



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Programa de Pós-Graduação em Matemática

Esdras Jafet Aristides da Silva

Um Modelo Epidêmico SIR Difuso com Caracterização de Tipo

Recife
2018

Esdras Jafet Aristides da Silva

Um Modelo Epidêmico SIR Difuso com Caracterização de Tipo

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação do departamento em Matemática da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutorado em Matemática.

Orientador: Dr. César Augusto R. Castilho

Recife
2018

Catálogo na fonte
Bibliotecária Monick Raquel Silvestre da S. Portes, CRB4-1217

S586m Silva, Esdras Jafet Aristides da
Um modelo epidêmico SIR difuso com caracterização de tipo / Esdras Jafet
Aristides da Silva. – 2018.
64 f. : il., fig., tab.

Orientador: César Augusto R. Castilho.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN,
Matemática, Recife, 2018.
Inclui referências e apêndice.

1. Matemática. 2. Modelos epidemiológicos. I. Castilho, César Augusto R.
(orientador). II. Título.

510

CDD (23. ed.)

UFPE- MEI 2018-088

ESDRAS JAFET ARISTIDES DA SILVA

UM MODELO EPIDÊMICO SIR DIFUSO COM CARACTERIZAÇÃO DE TIPO

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

Aprovado em: 08/06/2018

BANCA EXAMINADORA

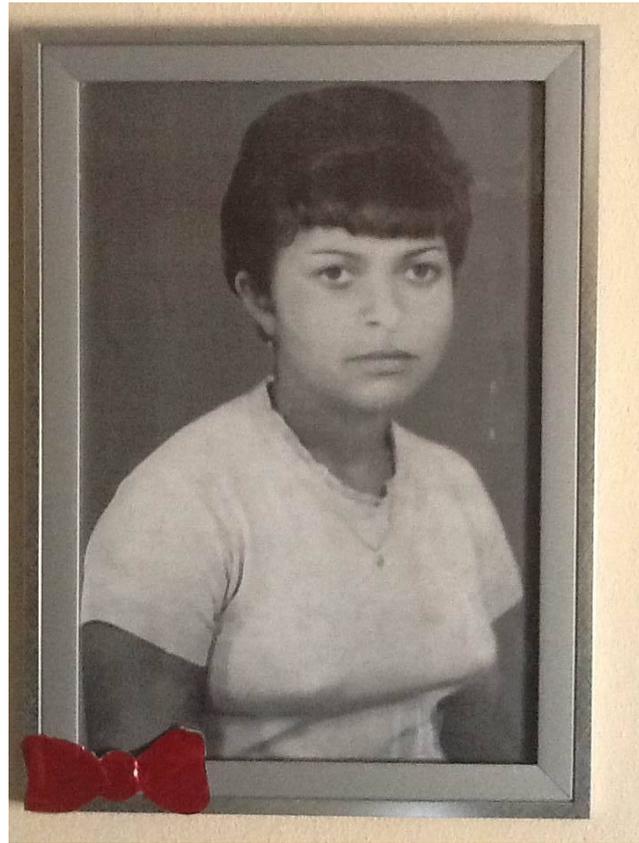
Prof. Dr. César Augusto Rodrigues Castilho (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Felipe Wergete Cruz (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Miguel Fidêncio Loayza Lozano (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Borko Stosic (Examinador Externo)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof^a.Dr^a. Tatijana Stosic (Examinador Externo)
Universidade Federal Rural de Pernambuco



*À Maria José da Silva,
Mãe incansável. Exemplo de pessoa, de mulher.
Saudades infinitas!!!!*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que tiveram contato comigo durante essa minha jornada quase interminável. Todos, sem exceção, tiveram contribuição importante e indispensável na construção desse trabalho. No entanto, quero agradecer, de maneira especial:

- ao professor Dr. César Augusto Rodrigues Castilho, uma pessoa incrível com a qual tive a sorte de trabalhar e tê-lo como orientador. Sem dúvidas, o principal responsável por essa minha conquista. Meus sinceros agradecimentos.
- a minha mãe, Maria José da Silva, que até no seu leito de morte não parou um minuto de lutar junto comigo e me incentivar a todo momento. Não consegui lhe retribuir em vida, mas quero registrar aqui meus agradecimentos a pessoa responsável por tudo de bom que já fiz na vida.
- a minha família, em toda a sua extensão, afinal o que se consegue nesse mundo sem a família? Nada!
- aos meus alunos, especialmente os da Universidade de Pernambuco – Campus Mata Norte: Luciana Maria, Joelma Azevedo, Wanessa de Oliveira, Rúbia Esterfânia, Lucas de Carvalho, Ricardo Ferreira, Ewerton Ricardo e tantos outros com os quais tive o prazer de trabalhar e hoje assisto, com orgulho, suas carreiras de sucesso. Um excelente combustível para continuar a batalha diária que é ser professor.
- as minhas filhas Evellyn Vitória e Emilly Vitória, responsáveis por manterem as coisas no lugar quando tudo parecia dar errado e a desistência se tornava iminente. Sem dúvidas, os filhos são dádivas divinas. Amo vocês!
- a todos os que fizeram e fazem o departamento de matemática da Universidade Federal de Pernambuco pelo acolhimento e paciência comigo desde a minha graduação.

RESUMO

Neste trabalho propomos um modelo epidemiológico para a disseminação de doenças infecciosas que simultaneamente considera a dinâmica evolutiva e epidêmica dos patógenos. Supomos que diferentes cepas do patógeno podem ser identificadas por alguma característica de interesse, representada por uma variável contínua x definida num intervalo $[0, L]$ para algum $L > 0$. A característica pode sofrer mutação, modelada por um processo de caminhada aleatória unidimensional. Assumimos que a mutação ocorre no momento da transmissão, por influência ambiental por exemplo, de forma que coinfeção e superinfecção não foram considerados. A partir de um modelo epidemiológico básico SIR (suscetíveis-infectados-removidos), supomos que a característica x influencia as componentes epidemiológicas do patógeno. No nível da comunidade, diferentes valores de x são caracterizados por uma função de contato $\beta(x)$, uma função de remoção $\gamma(x)$ e por uma função taxa de mortalidade induzida $m(x)$, que substituem os parâmetros correspondentes considerados constantes no modelo básico. O processo de mutação introduz um novo termo que resulta em um modelo SIR com difusão, representada por uma equação diferencial parabólica com coeficientes variáveis. Usamos o modelo para estudar a evolução da virulência dos patógenos. No contexto da dinâmica adaptativa, a seleção natural favorece o patógeno que tem o maior número reprodutivo básico. Nós interpretamos essa hipótese como um problema de controle ótimo e usamos o princípio do máximo de Pontryagin para analisar qualitativamente as estratégias evolutivas ótimas do patógeno.

Palavras-chave: Modelo SIR difuso. Modelos epidemiológicos. Evolução da virulência. Teoria do controle ótimo. Princípio do máximo de Pontryagin.

ABSTRACT

In this work we propose an epidemic model for the spread of infectious disease that simultaneously considers the evolutionary and epidemic dynamics of the pathogens. We assume that different strains of the pathogen can be identified by some trait of interest, represented by a continuous variable x defined in the interval $[0, L]$ for some $L > 0$. Traits can undergo mutation, modeled by one-dimensional random walk process. We supposed that the mutation occurs at the time of transmission, by environmental influence for example, so that neither co-infection nor super-infection were considered. From a basic epidemic model SIR (susceptible-infectious-removed), we assume that the trait x influences the epidemiological components of the pathogen. At community level, the different values of x are characterized by a contact function $\beta(x)$, a removal function $\gamma(x)$ and by an induced mortality rate function $m(x)$, that replace the corresponding parameters considered constants in the basic model. The mutation process introduces a new term that results in the diffusive SIR model, represented by parabolic partial differential equation with variable coefficients. We used the model to study the virulence evolution of the pathogens. In the framework of adaptive dynamics theory, natural selection favors the pathogen that has the greatest basic reproductive number. We interpret that hypothesis as an optimal control problem and we use the maximum principle of Pontryagin to analyze qualitatively the optimal evolutionary strategies of the pathogen.

Keywords: Diffuse SIR model. Epidemic models. Virulence evolution. Optimal control theory. Pontryagin's maximum principle.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxo populacional de hospedeiros para o modelo SIR básico com dinâmica vital.	20
Figura 2 – Modelagem da mutação do tipo x como uma caminhada aleatória. . . .	21
Figura 3 – Curvas de nível da função energia total do sistema mecânico associado a equação do controle ótimo.	38
Figura 4 – Trajetória parcial para o sistema mecânico associado a equação do controle com condição inicial $(u(0), 0)$	41
Figura 5 – Solução inviável da equação do controle com condição inicial $(u(0), v_0)$ dentro do laço homoclínico $(v_0 < 0)$	43
Figura 6 – Solução inviável da equação do controle com condição inicial $(u(0), v_0)$ dentro do laço homoclínico $(v_0 > 0)$	44
Figura 7 – Solução côncava viável da equação do controle com condição inicial $(u(0), v_0)$ dentro do laço homoclínico $(v_0 > 0)$	44
Figura 8 – Solução convexa inviável da equação do controle com condição inicial $(u(0), v_0)$ fora do laço homoclínico $(v_0 < 0)$	45
Figura 9 – Solução viável crescente da equação do controle com condição inicial $(u(0), v_0)$ fora do laço homoclínico $(v_0 > 0)$	45
Figura 10 – Trajetórias do sistema que não contém soluções para a equação do controle com $0 < u(0) < 1$	46
Figura 11 – Solução inviável da equação do controle com $0 < u(0) < 1$ e $v_0 < 0$. . .	46
Figura 12 – Solução viável decrescente da equação do controle com $0 < u(0) < 1$ e $v_0 < 0$	47
Figura 13 – Solução convexa inviável da equação do controle com $0 < u(0) < 1$ e $v_0 < 0$	47
Figura 14 – Solução convexa inviável da equação do controle com $u(0) \geq 1$ e $v_0 < 0$. . .	48
Figura 15 – Outra solução convexa inviável da equação do controle com $u(0) \geq 1$ e $v_0 < 0$	48
Figura 16 – Aptidão do patógeno para controle côncavo.	50
Figura 17 – Aptidão do patógeno para controle crescente.	51
Figura 18 – Aptidão do patógeno para controle decrescente.	51
Figura 19 – Classificação equilíbrios do sistema em função dos pontos críticos da energia potencial do sistema conservativo unidimensional	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros do modelo básico SIR com dinâmica vital.	20
Tabela 2 – Classificação dos equilíbrios para os sistemas autônomos bidimensionais (linear/não linear)	61

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	EVOLUÇÃO DA VIRULÊNCIA	14
2.1	A hipótese da avirulência	14
2.2	As hipóteses de trade-off	15
2.2.1	Trade-off entre transmissão e virulência	16
2.2.2	Trade-off entre recuperação e virulência	17
2.3	Dificuldades com as hipóteses de trade-off	17
3	FORMULAÇÃO DO MODELO	19
3.1	Análise básica do modelo	24
3.1.1	Positividade e limitação das soluções	24
4	VIRULÊNCIA VIA TEORIA DO CONTROLE ÓTIMO	27
4.1	Problemas de controle ótimo	28
4.1.1	O Princípio do Máximo de Pontryagin	29
4.2	Maximização da aptidão do patógeno	30
4.2.1	A equação estacionária	31
4.2.2	A aptidão total do patógeno	32
4.2.3	Um problema de controle ótimo para a evolução da virulência	33
4.2.4	Análise qualitativa do controle ótimo	36
4.3	Estratégias ótimas para a aptidão do patógeno	49
4.3.1	Aptidão do patógeno quando o controle é uma função côncava	49
4.3.2	Aptidão do patógeno quando o controle é uma função crescente	49
4.3.3	Aptidão do patógeno quando o controle é uma função decrescente	50
5	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	52
	REFERÊNCIAS	55
	APÊNDICE A – MATERIAL SUPLEMENTAR	58

1 INTRODUÇÃO

Agentes patogênicos, como vírus e bactérias, ao se estabelecerem em um hospedeiro passam a utilizá-lo como fonte de recursos para a manutenção de sua própria existência. O dano causado ao hospedeiro nesse processo é denominado genericamente de *virulência*.

Como e por que os patógenos evoluem para níveis mais baixos ou mais altos de virulência é uma questão que tem merecido intensa pesquisa nas últimas décadas. Além do interesse teórico, Bull (1994) destaca que o desenvolvimento de uma teoria evolutiva dos patógenos tem grande potencial para contribuição no melhoramento da vida do ser humano. Entre as possíveis aplicações destacam-se o controle da virulência de cepas existentes, o combate ao surgimento de cepas altamente virulentas resistentes a medicamentos e o desenvolvimento de vacinas mais eficientes e seguras a partir de patógenos “vivos” atenuados.

As dificuldades em desenvolver uma teoria geral para a evolução dos patógenos começa com a própria definição de virulência. Não há um consenso entre os pesquisadores, o que tem resultado numa aparente discordância entre os resultados teóricos e empíricos (ALIZON et al., 2009).

Os modelos matemáticos para a disseminação de doenças infecciosas usualmente definem a virulência como o aumento na taxa de mortalidade do hospedeiro devido à doença e abordam a evolução dos patógenos acompanhando o desenvolvimento dos seus componentes epidemiológicos em função deste parâmetro. Durante uma infecção, entretanto, há altos nível de variação genética, geralmente gerada por mutação e recombinação. Desta forma, para se fazer predições mais precisas sobre a dinâmica epidemiológica de uma doença, é necessário que esses modelos incorporem a evolução dos patógenos como espécie.

Muitos modelos matemáticos tem surgido buscando fazer a conexão entre a dinâmica evolutiva dos patógenos dentro do hospedeiro e a dinâmica epidemiológica da disseminação da doença entre os hospedeiros. Day (2009) alerta que um dos obstáculos no desenvolvimento de uma teoria geral está na complexidade em descrever a ação do processo de seleção natural nesses dois níveis e que para ter qualquer progresso nesta tarefa é necessário fazer simplificações. Ele ilustra suas observações usando duas técnicas matemáticas: Teoria da Dinâmica Adaptativa a partir da aplicação da técnica de Análise de Invasão, e Teorias Econômicas a partir da aplicação da Equação Price. De forma semelhante, Boldin e Kisdi (2012), também com base na teoria da dinâmica adaptativa, propuseram um modelo epidemiológico geral para abordar as pressões da seleção natural em patógenos que podem adaptar o processo de transmissão por contato direto entre hospedeiros suscetíveis e infectados para transmissão ambiental

No cenário da análise de invasão o ponto de partida é escolher um modelo epidêmico base. Em seguida supõe-se que os patógenos podem ser classificados por suas componentes epidemiológicas e que elas variam ao longo da infecção. Cada cepa, portanto, possui um número reprodutivo básico R_0 , identificado como a aptidão do patógeno para manter-se como espécie. O objetivo é determinar a cepa, classificada pela(s) componente(s) mutante(s), que conduz ao maior R_0 .

Em seu trabalho, Day (2009) escolheu um modelo compartimental do tipo SI (Suscetíveis-Infeciosos) com população variável, e classificou o patógeno pelas taxas de transmissão e virulência (mortalidade induzida pela doença). Também foi feita a hipótese de que um hospedeiro pode abrigar uma única cepa, de forma que no caso de coinfeção, uma das cepas é instantaneamente eliminada. Com isso apenas dois tipos de patógenos circulam a cada momento e se busca saber se a cepa invasora irá substituir a residente, causando assim uma mudança evolutiva. Hipóteses semelhantes também foram consideradas em Boldin e Kisdi (2012) com base em um modelo SIR (Suscetíveis-Infeciosos-Removidos).

Nesta tese propomos um modelo epidemiológico compartimental, com base no modelo SIR básico utilizado por Anderson e May (1979), em que o patógeno é classificado por alguma característica de interesse, modelada como uma variável contínua $x \in [0, L]$ para algum $L > 0$. Diferentemente das ideias apresentadas acima, não supomos que tal característica seja uma componente epidemiológica do patógeno, mas admitimos que ela tenha influência em cada uma dessas componentes. Assim, as taxas de transmissão, recuperação e de mortalidade induzida pelo patógeno são substituídas por funções que dependem de x . Não atribuímos nenhuma forma específica para essas funções, apenas hipóteses genéricas básicas são admitidas a fim de que o modelo possa se manter matematicamente tratável. A característica x é passível de mutação, modelada como uma caminhada aleatória (OKUBO; LEVIN, 2002), o que nos leva a um modelo SIR com difusão. A mutação, no entanto, é suposta ocorrer no momento da transmissão, de forma que nem coinfeção nem superinfecção foram consideradas.

Após o estabelecimento do modelo, como aplicação, abordamos o problema da evolução da virulência sob a perspectiva da Teoria da Dinâmica Adaptativa. Como não impomos nenhuma forma funcional específica para as componentes epidemiológicas do patógeno, empregamos como técnica de otimização a Teoria do Controle Ótimo, especialmente o Princípio do Máximo de Pontryagin (LENHART; WORKMAN, 2007). As possíveis estratégias evolutivas são obtidas com base na Teoria Qualitativa das Equações Diferenciais Ordinárias.

Este trabalho se apresenta distribuído da seguinte forma:

- no capítulo 2 fazemos uma breve revisão da literatura sobre a evolução da virulência. O objetivo é estabelecer alguns conceitos e terminologias, especialmente as hipóteses de trade-off para a evolução dos patógenos, destacando a necessidade de se construir novos modelos matemáticos que possibilitem uma melhor integração entre a teoria e os resultados obtidos empiricamente. Tais tópicos serviram de motivação para o desenvolvimento deste trabalho.
- no capítulo 3 apresentamos a dedução do modelo. Uma vez que o processo de mutação é modelado como uma caminhada aleatória, o resultado é um sistema de equações SIR acoplado a uma equação diferencial parabólica com coeficientes variáveis e condições de fronteira de Neumann. Aqui algumas características básicas do modelo são estabelecidas.
- no quarto capítulo usamos nosso modelo para abordar a questão da evolução da virulência com base nas hipóteses da teoria da dinâmica adaptativa interpretadas como um problema de controle ótimo. Utilizando como ferramenta matemática básica o Princípio do Máximo de Pontryagin, as estratégias evolutivas ótimas do patógeno são obtidas e comparadas, em certa medida, com as hipótese de trade-off.
- finalizamos com um apêndice em que alguns resultados matemáticos da teoria qualitativa das equações diferenciais utilizados durante o texto são destacados para referência.

2 EVOLUÇÃO DA VIRULÊNCIA

Neste capítulo destacamos alguns aspectos sobre a teoria da evolução da virulência que motivaram o desenvolvimento do modelo SIR difusivo com caracterização de tipos que constitui o objetivo central desta tese. Há uma vasta literatura científica sobre o assunto detalhadamente revisada nos excelentes artigos (BULL, 1994; ALIZON et al., 2009; CRESSLER et al., 2016).

2.1 A hipótese da avirulência

Em muitas interações patógenos-hospedeiros tem sido proposto que o nível de virulência dos patógenos é influenciado pelo processo de seleção natural. Neste sentido, uma vez que o patógeno precisa do hospedeiro para sua reprodução e transmissão, sua melhor estratégia evolutiva parece ser causar cada vez menos dano ao seu hospedeiro. Essa era a hipótese dominante na maior parte do século 20, denominada de *hipótese da avirulência*, tida como consequência inevitável da evolução dos patógenos. Uma doença severa era tratada como um estado transitório de mal adaptação, cuja ocorrência era considerada má sorte (MAY; ANDERSON, 1983).

Aparentemente a hipótese da avirulência estava fundamentada na observação de que interações recentes entre patógeno e hospedeiro geralmente se apresentam de forma mais virulenta. A redução da virulência do vírus Myxoma em populações de coelhos na Austrália, a interação inofensiva do vírus SIV (imunodeficiência suína), suposta consequência da coevolução de milhares de anos entre o vírus e seu hospedeiro natural, bem como o surgimento da AIDS, uma doença fatal causada pela recente interação do vírus HIV (imunodeficiência humana) com os humanos, estão entre as evidências geralmente citadas que apoiam essa hipótese (NOWAK, 2006).

Apesar da ampla aceitação, alguns pesquisadores argumentavam que essas observações não eram suficientes para justificar a hipótese da avirulência, pois negligenciavam o fato de que doenças mais graves possuíam maiores chances de serem relatadas, o que não ocorria nas interações patógeno-hospedeiros brandas, fossem elas recentes ou não.

Observações posteriores deram conta de que relacionamentos mutualistas poderiam se tornar parasitários ao longo da infecção. Algumas doenças antigas como a malária, uma das doenças infecciosas causadora do maior número de mortes entre os humanos, continuavam muito virulentas. Segundo ALIZON et al. (2009), não havia relatos definitivos capazes de apoiarem que interações patógeno-hospedeiro antigas tendessem a se tornarem menos danosas. No final do século 20 a hipótese da avirulência começou a ser questionada.

2.2 As hipóteses de trade-off

Por volta dos anos 1960 e 1970 a criação de uma nova área do conhecimento, a *ecologia evolutiva*, marcou o surgimento de hipóteses alternativas à avirulência. A ideia central passou a ser a de que a intensidade do dano causado pelo patógeno ao seu hospedeiro dependia de processos epidemiológicos e evolutivos atuando em diferentes escalas biológicas. Tais processos poderiam conduzir o patógeno a se estabelecer em níveis moderados de virulência. Os trabalhos de Anderson e May (1982) e Ewald (1983) estão entre os primeiros relatos científicos de que os patógenos podem seguir caminhos evolutivos diversos da avirulência.

No contexto da teoria da evolução das espécies, o consenso era de que os patógenos precisavam ter sucesso tanto em interações ocorridas dentro dos hospedeiros quanto nas ocorridas entre os hospedeiros. Essas interações estariam sujeitas às pressões do processo de seleção natural. Patógenos com a habilidade de manipular as populações de suscetíveis a fim de aumentar a sua transmissão, por exemplo, deveriam ser favorecidos.

A habilidade de manipular a população de suscetíveis, no entanto, está intimamente ligada a capacidade do patógeno de prolongar sua permanência nos hospedeiros infectados, o que possivelmente significa aumentar sua taxa de reprodução. Por sua vez, aumentar a taxa de reprodução dentro do hospedeiro causa mais dano, o que provavelmente resulta na diminuição no tempo de infecção causada por uma possível morte prematura do hospedeiro. Essa argumentação intuitiva sugere que a virulência do patógeno deve evoluir de tal forma a equilibrar essas pressões conflitantes do processo de seleção natural, o que resulta nas chamadas *hipóteses de trade-off*.

De acordo com (ALIZON et al., 2009; CRESSLER et al., 2016), a primeira hipótese formulada diz respeito a existência de um possível trade-off entre a virulência do patógeno e a taxa na qual o hospedeiro infectado se recupera (ANDERSON; MAY, 1982; MAY; ANDERSON, 1983). Posteriormente também foi sugerido um possível trade-off entre a virulência e a taxa de transmissão do patógeno entre os hospedeiros suscetíveis e infectados (EWALD, 1983). Esses resultados foram obtidos a partir da utilização de um modelo epidemiológico compartimental básico do tipo Suscetíveis-Infectados-Recuperados (SIR). A hipótese básica é que o processo de seleção natural conduz o patógeno a maximizar sua aptidão para manter a espécie (*parasite fitness*), medida pelo *número reprodutivo básico* R_0 : o número de novas infecções causadas por um hospedeiro infectado durante seu período infeccioso, quando introduzido numa população formada exclusivamente de hospedeiros suscetíveis (HETHCOTE, 2000). Neste cenário a definição de virulência adotada corresponde ao incremento na taxa de mortalidade do hospedeiro devido a presença do patógeno.

No modelo utilizando por Anderson e May (1979), R_0 é dado matematicamente pela expressão

$$R_0 = \frac{\beta S}{\gamma + m + \mu}$$

onde β, γ, μ e m são constantes positivas que representam, respectivamente, a taxa de transmissão do patógeno por contato entre os hospedeiros suscetíveis e infectados (β); a taxa de recuperação dos hospedeiros infectados (γ); a taxa de mortalidade natural em cada compartimento (μ) e a taxa de mortalidade induzida pelo patógeno ao hospedeiro infectado (virulência) (m). A constante S representa a densidade dos hospedeiros suscetíveis.

Para maximizar R_0 patógenos com menor virulência ($m \rightarrow 0$) podem ser favorecidos, o que corresponde a hipótese da avirulência. Outra possibilidade seria favorecer os patógenos com menor taxa de recuperação ($\gamma \rightarrow 0$) ou àqueles com maior taxa de transmissão. No entanto isso exige que essas componentes epidemiológicas não estejam relacionadas. A teoria do trade-off parte do princípio de que há uma ligação entre essas componentes. Ela estabelece, por exemplo, que não é possível para o patógeno aumentar a taxa de transmissão sem diminuir o tempo de infecção $1/(\gamma + m + \mu)$.

2.2.1 Trade-off entre transmissão e virulência

Desde os anos de 1990 intensa pesquisa teórica tem sido desenvolvida buscando identificar a ocorrência de trade-off entre as componentes biológicas dos patógenos. Até então a hipótese mais amplamente aceita é a existência de um trade-off entre virulência e a taxa de transmissão do patógeno por contato direto (ALIZON et al., 2009).

A argumentação intuitiva é que para aumentar a probabilidade de transmissão, o patógeno aumenta a sua taxa de reprodução dentro do hospedeiro. Esse aumento consome mais recursos e causa um dano maior, imobilizando o hospedeiro ou, possivelmente, levando-o à morte. Dessa forma uma elevação na taxa de transmissão do patógeno resulta num aumento da virulência, mas, ao mesmo tempo, reduz a duração da permanência do patógeno dentro do hospedeiro.

Matematicamente esta hipótese é colocada supondo que a taxa de transmissão $\beta = \beta(m)$ é uma função crescente da virulência, o que corresponde a supor que esses dois componentes estão positivamente correlacionados (CRESSLER et al., 2016), de forma que a aptidão do patógeno para o modelo epidemiológico básico, escrita como função da virulência m , é dada por

$$R_0(m) = \frac{\beta(m) S}{\gamma + m + \mu}.$$

Neste cenário uma expressão usualmente utilizada para a taxa de transmissão é $\beta(m) = bm^s$, onde $b > 0$ e $s \geq 0$. O parâmetro s determina a forma funcional do relacionamento entre transmissão e virulência (FRANK, 1996).

2.2.2 Trade-off entre recuperação e virulência

Outro trade-off em potencial, inferido diretamente da fórmula para R_0 e da hipótese de que a seleção natural conduz a evolução do patógeno para maximizá-lo, ocorre entre a taxa de recuperação do hospedeiro e a virulência.

A argumentação intuitiva é que o patógeno precisa aumentar a sua taxa de reprodução para evitar que o sistema imunológico do hospedeiro o elimine. Como antes, o aumento na população de patógenos dentro do hospedeiro eleva o dano causado, aumentando assim a virulência do patógeno. Em contrapartida, isso reduz o tempo de infecção visto que diminui a possibilidade de recuperação do hospedeiro (ANDERSON; MAY, 1991; ANTIA; LEVIN; MAY, 1994).

Matematicamente esta hipótese é colocada supondo que a taxa de recuperação $\gamma = \gamma(m)$ é uma função decrescente da virulência, o que corresponde a supor que esses dois componentes estão negativamente correlacionados (CRESSLER et al., 2016), de forma que a aptidão do patógeno para o modelo epidemiológico básico, escrita como função da virulência m , é dada por

$$R_0(m) = \frac{\beta S}{\gamma(m) + m + \mu}.$$

Neste cenário uma expressão usualmente utilizada para a taxa de recuperação é $\gamma(m) = c/m^\tau$, onde $c > 0$ e $\tau \geq 0$. O parâmetro τ determina a forma do relacionamento funcional entre recuperação e virulência (FRANK, 1996).

2.3 Dificuldades com as hipóteses de trade-off

A simplicidade das hipóteses de trade-off tem sido a principal razão para sua ampla aceitação pela comunidade científica. Desenvolvida em grande parte a partir de argumentação verbal, ALIZON et al. (2009) destaca que ainda há pouca concordância entre os resultados teóricos e as evidências empíricas.

Entre as razões apontadas para esta aparente incompatibilidade está a própria definição de virulência, adotada na maioria dos estudos teóricos como sendo a taxa adicional de mortalidade imposta pelo patógeno ao hospedeiro infectado. Apesar desta definição ser adequada a muitas doenças e ter a vantagem de ser explicitamente representada nos modelos matemáticos, ela tem levado à muita controvérsia, sendo considerada excessivamente restritiva (BULL, 1994). Weiss (2002), em seu estudo sobre infecções virais, argumenta que para algumas interações patógeno-hospedeiro a resposta do sistema imunológico se manifesta de forma mais danosa do que a própria doença, sugerindo que a virulência não está necessariamente ligada a transmissão.

Do ponto de vista experimental, sejam por questões técnicas ou éticas, a noção de virulência tem sido geralmente associada a tipos que não são necessariamente letais

para o hospedeiro, como morbidade, esterilidade, perda de peso, etc., e não parece haver uma maneira segura de comparar os achados experimentais encontrados nesses casos com os obtidos nos estudos teóricos (CRESSLER et al., 2016). Em razão disso alguns pesquisadores defendem que as hipóteses de trade-off não devem ser utilizadas como uma teoria geral, sugerindo que cada interação patógeno-hospedeiro deve ser abordada de forma específica (ALIZON et al., 2009).

Apesar da dificuldade no que diz respeito a uma definição, Bull (1994) destaca que um modelo para a evolução da virulência pode ser definido antes mesmo que o conceito de virulência esteja completamente consolidado. Ele sugere que o modelo deve acompanhar apenas a evolução dos fenótipos do parasita que compõem a virulência e contribuem diretamente para a aptidão do patógeno.

Ainda mais enfático, Cressler et al. (2016) destaca que recai sobre os pesquisadores teóricos a necessidade de se produzirem modelos matemáticos mais adequados. Entre as alternativas é sugerido desenvolver uma teoria geral que melhor identifique e capture a influência das componentes envolvidas no processo de evolução da virulência.

Vários estudos recentes vem buscando construir modelos matemáticos que possibilitem uma melhor integração entre os resultados teóricos e os dados obtidos empiricamente. Boa parte destes estudos se fundamentam na chamada Teoria da Dinâmica Adaptativa, que assume que a melhor estratégia evolutiva para o patógeno se dá na perspectiva de maximização da sua taxa líquida de transmissão ou na maximização de seu número reprodutivo básico na presença dos tradeoffs (DIECKMANN, 2005). No entanto a existência de tais tradeoffs e a forma como eles ocorrem não é inteiramente entendida, sendo geralmente incluída de forma intuitiva, com base em argumentação verbal ou inferida a partir de dados experimentais (FRANK, 1996; DAY; ALIZON; MIDEO, 2011).

Outra preocupação tem sido permitir que os trade-offs surjam como resposta a utilização dos modelos ao invés de incluí-los a priori (DAY, 2001; ANDRÉ; FERDY; GODELLE, 2003; ALIZON; BAALLEN, 2005; SAMUEL ALIZON, 2008), como é comum na maioria dos estudos. Frank (1996), ao considerar a existência de trade-off entre virulência (m) e transmissão (β), sugere que a relação entre esses componentes tem a forma $\beta(m) = b \cdot m^s$, $b > 0$ e $s \geq 0$. No caso do trade-off entre virulência e recuperação do hospedeiro infectado (γ), é sugerido que a relação entre esses componentes tem a forma $\gamma(m) = c/m^\tau$, $c > 0$, $\tau \geq 0$. Outras formas para funções de trade-off tem sido consideradas.

No próximo capítulo propomos um modelo em que o patógeno é classificado por uma característica x de interesse passível de mutação. A ideia é que essa característica componha a virulência e tenha influência sob as componentes epidemiológicas do patógeno, como sugere Bull (1994).

3 FORMULAÇÃO DO MODELO

Neste capítulo apresentamos um modelo matemático para a disseminação de doenças comunicáveis em que o patógeno é identificado por alguma característica de interesse passível de mutação que pode, de alguma forma, influenciar a evolução de seus componentes biológicos e epidemiológicos.

Como ponto de partida consideramos o modelo epidemiológico básico SIR com dinâmica vital (ANDERSON; MAY, 1979). Neste modelo a população de hospedeiros é dividida em três compartimentos que não se interceptam:

- o compartimento dos suscetíveis, denotado por S , abriga a população de hospedeiros que ainda não foram infectados, mas podem contrair o patógeno;
- os infecciosos, agrupados no compartimento denotado por I , correspondem aos hospedeiros infectados que podem transmitir a doença.
- os hospedeiros infecciosos que adquiriram imunidade, se recuperando da infecção ou imunizados via vacinação, são agrupados na compartimento dos removidos, denotado por R .

As populações em cada um desses compartimentos variam com o tempo e são representadas pelas funções $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$, respectivamente.

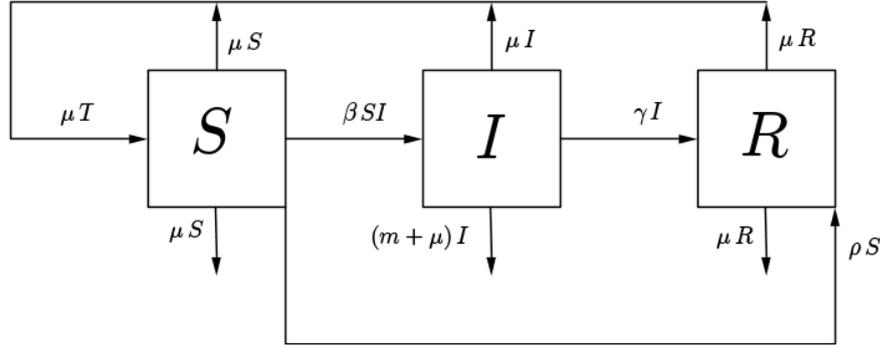
A dinâmica do sistema é matematicamente modelada pelo conjunto de equações diferenciais ordinárias ($\dot{\cdot} = \frac{d}{dt}$):

$$\begin{aligned}\dot{S}(t) &= -\beta S(t)I(t) - \mu S(t) - \rho S(t) + \mu T(t), \\ \dot{I}(t) &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) - mI(t) - \mu I(t), \\ \dot{R}(t) &= \gamma I(t) - \mu R(t) + \rho S(t),\end{aligned}\tag{3.1}$$

onde $T(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ representa a população total de hospedeiros no tempo t .

As constantes positivas β , ρ e γ representam as taxas de transição dos hospedeiros de um compartimento para outro, que ocorre de acordo com o diagrama de fluxo apresentado na Figura 1. Mais precisamente, β corresponde a taxa de transmissão do patógeno por contato entre os hospedeiros suscetíveis e infectados, ρ a taxa de imunização dos hospedeiros suscetíveis e γ a taxa de recuperação dos hospedeiros infectados. A constante positiva μ corresponde a taxa de recrutamento de novos hospedeiros suscetíveis, considerada igual a taxa de mortalidade natural em cada um dos compartimentos. Finalmente, a constante positiva m corresponde a taxa de mortalidade adicional acrescentada pelo patógeno ao

Figura 1 – Fluxo populacional de hospedeiros para o modelo SIR básico com dinâmica vital.



Fonte: Produzido pelo autor, adaptado de (MENA-LORCA; HETHCOTE, 1992). As constantes positivas β, μ, ρ, γ e m representam as taxas de transição da população de hospedeiros descritas no texto. A taxa de nascimento é suposta ser igual a taxa de mortalidade natural, representada por μ , de forma que $\mu T = \mu(S + I + R)$.

hospedeiro infectado. A Tabela 1 descreve resumidamente o significado de cada um dos parâmetros do sistema.

Tabela 1 – Parâmetros do modelo básico SIR com dinâmica vital.

Parâmetro	Descrição
β	taxa de transmissão do patógeno.
μ	taxa de natalidade e mortalidade naturais do hospedeiro.
γ	taxa de recuperação da doença.
m	taxa de mortalidade do hospedeiro induzida pela patógeno.
ρ	percentual de hospedeiros imunizados.

Fonte: Produzido pelo autor.

Na formulação do modelo as seguintes hipóteses foram consideradas:

- o patógeno é classificado por alguma característica de interesse representada por uma variável contínua $x \in [0, L]$ para algum $L > 0$ pré-fixado. Desta forma

$$v : \mathbb{R} \times [0, L] \rightarrow \mathbb{R}, (t, x) \mapsto v(t, x),$$

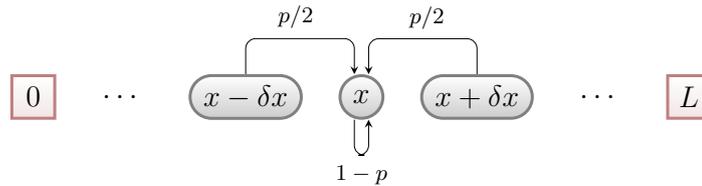
corresponde a densidade dos hospedeiros infectados com patógeno de tipo x no tempo t . Assim, fixado $\delta x > 0$, $[v(t, x + \delta x) - v(t, x)] \delta x$ representa o número total de infectados com patógeno de tipo entre x e $x + \delta x$. Com isso, o número total de infectados (com patógeno de qualquer tipo) no tempo $t \geq 0$ é dado pela integral

$$I(t) = \int_0^L v(t, x) dx. \tag{3.2}$$

- a função $v(t, x)$ é analítica e não negativa em $\mathbb{R} \times [0, L]$;

- a característica x pode sofrer mutação apenas no momento da transmissão, de forma que não consideramos coinfeccção nem superinfecção;
- o processo de mutação foi modelado como uma *caminhada aleatória*, assim um hospedeiro originalmente infectado com um patógeno de tipo x pode transmitir uma das três variantes: o mutante $x - \delta x$, o próprio tipo x , ou ainda o mutante $x + \delta x$;
- denotamos por $p \in [0, 1]$ a probabilidade de ocorrer mutação na característica x do patógeno no momento da transmissão. Um hospedeiro infectado com tipo x transmite as variantes $x - \delta x$ ou $x + \delta x$ com probabilidade $p/2$ ou o próprio tipo x com probabilidade $1 - p$ (ver Figura 2);
- no nível da comunidade diferentes valores de x são caracterizados por uma função taxa de transmissão $\beta(x)$, uma função taxa de recuperação $\gamma(x)$ e uma função taxa de mortalidade induzida pelo patógeno $m(x)$. Essas funções caracterizam a ação do tipo x no que se refere a ecologia do patógeno.
- a função $\beta(x)$ é analítica e positiva em $[0, L]$. As funções $\gamma(x)$ e $m(x)$ são não negativas e integráveis em $[0, L]$.
- a imunização é eficiente para todos os tipos de patógenos sendo realizada a uma taxa constante ρ da população de suscetíveis.

Figura 2 – Modelagem da mutação do tipo x como uma caminhada aleatória.



Fonte: produzido pelo autor. Os infectados com tipo x podem surgir como mutação dos tipos $x - \delta x$ ou $x + \delta x$, com probabilidade $p/2$, ou ainda do próprio tipo x com probabilidade $1 - p$.

Para obtermos as equações do modelo inicialmente analisamos a dinâmica de $v(t, x)$ ao longo do tempo sem considerar dinâmica vital. Fixado $h > 0$ determinamos $v(t + h, x)$: a densidade dos hospedeiros infectados com o patógeno de tipo x no tempo $t + h$.

Indivíduos recém infectados com o patógeno tipo x podem surgir daqueles infectados com o tipo $x - \delta x$, dos infectados com o próprio tipo x , ou ainda dos infectados com o tipo $x + \delta x$, observadas as devidas probabilidades de mutação e taxas de transmissão, num

processo de *caminhada aleatória*, como ilustrado na Figura 2. Desta forma temos

$$\begin{aligned}
v(t+h, x) &= v(t, x) && \text{(infectados com tipo } x \text{ no tempo } t) \\
&+ \frac{p}{2}h\beta(x-\delta x)v(t, x-\delta x)S(t) && \text{(infectados a partir do tipo } x-\delta x) \\
&+ (1-p)h\beta(x)v(t, x)S(t) && \text{(infectados a partir do tipo } x) \\
&+ \frac{p}{2}h\beta(x+\delta x)v(t, x+\delta x)S(t) && \text{(infectados a partir do tipo } x+\delta x).
\end{aligned}$$

Reagrupando os termos obtemos

$$\begin{aligned}
v(t+h, x) &= v(t, x) + S(t)\beta(x)v(t, x)h + \\
&\frac{hp}{2}S(t)[\beta(x-\delta x)v(t, x-\delta x) - 2\beta(x)v(t, x) + \beta(x+\delta x)v(t, x+\delta x)]. \tag{3.3}
\end{aligned}$$

Por hipótese, $v(t, x)$ e $\beta(x)$ são analíticas assim, do desenvolvimento em série de Taylor de $\beta(x)v(t, x)$, segue que

$$\begin{aligned}
&\beta(x-\delta x)v(t, x-\delta x) - 2\beta(x)v(t, x) + \beta(x+\delta x)v(t, x+\delta x) = \\
&\frac{\partial^2}{\partial x^2}(\beta(x)v(t, x))(\delta x)^2 + \frac{\partial^4}{\partial x^4}(\beta(x)v(t, x))\frac{2(\delta x)^4}{4!} + \frac{\partial^6}{\partial x^6}(\beta(x)v(t, x))\frac{2(\delta x)^6}{6!} + \dots
\end{aligned}$$

Para $\delta x > 0$ suficientemente pequeno a equação (3.3) pode ser aproximada por

$$v(t+h, x) = v(t, x) + hS(t)\beta(x)v(t, x) + \frac{hp(\delta x)^2}{2}S(t)\frac{\partial^2}{\partial x^2}(\beta(x)v(t, x)).$$

Incluindo dinâmica vital, no limite ($h \rightarrow 0$) a variação temporal de $v(t, x)$ pode ser aproximada pela equação diferencial parcial

$$v_t(t, x) = DS(t)\frac{\partial^2}{\partial x^2}(\beta(x)v(t, x)) + [S(t)\beta(x) - (\gamma(x) + m(x) + \mu)]v(t, x), \tag{3.4}$$

onde $D = \frac{p(\delta x)^2}{2}$.

Incluindo as equações para a dinâmica de $S(t)$ e $R(t)$ correspondentes àquelas do modelo (3.1) obtemos o sistema

$$\begin{aligned}
\dot{S}(t) &= -S(t)\int_0^L \beta(x)v(t, x) dx - \mu S(t) - \rho S(t) + \mu T(t), \\
v_t(t, x) &= DS(t)\frac{\partial^2}{\partial x^2}(\beta(x)v(t, x)) + [S(t)\beta(x) - (\gamma(x) + m(x) + \mu)]v(t, x), \tag{3.5} \\
\dot{R}(t) &= \int_0^L \gamma(x)v(t, x) dx - \mu R(t) + \rho S(t),
\end{aligned}$$

onde $T(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ representa a população total no tempo $t > 0$.

As condições de fronteira de Neumann

$$\left. \frac{\partial}{\partial x} (\beta(x)v(t,x)) \right|_{x=0} = 0 \quad \text{e} \quad \left. \frac{\partial}{\partial x} (\beta(x)v(t,x)) \right|_{x=L} = 0 \quad (3.6)$$

se impõem naturalmente, significando biologicamente que não há mutação da característica x além dos limites mínimo $x = 0$ e máximo $x = L$, respectivamente.

Complementamos a dedução do modelo acrescentando as condições iniciais

$$S(0) > 0, \quad v(0, x) = v_0(x) \geq 0 \text{ para } x \in [0, L], \quad R(0) \geq 0; \quad (3.7)$$

de forma que as equações (3.5)–(3.7) determinam o nosso modelo SIR difusivo com caracterização de tipos.

Teorema 1. *Seja $(S(t), v(t, x), R(t))$ uma solução para o sistema (3.5) com condições de fronteira (3.6) e condições iniciais (3.7). Se $I(t) = \int_0^L v(t, x) dx$, então $(S(t), I(t), R(t))$ é uma solução do sistema*

$$\begin{aligned} \dot{S}(t) &= -S(t) \int_0^L \beta(x)v(t, x) dx - \mu S(t) - \rho S(t) + \mu T(t), \\ \dot{I}(t) &= S(t) \int_0^L \beta(x)v(t, x) dx - \int_0^L (\gamma(x) + m(x) + \mu)v(t, x) dx, \\ \dot{R}(t) &= \int_0^L \gamma(x)v(t, x) dx - \mu R(t) + \rho S(t). \end{aligned} \quad (3.8)$$

com condições iniciais $(S(0), I(0), R(0))$, onde $I(0) = \int_0^L v_0(x) dx$ e $(S(0), v_0(x), R(0))$ são as condições iniciais (3.7) do sistema (3.5). Além disso, se $\beta(x) = \beta$, $\gamma(x) = \gamma$ e $m(x) = m$ são constantes, recuperamos o sistema (3.1).

Demonstração. Integrando a equação (3.4) com respeito a x , segue de (3.2) e das condições de contorno (3.6) que

$$\begin{aligned} \dot{I}(t) &= DS(t) \left[\left. \frac{\partial}{\partial x} (\beta(x)v(t,x)) \right|_{x=L} - \left. \frac{\partial}{\partial x} (\beta(x)v(t,x)) \right|_{x=0} \right] \\ &\quad + S(t) \int_0^L \beta(x)v(t, x) dx - \int_0^L (\gamma(x) + m(x) + \mu)v(t, x) dx \\ &= S(t) \int_0^L \beta(x)v(t, x) dx - \int_0^L (\gamma(x) + m(x) + \mu)v(t, x) dx. \end{aligned}$$

Se $\beta(x) = \beta$, $\gamma(x) = \gamma$ e $m(x) = m$, integração direta das equações (3.8) resulta no sistema (3.1). \square

Observação 2. O teorema acima mostra que o nosso modelo corresponde a uma extensão do modelo SIR básico com dinâmica vital e população total variável analisado por Mena-Lorca e Hethcote (1992).

3.1 Análise básica do modelo

O modelo SIR difusivo com caracterização de tipos que apresentamos nas equações (3.5)–(3.7) está acoplado a uma equação diferencial parcial parabólica com coeficientes variáveis, de forma que sua análise matemática é consideravelmente mais difícil.

Segue diretamente do teorema de existência e unicidade para equações diferenciais ordinárias que se $v(t, x)$ é identicamente nula, então o sistema admite solução única para cada condição inicial $(S(0), 0, R(0))$ fixada, porém tais soluções não tem interesse biológico. Até o momento não obtivemos nenhum resultado sobre existência, unicidade e convergência das soluções para o caso geral. Assumiremos esses fatos de agora em diante.

3.1.1 Positividade e limitação das soluções

Devido ao interesse biológico buscamos soluções do sistema no primeiro octante do espaço- (S, I, R) . Se existe $t_0 > 0$ tal que $S(t_0) = I(t_0) = R(t_0) = 0$, então o sistema se encontra na origem $(0, 0, 0)$, um ponto de equilíbrio – $(S'(t_0), I'(t_0), R'(t_0)) = (0, 0, 0)$ – que corresponde a extinção da população, logo não há nada a considerar. De agora em diante supomos que o sistema não se extingue.

Teorema 3. *Para cada condição inicial (3.7) o octante $(S, v, R) \geq 0 \subset \mathbb{R}^3$ é positivamente invariante pelo fluxo de (3.5).*

Demonstração. Seja $(S(t), v(t, x), R(t))$ a solução correspondente a uma condição inicial fixada. Suponhamos que esta solução deixa o octante positivo pelo plano $S = 0$, então existe $t_0 > 0$ tal que $S(t_0) = 0$ com $R(t_0) > 0$ ou $v(t_0, x) > 0$ para $x \in [0, L]$. Assim $T(t_0) > 0$, e segue da primeira equação de (3.5) que $S'(t_0) = \mu T(t_0) > 0$, contradição. Desta forma $S(t) > 0$ para $t \geq 0$.

Seja $t_0 > 0$ o primeiro instante de tempo em que $v(t_0, x_0) = 0$ para algum $x_0 \in [0, L]$. Assim x_0 é um ponto de mínimo para $v(t_0, x)$ e como $\beta(x) > 0$ para $x \in [0, L]$, x_0 também é ponto de mínimo para $\beta(x)v(t_0, x)$. Com isso $\frac{\partial^2}{\partial x^2}(\beta(x_0)v(t_0, x_0)) > 0$ e, da segunda equação de (3.5) segue que

$$v_t(t_0, x_0) = DS(t_0) \frac{\partial^2}{\partial x^2}(\beta(x_0)v(t_0, x_0)) > 0,$$

logo $v(t, x) > 0$ para todo $(t, x) \in \mathbb{R}_+ \times [0, L]$.

Finalmente, se $R(t_0) = 0$ para algum $t_0 > 0$, então segue da terceira equação de (3.5) e das hipóteses sobre $\gamma(x)$ e $v(t, x)$ que $\dot{R}(t_0) \geq 0$. Desta forma $R(t) \geq 0$ para $t \geq 0$. \square

O comportamento das soluções do sistema (3.5)–(3.7) se estende naturalmente para o sistema (3.8), como mostra o próximo resultado:

Corolário 4. Para cada condição inicial (3.7) o octante $(S, I, R) \geq 0 \subset \mathbb{R}^3$ é positivamente invariante pelo fluxo do sistema (3.8). Além disso, a solução $(S(t), I(t), R(t))$ é limitada.

Demonstração. A invariância do octante $(S, I, R) \geq 0 \subset \mathbb{R}^3$ segue diretamente do teorema anterior. Desde que $T(t) = S(t) + I(t) + R(t)$, $T(t) > 0$ para $t \geq 0$, somando as equações do sistema (3.8) obtemos

$$\dot{T}(t) = - \int_0^L m(x)v(t, x) dx < 0,$$

logo existe $T^* \geq 0$ tal que $\lim_{t \rightarrow \infty} T(t) = T^*$. Da expressão de $T(t)$ segue que a solução correspondente a cada condição inicial em $(S, I, R) \geq 0$ é limitada. \square

Se o limite $\lim_{t \rightarrow \infty} T(t) = T^*$ for nulo, então o sistema tenderá para a extinção. Desta forma, fixada as condições iniciais (3.7), assumimos que $T^* > 0$ e passamos a considerar o sistema

$$\begin{aligned} \dot{S}(t) &= -S(t) \int_0^L \beta(x)v(t, x) dx - \mu S(t) - \rho S(t) + \mu T^*, \\ \dot{I}(t) &= S(t) \int_0^L \beta(x)v(t, x) dx - \int_0^L (\gamma(x) + m(x) + \mu)v(t, x) dx, \\ \dot{R}(t) &= \int_0^L \gamma(x)v(t, x) dx - \mu R(t) + \rho S(t), \\ v_t(t, x) &= DS(t) \frac{\partial^2}{\partial x^2} (\beta(x)v(t, x)) + [S(t)\beta(x) - (\gamma(x) + m(x) + \mu)]v(t, x), \end{aligned} \tag{3.9}$$

acrescido das condições de fronteira (3.6), onde $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ representa a população total no tempo $t \geq 0$ para este sistema.

Lema 5. Dadas condições iniciais (3.7), seja $\lim_{t \rightarrow \infty} T(t) = T^* > 0$ o limite da população do sistema dinâmico descrito pelas equações (3.5). Se $N(0)$ é a população inicial correspondente para o do sistema (3.9), então $N(0) > T^*$.

Demonstração. Como as condições iniciais são as mesmas, temos que $N(0) = T(0)$. Na demonstração do Corolário 4 vimos que

$$\dot{T}(t) = - \int_0^L m(x)v(t, x) dx < 0,$$

assim $T(t)$ é uma função decrescente, logo $T(0) = N(0) > T^*$. \square

Teorema 6. *O octante $(S, I, R) \geq 0 \subset \mathbb{R}^3$ é positivamente invariante pelo fluxo do sistema (3.9) acrescido das condições iniciais (3.7). Além disso, a solução correspondente $(S(t), I(t), R(t))$ é limitada e $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = T^*$.*

Demonstração. Se $S(t) = 0$, segue da primeira equação de (3.9) que $\dot{S}(t) = \mu T^* > 0$, assim $S(t) > 0$ para $t \geq 0$. Do Teorema 3 segue que $v(t, x) > 0$ para $t \geq 0$ e $x \in [0, L]$, assim $I(t) > 0$ para $t \geq 0$. Se $R(t) = 0$, segue da terceira equação de (3.9) que $\dot{R}(t) \geq 0$. Com isso $(S, I, R) \geq 0 \subset \mathbb{R}^3$ é positivamente invariante.

Somando as primeiras três equações do sistema (3.9) obtemos

$$\dot{N}(t) = \mu T^* - \mu N - \int_0^L m(x)v(t, x) dx \leq \mu T^* - \mu N,$$

assim, usando o lema 5, segue que

$$N(t) \leq T^* + (N(0) - T^*)e^{-\mu t} \leq N(0), \text{ para todo } t \geq 0.$$

Como $(S, I, R) \geq 0 \subset \mathbb{R}^3$ é positivamente invariante, segue que $0 \leq S(t), I(t), R(t) \leq N(0)$ para $t \geq 0$. Além disso, a relação acima mostra que

$$0 \leq |N(t) - T^*| \leq |N(0) - T^*|e^{-\mu t} \Rightarrow |N(t) - T^*| \rightarrow 0.$$

□

Admitindo que o modelo (3.9) como condições de fronteira (3.6) e condições iniciais (3.7) é biologicamente significativo, no próximo capítulo revisitamos o problema da evolução dos patógenos como aplicação do nosso modelo.

4 VIRULÊNCIA VIA TEORIA DO CONTROLE ÓTIMO

A mudança evolutiva das doenças infecciosas é geralmente abordada a partir de técnicas da Teoria da Dinâmica Adaptativa. No caso mais simples, onde coinfeção e superinfecção não são consideradas, uma cepa residente do patógeno, que se encontra em seu estado de equilíbrio, é confrontada com uma cepa mutante invasora. A questão básica é determinar se há condições que permitam que o patógeno evolua como resultado da substituição da cepa residente pela mutante (DIEKMANN, 2002).

Em geral as cepas do patógeno são qualificadas pelo seu nível de virulência, definida como a taxa de mortalidade do hospedeiro induzida pelo patógeno; representada neste trabalho pela constante positiva m no modelo SIR básico com dinâmica vital (3.1). O sucesso da cepa mutante em substituir a cepa residente é determinado a partir do chamado *expoente de invasão* $s(m_r, m_i)$, que quantifica a capacidade de invasão em função da virulência m_i da cepa invasora contra a virulência m_r da cepa residente em seu estado de equilíbrio endêmico. No cenário em que o espaço de mutação é unidimensional, esse critério pode ser posto em função do número reprodutivo básico $R_0(m)$ de cada cepa, de forma que uma invasão tem sucesso se, e somente se, $R_0(m_i) > R_0(m_r)$ (BOLDIN, 2009). Desta forma, a evolução do patógeno é vista como uma série de substituições de tipos na direção de máximos locais de $R_0(m)$ (PUGLIESE, 2000).

Em resumo, as estratégias evolutivas do patógeno ocorrem na perspectiva de maximização do seu número reprodutivo básico, interpretado como a aptidão do patógeno para se preservar como espécie (*parasite fitness*), o que nos remete a um problema de otimização.

Neste capítulo usamos o modelo SIR difusivo com caracterização de tipos que construímos para abordar novamente a questão da evolução da virulência. A ideia é determinar o número reprodutivo básico $R_0(x)$ de cada tipo $x \in [0, L]$ e interpretar a estratégia de maximização de $R_0(x)$ como um problema de controle ótimo, maximizando um funcional, denominado de aptidão total do patógeno, definido adequadamente. Após estabelecermos o problema, utilizamos o Princípio do Máximo de Pontryagin para caracterizar o controle ótimo como solução de um problema de valor de contorno de dois pontos. As soluções desse problema são interpretadas como soluções de um sistema não linear conservativo, de forma que suas propriedades são obtidas a partir da utilização de técnicas da teoria qualitativa das equações diferenciais ordinárias. Dentre os possíveis controles ótimos obtidos, identificamos àqueles que conduzem a maximização da aptidão total do patógeno e fazemos uma interpretação no contexto da evolução da virulência. Exemplos são calculados numericamente e apresentados graficamente.

4.1 Problemas de controle ótimo

A Teoria do Controle Ótimo é uma técnica de otimização matemática que tem se desenvolvido rapidamente desde os anos de 1950 com os trabalhos de Pontryagin e seus colaboradores, se estabelecendo desde então como uma importante área da matemática aplicada (ANIȚA; ARNĂUTU; CAPASSO, 2010). De acordo com Ledzewicz e Schättler (2011), sua aplicação a problemas em biomedicina é de longa data, especialmente no que se refere ao desenvolvimento de estratégias eficientes para o tratamento quimioterápico contra o câncer.

Com a ampla utilização de modelos matemáticos em epidemiologia, esta ferramenta tem sido frequentemente utilizada na comparação, planejamento, implementação, avaliação e otimização de vários programas de detecção, prevenção e terapias, visando estabelecer um melhor gerenciamento dos recursos utilizados no combate às doenças infecciosas. Em Sharomi e Malik (2017) encontramos uma recente revisão da literatura mostrando a aplicação da teoria do controle ótimo em conjunto com vários modelos epidemiológicos para HIV, tuberculose, malária e outras doenças.

Em linhas gerais, um problema de controle ótimo consiste em incorporar variáveis de controle aos estados de um sistema dinâmico a fim de atingir um determinado objetivo interpretado matematicamente como a otimização (maximização ou minimização) de um funcional construído adequadamente. Usualmente esse funcional é representado pela integral de uma função das variáveis de estado e das variáveis controle. O sistema pode estar matematicamente modelado como um conjunto de equações diferenciais ordinárias, equações diferenciais parciais, equações discretas, equações diferenciais estocásticas, equações integro-diferenciais ou mesmo combinações de sistemas discretos e contínuos (NEILAN; LENHART, 2010).

Existem várias maneiras de se formular um problema de controle ótimo. Nesta tese utilizamos a seguinte formulação com base em um sistema de equações diferenciais ordinárias (ANIȚA; ARNĂUTU; CAPASSO, 2010):

Definição 7. Um *problema de controle ótimo* (PCO) consiste em maximizar

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(y^u, u) &= \int_0^L f(x, y^u(x), u(x)) dx, \\ \text{sujeito a:} & \\ y'(x) &= g(x, y^u(x), u(x)), \quad x > 0, \\ y(0) &= y_0, \end{aligned} \tag{4.1}$$

onde $L > 0$, $u \in \mathcal{A} \subset L^2(0, L; \mathbb{R}^m)$, $y^u(x)$ é a solução correspondente do problema de valor inicial, $f : [0, L] \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}$ e $g : [0, L] \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$ são funções continuamente diferenciáveis por partes com respeito a todos os seus argumentos.

As seguintes observações e terminologias são utilizadas:

- as funções $u = u(x)$ são as *variáveis de controle* a serem escolhidas em um subconjunto \mathcal{A} do *conjunto de controles admissíveis* $L^2(0, L; \mathbb{R}^m)$;
- as funções $y = y(x)$ representam os *estados* do sistema cuja dinâmica, que está sob a influência do controle u (dinâmica controlada), é descrita pelo problema de valor inicial em (4.1), denominado de *equações de estado* do sistema;
- as condições impostas sobre f e g garantem que, uma vez fixado u , as equações de estado possuem solução única;
- a função

$$L^2(0, L; \mathbb{R}^m) \ni u \mapsto \Phi(u) = \mathcal{L}(y^u, u) = \int_0^L f(x, y^u(x), u(x)) dx, \quad (4.2)$$

é denominada *funcional objetivo* do problema de controle.

- uma *solução ótima* para o PCO acima consiste em um par $(u^*(x), y^{u^*}(x))$ que maximiza o funcional objetivo; isto é,

$$\Phi(u^*) = \mathcal{L}(y^{u^*}, u^*) \geq \mathcal{L}(y^u, u) = \Phi(u),$$

para todo $u \in \mathcal{A}$ e toda solução correspondente y^u das equações de estado.

Observação 8. Uma formulação equivalente para um problema de minimização pode ser obtida notando-se que

$$\min_{u \in \mathcal{A}} \Phi(u) = - \max_{u \in \mathcal{A}} (-\Phi(u)).$$

4.1.1 O Princípio do Máximo de Pontryagin

A técnica usualmente empregada na resolução de problemas de controle ótimo consiste em verificar um conjunto de condições necessárias que a solução ótima $(u^*(x), y^{u^*}(x))$ precisa satisfazer. Tais condições são estabelecidas pelo Princípio do Máximo de Pontryagin, que essencialmente converte o PCO original em um problema de otimização de uma função associada denominada Função Hamiltoniana.

Definição 9. Ao PCO (4.1) está associada a função $H : [0, L] \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}$

$$H(x, y(x), u(x), p(x)) = f(x, y(x), u(x)) + \sum_{i=1}^n p_i(x) g_i(x, y(x), u(x)), \quad (4.3)$$

chamada de *Hamiltoniana* do PCO. Além disso, as funções $p_i : [0, L] \rightarrow \mathbb{R}$ são funções diferenciáveis por partes a serem determinadas, denominadas *variáveis adjuntas* do PCO.

O Princípio do Máximo de Pontryagin estabelece as chamadas *condições necessárias de primeira ordem* que a solução ótima $(u^*(x), y^{u^*}(x))$ precisa satisfazer:

Teorema 10 (Princípio do Máximo de Pontryagin). *Se $(u^*(x), y^{u^*}(x))$ é uma solução ótima para o PCO (4.1), então existe uma variável adjunta diferenciável por partes $p : [0, L] \rightarrow \mathbb{R}^n$ tal que para cada $x \in [0, L]$*

$$H(x, y^{u^*}(x), u(x), p(x)) \leq H(x, y^{u^*}(x), u^*(x), p(x)),$$

para todos os controles $u \in \mathcal{A}$, onde H é a função Hamiltoniana definida em (4.3). Além disso, $p = p(x)$ satisfaz as equação adjuntas

$$p' = -\frac{\partial H(x, y, u, p)}{\partial y} \quad (4.4)$$

juntamente com a condição de transversalidade

$$p(L) = 0. \quad (4.5)$$

Neste caso, para cada $x \in [0, L]$, u^* maximiza a função $H(x, y^{u^*}, u, p)$; isto é, a condição de maximalidade

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0 \Rightarrow f_u + \sum_{i=1}^n p_i g_{i_u} = 0. \quad (4.6)$$

é satisfeita em $u = u^*$.

Demonstração. A demonstração deste teorema pode ser encontrada em (CLARKE, 1990; LENHART; WORKMAN, 2007). \square

Observação 11. Quando uma variável de estado possui, além da condição inicial $y_i(0) = y_{i0}$ determinada pela equações (4.1) uma outra condição de contorno pré-estabelecida, digamos uma condição terminal $y_i(L) = y_{i1}$, então sua correspondente variável adjunta $p_i(x)$ não admite condição de transversalidade (NEILAN; LENHART, 2010).

4.2 Maximização da aptidão do patógeno

Ao explorarem as relações evolutivas entre os parâmetros epidemiológicos dos patógenos, Anderson e May (1979), com base num modelo epidemiológico padrão do tipo (3.1), estabeleceram como medida da aptidão do patógeno (*parasite fitness*) o seu número reprodutivo básico

$$R_0 = \frac{\beta S}{\gamma + m + \mu}, \quad (4.7)$$

onde os parâmetros β, γ, m, μ são àqueles estabelecidos na Tabela 1 e S representa a população de hospedeiros suscetíveis. Desde então, os estudos sobre a evolução da virulência partem da hipótese básica de que o processo de seleção natural conduz o patógeno, como espécie, para maximizar sua aptidão.

A expressão de R_0 dada acima sugere que o patógeno pode elevar sua aptidão aumentando a taxa de transmissão (β) ou diminuindo a taxa de recuperação (γ) e/ou a taxa de mortalidade induzida pelo patógeno (m).

A teoria do trade-off, no entanto, tem como base a hipótese de que os parâmetros epidemiológicos dos patógenos não são independentes, de forma que não há como um patógeno aumentar a taxa de transmissão sem reduzir o tempo de infecção $(\gamma + m + \mu)^{-1}$, e vice e versa.

Como dissemos anteriormente, as hipóteses de trade-off mais amplamente aceitas partem do pressuposto de que as taxas de transmissão do patógeno e de recuperação do hospedeiro infectado estão relacionadas, de alguma forma, com a taxa de mortalidade induzida pela doença, denominada neste contexto de virulência do patógeno. De acordo com a Teoria da Dinâmica Adaptativa, a evolução da virulência ocorre no sentido de maximizar o número reprodutivo básico, que para o modelo (3.1), é dado por

$$R_0(m) = \frac{\beta(m)S}{\gamma(m) + m + \mu}, \quad (4.8)$$

agora expresso como função da virulência (FRANK, 1996). Assim a evolução dos patógenos se dá a partir de estados estacionários, em “saltos adaptativos” na direção de máximos locais de $R_0(m)$ (DIECKMANN, 2005). Isso nos leva a considerar os estados estacionários do nosso modelo.

4.2.1 A equação estacionária

Seja $(S^*, v(x), R^*)$ uma solução de equilíbrio de (3.9). Desde que $S^* > 0$, a equação (3.4) para a dinâmica de $v(t, x)$ indica que uma distribuição estacionária $v(x)$ precisa satisfazer a equação

$$\frac{d^2}{dx^2}(\beta(x)v(x)) = \frac{1}{D} \left[\frac{\gamma(x) + m(x) + \mu}{S^* \beta(x)} - 1 \right] \beta(x)v(x),$$

onde

$$S^* = \frac{\mu T^*}{\int_0^T \beta(x)v(x) dx + \mu + \rho}.$$

Fazendo

$$y(x) = \beta(x)v(x), \quad (4.9)$$

$$R_0(x) = \frac{\beta(x)S^*}{\gamma(x) + m(x) + \mu}, \quad (4.10)$$

$$u(x) = \frac{1}{R_0(x)} - 1, \quad (4.11)$$

obtemos o problema de valor de contorno com condições de fronteira de Neumann

$$\frac{d^2y(x)}{dx^2} = \frac{1}{D}u(x)y(x), \quad x \in (0, L),$$

$$\left. \frac{dy}{dx} \right|_{x=0} = 0 \quad \text{e} \quad \left. \frac{dy}{dx} \right|_{x=L} = 0.$$

A mudança de variável $s = \frac{1}{\sqrt{D}}x$ resulta na equação

$$\frac{d^2y(s)}{ds^2} = u(s)y(s), \quad s \in \left(0, \frac{L}{\sqrt{D}}\right),$$

$$\left. \frac{dy}{ds} \right|_{s=0} = 0 \quad \text{e} \quad \left. \frac{dy}{ds} \right|_{s=\frac{L}{\sqrt{D}}} = 0.$$

Como L é arbitrário podemos escrever, por abuso de notação, a *equação estacionária*

$$\frac{d^2y(x)}{dx^2} = u(x)y(x), \quad x \in (0, L), \tag{4.12}$$

$$\left. \frac{dy}{dx} \right|_{x=0} = 0 \quad \text{e} \quad \left. \frac{dy}{dx} \right|_{x=L} = 0.$$

As substituições $y_1(x) = y(x)$ e $y_2(x) = y'(x)$ resultam no problema de valor inicial

$$\begin{aligned} y_1' &= y_2, & x \in (0, L) \\ y_2' &= u y_1, \\ y_2(0) &= 0, \\ y_2(L) &= 0, \end{aligned} \tag{4.13}$$

que pode ser interpretado como as equações de estado de um sistema dinâmico sob a influência de um controle $u = u(x)$.

4.2.2 A aptidão total do patógeno

As expressões para R_0 no modelo SIR básico (3.1) dada em (4.7), assim como a expressão para $R_0(m)$ no contexto das hipóteses de trade-off dada em (4.8) implicam, de maneira natural, que a expressão

$$R_0(x) = \frac{\beta(x)S^*}{\gamma(x) + m(x) + \mu},$$

em (4.10) corresponde ao número reprodutivo básico do patógeno de tipo x . Tal expressão pode ser obtida diretamente das equações (3.5) do nosso modelo utilizando-se, por exemplo, a técnica da Matriz da Próxima Geração a partir da equação (3.4) para a dinâmica de $v(t, x)$ (MARTCHEVA, 2015).

No contexto da evolução da virulência, $R_0(x)$ representa a *aptidão do patógeno de tipo x* , o que sugere definir a integral

$$\int_0^L R_0(x) dx \quad (4.14)$$

como sendo a *aptidão total do patógeno*.

4.2.3 Um problema de controle ótimo para a evolução da virulência

Na nossa abordagem olhamos a virulência (a taxa de mortalidade do hospedeiro induzida pelo patógeno), bem como as taxas de transmissão e recuperação da doença, como função de uma característica $x \in [0, L]$. A aptidão do patógeno com tipo x é dada pelo seu número reprodutivo básico $R_0(x)$.

As equações (4.10) e (4.11) relacionam $R_0(x)$ com $u(x)$ a partir da expressão

$$u(x) = \frac{1}{R_0(x)} - 1,$$

o que implica

$$R_0(x) = \frac{1}{u(x) + 1}. \quad (4.15)$$

Dessa forma, uma maneira de abordar a evolução da virulência sob a influência da característica x , levando-se em conta as hipóteses da dinâmica adaptativa, seria construir um funcional objetivo $\Phi(u) = \mathcal{L}(y^u, u)$ (ver (4.2)) que, juntamente com as equações de estado (4.13), determinem um problema de controle ótimo cuja solução permita maximizar a *aptidão total do patógeno* definida em (4.14).

Por questão de conveniência matemática, e considerando a Observação 8, abordamos o problema da evolução da virulência dos patógenos a partir do seguinte problema de controle ótimo:

Definição 12. O problema de *maximização da aptidão total do patógeno* consiste em maximizar

$$\mathcal{L}(y^u, u) = -\frac{1}{2} \int_0^L (u(x) + 1)^2 dx,$$

sujeito a:

$$\begin{aligned} y_1'(x) &= y_2(x), & x \in (0, L), \\ y_2'(x) &= u(x) y_1(x), \\ y_2(0) &= 0, \\ y_2(T) &= 0, \end{aligned} \quad (4.16)$$

onde $L > 0$ e $u(x) \in \mathcal{A} \subset L^2(0, L; \mathbb{R})$.

Para obtermos uma caracterização do controle $u^*(x)$ que resolve o problema de controle ótimo acima, impomos as condições de primeira ordem estabelecidas pelo Princípio do Máximo de Pontryagin (Teorema 10), resultando no seguinte teorema:

Teorema 13 (Equação do controle ótimo). *Se $(u^*(x), y^{u^*}(x)), x \in [0, L]$ é uma solução do PCO (4.16), então o controle ótimo $u^*(x)$ corresponde a uma solução do problema de valor de contorno de dois pontos*

$$\begin{aligned} u'' &= 3u^2 + 2u - u^2(0), \\ u(0) &= \pm u(L). \end{aligned} \quad (4.17)$$

Demonstração. Usando a terminologia estabelecida no Teorema 10 temos

$$f(x, y^u(x), u(x)) = -\frac{1}{2}(u(x) + 1)^2.$$

Introduzindo a variável adjunta $p = (p_1, p_2) : [0, L] \rightarrow \mathbb{R}^2$, segue de (4.3) que a função Hamiltoniana associada é dada por

$$H(y, u, p) = -\frac{1}{2}(u + 1)^2 + y_2 p_1 + u y_1 p_2,$$

onde omitimos a dependência explícita em x para simplificar a notação. De (4.4) e (4.5) as equações adjuntas são

$$p'_1 = -\frac{\partial H}{\partial y_1} = -u p_2, \quad (4.18)$$

$$p'_2 = -\frac{\partial H}{\partial y_2} = -p_1,$$

com condições de transversalidade, considerando a observação 11,

$$p_1(L) = 0. \quad (4.19)$$

A condição de maximalidade (4.6) implica que o controle ótimo é solução da equação $\frac{\partial H(u)}{\partial u} = 0$. Desde que

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial u} &= \frac{\partial}{\partial u} \left[-\frac{1}{2}(u + 1)^2 + y_2 p_1 + u y_1 p_2 \right] \\ &= y_1 p_2 - (u + 1) \\ &= y_1 p_2 - 1 - u, \end{aligned}$$

segue que

$$u = y_1 p_2 - 1 \quad (4.20)$$

Derivando essa expressão e usando as equações de estado (4.16) ($y'_1 = y_2$) e as equações adjuntas (4.18) ($p'_2 = -p_1$) temos

$$u' = y'_1 p_2 + y_1 p'_2 = y_2 p_2 - y_1 p_1.$$

Derivando novamente obtemos

$$\begin{aligned} u'' &= y_2' p_2 + y_2 p_2' - y_1' p_1 - y_1 p_1' \\ &= u y_1 p_2 + y_1' p_2' + y_1 p_2' + u y_1 p_2 \\ &= 2u y_1 p_2 + 2y_1' p_2', \end{aligned}$$

onde usamos mais uma vez as equações (4.16) e (4.18) para fazermos as substituições

$$y_2' = u y_1, \quad y_2 = y_1', \quad -p_1 = p_2' \quad \text{e} \quad -p_1' = u p_2.$$

Da equação (4.20) obtemos

$$y_1 p_2 = u + 1, \tag{4.21}$$

que, substituindo na relação anterior, resulta em

$$u'' = 2u y_1 p_2 + 2y_1' p_2' = 2u(u + 1) + 2y_1' p_2' = 2u^2 + 2u + 2y_1' p_2'. \tag{4.22}$$

Por outro lado, segue novamente das equações (4.16) e (4.18) que

$$y_1'' = y_2' = u y_1 \quad \text{e} \quad p_2'' = -p_1' = u p_2,$$

assim

$$\begin{aligned} \frac{d}{dx}(y_1' p_2') &= y_1'' p_2' + y_1' p_2'' \\ &= u y_1 p_2' + u y_1' p_2 \\ &= u \frac{d}{dx}(y_1 p_2) \\ &= u \frac{d}{dx}(u + 1) \quad (\text{usando a equação (4.21)}) \\ &= \frac{1}{2} \frac{d}{dx}(u^2), \end{aligned}$$

logo

$$y_1' p_2' = \frac{1}{2} u^2 + c, \tag{4.23}$$

para alguma constante c . Substituindo em (4.22) obtemos

$$\begin{aligned} u'' &= 2u^2 + 2u + 2y_1' p_2' \\ &= 2u^2 + 2u + 2 \left(\frac{1}{2} u^2 + c \right) \\ &= 3u^2 + 2u + 2c; \end{aligned}$$

isto é, o controle ótimo u^* precisa satisfazer a equação diferencial ordinária

$$u'' = 3u^2 + 2u + 2c.$$

De (4.23) e das equações de estado (4.16) temos $y_1'(0) = y_2(0) = 0$, logo

$$c = y_1'(0)p_2'(0) - \frac{1}{2}u^2(0) = y_2(0)p_2'(0) - \frac{1}{2}u^2(0) = -\frac{1}{2}u^2(0).$$

Analogamente, segue da condição de transversalidade (4.19) que $p_2'(L) = -p_1(L) = 0$, assim

$$c = y_1'(L)p_2'(L) - \frac{1}{2}u^2(L) = -y_1'(L)p_1(L) - \frac{1}{2}u^2(L) = -\frac{1}{2}u^2(L).$$

Com isso

$$c = -\frac{1}{2}u^2(0) = -\frac{1}{2}u^2(L),$$

logo

$$u'' = 3u^2 + 2u - u^2(0) \quad \text{e} \quad u(0) = \pm u(L).$$

□

O teorema acima caracteriza o controle ótimo $u^*(x)$ como solução de um problema de valor de contorno de dois pontos. As condições de contorno, entretanto, são especificadas pelo valor inicial do próprio controle, desta forma devemos analisar como as soluções $u(x)$ de (4.17) se comportam em função do parâmetro $u(0)$.

4.2.4 Análise qualitativa do controle ótimo

Inicialmente observamos que, dado o interesse biológico, $R_0(x) > 0$, assim a equação (4.15) implica que procuramos por soluções de (4.17) que satisfazem a condição $u(x) > -1$ para todo $x \in [0, L]$. Além disso, as condições de contorno impostas na equação estacionária (4.12) implicam que a solução (y_1, y_2) das equações de estado em (4.16) deve ser tal que

$$\begin{aligned} y_2'(x) &= u(x)y_1(x), \\ y_2(0) &= 0, \\ y_2(L) &= 0. \end{aligned}$$

Como $y_1(x) = \beta(x)v(x) > 0$ para todo $x \in [0, L]$, é necessário que a solução $u(x)$ mude de sinal ao menos uma vez neste intervalo para que essas condições de contorno sejam satisfeitas. Essa observações resultam na seguinte definição:

Definição 14. Uma solução $u(x)$ do problema de valor de contorno (4.17) é dita ser uma *solução viável* para o problema de controle (4.16) se satisfaz as seguintes condições:

1. $u(x) > -1$ para todo $x \in [0, L]$;
2. $u(x)$ muda de sinal ao menos uma vez no intervalo $[0, L]$;
3. se $u(0) \in (-1, 1)$, então $u(L) = \pm u(0)$;
4. se $u(0) \geq 1$, então $u(L) = u(0)$.

No que segue vamos usar alguns dos resultados da teoria qualitativa das equações diferenciais (destacados no apêndice A) para obtermos informações sobre a solução $u(x)$ em função de $u(0)$ e das condições estabelecidas na Definição 14.

O problema de valor de contorno (4.17) obtido no Teorema 13 corresponde a um sistema mecânico $u'' = F(u)$ definido pelo campo conservativo

$$F(u) = 3u^2 + 2u - u(0)^2. \quad (4.24)$$

A função

$$\mathcal{V}(u) = -u^3 - u^2 + u(0)^2 u \quad (4.25)$$

é um potencial para este campo (ver (A.5)).

Como usual, a este sistema mecânico está associado o sistema autônomo planar

$$\begin{aligned} u' &= v \\ v' &= F(u) = 3u^2 + 2u - u(0)^2. \end{aligned} \quad (4.26)$$

A energia total é dada por

$$E(u, v) = \frac{1}{2}v^2 - u^3 - u^2 + u u(0)^2, \quad (4.27)$$

uma integral primeira (ver (A.3)) para o sistema. Com isso, as trajetórias de (4.26) estão contidas nas curvas de nível de $E(u, v)$

$$\{(u, v) \in \mathbb{R}^2 : E(u, v) = c, c \in \mathbb{R}\},$$

orientadas da esquerda para à direita no semiplano superior, e da direita para à esquerda no semiplano inferior (Lema A.38). A Figura 3 mostra algumas das curvas de nível de $E(u, v)$ quando $u(0) = 0$, e sugere que o sistema possui dois equilíbrios: um do tipo centro e outro do tipo sela (ver Figura 19).

Teorema 15. *O sistema (4.26) possui dois equilíbrios $(u_1, 0)$ e $(u_2, 0)$, onde*

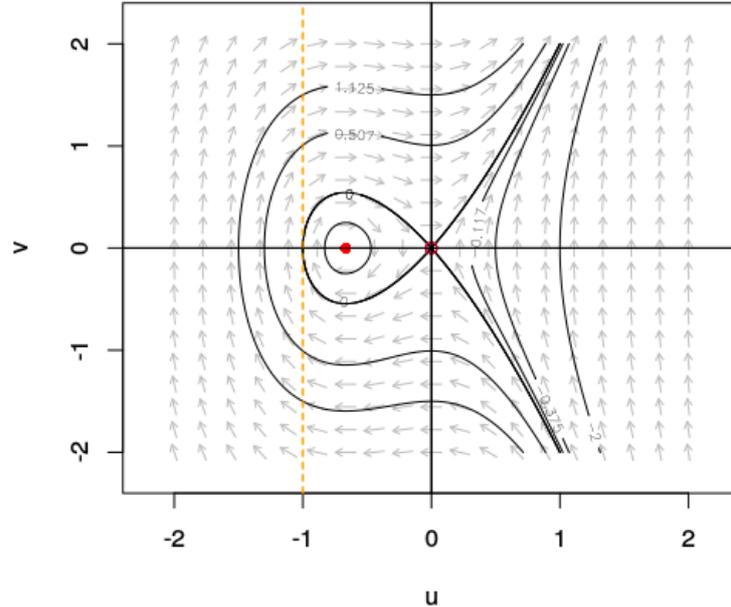
$$u_1 = -\frac{1}{3} - \frac{1}{3}\sqrt{1 + 3u(0)^2} \quad e \quad u_2 = -\frac{1}{3} + \frac{1}{3}\sqrt{1 + 3u(0)^2}. \quad (4.28)$$

Além disso, o equilíbrio $(u_1, 0)$ é do tipo centro enquanto que o equilíbrio $(u_2, 0)$ é do tipo sela.

demonstração. Os equilíbrios do sistema são do tipo $(u^*, 0)$ com u^* um ponto crítico da função potencial $\mathcal{V}(u)$ definida em (4.25) (Lema A.39). Considerando a expressão para o campo $F(u)$ em (4.24), esses pontos críticos são dados em função de $u(0)$ como soluções da equação $V_u(u) = -F(u) = 0$, o que implica

$$u_1 = -\frac{1}{3} - \frac{1}{3}\sqrt{1 + 3u(0)^2} \quad e \quad u_2 = -\frac{1}{3} + \frac{1}{3}\sqrt{1 + 3u(0)^2}.$$

Figura 3 – Curvas de nível da função energia total do sistema mecânico associado a equação do controle ótimo.



Fonte: produzido pelo autor. Curvas de nível de $E(u, v)$ definida em (4.27) para $u(0) = 0$. Os níveis exibidos correspondem a $E(u(0) + \delta, 0)$ com $\delta \in \{-1.5, -1.3, -1, 0, 0.3, 0.5, 1\}$. As soluções do sistema (4.26) são curvas parametrizadas $(u(t), v(t)), t \geq 0$ contidas em curvas de nível desse tipo, percorridas no sentido indicado pelo campo de vetores. A reta em laranja, de equação $u = -1$, representa o limite para as trajetórias contidas nas curvas de nível que podem conter soluções viáveis.

De (4.25) obtemos

$$\frac{d^2\mathcal{V}}{du^2}(u) = -6u - 2,$$

logo

$$\left. \frac{d^2\mathcal{V}}{du^2}(u^*) \right|_{u^*=u_1} = \frac{2}{3}\sqrt{1 + 3u(0)^2} > 0.$$

Com isso u_1 é um ponto de mínimo local para o potencial $\mathcal{V}(u)$. Dessa forma $(u_1, 0)$ é um equilíbrio do tipo centro para o sistema (4.26). Analogamente

$$\left. \frac{d^2\mathcal{V}}{du^2}(u^*) \right|_{u^*=u_2} = -\frac{2}{3}\sqrt{1 + 3u(0)^2} < 0,$$

logo u_2 é um ponto de máximo local para o potencial $\mathcal{V}(u)$. Dessa forma $(u_2, 0)$ é um equilíbrio do tipo sela para o sistema (4.26) (Lema A.40). \square

A Figura 3 exibe os pontos de equilíbrio $(u_1, 0)$ (círculo vermelho preenchido) e $(u_2, 0)$ (círculo vermelho aberto) juntamente com o campo de direções que evidencia o tipo de cada um dos equilíbrios quando $u(0) = 0$. Neste caso temos $u_2 = u(0)$.

Lema 16. *Seja $u(0) > -1$ uma condição inicial para a equação do controle (4.17). Sejam u_1 e u_2 os pontos críticos da função potencial $\mathcal{V}(u)$ em (4.25) dados pelas expressões em (4.28). Se:*

- i. $-1 < u(0) < 0$, então $-1 < u_1 < u(0)$ e $0 < u_2 < -u(0)$;
- ii. $u(0) = 0$, então $u(0) = u_2$;
- iii. $u(0) > 0$, então $u_2 < u(0)$. Se, além disso, $0 < u(0) < 1$, então $u_1 < -u(0) < 0$.

Demonstração. Para i. suponhamos que $-1 < u(0) < 0$. Da expressão para u_1 em (4.28) segue que $-1 < u_1 < 0$, logo

$$1 + 3u(0)^2 = (1 + 3u_1)^2 = 1 + 3u_1^2 + 6u_1(u_1 + 1) < 1 + 3u_1^2.$$

Desde que u_1 e $u(0)$ são ambos negativos obtemos $u_1 < u(0) < 0$. Usando a expressão para u_2 em (4.28) segue que

$$3(u_2 + u(0)) = 3u(0) - 1 + \sqrt{1 + 3u(0)^2} < 0,$$

logo $0 < u_2 < -u(0)$.

Segue diretamente da expressão para u_2 em (4.28) que $u_2 \geq 0$, com igualdade ocorrendo se, e somente se, $u(0) = 0$; o que demonstra ii.

Para iii. suponhamos que $u(0) > 0$, então $u_2 > 0$ e

$$1 + 3u(0)^2 = (1 + 3u_2)^2 = 1 + 3u_2^2 + 6u_2(u_2 + 1) > 1 + 3u_2^2,$$

logo $u_2 < u(0)$. Se $0 < u(0) < 1$, segue da expressão para u_1 em (4.28) que

$$3(u_1 + u(0)) = 3u(0) - 1 - \sqrt{1 + 3u(0)^2} < 0,$$

logo $0 < u_1 < -u(0)$. □

Lema 17. *Seja $-1 < u(0) < 0$ uma condição inicial para a equação do controle (4.17). A trajetória do sistema que se inicia em $(u(0), 0)$ passa pelo ponto $(-1, 0)$ para algum $x > 0$.*

Demonstração. Vimos em (4.27) que a energia total do sistema é dada por

$$E(u, v) = \frac{1}{2}v^2 - u^3 - u^2 + u u(0)^2,$$

assim o ponto $(-1, 0)$ está na curva que corresponde ao nível de energia

$$E(-1, 0) = -(-1)^3 - (-1)^2 + (-1)u(0)^2 = -u(0)^2.$$

Para o ponto $(u(0), 0)$ obtemos

$$E(u(0), 0) = -(u(0))^3 - (u(0))^2 + u(0)u(0)^2 = -u(0)^2,$$

logo $(u(0), 0)$ e $(-1, 0)$ estão na mesma curva de nível. Como o campo de vetores orienta as trajetórias no semiplano inferior do plano de fase (u, v) no sentido da direita para a esquerda (Lema A.38), a trajetória que se inicia em $(u(0), 0)$ eventualmente intercepta a reta $u = -1$ para algum $x > 0$. \square

A Figura 4 exibe parte de uma trajetória do sistema (4.26) correspondente a condição inicial $(u(0), 0)$ para $u(0) = -0.5$ e $0 \leq x < 1.5$. Vemos que essa trajetória passará pelo ponto $(-1, 0)$ para algum $x > 1.5$.

Podemos agora analisar se existem e como são as soluções viáveis $u(x)$ da equação do controle estabelecida no Teorema 13.

Teorema 18. *Se $u(x) \in \mathcal{A}$ é uma solução viável para a equação do controle (4.17), então ou $u(x)$ é uma função côncava (para baixo), ou é uma função monótona crescente, ou é uma função monótona decrescente.*

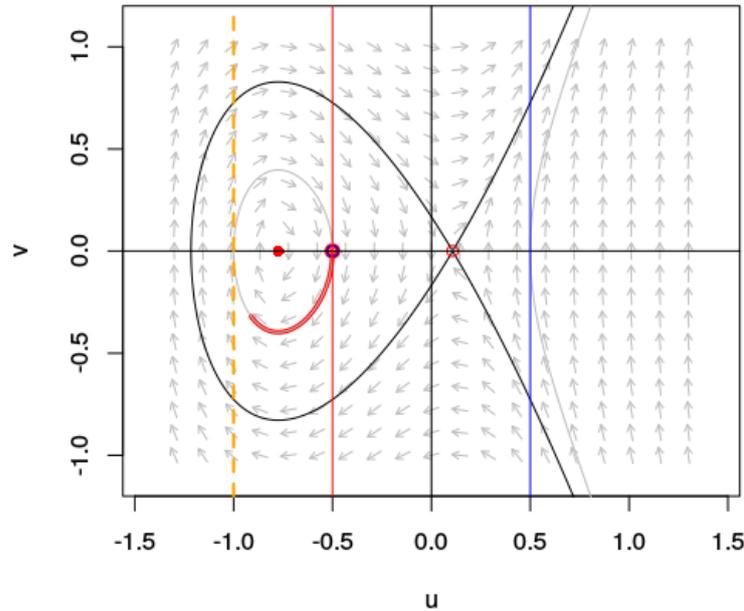
demonstração. O comportamento das soluções $u(x)$ pode ser obtido a partir das trajetórias do sistema mecânico (4.26) para diferentes condições iniciais $(u(0), v_0)$. Vamos considerar os possíveis casos relativos à posição de $u(0)$ no intervalo $(-1, \infty)$ e diferentes escolhas de v_0 e classificá-las como viáveis ou inviáveis de acordo com as condições estabelecidas na Definição 14.

- **caso 1:** $u(0) = 0$. Neste caso temos $u(L) = 0$. A condição $u(0) = 0$ implica, pelo Lema 16, que $u(0) = u_2$ e como $(u_2, 0)$ é um equilíbrio do sistema (4.26), segue que $u(x) = 0$ para todo $x \geq 0$. Esta é uma solução inviável pois não muda de sinal.
- **caso 2:** $-1 < u(0) < 0$. Neste caso segue do Lema 16 que $-1 < u_1 < u(0)$ e $0 < u_2 < -u(0)$. A curva de nível que passa em $(u_2, 0)$ contém o laço homoclínico. Na região do plano interior ao laço estão os pontos $(u_1, 0)$ e $(u(0), 0)$. Segue da condição 3. na Definição 14 que podemos escolher $u(L) = \pm u(0)$ mas, uma vez que trajetórias no plano de fase não podem se interceptar, tal escolha depende de v_0 .

Para v_0 dentro do laço homoclínico precisamos ter $u(L) = u(0)$:

- se $v_0 < 0$, então as soluções precisam contornar a trajetória com condição inicial $(u(0), 0)$. Pelo Lema 17 essas trajetórias só podem conter soluções inviáveis

Figura 4 – Trajetória parcial para o sistema mecânico associado a equação do controle com condição inicial $(u(0), 0)$.



Fonte: Produzida pelo autor. Retrato de fase para o sistema (4.26) com $u(0) = -0.5$. Os equilíbrios u_1 e u_2 do sistema correspondem aos pontos em vermelho. São exibidas as curvas de nível passando por $(u_2, 0)$ (em preto) e por $(-1, 0)$ (em cinza). A reta de equação $u = -1$ (em laranja) representa o limite para trajetórias que podem conter soluções viáveis. Também estão exibidas a reta de equação $u = u(0)$ (em vermelho) e a reta de equação $u = -u(0)$ (em azul). Uma trajetória parcial do sistema, correspondente a condição inicial $(u(0), 0)$, é exibida (em vermelho) para $0 \leq x < 1.5$. Para algum $x > 1.5$ essa trajetória passará no ponto $(-1, 0)$ contendo assim uma solução $u(x)$ inviável para o problema de controle.

para a equação do controle, pois eventualmente interceptam a reta $u = -1$, violando assim a condição 1. na Definição 14. A Figura 5 exibe uma dessas trajetórias com condição inicial $(u(0), v_0) = (-0.8, -0.5)$ juntamente com a solução inviável correspondente $u(x)$ para $x \in [0, 2]$.

- se $v_0 > 0$ temos duas possibilidades. Para v_0 suficientemente pequeno a trajetória correspondente só pode conter soluções que não mudam de sinal, sendo portanto inviáveis. A Figura 6 exibe uma dessas trajetórias com condição inicial $(u(0), v_0) = (-0.8, 0.3)$ juntamente com a solução inviável correspondente $u(x)$ para $x \in [0, 1.3]$. Por outro lado, se v_0 se aproximar do laço homoclínico, então podemos ter trajetórias que contém soluções que satisfazem todas as condições estabelecidas na Definição 14 sendo portanto soluções viáveis. Essas soluções

são dadas por funções $u(x)$ côncavas. A Figura 7 exhibe uma dessas trajetórias com condição inicial $(u(0), v_0) = (-0.8, 1.16)$, juntamente com a solução viável correspondente $u(x)$ para $x \in [0, 3.3]$.

Para v_0 fora do laço homoclínico podemos ter $u(L) = \pm u(0)$:

- se $v_0 < 0$, segue do Lema 17 que se $u(L) = \pm u(0)$ as trajetórias só podem conter soluções inviáveis, visto que elas precisam cruzar a reta $u = -1$, violando a condição 1. A Figura 8 exhibe uma trajetória com condição inicial $(u(0), v_0) = (-0.8, -1.35)$ contendo duas dessas soluções, uma com $u(L) = u(0)$ e outra com $u(L) = -u(0)$. As soluções correspondentes também são exibidas.
 - se $v_0 > 0$, precisamos ter $u(L) = -u(0)$ e neste caso as trajetórias contém soluções viáveis crescentes. A Figura 9 exhibe uma dessas trajetórias com condição inicial $(u(0), v_0) = (-0.8, 1.35)$ juntamente com a solução viável crescente correspondente $u(x)$ para $x \in [0, 1.82]$.
- **caso 3:** $0 < u(0) < 1$. Neste caso segue do Lema 16 que $u_1 < -u(0) < 0$ e $u_2 < u(0)$. Podemos ter $u(L) = \pm u(0)$, mas novamente a escolha de $u(L)$ depende da escolha feita para v_0 :
- se $v_0 \geq 0$, segue do campo de vetores que as trajetórias não encontram as retas cujas equações são $u = \pm u(0)$ para $x > 0$. Neste caso as trajetórias do sistema não contém soluções para a equação do controle. A Figura 10 exhibe duas dessas trajetórias com condição inicial $(u(0), v_0) = (0.5, 0.0)$ e $(u(0), v_0) = (0.5, 1.0)$.
 - se $v_0 < 0$, então podemos determinar $\varepsilon > 0$ tal que se $-\varepsilon < v_0 < 0$ a trajetória correspondente fornece uma solução para a equação do controle com $u(L) = u(0)$. Neste caso temos uma solução que não muda de sinal, inviável por não satisfazer a condição 2 na Definição 14. A Figura 11 exhibe uma dessas trajetórias com condição inicial $(u(0), v_0) = (0.5, -0.5)$, assim como a solução inviável correspondente $u(x)$ para $x \in [0, 1]$. Se $v_0 < -\varepsilon$, então podemos escolher $u(L) = \pm u(0)$. Em qualquer caso as trajetórias contém soluções para a equação do controle, entretanto se $u(L) = u(0)$ obtemos uma solução $u(x)$ inviável, visto que $u(x) < -1$ para algum $x \in [0, L]$, violando assim a condição 1. Assim, para termos uma solução viável precisamos que $u(L) = -u(0)$. A Figura 12 exhibe uma trajetória com condição inicial $(u(0), v_0) = (0.5, -1.0)$ que contém uma solução viável decrescente $u(x)$ exibida para $x \in [0, 1.3]$. Soluções inviáveis convexas podem ser obtidas a partir das soluções viáveis, basta aumentar o intervalo de definição da trajetória. Elas podem surgir tanto para $u(L) = -u(0)$ quanto para $u(L) = u(0)$. A Figura 13 mostra uma solução inviável convexa

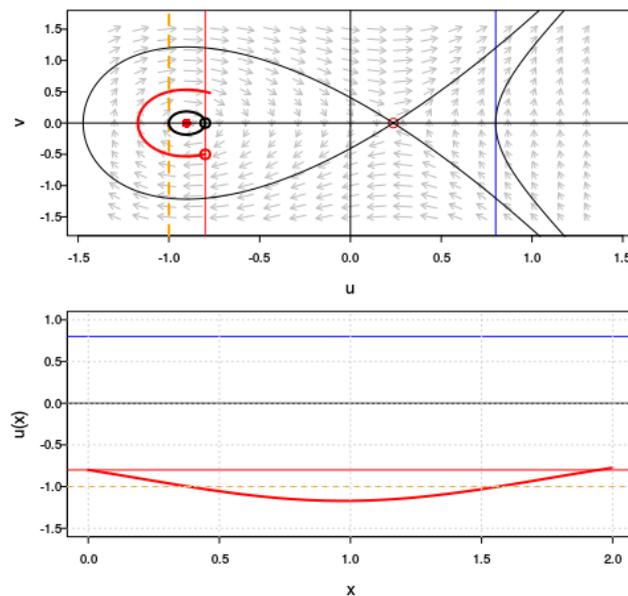
$u(x)$ construída a partir da solução viável anterior; isto é, com condição inicial $(u(0), v_0) = (0.5, -1.0)$. Neste caso escolhemos $u(L) = u(0)$ com $x \in [0, 4.6]$.

- **caso 4:** $u(0) \geq 1$. Neste caso precisamos ter $u(L) = u(0)$. Se $v_0 > 0$, não temos solução para a equação do controle visto que as trajetórias não interceptam a reta $u = u(0)$ para $x > 0$. A Figura 14 exibe uma dessas trajetórias. Para $v_0 < 0$ podemos determinar $\varepsilon > 0$ tal que:

- se $-\varepsilon < v_0 < 0$, então obtemos trajetórias contendo soluções convexas para a equação do controle, porém inviáveis, visto que elas não mudam de sinal. A Figura 14 exibe uma dessas trajetórias produzida com condição inicial $(u(0), v_0) = (1.1, -1.5)$ juntamente com a solução $u(x)$ correspondente exibida para $x \in [0, 1.2]$.
- se $v_0 < -\varepsilon < 0$, então também não temos trajetórias contendo soluções viáveis. Neste caso, as soluções contidas nessas trajetórias ultrapassam o limite imposto pela reta de equação $u = -1$. A Figura 15 exibe uma dessas trajetórias com solução convexa inviável $u(x)$ correspondente para $x \in [0, 4.2]$.

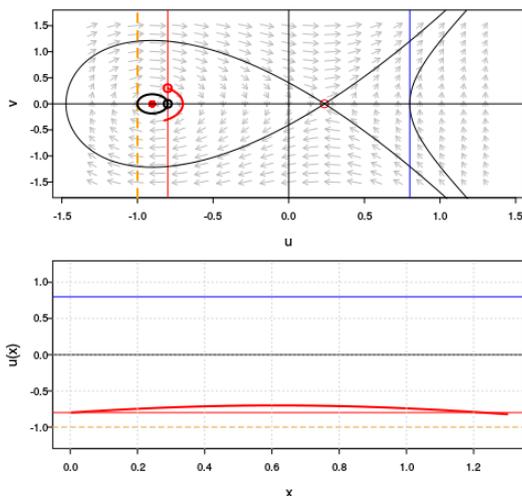
□

Figura 5 – Solução inviável da equação do controle com condição inicial $(u(0), v_0)$ dentro do laço homoclínico ($v_0 < 0$).



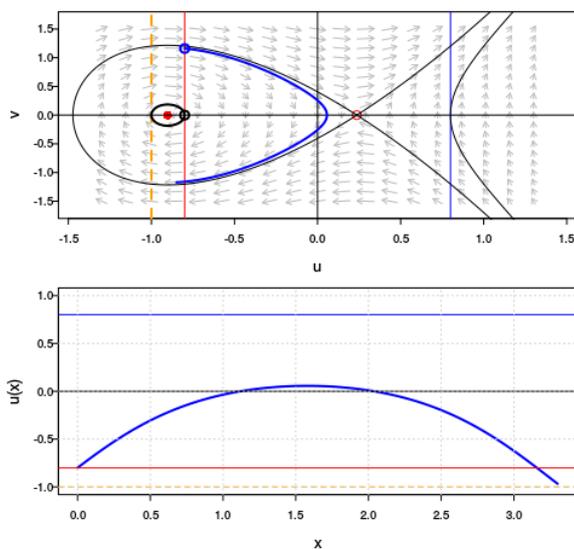
Fonte: produzida pelo autor. Solução $u(x)$ para $x \in [0, 2]$ correspondente a trajetória com condição inicial $(u(0), v_0) = (-0.8, -0.5)$ (parte superior da figura). Esta solução é inviável porque $u(x) < -1$ para algum $x \in [0, 2]$, violando a condição 1. na Definição 14.

Figura 6 – Solução inviável da equação do controle com condição inicial $(u(0), v_0)$ dentro do laço homoclínico ($v_0 > 0$).



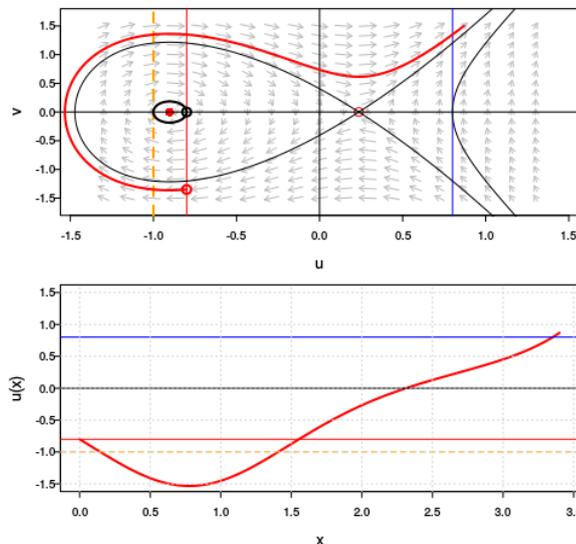
Fonte: produzida pelo autor. Solução $u(x)$ para $x \in [0, 1.3]$ correspondente a trajetória com condição inicial $(u(0), v_0) = (-0.8, 0.3)$ (parte superior da figura). Esta solução é inviável porque $u(x)$ não muda de sinal, violando a condição 2. na Definição 14.

Figura 7 – Solução côncava viável da equação do controle com condição inicial $(u(0), v_0)$ dentro do laço homoclínico ($v_0 > 0$).



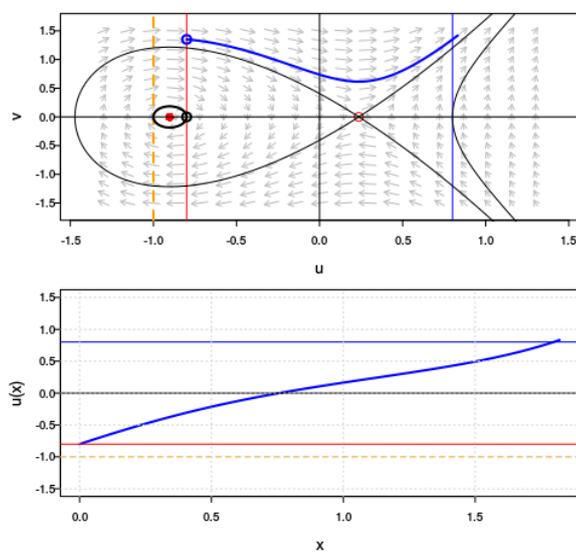
Fonte: produzida pelo autor. Solução côncava viável $u(x)$ para $x \in [0, 3.3]$ correspondente a trajetória com condição inicial $(u(0), v_0) = (-0.8, 1.16)$ (parte superior da figura).

Figura 8 – Solução convexa inviável da equação do controle com condição inicial $(u(0), v_0)$ fora do laço homoclínico ($v_0 < 0$).



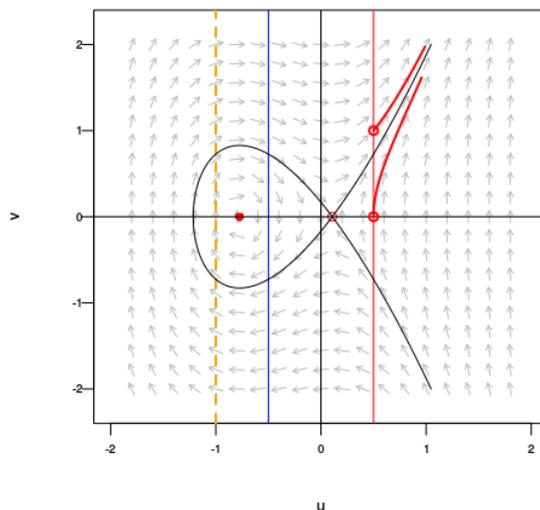
Fonte: produzida pelo autor. Solução convexa inviável $u(x)$ para $x \in [0, 3.5]$ correspondente a trajetória com condição inicial $(u(0), v_0) = (-0.8, 1.35)$ (parte superior da figura). Tal trajetória contém duas soluções inviáveis, uma com $u(L) = u(0) = -0.8$ para $x \in [0, 2.0]$, por exemplo, e outra com $u(L) = -u(0) = 0.8$ para $x \in [0, 3.5]$, por exemplo.

Figura 9 – Solução viável crescente da equação do controle com condição inicial $(u(0), v_0)$ fora do laço homoclínico ($v_0 > 0$).



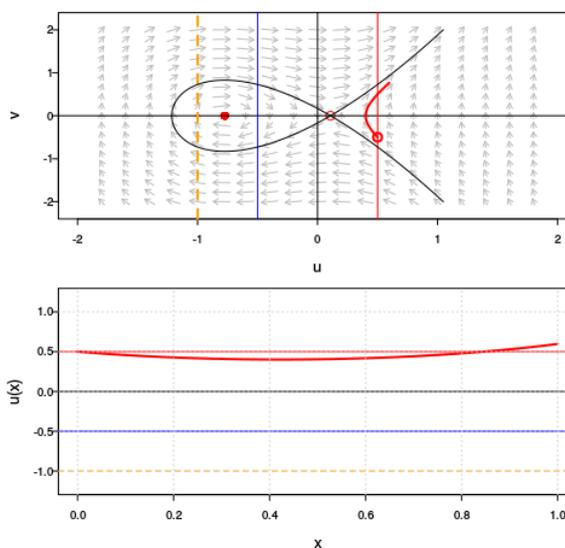
Fonte: produzida pelo autor. Solução crescente viável $u(x)$ para $x \in [0, 1.82]$ correspondente a trajetória com condição inicial $(u(0), v_0) = (-0.8, 1.35)$ (parte superior da figura).

Figura 10 – Trajetórias do sistema que não contém soluções para a equação do controle com $0 < u(0) < 1$.



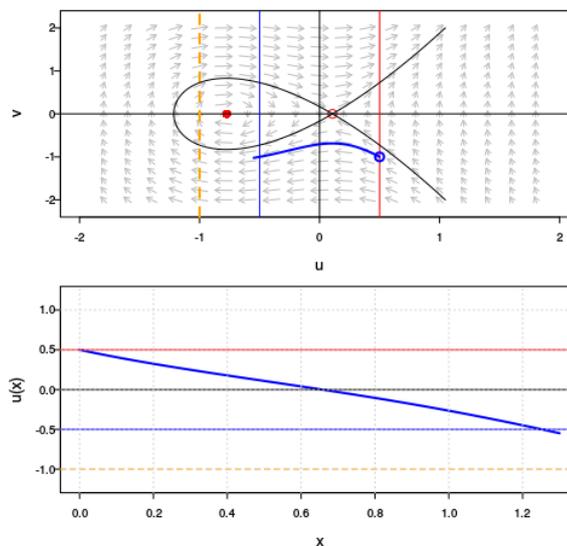
Fonte: produzida pelo autor. As trajetórias exibidas correspondem a soluções do sistema como condição inicial $(u(0), v_0) = (0.5, 0)$ e $(u(0), v_0) = (0.5, 1.0)$, respectivamente. Essas trajetórias não fornecem solução para a equação do controle porque não interceptam as retas $u(x) = \pm u(0)$ para $x > 0$.

Figura 11 – Solução inviável da equação do controle com $0 < u(0) < 1$ e $v_0 < 0$.



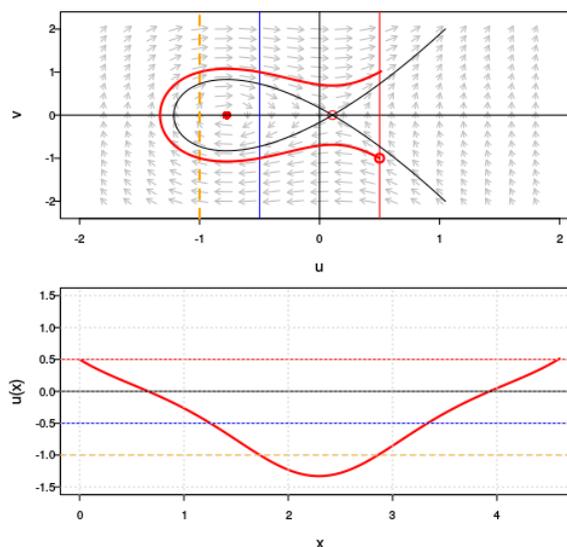
Fonte: produzida pelo autor. Solução inviável $u(x)$ para $x \in [0, 1]$ correspondente a trajetória com condição inicial $(u(0), v_0) = (0.5, -0.5)$ (parte superior da figura).

Figura 12 – Solução viável decrescente da equação do controle com $0 < u(0) < 1$ e $v_0 < 0$.



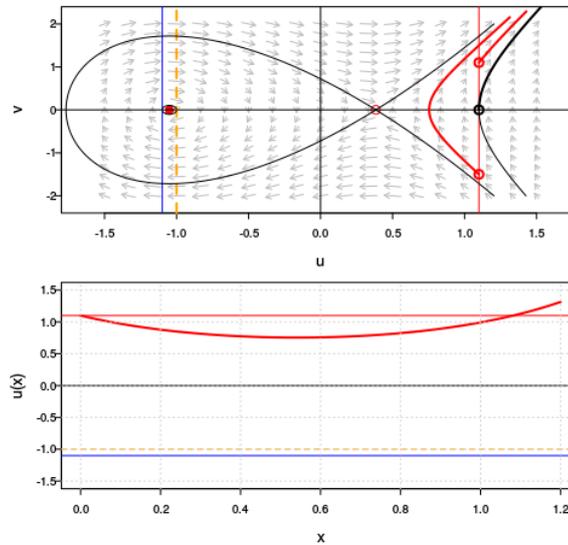
Fonte: produzida pelo autor. Solução viável decrescente $u(x)$ para $x \in [0, 1.3]$ correspondente a trajetória com condição inicial $(u(0), v_0) = (0.5, -1.0)$ (parte superior da figura).

Figura 13 – Solução convexa inviável da equação do controle com $0 < u(0) < 1$ e $v_0 < 0$.



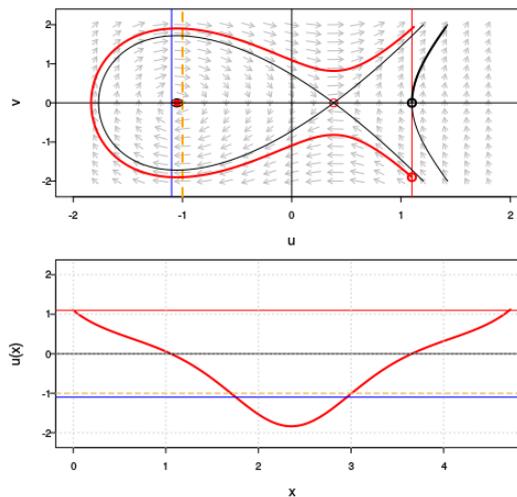
Fonte: produzida pelo autor. Solução convexa inviável $u(x)$ para $x \in [0, 4.6]$ correspondente a trajetória com condição inicial $(u(0), v_0) = (0.5, -1.0)$ (parte superior da figura). Neste caso $u(x) < -1$ para algum $x \in [0, 4.6]$, violando a condição (1).

Figura 14 – Solução convexa inviável da equação do controle com $u(0) \geq 1$ e $v_0 < 0$.



Fonte: produzida pelo autor. Solução convexa inviável $u(x)$ para $x \in [0, 1.2]$ correspondente a trajetória com condição inicial $(u(0), v_0) = (1.1, -1.5)$ (parte superior da figura). Neste caso a solução é inviável porque não muda de sinal, violando a condição (2). Temos também uma trajetória, com $v_0 > 0$ que não contém solução da equação do controle.

Figura 15 – Outra solução convexa inviável da equação do controle com $u(0) \geq 1$ e $v_0 < 0$.



Fonte: produzida pelo autor. Solução convexa inviável $u(x)$ para $x \in [0, 4.72]$ correspondente a trajetória com condição inicial $(u(0), v_0) = (1.1, -1.9)$ (parte superior da figura). Neste caso a solução é inviável porque $u(x) < -1$ para algum $x \in [0, 4.72]$, violando a condição (1).

4.3 Estratégias ótimas para a aptidão do patógeno

Na seção anterior determinamos o comportamento qualitativo das soluções $u(x)$ da equação do controle (4.17). As estratégias ótimas para a aptidão do patógeno $R_0(x)$ correspondentes, dada pela expressão (ver (4.15))

$$R_0(x) = \frac{1}{u(x) + 1},$$

são obtidas a partir das soluções viáveis caracterizadas no Teorema 18.

Nesta seção analisamos a aptidão do patógeno em função dos três casos encontrados assumindo que $R_0(x)$ possui o comportamento limiar esperado:

- se $R_0(x) > 1$, então a cepa de tipo x pode desencadear uma epidemia;
- se $R_0(x) < 1$, então a cepa de tipo x não pode desencadear uma epidemia e será extinta naturalmente.

4.3.1 Aptidão do patógeno quando o controle é uma função côncava

A primeira solução viável que encontramos foi caracterizada como uma função $u(x)$ côncava com $u(L) = u(0)$ e $u(0)$ negativo. A Figura 7 exibe uma dessas soluções com $u(0) = -0.8$ para $x \in [0, 3.3]$.

Vamos considerar esse exemplo para analisar qualitativamente a aptidão do patógeno para esse tipo de controle. A Figura 16 exibe a função $R_0(x)$ correspondente a $u(x)$ obtida a partir da relação em (4.15) dada acima.

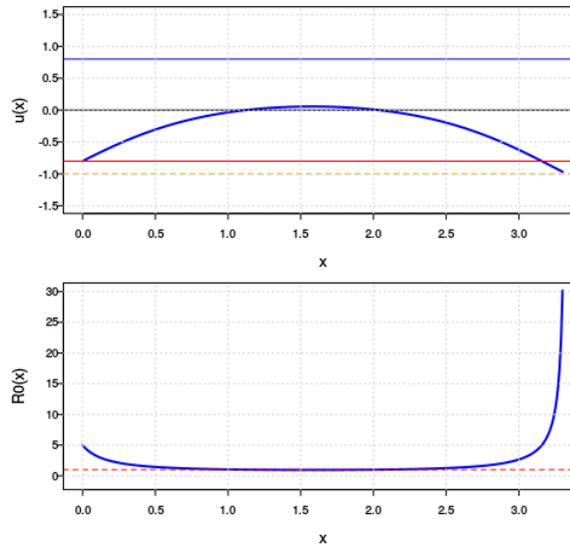
Neste caso, se a característica x está positivamente correlacionada com a virulência do patógeno, observamos que o controle $u(x)$ tende a manter presente todas as cepas. No entanto, apenas aquelas como baixa virulência (baixo valor de x) e aquelas com virulência elevada (alto valor de x) são capazes de desencadear uma epidemia.

4.3.2 Aptidão do patógeno quando o controle é uma função crescente

A segunda solução viável que encontramos foi caracterizada como uma função $u(x)$ crescente com $u(L) = -u(0)$ e $u(0)$ negativo. A Figura 9 exibe uma dessas soluções com $u(0) = -0.8$ para $x \in [0, 1.82]$.

A Figura 17 exibe a função $R_0(x)$ correspondente a $u(x)$ obtida a partir da relação em (4.15) dada acima. Neste caso, se a característica x está positivamente correlacionada com a virulência do patógeno, observamos que esse tipo de controle tende a eliminar as cepas com virulência maior que um certo patamar (valores de $x > x_0$ para algum $x_0 \in [0, L]$). Todas as cepas que permanecem são capazes de desencadear uma epidemia, com favorecimento para aquelas que possuem virulência mais baixa.

Figura 16 – Aptidão do patógeno para controle côncavo.



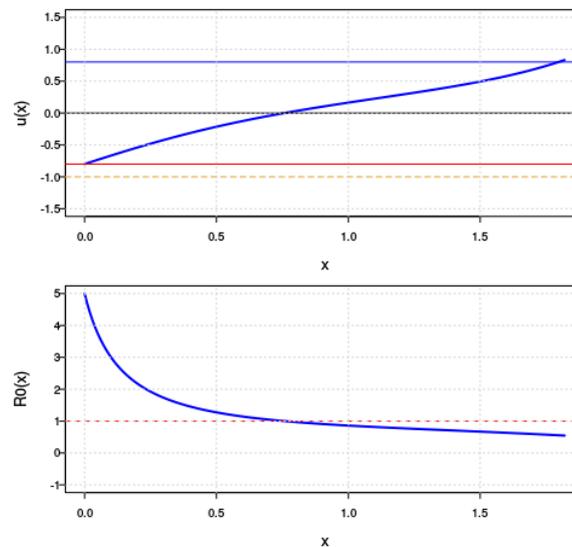
Fonte: produzida pelo autor. Aptidão do patógeno $R_0(x)$ (parte inferior da figura) para o controle côncavo $u(x)$ (parte superior da figura) obtido com $u(L) = u(0)$, $u(0) = -0.8$ e $x \in [0, 3.3]$. A reta horizontal em vermelho corresponde a $R_0(x) = 1$.

4.3.3 Aptidão do patógeno quando o controle é uma função decrescente

A terceira e última solução viável que encontramos foi caracterizada como uma função $u(x)$ decrescente com $u(L) = -u(0)$ e $u(0)$ positivo. A Figura 12 exibe uma dessas soluções com $u(0) = 0.5$ para $x \in [0, 1.3]$.

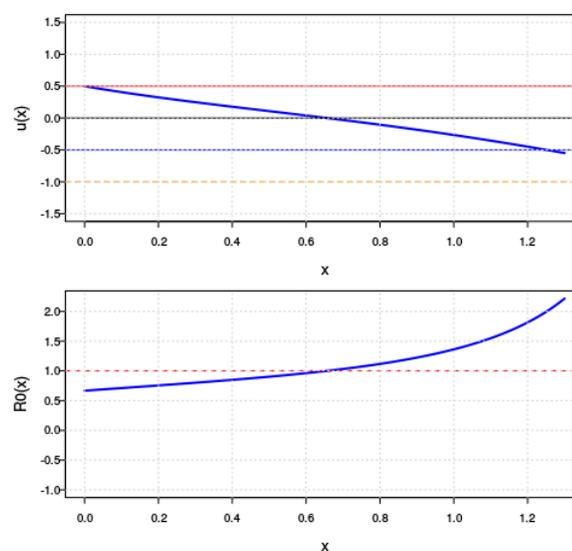
Como antes, vamos considerar esse exemplo para analisar qualitativamente a aptidão do patógeno para esse tipo de controle. A função $R_0(x)$ correspondente a $u(x)$ está esboçada na Figura 17. Se a característica x está positivamente correlacionada com a virulência do patógeno, observamos que esse tipo de controle tende a manter as cepas com virulência maior que um certo patamar (valores de $x > x_0$ para algum $x_0 \in [0, L]$). Todas as cepas que permanecem são capazes de desencadear uma epidemia, com favorecimento para aquelas que possuem virulência mais alta.

Figura 17 – Aptidão do patógeno para controle crescente.



Fonte: produzida pelo autor. Aptidão do patógeno $R_0(x)$ (parte inferior da figura) para o controle crescente $u(x)$ (parte superior da figura) obtido com $u(L) = -u(0)$, $u(0) = -0.8$ e $x \in [0, 1.82]$. A reta horizontal em vermelho corresponde a $R_0(x) = 1$.

Figura 18 – Aptidão do patógeno para controle decrescente.



Fonte: produzida pelo autor. Aptidão do patógeno $R_0(x)$ (parte inferior da figura) para o controle decrescente $u(x)$ (parte superior da figura) obtido com $u(L) = -u(0)$, $u(0) = 0.5$ e $x \in [0, 1.3]$. A reta horizontal em vermelho corresponde a $R_0(x) = 1$.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Motivados pelo importante problema da evolução da virulência e pela necessidade de construção de modelos matemáticos que possibilitem uma melhor integração entre os resultados obtidos empiricamente a teoria geral disponível (BULL, 1994; SAMUEL ALIZON, 2008; CRESSLER et al., 2016), seguimos a sugestão de Bull (1994) e propomos um modelo epidemiológico em que os patógenos são classificados por um tipo $x \in [0, L]$ de interesse, passível de mutação. A hipótese básica é que esta característica tenha influência nas componentes epidemiológicas do patógeno e contribua significativamente para a sua evolução como espécie.

O processo de mutação foi modelado como uma caminhada aleatória (OKUBO; LEVIN, 2002), o que introduziu um termo difuso resultando num modelo epidemiológico SIR acoplado a uma equação diferencial parabólica com coeficientes variáveis e condições de fronteira de Neumann. Isso introduziu dificuldades técnicas limitando a análise matemática do modelo, realizada parcialmente. Essa é uma tarefa a ser completada posteriormente no nosso próximo trabalho.

No nível da comunidade, a ação do tipo x foi caracterizada por uma função taxa de transmissão $\beta(x)$, uma função taxa de recuperação da doença $\gamma(x)$ e uma função taxa de mortalidade induzida pelo patógeno $m(x)$ que resultou em um número reprodutivo básico $R_0(x)$ para cada tipo x . Com base na Teoria da Dinâmica Adaptativa (DIEKMANN, 2002), utilizamos a expressão de $R_0(x)$ como medida de aptidão do patógeno como espécie, buscando identificar as possíveis estratégias evolutivas que conduzem a uma maximização do que foi denominado de aptidão total do patógeno (ver 4.14).

Colocado como um problema de controle ótimo (LENHART; WORKMAN, 2007), diferentemente dos resultados usualmente encontrados a partir da técnica da análise de invasão, nenhuma das estratégias identificadas favorece um tipo x específico. Nas três possibilidades encontradas uma variedade de cepas com diferentes valores de x são favorecidas pela seleção natural. Este resultado é compatível, por exemplo, com o estudo realizado por Boldin e Kisdi (2012), onde a evolução dos patógenos foi abordada sob a hipótese de mudança na rota de transmissão de contato direto entre hospedeiros infectados e suscetíveis para transmissão ambiental.

A partir de técnicas da análise qualitativa das equações diferenciais ordinárias, mostramos que as estratégias evolutivas do patógeno conduzem à funções $R_0(x)$ que podem ser côncavas (para baixo), monótonas crescentes ou monótonas decrescentes. Admitindo o usual comportamento limiar para $R_0(x)$ ($R_0(x) < 1$ indica que o tipo x será naturalmente extinto, enquanto que $R_0(x) > 1$ indica que o tipo x permanecerá e pode causar uma

epidemia), o que ainda não foi explicitamente demonstrado, uma possível interpretação para esses resultados é a seguinte:

- no primeiro caso, $R_0(x)$ dado por uma função côncava, todas as cepas permanecem presentes embora apenas aquelas com valores baixos e aquelas com valores altos da característica x são capazes de desencadear uma epidemia.

Se interpretarmos o controle $u(x)$ correspondente como um mecanismo de contenção natural da epidemia (ver Figura 16), este resultado sugere uma estratégia de controle que se inicia com baixa intensidade, aumentando gradativamente até o seu nível mais alto, retornando posteriormente até o nível mais baixo novamente. Tal estratégia não elimina nenhuma das cepas do patógeno, no entanto, se houver uma correlação positiva com a virulência, as epidemias poderiam surgir de patógenos com virulência baixa ou daqueles com virulência alta, com chances iguais para ambos. De certa maneira, este resultado é compatível com as hipóteses de trade-off.

- no segundo caso, $R_0(x)$ dado por uma função monótona crescente, apenas as cepas com um valor abaixo de um certo $x_0 \in [0, L]$ são capazes de desencadear uma epidemia. As demais são naturalmente extintas.

Se interpretarmos o controle $u(x)$ correspondente como um mecanismo de contenção natural da epidemia (ver Figura 17), este resultado sugere uma estratégia de controle que se inicia com baixa intensidade aumentando gradativamente até se manter em nível altos. Tal estratégia eliminaria as cepas mais virulentas favorecendo as cepas menos danosas ao hospedeiro. Este resultado é compatível, por exemplo, com a hipótese da avirulência.

- no terceiro e último caso, $R_0(x)$ dado por uma função monótona decrescente, apenas as cepas com um valor acima de um certo $x_0 \in [0, L]$ são capazes de desencadear uma epidemia.

Se interpretarmos o controle $u(x)$ correspondente como um mecanismo de contenção natural da epidemia (ver Figura 18), este resultado sugere uma estratégia de controle que se inicia com intensidade alta, reduzindo gradativamente até se manter em nível baixos. Tal estratégia eliminaria as cepas menos virulentas favorecendo as cepas mais danosas ao hospedeiro.

Uma estratégia que favorece uma cepa do patógeno com tipo x específico seria caracterizada por uma função $R_0(x)$ convexa. No entanto, os controles $u(x)$ encontrados que conduzem a esse tipo de solução foram classificados como inviáveis devido às restrições biológicas (Teorema 18). Um ponto a ser considerado posteriormente é como contornar essa situação. É possível que restrições biológicas mais realistas, como uma limitação no valor máximo de $R_0(x)$, ou ainda a inclusão da dinâmica dentro do hospedeiro como

coinfecção, superinfecção ou interação com o sistema imunológico do hospedeiro conduzam a esse tipo de solução.

REFERÊNCIAS

- ALIZON, S.; BAALEN, M. van. Emergence of a convex trade-off between transmission and virulence. *The American Naturalist*, v. 165, n. 6, p. E155–E167, 2005.
- ALIZON, S. et al. Virulence evolution and the trade-off hypothesis: history, current state of affairs and the future. *Journal of Evolutionary Biology*, Blackwell Publishing Ltd, v. 22, n. 2, p. 245–259, 2009. ISSN 1420-9101. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1420-9101.2008.01658.x>>.
- ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. Population biology of infectious diseases: Part i. *Nature*, v. 280, n. 5721, p. 361–367, 1979. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/280361a0>>.
- ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. Coevolution of host and parasites. *Parasitology*, v. 85, p. 411–426, 1982.
- ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford: Oxford University Press, 1991.
- ANDRÉ, J.; FERDY, J.; GODELLE, B. Within-host parasite dynamics, emerging trade-off, and evolution of virulence with immune system. *Evolution*, Blackwell Publishing Ltd, v. 57, n. 7, p. 1489–1497, 2003. ISSN 1558-5646. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.0014-3820.2003.tb00357.x>>.
- ANIȚA, S.; ARNĂUTU, V.; CAPASSO, V. *An Introduction to Optimal Control Problems in Life Sciences and Economics: From Mathematical Models to Numerical Simulation with MATLAB*. New York: Birkhauser Boston, 2010. (Modeling and Simulation in Science, Engineering and Technology). ISBN 9780817680978.
- ANTIA, R.; LEVIN, B.; MAY, M. R. Within-host population dynamics and the evolution and maintenance of microparasite virulence. *American Naturalist*, n. 144, p. 457–472, 1994.
- BOLDIN, B. On the evolutionary dynamics of virulence. In: ERNVALL-HYTONEN, A.-M.; HOLLANTI, C. (Ed.). *Proceedings of the 3rd Nordic EWM Summer School for PhD students in Mathematics*. [S.l.]: TUCS General Publication, No. 53, 2009. p. pp. 43–60.
- BOLDIN, B.; KISDI, É. On the evolutionary dynamics of pathogens with direct and environmental transmission. *Evolution*, Blackwell Publishing Inc, v. 66, n. 8, p. 2514–2527, 2012. ISSN 1558-5646. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1558-5646.2012.01613.x>>.
- BULL, J. J. Perspective: Virulence. *Evolution*, v. 48, n. 5, p. 1423–1437, Oct. 1994.
- CLARKE, F. *Optimization and Nonsmooth Analysis*. Society for Industrial and Applied Mathematics, 1990. Disponível em: <<http://epubs.siam.org/doi/abs/10.1137/1.9781611971309>>.
- CRESSLER, C. E. et al. The adaptive evolution of virulence: a review of theoretical predictions and empirical tests. *Parasitology*, v. 143, n. 17, p. 915–930, 2016.

- DAY, T. Parasite transmission modes and the evolution of virulence. *Evolution*, v. 55, n. 12, p. 2389–2400, 2001.
- DAY, T. Mathematical techniques in the evolutionary epidemiology of infectious. *Modeling and Dynamics of Infectious Diseases*, World Scientific, v. 11, p. 136, 2009.
- DAY, T.; ALIZON, S.; MIDEO, N. Bridging scales in the evolution of infectious disease life histories: Theory. *Evolution*, Blackwell Publishing Inc, v. 65, n. 12, p. 3448–3461, 2011. ISSN 1558-5646. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1558-5646.2011.01394.x>>.
- DIECKMANN, U. *Adaptive Dynamics of Infectious Diseases: In Pursuit of Virulence Management*. Cambridge University Press, 2005. (Cambridge Studies in Adaptive Dynamics). ISBN 9780521022132. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=pR_pjWQJ3ugC>.
- DIECKMANN, O. A beginners guide to adaptive dynamics. *Summer School on Mathematical Biology*, CIM, p. 63–100, 2002.
- DOERING, C. I.; LOPES, A. O. *Equações Diferenciais Ordinárias*. 5. ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Matemática Pura e Aplicada (IMPA), 2014. (Coleção Matemática Universitária). ISBN 9788524402395.
- EWALD, P. W. Host-parasite relations, vectors, and the evolution of disease severity. *Annual Review of Ecology and Systematics*, Annual Reviews, v. 14, p. 465–485, 1983. ISSN 00664162. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/2096982>>.
- FIGUEIREDO, D. G.; NEVES, A. F. *Equações Diferenciais Aplicadas*. 3. ed. Rio de Janeiro: Instituto de Matemática Pura e Aplicada (IMPA), 2014. (Coleção Matemática Universitária). ISBN 9788524402821.
- FRANK, S. A. Models of parasite virulence. *The Quarterly review of biology*, University of Chicago Press, v. 71, n. 1, p. 37–78, 1996.
- HETHCOTE, H. W. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Rev.*, Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, PA, USA, v. 42, n. 4, p. 599–653, dez. 2000. ISSN 0036-1445. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1137/S0036144500371907>>.
- JORDAN, D.; SMITH, P. *Nonlinear Ordinary Differential Equations: An Introduction for Scientists and Engineers*. 4. ed. [S.l.]: OUP Oxford, 2007. (Oxford Texts in Applied and En). ISBN 9780199208241.
- LEDZEWICZ, U.; SCHÄTTLER, H. On optimal singular controls for a general sir-model with vaccination and treatment. *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, p. 981–990, 2011.
- LENHART, S.; WORKMAN, J. T. *Optimal Control Applied to Biological Models*. New York: Chapman and Hall/CRC, 2007. (Mathematical and Computational Biology).
- MARTCHEVA, M. *Introduction to Mathematical Epidemiology*. New York: Springer, 2015. v. 61. (Texts in Applied Mathematics, v. 61).
- MAY, R. M.; ANDERSON, R. t. Epidemiology and genetics in the coevolution of parasites and hosts. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, The Royal Society, v. 219, n. 1216, p. 281–313, 1983.

MENA-LORCA, J.; HETHCOTE, H. W. Dynamic models of infectious diseases as regulators of population sizes. *Journal of Mathematical Biology*, v. 30, n. 7, p. 693–716, Aug 1992. ISSN 1432-1416. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF00173264>>.

NEILAN, R. M.; LENHART, S. An introduction to optimal control with an application in disease modeling. In: *Modeling Paradigms and Analysis of Disease Transmission Models*. USA: [s.n.], 2010. (DIMACS Series in Discrete Mathematics and Theoretical Computer Science, v. 75), p. 67–82.

NOWAK, M. A. *Evolution Dynamics: Exploring the Equations of Life*. Massachusetts (Cambridge): Belknap Press of Harvard University Press, 2006.

OKUBO, A.; LEVIN, S. *Diffusion and Ecological Problems: Modern Perspectives*. Springer New York, 2002. (Interdisciplinary Applied Mathematics). ISBN 9780387986760. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=n7dwS3WRX8sC>>.

PUGLIESE, A. *Evolutionary dynamics of virulence*. [S.l.]: Cambridge University Press, 2000.

SAMUEL ALIZON. Transmission-recovery trade-offs to study parasite evolution. *The American Naturalist*, v. 172, n. 3, p. E113–E121, 2008. PMID: 18710338. Disponível em: <<https://doi.org/10.1086/589892>>.

SHAROMI, O.; MALIK, T. Optimal control in epidemiology. *Annals of Operations Research*, v. 251, n. 1, p. 55–71, 2017. ISSN 1572-9338. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10479-015-1834-4>>.

WEISS, R. A. Virulence and pathogenesis. *Trends in Microbiology*, v. 10, n. 7, p. 314–317, 2002. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X\(02\)02391-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X(02)02391-0)>.

APÊNDICE A – MATERIAL SUPLEMENTAR

Nesta seção destacamos alguns resultados da teoria qualitativa das equações diferenciais ordinárias aplicados aos sistemas mecânicos autônomos unidimensionais que foram utilizados anteriormente (Seção 4.2.4). Os resultados aqui apresentados seguem de perto a exposição encontrada em (JORDAN; SMITH, 2007).

Como usual, fixado um natural $n \geq 1$ escrevemos:

- \mathbb{R}^n para o espaço euclidiano de dimensão n ;
- $X = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ para um elemento X de \mathbb{R}^n ;
- $\langle X, Y \rangle = \sum_{i=1}^n x_i y_i$ para o produto interno usual entre dois elementos X, Y de \mathbb{R}^n ;
- \mathcal{O} para um subconjunto aberto de \mathbb{R}^n ;
- Para cada $t \in I \subset \mathbb{R}$, $X(t)$ representa um vetor de \mathbb{R}^n .

Estamos particularmente interessados nos chamados sistemas mecânicos matematicamente modelados por equações diferenciais ordinárias de segunda ordem.

Definição 19. Um problema de valor inicial de segunda ordem do tipo

$$\begin{aligned} \ddot{X}(t) &= F(t, X(t), \dot{X}(t)), \\ X(t_0) &= X_0, \\ \dot{X}(t_0) &= V_0 \end{aligned} \tag{A.1}$$

é denominado sistema mecânico.

Observação 20. A terminologia acima se justifica se interpretamos $X(t)$ como sendo o vetor posição de uma partícula de massa unitária em \mathbb{R}^n no tempo t . Assim, $\dot{X}(t)$ e $\ddot{X}(t)$ representam, respectivamente, a velocidade e a aceleração vetoriais. Interpretando $F(t, X(t), \dot{X}(t))$ como uma força atuando sobre a partícula, a equação (A.1) corresponde a Segunda Lei de Newton da Mecânica Clássica.

Definição 21. Se no sistema mecânico (A.1) a função F não depende explicitamente de t dizemos que o sistema é autônomo.

Definição 22. Uma função contínua $F : \mathcal{O} \rightarrow \mathbb{R}^n$ é denominada um campo de vetores em \mathcal{O} . Se F possui todas as derivadas parciais contínuas em \mathcal{O} , dizemos que F é um campo de vetores de classe C^1 em \mathcal{O} e escrevemos $F \in C^1(\mathcal{O}; \mathbb{R}^n)$.

Definição 23. Um campo de vetores $F \in C^1(\mathcal{O}; \mathbb{R}^n)$ é dito ser conservativo se existe uma função diferenciável $\mathcal{V} : \mathcal{O} \rightarrow \mathbb{R}$ tal que

$$\nabla \mathcal{V}(X) = \left(\frac{\partial \mathcal{V}}{\partial x_1}(X), \dots, \frac{\partial \mathcal{V}}{\partial x_n}(X) \right) = -F(X).$$

A função \mathcal{V} é dita ser um potencial para F .

Observação 24. Se $V : \mathcal{O} \rightarrow \mathbb{R}$ é um potencial para um campo conservativo F , então $\tilde{V}(X) := V(X) + c$ também é um potencial para F , qualquer que seja a constante $c \in \mathbb{R}$.

Definição 25. Se $F \in C^1(\mathcal{O}; \mathbb{R}^n)$ é um campo conservativo, então o sistema

$$\begin{aligned} \ddot{X}(t) &= F(X(t)), \\ X(t_0) &= X_0, \\ \dot{X}(t_0) &= V_0 \end{aligned} \tag{A.2}$$

é dito ser um sistema mecânico (autônomo) conservativo.

Observação 26. Mais uma vez a terminologia acima se justifica da seguinte observação: seja $X(t)$ uma solução do sistema (A.2). As expressões

$$E_c(\dot{X}(t)) := \frac{1}{2} \dot{X}(t)^2 \quad \text{e} \quad E_p(X) := \mathcal{V}(X)$$

são definidas, respectivamente, como as energias cinética e potencial do sistema. Com isso, a energia total é dada por

$$E_T(X(t), \dot{X}(t)) := E_c(\dot{X}(t)) + E_p(X(t)) = \frac{1}{2} \dot{X}(t)^2 + \mathcal{V}(X). \tag{A.3}$$

Derivando E_T em relação à t , segue da Definição 23 que

$$\frac{d E_T}{d t}(X(t), \dot{X}(t)) = \langle \ddot{X}, \dot{X} \rangle + \langle \nabla \mathcal{V}, \dot{X} \rangle = \langle F(X), \dot{X} \rangle + \langle -F(X), \dot{X} \rangle = 0,$$

logo a energia total do sistema não muda com o tempo; ela é conservada. Desta forma, para cada condição inicial (X_0, V_0) existe uma constante C_0 tal que a correspondente solução $X(t)$ do sistema (A.2) satisfaz

$$E_T(X(t), \dot{X}(t)) = E_c(\dot{X}(t)) + E_p(X(t)) = \frac{1}{2} \dot{X}^2 + \mathcal{V}(X) = C_0.$$

De fato $C_0 = E_T(X_0, V_0)$.

Definição 27. Um sistema autônomo planar nas variáveis (x, v) corresponde a um sistema

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= f(x, v), \\ \dot{v}(t) &= g(x, v) \end{aligned} \tag{A.4}$$

onde $f, g : \mathcal{O} \subset \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ são funções que não dependem explicitamente de t .

Observação 28. Admitiremos que f e g são funções de classe C^1 em \mathcal{O} assim, do teorema da existência e unicidade (DOERING; LOPES, 2014), segue que para cada condição inicial (x_0, v_0) em \mathcal{O} existe uma única solução $(x(t), v(t))$ do sistema satisfazendo $(x(t_0), v(t_0)) = (x_0, v_0)$, definida em um intervalo aberto maximal $I_{\max} = (w_-, w_+) \subset \mathbb{R}$ contendo t_0 .

Definição 29. Para cada condição inicial (x_0, v_0) a correspondente solução $(x(t), v(t))$ do sistema (A.4) pode ser vista como uma curva parametrizada definida no intervalo $I_{\max} \subset \mathbb{R}$ contendo t_0 , de forma que

$$\{(x(t), v(t)) \in \mathbb{R}^2 : t \in I_{\max}\}$$

pode ser representada graficamente no plano- (x, v) . Tal representação é chamada de órbita ou trajetória do sistema. O plano- (x, v) é chamado de *plano de fase*.

Observação 30. Dada a condição inicial $(x(t_0), v(t_0)) = (x_0, v_0)$, seja $(x(t), v(t))$ a solução correspondente do sistema (A.4). Por ser autônomo, a reparametrização $(\tilde{x}(t), \tilde{v}(t)) := (x(t + t_0), v(t + t_0))$ também é uma solução que agora satisfaz $(\tilde{x}(0), \tilde{v}(0)) = (x_0, v_0)$. As órbitas dessas duas soluções são idênticas no plano de fase, de forma que para estudarmos as trajetórias do sistema podemos sempre considerar $t_0 = 0$ na determinação das condições iniciais. Além disso, é consequência direta do Teorema da Existência e Unicidade para equações diferenciais ordinárias que duas órbitas não se interceptam no plano de fase.

Definição 31. Consideremos o sistema (A.4). Para cada ponto (x, v) no plano de fase, $(f(x, v), g(x, v)) \in \mathbb{R}^2$ define um vetor que pode ser esboçado neste plano com origem em (x, v) . A representação gráfica desses vetores no plano de fase corresponde ao campo de vetores bidimensional associado ao sistema.

Observação 32. O campo de vetores bidimensional associado ao sistema define, no plano de fase, uma orientação de percurso sobre cada trajetória $(x(t), v(t))$ no sentido de crescimento da variável t , visto que essas trajetórias são tangentes, em cada ponto, ao campo de vetores associado.

Definição 33. Uma coleção representativa de trajetórias orientadas do sistema (A.4) no plano de fase é denominada de retrato de fase do sistema.

Definição 34. Uma função diferenciável $E : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ que não é constante em subconjuntos abertos de \mathbb{R}^2 , mas que é constante ao longo das soluções do sistema (A.4) é chamada de *integral primeira* do sistema.

Observação 35. Consideremos o sistema (A.4):

1. Se $E(u, v)$ é uma integral primeira para o sistema, então graficamente isso significa que as trajetórias do sistema estão contidas nas curvas de nível de E .
2. No caso dos sistemas mecânicos conservativos, a energia total definida em (A.3) é sempre uma integral primeira, assim as trajetórias do sistema estão contidas nas curvas de nível da energia total.

Definição 36. Os pontos de equilíbrio de (A.4) correspondem as soluções (x^*, v^*) do sistema

$$\begin{aligned} f(x, v) &= 0, \\ g(x, v) &= 0. \end{aligned}$$

Observação 37. Supondo que as funções f, g são de classe C^2 , a estabilidade (local) de cada equilíbrio isolado é obtida a partir da estabilidade do equilíbrio $O = (0, 0)$ do sistema linear associado

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{v} \end{pmatrix} = J \begin{pmatrix} x \\ v \end{pmatrix}$$

definido pela Matriz Jacobiana do campo $(f(x, v), g(x, v))$

$$J = \begin{pmatrix} f_x(x, v) & f_v(x, v) \\ g_x(x, v) & g_v(x, v) \end{pmatrix} \Big|_{(x,v)=(x^*,v^*)}$$

avaliada no equilíbrio. A classificação dos tipos de equilíbrios é determinada pelos autovalores de J : as duas raízes do polinômio característico $P(\lambda) = \lambda^2 - \text{Tr}(J) \cdot \lambda + \det(J)$, onde $\text{Tr}(J)$ e $\det(J)$ são o *traço* e o *determinante* da matriz J , respectivamente. A Tabela 2 resume os tipos de equilíbrios em função dos sinais de $\text{Tr}(J)$ e $\det(J)$ para os sistemas autônomos planares.

Tabela 2 – Classificação dos equilíbrios para os sistemas autônomos bidimensionais (linear/não linear)

Δ	$\det(J)$	$\text{Tr}(J)$	Tipo - caso linear	Tipo - caso não linear
> 0	< 0		sela	sela
> 0	> 0	< 0	nó estável	nó estável
> 0	< 0	> 0	nó instável	instável
< 0		$= 0$	centro	centro ou expiral estável
< 0		< 0	espiral estável	espiral estável
< 0		> 0	espiral instável	espiral instável
$= 0$		< 0	nó (próprio/impróprio) estável	nó ou expiral estável
$= 0$		> 0	nó (próprio/impróprio) instável	nó ou expiral instável

Fonte: (FIGUEIREDO; NEVES, 2014). Aqui $\Delta = [\text{Tr}(J)]^2 - 4 \det(J)$.

Nosso interesse particular repousa sobre os sistemas mecânicos unidimensionais, o que significa fazer $n = 1$ nas discussões acima. Neste caso, sendo $F : \mathcal{O} \rightarrow \mathbb{R}$ de classe C^1 em \mathcal{O} , então para cada $k \in \mathbb{R}$ a função

$$\begin{aligned} \mathcal{V} : \mathcal{O} &\rightarrow \mathbb{R} \\ x &\mapsto \mathcal{V}(x) = \int F(x) dx + k \end{aligned} \tag{A.5}$$

define um potencial para F (ver Definição 23), de forma que

$$\begin{aligned} \ddot{x} &= F(x) \\ x(t_0) &= x_0 \\ \dot{x}(t_0) &= v_0 \end{aligned} \tag{A.6}$$

é sempre um sistema mecânico conservativo (ver Definição 23).

A mudança de variável $\dot{x} = v$ resulta no equivalente sistema de equações diferenciais ordinárias

$$\begin{aligned} \dot{x} &= v \\ \dot{v} &= F(x) \\ x(t_0) &= x_0, \\ v(t_0) &= v_0, \end{aligned} \tag{A.7}$$

um caso particular dos *sistemas autônomos planares* (ver Definição 27):

As observações acima implicam os seguintes resultados para os sistemas mecânicos conservativos unidimensionais:

Lema 38. *As trajetórias do sistema autônomo (A.7) associado ao sistema mecânico (A.6) são orientadas da esquerda para à direita no semiplano superior, e da direita para à esquerda no semiplano inferior do plano de fase $-(x, v)$.*

Demonstração. Segue da Definição 27 que o campo de vetores bidimensional associado ao sistema (A.7) é dado por $(f(x, v), g(x, v)) = (v, F(x))$. No semiplano superior temos $\dot{x} = f(x, v) = v > 0$, logo $x(t)$ é crescente. No semiplano inferior a situação se inverte, $\dot{x} = v < 0$, implicando que $x(t)$ é decrescente. \square

Lema 39. *Seja $\mathcal{V}(x)$ um potencial para o campo conservativo $F(x)$ do sistema mecânico (A.6). Os equilíbrios do sistema autônomo associado (A.7) são pontos no plano de fase do tipo $(x^*, 0)$ com x^* um ponto crítico de $\mathcal{V}(x)$.*

Demonstração. Como no lema anterior temos $f(x, v) = v$ e $g(x, y) = F(x)$. Segundo a Definição 36, os pontos de equilíbrio são as soluções do sistema

$$\begin{aligned} f(x, v) &= 0 \\ g(x, v) &= 0, \end{aligned}$$

assim, $f(x, v) = 0 \Leftrightarrow v = 0$ e, desde que $\mathcal{V}(x)$ é um potencial para $F(x)$, segue da Definição 23 que

$$g(x, v) = F(x) = 0 \Leftrightarrow \frac{d\mathcal{V}}{dx}(x) = 0.$$

□

Lema 40. *Seja $(x^*, 0)$ um ponto crítico do sistema autônomo planar (A.7) associado ao sistema mecânico (A.6). Se $\mathcal{V}(x)$ é um potencial para o campo $F(x)$ do sistema, então:*

1. $(x^*, 0)$ é um centro (estável) para o sistema se, e somente se, x^* é um ponto de mínimo para $\mathcal{V}(x)$.
2. $(x^*, 0)$ é um ponto de sela para o sistema se, e somente se, x^* é um ponto de máximo para $\mathcal{V}(x)$.

Demonstração. A Figura 19 exibe graficamente o resultado apresentado neste lema. A matriz jacobiana associada ao campo bidimensional do sistema (A.6) é dada por

$$J = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -\frac{d^2\mathcal{V}}{dx^2}(x) & 0 \end{pmatrix}.$$

Seja $(x^*, 0)$ um ponto crítico do sistema, então

$$\text{Tr}(J|_{(x,y)=(x^*,0)}) = 0, \quad \det(J|_{(x,y)}) = \frac{d^2\mathcal{V}}{dx^2}(x^*) \quad \text{e} \quad \Delta = -4 \frac{d^2\mathcal{V}}{dx^2}(x^*),$$

então, usando a Tabela 2 temos que:

1. se $(x^*, 0)$ é um ponto de mínimo para $\mathcal{V}(x)$, então $\frac{d^2\mathcal{V}}{dx^2}(x^*) > 0$, logo

$$\Delta < 0 \quad \text{e} \quad \text{Tr}(J|_{(x,y)=(x^*,0)}) = 0,$$

então $(x^*, 0)$ é um centro estável.

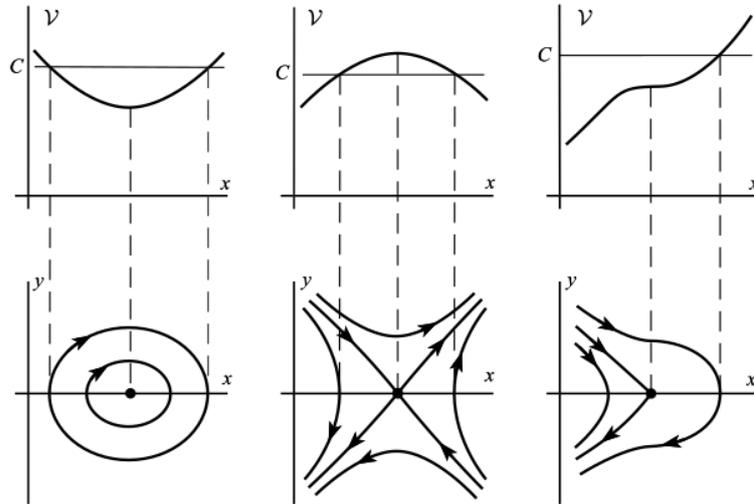
2. se $(x^*, 0)$ é um ponto de máximo para $\mathcal{V}(x)$, então $\frac{d^2\mathcal{V}}{dx^2}(x^*) < 0$, logo

$$\Delta > 0 \quad \text{e} \quad \det(J|_{(x,y)}) < 0,$$

então $(x^*, 0)$ é um ponto de sela.

□

Figura 19 – Classificação equilíbrios do sistema em função dos pontos críticos da energia potencial do sistema conservativo unidimensional (A.7).



Fonte: retirada de (JORDAN; SMITH, 2007). Na sequência vemos um ponto de mínimo do potencial correspondendo a um equilíbrio do tipo centro, um ponto de máximo do potencial correspondendo a um ponto de equilíbrio de tipo sela, e um ponto de inflexão do potencial correspondendo a uma cúspide.