

USP - Universidade de São Paulo
IME - Instituto de Matemática e Estatística
Bacharelado em Matemática Aplicada e Computacional

SUELLEM DE MELO SOUZA

**Controlabilidade em Sistemas de Equações
Diferenciais com Retardamento**

**Controle ótimo em um modelo de infecção por HIV
com retardamento e com resposta imunológica usando
um método numérico eficiente**

São Paulo
2014

SUELLEM DE MELO SOUZA

**Controlabilidade em Sistemas de Equações
Diferenciais com Retardamento**

**Controle ótimo em um modelo de infecção por HIV
com retardamento e com resposta imunológica usando
um método numérico eficiente**

Orientador: Prof. Dr. Segio Muniz Oliva Filho

São Paulo
2014

SUELLEM DE MELO SOUZA

**Controlabilidade em Sistemas de Equações
Diferenciais com Retardamento**

**Controle ótimo em um modelo de infecção por HIV
com retardamento e com resposta imunológica usando
um método numérico eficiente**

NOTA: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Sergio Muniz Oliva Filho

Prof. Dr. Pedro Aladar Tonelli

Prof. Dr. Nelson Mugayar Kuhl

AGRADECIMENTOS

À minha família e principalmente aos meus pais que sempre me apoiaram em todas as minhas decisões. Aos amigos do BMAC que sempre me ajudaram nos momentos de estudos: Leonardo Windlin, Eberth Gomes, Giovanni Pomelli, Caio Carlos, Mariana Blattner, Marcelo Jardim, Renan Lazarini, Alexandre Carvalho, Rafael Pntilho, Priscila Cavagnolli, Pedro Ivo, Ivan Vemado. À todos os outros amigos que fiz no IME que me ajudaram nos momentos difíceis, pelas conversas de incentivo, apoio e encorajamento todas as vezes que a idéia de desistência veio à cabeça e pelas histórias de festas compartilhadas: Natália Fazzani, Marília Nonato, Priscila Ferreira, Juliane Andrade, Sidney Gamito, Rodrigo César, Matheus Lupertz. Ao meu orientador, pelo apoio e paciência.

Sumário

1	Introdução	2
1.1	História da AIDS	2
1.2	Dinâmica da Infecção	3
2	O Modelo HIV com Retardamento Intracelular	5
3	Controle Ótimo	7
3.1	Existência de um par de controle ótimo	7
3.2	Otimalidade do Sistema	8
4	Simulação Numérica	12
5	Gráficos Obtidos	16
6	Conclusão	20
A	Introdução ao Problema	24
A.1	Exemplo	24
A.2	Definição de Equação Diferencial com retardamento e exemplos	25
B	Fatos Básicos	28
B.1	Existência e unicidade de soluções	28
B.2	Extensão das Soluções	31
B.3	Desigualdade Fundamental	32

Capítulo 1

Introdução

Este trabalho tem como fonte o artigo de pesquisa apresentado por **Khalid Hattaf e Noura Yousfi** do *Departamento de Matemática e Ciência da Computação, da Faculdade de Ciências Ben M'sik, Hassan II University, Casablanca-Marrocos*, chamado *Optimal Control of a Delayed HIV Infection Model with Immune Response Using an Efficient Numerical Method* [1].

Para melhor entendimento, será apresentado antes alguns fatores históricos e biológicos sobre AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome).

1.1 História da AIDS

O HIV (Human Immunodeficiency Virus) é o vírus causador da AIDS, doença que ataca o sistema imunológico, esse por sua vez, é o responsável por combater infecções que atacam o organismo, portanto doenças consideradas corriqueiras podem se tornar fatais em um indivíduo infectado.

Os primeiros casos surgiram nos EUA, Haiti e África Central entre os anos de 1977 e 1978, no entanto só foram definidos como casos da aids em 1982, quando a síndrome oficialmente foi classificada. No Brasil o primeiro caso surgiu em 1980 na cidade de São Paulo, mas também só foi registrado oficialmente em 1982.

Em um primeiro momento homossexuais, hemofílicos, haitianos, usuários de drogas injetáveis e prostitutas foram definidos como grupo de risco para a doença. Homossexuais usuários de drogas foram considerados os difusores do fator para os heterossexuais usuários também. Em 1983 foi-se registrado o primeiro caso em criança e no Brasil o primeiro caso de contaminação pelo sexo feminino.

Em 1984, na França, no Instituto Pasteur a equipe do médico Luc Montagnier consegue isolar e caracterizar o vírus causador da aids como um retrovírus mutante que se transforma conforme o meio em que vive, então em 1985 classifica-se oficialmente este vírus como o HIV e disponibiliza-se o primeiro teste anti-HIV para diagnóstico.

O primeiro medicamento capaz de reduzir a multiplicação do HIV foi o AZT (esse era utilizado no tratamento de pacientes com câncer) seguido depois pelo lançamento do Videx (ddl), essas drogas são chamadas de inibidores de transcriptase reversa pois agem inibindo a síntese de DNA a partir de RNA viral, elas também ajudam a prevenir a transmissão do vírus de mãe para filho durante a gravidez e parto, o Brasil passou a produzir o AZT em 1993. Até 1995 existiam poucos medicamentos no combate à doença (AZT, Videx e Dideoxicitidina), mas a partir de então com ajuda de pesquisas, uma nova classe de remédios é desenvolvida, os chamados inibidores de protease. Os inibidores ligam-se a

essas proteínas, impedindo a sua função (quebra de ligações peptídicas entre os aminoácidos), assim essas drogas são capazes de dificultar a multiplicação do vírus no organismo. Logo depois outros inibidores de transcriptase reversa são lançados, aumentando assim as escolhas de tratamento.

Até o ano de 2010, desde a descoberta da doença, foram-se registrados cerca de 33,3 milhões de casos no mundo o Brasil tinha como registro 592.914 casos. Uma lei aprovada desde 1996 fixa o direito dos pacientes ao tratamento gratuito da aids. O uso dos medicamentos antirretrovirais é indicado para qualquer fase da doença, em 2013 um teste rápido capaz de detectar o vírus através do fluido oral é desenvolvido para futura comercialização em farmácias.

1.2 Dinâmica da Infecção

O HIV ataca um tipo de glóbulo branco, um linfócito chamado CD4, também conhecido como um linfócito auxiliador que tem a função de vigilante, pois alerta o sistema para a necessidade de lutar contra organismos indesejados através da síntese de substâncias químicas denominadas citosinas. No processo, o vírus aloja os seus genes no DNA da célula atacada e passa a utilizá-la para a sua reprodução, de modo que, novas células produzidas por ela contenham o vírus também. Com isso os linfócitos passam a morrer e o sistema imunológico do indivíduo chega a um estado crítico sendo incapaz de combater as mais simples infecções.

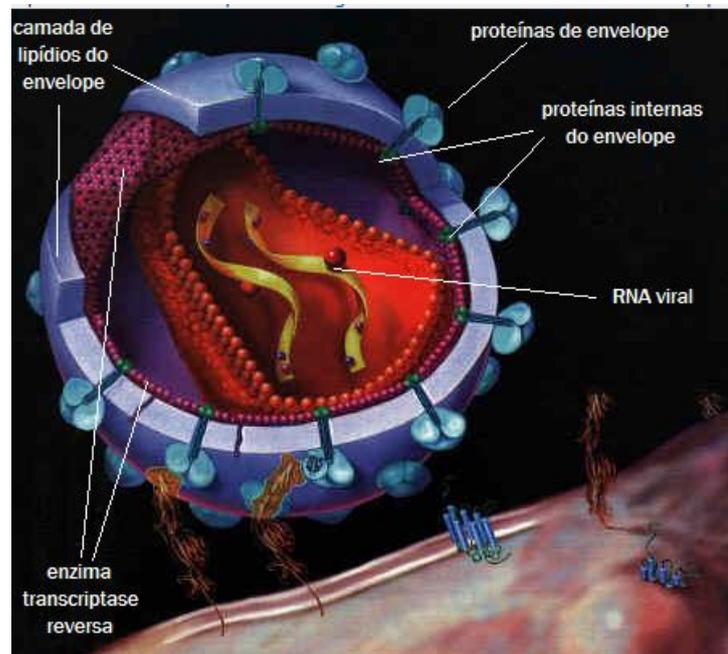


Figura 1.1: Ilustração do vírus HIV. Fonte: http://www.geocities.com/mpennagor/hiv_ciclo.html

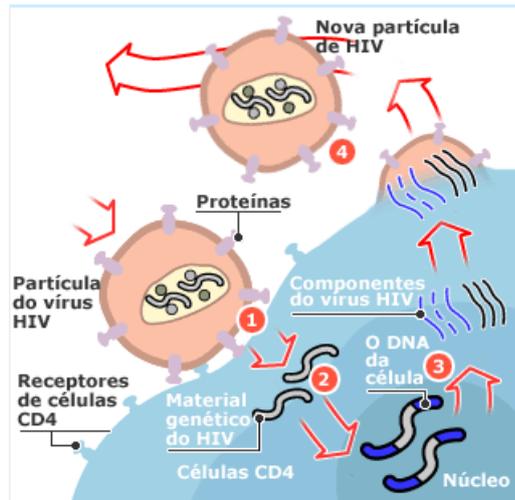


Figura 1.2: Como o HIV se reproduz. Fonte: http://www.bbc.co.uk/portuguese/especial/1357_biolgia_aids/page2.shtml



Figura 1.3: Propagação do vírus com lise de célula hospedeira. Fonte: <http://www.brasilecola.com/biologia/virus.html>

Por se tratar de um retrovírus (RNA como carga genética) altamente mutável a busca por uma vacina e pela cura é um grande desafio, no entanto as drogas mencionadas anteriormente, são capazes de inibirem a transcrição do RNA do vírus pelo DNA das células CD4, aumentando a contagem dessas e diminuindo a carga viral, garantindo assim a sobrevivência do indivíduo.

O trabalho em questão tem como objetivo apresentar o modelo de um sistema de equações diferenciais capaz de exemplificar a dinâmica de infecção do HIV, é importante lembrar que este será um modelo matemático que leva em consideração o atraso intracelular, ou seja, assume-se que há um atraso para que células infectadas passem a produzir o vírus após a entrada dele na mesma, porém temos uma resposta imunológica imediata, ou seja, assim que detectado o vírus inicia-se a produção de citosinas.

Também foi introduzido ao modelo dois controles que assumem o papel de medir a eficácia das drogas responsáveis por inibir a transcrição dos genes aqui chamadas de RTIs (Reverse Transcriptase Inhibitors) e a produção de vírus livre pelas células já infectadas chamadas de PIs (Protease Inhibitors).

Capítulo 2

O Modelo HIV com Retardamento Intracelular

O estudo de Equações Diferenciais com Retardamento (EDR) é de muita importância, pois muitos acontecimentos reais precisam levar o tempo em consideração, seja na medicina, química, física, biologia, engenharia, economia, etc., esse processo também é conhecido como tempo de retardo. Pode-se citar como exemplos desses modelos o reflorestamento de uma área, que em geral leva-se no mínimo 20 anos (dependendo da espécie de árvore escolhida pode-se levar um tempo muito maior); O ciclo de vida de um parasita dentro de um hospedeiro e a resposta imunológica deste assim que detecta sua presença; O modelo presa-predador de interação entre algumas espécies; A forma de propagação de algumas epidemias e a dinâmica de infecção de algumas doenças.

Os primeiros estudos dessas equações foram aplicados à dinâmica de populações, quando o matemático Volterra investigava o modelo presa-predador em 1927, hoje os mais concretos exemplos de EDRs na biologia matemática podem ser encontrados em livros de Cushing (1977), MacDonald(1989) e Gopalsamy(1992). Na engenharia a aplicação de EDRs em exemplos mais específicos são encontrados na obra de Kolmanovskii and Nosov(1986), esse apresenta também aplicações em outras áreas.

O modelo a seguir foi proposto por H. Zhu e X. Zou no trabalho "*Dynamics of a HIV-1 infection model with cell-mediated immune response and intracellular delay*" [2], formado pelo sistema de equações:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= s - dx(t) - kv(t)x(t), \\ \frac{dy}{dt} &= ke^{-\delta\tau}v(t-\tau)x(t-\tau) - \delta y(t) - \rho y(t)z(t), \\ \frac{dv}{dt} &= N\delta y(t) - \mu v(t), \\ \frac{dz}{dt} &= cy(t)z(t) - bz(t)\end{aligned}\tag{2.1}$$

Onde, $x(t)$ é a concentração de células não infectadas, $y(t)$ é a concentração de células infectadas, $v(t)$ é a concentração de vírus livre e $z(t)$ é a concentração de CTLs (Cytotoxic T Lymphocytes), ou seja, citosina que combate células infectadas.

Células sadias x são produzidas a uma taxa s , morrem com uma taxa d e tornam-se infectadas a uma taxa k . Células infectadas y morrem a uma taxa δ e são mortas por CTLs com taxa igual a ρ . A concentração de vírus livre produzidos pelas células infectadas segue uma taxa $N\delta$ e decai a uma taxa μ onde N é o número de vírus livre produzido por uma célula infectada. A concentração de CTLs cresce com uma taxa c e decai a uma taxa b . τ representa o retardo intracelular, ou seja, o tempo necessário para que uma célula uma vez infectada passe a produzir carga viral.

São introduzidos dois controles u_1 e u_2 o primeiro mede a eficiência de inibição da transcrição dos genes e o segundo a inibição de produção de vírus livre, então introduzindo-os em (2.1) temos:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= s - dx(t) - (1 - u_1(t))kv(t)x(t) \\ \frac{dy}{dt} &= (1 - u_1(t))ke^{-\delta\tau}v(t - \tau)x(t - \tau) - \delta y(t) - \rho y(t)z(t), \\ \frac{dv}{dt} &= (1 - u_2(t))N\delta y(t) - \mu v(t), \\ \frac{dz}{dt} &= cy(t)z(t) - bz(t)\end{aligned}\tag{2.2}$$

As funções dos controles $u_1(t)$ e $u_2(t)$ são limitadas entre $[0,1]$. Agora fica fácil notar que $u_1(t)$ representa a eficiência de um tratamento com uma droga capaz de bloquear novas infecções celulares, logo quanto maior ele for mais eficiente é a droga em questão. Analogamente se $u_2 = 1$, temos uma inibição de 100 % efetiva na produção do vírus, em contra partida se $u_2 = 0$, a droga não produz efeito.

Assim, tomando $C = C([-\tau, 0], \mathbb{R}^4)$, num espaço de Banach ¹ de funções contínuas no intervalo $[-\tau, 0]$ em \mathbb{R}^4 com a topologia de convergência uniforme, temos que existe uma única solução $(x(t), y(t), v(t), z(t))$ para o sistema (2.2) dados valores iniciais $(x_0, y_0, v_0, z_0) \in C$.

Claro que por razões biológicas, foram tomados os valores iniciais que satisfazem (2.2) como:

$$x_0(s) \geq 0, \quad y_0(s) \geq 0, \quad v_0(s) \geq 0, \quad z_0(s) \geq 0, \quad \text{sendos } \in [-\tau, 0]$$

¹Um espaço de Banach é um espaço vetorial normado completo. Os números reais e os números complexos são espaços de Banach onde a norma é o próprio valor absoluto. Toda função contínua é limitada num compacto, portanto a norma está bem definida. A convergência nesta norma é equivalente à convergência uniforme. Como convergência uniforme preserva continuidade, o espaço é completo. Verificar também Apêndice A.

Capítulo 3

Controle Ótimo

O objetivo é maximizar a seguinte função:

$$J(u_1, u_2) = \int_0^{t_f} \left\{ x(t) + z(t) - \left[\frac{A_1}{2} u_1^2(t) + \frac{A_2}{2} u_2^2(t) \right] \right\} dt \quad (3.1)$$

Onde os parâmetros $A_1 \geq 0$ e $A_2 \geq 0$ são baseados nos benefícios e custos do tratamento. Logo o interesse é aumentar o número de células não-infectadas, maximizando a resposta imunológica (através de CTLs) e diminuir a carga viral, tudo isso com um custo de tratamento menor possível. Em outras palavras, busca-se um controle ótimo para o par (u_1^*, u_2^*) tal que:

$$J(u_1^*, u_2^*) = \max \{ J(u_1, u_2) : (u_1, u_2) \in U \}, \quad (3.2)$$

Onde, U é o conjunto de controle definido por:

$$U = \{ u = (u_1, u_2) : u_i \text{ tal que, } 0 \leq u_i(t) \leq 1, t \in [0, t_f], i = 1, 2 \} \quad (3.3)$$

3.1 Existência de um par de controle ótimo

A existência de um par de controle ótimo pode ser obtido usando o resultado apresentado por Fleming e Rishel em [3] e por Lukes em [4].

Teorema 1. Existe um par de controle ótimo $(u_1^*, u_2^*) \in U$ tal que:

$$J(u_1^*, u_2^*) = \max_{(u_1, u_2) \in U} J(u_1, u_2) \quad (3.4)$$

Demonstração. Para usar a existência de um resultado como apresentado em [3], basta checar as seguintes propriedades:

- (1) O conjunto de controles e variáveis correspondentes é não vazio.
- (2) O conjunto U (3.3) é fechado e convexo.
- (3) O lado direito do sistema é delimitado por uma função linear, com variáveis de controle.
- (4) A integral da função objetivo é côncava em U .
- (5) Existem constantes $c_1, c_2 > 0$, and $\beta > 1$ tal que $L(x, z, u_1, u_2)$ satisfaz:

$$L(x, z, u_1, u_2) \leq c_2 - c_1 (| u_1 |^2 + | u_2 |^2)^{\beta/2} \quad (3.5)$$

Afim de verificar essas condições, pode-se usar o resultado apresentado por Lukes em [4] para mostrar a existência de uma solução para o sistema (2.2) com coeficientes definidos, o que nos leva à condição (1). Pode-se notar que as soluções são limitadas, então o conjunto de controle satisfaz a condição (2). Desde que o sistema seja bilinear em u_1, u_2 , o lado direito do sistema (2.2) satisfaz a condição (3), usando a limitação das soluções. É possível notar que a integral da função objetivo é côncava. E por fim a última condição é satisfeita:

$$L(x, z, u_1, u_2) \leq c_2 - c_1 (| u_1 |^2 + | u_2 |^2), \quad (3.6)$$

Onde c_2 depende do limite superior de x e z , e $c_1 > 0$ desde que $A_1, A_2 > 0$. Então pode-se concluir que existe um par de controle ótimo.

□

3.2 Otimalidade do Sistema

O Princípio Mínimo de Pontryagin com atraso apresentado em [5] fornece as condições necessárias para um problema de controle ótimo. Esse princípio converte (2.2), (3.1) e (3.2) em um problema de Maximização Hamiltoniana:

$$\begin{aligned}
H(t, x, y, v, x_\tau, v_\tau, u_1, u_2, \lambda) &= \frac{A_1}{2}u_1^2 + \frac{A_2}{2}u_2^2 - x - z + \lambda_1[s - dx - (1 - u_1)kvx] \\
&+ \lambda_2[(1 - u_1)ke^{-\delta\tau}v_\tau x_\tau - \delta y - \rho yz] \\
&+ \lambda_3[N\delta y - \mu v] + \lambda_4[cyz - bz]
\end{aligned} \tag{3.7}$$

Aplicando o Princípio Mínimo de Pontryagin com atraso [5], é possível obter o seguinte teorema:

Teorema 2. Dado o controle ótimo (u_1^*, u_2^*) e as soluções x^* , y^* , v^* e z^* correspondentes de (2.2), existem as variáveis adicionais λ_1 , λ_2 , λ_3 e λ_4 que satisfazem as equações:

$$\begin{aligned}
\lambda_1' &= 1 + \lambda_1(t)[d + (1 - u_1^*(t))kv^*(t)] \\
&+ \chi_{[0, t_f - \tau]}(t)\lambda_2(t + \tau)(u_1^*(t + \tau) - 1)ke^{-\delta\tau}v^*(t), \\
\lambda_2' &= \lambda_2(t)\delta - \lambda_3(t)(1 - u_2^*(t))N\delta - cz^*(t)\lambda_4(t) + \rho z^*(t)\lambda_2(t), \\
\lambda_3' &= \lambda_1(t)(1 - u_1^*(t))kx^*(t) + \mu\lambda_3(t) \\
&+ \chi_{[0, t_f - \tau]}(t)\lambda_2(t + \tau)(u_1^*(t + \tau) - 1)ke^{-\delta\tau}x^*(t), \\
\lambda_4' &= 1 + \rho y^*(t)\lambda_2(t) + \lambda_4(t)(b - cy^*(t))
\end{aligned} \tag{3.8}$$

Com as seguintes condições de transversalidade:

$$\lambda_i(t_f) = 0, \quad i = 1, \dots, 4 \tag{3.9}$$

Além disso, o controle ótimo é dado por:

$$u_1^*(t) = \min\left(1, \max\left(0, \frac{k}{A_1}\left[\lambda_2(t)e^{-\lambda\tau}v^*(t - \tau)x^*(t - \tau) - \lambda_1(t)v^*(t)x^*(t)\right]\right)\right),$$

$$u_2^*(t) = \min\left(1, \max\left(0, \frac{1}{A_2}\lambda_3(t)N\delta y^*(t)\right)\right) \tag{3.10}$$

Demonstração. As equações adicionais e as condições de transversalidade podem ser obtidas usando o Princípio Mínimo de Pontryagin com atraso, tal que:

$$\begin{aligned}
\lambda'_1(t) &= -\frac{\partial H}{\partial x}(t) - \chi_{[0,t_f-\tau]}(t)\frac{\partial H}{\partial x_\tau}(t+\tau), & \lambda_1(t_f) &= 0, \\
\lambda'_2(t) &= -\frac{\partial H}{\partial y}(t), & \lambda_2(t_f) &= 0, \\
\lambda'_3(t) &= -\frac{\partial H}{\partial v}(t) - \chi_{[0,t_f-\tau]}(t)\frac{\partial H}{\partial v_\tau}(t+\tau), & \lambda_3(t_f) &= 0, \\
\lambda'_4(t) &= -\frac{\partial H}{\partial z}(t), & \lambda_4(t_f) &= 0
\end{aligned} \tag{3.11}$$

O controle ótimo u_1^* , u_2^* pode ser resolvido a partir das condições de otimidade:

$$\frac{\partial H}{\partial u_1}(t) = 0, \quad \frac{\partial H}{\partial u_2}(t) = 0 \tag{3.12}$$

Então,

$$\frac{\partial H}{\partial u_1}(t) = A_1 u_1(t) + kv(t)x(t)\lambda_1(t) - ke^{-\delta\tau}v(t-\tau)x(t-\tau)\lambda_2(t) = 0,$$

$$\frac{\partial H}{\partial u_2}(t) = A_2 u_2(t) + N\delta y(t)\lambda_3(t) = 0 \tag{3.13}$$

Pelos limites do conjunto de controles U (3.3), é fácil obter u_1^* e u_2^* da forma apresentada em (3.10), respectivamente.

□

Agora basta substituir u_1^* e u_2^* nos sistemas (2.2) e (3.8), e obter o seguinte sistema ótimo:

$$\begin{aligned}
\frac{dx^*}{dt} &= s - dx^*(t) - (1 - u_1^*(t))kv^*(t)x^*(t), \\
\frac{dy^*}{dt} &= (1 - u_1^*(t))ke^{-\delta\tau}v^*(t-\tau)x^*(t-\tau) - \delta y^*(t) - \rho y^*(t)z^*(t),
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dv^*}{dt} &= (1 - u_2^*(t))N\delta y^*(t) - \mu v^*(t), \\ \frac{dz^*}{dt} &= cy^*(t)z^*(t) - bz^*(t),\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\lambda_1' &= 1 + \lambda_1(t)[d + (1 - u_1^*(t))kv^*(t)] \\ &+ \chi_{[0, t_f - \tau]}(t)\lambda_2(t + \tau)(u_1^*(t + \tau) - 1)ke^{-\delta\tau}v^*(t),\end{aligned}$$

$$\lambda_2' = \lambda_2(t)\delta - \lambda_3(t)(1 - u_2^*(t))N\delta - cz^*(t)\lambda_4(t) + \rho z^*(t)\lambda_2(t),$$

$$\begin{aligned}\lambda_3' &= \lambda_1(t)(1 - u_1^*(t))kx^*(t) + \mu\lambda_3(t) \\ &+ \chi_{[0, t_f - \tau]}(t)\lambda_2(t + \tau)(u_1^*(t + \tau) - 1)ke^{-\delta\tau}x^*(t),\end{aligned}$$

$$\lambda_4' = 1 + \rho y^*(t)\lambda_2(t) + \lambda_4(t)(b - cy^*(t)),$$

$$u_1^*(t) = \min\left(1, \max\left(0, \frac{k}{A_1}\left[\lambda_2(t)e^{-\lambda\tau}v^*(t - \tau)x^*(t - \tau) - \lambda_1(t)v^*(t)x^*(t)\right]\right)\right),$$

$$u_2^*(t) = \min\left(1, \max\left(0, \frac{1}{A_2}\lambda_3(t)N\delta y^*(t)\right)\right),$$

$$\lambda_i(t_f) = 0, \quad i = 1, \dots, 4 \tag{3.14}$$

Capítulo 4

Simulação Numérica

Neste capítulo será apresentado um método numérico capaz de resolver o sistema apresentado em (3.14). A Tabela 4.1 identifica os valores para os parâmetros utilizados na simulação numérica, esses foram apresentados e utilizados no artigo de Khalid Hattaf e Noura Yousf [1]:

Parâmetros	Descrição	Valores
s	Taxa de produção de células CD4 não infectadas	$5day^{-1}mm^{-3}$
d	Taxa de mortalidade de CD4	$0,03day^{-1}$
k	Taxa de infecção de células CD4 pelo vírus	$0,0014mm^3virion^{-1}day^{-1}$
δ	Taxa de mortalidade de células CD4 infectadas	$0,32day^{-1}$
ρ	Taxa com a qual células infectadas são mortas por CTLs	$0,05mm^3day^{-1}$
N	Número de vírus livre produzidos por células infectadas	480
μ	Taxa com que o vírus livre decai	day^{-1}
b	Taxa de mortalidade de CTLs	$0,3day^{-1}$
c	Taxa de crescimento de CTLs (em resposta à infecção)	$0,2mm^3day^{-1}$
τ	Tempo de atraso	$0,5day$

Tabela 4.1: Tabela de valores e parâmetros

Antes de falar sobre o algoritmo implementado é importante esclarecer algumas informações para melhor interpretação dos dados iniciais utilizados.

Atualmente são utilizadas duas formas para a avaliação da situação de um paciente dentro do quadro da infecção pelo HIV: a mensuração da concentração sanguínea de células CD4 e a mensuração da concentração de partículas virais no sangue.

Sabe-se que um adulto saudável apresenta de 800 a 1300 células/mm³ (esses valores são diferentes quando se trata de crianças), depois de alguns meses de infecção alguns dos indivíduos podem apresentar queda entre 40 e 50 %.

A vulnerabilidade à infecção aumenta à medida que o número de linfócitos cai: um paciente com menos de 200 células/mm³ é considerado muito vulnerável e precisa começar um tratamento com urgência; de 200 - 350 células/mm³ ainda é vulnerável e merece atenção; com 350 - 500 células/mm³ é considerado como pouco vulnerável e acima de 500 células/mm³ é definido como saudável dentro do quadro da infecção. No entanto, quaisquer que sejam os valores de CD4 apresentados, se o paciente apresentar alguma

infecção oportunista, toda atenção deve ser redobrada em relação ao tratamento. Após a infecção, em média o declínio de CD4 é medido entre 80 - 100 células/mm³ por ano.

Com relação à carga viral, é considerada alta e em situação de risco quando apresentada em mais de 100 cópias/mm³ porém, com um tratamento adequado, a carga viral tende a ficar abaixo de 50 cópias/mm³. É importante lembrar que um quadro estável da doença é aquele onde o indivíduo apresenta concentração de CD4 maior que 500 células/mm³ e uma carga viral abaixo de 50 cópias/mm³.

O seguinte algoritmo foi implementado na plataforma do **Scilab-5.3.3**, com valores iniciais também fornecidos e utilizados no artigo em questão: $x(0) = 50$; $y(0) = 3$; $v(0) = 70$; $z(0) = 20$. Considerando um período de terapia de 50 dias. Podemos observar então que se considerou um paciente com alta vulnerabilidade: 50 células/mm³ de CD4 e uma carga viral 70 cópias/mm³.

```

// Parâmetros passados
s = 5;           // taxa de produção de células CD4 não infectadas
d = 0.03;       // taxa de mortalidade de CD4
k = 0.0014;     // taxa de infecção de CD4
delta = 0.32;   // taxa de mortalidade de CD4
p = 0.05;       // taxa de mortalidade de células infectadas
N = 480;        // número de vírus livre
mi = 1;         // taxa de decaimento do vírus
b = 0.3;        // taxa de mortalidade de CTLs
c = 0.2;        // taxa de crescimento de CTLs
tao = 0.5;      // tempo de atraso

// Parâmetros calculados/adotados
qui = 1;
A1 = 500; A2 = 500;
t0 = 0; tf = 50;
m = 5;
h = tao/m;
n = tf/h;
times = linspace(t0, tf, n+m+1);

x0 = 50; y0 = 3;
v0 = 70; z0 = 20;

// Vetores iniciais
x = repmat(x0, 1, m+1);
y = repmat(y0, 1, m+1);
v = repmat(v0, 1, m+1);
z = repmat(z0, 1, m+1);
u1 = repmat(0, 1, n+m);
u2 = repmat(0, 1, n+m);

// Vetores iniciais - Para simulação sem controle
xs = repmat(x0, 1, m+1);
ys = repmat(y0, 1, m+1);
vs = repmat(v0, 1, m+1);
zs = repmat(z0, 1, m+1);

// Bloco temporário para testes
l1 = repmat(0, 1, n+m+1);
l2 = repmat(0, 1, n+m+1);
l3 = repmat(0, 1, n+m+1);
l4 = repmat(0, 1, n+m+1);

// Adaptações necessárias
////////////////////////////////////
//(i) vira (i + m + 1)
//(i + 1) vira (i + m + 2)
//(i - m) vira (i + 1)

```

```

// para os lambdas
// (i + m) vira (i + m + 1)
// (n - i - 1) vira (n - i)
////////////////////////////////////
for i = 0 : (n - 1);
x(i + m + 2) = x(i + m + 1) + h * (s - d * x(i + m + 1)
    - (1 - u1(i + m + 1)) * k * v(i + m + 1) * x(i + m + 1));
y(i + m + 2) = y(i + m + 1)
    + h * (k * (1 - u1(i + m + 1)) * exp(- delta * tao) * v(i + 1) * x(i + 1)
    - delta * y(i + m + 1) - p * y(i + m + 1)*z(i + m + 1));
v(i + m + 2) = v(i + m + 1)
    + h * ((1 - u2(i + m + 1)) * N * delta * y(i + m + 1) - mi * v(i + m + 1));
z(i + m + 2) = z(i + m + 1) + h * (c * y(i + m + 1) * z(i + m + 1) - b * z(i + m + 1));
// Simulação com o controle
l1(n - i) = l1(n - i + 1) - h * (1 + l1(n - i + 1) * (d - (1 - u1(i + m + 1)) * k * v(i + m + 2))
    + qui * l2(n - i + m + 1) * (u1(i + m + 1) - 1) * k * exp(- delta * tao)
    * v(i + m + 2));
l2(n - i) = l2(n - i + 1) - h * (l2(n - i + 1) * delta - l3(n - i + 1) * (1 - u2(i + m + 1))
    * N * delta - c * z(i + m + 2) * l4(n - i + 1) + p * z(i + m + 2) * l2(n - i + 1));
l3(n - i) = l3(n - i + 1) - h * (l1(n - i + 1) * (1 - u1(i + m + 1)) * k * x(i + m + 2)
    + mi * l3(n - i + 1) + qui * l2(n + m - i + 1) * (u1(i + m + 1) - 1)
    * k * exp(- delta * tao) * x(i + m + 2));
l4(n - i) = l4(n - i + 1) - h * (1 + p * l2(n - i + 1) * y(i + m + 2) + l4(n - i + 1)
    * (b - c * y(i + m + 2)));
R1(i + 1) = (k/A1) * (l2(n - i) * exp(- delta * tao) * v(i + 2) * x(i + 2) - l1(n - i)
    * v(i + m + 2) * x(i + m + 2));
R2(i + 1) = (1/A2) * l3(n - i) * N * delta * y(i + m + 2);
u1(i + m + 2) = min(1, max(R1(i + 1), 0));
u2(i + m + 2) = min(1, max(R2(i + 1), 0));
// Simulação sem o controle
xs(i + m + 2) = xs(i + m + 1) + h * (s - d * xs(i + m + 1) - (1 - 0) * k * vs(i + m + 1)
    * xs(i + m + 1));
ys(i + m + 2) = ys(i + m + 1) + h * (k * (1 - 0) * exp(- delta * tao) * vs(i + 1) * xs(i + 1)
    - delta * ys(i + m + 1) - p * ys(i + m + 1)*zs(i + m + 1));
vs(i + m + 2) = vs(i + m + 1) + h * ((1 - 0) * N * delta * ys(i + m + 1)
    - mi * vs(i + m + 1));
zs(i + m + 2) = zs(i + m + 1) + h * (c*ys(i + m + 1)*zs(i + m + 1) - b * zs(i + m + 1));
end
// Gráfico (troque por x, y, v, z, xs, ys, vs ou zs para ver outros gráficos)
plot(times, x, 'b', times, xs, 'black');

```

Tabela 4.2: Algoritmo de Simulação

Capítulo 5

Gráficos Obtidos

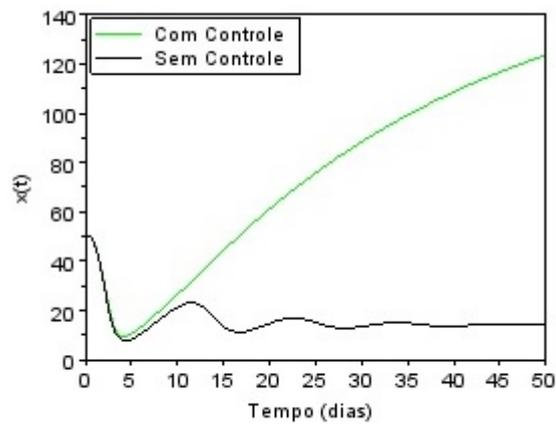


Figura 5.1: Células x não infectadas com e sem controle

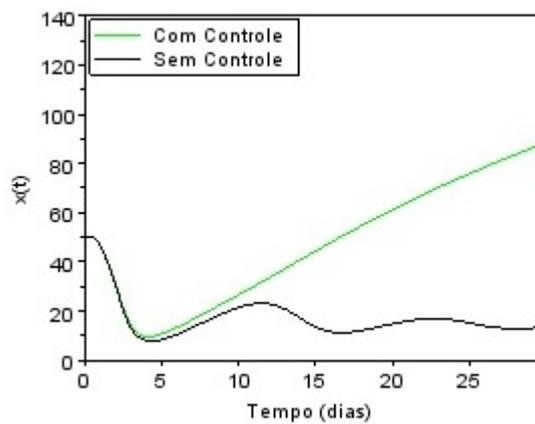


Figura 5.2: Células x não infectadas com e sem controle (com zoom)

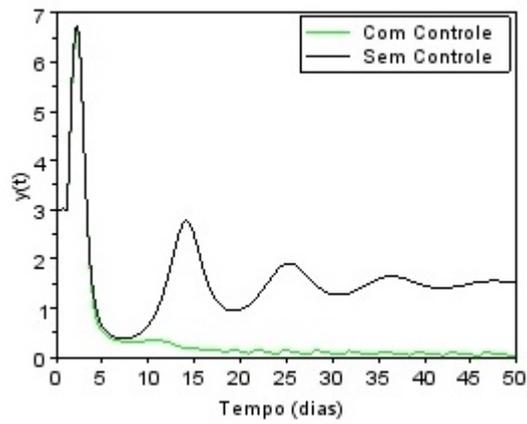


Figura 5.3: Células y infectadas com e sem controle

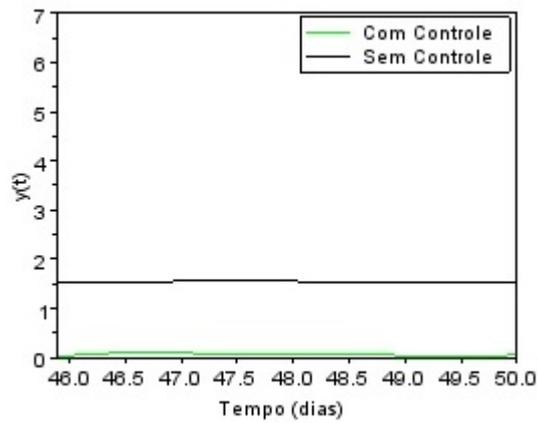


Figura 5.4: Células y infectadas com e sem controle (com zoom)

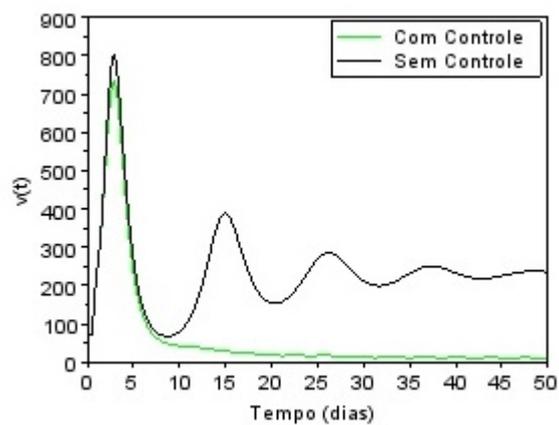


Figura 5.5: Vírus v com e sem controle

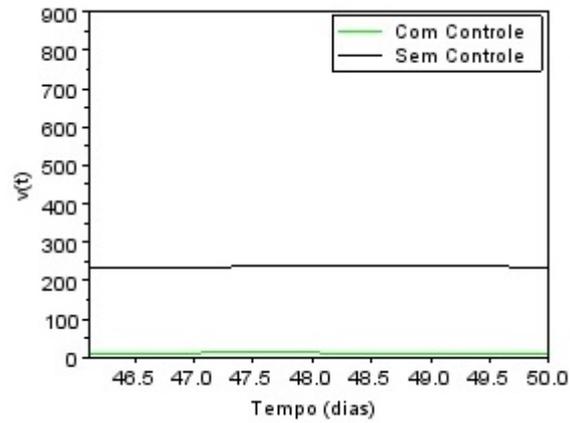


Figura 5.6: Vírus v com e sem controle (com zoom)

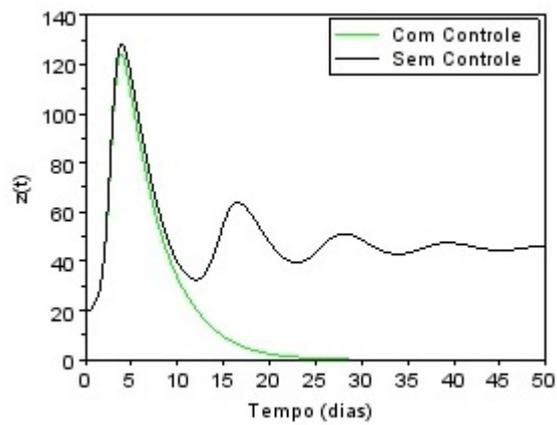


Figura 5.7: Células z com e sem controle

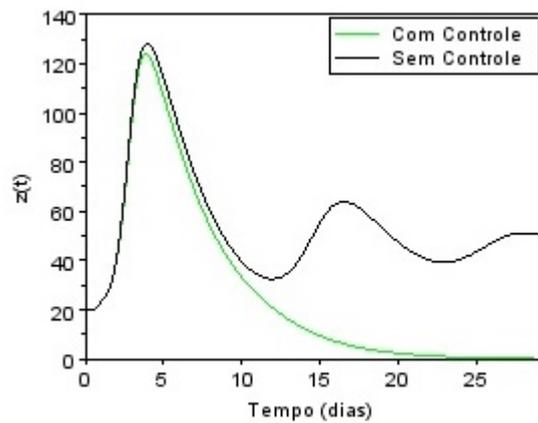


Figura 5.8: Células z com e sem controle (com zoom)

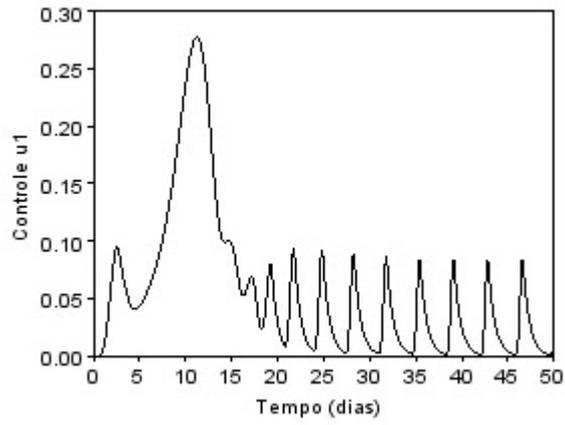


Figura 5.9: Controle u_1

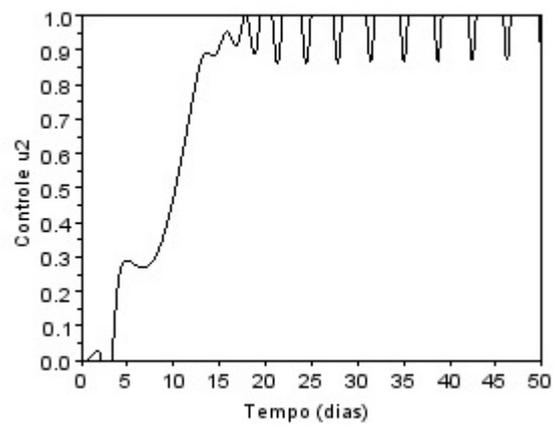


Figura 5.10: Controle u_2

Capítulo 6

Conclusão

Através dos gráficos gerados é possível comparar o comportamento das células infectadas, não infectadas, a carga viral e a concentração de CTLs antes e depois do tratamento com controles.

Em Figura 5.1 e Figura 5.2, pode-se perceber que a concentração de células não infectadas aumenta significativamente por volta do quinto dia de tratamento.

Ao final de 50 dias de tratamento ($t_f = 50$) as Figuras 5.3 e 5.4 mostram que o número de células infectadas é bem inferior quando comparado a uma situação sem o controle, 0.063 e 1.512, respectivamente. O que demonstra que no final do programa os remédios apresentam uma eficiência de 95 % em bloquear novas infecções.

A eficiência da terapia também é observada quando se compara a carga viral, no caso sem controle o número de vírus livre no tempo final é de 235.184 contra 7.801 na presença dos remédios, ou seja, a inibição de produção do vírus é de 96 %.

As Figuras 5.7 e 5.8, mostram que as células CTLs, apresentam concentração sempre positiva, e apesar de estar muito próxima a zero, nunca é eliminada pelo organismo. É possível notar ainda que o número dessas células aumenta a medida que a infecção cresce, o que faz sentido, já que elas são responsáveis pela eliminação das células infectadas. Por isso, uma vez que a infecção diminui, não se faz necessário CTLs tanto quanto antes, então o seu nível diminui também.

Nas Figuras 5.9 e 5.10 estão representados os controles u_1 e u_2 respectivamente, e sua eficiência em bloquear novas infecções e inibir a produção viral.

Com relação aos custos e benefícios do tratamento, no algoritmo implementado representado pelos parâmetros A_1 e A_2 , foi observado que os gráficos gerados que mais se aproximaram aos apresentados no artigo fonte, foram aqueles onde $A_1 = A_2 = 500$, o que indica ser esse o menor custo possível nesse cenário.

Como foi dito antes, uma situação estável da doença é aquela onde o indivíduo apresenta concentração de células acima de 500 células/mm³ e carga viral abaixo de 50 cópias/mm³, nos gráficos apresentados nesse trabalho é notável que essa última abaixou consideravelmente, correspondendo positivamente ao limite desejável, porém ao fim dos 50 dias, o número de CD4 presente no sangue (pouco mais que 120 células/mm³) ainda é bem inferior ao limite aceitável. Por questões de curiosidade foram feitas simulações com um aumento no tempo final de terapia, e foi possível notar que quando se considera um tempo de 90 dias ou mais de tratamento a concentração de CD4 chega por volta 170 células/mm³ e estabiliza nesse valor. Diante desse quadro, para avanço nesse estudo, o ideal seria um algoritmo com controles capazes de aumentar ainda mais o número de células saudáveis (melhor ainda se atingir 500 células/mm³ - para então o indivíduo ser considerado saudável)

que seria consequência de uma resposta imunológica maior e uma queda da carga viral, mas ainda assim levando em consideração um custo de tratamento menor possível.

Para melhor desenvolvimento, também seria interessante uma pesquisa aprofundada para investigação dos parâmetros apresentados na Tabela 4.1, pois foi feita uma comparação desses com os utilizados em artigos de estudos semelhantes ao usado neste trabalho, e embora fossem muito próximos, eram bem diferentes quando comparados entre si.

No entanto, é possível observar que o modelo matemático com retardo apresentado para descrever a dinâmica de infecção do vírus HIV pode ser considerado bastante eficiente (para uma confirmação de fato, o ideal é que se faça testes com dados praticados em laboratório), pois com a introdução dos controles (que representam a eficácia do tratamento), e com a implementação do algoritmo, é claramente observada uma queda considerável da doença, obtida através do bloqueio de infecção de novas células $CD4^+$ e com a prevenção da produção viral. Embora isso não represente uma cura, indicaria sem dúvida a melhora na qualidades de vida do paciente.

Referências Bibliográficas

- [1] HATTAF, K. e YOUSFI, N. "Optimal Control of a Delayed HIV infection Model with Immune Response Using an Efficient Numerical Method", *International Scholarly Research Network*, ISRN Biomathematics, Artigo ID 215124, 7 páginas, 2012.
- [2] ZHOU, H. e SONG, X. "Dynamics of a HIV-1 infection model with cell-mediated immune response and intracellular delay", *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, Series B, Volume 12, Capítulo 2, pg. 511-524, 2009.
- [3] FLEMING, W. H. e RISHEL, R. W., "*Deterministic and Stochastic Optimal Control*", Springer, New York, NY, USA, 1975.
- [4] LUKES, D. L. "Differential Equations: Classical To Controlled," *Mathematics in Science and Engineering*, Academic Press, Volume 162, New York, NY, USA, 1982.
- [5] GÖLLMANN, L; KERN, D. e MAURER, H. "Optimal Control problems with delays in state and control variables subject to mixed control-state constraints", *Optimal Control Applications and Methods*, Volume 30, Capítulo 4, pg. 341-365, 2009.
- [6] BAUMEISTER, J. e LEITÃO, A. "*Introdução à Teoria de Controle e Programação Dinâmica.pdf*", projeto Enclides, IMPA, 2008.
- [7] MARANHÃO, V. "*Minicurso de Latex*". Disponível em: <<http://www.ime.usp.br/viviane/MAP2212/minicurso.pdf>>. Acesso em: Janeiro de 2014.
- [8] "*Manual Scilab*". Disponível em: <http://www.scilab.org/download/5.2.0/manual/scilab-5.2.0_pt_BR.pdf>. Acesso em: Agosto de 2013.
- [9] BBC BRASIL, *Biologia do HIV*. Disponível em: <http://www.bbc.co.uk/portuguese/especial/1357_biologia_aids>. Acesso em: Abril de 2014.
- [10] Imagens do vírus HIV. Disponível em: <http://www.geocities.com/mpennafor/hiv_ciclo.html>. Acesso em: Abril de 2014.
- [11] Imagens de células infectadas por vírus. Disponível em: <<http://www.brasilecola.com/biologia/virus.html>>. Acesso em: Abril de 2014.
- [12] História da Aids. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/historia-da-aids>>. Acesso em: Abril de 2014.
- [13] A Aids em números. Disponível em: <<http://www.vacinas.crt.saude.sp.gov.br>>. Acesso em: Abril de 2014.

- [14] Aids o que melhorou com as novas drogas. Disponível em: <<http://www.boasaude.com.br/artigos-de-saude/3714/-1/aids-o-que-melhorou-com-as-novas-drogas.html>>. Acesso em: Fevereiro de 2015.
- [15] Infecção pelo vírus da imunodeficiência. Disponível em: <<http://www.manualmerck.net/?id=213>>. Acesso em: Fevereiro de 2015
- [16] ONUCHIC, Nelson. "*Equações Diferenciais com Retardamento*", Capítulo 1 e 2, pg. 1-17, 1971.
- [17] BELLMAN, R. e COOKE, K. "*Differential-Difference Equations*", Academic Press, 1963.
- [18] ELSGOTS, L. E. "*Introduction to the theory of Differential Equations with Deviating Arguments*", Holden Day, 1966.
- [19] ELSGOTS, L. E. "*Qualitative Methods in Mathematical Analysis*", A. M. S., Providence - R. I., 1964.
- [20] HALANAY, A. "*Differential Equations, Stability, Oscillations, Times Lag*", Academic Press - N. Y., 1966.
- [21] HALE, A. "*Function Differential Equations of Retarded Type*", 7º Colóquio Bras. Mat., 1969.
- [22] Krasovskii, N. "*Stability of Motion*", Stanford Univ. Press, Stanford, California, 1963.
- [23] LAKSHMIKANTHAM, S. Leela. "*Differential and Integral Inequalities* ", Vol. I e II, Academic Press, 1969.
- [24] FISTER, K. R.; LENHART, S. e McNALLY, S. "Optimizing chemotherapy in an HIV model", *Electronic Journal of Differential Equations*, Volume 1998, pg. 1-12, 1998.
- [25] PERELSON, A. S.; NEUMANN, A. U.; MARKOWITZ, M.; LEONARD, J. M. e HO, D. D. "HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time", *Science*, Volume 271, no. 5255, pg. 1582-1586, 1996.
- [26] HATTAF, K. e YOUSFI, N. "Two optimal treatments of HIV infection model", *World Journal of Modelling and Simulation*, Volume 8, pg. 27-36, 2012.

Apêndice A

Introdução ao Problema

Este apêndice foi extraído do livro de Nelson Onuchic [16], Capítulo 1.

A.1 Exemplo

Para um primeiro contato, num caso bastante simples, do tipo de equações que consideraremos, vamos abordar a seguinte equação:

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t-1)), \quad \cdot = \frac{\partial}{\partial t},$$

onde $f(t, x)$ é supostamente contínua para $t \geq 0$, x real.

Não temos neste exemplo uma equação diferencial ordinária, uma vez que não se trata de uma equação do tipo $\dot{x}(t) = g(t, x(t))$ em que $\dot{x}(t)$ depende de t e da função x calculada no instante t . Vemos, no nosso caso, que $\dot{x}(t)$ depende de t e da função x calculada no instante $t - 1$. Este é um exemplo do que chamaremos, mais adiante, uma equação diferencial com retardamento. Vamos ver que neste tipo de equações a determinação da solução x depende não apenas do conhecimento da mesma em um instante t_0 , como no caso "bem comportado" de uma equação diferencial ordinária, mas sim do conhecimento da solução em um certo intervalo anterior a t_0 . Em outras palavras, no caso das equações diferenciais ordinárias, dentro de certas exigências, o conhecimento de uma solução em um instante t_0 é suficiente para determinar a solução. No caso das equações diferenciais com retardamento isto não ocorre. É preciso conhecer-se um certo passado da solução anterior a t_0 . Vamos ver isto no exemplo que estamos abordando.

Pomos o seguinte problema:

Determinar a função $x(t)$, definida em $[0, \infty)$, tal que $\dot{x}(t) = f(t, x(t-1))$ para $t \geq 1$ e $x(t) = x_0(t)$ para $0 \leq t \leq 1$, onde $x_0(t)$ é suposta contínua em $[0, 1]$.

Para $1 \leq t \leq 2$, a solução, que denotamos por $x_1(t)$ satisfaz:

$$\dot{x}_1(t) = f(t, x_0(t-1)), \quad x_1(1) = x_0(1),$$

e, portanto

$$x_1(t) = x_0(1) + \int_1^t f(\tau, x_0(\tau - 1))d\tau \text{ para } 1 \leq t \leq 2.$$

Supondo conhecida a solução em $[n - 1, n]$, que denotamos por $x_{n-1}(t)$, determinamos a solução em $[n, n + 1]$ como segue:

$$\dot{x}_n(t) = f(t, x_{n-1}(t - 1)), x_n(n) = x_{n-1}(n)$$

ou seja,

$$x_n(t) = x_{n-1}(n) + \int_n^t f(\tau, x_{n-1}(\tau - 1))d\tau \text{ para } n \leq t \leq n + 1$$

Assim, a solução de nosso problema fica determinada para $t \geq 0$.

Vemos em nosso problema que precisamos ter como dado inicial o conhecimento da solução no intervalo $[0, 1]$, não bastando conhecer o seu valor no instante $t_0 = 1$, como já observado previamente.

A.2 Definição de Equação Diferencial com retardamento e exemplos

Sejam h, H com $0 \leq h < \infty, 0 < H \leq \infty$,

$$C_H = \{\varphi \in C = C([-h, 0], \mathfrak{R}^n) \mid \|\varphi\| < H\}$$

onde $C([-h, 0], \mathfrak{R}^n)$ é o espaço de Banach das aplicações contínuas de $[-h, 0]$ no \mathfrak{R}^n com a norma

$$\|\varphi\| = \sup_{-h \leq \theta \leq 0} |\varphi(\theta)|,$$

$|\cdot|$ denotando uma norma usual do \mathfrak{R}^n . No caso $H = \infty$ fica, pois, $C_H = C_\infty = C$.

Sejam $A, 0 < A \leq \infty$, e $x(t)$ contínua em $[t_0 - h, t_0 + A)$ com valores no \mathfrak{R}^n . Seja $t, t_0 \leq t < t_0 + A$. Por definição x_t é o elemento de C dado por $x_t(\theta) = x(t + \theta)$ para $-h \leq \theta \leq 0$. É fácil ver que a aplicação de $[t_0, t_0 + A)$ no espaço de Banach C dada por x_t é contínua.

Seja $f(t, \varphi)$ uma aplicação de $[0, \infty) \times C_H$ no \mathfrak{R}^n .

A equação

$$\dot{x}(t) = f(t, x_t) \tag{A.1}$$

é chamada uma equação diferencial com retardamento.

Uma função $x(t)$, contínua em $[t_0 - h, t_0 + A)$, $0 < A \leq \infty$, $t_0 \geq 0$, é dita uma solução de (A.1) se existir a derivada de $x(t)$ em $[t_0, t_0 + A)$ e $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$ para $t_0 \leq t < t_0 + A$. Observamos que não é exigido de $x(t)$, definida em $[t_0 - h, t_0 + A)$, que seja diferenciável em t_0 . No instante t_0 consideramos apenas a derivada direita

Note-se que, quando $h = 0$, uma equação diferencial com retardamento se reduz a uma equação diferenciável ordinária.

Apresentamos a seguir alguns exemplos de equações com retardamento:

i) A equação $\dot{x}(t) = g(t, x(t-1))$, discutida no início, é uma equação com retardamento, vista da seguinte forma:

$$\dot{x}(t) = f(t, x_t), \quad \text{onde } f(t, \varphi) = g(t, \varphi(-1)) \quad \text{com } \varphi \in C([-1, 0], \mathfrak{R})$$

ii) Mais geralmente, o sistema

$$\dot{x}(t) = g(t, x(t), x(t-h_1(t)), \dots, x(t-h_m(t))),$$

$0 \leq h_j(t) \leq h < \infty$, $j = 1, \dots, m$, é uma equação com retardamento, vista como segue:

$$\dot{x}(t) = f(t, x_t),$$

onde $f(t, \varphi) = g(t, \varphi(0), \varphi(-h_1(t)), \dots, \varphi(-h_m(t)))$ com $\varphi \in C([-h, 0], \mathfrak{R}^n)$.

iii)

$$\dot{x}(t) = \int_{-h}^0 g(t, \theta, x(t; +\theta)) d\theta,$$

que podemos escrever como:

$$\dot{x}(t) = f(t, x_t),$$

onde

$$f(t, \varphi) = \int_{-h}^0 g(t, \theta, \varphi(\theta)) d\theta, \quad \varphi \in C([-h, 0], \mathfrak{R})$$

Apêndice B

Fatos Básicos

Este apêndice foi extraído do livro de Nelson Onuchic [16], Capítulo 2.

B.1 Existência e unicidade de soluções

Vamos estudar o problema da determinação de solução, com condição inicial, da equação

$$\dot{x}(t) = f(t, x_t) \tag{B.1}$$

onde $f(t, \varphi)$ está definida em $[0, \infty) \times C_H$, $0 < H \leq \infty$.

Sejam $t_0 \geq 0$ e $\psi \in C_H$.

A função $x(t)$, contínua em $[t_0 - h, t_0 + A)$, $A > 0$, diferenciável em $[t_0, t_0 + A)$, é dita uma solução de (B.1) com função inicial ψ em t_0 se:

- i) $x_t \in C_H$ para $t_0 \leq t < t_0 + A$;
- ii) $x_0 = \psi$;
- iii) $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$ para $t_0 \leq t < t_0 + A$.

Dizemos que $f(t, \varphi)$ satisfaz à condição de Lipschitz ou é lipschitziana relativamente a φ em $[0, \tau] \times C_{H_1}$, $0 < H_1 < H$, se existir $L = L(\tau, H_1)$ tal que $|f(t, \varphi_2) - f(t, \varphi_1)| \leq L \|\varphi_2 - \varphi_1\|$ para $0 \leq t \leq \tau$ e φ_1, φ_2 em C_{H_1} .

Dizemos que $f(t, \varphi)$ é localmente lipschitziana relativamente a φ em $[0, \infty) \times C_H$ se (t, φ) for lipschitziana relativamente a φ em $[0, \tau] \times C_{H_1}$, para todo τ, H_1 , $0 < T < \infty$, $0 < H_1 < H$.

Teorema 1. Seja $f(t, \varphi)$ contínua e localmente lipschitziana relativamente a φ em $[0, \infty) \times C_H$.

Então, para qualquer $t_0 \geq 0$, $\psi \in C_H$, existem $A > 0$ e função $x(t)$ definida em $[t_0 - h, t_0 + A)$ que é solução de (B.1) com função inicial ψ em t_0 .

Ainda mais, essa solução é única.

Demonstração. Seja,

$$F = \{x \in C([t_0 - h, t_0 + A], \mathfrak{R}^n) \mid \|x\| \leq H_1 \text{ e } x(t_0 + \theta) = \psi(\theta), -h \leq \theta \leq 0\},$$

onde H_1 é escolhido de modo que $\|\psi\| < H_1 < H$ e $A > 0$ a ser fixado convenientemente. $C([t_0 - h, t_0 + A], \mathfrak{R}^n)$ é o espaço de Banach das aplicações contínuas de $[t_0 - h, t_0 + A]$ no \mathfrak{R}^n com a norma:

$$\|x\| = \sup_{t_0 - h \leq t \leq t_0 + A} |x(t)|$$

F é um espaço métrico completo.

Consideremos T , aplicação de F em $C([t_0 - h, t_0 + A], \mathfrak{R}^n)$, definida por:

$$\begin{aligned} (Tx)(t + \theta) &= \psi(\theta) \quad \text{para } -h \leq \theta \leq 0 \text{ e} \\ (Tx)(t) &= \psi(0) + \int_{t_0}^t f(s, x_s) ds \quad \text{para } t_0 \leq t \leq t_0 + A \end{aligned}$$

Vamos mostrar inicialmente que T , para A conveniente, é uma aplicação de F em F

$$|(Tx)(t)| \leq |\psi(0)| + \int_{t_0}^{t_0 + A} f(s, x_s) ds \quad \text{para } t_0 \leq t \leq t_0 + A$$

Fazendo a restrição $A \leq 1$ e observando que $\|x_s\| \leq H_1$ para $t_0 \leq s \leq t_0 + A$ decorre que para $t_0 \leq s \leq t_0 + A$ temos:

$$|f(s, x_s)| \leq |f(s, x_s) - f(s, 0)| + |f(s, 0)| \leq LH_1 + K,$$

onde,

$$K = \sup_{t_0 \leq \tau \leq t_0 + 1} |f(\tau, 0)| \quad \text{e} \quad L = L(t_0 + 1, H_1)$$

Então,

$$|(Tx)(t)| \leq |\psi(0)| + A[H_1L + K] \quad \text{para } t_0 \leq t \leq t_0 + A$$

Por outro lado, como $\|\psi\| < H_1$, resulta que existe H_2 tal que $\|\psi\| < H_2 < H_1$.

Logo $|(Tx)(t)| < H_2 + A[H_1L + K] < H_1$ para A conveniente. Portanto, com uma tal escolha de A vem que $\|Tx\| < H_1$.

Assim, T é uma aplicação de F em F .

Escolhendo agora A não só com a indicação anterior mas também com a exigência $A < \frac{1}{L}$, vamos mostrar que T é também uma contração de F em F .

Dados x e y de F , sejam $(Tx)(t_0 + \theta) = \psi(\theta)$ e

$$(Ty)(t_0 + \theta) = \psi(\theta), \quad -h \leq \theta \leq 0, \quad (Tx)(t) = \psi(0) + \int_{t_0}^t f(s, x_s) ds \quad e$$

$$(Ty)(t) = \psi(0) + \int_{t_0}^t f(s, y_s) ds \quad \text{para } t_0 \leq t \leq t_0 + A$$

Então,

$$|(Tx)(t) - (Ty)(t)| = 0 \quad \text{para } t_0 - h \leq t \leq t_0 \quad e$$

$$|(Tx)(t) - (Ty)(t)| \leq \int_{t_0}^t |f(s, x_s) - f(s, y_s)| ds \leq \int_{t_0}^{t_0+A} L \|x_s - y_s\| ds, \quad \text{para}$$

$$t_0 \leq t \leq t_0 + A$$

Como $\|x_s - y_s\| \leq \|x - y\|$ para $t_0 \leq s \leq t_0 + A$, vem que:

$$|(Tx)(t) - (Ty)(t)| \leq AL \|x - y\| \quad \text{para } t_0 - h \leq t \leq t_0 + A \quad e \quad \|Tx - Ty\| \leq AL \|x - y\|$$

Logo T é uma contração porque $AL < 1$.

Então, pelo teorema do ponto fixo de Banach existe uma e uma só função $x \in F$ tal que $Tx = x$.

Em outras palavras, existe uma e uma só função $x \in F$ tal que:

$$x(t_0 + \theta) = \psi(\theta), \quad -h \leq \theta \leq 0$$

$$x(t) = \psi(0) + \int_{t_0}^t f(s, x_s) \quad \text{para } t_0 \leq t \leq t_0 + A.$$

□

O nosso teorema é uma consequência imediata deste fato.

No caso em que supomos $f(t, \varphi)$ apenas contínua podemos provar a existência, mas não a unicidade, de uma solução da equação (B.1) em um intervalo $[t_0 - h, t_0 + A)$, com A suficientemente pequeno, do problema de valor inicial. A prova, neste caso, pode ser feita como uma aplicação natural do teorema de ponto fixo de Schauder. Ver, por exemplo, [27] Theorem 37.1, page 184.

B.2 Extensão das Soluções

Com relação à equação com retardamento consideremos as seguintes hipóteses:

- i) O segundo membro da equação é uma função contínua que leva conjuntos $[0, \tau] \times C_{H_1}$ em conjuntos limitados do \mathfrak{R}^n para todo $\tau, H_1, 0 < \tau < \infty, 0 < H_1 < H$;
- ii) Vale alguma condição de unicidade relativamente ao problema de função inicial, isto é, se $x(t)$ e $y(t)$ são duas soluções definidas em algum intervalo comum $[t_0 - h, t_0 + \delta)$, $0 < \delta \leq \infty$, com $x_{t_0} = y_{t_0}$, então, $x(t) = y(t)$ para todo $t_0 - h \leq t < t_0 + \delta$.

Como consequência do Teorema 1 segue que (i) e (ii) são satisfeitas no caso em que o segundo membro da equação é uma função contínua, localmente lipschitziana relativamente a φ .

Indicamos por $x(t, t_0, \varphi)$ a solução da equação (B.1) cuja função inicial em t_0 é φ . Usamos a notação $x_t(t_0, \varphi)$ para indicar o elemento de C dado por $x_t(t_0, \varphi)(\theta) = x(t + \theta, t_0, \varphi)$.

As seguintes propriedades são verdadeiras relativamente ao problema de extensão de soluções de (B.1), supostas satisfeitas as condições (i) e (ii):

- a) Se $x(t)$, definida em $[t_0 - h, t_0 + \delta]$ é solução de (B.1) e se $|x(t)| < H$ neste intervalo, então $x(t)$ pode ser estendida à direita de $t_0 + \delta$, como solução de (B.1), tomando para função inicial em $t_0 + \delta$

$$\psi(\theta) = x(t_0 + \delta + \theta), \quad -h \leq \theta \leq 0$$

Esta afirmação segue do teorema de existência mencionado no fim da seção anterior. Se $f(t, \varphi)$ além de contínua é localmente lipschitziana relativamente a φ , então, basta usar o Teorema 1.

- b) Se $x(t)$, definida em $[t_0 - h, t_0 + \delta)$, $0 < \delta < \infty$, é solução de (B.1) e se, neste intervalo, $|x(t)| \leq \tilde{H} < H$, então, podemos estender $x(t)$, como solução de (B.1), a $[t_0 - h, t_0 + \delta]$ e, por conseguinte, pela afirmação (a), à direita de $t_0 + \delta$.

A demonstração segue do critério de Cauchy tomando-se:

$$x(t) = x(t_0) + \int_{t_0}^t f(s, x_s) ds$$

e usando a hipótese (i).

Necessitamos da hipótese (i) para aplicar o critério de Cauchy porque num espaço de Banach de dimensão infinita, como é o caso de $C([-h, 0], \mathfrak{R}^n)$, $h > 0$, uma bola fechada não é um conjunto compacto e, portanto, não podemos garantir a limitação de uma função contínua.

Vamos indicar por $[t_0 - h, t^+)$, $t_0 < t^+ \leq \infty$, o máximo intervalo aberto à direita ao qual podemos estender $x(t)$ como solução. Quando $t^+ = \infty$ dizemos que $x(t)$ é definida no futuro. Se $x(t)$ é definida e limitada em $[t_0 - h, \infty)$ dizemos que $x(t)$ é limitada no futuro.

- c) Seja $x(t)$ solução de (B.1) tal que $|x(t)| \leq \tilde{H} < H$ para $t_0 - h \leq t < t^+$. Então, $t^+ = \infty$ e, portanto, $x(t)$ é limitado no futuro.

Em particular se $H = \infty$ e se $x(t)$ é limitada em seu máximo intervalo aberto à direita, então, $t^+ = \infty$.

Esta propriedade é uma consequência imediata de (b).

d) Em geral não podemos estender $x(t, t_0, \varphi)$ como solução à esquerda de $[t_0 - h, t^+)$, isto é, não podemos garantir a existência de $\delta > 0$ e de uma função $x(t)$ definida em $[t_0 - \delta - h, t^+)$, coincidindo com $x(t, t_0, \varphi)$ em $[t_0 - h, t^+)$ tal que $\dot{x}(t) = f(t, x_t)$ para $t_0 - \delta \leq t < t^+$.

Por exemplo, se tomarmos $\varphi \in C$ tal que $\varphi(\theta)$ não tenha derivada esquerda para $\theta = 0$, então, $x(t, t_0, \varphi)$ não admite prolongamento à esquerda qualquer que seja $t_0 \geq 0$. Mas um prolongamento à esquerda não ocorre, em geral, mesmo que $\varphi(\theta)$ seja diferenciável.

B.3 Desigualdade Fundamental

A desigualdade seguinte estabelece a continuidade de $x(t, t_0, \varphi)$ em relação a φ .

Teorema 2. Seja $f(t, \varphi)$ contínua e localmente lipschitziana.

Dados $t_0 \geq 0$, φ_1, φ_2 em C_H , sejam $x(t, t_0, \varphi_1)$ e $x(t, t_0, \varphi_2)$ definidos em um intervalo comum $[t_0 - h, \tau]$, $t_0 \geq \tau < \infty$, com $\|x_t(t_0, \varphi_j)\| \leq H_1 < H$, $t_0 \leq t \leq \tau$, $j = 1, 2$. Então,

$$\|x_t(t, \varphi_2) - x_t(t_0, \varphi_1)\| \leq e^{L(t-t_0)} \|\varphi_2 - \varphi_1\|, \quad t_0 \leq t \leq \tau,$$

onde $L = L(\tau, H_1)$.

Demonstração. Vamos supor, sem perda de generalidade, que $\|f(t, \varphi_2) - f(t, \varphi_1)\| < l \|\varphi_2 - \varphi_1\|$ para $\varphi_2 \neq \varphi_1$ e mostrar a desigualdade seguinte que é equivalente à proposta.

$$\|x(t, t_0, \varphi_2) - x(t, t_0, \varphi_1)\| \leq e^{L(t-t_0)} \|\varphi_2 - \varphi_1\|, \quad t_0 \leq t \leq \tau. \quad (\text{B.2})$$

Como esta desigualdade é óbvia para $\varphi_2 = \varphi_1$, vamos supor $\varphi_1 \neq \varphi_2$.

A desigualdade (B.2) é verdadeira para $t = t_0$.

Vamos supor que (B.2) não seja verdadeira para todo t , $t_0 \leq t \leq \tau$. Então existem \tilde{t} e sequência $\{t_m\}$, $t_m > \tilde{t}$, $t_m \rightarrow \tilde{t}$ com $m \rightarrow \infty$, de modo que

$$\|x_{\tilde{t}}(t_0, \varphi_2) - x_{\tilde{t}}(t_0, \varphi_1)\| = \|x(\tilde{t}, t_0, \varphi_2) - x(\tilde{t}, t_0, \varphi_1)\| = e^{L(\tilde{t}-t_0)} \|\varphi_2 - \varphi_1\| \quad e$$

$$\|x(t_m, t_0, \varphi_2) - x(t_m, t_0, \varphi_1)\| > e^{L(t_m-t_0)} \|\varphi_2 - \varphi_1\|$$

Temos que

$$\frac{1}{t_m - t} [\|x(t_m, t_0, \varphi_2) - x(t_m, t_0, \varphi_1)\| - \|x(\tilde{t}, t_0, \varphi_2) - x(\tilde{t}, t_0, \varphi_1)\|] >$$

$$\begin{aligned}
&> \frac{1}{t_m - t} [e^{L(t_m - t_0)} - e^{L(\tilde{t} - t_0)}] \|\varphi_2 - \varphi_1\| = \\
&= \frac{e^{L(t_m - t_0)} - e^{L(\tilde{t} - t_0)}}{(t_m - t_0) - (\tilde{t} - t_0)} \|\varphi_2 - \varphi_1\|
\end{aligned}$$

Então,

$$\begin{aligned}
&\lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{1}{\Delta t} [|x(\tilde{t} + \Delta t, t_0, \varphi_2) - x(\tilde{t} + \Delta t, t_0, \varphi_1)| - |x(\tilde{t}, t_0, \varphi_2) - x(\tilde{t}, t_0, \varphi_1)|] \geq \\
&\geq \lim_{m \rightarrow \infty} \frac{e^{L(t_m - t_0)} - e^{L(\tilde{t} - t_0)}}{(t_m - t_0) - (\tilde{t} - t_0)} \|\varphi_2 - \varphi_1\| = Le^{L(\tilde{t} - t_0)} \|\varphi_2 - \varphi_1\| \quad (\text{B.3})
\end{aligned}$$

Sejam $K > 0$ e $\varepsilon_0 > 0$ tais que

$$\begin{aligned}
&|\dot{x}(\tilde{t}, t_0, \varphi_2) - \dot{x}(\tilde{t}, t_0, \varphi_1)| < K < K + \varepsilon_0 < \\
&< L \|\dot{x}_i(t_0, \varphi_2) - \dot{x}_i(t_0, \varphi_1)\| = Le^{L(\tilde{t} - t_0)} \|\varphi_2 - \varphi_1\| \quad (\text{B.4})
\end{aligned}$$

Seja $\delta_0 > 0$ tal que

$$\begin{aligned}
&\frac{1}{\Delta t} |[x(\tilde{t} + \Delta t, t_0, \varphi_2) - x(\tilde{t} + \Delta t, t_0, \varphi_1)] - [x(\tilde{t}, t_0, \varphi_2) - x(\tilde{t}, t_0, \varphi_1)]| \leq \\
&\leq |\dot{x}(\tilde{t}, t_0, \varphi_2) - \dot{x}(\tilde{t}, t_0, \varphi_1)| + \varepsilon_0 \quad \text{para } 0 < \Delta t \leq \delta_0
\end{aligned}$$

Em vista de (B.4) segue que

$$\begin{aligned}
&\frac{1}{\Delta t} [|x(\tilde{t} + \Delta t, t_0, \varphi_2) - x(\tilde{t} + \Delta t, t_0, \varphi_1)| - |x(\tilde{t}, t_0, \varphi_2) - x(\tilde{t}, t_0, \varphi_1)|] \leq \\
&\leq \frac{1}{\Delta t} |[x(\tilde{t} + \Delta t, t_0, \varphi_2) - x(\tilde{t} + \Delta t, t_0, \varphi_1)] - [x(\tilde{t}, t_0, \varphi_2) - x(\tilde{t}, t_0, \varphi_1)]| \leq \\
&\leq |\dot{x}(\tilde{t}, t_0, \varphi_2) - \dot{x}(\tilde{t}, t_0, \varphi_1)| + \varepsilon_0 < K + \varepsilon_0 < Le^{L(\tilde{t} - t_0)} \|\varphi_2 - \varphi_1\|
\end{aligned}$$

para $0 < \Delta t \leq \delta_0$

Portanto,

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} [|x(\tilde{t} + \Delta t, t_0, \varphi_2) - x(\tilde{t} + \Delta t, t_0, \varphi_1)| - |x(\tilde{t}, t_0, \varphi_2) - x(\tilde{t}, t_0, \varphi_1)|] < Le^{L(\tilde{t} - t_0)} \|\varphi_2 - \varphi_1\|,$$

que nos leva a uma contradição com (B.3)
O Teorema fica assim provado

□

Para uma discussão geral das equações com retardamento destacamos as referências [17], [18], [19], [20], [21], [22] e [23].