto temos

$$\begin{aligned}\mathcal{F}_1(E', I', S', T') &= \frac{\beta_1 SI}{N} + \frac{\beta_2 TI}{N}; \\ \mathcal{F}_2(E', I', S', T') &= 0; \\ \mathcal{V}_1(E', I', S', T') &= (\mu + \kappa + r_1)E - pr_2I; \\ \mathcal{V}_2(E', I', S', T') &= -\kappa E + (r_2 + \mu)I\end{aligned}$$

Daí,

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \frac{\beta_1 SI}{N} + \frac{\beta_2 TI}{N} \\ 0 \end{pmatrix} \text{ e } \mathcal{V} = \begin{pmatrix} (\mu + \kappa + r_1)E - pr_2I \\ -\kappa E + (r_2 + \mu)I \end{pmatrix}$$

Ao aplicarmos no equilíbrio livre de doença, temos

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta_1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \text{ e } V = \begin{pmatrix} \mu + \kappa + r_1 & -pr_2 \\ -\kappa & (r_2 + \mu) \end{pmatrix}$$

Portanto

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\mu + r_2}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - \kappa pr_2} & \frac{pr_2}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - \kappa pr_2} \\ \frac{\kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - \kappa pr_2} & \frac{\mu + \kappa + r_1}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - \kappa pr_2} \end{pmatrix}$$

Logo, a matriz de próxima geração é

$$K = FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\kappa\beta_1}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - \kappa pr_2} & \frac{\beta_1(\mu + \kappa + r_1)}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - \kappa pr_2} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Podemos identificar os valores característicos de K imediatamente, sendo um deles o 0 e o outro, que será o $\mathcal{R}_C^{NG_2}$: $\frac{\kappa\beta_1}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - \kappa pr_2}$. Para garantir que o denominador é positivo, note que, ao distribuirmos $(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)$, obtemos apenas termos positivos, e um deles é κr_2 , que é maior do que κpr_2 , pois $p < 1$. Daí $\kappa r_2 - \kappa pr_2 > 0$, e como os outros termos são todos positivos, segue que o denominador – e consequentemente o $\mathcal{R}_C^{NG_2}$ – é positivo.

A interpretação epidemiológica deste $\mathcal{R}_C^{NG_2}$ é um pouco mais complexa. Para que possamos fazê-la, é necessário reescrevê-la de uma forma apropriada. Para isso, considere as seguintes notações:

$$h_1 = \frac{\kappa}{\mu + \kappa + r_1} \quad \text{e} \quad h_2 = \frac{pr_2}{\mu + r_2}$$

A fração h_1 dá a fração de indivíduos que sobreviveram ao estágio “exposto” e se tornaram infecciosos, e h_2 é a fração de indivíduos infectados que recaíram para o estágio de expostos. Além disso, note que

$$\begin{aligned} 1 - h_1 h_2 &= 1 - \frac{\kappa pr_2}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} \\ &= \frac{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - \kappa pr_2}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} \\ &\Rightarrow \frac{1}{h_1 - h_2} = \frac{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - \kappa pr_2} \end{aligned}$$

Logo o número de reprodução que encontramos pode ser escrito da seguinte forma, em termos

de h_1 e h_2 :

$$\begin{aligned}
 \mathcal{R}_C^{NG_2} &= \frac{\beta_1 \kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - \kappa p r_2} \\
 &= \frac{\beta_1 \kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - \kappa p r_2} \cdot \frac{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} \\
 &= \frac{\beta_1 \kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} \cdot \frac{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2) - \kappa p r_2} \\
 &= \frac{\beta_1 \kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} \left[\frac{1}{1 - h_1 h_2} \right]
 \end{aligned}$$

Perceba que o fator $\frac{1}{1 - h_1 h_2}$ é a soma infinita de uma progressão geométrica cujo termo inicial é 1 e a razão é $h_1 h_2$. Portanto:

$$\begin{aligned}
 \mathcal{R}_C^{NG_2} &= \frac{\beta_1 \kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} \left[\frac{1}{1 - h_1 h_2} \right] \\
 &= \frac{\beta_1 \kappa}{(\mu + \kappa + r_1)(\mu + r_2)} (1 + h_1 h_2 + h_1^2 h_2^2 + \dots)
 \end{aligned}$$

Então

$$\mathcal{R}_C^{NG_2} = \sum_{n=0}^{\infty} \mathcal{R}_C^n = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\beta_1 h_1}{\mu + r_2} h_1^n h_2^n$$

Assim, $\mathcal{R}_C^n = \frac{\beta_1 h_1}{\mu + r_2} h_1 h_2$ dá o número de infecções secundárias que um indivíduo infeccioso que vai recair exatamente n vezes vai produzir em uma população inteiramente suscetível durante seu período infeccioso.

Sendo assim, como comentado anteriormente, o número reprodutivo vai depender de qual decisão será tomada acerca dos indivíduos que recaíram.

Exemplo 3.13 (Revisitando o modelo de gripe aviária). Quando falamos do método de Routh-Hurwitz, mostramos que em um modelo de gripe aviária (3.1.1.3) essa técnica não é indicada, pois para termos $\mathcal{R}_0 < 1$, há dependência de duas condições. Nesta seção iremos abordar novamente esse modelo, agora sob a ótica do método de próxima geração, e verificar que este método funciona melhor para identificar um indicador como $\mathcal{R}_0$ com mais facilidade.

Observando o modelo 3.1.1.3, devemos reordenar as EDOs de forma que aquelas variáveis de estado que possuem indivíduos infectados apareçam primeiro, ficando com

$$\begin{aligned}
 I_w' &= \beta_{11} S_w I_w + \beta_{12} S_w I_d - (\mu_w + \alpha_w) I_w \\
 I_d' &= \beta_{21} S_d I_w + \beta_{22} S_d I_d - (\mu_d I_d + \alpha_d) I_d \\
 S_w' &= \Lambda_w - \beta_{11} S_w I_w - \beta_{12} S_w I_d - \mu_w S_w \\
 S_d' &= \Lambda_d - \beta_{21} S_d I_w - \beta_{22} S_d I_d - \mu_d S_d
 \end{aligned}$$

Sendo assim, temos

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \beta_{11}S_w I_w + \beta_{12}S_w I_d \\ \beta_{21}S_d I_w + \beta_{22}S_d I_d \end{pmatrix} \text{ e } \mathcal{V} = \begin{pmatrix} (\mu_w + \alpha_w)I_w \\ (\mu_d + \alpha_d)I_d \end{pmatrix}$$

Como já vimos, $\epsilon_0 = (S_w^*, 0, S_d^*, 0)$, onde $S_w^* = \frac{\Lambda_w}{\mu_w}$ e $S_d^* = \frac{\Lambda_d}{\mu_d}$. Portanto:

$$F = \begin{pmatrix} \beta_{11}S_w^* & \beta_{12}S_w^* \\ \beta_{21}S_d^* & \beta_{22}S_d^* \end{pmatrix} \text{ e } V = \begin{pmatrix} \mu_w + \alpha_w & 0 \\ 0 & \mu_d + \alpha_d \end{pmatrix}$$

Portanto

$$\mathcal{V}^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\mu_w + \alpha_w} & 0 \\ 0 & \frac{1}{\mu_d + \alpha_d} \end{pmatrix}$$

e a matriz de próxima geração $K = F \cdot V^{-1}$ é

$$K = \begin{pmatrix} \frac{\beta_{11}S_w^*}{\mu_w + \alpha_w} & \frac{\beta_{12}S_w^*}{\mu_d + \alpha_d} \\ \frac{\beta_{21}S_d^*}{\mu_w + \alpha_w} & \frac{\beta_{22}S_d^*}{\mu_d + \alpha_d} \end{pmatrix}$$

Note que as entradas da matriz acima são o número de infecções secundárias causadas por um indivíduo infeccioso de cada uma das categorias em uma população inteiramente suscetível de cada uma das categorias durante seu respectivo período infeccioso, de modo que podemos escrever

$$K = \begin{pmatrix} \mathcal{R}_{11} & \mathcal{R}_{12} \\ \mathcal{R}_{21} & \mathcal{R}_{22} \end{pmatrix}$$

Assim, para encontrarmos os valores característicos de K , façamos

$$\begin{aligned} \det(K - \lambda I) &= 0 \\ \Leftrightarrow (\mathcal{R}_{11} - \lambda)(\mathcal{R}_{22} - \lambda) - \mathcal{R}_{12}\mathcal{R}_{21} &= 0 \\ \Leftrightarrow \lambda^2 - (\mathcal{R}_{11} + \mathcal{R}_{22})\lambda + \mathcal{R}_{11}\mathcal{R}_{22} - \mathcal{R}_{12}\mathcal{R}_{21} &= 0 \\ \Leftrightarrow \lambda &= \frac{\mathcal{R}_{11} + \mathcal{R}_{22} \pm \sqrt{(\mathcal{R}_{11}\mathcal{R}_{22})^2 + 4(\mathcal{R}_{11} + \mathcal{R}_{22})\mathcal{R}_{11}\mathcal{R}_{22} - \mathcal{R}_{12}\mathcal{R}_{21}}}{2} \end{aligned}$$

Assim, o número reprodutivo é a maior raiz acima, mas é difícil interpretá-lo epidemiologicamente.

Observação 3.14. Se pudermos supor que as taxas de transmissão são separáveis (que são produtos da infectividade dos indivíduos infecciosos pela suscetibilidade dos indivíduos suscetíveis), isto é, se a_w e a_d são as suscetibilidades dos indivíduos selvagens e dos indivíduos

domésticos, respectivamente, e b_w e b_d a infectividade dos indivíduos selvagens e domésticos, nessa mesma ordem, então $\beta_{11} = a_w b_w$, $\beta_{12} = a_w b_d$, $\beta_{21} = a_d b_w$ e $\beta_{22} = a_d b_d$. Nesse caso,

$$\beta_{11}\beta_{22} = \beta_{12}\beta_{21} \Rightarrow \mathcal{R}_{11}\mathcal{R}_{22} = \mathcal{R}_{12}\mathcal{R}_{21} \Rightarrow \det K = 0$$

Assim, $\mathcal{R}_0 = \mathcal{R}_{11} + \mathcal{R}_{22}$, pois

$$\begin{aligned} & (\mathcal{R}_{11} - \lambda)(\mathcal{R}_{22} - \lambda) - \mathcal{R}_{12}\mathcal{R}_{21} = 0 \\ \Rightarrow & \lambda^2 - (\mathcal{R}_{11} + \mathcal{R}_{22})\lambda - \mathcal{R}_{11}\mathcal{R}_{22} - \mathcal{R}_{12}\mathcal{R}_{21} = 0 \\ \Rightarrow & \lambda = 0 \text{ ou } \lambda = \mathcal{R}_{11} + \mathcal{R}_{22} = \mathcal{R}_0 \end{aligned}$$

4 TEORIA DO CONTROLE ÓTIMO E O PRINCÍPIO DO MÁXIMO DE PONTYAGIN

No capítulo anterior comentamos o que vem a ser uma variável de estado. Agora apresentaremos um novo conceito o de variável de controle, que é aquela que não é necessariamente intrínseca do problema, mas que podemos manipular livremente, que influencia as variáveis de estado e que também varia com o tempo. Existem vários sistemas que possuem esta estrutura. Um exemplo simples é uma planta em um vaso na janela. O crescimento de suas folhas, galhos e raízes é um acontecimento natural e varia com o tempo ($x(t)$). Além disso, a quantidade de horas nas quais esta planta é exposta à luz solar é uma variável que depende das nossas ações, que influencia no desenvolvimento de x e que também varia no tempo. Esse é o controle $u(t)$ do problema em questão. Se quisermos maximizar o crescimento dessa planta através da incidência de luz solar, a ideia é encontrar a quantidade ideal de luz que a planta recebe em cada unidade de tempo.

Definição 4.1. Seja $I \subset \mathbb{R}$ um intervalo (finito ou infinito). Dizemos que uma função $u : I \rightarrow \mathbb{R}$ é contínua por partes se satisfaz as seguintes condições:

- i) u é contínua em cada $t \in I$, exceto possivelmente em um número finito de pontos e
- ii) u é igual ao seu limite esquerdo ou direito para cada $t \in I$.

Graficamente:

Em resumo, uma função contínua por partes possui (possivelmente) um número finito de descontinuidades do tipo salto de um segmento contínuo para o outro, mas não possuem pontos isolados.

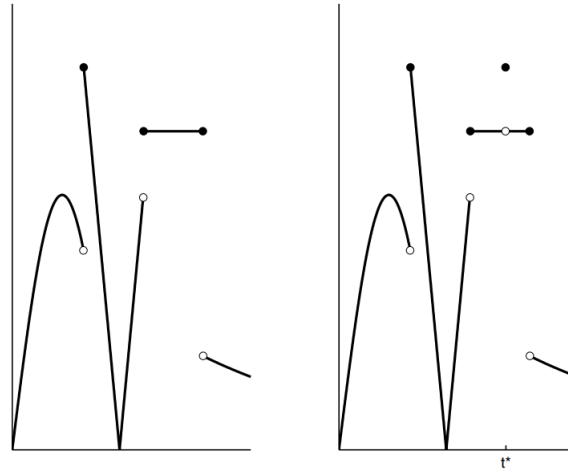
Perceba que se $u : I \rightarrow \mathbb{R}$ é contínua por partes e $g : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ contínua. Então a solução x da equação diferencial

$$x'(t) = g(t, x(t), u(t)) \quad (4.1)$$

é uma função contínua que é claramente diferenciável (pois x existe) onde quer que u seja contínua, pois t e x o são em qualquer ponto, então a continuidade de u implica na continuidade de x' .

Além disso, é possível integrar ambos os lados e, pelo Teorema Fundamental do Cálculo, temos

Figura 6 – Gráfico de uma função contínua por partes, à esquerda, e de uma função que não é contínua por partes, à direita.



Fonte: LENHART; WORKMAN (2007)

$$x(t) - x(a) = \int_a^t g(s, x(s), u(s)) ds$$

$$\Rightarrow x(t) = x(a) + \int_a^t g(s, x(s), u(s)) ds,$$

onde a condição inicial $x(a)$ será dada.

Definição 4.2. Seja $x : I \rightarrow \mathbb{R}$ contínua em I e diferenciável em um número finito de pontos. Além disso, suponha que x' é contínua em I . Então x é dita diferenciável por partes.

Note que se u é contínua por partes e x' é tal que $x'(t) = g(t, x(t), u(t))$, então x é diferenciável por partes, pois x é contínua e u é contínua por partes, fazendo com que g também o seja, satisfazendo a definição de diferenciabilidade por partes.

Definição 4.3. Seja $k : I \rightarrow \mathbb{R}$. Dizemos que k é continuamente diferenciável (e denotamos $k \in C^1$) se k' existe e é contínua em I .

Definição 4.4. Uma função $k(t)$ é dita côncava (côncava para baixo) em $[a, b]$ se

$$\alpha k(t_1) + (1 - \alpha)k(t_2) \leq k(\alpha t_1 + (1 - \alpha)t_2)$$

para todo $\alpha \in [0, 1]$ e $a \leq t_1, t_2 \leq b$.

Nas mesmas condições descritas acima, k é dita convexa (côncava para cima) se

$$\alpha k(t_1) + (1 - \alpha)k(t_2) \geq k(\alpha t_1 + (1 - \alpha)t_2)$$

Vale observar que se $-k$ é côncava, então k é convexa.

A proposição a seguir será útil para mostrar alguns resultados que veremos adiante:

Proposição 4.1. *Se k é côncava em $[a, b]$ e $a \leq t_1 \leq t_2 \leq b$, então a seguinte desigualdade, referida daqui em diante como propriedade da reta tangente, ocorre:*

$$k(t_2) - k(t_1) \geq k'(t_2)(t_2 - t_1)$$

4.1 O PROBLEMA BÁSICO E AS CONDIÇÕES NECESSÁRIAS

Considere as funções $u : I \subset \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ contínua por partes (controle), $x : I \subset \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ diferenciável por partes (estado) e $f, g : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ funções continuamente diferenciáveis nos três argumentos.

Dado um controle $u(t)$ com estado associado $x(t)$, é intuitivo pensar que se o controle muda, a variável de estado correspondente também vai mudar, pois é diretamente influenciada pelo controle. Sendo assim, podemos dizer que existe uma correspondência da forma $u \mapsto x = x(u)$, apesar de x ser uma função de t , mas a notação dada ajuda a lembrar que mudanças em u implicam mudanças no x associado.

O problema básico de controle ótimo consiste em achar um controle u e uma variável de estado x associada para maximizar o funcional objetivo dado, ou seja:

$$\max_u \int_{t_0}^{t_1} f(t, x(t), u(t)) dt$$

satisfazendo

$$x'(t) = g(t, x(t), u(t));$$

$$x(t_0) = 0; \quad x(t_1) \text{ livre.}$$

Tal controle que maximiza o funcional objetivo é chamado *controle ótimo*.

Daqui em diante vamos denotar o controle ótimo por $u^*(t)$ e o estado ótimo associado por $x^*(t)$. Agora nosso objetivo é exibir condições necessárias (mas não suficientes) para que um controle seja ótimo; para isso escrevamos o funcional objetivo em termos do controle u , temos:

$$J(u) = \int_{t_0}^{t_1} f(t, x(t), u(t)) dt.$$

Assim, usando uma função $h(t)$ contínua por partes e $\epsilon \in \mathbb{R}$, temos que a função

$$u^\epsilon(t) = u(t) + \epsilon h(t)$$

é também um controle, contínuo por partes (pois h é contínuo por partes e u^ϵ é operação entre funções contínuas por partes) e cuja variável de estado $x^\epsilon(t)$ satisfaz

$$\frac{dx^\epsilon(t)}{dt} = g(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)),$$

sempre que u^ϵ for contínua.

Além disso, quando $\epsilon \rightarrow 0, u^\epsilon(t) \rightarrow u^*(t)$ e, por $g \in C^1$, a dependência contínua de soluções com relação aos parâmetros garante que $x^\epsilon(t) \rightarrow x^*(t)$ para cada t quando $\epsilon \rightarrow 0$. Ademais,

$$\left. \frac{\partial u^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0} = h(t)$$

e a derivada

$$\left. \frac{\partial x^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0}$$

existe para cada t , mesmo que não saibamos seu valor (o motivo pelo qual o valor não importa ficará claro mais adiante).

Nesse momento, podemos inserir nesse problema uma função adjunta $\lambda = \lambda(t)$ diferenciável por partes em $[t_0, t_1]$ a ser determinada. Pelo Teorema Fundamental do Cálculo, temos

$$\int_{t_0}^{t_1} \frac{d}{dt} [\lambda(t)x^\epsilon(t)] dt = \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1) - \lambda(t_0)x^\epsilon(t_0),$$

lembrando que podemos ter $\frac{d}{dt}\lambda(t)$ pois tomamos λ diferenciável por partes. Assim,

$$\int_{t_0}^{t_1} \frac{d}{dt} [\lambda(t)x^\epsilon(t)] dt + \lambda(t_0)x_0 - \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1) = 0,$$

usando o fato de $x^\epsilon(t_0) = x_0$. Somando esse zero em $J(u^\epsilon)$, temos:

$$J(u^\epsilon) = \int_{t_0}^{t_1} \left[f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) + \frac{d}{dt}(\lambda(t)x^\epsilon(t)) \right] dt + \lambda(t_0)x_0 - \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1)$$

Utilizando a regra do produto e o fato de $\frac{d}{dt}x^\epsilon(t) = g(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t))$, segue que

$$J(u^\epsilon) = \int_{t_0}^{t_1} [f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) + \lambda'(t)x^\epsilon(t) + \lambda(t) \cdot g(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t))] dt + \lambda_0(t_0)x_0 - \lambda(t_1)x^\epsilon(t_1).$$

Como o o ponto de máximo de $J(u^\epsilon)$ é $u(t)$ (ou seja, quando $\epsilon = 0$), temos seguinte igualdade:

$$\left. \frac{\partial}{\partial \epsilon} J(u^\epsilon) \right|_{\epsilon=0} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{J(u^\epsilon) - J(u^*)}{\epsilon} = 0.$$

Assim, pelo Teorema da Convergência Dominada, podemos escrever

$$J(u^\epsilon(t)) = \int_{t_0}^{t_1} \frac{\partial}{\partial \epsilon} [f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) + \lambda'(t)x^\epsilon(t) + \lambda(t)g(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t))] \Big|_{\epsilon=0} dt - \lambda(t_1) \frac{\partial}{\partial \epsilon} x^\epsilon(t_1) \Big|_{\epsilon=0}$$

Aplicando a regra da cadeia para f e g , segue que

$$\begin{aligned} 0 &= \int_{t_0}^{t_1} \left[\frac{\partial}{\partial x^\epsilon} f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) \cdot \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + \frac{\partial f}{\partial u^\epsilon}(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) \cdot \frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon} + \lambda'(t) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + \right. \\ &\quad \left. \lambda(t) \frac{\partial g}{\partial x^\epsilon}(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + \lambda(t) \frac{\partial g}{\partial u^\epsilon}(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) \frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon} \right] \Big|_{\epsilon=0} dt - \lambda(t_1) \frac{\partial}{\partial \epsilon} x^\epsilon(t_1) \Big|_{\epsilon=0} \\ &= \int_{t_0}^{t_1} [(f_{x^*} + \lambda'(t) + \lambda(t)g_{x^*}) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + (f_{u^*} + \lambda(t)g_{u^*})] dt - \lambda(t_1) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}(t_1) \Big|_{\epsilon=0} \quad (*) \end{aligned}$$

Queremos escolher a função adjunta para simplificar (*), fazendo os coeficientes de $\frac{\partial x^\epsilon(t)}{\partial \epsilon}$ desaparecerem. Então, devemos optar pela função adjunta $\lambda(t)$ tal que

$$\begin{cases} \lambda'(t) &= -f_{x^*} - \lambda(t)g_{x^*} & (\text{equação adjunta}) \\ \lambda(t_1) &= 0 & (\text{condição de transversalidade}) \end{cases}$$

Daí, (*) se reduz a

$$0 = \int_{t_0}^{t_1} (f_{u^*} + \lambda(t)g_{u^*})h(t)dt$$

Como isso é válido para qualquer função de variação h contínua, então, em particular, vale para $h(t) = f_{u^*} + \lambda(t)g_{u^*}$. Daí, temos

$$0 = \int_{t_0}^{t_1} (f_{u^*} + \lambda(t)g_{u^*})^2 dt,$$

o que implica na *condição de otimalidade*

$$f_{u^*} + \lambda(t)g_{u^*} = 0 \text{ para todo } t_0 \leq t \leq t_1$$

Em resumo, dado um problema com essa estrutura, podemos gerar essas condições necessárias através do Hamiltoniano H , que será definido a seguir:

Definição 4.5. Dado um problema básico de controle ótimo, seu Hamiltoniano H é dado por

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

Note que ao resolver o problema básico de controle ótimo, estamos maximizando H com respeito a u em u^* , e as condições acima podem ser escritas em termos do Hamiltoniano:

- $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$ em $u^* \Rightarrow f_u + \lambda g_u = 0$
(condição de otimalidade)
- $-\frac{\partial H}{\partial x} = -f_x - \lambda g_x = \lambda'$
(equação adjunta)
- $\lambda(t_1) = 0$
(condição de transversalidade)
- $\frac{\partial H}{\partial \lambda} = g(t, x, u) = x', x(t_0) = 0$
(dinâmica da equação de estado)

Assim, dado um problema como (4.1), uma condição necessária para a existência de um controle ótimo é descrita pelo seguinte resultado:

Teorema 4.2 (Princípio do Máximo de Pontryagin). *Se $u^*(t)$ e $x^*(t)$ são ótimos para o problema (4.1), então existe uma variável adjunta diferenciável por partes $\lambda(t)$ 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 o Hamiltoniano H é

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

e

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial H(t, x(t), u(t), \lambda(t))}{\partial x}, \quad \lambda(t_1) = 0$$

Ou seja, o princípio afirma que existe uma variável adjunta λ tal que o elemento (t, x^*, u^*, λ) é um ponto crítico do Hamiltoniano para todos os controles u e em cada tempo t (se fosse um problema de minimização teríamos um ponto de mínimo).

A demonstração desse teorema é complexa, mas vamos mostrar um caso um pouco mais específico:

Teorema 4.3. *Suponha que $f(t, x, u)$ e $g(t, x, u)$ são C^1 nos seus três argumentos e côncavas em u . Seja u^* um controle ótimo para o problema (4.1), com estado associado x^* , e λ uma função diferenciável por partes com $\lambda(t) \geq 0$. Suponha que para todo $t_0 \leq t \leq t_1$,*

$$0 = H_u(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)).$$

Então para todos os controles u e cada $t_0 \leq t \leq t_1$, temos

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

Demonstração. Note que

$$\begin{aligned} H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)) - H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) &= f(t, x^*(t), u^*(t)) - f(t, x^*(t), u(t)) + \\ &+ \lambda(t)[g(t, x^*(t), u^*(t)) - g(t, x^*(t), u(t))] \end{aligned} \quad (**)$$

Agora, como f e g são côncavas, podemos usar 4.1 juntamente com a hipótese $\lambda(t) \geq 0$ para fazer

$$\begin{aligned} (**) &\geq (u^*(t) - u(t))f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)(u^*(t) - u(t))g_u(t, x^*(t), u^*(t)) \\ &= (u^*(t) - u(t))(f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)g_u(t, x^*(t), u^*(t))) \\ &= (u^*(t) - u(t))\frac{\partial H}{\partial u} \\ &= 0, \end{aligned}$$

como queríamos demonstrar. ■

Se o problema for de minimização, uma argumentação análoga gera as mesmas condições necessárias, passamos a minimizar o Hamiltoniano H e a desigualdade de Pontryagin fica invertida. Num problema de minimização com f e g convexas, obtemos

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

para cada $t_0 \leq t \leq t_1$.

A partir daqui, nosso objetivo passou de otimizar o funcional objetivo sujeito às equações diferenciais referentes ao estado e à condição inicial para otimizar o Hamiltoniano com respeito ao controle u . Vale ressaltar que é possível checar/confirmar se o problema é de maximização ou minimização estudando o sinal da segunda derivada de H com respeito a u :

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 H}{\partial u^2} < 0 \text{ em } u^* &\Rightarrow \text{maximização} \\ \frac{\partial^2 H}{\partial u^2} > 0 \text{ em } u^* &\Rightarrow \text{minimização} \end{aligned}$$

A resolução de problemas desse tipo normalmente segue o seguinte algoritmo:

- Construir o Hamiltoniano do problema;

- Derivar o Hamiltoniano com relação a u e a partir daí obter a condição de otimalidade;
- Derivar o Hamiltoniano com relação a x para obter a equação adjunta e a condição de transversalidade;
- Escrever u^* em termos de x^* e λ ;
- Resolver as equações diferenciais para x^* e λ ;
- Encontrar u^* a partir dos valores de x^* e λ encontrados no item anterior.

O conjunto formado pelas equações de estado, equações adjuntas, condições de fronteira e da caracterização de u^* em termos de x^* e λ é chamado *sistema de otimalidade*.

A seguir, dois exemplos de problemas de controle ótimo e o uso do algoritmo acima para resolvê-los:

Exemplo 4.4.

$$\min_u \int_0^1 u(t)^2 dt$$

com $x'(t) = x(t) + u(t)$, $x(0) = 1$, $x(1)$ livre.

Demonstração. Seguindo o passo a passo, temos

- $H(t, x(t), u(t), \lambda(t)) = u(t)^2 + \lambda(t)x(t) + \lambda(t)u(t)$;
- $\frac{\partial H}{\partial u} = 2u + \lambda \Rightarrow \frac{\partial H}{\partial u} = 0 \Rightarrow 2u + \lambda = 0$ em $u^* \Rightarrow u^* = -\frac{\lambda}{2}$
- $\lambda' = -\frac{\partial H}{\partial x} = -\lambda$; $\lambda(1) = 0$ (condição de transversalidade);
- De $\lambda' = -\lambda$, temos que $\lambda = ce^{-t}$, e da condição de transversalidade,

$$ce^{-1} = 0 \Leftrightarrow c = 0 \Leftrightarrow \lambda \equiv 0.$$

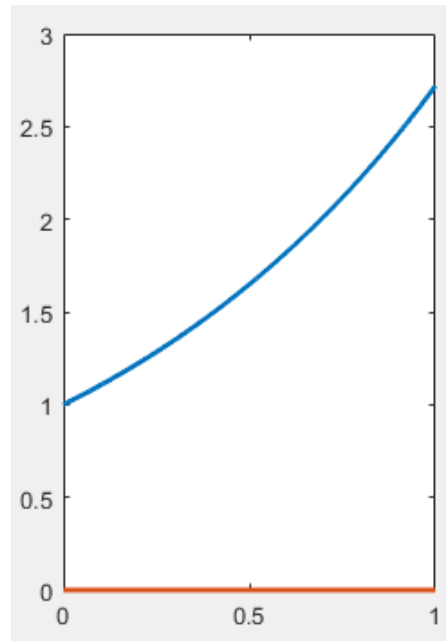
Daí, $u^* = 0$ e x^* satisfaz

$$\frac{dx^*}{dt} = x^* \Rightarrow x^* = ce^t,$$

$$\text{mas } x^*(0) = 1 \Rightarrow c = 1 \Rightarrow x^* = e^t$$

Portanto, x^* e u^* se comportam da seguinte forma:

Figura 7 – x^* , em azul, e u^* , em vermelho.



Fonte: Autoria própria.

Exemplo 4.5.

$$\min_u \frac{1}{2} \int_0^1 3x(t)^2 + u(t)^2 dt$$

$$\text{sujeito a } x'(t) = x(t) + u(t), \quad x(0) = 1$$

- $H(t, x(t), u(t), \lambda(t)) = \frac{3}{2}x(t)^2 + \frac{u(t)^2}{2} + \lambda(t)x(t) + \lambda(t)u(t);$
- $\frac{\partial H}{\partial u} = u(t) + \lambda(t)$
 logo $\frac{\partial H}{\partial u} = 0 \Leftrightarrow u^*(t) = -\lambda(t);$

Agora note que

- $\lambda' = -\frac{\partial H}{\partial x} = -3x - \lambda$ e
- $\frac{dx^*}{dt} = x^* + u^* = x^* - \lambda$

Resultando no seguinte sistema:

$$\begin{cases} \frac{dx^*}{dt} = x^* - \lambda \\ \lambda' = -3x^* - \lambda \end{cases}$$

ou, de forma matricial:

$$\begin{pmatrix} x^* \\ \lambda \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & -1 \\ -3 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x^* \\ \lambda \end{pmatrix}$$

Iremos resolver esse sistema via autovalores e autovetores. Para tanto, vamos encontrar o polinômio característico e suas raízes:

$$\begin{vmatrix} 1 - \alpha & -1 \\ -3 & -1 - \alpha \end{vmatrix} = 0 \Rightarrow -(1 - \alpha)(1 + \alpha) - 3 = 0$$

$$\Rightarrow -1 - \alpha^2 - 3 = 0$$

$$\Rightarrow \alpha^2 = 4$$

$$\Rightarrow \alpha = \pm 2$$

Sendo assim, os autovetores são:

▪ para $\alpha = 2$:

$$\begin{pmatrix} -1 & -1 \\ -3 & -3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x^* \\ \lambda \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\Rightarrow \begin{pmatrix} -x^* - \lambda \\ -3x^* - 3\lambda \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\Rightarrow x^* = -\lambda$$

▪ para $\alpha = -2$:

$$\begin{pmatrix} 3 & -1 \\ -3 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x^* \\ \lambda \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\Rightarrow \begin{pmatrix} 3x^* - \lambda \\ -3x^* + \lambda \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\Rightarrow x^* = \frac{\lambda}{3}$$

Daí a solução geral é da forma

$$\begin{pmatrix} x^* \\ \lambda \end{pmatrix} = C_1 \begin{pmatrix} 1 \\ -1 \end{pmatrix} e^{2t} + C_2 \begin{pmatrix} 1 \\ 3 \end{pmatrix} e^{-2t}$$

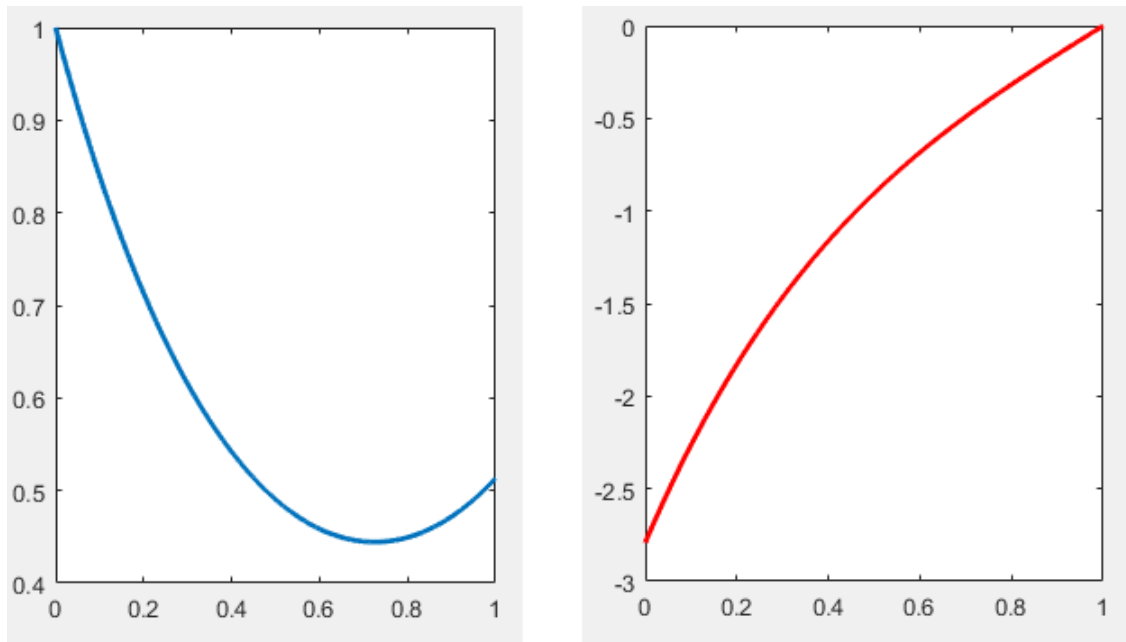
Usando o fato de $x^*(0)$ e $\lambda(1) = 0$, obtemos

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

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

Portanto, x^* e u^* se comportam da seguinte forma:

Figura 8 – x^* , em azul, e u^* , em vermelho. Fonte: autoria própria.



Fonte: Autoria própria.

Até aqui vimos as condições necessárias que o controle ótimo deve satisfazer em um problema como (4.1), mas as construções foram feitas considerando que tal controle ótimo existe. Porém, existem casos onde essas condições são satisfeitas mas o problema de controle ótimo não tem solução, ou seja, o funcional objetivo calculado em u^* e x^* não são finitos (resultam em $\pm\infty$). Por exemplo, observe o problema de controle ótimo abaixo e em seguida a “solução” u^* encontrada:

Exemplo 4.6.

$$\max_u \int_0^1 x(t) + u(t) dt$$

$$\text{sujeito a } x'(t) = 1 - u(t)^2, \ x(0) = 1$$

Primeiramente, o Hamiltoniano do problema é

$$H(t, x(t), u(t), \lambda(t)) = x(t) + u(t) + \lambda - \lambda u(t)^2,$$

sendo assim, para encontrar a condição de otimalidade:

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 1 - 2\lambda u(t) \Leftrightarrow \frac{\partial H}{\partial u} = 0 \Leftrightarrow 1 - 2\lambda(t)u^*(t) = 0 \Leftrightarrow u^* = \frac{1}{2\lambda}$$

A equação adjunta é

$$\lambda' = -\frac{\partial H}{\partial x} = -1 \Leftrightarrow \lambda(t) = -t + C$$

e pela condição de transversalidade, temos $\lambda(1) = -1 + C = 0 \Leftrightarrow C = 1 \Leftrightarrow \lambda(t) = 1 - t$

Agora vamos encontrar x^* : note que

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}x^*(t) &= 1 - u^*(t)^2 = 1 - \left(\frac{1}{2\lambda}\right)^2 \\ &= 1 - \frac{1}{4(1-t)^2} \end{aligned}$$

Assim, pelo teorema fundamental do cálculo:

$$\begin{aligned} \Rightarrow x^*(t) &= \int_0^t 1 - \frac{1}{4(1-s)^2} ds + x(0) \\ &= t - \frac{1}{4(1-t)} + \frac{1}{4} + 1 \\ &= t - \frac{1}{4(1-t)} + \frac{5}{4} \end{aligned}$$

Assim, $u^*(t) = \frac{1}{2(1-t)}$ Agora que temos $x^*(t)$ e $u^*(t)$, podemos calcular o funcional objetivo nesses valores:

$$\int_0^1 x^*(t) + u^*(t) dt = \int_0^1 t - \frac{1}{4(1-t)} + \frac{5}{4} + \frac{1}{2(1-t)} dt = \infty,$$

implicando que não existe controle ótimo nesse caso, uma vez que queremos que o funcional objetivo tenha um valor máximo ou mínimo finito, apesar de u^* satisfazer as condições necessárias. O simples fato de termos uma não linearidade quadrática já pode acarretar esse tipo de problema, pois teremos algo como o seguinte:

$$x' = x^2, \quad x(0) = 1 \Rightarrow \frac{1}{1-t},$$

que não é limitada quando $t \rightarrow 1$.

A seguir vamos exibir dois resultados que dizem respeito à existência e unicidade de soluções para um problema como (4.1), onde o primeiro é um resultado suficiente para que um controle seja ótimo e o segundo de fato garante a existência de um controle ótimo.

Teorema 4.7. *Considere*

$$J(u) = \int_{t_0}^{t_1} f(t, x(t), u(t)) dt$$

sujeito a $x'(t) = g(t, x(t), u(t))$ e $x(t_0) = x_0$, onde $f, g \in C^1$ nas três variáveis e ambas são côncavas em x e u . Suponha que u^* é um controle, com estado associado x^* , e λ uma função diferenciável por partes, tais que u^*, x^* e λ juntos satisfazem em $t_0 \leq t \leq t_1$:

$$\begin{cases} f_u + \lambda g_u = 0 \\ \lambda' = -f_x - \lambda g_x \\ \lambda(t_1) = 0 \\ \lambda(t) \geq 0 \end{cases}$$

Então para todos os controles u , temos $J(u^*) \geq J(u)$.

Isto é, o teorema afirma que se u^* satisfaz essas condições, então ele é um ponto de máximo para a função J . Vamos à demonstração desse resultado:

Demonstração. Seja u um controle qualquer e x seu estado correspondente. Como, por hipótese, f é côncava em x e u , podemos usar a propriedade da reta tangente (4.1) em f , considerando $(t, x^*(t), u^*(t))$ e $(t, x(t), u(t))$ os pontos final e inicial, respectivamente:

$$f(t, x^*, u^*) - f(t, x, u) \geq (x^* - x) \frac{\partial f}{\partial x}(t, x^*, u^*) + (u^* - u) \frac{\partial f}{\partial u}(t, x^*, u^*)$$

Daí

$$\begin{aligned} J(u^*) - J(u) &= \int_0^1 f(t, x^*, u^*) - f(t, x, u) dt \geq \\ &\geq \int_0^1 (x^*(t) - x(t)) f_x(t, x^*, u^*) + (u^* - u) f_u(t, x^*, u^*) dt \end{aligned} \quad (i)$$

Como u^* satisfaz a equação adjunta e a condição de otimalidade, podemos escrever $f_x = -\lambda' - \lambda g_x$ e $f_u = -\lambda g_u$, onde f_x, g_x, f_u e g_u estão sendo calculadas em t, x^*, u^* .

Daí

$$(i) = \int_0^1 (x^* - x)(-\lambda' + \lambda g_x) + (u^* - u)(-\lambda g_u) dt \quad (ii)$$

Note que, usando integração por partes,

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^{t_1} -\lambda'(t)(x^*(t) - x(t)) dt &= \lambda(t)(x^*(t) - x(t)) \Big|_{t_0}^{t_1} - \int_{t_0}^{t_1} \lambda(t)[(x^*(t))' - x'(t)] dt = \\ &= \int_{t_0}^{t_1} \lambda(t)(g(t, x^*, u^*) - g(t, x, u)) dt \end{aligned}$$

Então, substituindo em (ii), temos

$$J(u^*) - J(u) \geq \int_{t_0}^{t_1} \lambda(t)[g(t, x^*, u^*) - g(t, x, u) - (x^* - x)g_x(t, x^*, u^*) - (u^* - u)g_u(t, x^*, u^*)] dt$$

Por sua vez, g é côncava em x e u , e usando novamente a hipótese de $\lambda(t) \geq 0$, podemos usar mais uma vez a propriedade (4.1) para concluir que $J(u^*) - J(u) \geq 0$, implicando que u^* é ponto de máximo de J . ■

É importante observar que o exemplo (4.6) atende ao teorema anterior, mas $J(u^*)$ não é finito. A seguir será exibido um teorema que garante a existência da solução de um problema como (4.1), mas que impõe algumas restrições sobre f e/ou g :

Teorema 4.8. *Seja o conjunto dos controles para o problema (4.1) composto por funções integráveis por Lebesgue (ao invés de apenas funções contínuas por partes) em $t_0 \leq t \leq t_1$ com valores em $\mathbb{R}$. Suponha que $f(t, x, u)$ é convexa em u e que existem constantes C_4 e $C_1, C_2, C_3 > 0$ e $\beta > 1$ tais que*

$$g(t, x, u) = \alpha(t, x) + \beta(t, x)u$$

$$|g(t, x, u)| \leq C_1(1 + |x| + |u|)$$

$$|g(t, x_1, u) - g(t, x, u)| \leq C_2|x_1 - x|(1 + |u|)$$

$$f(t, x, u) \geq C_3|u|^\beta - C_4$$

para todo $t_0 \leq t \leq t_1$ e $x, x_1 \in \mathbb{R}$. Então, existe um controle ótimo u^* maximizando $J(u)$, com $J(u^*)$ finito.

Para o nosso propósito o teorema acima não será necessário, uma vez que utilizaremos cálculo numérico para encontrar as soluções dos problemas, mas achamos interessante trazer esse resultado para que o leitor saiba que, se optar por um caminho que envolva métodos mais analíticos, existem resultados desse tipo.

4.2 MÉTODOS NUMÉRICOS E COMPUTACIONAIS

Ao tentar resolver problemas de controle ótimo como os que estamos lidando, é impossível não se deparar com equações diferenciais ordinárias, e como estamos lidando com dados numéricos e que variam de forma discreta no tempo, faz-se necessário o uso de técnicas como os métodos de Runge-Kutta, que são ferramentas muito usadas no cálculo numérico para a resolução de EDOs, e no nosso trabalho utilizamos o método de Runge-Kutta de 4ª ordem, também conhecido como RK4, que recebe esse nome porque são usadas quatro constantes

para calcular a aproximação dos valores da função em cada ponto:

Definição 4.6. Seja um problema de valor inicial da seguinte forma:

$$y' = f(t, y), \quad y(t_0) = y_0,$$

então, segundo o método RK4, os valores de y para cada instante t são dados pelas seguintes equações:

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

$$t_{n+1} = t_n + h,$$

onde y_{n+1} é a aproximação por RK4 de $y(t_{n+1})$ e

$$k_1 = f(t_n, y_n)$$

$$k_2 = f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{h}{2}k_1\right)$$

$$k_3 = f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{h}{2}k_2\right)$$

$$k_4 = f(t_n + h, y_n + hk_3)$$

A equação envolvendo y_{n+1} tem essa forma devido à maneira como é feita a aproximação, que utiliza o método de Euler. Ademais, cada k_i é a inclinação de y para algum ponto do intervalo: k_1 é a inclinação de y no início do intervalo, k_2 e k_3 são inclinações de y no ponto médio, usando respectivamente k_1 e k_2 para calcular o valor de y no ponto $t_n + \frac{h}{2}$ através do método de Euler "tradicional", e k_4 é a inclinação de y_n no final do intervalo, utilizando o valor de k_3 para calcular o valor de y neste ponto. Assim, voltando para y_{n+1} , é feita uma média ponderada das inclinações k_i , dando um peso maior para as inclinações do ponto médio do intervalo.

Agora que sabemos o que é o RK4, precisamos aprender uma outra ferramenta para então escrever os códigos solucionadores de problemas de controle ótimo no MATLAB: o método da varredura frente-trás, que faz uso do RK4. Esse método consiste basicamente em:

1. Fazer um palpite inicial para o controle u (usaremos $u \equiv 0$);
2. Resolver a equação de estado, munida com seu valor inicial e avançando do instante inicial para o instante final, através do RK4;

3. A partir do valor de x encontrado, resolver a equação adjunta retrocedendo no tempo (dessa forma a condição de transversalidade se torna o valor inicial) novamente através do RK4;
4. Escrever u como na condição de otimalidade, agora com x e λ escritos na forma encontrada pelo método de Runge-Kutta;
5. Checar a convergência dos resultados encontrados, isto é, verificar se os valores das variáveis encontrados na iteração estão suficientemente próximos dos encontrados na iteração anterior. Se estiverem, os valores obtidos são as soluções; caso contrário, voltar para o passo 2.

Agora que já sabemos como o método da varredura frente-trás funciona, o próximo passo é usar um programa no MATLAB que execute esse processo para então obtermos os resultados desejados. No Apêndice A, disponibilizamos os códigos utilizados em nossos estudos.

4.3 PROBLEMAS COM CONTROLE LIMITADO

Até agora, lidamos com problemas de controle ótimo onde não haviam restrições para u no sentido de limitação, mas é natural que haja algum tipo de limitação no controle utilizado. Por exemplo, se nosso problema trata de tratamento ótimo de plantas atacadas por fungos e o controle u representa uso de fungicidas, não faz sentido que u seja negativo em algum instante de tempo, para isso exige-se que $0 \leq u$ em todo o período estudado. Simultaneamente, uma quantidade exagerada de fungicidas pode prejudicar a planta, levando-a à morte em casos extremos, logo deve haver um limite superior para a quantidade de fungicida utilizada em cada momento estudado, e esse limite superior é fruto de vários estudos feito por especialistas da área, então digamos que seja um valor L . Assim, devemos ter $0 \leq u \leq L$. Nos nossos estudos, também nos deparamos com situações onde o controle deveria ser limitado inferior e superiormente, digamos $M1 \leq u \leq M2$, e nesses casos é preciso fazer um pequeno ajuste no código: no passo 4 da varredura frente-trás apresentado acima, escrevemos u de um jeito um pouco diferente do que foi mostrado, da seguinte forma:

$$u = \min(M2, \max(M1, \tilde{u})),$$

onde $\tilde{u}$ é a caracterização obtida fazendo $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$. Essa mudança faz com que o controle ótimo esteja sempre dentro dos limites estipulados.

A seguir, um exemplo de problema de controle ótimo no qual o controle é limitado:

Exemplo 4.9. Resolva

$$\max_u \int_0^1 x(t) - u(t) dt$$

sujeito a $x'(t) = 2u(t)(1 - u(t))$, $x(0) = 0$, $0 \leq u(t) \leq 1$.

Primeiramente, o Hamiltoniano H do problema é

$$H(t, x(t), u(t), \lambda(t)) = x(t) - u(t) + 2\lambda(t)u(t)(1 - u(t)).$$

Daí, a equação adjunta é

$$\lambda'(t) = -\frac{\partial H}{\partial x} = -1,$$

logo $\lambda(t) = -t + c$, e como $\lambda(1) = 0$, temos $c = 1$ e finalmente $\lambda(t) = -t + 1$.

Por sua vez,

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0 \Leftrightarrow -1 + 2\lambda - 4\lambda u = 0 \Leftrightarrow u = \frac{-1 + 2\lambda}{4\lambda}.$$

Então, no programa, devemos escrever

$$u = \min \left(1, \max \left(0, \frac{-1 + \lambda}{4\lambda} \right) \right),$$

como também está exposto no Apêndice A.

4.4 PROBLEMAS COM MÚLTIPLAS VARIÁVEIS DE ESTADO E MÚLTIPLOS CONTROLES

Antes de aplicarmos todos esses conceitos no próximo capítulo, há um último degrau de complexidade a ser superado com relação aos códigos: o problema de controle ótimo com múltiplas variáveis de estado e múltiplos controles.

Um exemplo de situação desse tipo surge ao tentarmos modelar, por exemplo, um combate a uma infecção viral através do uso de antibióticos, no qual além do número de partículas virais no sangue, também queremos acompanhar a quantidade de anticorpos ou glóbulos brancos. Essas quantidades seriam introduzidas no modelo como variáveis de estado. Além disso, suponha que o paciente tenha tomado dois antibióticos diferentes que fizeram o organismo produzir anticorpos em diferentes taxas ou intervalos de tempos. A ingestão de cada um desses antibióticos será introduzida ao modelo como uma variável de controle, então teremos dois controles

no problema. Para esse tipo de situação, também há algumas pequenas mudanças que devem ser feitas ao escrever o programa que irá fazer os cálculos do modelo, e tais mudanças serão apresentadas a seguir.

Como cada equação adjunta λ_i é obtida através da derivação de H com relação ao estado correspondente x_i , é intuitivo pensar que se um problema tem n estados, terá n equações adjuntas. Além disso, teremos que encontrar todos os controles ótimos do problema, independente de quantas variáveis de controle existirem. E o método para resolver cada um deles é semelhante aos exemplos já apresentados neste trabalho, ou seja, através da varredura frente-trás e do RK4. Vale ressaltar que as limitações inferior e superior de cada controle devem ser respeitadas, se existirem. A seguir, mostraremos um problema que possui mais de um controle (todos limitados limitados e inferiormente) e mais de um estado:

Exemplo 4.10.

$$\min_{u_1, u_2} \int_0^5 x_1(t) + \frac{1}{2}u_1(t)^2 + \frac{1}{2}u_2(t)^2 dt$$

sujeito a

$$x'_1(t) = u_1(t) + x_2(t), \quad x_1(0) = 0;$$

$$x'_2(t) = u_2(t), \quad x_2(0) = 0;$$

$$-2 \leq u_1(t) \leq -1, \quad -8 \leq u_2(t) \leq -2$$

O Hamiltoniano H do problema é

$$H(t, x_1(t), x_2(t), u_1(t), u_2(t), \lambda_1(t), \lambda_2(t)) = x_1 + \frac{1}{2}u_1^2 + \frac{1}{2}u_2^2 + \lambda_1 u_1 + \lambda_1 x_2 + \lambda_2 u_2$$

Daí, as equações adjuntas são:

$$\lambda'_1 = -\frac{\partial H}{\partial x_1} = -1$$

$$\lambda'_2 = -\frac{\partial H}{\partial x_2} = \lambda_1$$

Além disso,

$$\frac{\partial H}{\partial u_1} = u_1 + \lambda_1$$

$$\frac{\partial H}{\partial u_2} = u_2 + \lambda_2$$

O que muda na escrita do programa é que o que foi feito dentro do *while* anteriormente, agora deve ser feito duas vezes, pois temos mais uma equação de estado e mais um controle para determinar, porém o procedimento é análogo ao que vimos na seção anterior. Para mais detalhes, consultar o A.

Daqui em diante, com o que foi visto ao longo deste capítulo, o leitor já poderia escrever programas para resolver numericamente um grande número de problemas dessa natureza, e o próximo capítulo utilizará tudo que foi visto aqui para analisar um artigo que fez uso da teoria de controle ótimo da mesma forma que foi visto até aqui.

5 CONTROLE ÓTIMO EM UM MODELO DE COVID-19 ESTRUTURADO ETARIAMENTE

Em 2020, em parceria com Larissa Machado (UFPE), João Gondim (UFPE) publicou um artigo na revista *Chaos, Solitons & Fractals*, intitulado “Optimal quarantine strategies for the COVID-19 pandemic in a population with a discrete age structure” (GONDIM; MACHADO, 2020), no qual usou as propriedades e resultados mostrados no capítulo 4 para otimizar um modelo baseado no SEIR. No trabalho, uma nova variável de estado foi adicionada ao sistema, $Q(t)$, que representa a quantidade de indivíduos da população que são postos em quarentena a cada unidade de tempo. Além disso, baseado em (JIA et al., 2020), os autores estruturaram a população em 3 grupos etários (que serão representados pelo subíndice i , onde $i = 1$ trata dos indivíduos jovens, que possuem entre 0 e 19 anos, $i = 2$ trata dos indivíduos adultos que possuem entre 20 e 59 anos, e $i = 3$ trata dos indivíduos idosos, que possuem 60 anos ou mais), já que a doença age de formas diferentes em pessoas de diferentes faixas etárias. Cada controle $u_i(t)$ usado no sistema representa a fração de indivíduos suscetíveis que são postos em quarentena a cada unidade de tempo, dentro de cada grupo etário. Dessa forma, considerando que não é possível quarentenar todos os adultos entre 20 e 59 anos, por representarem a maior parte da população economicamente ativa e que possuem empregos que não podem simplesmente parar, o controle u_2 recebeu uma limitação um pouco mais restrita do que os demais. Foi feito então $0 \leq u_1 \leq 1$, $0 \leq u_2 \leq 0.9$ e $0 \leq u_3 \leq 1$.

O principal objetivo do trabalho foi encontrar uma política ótima de quarentena de indivíduos suscetíveis visando a diminuição da quantidade total de mortes na população, levando em consideração o custo B_i da implementação dessa política de isolamento em cada grupo etário. A seguir está o funcional objetivo do problema, bem como as equações de estado que compõem o modelo:

$$\min_u \int_0^T \sum_{i=1}^3 (I_i(t) + B_i \cdot u_i^2(t)) dt;$$

$$\begin{aligned}
S'_i(t) &= -\frac{S_i(t)}{N(t)} \left(\sum_{j=1}^3 \beta_{ij} I_j(t) \right) - u_i(t) S_i(t) + \lambda Q_i(t) \\
E'_i(t) &= \frac{S_i(t)}{N(t)} \left(\sum_{j=1}^3 \beta_{ij} I_j(t) \right) - \sigma_i E_i(t) \\
I'_i(t) &= \sigma_i E_i(t) - \gamma_i I_i(t) \\
R'_i(t) &= \gamma_i I_i(t) \\
Q'_i(t) &= u_i(t) S_i(t) - \lambda Q_i(t)
\end{aligned}$$

Os parâmetros β_{ij}, σ_i e γ_i foram retirados de (CASTILHO et al., 2020) e podem ser observados na tabela abaixo, lembrando que a transmissão entre um grupo etário e outro é simétrica, ou seja, $\beta_{ij} = \beta_{ji}$. Além disso, o λ é a taxa de saída da quarentena, dada pelo inverso da duração da quarentena.

Tabela 2 – Parâmetros utilizados no artigo

Parâmetro	Valor	Parâmetro	Valor
β_{11}	1,76168	σ_1	0,27300
β_{12}	0,36475	σ_2	0,58232
β_{13}	1,32468	σ_3	0,69339
β_{22}	0,63802	γ_1	0,06862
β_{23}	0,35958	γ_2	0,03317
β_{33}	0,57347	γ_3	0,35577

Fonte: (GONDIM; MACHADO, 2020).

Note que como $N = S + E + I + R + Q$, temos $N'_i = S'_i + E'_i + I'_i + R'_i + Q'_i = 0$, implicando que a população é constante com relação ao tempo. Dessa forma, como R_i só aparece nas outras equações como parte de N_i , a equação de R'_i foi substituída por N'_i no sistema de EDOs, que então passou a ser reescrito da seguinte forma:

$$\begin{aligned}
S'_i(t) &= -\frac{S_i(t)}{N(t)} \left(\sum_{j=1}^3 \beta_{ij} I_j(t) \right) - u_i(t) S_i(t) + \lambda Q_i(t) \\
E'_i(t) &= \frac{S_i(t)}{N(t)} \left(\sum_{j=1}^3 \beta_{ij} I_j(t) \right) - \sigma_i E_i(t) \\
I'_i(t) &= \sigma_i E_i(t) - \gamma_i I_i(t) \\
Q'_i(t) &= u_i(t) S_i(t) - \lambda Q_i(t) \\
N'_i(t) &= 0.
\end{aligned} \tag{i}$$

Neste trabalho, os autores utilizaram os seguintes dados, apresentados e referenciados por eles no texto:

Tabela 3 – Número de casos, mortes e recuperações por grupo etário.

Grupo etário	Casos	Mortes	Recuperações
1	2.448	7	2.441
2	113.059	891	112.168
3	121.928	17.948	103.980
Total	237.435	18.846	218.589

Fonte: (GONDIM; MACHADO, 2020).

Tabela 4 – Distribuição de infecções e recuperações por grupo etário.

Grupo etário	% de casos	% de recuperações
1	1,03%	1,12%
2	47,62%	51,31%
3	51,35%	47,57%
Total	100%	100%

Fonte: (GONDIM; MACHADO, 2020).

Além disso, os autores utilizaram o número de casos no Brasil na data de 13 de maio de 2020 (97.575) como número total de indivíduos infectados no momento e, considerando um período de latência de 5 dias, o número de casos no Brasil em 08 de maio de 2020 (76.603) para estimar o número de indivíduos no período latente (expostos - 20.972). Finalmente, também em 08 de maio de 2020, existiam 65.124 casos no Brasil e essa data foi considerado o tempo inicial do modelo. A população total do país foi considerada 200 milhões e foi dividida em 40% no grupo de pessoas jovens, 50% no grupo dos adultos e 10% de idosos e foi assumido que não havia indivíduos em quarentena quando a simulação começou. Por fim, como o número de indivíduos expostos, infectados e recuperados são muito pequenos em comparação à população total, foi assumido que o número de indivíduos suscetíveis em cada grupo é igual à população total do respectivo grupo. O valor inicial de cada variável de estado, arredondado para o inteiro mais próximo, foi listado na tabela abaixo.

Tabela 5 – Valores iniciais

Compartimento	$i = 1$	$i = 2$	$i = 3$
Suscetíveis	80 milhões	100 milhões	20 milhões
Expostos	216	9987	10.769
Infectados	789	36.478	39.335
Recuperados	729	33.415	30.979
Quarentenados	0	0	0

Fonte: (GONDIM; MACHADO, 2020).

O funcional objetivo estudado pelos autores foi

$$J = \int_0^T \sum_{i=1}^3 (I_i(t) + B_i u_i^2(t)) dt,$$

onde T é a duração da quarentena e os parâmetros B_i são os custos da implementação do controle em cada grupo etário. Assumiu-se que $B_i > 0$ para $i \in \{1, 2, 3\}$ e que $B_1 + B_2 + B_3 = B \in \mathbb{R}$, que é o custo total do controle.

Para ter condições suficientes para a existência dos controles ótimos, os autores utilizaram algumas ferramentas que abordamos anteriormente neste trabalho, como o teorema 4.7 para garantir que o controle ótimo existe e o princípio do máximo de Pontryagin para garantir que os controles ótimos são soluções do sistema Hamiltoniano com função Hamiltoniana dada por

$$H = \sum_{i=1}^3 (I_i(t) + B_i u_i^2(t)) + \sum_{i=1}^3 (\lambda_i^S S_i'(t) + \lambda_i^E E_i'(t) + \lambda_i^I I_i'(t) + \lambda_i^Q Q_i'(t) + \lambda_i^N N_i'(t)),$$

onde $\lambda_i^S, \lambda_i^E, \lambda_i^I, \lambda_i^Q, \lambda_i^N$ são as funções adjuntas. Daí, como foi visto anteriormente, as equações adjuntas são as seguintes:

$$\lambda_i^C = -\frac{\partial H}{\partial C_i},$$

onde $i \in \{1, 2, 3\}$ e $C \in \{S, E, I, Q, N\}$. Dessa forma, temos o seguinte sistema adjunto:

$$\begin{aligned} \lambda_i^{S'} &= \frac{1}{N} \left(\sum_{j=1}^3 \beta_{ij} I_j(t) \right) (\lambda_i^S - \lambda_i^E) + u_i(t) (\lambda_i^S - \lambda_i^Q) \\ \lambda_i^{E'} &= \sigma_i (\lambda_i^E - \lambda_i^I) \\ \lambda_i^{I'} &= -1 + \frac{1}{N} \sum_{j=1}^3 \beta_{ij} S_j (\lambda_i^S - \lambda_i^E) + \lambda_i^I \gamma_i \\ \lambda_i^{Q'} &= \lambda (\lambda_i^Q - \lambda_i^S) \\ \lambda_i^{N'} &= \frac{1}{N^2} \left(\sum_{k=1}^3 \sum_{j=1}^3 \beta_{ij} S_k(t) I_j(t) \right) (\lambda_k^E - \lambda_k^S), \end{aligned} \tag{ii}$$

onde o fato de I_i e N_i aparecerem em todos os S'_i e E'_i justifica os somatórios nas terceira e quinta equações adjuntas acima.

Ainda sobre as variáveis adjuntas, todas elas devem satisfazer as condições de transversalidade

$$\lambda_i^S(T) = \lambda_i^E(T) = \lambda_i^I(T) = \lambda_i^Q(T) = \lambda_i^N(T) = 0,$$

para $i \in \{1, 2, 3\}$.

Finalmente, as condições de otimalidade resultantes de $\frac{\partial H}{\partial u_i} = 0$ fornecem

$$u_i^* = \frac{(\lambda_i^S - \lambda_i^Q)S_i}{2B_i}.$$

Perceba que os autores utilizaram controles múltiplos, todos são limitados, então tais condições de otimalidade foram encontradas a partir da igualdade

$$u_i^* = \min \left\{ u_{\max}^i, \max \left\{ \frac{(\lambda_i^S - \lambda_i^Q)S_i}{2B_i} \right\} \right\},$$

onde $u_{\max}^1 = u_{\max}^3 = 1$ e $u_{\max}^2 = 0,9$. As soluções numéricas dos sistemas (i) e (ii) foram obtidas através dos algoritmos apresentados no capítulo 4, que envolvem Runge-Kutta e o método da varredura frente-trás. Os códigos foram reescritos e encontram-se no anexo A desta dissertação.

Uma vez que a simulação foi feita com sucesso, os autores variaram alguns valores do problema para comparar os resultados obtidos pelos algoritmos, tais como os custos B_1 , B_2 e B_3 dos controles. Como já foi comentado anteriormente, o grupo etário 2 é aquele que possui a maior parte da população economicamente ativa, por isso o custo B_2 será o maior dentre os três. Como o isolamento os indivíduos do grupo etário 1 implica no fechamento de instituições de ensino, esse impacto educacional faz do custo B_1 o segundo maior dentre os três, mas muito menor do que B_2 . Pelo fato de o custo total B ser distribuído entre os custos de cada grupo etário, os autores atribuíram a B o valor de 5000 e estabeleceram os seguintes delimitadores: $B_2 \in [3600, 4600]$ e $B_3 \in [10, 110]$, com B_1 sendo obtido em função de B_2 e B_3 . As variações dos custos foram lineares norteadas pelas seguintes expressões: $B_2 \in \{3600 + 50k, 0 \leq k \leq 20\}$ e $B_3 \in \{10 + 5k, 0 \leq k \leq 20\}$. Dessa forma, foram analisadas 441 distribuições de custos, para cada período de quarentena testado.

A fim de comparar tais distribuições, os autores utilizaram como parâmetros o número de mortes causadas pela doença ao final da quarentena em cada cenário acima. Como já foi explicado, o número de mortos foi considerado como uma fração do número de recuperados, uma vez que o modelo não lida com dinâmica populacional. A partir da tabela 3, pode-se

inferir as taxas de mortalidade μ_1 , μ_2 e μ_3 dos grupos etários 1, 2 e 3, respectivamente:

$$\mu_1 = \frac{7}{2.448} = 0,003; \mu_2 = \frac{891}{113.059} = 0,008 \text{ e } \mu_3 = \frac{17.948}{121.928} = 0,147.$$

Para fazer as comparações citadas acima, foi necessário definir o número de mortes em cada cenário de custo como uma função de B_2 e B_3 : considere $\mathcal{D}(b_2, b_3, t)$ e $R_i(b_2, b_3, t)$, $i \in \{1, 2, 3\}$, que representam respectivamente o número cumulativo de mortes causadas pela doença no tempo t e o número de indivíduos recuperados no problema de controle ótimo no grupo etário i , para o custo $B_2 = b_2$ e $B_3 = b_3$. Note então que

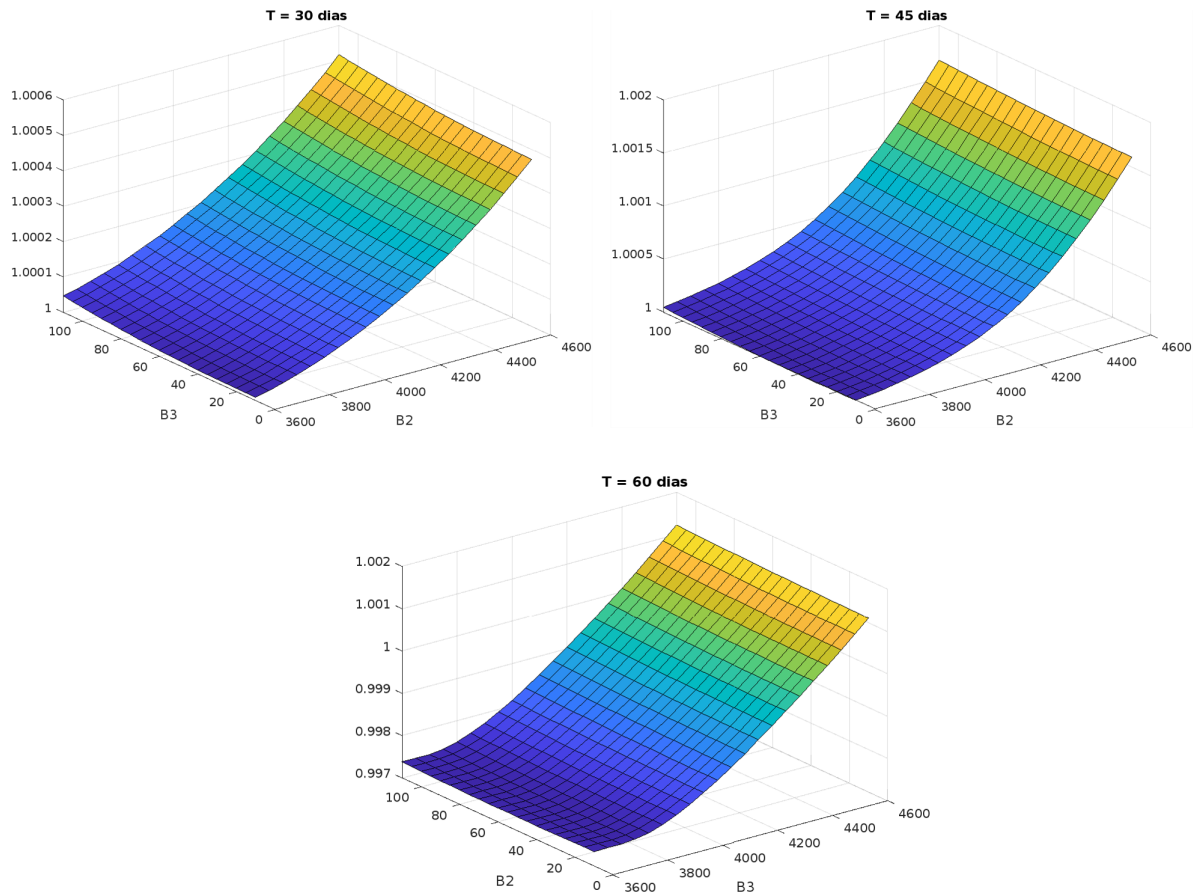
$$\mathcal{D}(b_2, b_3, t) = \mu_1 R_1(B_2, B_3, t) + \mu_2 R_2(B_2, B_3, t) + \mu_3 R_3(B_1, B_2, t).$$

Para fazer a simulação, a variável t assumiu o valor T e $\mathcal{D}$ tornou-se então uma função real de duas variáveis. Por causa da natureza incerta dos parâmetros e devido ao alto número de casos não reportados, os autores não exibiram os números brutos de $\mathcal{D}(B_2, B_3, T)$ para todas as 441 distribuições. Ao invés disso, selecionaram os menores valores para cada duração da quarentena como unidade e depois redimensionaram os demais valores de acordo com este menor.

A razão média entre casos reportados e não reportados variam de 1 : 1 a 1 : 20 (RUSSELL et al., 2020). Esta razão introduz um fator multiplicativo no número de indivíduos expostos, infectados e recuperados que é cancelado uma vez que estamos lidando com proporções relativas.

A figura abaixo traz os gráficos de $\mathcal{D}(B_2, B_3, T)$ como função de B_2 e B_3 nas condições supracitadas. Nos três cenários, a distribuição com menor número de mortes foi aquela que possuía $B_2 = 3600$ e $B_3 = 10$ (e consequentemente $B_1 = 1390$).

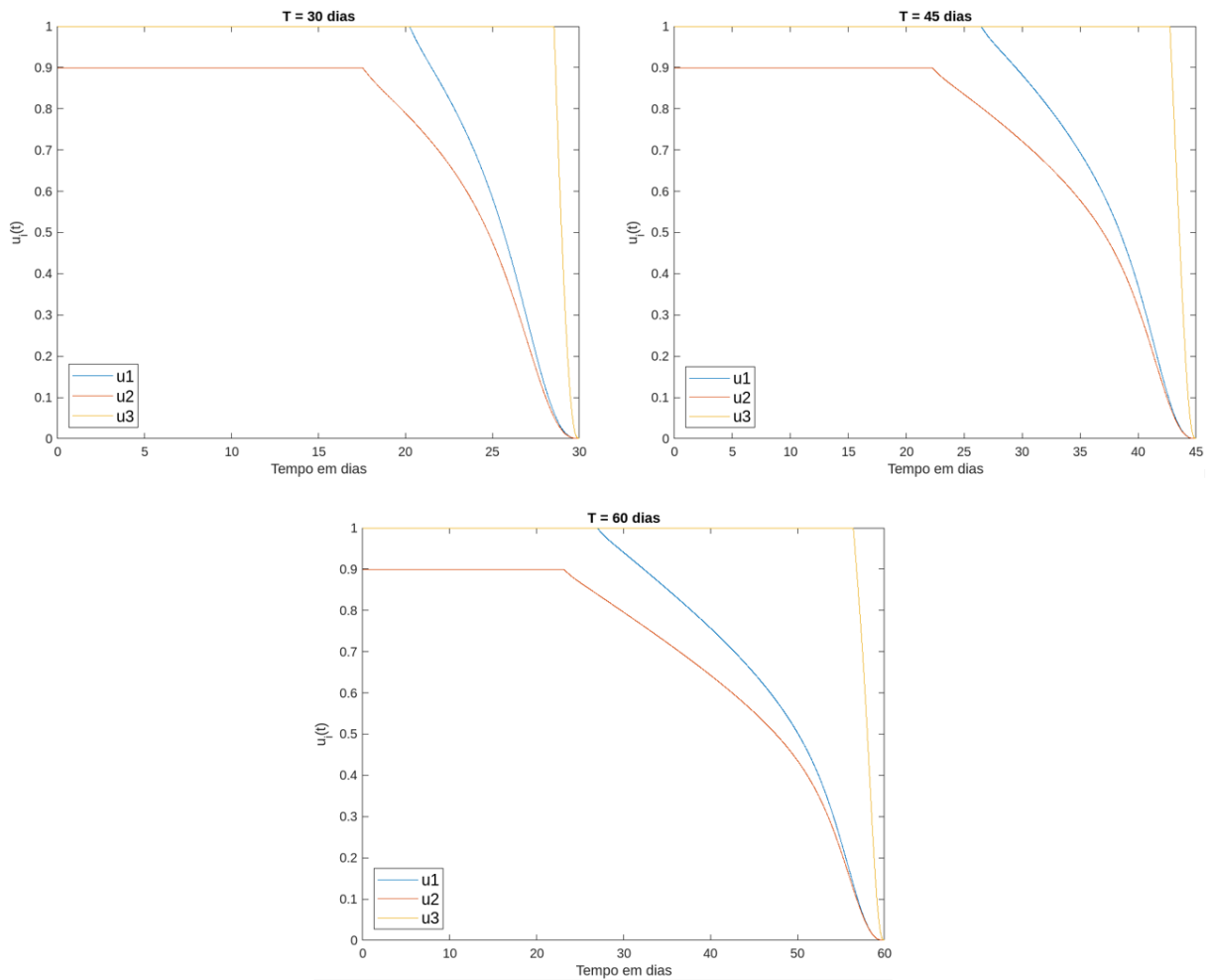
Figura 9 – Gráficos de $\mathcal{D}(B_2, B_3, T)$ normalizado para durações de 30, 45 e 60 dias da quarentena.



Fonte: (GONDIM; MACHADO, 2020).

Por sua vez, a figura a seguir mostra os gráficos dos controles ótimos $u_1(t)$, $u_2(t)$ e $u_3(t)$ para a distribuição de custos que estamos abordando. Perceba que os gráficos apresentados trazem uma espécie de “calendário ótimo”, que diz quando as medidas de controle (quarentenas, nesse caso) devem ser relaxadas. Aqui, deve-se levar em consideração que os idosos não constituem todo o grupo de risco, e que pessoas com certos tipos de comorbidade - como obesidade, diabetes e hipertensão - também apresentam uma alta taxa de casos fatais, embora isso não tenha sido considerado no modelo; logo, a quarentena de tais indivíduos também deve seguir o calendário dos idosos, independente do seu grupo etário.

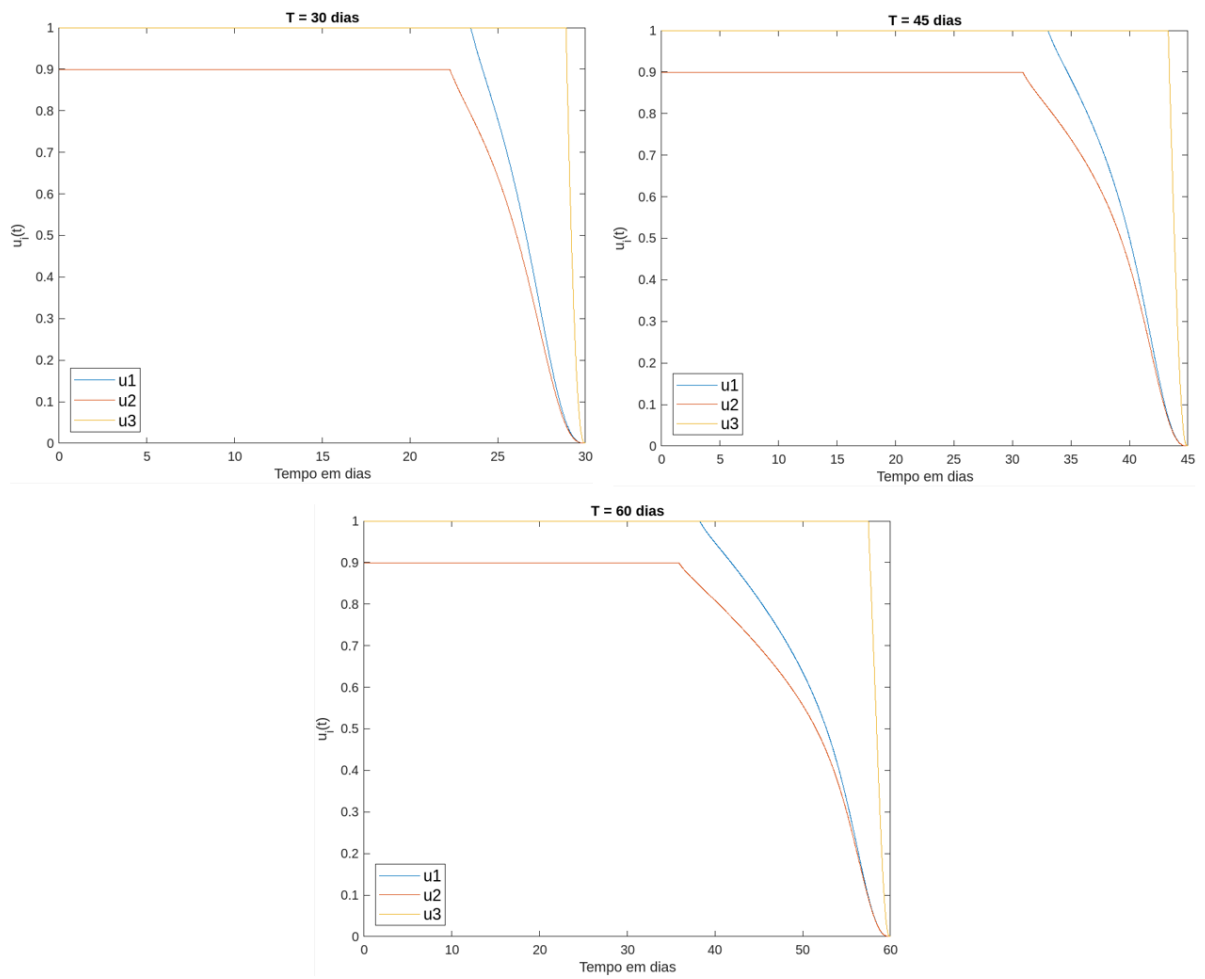
Figura 10 – Controles ótimos para $B_1 = 1390$, $B_2 = 3600$ e $B_3 = 10$ para diferentes durações de quarentena.



Fonte: Autoria própria.

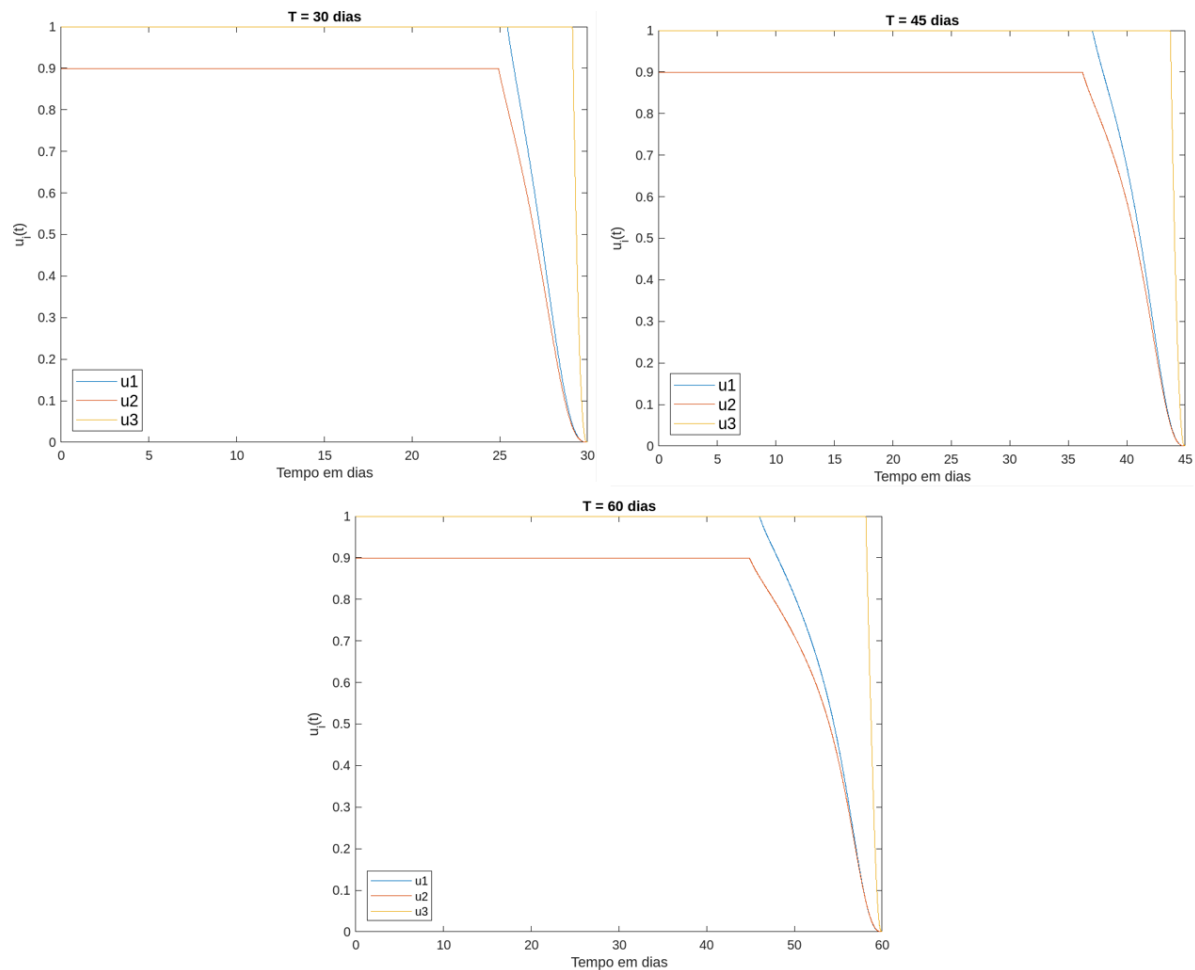
Fazendo pequenas mudanças nos códigos podemos também analisar com alguma precisão a influência das condições iniciais no controle ótimo, que pode ser interpretado como uma forma de checar o que acontece se a implementação das medidas de controle for executada precoce ou tardiamente. Analisemos então duas situações: uma onde o número inicial de indivíduos expostos, infectados e recuperados é duas vezes maior do que os originais e outro onde esses valores são quatro vezes maiores do que os originais. Como em 13 de maio de 2020 o número de casos dobrava a cada 10 dias, as situações acima equivalem a esperar 10 e 20 dias para começar a colocar os indivíduos em quarentena, respectivamente. Em termos de códigos, basta duplicar ou quadruplicar a quantidade de indivíduos expostos, infecciosos e recuperados. Ainda considerando os mesmos custos, $B_1 = 1390$, $B_2 = 3600$ e $B_3 = 10$, os controles ótimos dessas duas situações são mostrados nas figuras abaixo.

Figura 11 – Controles ótimos para diferentes durações de quarentena. Condições iniciais de expostos, infecciosos e recuperados estão duplicados.



Fonte: Autoria própria.

Figura 12 – Controles ótimos para diferentes durações de quarentena. Condições iniciais de expostos, infecciosos e recuperados estão quadruplicados.



Fonte: Autoria própria.

Estas duas situações fornecem, da mesma forma que foi visto anteriormente, outros dois “calendários ótimos” de relaxamento das medidas de controle. Ao comparar o cenário original com estes dois últimos, podemos perceber que se houver uma demora na implementação das quarentenas, estas devem ser muito mais rigorosas.

Este foi um exemplo de um trabalho que usou todas as ferramentas que apresentamos nesta dissertação e cujos códigos estão escritos no Apêndice A. Para uma leitura mais detalhada do artigo e para ter acesso a todas as referências dos autores, indico que o leitor busque analisar o trabalho diretamente.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, exploramos a interseção entre a teoria matemática e sua aplicação na epidemiologia, concentrando-nos especificamente no conceito do número reprodutivo básico ($\mathcal{R}_0$) e em problemas de controle ótimo voltados para essa área. Ao longo dos estudos, buscamos não apenas compreender esses conceitos de maneira abstrata, mas também aplicá-los de maneira prática para abordar desafios significativos na previsão e controle de doenças infecciosas. A análise detalhada do número reprodutivo básico revelou sua importância como um parâmetro crítico na compreensão da dinâmica de propagação de doenças. Exploramos como variações no valor de $\mathcal{R}_0$ podem influenciar diretamente o comportamento epidemiológico de uma população, destacando a necessidade de estratégias de intervenção eficazes para mantê-lo abaixo de um limiar crítico. Além disso, apresentamos duas abordagens para calcular o $\mathcal{R}_0$ de um modelo epidemiológico, apontando suas diferenças, falhas e os cenários nos quais um pode ser mais indicado do que o outro.

Outro grande tópico deste trabalho foi a teoria de controle ótimo, tema que revelou-se uma ferramenta valiosa na formulação de estratégias de intervenção que minimizam o impacto de uma doença infecciosa numa população. Ao considerar a alocação ótima de recursos, como campanhas de vacinação, quarentenas e outras medidas de controle, podemos executar de maneira eficaz tais políticas de combate à propagação da doença. A análise de estratégias ótimas nos forneceu *insights* valiosos sobre como projetar intervenções robustas e adaptáveis, levando em consideração a incerteza inerente à dinâmica epidemiológica.

No entanto, apesar dos avanços realizados na área, é necessário reconhecer as limitações das nossas ferramentas atuais e as áreas que demandam investigação adicional. A complexidade do mundo real frequentemente ultrapassa os modelos matemáticos, e a aplicação prática de estratégias de controle ótimo muitas vezes enfrenta desafios logísticos e sociais. Além disso, a rápida evolução de novas variantes de patógenos destaca a necessidade contínua de adaptação e refinamento das abordagens propostas.

Que este trabalho inspire futuras pesquisas e estratégias inovadoras, promovendo uma abordagem colaborativa entre a matemática, a epidemiologia e outras disciplinas relevantes. A resolução eficaz dos problemas complexos que envolvem a propagação de doenças infecciosas exigirá esforços contínuos e interdisciplinares, visando garantir a saúde e a resiliência das comunidades globais.

REFERÊNCIAS

- BERMAN, A.; PLEMMONS, R. J. *Nonnegative matrices in the mathematical sciences*. [S.l.]: SIAM, 1994.
- BODSON, M. Explaining the routh–hurwitz criterion: A tutorial presentation [focus on education]. *IEEE Control Systems Magazine*, v. 40, n. 1, p. 45–51, 2020.
- CASTILHO, C.; GONDIM, J. A. M.; MARCHESIN, M.; SABETI, M. Assessing the efficiency of different control strategies for the covid-19 epidemic. *Electronic Journal of Differential Equations*, v. 2020, n. 64, p. 1–17, 2020.
- DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, J. A. P. *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2000. v. 5.
- DRIESSCHE, P. V. D.; WATMOUGH, J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, v. 180, n. 1-2, p. 29–48, 2002.
- GONDIM, J. A.; MACHADO, L. Optimal quarantine strategies for the covid-19 pandemic in a population with a discrete age structure. *Chaos, Solitons & Fractals*, Elsevier, v. 140, p. 110166, 2020.
- HORN, R. A.; JOHNSON, C. R. *Topics in Matrix Analysis*. Cambridge: Cambridge University Press, 1991.
- HORN, R. A.; JOHNSON, C. R. *Matrix analysis*. [S.l.]: Cambridge university press, 2012.
- JIA, J.; DING, J.; LIU, S.; LIAO, G.; LI, J.; DUAN, B.; WANG, G.; ZHANG, R. Modeling the control of covid-19: Impact of policy interventions and meteorological factors. *Electronic Journal of Differential Equations*, v. 23, 2020.
- LENHART, S.; WORKMAN, J. T. *Optimal control applied to biological models*. [S.l.]: CRC press, 2007.
- MARTCHEVA, M. *An introduction to mathematical epidemiology*. [S.l.]: Springer, 2015. v. 61.
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). *Dengue*. 2023. Acessado em novembro de 2023. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/dengue#:~:text=A%20recupera%C3%A7%C3%A3o%20da%20infec%C3%A7%C3%A3o%20fornece,do%20desenvolvimento%20de%20dengue%20grave>>.
- RUSSELL, T. W.; HELLEWELL, J.; ABBOTT, S.; GOLDING, N.; GIBBS, H.; JARVIS, C.; ZANDVOORT, K. van; FLASCHE, S.; EGGO, R.; EDMUNDS, W. et al. Using a delay-adjusted case fatality ratio to estimate under-reporting. *Centre for Mathematical Modeling of Infectious Diseases Repository*, v. 22, 2020.
- WINDISCH, G. *M-matrices in Numerical Analysis*. [S.l.]: Springer-Verlag, 2013.

APÊNDICE A – CÓDIGOS EM MATLAB

Código Fonte 1 – Código para o exemplo 4.9

```

1 function y = exercicio8_2
   %UNTITLED2 Summary of this function goes here
3 %   Detailed explanation goes here

5 test=-1;

7 delta=0.001;
  N=1000;
9 t=linspace(0,1,N+1);
  h=1/N;
11 h2=h/2;

13 u=zeros(1,N+1);

15 x=zeros(1,N+1);
  x(1)=0;
17 lambda=zeros(1,N+1);

19 while(test<0)
    oldu=u;
21    oldx=x;
    oldlambda=lambda;
23
    for i=1:N
25        k1=2*u(i)-2*(u(i))^2;
        k2=0.5*(2*u(i)-2*(u(i))^2+2*u(i+1)-2*(u(i+1))^2);
27        k3=0.5*(2*u(i)-2*(u(i))^2+2*u(i+1)-2*(u(i+1))^2);
        k4=2*u(i+1)-2*(u(i+1))^2;
29        x(i+1)=x(i)+(h/6)*(k1+2*k2+2*k3+k4);
    end
31
    for i=1:N
33        j=N+2-i;
        k1=-1;
35        k2=-1-h2*k1;
        k3=-1-h2*k2;
37        k4=-1-h*k3;
        lambda(j-1)=lambda(j)-(h/6)*(k1+2*k2+2*k3+k4);
39    end

41    u1=min(1,max(0,(-1+2*lambda)/(4*lambda)));
    u=0.5*(u1+oldu);
43

```

```

        temp1=delta*sum(abs(u))-sum(abs(oldu - u));
45    temp2=delta*sum(abs(x))-sum(abs(olddx - x));
        temp3=delta*sum(abs(lambda))-sum(abs(oldlambda-lambda));
47    test=min(temp1,min(temp2,temp3));

49 end

51 y(1,:)=t;
    y(2,:)=x;
53 y(3,:)=lambda;
    y(4,:)=u;

```

Fonte: Autoria própria.

Código Fonte 2 – Código para o exemplo 4.10

```

1 function y = exercicio12_4
    %UNTITLED Summary of this function goes here
3 % Detailed explanation goes here

5 test=-1;

7 delta=0.001;
    N=1000;
9 t=linspace(0,5,N+1);
    h=1/N;
11 h2=h/2;

13 u1=zeros(1,N+1);
    u2=zeros(1,N+1);
15 x1=zeros(1,N+1);
    x2=zeros(1,N+1);
17 x1(1)=0;
    x2(1)=0;
19 lambda1=zeros(1,N+1);
    lambda2=zeros(1,N+1);
21 while (test<0)
        oldu1=u1;
23        oldu2=u2;
            oldx1=x1;
25        oldx2=x2;
            oldlambda1=lambda1;
27        oldlambda2=lambda2;

```

```

29     for i=1:N
        k11=x2(i)+u1(i);
        k12=u2(i);

31
        k21=x2(i)+h2*k11+0.5*(u1(i)+u1(i+1));
33        k22=0.5*(u2(i)+u2(i+1));

        k31=x2(i)+h2*k21+0.5*(u1(i)+u1(i+1));
35        k32=0.5*(u2(i)+u2(i+1));

37
        k41=x2(i)+h*k31+u1(i+1);
39        k42=u2(i+1);

        x1(i+1)=x1(i)+(h/6)*(k11+2*k21+2*k31+k41);
        x2(i+1)=x2(i)+(h/6)*(k12+2*k22+2*k32+k42);
43    end

45    for i=1:N
        j=N+2-i;
47        k11=-1;
        k12=lambda1(j);

49
        k21=-1;
51        k22=lambda1(j)-h2*k12;

        k31=-1;
53        k32=lambda1(j)-h2*k22;

55
        k41=-1;
57        k42=lambda1(j)-h*k32;

59
        lambda1(j-1)=lambda1(j)-(h/6)*(k11+2*k21+2*k31+k41);
61        lambda2(j-1)=lambda2(j)-(h/6)*(k12+2*k22+2*k32+k42);

        end

63
        u11=min(-1,max(-2,-lambda1));
65        u1=0.5*(u11+oldu1);

        u21=min(-2,max(-8,-lambda2));
67        u2=0.5*(u21+oldu2);

69
        temp1=delta*sum(abs(u1))-sum(abs(oldu1 - u1));
71        temp2=delta*sum(abs(u2))-sum(abs(oldu2-u2));
        temp3=delta*sum(abs(x1))-sum(abs(olddx1 - x1));
73        temp4=delta*sum(abs(x2))-sum(abs(olddx2 - x2));
        temp5=delta*sum(abs(lambda1))-sum(abs(olddlambd1-lambda1));

```

```

75     temp6=delta*sum(abs(lambda2))-sum(abs(oldlambda2-lambda2));
       test=min(temp1,min(temp2,min(temp3,min(temp4,min(temp5,temp6)))));
77
       end
79
       y(1,:)=t;
81     y(2,:)=x1;
       y(3,:)=x2;
83     y(4,:)=lambda1;
       y(5,:)=lambda2;
85     y(6,:)=u1;
       y(7,:)=u2;
87
       end

```

Fonte: Autoria própria.

Código Fonte 3 – Código para o modelo do capítulo 5

```

1  function y=model(T)
       tic
3  test=-1;

5  delta=0.001;
       M=100*T;
7  t=linspace(0,T,M+1);
       h=T/M;
9  h2=h/2;
       B1=10; B3=1390;
11 B2=3600;
       E01=216; E02=9987; E03=10769;
13 I01=789; I02=36478; I03=39335;

15 R01=729; R02=33415; R03=30979;
       Q01=0; Q02=0; Q03=0;
17 S01=80e06; S02=100e06; S03=20e06;

19 %E10=4*E10; E20=4*E20; E30=4*E30;
       %I10=4*I10; I20=4*I20; I30=4*I30;
21 %R10=4*R10; R20=4*R20; R30=4*R30;

23
       beta11=1.76168;

```

```
25 beta12=0.36475;
    beta13=1.32468;
27 beta21=beta12;
    beta22=0.63802;
29 beta23=0.35958;
    beta31=beta13;
31 beta32=beta23;
    beta33=0.57347;
33 sigma1=0.27300;
    sigma2=0.58232;
35 sigma3=0.69339;
    gamma1=0.06862;
37 gamma2=0.03317;
    gamma3=0.35577;
39
41 eta=1/T;
43 S1=zeros(1,M+1);
    S2=zeros(1,M+1);
45 S3=zeros(1,M+1);
    E1=zeros(1,M+1);
47 E2=zeros(1,M+1);
    E3=zeros(1,M+1);
49 I1=zeros(1,M+1);
    I2=zeros(1,M+1);
51 I3=zeros(1,M+1);
    R1=zeros(1,M+1);
53 R2=zeros(1,M+1);
    R3=zeros(1,M+1);
55 Q1=zeros(1,M+1);
    Q2=zeros(1,M+1);
57 Q3=zeros(1,M+1);
    N1=zeros(1,M+1);
59 N2=zeros(1,M+1);
    N3=zeros(1,M+1);
61
    S1(1)=S01;
63 S2(1)=S02;
    S3(1)=S03;
65 E1(1)=E01;
    E2(1)=E02;
67 E3(1)=E03;
    I1(1)=I01;
69 I2(1)=I02;
    I3(1)=I03;
71 R1(1)=R01;
```

```

R2(1)=R02;
73 R3(1)=R03;
    Q1(1)=Q01;
75 Q2(1)=Q02;
    Q3(1)=Q03;
77 N1(1)=S01+E01+I01+R01+Q01;
    N2(1)=S02+E02+I02+R02+Q02;
79 N3(1)=S03+E03+I03+R03+Q03;
    %N=N1+N2+N3;
81
    lambdaS1=zeros(1,M+1);
83 lambdaS2=zeros(1,M+1);
    lambdaS3=zeros(1,M+1);
85 lambdaE1=zeros(1,M+1);
    lambdaE2=zeros(1,M+1);
87 lambdaE3=zeros(1,M+1);
    lambdaI1=zeros(1,M+1);
89 lambdaI2=zeros(1,M+1);
    lambdaI3=zeros(1,M+1);
91 lambdaQ1=zeros(1,M+1);
    lambdaQ2=zeros(1,M+1);
93 lambdaQ3=zeros(1,M+1);
    lambdaN1=zeros(1,M+1);
95 lambdaN2=zeros(1,M+1);
    lambdaN3=zeros(1,M+1);
97
    u1=zeros(1,M+1);
99 u2=zeros(1,M+1);
    u3=zeros(1,M+1);
101
103
105 while(test < 0)

107     oldu1=u1;
        oldu2=u2;
109     oldu3=u3;

111     oldS1=S1;
        oldS2=S2;
113     oldS3=S3;

115     oldE1=E1;
        oldE2=E2;
117     oldE3=E3;

```

```

119     oldI1=I1;
        oldI2=I2;
121     oldI3=I3;

123     oldQ1=Q1;
        oldQ2=Q2;
125     oldQ3=Q3;

127     oldN1=N1;
        oldN2=N2;
129     oldN3=N3;

131     oldlambdaS1=lambdaS1;
        oldlambdaS2=lambdaS2;
133     oldlambdaS3=lambdaS3;
        oldlambdaE1=lambdaE1;
135     oldlambdaE2=lambdaE2;
        oldlambdaE3=lambdaE3;
137     oldlambdaI1=lambdaI1;
        oldlambdaI2=lambdaI2;
139     oldlambdaI3=lambdaI3;
        oldlambdaQ1=lambdaQ1;
141     oldlambdaQ2=lambdaQ2;
        oldlambdaQ3=lambdaQ3;
143     oldlambdaN1=lambdaN1;
        oldlambdaN2=lambdaN2;
145     oldlambdaN3=lambdaN3;

147 %abaixo sao as equacoes de estado e as respectivas constantes de RK4:
        for i=1:M
149
            m1S1=-(S1(i)/(N1(i)+N2(i)+N3(i)))*(beta11*I1(i)+beta12*I2(i)+beta13*I3(i))-u1(i)*
                S1(i)+eta*Q1(i);
151            m1S2=-(S2(i)/(N1(i)+N2(i)+N3(i)))*(beta21*I1(i)+beta22*I2(i)+beta23*I3(i))-u2(i)*
                S2(i)+eta*Q2(i);
            m1S3=-(S3(i)/(N1(i)+N2(i)+N3(i)))*(beta31*I1(i)+beta32*I2(i)+beta33*I3(i))-u3(i)*
                S3(i)+eta*Q3(i);
153            m1E1=(S1(i)/(N1(i)+N2(i)+N3(i)))*(beta11*I1(i)+beta12*I2(i)+beta13*I3(i))-sigma1
                *(E1(i));
            m1E2=(S2(i)/(N1(i)+N2(i)+N3(i)))*(beta21*I1(i)+beta22*I2(i)+beta23*I3(i))-sigma2
                *(E2(i));
155            m1E3=(S3(i)/(N1(i)+N2(i)+N3(i)))*(beta31*I1(i)+beta32*I2(i)+beta33*I3(i))-sigma3
                *(E3(i));
            m1I1=sigma1*E1(i)-gamma1*I1(i);
157            m1I2=sigma2*E2(i)-gamma2*I2(i);
            m1I3=sigma3*E3(i)-gamma3*I3(i);
159            m1Q1=u1(i)*S1(i)-eta*Q1(i);

```

```

m1Q2=u2(i)*S2(i)-eta*Q2(i);
161 m1Q3=u3(i)*S3(i)-eta*Q3(i);
    m1N1=0;
163 m1N2=0;
    m1N3=0;
165
m2S1=-((S1(i)+h2*m1S1)/(N1(i)+h2*m1N1+N2(i)+h2*m1N2+N3(i)+h2*m1N3))*(beta11*(I1(i)
    )+h2*m1I1)+beta12*(I2(i)+h2*m1I2)+beta13*(I3(i)+h2*m1I3))-0.5*(u1(i)+u1(i+1))
    *(S1(i)+h2*m1S1)+eta*(Q1(i)+h2*m1Q1);
167 m2S2=-((S2(i)+h2*m1S2)/(N1(i)+h2*m1N1+N2(i)+h2*m1N2+N3(i)+h2*m1N3))*(beta21*(I1(i)
    )+h2*m1I1)+beta22*(I2(i)+h2*m1I2)+beta23*(I3(i)+h2*m1I3))-0.5*(u2(i)+u2(i+1))
    *(S2(i)+h2*m1S2)+eta*(Q2(i)+h2*m1Q2);
m2S3=-((S3(i)+h2*m1S3)/(N1(i)+h2*m1N1+N2(i)+h2*m1N2+N3(i)+h2*m1N3))*(beta31*(I1(i)
    )+h2*m1I1)+beta32*(I2(i)+h2*m1I2)+beta33*(I3(i)+h2*m1I3))-0.5*(u3(i)+u3(i+1))
    *(S3(i)+h2*m1S3)+eta*(Q3(i)+h2*m1Q3);
169
m2E1=((S1(i)+h2*m1S1)/(N1(i)+h2*m1N1+N2(i)+h2*m1N2+N3(i)+h2*m1N3))*(beta11*(I1(i)
    )+h2*m1I1)+beta12*(I2(i)+h2*m1I2)+beta13*(I3(i)+h2*m1I3))-sigma1*(E1(i)+h2*
    m1E1);
171 m2E2=((S2(i)+h2*m1S2)/(N1(i)+h2*m1N1+N2(i)+h2*m1N2+N3(i)+h2*m1N3))*(beta21*(I1(i)
    )+h2*m1I1)+beta22*(I2(i)+h2*m1I2)+beta23*(I3(i)+h2*m1I3))-sigma2*(E2(i)+h2*
    m1E2);
m2E3=((S3(i)+h2*m1S3)/(N1(i)+h2*m1N1+N2(i)+h2*m1N2+N3(i)+h2*m1N3))*(beta31*(I1(i)
    )+h2*m1I1)+beta32*(I2(i)+h2*m1I2)+beta33*(I3(i)+h2*m1I3))-sigma3*(E3(i)+h2*
    m1E3);
173 m2I1=sigma1*(E1(i)+h2*m1E1)-gamma1*(I1(i)+h2*m1I1);
    m2I2=sigma2*(E2(i)+h2*m1E2)-gamma2*(I2(i)+h2*m1I2);
175 m2I3=sigma3*(E3(i)+h2*m1E3)-gamma3*(I3(i)+h2*m1I3);
    m2Q1=0.5*(u1(i)+u1(i+1))*(S1(i)+h2*m1S1)-eta*(Q1(i)+h2*m1Q1);
177 m2Q2=0.5*(u2(i)+u2(i+1))*(S2(i)+h2*m1S2)-eta*(Q2(i)+h2*m1Q2);
    m2Q3=0.5*(u3(i)+u3(i+1))*(S3(i)+h2*m1S3)-eta*(Q3(i)+h2*m1Q3);
179     m2N1=0;
        m2N2=0;
181     m2N3=0;

183 m3S1=-((S1(i)+h2*m2S1)/(N1(i)+h2*m2N1+N2(i)+h2*m2N2+N3(i)+h2*m2N3))*(beta11*(I1(i)
    )+h2*m2I1)+beta12*(I2(i)+h2*m2I2)+beta13*(I3(i)+h2*m2I3))-0.5*(u1(i)+u1(i+1))
    *(S1(i)+h2*m2S1)+eta*(Q1(i)+h2*m2Q1);
m3S2=-((S2(i)+h2*m2S2)/(N1(i)+h2*m2N1+N2(i)+h2*m2N2+N3(i)+h2*m2N3))*(beta21*(I1(i)
    )+h2*m2I1)+beta22*(I2(i)+h2*m2I2)+beta23*(I3(i)+h2*m2I3))-0.5*(u2(i)+u2(i+1))
    *(S2(i)+h2*m2S2)+eta*(Q2(i)+h2*m2Q2);
185 m3S3=-((S3(i)+h2*m2S3)/(N1(i)+h2*m2N1+N2(i)+h2*m2N2+N3(i)+h2*m2N3))*(beta31*(I1(i)
    )+h2*m2I1)+beta32*(I2(i)+h2*m2I2)+beta33*(I3(i)+h2*m2I3))-0.5*(u3(i)+u3(i+1))
    *(S3(i)+h2*m2S3)+eta*(Q3(i)+h2*m2Q3);
m3E1=((S1(i)+h2*m2S1)/(N1(i)+h2*m2N1+N2(i)+h2*m2N2+N3(i)+h2*m2N3))*(beta11*(I1(i)
    )+h2*m2I1)+beta12*(I2(i)+h2*m2I2)+beta13*(I3(i)+h2*m2I3))-sigma1*(E1(i)+h2*
    m2E1);

```

```

187 m3E2=((S2(i)+h2*m2S2)/(N1(i)+h2*m2N1+N2(i)+h2*m2N2+N3(i)+h2*m2N3))*(beta21*(I1(i)
      +h2*m2I1)+beta22*(I2(i)+h2*m2I2)+beta23*(I3(i)+h2*m2I3))-sigma2*(E2(i)+h2*
      m2E2);
m3E3=((S3(i)+h2*m2S3)/(N1(i)+h2*m2N1+N2(i)+h2*m2N2+N3(i)+h2*m2N3))*(beta31*(I1(i)
      +h2*m2I1)+beta32*(I2(i)+h2*m2I2)+beta33*(I3(i)+h2*m2I3))-sigma3*(E3(i)+h2*
      m2E3);
189 m3I1=sigma1*(E1(i)+h2*m2E1)-gamma1*(I1(i)+h2*m2I1);
m3I2=sigma2*(E2(i)+h2*m2E2)-gamma2*(I2(i)+h2*m2I2);
191 m3I3=sigma3*(E3(i)+h2*m2E3)-gamma3*(I3(i)+h2*m2I3);
m3Q1=0.5*(u1(i)+u1(i+1))*(S1(i)+h2*m2S1)-eta*(Q1(i)+h2*m2Q1);
193 m3Q2=0.5*(u2(i)+u2(i+1))*(S2(i)+h2*m2S2)-eta*(Q2(i)+h2*m2Q2);
m3Q3=0.5*(u3(i)+u3(i+1))*(S3(i)+h2*m2S3)-eta*(Q3(i)+h2*m2Q3);
195 m3N1=0;
m3N2=0;
197 m3N3=0;

199 m4S1=-((S1(i)+h*m3S1)/(N1(i)+h*m3N1+N2(i)+h*m3N2+N3(i)+h*m3N3))*(beta11*(I1(i)+h*
      m3I1)+beta12*(I2(i)+h*m3I2)+beta13*(I3(i)+h*m3I3))-u1(i+1)*(S1(i)+h*m3S1)+eta
      *(Q1(i)+h*m3Q1);
m4S2=-((S2(i)+h*m3S2)/(N1(i)+h*m3N1+N2(i)+h*m3N2+N3(i)+h*m3N3))*(beta21*(I1(i)+h*
      m3I1)+beta22*(I2(i)+h*m3I2)+beta23*(I3(i)+h*m3I3))-u2(i+1)*(S2(i)+h*m3S2)+eta
      *(Q2(i)+h*m3Q2);
201 m4S3=-((S3(i)+h*m3S3)/(N1(i)+h*m3N1+N2(i)+h*m3N2+N3(i)+h*m3N3))*(beta31*(I1(i)+h*
      m3I1)+beta32*(I2(i)+h*m3I2)+beta33*(I3(i)+h*m3I3))-u3(i+1)*(S3(i)+h*m3S3)+eta
      *(Q3(i)+h*m3Q3);
m4E1=((S1(i)+h*m3S1)/(N1(i)+h*m3N1+N2(i)+h*m3N2+N3(i)+h*m3N3))*(beta11*(I1(i)+h*
      m3I1)+beta12*(I2(i)+h*m3I2)+beta13*(I3(i)+h*m3I3))-sigma1*(E1(i)+h*m3E1);
203 m4E2=((S2(i)+h*m3S2)/(N1(i)+h*m3N1+N2(i)+h*m3N2+N3(i)+h*m3N3))*(beta21*(I1(i)+h*
      m3I1)+beta22*(I2(i)+h*m3I2)+beta23*(I3(i)+h*m3I3))-sigma2*(E2(i)+h*m3E2);
m4E3=((S3(i)+h*m3S3)/(N1(i)+h*m3N1+N2(i)+h*m3N2+N3(i)+h*m3N3))*(beta31*(I1(i)+h*
      m3I1)+beta32*(I2(i)+h*m3I2)+beta33*(I3(i)+h*m3I3))-sigma3*(E3(i)+h*m3E3);
205 m4I1=sigma1*(E1(i)+h*m3E1)-gamma1*(I1(i)+h*m3I1);
m4I2=sigma2*(E2(i)+h*m3E2)-gamma2*(I2(i)+h*m3I2);
207 m4I3=sigma3*(E3(i)+h*m3E3)-gamma3*(I3(i)+h*m3I3);
m4Q1=u1(i+1)*(S1(i)+h*m3S1)-eta*(Q1(i)+h*m3Q1);
209 m4Q2=u2(i+1)*(S2(i)+h*m3S2)-eta*(Q2(i)+h*m3Q2);
m4Q3=u3(i+1)*(S3(i)+h*m3S3)-eta*(Q3(i)+h*m3Q3);
211 m4N1=0;
m4N2=0;
213 m4N3=0;

215 S1(i+1)=S1(i) + (h/6)*(m1S1 + 2*m2S1 + 2*m3S1 + m4S1);
S2(i+1)=S2(i) + (h/6)*(m1S2 + 2*m2S2 + 2*m3S2 + m4S2);
217 S3(i+1)=S3(i) + (h/6)*(m1S3 + 2*m2S3 + 2*m3S3 + m4S3);
E1(i+1)=E1(i) + (h/6)*(m1E1 + 2*m2E1 + 2*m3E1 + m4E1);
219 E2(i+1)=E2(i) + (h/6)*(m1E2 + 2*m2E2 + 2*m3E2 + m4E2);
E3(i+1)=E3(i) + (h/6)*(m1E3 + 2*m2E3 + 2*m3E3 + m4E3);

```

```

221      I1(i+1)=I1(i) + (h/6)*(m1I1 + 2*m2I1 + 2*m3I1 + m4I1);
      I2(i+1)=I2(i) + (h/6)*(m1I2 + 2*m2I2 + 2*m3I2 + m4I2);
223      I3(i+1)=I3(i) + (h/6)*(m1I3 + 2*m2I3 + 2*m3I3 + m4I3);
      Q1(i+1)=Q1(i) + (h/6)*(m1Q1 + 2*m2Q1 + 2*m3Q1 + m4Q1);
225      Q2(i+1)=Q2(i) + (h/6)*(m1Q2 + 2*m2Q2 + 2*m3Q2 + m4Q2);
      Q3(i+1)=Q3(i) + (h/6)*(m1Q3 + 2*m2Q3 + 2*m3Q3 + m4Q3);
227      N1(i+1)=N1(i) + (h/6)*(m1N1 + 2*m2N1 + 2*m3N1 + m4N1);
      N2(i+1)=N2(i) + (h/6)*(m1N2 + 2*m2N2 + 2*m3N2 + m4N2);
229      N3(i+1)=N3(i) + (h/6)*(m1N3 + 2*m2N3 + 2*m3N3 + m4N3);
      %N(i+1)=N1(i+1) + N2(i+1) + N3(i+1);
231      end

233  for i=1:M
      j=M + 2 - i;
235
      m1S1=(beta11*I1(j)+beta12*I2(j)+beta13*I3(j))*(lambdaS1(j)-lambdaE1(j))/(N1(j)+N2
          (j)+N3(j))+u1(j)*(lambdaS1(j)-lambdaQ1(j));
237      m1S2=(beta21*I1(j)+beta22*I2(j)+beta23*I3(j))*(lambdaS2(j)-lambdaE2(j))/(N1(j)+N2
          (j)+N3(j))+u2(j)*(lambdaS2(j)-lambdaQ2(j));
      m1S3=(beta31*I1(j)+beta32*I2(j)+beta33*I3(j))*(lambdaS3(j)-lambdaE3(j))/(N1(j)+N2
          (j)+N3(j))+u3(j)*(lambdaS3(j)-lambdaQ3(j));
239      m1E1=sigma1*(lambdaE1(j)-lambdaI1(j));
      m1E2=sigma2*(lambdaE2(j)-lambdaI2(j));
241      m1E3=sigma3*(lambdaE3(j)-lambdaI3(j));
      m1I1=-1+(beta11*S1(j)*(lambdaS1(j)-lambdaE1(j))+beta21*S2(j)*(lambdaS2(j)-
          lambdaE2(j))+beta31*S3(j)*(lambdaS3(j)-lambdaE3(j)))/(N1(j)+N2(j)+N3(j))+
          gamma1*lambdaI1(j);
243      m1I2=-1+(beta12*S1(j)*(lambdaS1(j)-lambdaE1(j))+beta22*S2(j)*(lambdaS2(j)-
          lambdaE2(j))+beta32*S3(j)*(lambdaS3(j)-lambdaE3(j)))/(N1(j)+N2(j)+N3(j))+
          gamma2*lambdaI2(j);
      m1I3=-1+(beta13*S1(j)*(lambdaS1(j)-lambdaE1(j))+beta23*S2(j)*(lambdaS2(j)-
          lambdaE2(j))+beta33*S3(j)*(lambdaS3(j)-lambdaE3(j)))/(N1(j)+N2(j)+N3(j))+
          gamma3*lambdaI3(j);
245      m1Q1=eta*(lambdaQ1(j)-lambdaS1(j));
      m1Q2=eta*(lambdaQ2(j)-lambdaS2(j));
247      m1Q3=eta*(lambdaQ3(j)-lambdaS3(j));
      m1N1=(1/(N1(j)+N2(j)+N3(j))^2)*((beta11*S1(j)*I1(j)+beta12*S1(j)*I2(j)+beta13*S1(
          j)*I3(j))*(lambdaE1(j)-lambdaS1(j))+(beta21*S2(j)*I1(j)+beta22*S2(j)*I2(j)+
          beta23*S2(j)*I3(j))*(lambdaE2(j)-lambdaS2(j))+(beta31*S3(j)*I1(j)+beta32*S3(j)
          )*I2(j)+beta33*S3(j)*I3(j))*(lambdaE3(j)-lambdaS3(j)));
249      m1N2=(1/(N1(j)+N2(j)+N3(j))^2)*((beta11*S1(j)*I1(j)+beta12*S1(j)*I2(j)+beta13*S1(
          j)*I3(j))*(lambdaE1(j)-lambdaS1(j))+(beta21*S2(j)*I1(j)+beta22*S2(j)*I2(j)+
          beta23*S2(j)*I3(j))*(lambdaE2(j)-lambdaS2(j))+(beta31*S3(j)*I1(j)+beta32*S3(j)
          )*I2(j)+beta33*S3(j)*I3(j))*(lambdaE3(j)-lambdaS3(j)));
      m1N3=(1/(N1(j)+N2(j)+N3(j))^2)*((beta11*S1(j)*I1(j)+beta12*S1(j)*I2(j)+beta13*S1(
          j)*I3(j))*(lambdaE1(j)-lambdaS1(j))+(beta21*S2(j)*I1(j)+beta22*S2(j)*I2(j)+
          beta23*S2(j)*I3(j))*(lambdaE2(j)-lambdaS2(j))+(beta31*S3(j)*I1(j)+beta32*S3(j)

```

```

    )*I2(j)+beta33*S3(j)*I3(j))*(lambdaE3(j)-lambdaS3(j)));
251
m2S1=(beta11*(I1(j)+I1(j-1))+beta12*(I2(j)+I2(j-1))+beta13*(I3(j)+I3(j-1)))*(
    lambdaS1(j)-h2*m1S1-(lambdaE1(j)-h2*m1E1))/(N1(j)+N1(j-1)+N2(j)+N2(j-1)+N3(j)
    +N3(j-1))+0.5*(u1(j)+u1(j-1))*(lambdaS1(j)-h2*m1S1-(lambdaQ1(j)-h2*m1Q1));
253 m2S2=(beta21*(I1(j)+I1(j-1))+beta22*(I2(j)+I2(j-1))+beta23*(I3(j)+I3(j-1)))*(
    lambdaS2(j)-h2*m1S2-(lambdaE2(j)-h2*m1E2))/(N1(j)+N1(j-1)+N2(j)+N2(j-1)+N3(j)
    +N3(j-1))+0.5*(u2(j)+u2(j-1))*(lambdaS2(j)-h2*m1S2-(lambdaQ2(j)-h2*m1Q2));
m2S3=(beta31*(I1(j)+I1(j-1))+beta32*(I2(j)+I2(j-1))+beta33*(I3(j)+I3(j-1)))*(
    lambdaS3(j)-h2*m1S3-(lambdaE3(j)-h2*m1E3))/(N1(j)+N1(j-1)+N2(j)+N2(j-1)+N3(j)
    +N3(j-1))+0.5*(u3(j)+u3(j-1))*(lambdaS3(j)-h2*m1S3-(lambdaQ3(j)-h2*m1Q3));
255 m2E1=sigma1*((lambdaE1(j)-h2*m1E1)-(lambdaI1(j)-h2*m1I1));
m2E2=sigma2*((lambdaE2(j)-h2*m1E2)-(lambdaI2(j)-h2*m1I2));
257 m2E3=sigma3*((lambdaE3(j)-h2*m1E3)-(lambdaI3(j)-h2*m1I3));
m2I1=-1+(beta11*(S1(j)+S1(j-1))*(lambdaS1(j)-h2*m1S1-(lambdaE1(j)-h2*m1E1))+
    beta21*(S2(j)+S2(j-1))*(lambdaS2(j)-h2*m1S2-(lambdaE2(j)-h2*m1E2))+beta31*(S3
    (j)+S3(j-1))*(lambdaS3(j)-h2*m1S3-(lambdaE3(j)-h2*m1E3)))/(N1(j)+N1(j-1)+N2(j)
    +N2(j-1)+N3(j)+N3(j-1))+gamma1*(lambdaI1(j)-h2*m1I1);
259 m2I2=-1+(beta12*(S1(j)+S1(j-1))*(lambdaS1(j)-h2*m1S1-(lambdaE1(j)-h2*m1E1))+
    beta22*(S2(j)+S2(j-1))*(lambdaS2(j)-h2*m1S2-(lambdaE2(j)-h2*m1E2))+beta32*(S3
    (j)+S3(j-1))*(lambdaS3(j)-h2*m1S3-(lambdaE3(j)-h2*m1E3)))/(N1(j)+N1(j-1)+N2(j)
    +N2(j-1)+N3(j)+N3(j-1))+gamma2*(lambdaI2(j)-h2*m1I2);
m2I3=-1+(beta13*(S1(j)+S1(j-1))*(lambdaS1(j)-h2*m1S1-(lambdaE1(j)-h2*m1E1))+
    beta23*(S2(j)+S2(j-1))*(lambdaS2(j)-h2*m1S2-(lambdaE2(j)-h2*m1E2))+beta33*(S3
    (j)+S3(j-1))*(lambdaS3(j)-h2*m1S3-(lambdaE3(j)-h2*m1E3)))/(N1(j)+N1(j-1)+N2(j)
    +N2(j-1)+N3(j)+N3(j-1))+gamma3*(lambdaI3(j)-h2*m1I3);
261 m2Q1=eta*((lambdaQ1(j)-h2*m1Q1)-(lambdaS1(j)-h2*m1S1));
m2Q2=eta*((lambdaQ2(j)-h2*m1Q2)-(lambdaS2(j)-h2*m1S2));
263 m2Q3=eta*((lambdaQ3(j)-h2*m1Q3)-(lambdaS3(j)-h2*m1S3));
m2N1=(1/(0.5*(N1(j)+N2(j)+N3(j)+N1(j-1)+N2(j-1)+N3(j-1))^2))*((beta11*0.5*(S1(j)+
    S1(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta12*0.5*(S1(j)+S1(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+
    beta13*0.5*(S1(j)+S1(j-1))*0.5*(I3(j)+I3(j-1)))*((lambdaE1(j)-h2*m1E1)-(
    lambdaS1(j)-h2*m1S1)))+(beta21*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta22
    *0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+beta23*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I3(j)
    +I3(j-1)))*((lambdaE2(j)-h2*m1E2)-(lambdaS2(j)-h2*m1S2)))+(beta31*0.5*(S3(j)+
    S3(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta32*0.5*(S3(j)+S3(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+
    beta33*0.5*(S3(j)+S3(j-1))*0.5*(I3(j)+I3(j-1)))*((lambdaE3(j)-h2*m1E3)-(
    lambdaS3(j)-h2*m1S3)));
265 m2N2=(1/(0.5*(N1(j)+N2(j)+N3(j)+N1(j-1)+N2(j-1)+N3(j-1))^2))*((beta11*0.5*(S1(j)+
    S1(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta12*0.5*(S1(j)+S1(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+
    beta13*0.5*(S1(j)+S1(j-1))*0.5*(I3(j)+I3(j-1)))*((lambdaE1(j)-h2*m1E1)-(
    lambdaS1(j)-h2*m1S1)))+(beta21*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta22
    *0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+beta23*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I3(j)
    +I3(j-1)))*((lambdaE2(j)-h2*m1E2)-(lambdaS2(j)-h2*m1S2)))+(beta31*0.5*(S3(j)+
    S3(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta32*0.5*(S3(j)+S3(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+
    beta33*0.5*(S3(j)+S3(j-1))*0.5*(I3(j)+I3(j-1)))*((lambdaE3(j)-h2*m1E3)-(
    lambdaS3(j)-h2*m1S3)));

```

```

m2N3=(1/(0.5*(N1(j)+N2(j)+N3(j)+N1(j-1)+N2(j-1)+N3(j-1))^2))*((beta11*0.5*(S1(j)+
S1(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta12*0.5*(S1(j)+S1(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+
beta13*0.5*(S1(j)+S1(j-1))*0.5*(I3(j)+I3(j-1)))*((lambdaE1(j)-h2*m1E1)-(
lambdaS1(j)-h2*m1S1)))+(beta21*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta22
*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+beta23*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I3(j
)+I3(j-1)))*((lambdaE2(j)-h2*m1E2)-(lambdaS2(j)-h2*m1S2)))+(beta31*0.5*(S3(j)+
S3(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta32*0.5*(S3(j)+S3(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+
beta33*0.5*(S3(j)+S3(j-1))*0.5*(I3(j)+I3(j-1)))*((lambdaE3(j)-h2*m1E3)-(
lambdaS3(j)-h2*m1S3)));
267
m3S1=(beta11*(I1(j)+I1(j-1))+beta12*(I2(j)+I2(j-1))+beta13*(I3(j)+I3(j-1)))*((
lambdaS1(j)-h2*m2S1-(lambdaE1(j)-h2*m2E1))/(N1(j)+N1(j-1)+N2(j)+N2(j-1)+N3(j)
+N3(j-1))+0.5*(u1(j)+u1(j-1))*(lambdaS1(j)-h2*m2S1-(lambdaQ1(j)-h2*m2Q1)));
269 m3S2=(beta21*(I1(j)+I1(j-1))+beta22*(I2(j)+I2(j-1))+beta23*(I3(j)+I3(j-1)))*((
lambdaS2(j)-h2*m2S2-(lambdaE2(j)-h2*m2E2))/(N1(j)+N1(j-1)+N2(j)+N2(j-1)+N3(j)
+N3(j-1))+0.5*(u2(j)+u2(j-1))*(lambdaS2(j)-h2*m2S2-(lambdaQ2(j)-h2*m2Q2)));
m3S3=(beta31*(I1(j)+I1(j-1))+beta32*(I2(j)+I2(j-1))+beta33*(I3(j)+I3(j-1)))*((
lambdaS3(j)-h2*m2S3-(lambdaE3(j)-h2*m2E3))/(N1(j)+N1(j-1)+N2(j)+N2(j-1)+N3(j)
+N3(j-1))+0.5*(u3(j)+u3(j-1))*(lambdaS3(j)-h2*m2S3-(lambdaQ3(j)-h2*m2Q3)));
271 m3E1=sigma1*((lambdaE1(j)-h2*m2E1)-(lambdaI1(j)-h2*m2I1));
m3E2=sigma2*((lambdaE2(j)-h2*m2E2)-(lambdaI2(j)-h2*m2I2));
273 m3E3=sigma3*((lambdaE3(j)-h2*m2E3)-(lambdaI3(j)-h2*m2I3));
m3I1=-1+(beta11*(S1(j)+S1(j-1))*(lambdaS1(j)-h2*m2S1-(lambdaE1(j)-h2*m2E1))+
beta21*(S2(j)+S2(j-1))*(lambdaS2(j)-h2*m2S2-(lambdaE2(j)-h2*m2E2))+beta31*(S3
(j)+S3(j-1))*(lambdaS3(j)-h2*m2S3-(lambdaE3(j)-h2*m2E3)))/(N1(j)+N1(j-1)+N2(j
)+N2(j-1)+N3(j)+N3(j-1))+gamma1*(lambdaI1(j)-h2*m2I1));
275 m3I2=-1+(beta12*(S1(j)+S1(j-1))*(lambdaS1(j)-h2*m2S1-(lambdaE1(j)-h2*m2E1))+
beta22*(S2(j)+S2(j-1))*(lambdaS2(j)-h2*m2S2-(lambdaE2(j)-h2*m2E2))+beta32*(S3
(j)+S3(j-1))*(lambdaS3(j)-h2*m2S3-(lambdaE3(j)-h2*m2E3)))/(N1(j)+N1(j-1)+N2(j
)+N2(j-1)+N3(j)+N3(j-1))+gamma2*(lambdaI2(j)-h2*m2I2));
m3I3=-1+(beta13*(S1(j)+S1(j-1))*(lambdaS1(j)-h2*m2S1-(lambdaE1(j)-h2*m2E1))+
beta23*(S2(j)+S2(j-1))*(lambdaS2(j)-h2*m2S2-(lambdaE2(j)-h2*m2E2))+beta33*(S3
(j)+S3(j-1))*(lambdaS3(j)-h2*m2S3-(lambdaE3(j)-h2*m2E3)))/(N1(j)+N1(j-1)+N2(j
)+N2(j-1)+N3(j)+N3(j-1))+gamma3*(lambdaI3(j)-h2*m2I3));
277 m3Q1=eta*((lambdaQ1(j)-h2*m2Q1)-(lambdaS1(j)-h2*m2S1));
m3Q2=eta*((lambdaQ2(j)-h2*m2Q2)-(lambdaS2(j)-h2*m2S2));
279 m3Q3=eta*((lambdaQ3(j)-h2*m2Q3)-(lambdaS3(j)-h2*m2S3));
m3N1=(1/(0.5*(N1(j)+N2(j)+N3(j)+N1(j-1)+N2(j-1)+N3(j-1))^2))*((beta11*0.5*(S1(j)+
S1(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta12*0.5*(S1(j)+S1(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+
beta13*0.5*(S1(j)+S1(j-1))*0.5*(I3(j)+I3(j-1)))*((lambdaE1(j)-h2*m2E1)-(
lambdaS1(j)-h2*m2S1)))+(beta21*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta22
*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+beta23*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I3(j
)+I3(j-1)))*((lambdaE2(j)-h2*m2E2)-(lambdaS2(j)-h2*m2S2)))+(beta31*0.5*(S3(j)+
S3(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta32*0.5*(S3(j)+S3(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+
beta33*0.5*(S3(j)+S3(j-1))*0.5*(I3(j)+I3(j-1)))*((lambdaE3(j)-h2*m2E3)-(
lambdaS3(j)-h2*m2S3)));
281 m3N2=(1/(0.5*(N1(j)+N2(j)+N3(j)+N1(j-1)+N2(j-1)+N3(j-1))^2))*((beta11*0.5*(S1(j)+

```

```

S1(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta12*0.5*(S1(j)+S1(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+
beta13*0.5*(S1(j)+S1(j-1))*0.5*(I3(j)+I3(j-1)))*((lambdaE1(j)-h2*m2E1)-(
lambdaS1(j)-h2*m2S1)))+(beta21*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta22
*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+beta23*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I3(j
)+I3(j-1)))*((lambdaE2(j)-h2*m2E2)-(lambdaS2(j)-h2*m2S2)))+(beta31*0.5*(S3(j)+
S3(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta32*0.5*(S3(j)+S3(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+
beta33*0.5*(S3(j)+S3(j-1))*0.5*(I3(j)+I3(j-1)))*((lambdaE3(j)-h2*m2E3)-(
lambdaS3(j)-h2*m2S3)));
m3N3=(1/(0.5*(N1(j)+N2(j)+N3(j)+N1(j-1)+N2(j-1)+N3(j-1))^2))*((beta11*0.5*(S1(j)+
S1(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta12*0.5*(S1(j)+S1(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+
beta13*0.5*(S1(j)+S1(j-1))*0.5*(I3(j)+I3(j-1)))*((lambdaE1(j)-h2*m2E1)-(
lambdaS1(j)-h2*m2S1)))+(beta21*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta22
*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+beta23*0.5*(S2(j)+S2(j-1))*0.5*(I3(j
)+I3(j-1)))*((lambdaE2(j)-h2*m2E2)-(lambdaS2(j)-h2*m2S2)))+(beta31*0.5*(S3(j)+
S3(j-1))*0.5*(I1(j)+I1(j-1))+beta32*0.5*(S3(j)+S3(j-1))*0.5*(I2(j)+I2(j-1))+
beta33*0.5*(S3(j)+S3(j-1))*0.5*(I3(j)+I3(j-1)))*((lambdaE3(j)-h2*m2E3)-(
lambdaS3(j)-h2*m2S3)));
283
285 m4S1=(beta11*I1(j-1)+beta12*I2(j-1)+beta13*I3(j-1))*((lambdaS1(j)-h*m3S1)-(
lambdaE1(j)-h*m3E1))/(N1(j-1)+N2(j-1)+N3(j-1))+u1(j-1))*((lambdaS1(j)-h*m3S1)
-(lambdaQ1(j)-h*m3Q1));
m4S2=(beta21*I1(j-1)+beta22*I2(j-1)+beta23*I3(j-1))*((lambdaS2(j)-h*m3S2)-(
lambdaE2(j)-h*m3E2))/(N1(j-1)+N2(j-1)+N3(j-1))+u2(j-1))*((lambdaS2(j)-h*m3S2)
-(lambdaQ2(j)-h*m3Q2));
287 m4S3=(beta31*I1(j-1)+beta32*I2(j-1)+beta33*I3(j-1))*((lambdaS3(j)-h*m3S3)-(
lambdaE3(j)-h*m3E3))/(N1(j-1)+N2(j-1)+N3(j-1))+u3(j-1))*((lambdaS3(j)-h*m3S3)
-(lambdaQ3(j)-h*m3Q3));
m4E1=sigma1*((lambdaE1(j)-h*m3E1)-(lambdaI1(j)-h*m3I1));
289 m4E2=sigma2*((lambdaE2(j)-h*m3E2)-(lambdaI2(j)-h*m3I2));
m4E3=sigma3*((lambdaE3(j)-h*m3E3)-(lambdaI3(j)-h*m3I3));
291 m4I1=-1+(beta11*S1(j-1)*(lambdaS1(j)-h*m3S1-(lambdaE1(j)-h*m3E1))+beta21*S2(j-1)
*(lambdaS2(j)-h*m3S2-(lambdaE2(j)-h*m3E2))+beta31*S3(j-1)*(lambdaS3(j)-h*m3S3
-(lambdaE3(j)-h*m3E3)))/(N1(j-1)+N2(j-1)+N3(j-1))+gamma1*(lambdaI1(j)-h*m3I1)
;
m4I2=-1+(beta12*S1(j-1)*(lambdaS1(j)-h*m3S1-(lambdaE1(j)-h*m3E1))+beta22*S2(j-1)
*(lambdaS2(j)-h*m3S2-(lambdaE2(j)-h*m3E2))+beta32*S3(j-1)*(lambdaS3(j)-h*m3S3
-(lambdaE3(j)-h*m3E3)))/(N1(j-1)+N2(j-1)+N3(j-1))+gamma2*(lambdaI2(j)-h*m3I2)
;
293 m4I3=-1+(beta13*S1(j-1)*(lambdaS1(j)-h*m3S1-(lambdaE1(j)-h*m3E1))+beta23*S2(j-1)
*(lambdaS2(j)-h*m3S2-(lambdaE2(j)-h*m3E2))+beta33*S3(j-1)*(lambdaS3(j)-h*m3S3
-(lambdaE3(j)-h*m3E3)))/(N1(j-1)+N2(j-1)+N3(j-1))+gamma3*(lambdaI3(j)-h*m3I3)
;
m4Q1=eta*((lambdaQ1(j)-h*m3Q1)-(lambdaS1(j)-h*m3S1));
295 m4Q2=eta*((lambdaQ2(j)-h*m3Q2)-(lambdaS2(j)-h*m3S2));
m4Q3=eta*((lambdaQ3(j)-h*m3Q3)-(lambdaS3(j)-h*m3S3));
297 m4N1=(beta11*S1(j-1)*I1(j-1))*((lambdaE1(j)-h*m3E1)-(lambdaS1(j)-h*m3S1))+beta12*

```

```

S1(j-1)*I2(j-1)*((lambdaE1(j)-h*m3E1)-(lambdaS1(j)-h*m3S1))+beta13*S1(j-1)*I3
(j-1)*((lambdaE1(j)-h*m3E1)-(lambdaS1(j)-h*m3S1))+beta21*S2(j-1)*I1(j-1)*((
lambdaE2(j)-h*m3E2)-(lambdaS2(j)-h*m3S2))+beta22*S2(j-1)*I2(j-1)*((lambdaE2(j
)-h*m3E2)-(lambdaS2(j)-h*m3S2))+beta23*S2(j-1)*I3(j-1)*((lambdaE2(j)-h*m3E2)
-(lambdaS2(j)-h*m3S2))+beta31*S3(j-1)*I1(j-1)*((lambdaE3(j)-h*m3E3)-(lambdaS3
(j)-h*m3S3))+beta32*S3(j-1)*I2(j-1)*((lambdaE3(j)-h*m3E3)-(lambdaS3(j)-h*m3S3
))+beta33*S3(j-1)*I3(j-1)*((lambdaE3(j)-h*m3E3)-(lambdaS3(j)-h*m3S3)))/(N1(j
-1)+N2(j-1)+N3(j-1))^2;
m4N2=(beta11*S1(j-1)*I1(j-1)*((lambdaE1(j)-h*m3E1)-(lambdaS1(j)-h*m3S1))+beta12*
S1(j-1)*I2(j-1)*((lambdaE1(j)-h*m3E1)-(lambdaS1(j)-h*m3S1))+beta13*S1(j-1)*I3
(j-1)*((lambdaE1(j)-h*m3E1)-(lambdaS1(j)-h*m3S1))+beta21*S2(j-1)*I1(j-1)*((
lambdaE2(j)-h*m3E2)-(lambdaS2(j)-h*m3S2))+beta22*S2(j-1)*I2(j-1)*((lambdaE2(j
)-h*m3E2)-(lambdaS2(j)-h*m3S2))+beta23*S2(j-1)*I3(j-1)*((lambdaE2(j)-h*m3E2)
-(lambdaS2(j)-h*m3S2))+beta31*S3(j-1)*I1(j-1)*((lambdaE3(j)-h*m3E3)-(
lambdaS3(j)-h*m3S3))+beta32*S3(j-1)*I2(j-1)*((lambdaE3(j)-h*m3E3)-(lambdaS3(j
)-h*m3S3))+beta33*S3(j-1)*I3(j-1)*((lambdaE3(j)-h*m3E3)-(lambdaS3(j)-h*m3S3))
)/(N1(j-1)+N2(j-1)+N3(j-1))^2;
299 m4N3=(beta11*S1(j-1)*I1(j-1)*((lambdaE1(j)-h*m3E1)-(lambdaS1(j)-h*m3S1))+beta12*
S1(j-1)*I2(j-1)*((lambdaE1(j)-h*m3E1)-(lambdaS1(j)-h*m3S1))+beta13*S1(j-1)*I3
(j-1)*((lambdaE1(j)-h*m3E1)-(lambdaS1(j)-h*m3S1))+beta21*S2(j-1)*I1(j-1)*((
lambdaE2(j)-h*m3E2)-(lambdaS2(j)-h*m3S2))+beta22*S2(j-1)*I2(j-1)*((lambdaE2(
j)-h*m3E2)-(lambdaS2(j)-h*m3S2))+beta23*S2(j-1)*I3(j-1)*((lambdaE2(j)-h*m3E2)
-(lambdaS2(j)-h*m3S2))+beta31*S3(j-1)*I1(j-1)*((lambdaE3(j)-h*m3E3)-(lambdaS3
(j)-h*m3S3))+beta32*S3(j-1)*I2(j-1)*((lambdaE3(j)-h*m3E3)-(lambdaS3(j)-h*m3S3
))+beta33*S3(j-1)*I3(j-1)*((lambdaE3(j)-h*m3E3)-(lambdaS3(j)-h*m3S3)))/(N1(j
-1)+N2(j-1)+N3(j-1))^2;

301 lambdaS1(j-1)=lambdaS1(j) - (h/6)*(m1S1 + 2*m2S1 + 2*m3S1 + m4S1);
lambdaS2(j-1)=lambdaS2(j) - (h/6)*(m1S2 + 2*m2S2 + 2*m3S2 + m4S2);
303 lambdaS3(j-1)=lambdaS3(j) - (h/6)*(m1S3 + 2*m2S3 + 2*m3S3 + m4S3);
lambdaE1(j-1)=lambdaE1(j) - (h/6)*(m1E1 + 2*m2E1 + 2*m3E1 + m4E1);
305 lambdaE2(j-1)=lambdaE2(j) - (h/6)*(m1E2 + 2*m2E2 + 2*m3E2 + m4E2);
lambdaE3(j-1)=lambdaE3(j) - (h/6)*(m1E3 + 2*m2E3 + 2*m3E3 + m4E3);
307 lambdaI1(j-1)=lambdaI1(j) - (h/6)*(m1I1 + 2*m2I1 + 2*m3I1 + m4I1);
lambdaI2(j-1)=lambdaI2(j) - (h/6)*(m1I2 + 2*m2I2 + 2*m3I2 + m4I2);
309 lambdaI3(j-1)=lambdaI3(j) - (h/6)*(m1I3 + 2*m2I3 + 2*m3I3 + m4I3);
lambdaQ1(j-1)=lambdaQ1(j) - (h/6)*(m1Q1 + 2*m2Q1 + 2*m3Q1 + m4Q1);
311 lambdaQ2(j-1)=lambdaQ2(j) - (h/6)*(m1Q2 + 2*m2Q2 + 2*m3Q2 + m4Q2);
lambdaQ3(j-1)=lambdaQ3(j) - (h/6)*(m1Q3 + 2*m2Q3 + 2*m3Q3 + m4Q3);
313 lambdaN1(j-1)=lambdaN1(j) - (h/6)*(m1N1 + 2*m2N1 + 2*m3N1 + m4N1);
lambdaN2(j-1)=lambdaN2(j) - (h/6)*(m1N2 + 2*m2N2 + 2*m3N2 + m4N2);
315 lambdaN3(j-1)=lambdaN3(j) - (h/6)*(m1N3 + 2*m2N3 + 2*m3N3 + m4N3);
end
317
tempo1=((lambdaS1-lambdaQ1).*S1)./(2*B1);
319 tempo2=((lambdaS2-lambdaQ2).*S2)./(2*B2);
tempo3=((lambdaS3-lambdaQ3).*S3)./(2*B3);

```

```

321     %(S.*lambdaS1)./2;
    u11=min(1,max(0,tempo1));
323     u21=min(0.9, max(0,tempo2));
    u31=min(1, max(0,tempo3));
325     u1=0.5*(u11 + oldu1);
    u2=0.5*(u21 + oldu2);
327     u3=0.5*(u31 + oldu3);

329     temp1=delta*sum(abs(u1)) - sum(abs(oldu1 - u1));
    temp2=delta*sum(abs(u2)) - sum(abs(oldu2 - u2));
331     temp3=delta*sum(abs(u3)) - sum(abs(oldu3 - u3));
    temp4=delta*sum(abs(S1)) - sum(abs(oldS1 - S1));
333     temp5=delta*sum(abs(S2)) - sum(abs(oldS2 - S2));
    temp6=delta*sum(abs(S3)) - sum(abs(oldS3 - S3));
335     temp7=delta*sum(abs(E1)) - sum(abs(oldE1 - E1));
    temp8=delta*sum(abs(E2)) - sum(abs(oldE2 - E2));
337     temp9=delta*sum(abs(E3)) - sum(abs(oldE3 - E3));
    temp10=delta*sum(abs(I1)) - sum(abs(oldI1 - I1));
339     temp11=delta*sum(abs(I2)) - sum(abs(oldI2 - I2));
    temp12=delta*sum(abs(I3)) - sum(abs(oldI3 - I3));
341     temp13=delta*sum(abs(Q1)) - sum(abs(oldQ1 - Q1));
    temp14=delta*sum(abs(Q2)) - sum(abs(oldQ2 - Q2));
343     temp15=delta*sum(abs(Q3)) - sum(abs(oldQ3 - Q3));
    temp16=delta*sum(abs(N1)) - sum(abs(oldN1 - N1));
345     temp17=delta*sum(abs(N2)) - sum(abs(oldN2 - N2));
    temp18=delta*sum(abs(N3)) - sum(abs(oldN3 - N3));
347     temp19=delta*sum(abs(lambdaS1)) - sum(abs(olddlambdas1 - lambdas1));
    temp20=delta*sum(abs(lambdaS2)) - sum(abs(olddlambdas2 - lambdas2));
349     temp21=delta*sum(abs(lambdaS3)) - sum(abs(olddlambdas3 - lambdas3));
    temp22=delta*sum(abs(lambdaE1)) - sum(abs(olddlambdasE1 - lambdasE1));
351     temp23=delta*sum(abs(lambdaE2)) - sum(abs(olddlambdasE2 - lambdasE2));
    temp24=delta*sum(abs(lambdaE3)) - sum(abs(olddlambdasE3 - lambdasE3));
353     temp25=delta*sum(abs(lambdaI1)) - sum(abs(olddlambdasI1 - lambdasI1));
    temp26=delta*sum(abs(lambdaI2)) - sum(abs(olddlambdasI2 - lambdasI2));
355     temp27=delta*sum(abs(lambdaI3)) - sum(abs(olddlambdasI3 - lambdasI3));
    temp28=delta*sum(abs(lambdaQ1)) - sum(abs(olddlambdasQ1 - lambdasQ1));
357     temp29=delta*sum(abs(lambdaQ2)) - sum(abs(olddlambdasQ2 - lambdasQ2));
    temp30=delta*sum(abs(lambdaQ3)) - sum(abs(olddlambdasQ3 - lambdasQ3));
359     temp31=delta*sum(abs(lambdaN1)) - sum(abs(olddlambdasN1 - lambdasN1));
    temp32=delta*sum(abs(lambdaN2)) - sum(abs(olddlambdasN2 - lambdasN2));
361     temp33=delta*sum(abs(lambdaN3)) - sum(abs(olddlambdasN3 - lambdasN3));
    test=min(temp1 ,min(temp2 ,min(temp3,min(temp4 ,min(temp5 ,min(temp6 ,min(
        temp7,min (temp8 ,min(temp9 ,min(temp10,min(temp11,min(temp12,min(temp13
        ,min(temp14,min(temp15,min(temp16,min(temp17,min(temp18,min(temp19,min(
        temp20,min(temp21,min(temp22,min(temp23,min(temp24,min(temp25,min(temp26 ,
        min(temp27,min(temp28,min(temp29,min(temp30,min(temp31,min(temp32,temp33)
        )))))))))))))))))))))))))))))))))))))));

```

```

363 end

365 for i=1:M
    m1R1=gamma1*I1(i);
367    m2R1=gamma1*0.5*(I1(i)+I1(i+1));
    m3R1=gamma1*0.5*(I1(i)+I1(i+1));
369    m4R1=gamma1*I1(i+1);
    R1(i+1)=R1(i) + (h/6)*(m1R1 + 2*m2R1 + 2*m3R1 + m4R1);
371
    m1R2=gamma2*I2(i);
373    m2R2=gamma2*0.5*(I2(i)+I2(i+1));
    m3R2=gamma2*0.5*(I2(i)+I2(i+1));
375    m4R2=gamma2*I2(i+1);
    R2(i+1)=R2(i) + (h/6)*(m1R2 + 2*m2R2 + 2*m3R2 + m4R2);
377
    m1R3=gamma3*I3(i);
379    m2R3=gamma3*0.5*(I3(i)+I3(i+1));
    m3R3=gamma3*0.5*(I3(i)+I3(i+1));
381    m4R3=gamma3*I3(i+1);
    R3(i+1)=R3(i) + (h/6)*(m1R3 + 2*m2R3 + 2*m3R3 + m4R3);
383
    end
385 y(1,:)=t;
    y(2,:)=S1;
387 y(3,:)=S2;
    y(4,:)=S3;
389 y(5,:)=E1;
    y(6,:)=E2;
391 y(7,:)=E3;
    y(8,:)=I1;
393 y(9,:)=I2;
    y(10,:)=I3;
395 y(11,:)=Q1;
    y(12,:)=Q2;
397 y(13,:)=Q3;
    y(14,:)=R1;
399 y(15,:)=R2;
    y(16,:)=R3;
401 y(17,:)=N1;
    y(18,:)=N2;
403 y(19,:)=N3;
    y(20,:)=u1;
405 y(21,:)=u2;
    y(22,:)=u3;
407 toc

```