

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

MATEMÁTICA APLICADA

**Controle ótimo aplicado a
regulagem de medicamento**

Autor:

Bernard BERKOVITZ

Orientador:

Prof. Dr. Pedro A. TONELLI

25 de junho de 2010

1. Introdução

Este trabalho pretende estudar um artigo sobre uma aplicação do princípio de Pontryaguin na otimização da quantidade de medicamentos a serem ministradas para pacientes com AIDS e recriar alguns resultados do artigo [1]. O artigo em questão foi escrito por Marco Antonio Caetano e o texto trata da utilização do conceito de otimização de trajetórias controláveis em relação a um critério conhecido por função de custo ou função objetivo. Este trabalho é interessante pois é uma aplicação do conceito matemático a uma área da medicina de modo que exemplifica a ampla aplicação deste princípio.

Ainda, o modo de implementação do princípio de Pontryaguin é interessante pois busca-se uma maneira de contabilizar e minimizar fatores negativos provocados por excesso de medicamentos como dores de cabeça e náuseas entre outros tipos de incômodos.

Este trabalho envolve conceitos de programação para a simulação da evolução das células do corpo humano e do vírus HIV. Envolve também conhecimentos sobre a técnica de controle de sistemas dinâmicos conhecida pelo nome de princípio do Máximo ou princípio de Pontryaguin e também conhecimentos sobre equações diferenciais, pois estas são utilizadas para elaborar o modelo estudado. A parte final da resolução do problema envolve a resolução de problemas de controle ótimo por linearização.

2. Controle ótimo

O problema de Controle ótimo pertence a classe de problemas de otimização. Este tipo de problema possui três elementos necessários, a definição de um sistema e seu comportamento ao longo do tempo conhecido por equações de estado, uma função de ação no sistema, ou seja, uma maneira de interagir com o sistema que é conhecida por função de controle e uma função de custo do sistema que avalia quantitativamente a situação do sistema em relação a uma escolha de critérios. Em geral, estes problemas podem ser enunciados como em [8], da seguinte forma:

ENUNCIADO 1. *Dado $\Omega \subset \mathbb{R}^m$ compacto e convexo, $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$ contínua e de Lipschitz para a segunda variável e definindo o conjunto de funções admissíveis de controle:*

$U_{adm} = \{u : [t_0; t_f] \rightarrow \mathbb{R}^m; u(t) \in \Omega \text{ quase sempre (ou seja, q.s. referente a medida de Lebesgue) em } [t_0; t_f]\}$.

Para um sistema que tem comportamento descrito por:

$\dot{x}(t) = f(t, x(t), u(t))$ q.s. para $t \in [t_0; t_f] \subset \mathbb{R}$

$x(t_0) = x_0$

Determinar $u^(t) \in U_{adm}$ que minimiza o funcional de custo definido por:*

$$J(t, x(t), u(t)) = \int_{t_0}^{t_f} G(s, x(s), u(s)) ds + Z(x(t_f))$$

para $G(t, x(t), u(t)) \in C^1$ e $Z(x(t_f)) \in C^1$ e $Z : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$.

Garantir que a função $f(t, x(t), u(t))$ seja de Lipschitz para a segunda variável e as noções de medida, levam a existência da solução para o problema da equação diferencial em $x(t)$ com a condição de fronteira $x(t_0) = x_0$ que pode ser vista em [6]. O problema enunciado para um $t \in [t_0; t_f]$ classifica o problema como do tipo de Horizonte finito em complemento aos problemas de Horizonte infinito em que $t \in [t_0; \infty)$, estes serão comentados mais a frente..

A equação que faz referência a $\dot{x}(t)$ é a equação que rege a dinâmica do sistema. $J(t, x(t), u(t))$ avalia o custo do sistema por meio de dois critérios, o primeiro é uma integral, ou seja, é um índice cumulativo do custo de um sistema para o intervalo de tempo e o segundo e o custo do sistema no estado final.

Existe uma abordagem de problemas de Controle ótimo que corresponde a uma alternativa às equações diferenciais contínuas que é o método para modelos discretizados em que a dinâmica fica determinada por uma equação do tipo $x_{k+1} = f_k(x_k, u_k)$ com $k \in \mathbb{N}$, este tipo de abordagem não é estudada no artigo, mas será utilizada para algumas provas e pode ser vista em [8] e [3] entre outros.

Utiliza-se esta abordagem em alguns casos cuja implementação numérica se torna muito sensível a aplicação de sensores ou medidores para o modelo e o sistema tem uma resposta muito rápida próxima ao tempo de amostragem do sensor. Para este estudo, é necessário analisar os métodos utilizados por sensores para recolher informação que é discreto. Utiliza-se também este tipo de abordagem quando o evento simulado não é contínuo mas discreto.

Pode-se também enunciar o problema ótimo utilizando uma forma integral e não derivativa em que a dinâmica segue o seguinte modelo: $x(t) = \int_{t_0}^t f(s, x(s), u(s)) ds + x_0$ para $t \in [t_0; t_f]$

Assumindo a forma integral, e a utilizado no enunciado 1, admite-se problemas cuja dinâmica é menos regular. Pois uma função contínua limitada em um intervalo pode não ser derivável em alguns pontos (Ex.: $f(x) = |x|$ para $x \in [-5; 5]$, não é derivável em 0) mas será integrável neste intervalo.

Historicamente os problemas de Controle ótimo começaram a ser resolvidos de muitas maneiras mas uma abordagem que chega em resultados importantes, é aquela vista pelo Cálculo Variacional que pode ser visto em [13] e [14], os desenvolvimentos vistos aqui são mais recentes e se baseiam na teoria que será vista na próxima seção.

Definido o tipo de problema a ser visto, segue então o método para buscar soluções antes do estudo do artigo.

2.1. Métodos. Como método mais utilizado para determinação da função $u(t)$, que atua diretamente no sistema por meio da dinâmica e que minimizará o funcional de custo, tem-se o princípio de Pontryaguin e o método de Programação Dinâmica.

Este método é baseado no princípio de otimalidade de Bellman que consiste em determinar que dado uma trajetória, a escolha de uma trajetória ótima independe de qualquer escolha de trajetória feita anteriormente ao ponto estudado, pode-se entender que a cada passo ótimo escolhido, um novo problema se impõe independente da situação anterior.

2.1.1. *Programação Dinâmica.* Com o princípio da programação dinâmica aparece uma equação importante para a resolução dos problemas de Controle ótimo, a equação de Hamilton-Jacobi-Bellman. Esta equação, (HJB), é suficiente para se otimizar um problema de Controle ótimo, ou seja, se existir uma resposta para esta equação, ela será solução ótima.

A ideia de Bellman é determinar o custo ótimo, para isso, precisa-se escolher uma trajetória que determine esse custo ótimo e a maneira de se escolher ou interferir na trajetória em um problema de Controle ótimo é por meio da função $u(t)$, função de controle do sistema. Seja $J(t, x(t), u(t))$ continuamente diferenciável na primeira variável (t) e na segunda variável ($x(t)$) adotando a definição de $V(t, x(t))$ para a função de controle que minimiza $J(t, x(t), u(t))$ desde de t_0 :

TEOREMA 1. *Dado um problema de Controle ótimo com o enunciado 1, e definindo:*

$$\min_{u(t) \in U_{adm}} \{J(t, x(t), u(t))\} = V(t, x(t))$$

Pode-se escrever a seguinte equação a partir do princípio de Bellman:

$$(1) \min_{u(t) \in U_{adm}} [G(t, x, u) + \nabla_t V(t, x(t)) + \nabla_x V(t, x(t))' \cdot f(x(t), u)] = 0$$

Com a condição de fronteira:

$$V(t_f, x(t_f)) = Z(x(t_f)).$$

Essa equação pode ser obtida pela seguinte análise vista em [3] obtida considerando o problema na sua forma discretizada e depois verificando para a redução do passo da discretização a um valor que tende a zero para gerar o caso contínuo.

Dedução:

Seja o problema de Controle ótimo discretizado:

ENUNCIADO 2. Dado o intervalo $[t_0; t_f]$, tem-se que o passo da discretização é $\delta = \frac{t_f - t_0}{N}$ em que N é a quantidade de subdivisões do intervalo $[t_0; t_f]$. Assumindo sem perda de generalidade $t_0 = 0$ então $\delta = \frac{t_f}{N}$. Utilizando o conceito visto anteriormente, tem-se um sistema dado por:

$$x_{k+1} = x_k + f(x_k, u_k) \cdot \delta \text{ com } k=0, 1, 2, \dots, N.$$

$$x_k = x(\delta \cdot k)$$

Função de controle $u_k \in U_{adm}$ com U_{adm} conjunto convexo:

$$u_k = u(\delta \cdot k)$$

Determinar $u(t)$ que minimiza:

$$J(\delta \cdot k, x, u) = Z(x_N) + \sum_{k=0}^{N-1} G(x_k, u_k)$$

Utilizando o princípio de Bellman e definindo $J^*(t, x)$ como custo ótimo no instante t para o estado x , tem-se então analisando para o instante final da análise:

$$J^*(N \cdot \delta, x_N) = Z(x_N)$$

e para os outros instantes do intervalo tem-se:

$$J^*(k \cdot \delta, x) = \min_{u \in U_{adm}} \{G(x, u) \cdot \delta + J^*((k+1) \cdot \delta, x_{k+1})\}$$

$$J^*(k \cdot \delta, x) = \min_{u \in U_{adm}} \{G(x, u) \cdot \delta + J^*((k+1) \cdot \delta, x + f(x, u) \cdot \delta)\}$$

Assumindo a existência de diferenciais para as variáveis da função de custo e expandindo então em séries de Taylor o último termo acima para o ponto $(k \cdot \delta, x)$:

$$J^*(k \cdot \delta + \delta, x + f(x, u) \cdot \delta) = J^*(k \cdot \delta, x) + \nabla_t J^*(k \cdot \delta, x) \cdot \delta + \nabla_x J^*(k \cdot \delta, x)^t \cdot f(x, u) \cdot \delta + o(\delta)$$

Observa-se que devemos definir alguns termos. O expoente t indica uma transposta, nesse caso do vetor gradiente da função de custo em relação a segunda variável. $o(\delta)$ indica o resto da expansão de Taylor em termos de uma função com argumento δ , passo da discretização e satisfaz:

$$\lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{o(\delta)}{\delta} = 0.$$

Então:

$$J^*(k \cdot \delta, x) = \min_{u \in U_{adm}} \{G(x, u) \cdot \delta + J^*(k \cdot \delta, x) + \nabla_t J^*(k \cdot \delta, x) \cdot \delta + \nabla_x J^*(k \cdot \delta, x)^t \cdot f(x, u) \cdot \delta + o(\delta)\}$$

Cancelando os termos presentes em ambos os lados da equação que não dependem da função $u(t)$, dividindo por δ e tirando o limite para δ tendendo a zero e assumindo que a discretização então converge ao modelo contínuo:

$$0 = \min_{u(t) \in U_{adm}} [G(x, u, t) + \nabla_t J^*(t, x(t)) + \nabla_x J^*(t, x(t))' \cdot f(x(t), u)]$$

Com condição de fronteira:

$$J^*(t_f, x(t_f)) = Z(x(t_f))$$

Relembrando a definição, tem-se $V(t, x(t)) = J^*(t, x(t))$ o que finaliza essa demonstração. Esta equação é muito útil e será ainda trabalhada ao longo do trabalho para a resolução do problema do artigo.

PROPOSIÇÃO 1. $V(t, x(t))$ é custo ótimo associado a trajetória ótima que minimiza o custo para toda a trajetória.

Para um $\tilde{u}(t)$ admissível, tem-se um $\tilde{x}(t)$ admissível e percebe-se de fato que analisando (1) tem-se:

$$0 \leq [G(t, \tilde{x}(t), \tilde{u}(t)) + \nabla_t V(t, \tilde{x}(t)) + \nabla_x V(t, \tilde{x}(t))' \cdot f(\tilde{x}(t), \tilde{u}(t))]$$

No entanto, isto é equivalente a:

$$0 \leq [G(t, \tilde{x}(t), \tilde{u}(t)) + \frac{d}{dt} V(t, \tilde{x}(t))]$$

Integrando em $t \in [t_0; t_f]$:

$$0 \leq \int_{t_0}^{t_f} G(s, \tilde{x}(s), \tilde{u}(s)) ds + V(t_f, \tilde{x}(t_f)) - V(t_0, \tilde{x}(t_0))$$

Relembrando a condição de fronteira $V(t_f, x(t_f)) = Z(x(t_f))$:

$$V(t_0, \tilde{x}(t_0)) \leq \int_{t_0}^{t_f} G(s, \tilde{x}(s), \tilde{u}(s)) ds + Z(\tilde{x}(t_f))$$

Assumindo então uma trajetória e controle específicos $x^*(t)$ e $u^*(t)$ e como $\tilde{x}(t_0) = x^*(t_0)$:

$$V(t_0, \tilde{x}(t_0)) = \int_{t_0}^{t_f} G(s, x^*(s), u^*(s)) ds + Z(x^*(t_f))$$

Conclui-se que o custo associado a $u^*(t)$, $V(t_0, \tilde{x}(t_0))$, é menor ou igual a qualquer outro custo sujeito à algum controle admissível, logo $u^*(t)$ é um controle ótimo e $V(t_0, \tilde{x}(t_0))$ é o custo ótimo da equação de custo $J(t, x(t), u(t))$ para o $x^*(t)$ e $u^*(t)$.

Um problema comum que é resolvido pelo princípio de Bellman é o de minimizar o custo associado a trajetórias escolhidas conhecido como problema do caminho simples, neste exemplo será visto uma aplicação do princípio de Bellman para o caso discreto.

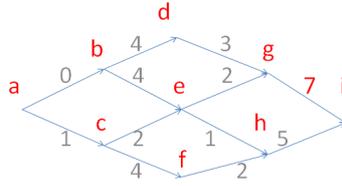


FIGURA 1. Mapa de caminhos

Exemplo: Seja um problema de otimização ilustrado pela figura 1. Parte-se do ponto 'a' e deseja-se chegar no ponto 'i' minimizando a soma dos números que estão atribuídos aos caminhos, que podem ser considerados como algum custos por pegar tal caminho. Utilizando o princípio de Bellman e definindo o custo por $J(a,i)$, custo saindo de a e chegando em i, o custo do problema será equacionado então:

$$J(a,i) = \min[J(a,b) + J(b,i); J(a,c) + J(c,i)];$$

Sabe-se pelo mapa diretamente $J(a,b)$ e $J(a,c)$, continuando:

$$J(b,i) = \min[J(b,d) + J(d,i); J(b,e) + J(e,i)];$$

$$J(c,i) = \min[J(c,e) + J(e,i); J(c,f) + J(f,i)];$$

Tem-se então:

$$J(d,i) = \min[J(d,g) + J(g,i)] = 3 + 7 = 10.$$

$$J(e,i) = \min[J(e,g) + J(g,i); J(e,h) + J(h,i)] = \min[2 + 7; 1 + 5] = 6$$

Desta última equação: *h-i escolhido*

$$J(f,i) = \min[J(f,h) + J(h,i)] = 2 + 5 = 7.$$

Resolvendo retrogradamente então:

$$J(b,i) = \min[4 + 10; 4 + 6] = 10.$$

Desta última equação: *e-g-i escolhido*.

$$J(c,i) = \min[2 + 6; 4 + 7] = 8.$$

Desta última equação: *e-h-i escolhido*. E por fim:

$$J(a,i) = \min[0 + 10; 1 + 8] = 9.$$

A solução encontrada é então adotada passando por *c-e-h-i* com custo total 9.

Se a trajetória for por exemplo decidida por uma ação de controle feita ao sistema, pode-se definir esse controle por meio de uma função $u(t)$, t discreto neste exemplo, que para cada nível, decide se toma o caminho de cima ou de baixo, de modo que ao determinar a trajetória ótima, ficou decidido também a solução ótima do controle que seria, adotando c para cima e b para baixo: b-c-b-c.

Percebe-se que este tipo pode ser resolvido computacionalmente de maneira recursiva minimizando a quantidade de contas elaboradas. Ainda computacionalmente, se fosse observado o método da força bruta, que testa cada alternativa, observar-se-ia 6 contas que levariam aos

custos de todos possíveis caminhos e além disso, deveriam ser feitas 15 comparações para determinar o mínimo. Neste caso observa-se de novo 6 contas porém somente 4 comparações reduzindo a quantidade de contas elaboradas.

Mais sobre a equação HJB pode ser visto em [3],[8], [11] entre outros. Em geral se usa o método da programação dinâmica de maneira retrógrada, ou seja, a partir do estado do sistema em t_f tem-se a primeira trajetória até um ponto intermediário e utiliza-se o princípio de Bellman neste trecho para otimizar a trajetória, uma vez que isso esteja realizado, busca-se o trecho anterior e assim por diante.

2.1.2. *Princípio de Pontryaguin.* O princípio de Pontryaguin aborda problemas de Controle ótimo trazendo condições para o candidato a função ótima que possibilitam determinar a mesma. Será necessário usar o conceito de uma função conhecida em cálculo variacional chamada Hamiltoniana. Esta função reúne as informações da dinâmica do sistema, da função de custo e de uma função ainda não definida que se chama função adjunta.

A Hamiltoniana, na física, é interpretada como sendo uma medida da energia do sistema, deste ponto de vista, parece razoável buscar nesta função valores que possam otimizar o sistema. Isto será explorado mais a frente.

Considerando a Hamiltoniana como:

$$H : [t_0; t_1] \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$$

Ela sera definida por:

$$(2) \quad H(t, x(t), u(t), \lambda(t)) = \dot{\lambda}(t) \cdot f(t, x(t), u(t)) + G(t, x(t), u(t))$$

Os argumentos da hamiltoniana na ordem indicada são os de tempo, das variáveis de estado, das variáveis da função de controle e da função adjunta $\lambda(t)$. A função adjunta aqui definida é a função que deve-se encontrar para determinar as soluções como será visto adiante.

PROPOSIÇÃO 2. (*Princípio do Máximo*).

Dado $u^*(t)$ um controle ótimo de um problema com o enunciado 1, com trajetória correspondente $x^*(t)$ para $[0; t_f]$, isto é:

$$\dot{x}^*(t) = f(x^*(t), u^*(t))$$

$$x^*(0) = x_0$$

E, seja $\lambda(t)$ solução da equação adjunta:

$$(3) \quad \dot{\lambda}(t) = -\nabla_x H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))$$

com condição de fronteira:

$$\lambda(t_f) = \nabla Z(x^*(t_f))$$

Então, para todo $t \in [0; t_f]$:

$$(4) \quad u^*(t) = \arg \min_{u \in U_{adm}} H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))$$

Além disso:

$$(5) \quad H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)) = 0$$

De (4), tem-se que $u^*(t)$ será a função que minimiza a Hamiltoniana. A proposição 2, atesta que a existência de um mínimo para a função de custo é também um mínimo para a função Hamiltoniana e que as trajetórias ótimas zeram a Hamiltoniana.

As equações vistas na proposição 2 serão derivadas informalmente seguindo [3]:

Um primeiro lema será necessário. Adotando $\nabla_x \{.\}$ para designar o gradiente de $\min_{u \in U} F(t, x(t), u(t))$ em relação a x e de modo idêntico para a variável t .

LEMA 1. *Seja $F(t, x(t), u(t))$ continuamente diferenciável com $t \in \mathbb{R}, x(t) \in \mathbb{R}^n, u(t) \in \mathbb{R}^m$ e U é um subespaço convexo de \mathbb{R}^m . Assumindo:*

$u^*(t, x(t)) = \arg \min_{u \in U} F(t, x(t), u(t))$ para todo $t, x(t)$. Então para todo $t, x(t)$:

$$\nabla_t \{ \min_{u \in U} F(t, x(t), u(t)) \} = \nabla_t F(t, x(t), u^*(t))$$

$$\nabla_x \{ \min_{u \in U} F(t, x(t), u(t)) \} = \nabla_x F(t, x(t), u^*(t))$$

Dedução.

Utilizando $y = (t, x(t))$ tem-se então:

$$\nabla \min_{u \in U} F(y, u(t)) = \nabla_y F(y, u^*(t)) + \nabla_{u^*(t)} \cdot \nabla_u F(y, u^*(t))$$

Prova-se que o segundo termo do lado direito é nulo. Pois, para cada y fixado e lembrando da convexidade, tem-se:

$$(u(t) - u^*(t))^t \nabla_{u(t)} F(y, u^*(t)) \geq 0 \text{ para todo } u(t) \in U.$$

Aplicando a expansão de Taylor para y e considerando um Δy tem se que a minimização de $u^*(y)$ leva a:

$$u^*(y + \Delta y) = u^*(y) + \nabla u^*(y)^t \cdot \Delta y + o(\Delta y)$$

então, para todo Δy :

$$(\nabla u^*(y)^t \cdot \Delta y + o(\Delta y))^t \cdot \nabla_{u(t)} F(y, u^*(t)) \geq 0$$

Logo, para uma minimização irrestrita:

$$(\nabla u^*(y)^t \cdot \Delta y) \cdot \nabla_{u(t)} F(y, u^*(t)) = 0$$

Como queríamos demonstrar.

Diferenciando a equação (1) com relação a x e assumindo particularmente que tem-se igual a zero os gradientes em relação a x e t do termo a ser minimizado da equação (1), utilizando o lema (1) chega-se em:

$$\begin{aligned} 0 &= \Delta_x g(x, u^*(t, x(t))) + \nabla_{xt}^2 J^*(t, x(t), u(t)) \\ &\quad + \nabla_{xx}^2 J^*(t, x(t), u(t)) \cdot f(t, x(t), u^*(t)) \\ &\quad + \nabla_x f(t, x(t), u^*(t)) \nabla_x J^*(t, x(t), u^*(t)) \end{aligned}$$

e

$$0 = \nabla_{tt}^2 J^*(t, x(t), u(t)) + \nabla_{xt}^2 J^*(t, x(t), u(t))^t \cdot f(t, x^*(t), u^*(t))$$

Tem-se então para uma trajetória ótima que o termo:

$$\nabla_{xt}^2 J^*(t, x(t), u(t)) + \nabla_{xx}^2 J^*(t, x(t), u(t)) \cdot f(t, x(t), u^*(t))$$

é igual a:

$$\frac{d}{dt} (\nabla_x J^*(t, x^*(t), u^*(t)))$$

De modo semelhante ocorrerá para a variável t de modo que denotando:

$$\lambda(t) = \nabla_x J^*(t, x^*(t), u^*(t))$$

e

$$\lambda_0(t) = \nabla_t J^*(t, x^*(t), u^*(t))$$

Chega-se por fim em:

$$\dot{\lambda}(t) = -\nabla_x f(t, x^*(t), u^*(t)) \cdot \lambda(t) - \nabla_x G(t, x^*(t), u^*(t))$$

Que com a formulação Hamiltoniana leva a equação (3) da proposição 2.

$$\dot{\lambda}_0(t) = 0$$

Que leva a condição de fronteira da equação (3).

Visto a relação da equação HJB com o princípio do Máximo, serão vistas as condições de transversalidade.

O que segue, é uma manipulação das equações para determinar as condições de transversalidade, condições que auxiliam na resolução do problema como visto em [2].

Condições de transversalidade

Tem-se o funcional de custo $J(u)$, supondo que a trajetória seja consequência de um controle admissível permitindo então a interpretação de que neste caso o funcional tenha só um argumento:

$$J(u(t)) = Z(x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} (G(s, x(s), u(s))) ds$$

Assumindo que as funções de custo tem derivadas contínuas em relação a $x(t)$ e $u(t)$ pode-se introduzir um multiplicador de Lagrange que nesse caso é a função adjunta $\lambda(t)$:

$$J(\tilde{u}(t)) = Z(x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} [G(s, x(s), u(s)) + \lambda(s) \cdot [f(s, x(s), u(s)) - \dot{x}(s)]] ds$$

Utilizando a definição da função Hamiltoniana:

$$\begin{aligned} J(\tilde{u}(t)) &= Z(x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} \{H(s, x(s), u(s), \lambda(s)) - \lambda(s) \cdot \\ &\cdot [f(s, x(s), u(s)) + \lambda(s) \cdot [f(s, x(s), u(s)) - \dot{x}(s)]]\} ds \\ J(\tilde{u}(t)) &= Z(x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} [H(s, x(s), u(s), \lambda(s)) - \lambda(s) \cdot \dot{x}(s)] ds \end{aligned}$$

Utilizando o conceito de integral por partes no último termo:

$$\begin{aligned} J(\tilde{u}(t)) &= Z(x(t_f)) - \lambda(t_f) \cdot x(t_f) + \lambda(t_0) \cdot x(t_0) + \\ &\int_{t_0}^{t_f} [H(s, x(s), u(s), \lambda(s)) - \lambda(s) \cdot \dot{x}(s)] ds \end{aligned}$$

Assumindo a existência de uma função de controle que minimiza o funcional entre as funções admissíveis denominada $u^*(t)$ e correspondente a ela uma trajetória ótima x^* . Seja uma função de controle definida por:

$$\hat{u}(t) = u^*(t) + \epsilon \cdot v(t) \text{ com } \epsilon \in \mathbb{R}^+; v(t) \text{ é arbitrária.}$$

De maneira equivalente tem-se para a equação da trajetória (lembrando que trajetória é um conceito utilizado aqui de maneira ampla como caracterização do comportamento da função de estado do sistema) chega-se:

$$\hat{x}(t) = x^*(t) + \epsilon \cdot \zeta(t) \text{ com } \zeta(t) \text{ é arbitrária.}$$

Agora, redefinindo a função de custo em relação a variações de para uma função de custo em ϵ para enfatizar a análise atual e utilizando a noção de expansão de Taylor para o caso bidimensional em torno de (x^*, u^*) como visto em [2] pág. 9:

Desenvolvimento das condições:

$$\begin{aligned}
J(\epsilon) &= J(u^* + \epsilon.v(t)) \\
J(\epsilon) &= Z(x^*(t_f)) - \lambda(t_f).x^*(t_f) + \lambda(t_0).x^*(t_0) \\
&+ \int_{t_0}^{t_f} [H(s, x^*(s), u^*(s), \lambda(s)) + \dot{\lambda}(s).x(s)] ds \\
&+ \epsilon(y(t_f) \left(\frac{\partial Z(x(t_f))}{x(t_f)} - \lambda(t_f) \right) + \lambda(t_0).y(t_0) \\
&+ \int_{t_0}^{t_f} \left[y(t_f) \left(\frac{\partial H(s, x^*(s), u^*(s), \lambda(s))}{x(t)} + \lambda(t) \right) \right. \\
(6) \quad &\left. + v(t). \frac{\partial H(s, x^*(s), u^*(s), \lambda(s))}{\partial u(t)} \right] ds)
\end{aligned}$$

A esta equação se soma um termo que será desconsiderado, o termo $o(\epsilon^2)$ pois é uma função quadrática de um valor de variação muito pequeno. É razoável adotar que o controle ótimo é realizado quando $\epsilon = 0$, e ele minimiza a função de custo então:

$$(7) \quad \frac{dJ(\epsilon)}{d\epsilon} \Big|_{\epsilon=0} = 0$$

A equação (7) independe das funções $\varsigma(t)$ e $v(t)$. Segue então que:

$$\begin{aligned}
(8) \quad \frac{dJ(\epsilon)}{d\epsilon} \Big|_{\epsilon=0} &= \varsigma(t_0).\lambda(t_0) + \varsigma(t_f). \left[\frac{dZ(x(t_f))}{dx(t_f)} - \lambda(t_f) \right] \\
&+ \int_{t_0}^{t_f} \left\{ \varsigma(s) \left[\frac{\partial H(s, x^*(s), u^*(s), \lambda(s))}{\partial x(s)} + \dot{\lambda}(s) \right] \right. \\
&\left. + v(s). \frac{\partial H(s, x^*(s), u^*(s), \lambda(s))}{\partial u(s)} \right\} ds
\end{aligned}$$

Com esta equação (8), determinam-se mais condições de fronteira para o problema de controle ótimo. Como visto em (7), deve-se ter (8) igualado a zero. E com isto determina-se as seguinte relações:

Conclusões sobre transversalidade:

1) Se o estado inicial $(x(t_0))$ é conhecido, $\varsigma(t_0)$ deve ser zero. Assumindo ainda que o estado final $(x(t_f))$ é livre, então $\varsigma(t_f)$ também será livre e a única maneira de respeitar a condição (7) é assumindo

$\lambda(t_f) = 0$. Isto leva a mais um indício de uma possibilidade de resolução retrograda no tempo como permite a Programação Dinâmica.

2) Assumindo que tanto o estado final como o inicial estão determinados pelas condições do problema, implica que $\varsigma(t_f)$ é zero e isto gera um problema mais difícil de ser resolvido pois gera um problema com duas condições de contorno.

3) Assumindo que $Z(x(t_f))$ é identicamente zero, e que valores iniciais e finais da variável de estado são livres, resulta em:

$$\lambda(t_0) = \lambda(t_f) = 0$$

De fato, outras restrições podem ser incorporadas e isto é discutido em [2]. Estes resultados serão importantes para a análise do problema do artigo. Na sequência, um exemplo da aplicação do princípio de Pontryaguin visto [3].

Exemplo:

Busca-se determinar a curva que minimiza a distância de um ponto $(0; a)$ a reta $x = k$ sendo k uma constante conhecida e o exercício se passa para \mathbb{R}^2 . Este problema pode ser formulado para buscar então a trajetória $\{u(t)|t \in [0, T]\}$ que minimiza:

$$\int_0^T \sqrt{1 + (u(t))^2} dt$$

Sujeito a:

$$\dot{x}(t) = u(t) \text{ e } x(0) = a$$

A Hamiltoniana deste problema é dada pela equação (2):

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

e a equação adjunta e sua condição de fronteira são dadas por (3):

$$\dot{\lambda}(t) = 0 \text{ e } \lambda(T) = 0.$$

Segue trivialmente que $\lambda(t) = 0$ para todo $t \in [0; T]$. Levando a minimização da Hamiltoniana:

$$u^*(t) = \arg \min_{u(t) \in \mathbb{R}} \sqrt{1 + u(t)^2} = 0$$

Com isto, concluímos que $\dot{x}^*(t) = 0$ ou seja:

$x^*(t) = a$ para $t \in [0; T]$, que representa a linha que passa pelo ponto inicial e é perpendicular a reta de destino.

Obteve-se uma solução a priori ótima pois o princípio de Pontryaguin por si só é uma condição necessária mas não suficiente, para se determinar de fato a otimalidade da solução, deve-se buscar a convexidade da função de custo e diferenciabilidade garantida para os elementos da proposição do princípio.

Para dar sequência ao estudo, será visto o caso da linearização de sistemas, os resultados úteis que ela traz e a facilidade de resolução por este método.

2.2. Linearização. Um tipo de problema de Controle ótimo bastante estudado é um tipo padrão linearizado e segue o enunciado (3), baseado em (1) e com alterações na função de custo e na equação da dinâmica do sistema buscando então um sistema linearizado:

ENUNCIADO 3. *Para o conjunto de funções de controle admissíveis: $U_{adm} = \{u : [t_0; t_f] \rightarrow \mathbb{R}^m; u(t) \in \Omega \text{ q.s. em } [t_0; t_f]\}$ Com um sistema determinado pelas equações de estado:*

$$\dot{x}(t) = A.x(t) + B.u(t) \text{ com } A \in \mathbb{M}_{n \times n}, B \in \mathbb{M}_{n \times m}$$

$$x(t_0) = x_0$$

Determinar $u^(t) \in U_{adm}$ que minimiza o funcional quadrático:*

$$J(t, x(t), u(t)) = \int_{t_0}^{t_f} x^t(s).Q.x(s) + u^t(s).R.u(s)ds$$

Dado que, $Q \in \mathbb{M}_{n \times n}$ e $R \in \mathbb{M}_{m \times m}$ é simétrica semidefinida.

Pode-se adaptar um problema descrito pela forma do enunciado (1) para este tipo de problema linearizado sob algumas condições ou ocasiões razoáveis para linearização. Será visto então, alguns resultados importantes de modelos linearizados e após isso, será feita uma rápida discussão entre modelos lineares e modelos não lineares.

PROPOSIÇÃO 3. *Para um problema de controle ótimo linear-quadrático aos moldes do enunciado (3), a equação HJB leva à seguinte equação:*

$$(9) \quad \dot{P}(t) = A^t.P(t) + P(t).A - P(t).B.R^{-1}.B^t.P(t) + Q$$

Demonstração:

Escrevendo a equação de HJB para este tipo de problema chega-se na equação:

$$(10) \quad \begin{aligned} 0 &= \min_{u \in U_{adm}} [x^t(t).Q.x(t) + u^t(t).R.u(t) + \nabla_t V(t, x(t)) \\ &+ \nabla_x V^t(t, x(t)).(A.x(t) + B.u(t))] \end{aligned}$$

Adotando a resolução vista em [3], tenta-se a solução:

$V(t, x(t)) = x^t(t).P(t).x(t)$ com $P(t) \in \mathbb{M}_{n \times n}$.

Substituindo essa expressão em (10):

$$\begin{aligned} 0 &= \min_{u \in U_{adm}} [x^t(t).Q.x(t) + u^t(t).R.u(t) + x^t(t).\dot{P}(t).x(t) \\ &+ (x^t(t).P(t)).(A.x(t) + B.u(t))] \end{aligned}$$

Obtém-se o mínimo zerando o gradiente de $u(t)$ pois é um problema de minimização irrestrita então:

$$2(B^t.P(t).x(t) + R.u(t)) = 0$$

$$u(t) = R^{-1}.B^t.P(t).x(t)$$

Substituindo este último termo na equação de minimização da HJB, chega-se em:

$$0 = x^t(t)[\dot{P}(t) + A^t.P(t) + P(t).A - P(t).B.R^{-1}.B^t.P(t) + Q]x(t)$$

$$(11) \quad \dot{P}(t) = A^t.P(t) + P(t).A - P(t).B.R^{-1}.B^t.P(t) + Q$$

Esta, é a equação (11) é chamada de equação de Riccati devido a semelhança com a equação diferencial que Riccati havia chegado anteriormente. Observando então a argumentação retrogradamente, se $P(t)$ é solução da equação de Riccati, então tem-se que a solução da equação HJB deste problema é:

$$V(t, x(t)) = x^t(t).P(t).x(t)$$

O custo ótimo do problema é:

$$J^*(t, x(t), u(t)) = x^t(t).P(t).x(t)$$

e a função de controle que otimiza o problema é dada por:

$$(12) \quad u^*(t) = -R^{-1}.B^t.P(t).x(t)$$

Chega-se então a uma equação bem simplificada no entanto ainda não trivial, para a resolução destes problemas. Pode-se ver inúmeros

trabalhos que estudam problemas de controle ótimo na forma linearizada para horizonte finito ou horizonte infinito para os quais a equação (12) se torna:

$$(13) \quad 0 = A^t.P(t) + P(t).A - P(t).B.R^{-1}.B^t.P(t) + Q$$

Esta equação pode ser determinada e é vista em [3], [8], [11] entre outros. Alguns exemplos de aplicações para modelos discretizados podem ser vistos em [3] e aplicações para modelos contínuos podem ser vistos em [5] e [8]. Segue o estudo do artigo.

3. Artigo

3.1. Modelagem. A primeira ação tomada em direção a análise de um evento é a observação e constatação do evento. A tentativa de vincular a existência do evento com fatores vem da necessidade de tentarmos explicar ou pelo menos entender quando o evento vai ocorrer ou que mecanismos influenciam a sua aparição e comportamento. A modelagem do sistema é o ato de procurar caracterizar um problema e traduzi-lo para uma linguagem clara e lógica de modo que se possa fazer análises mais profundas deste sistema.

É sabido que a modelagens priorizam certos aspectos e acabam não incorporando todas características possivelmente pertinentes de tal modo que o sistema pode conter erros em relação ao sistema real. Pode-se no entanto conhecer a ordem de grandeza dos erros, e os fatores que elevam o erro de modo que a análise equacional ainda seja justificada.

3.2. Estudo do artigo. O evento que busca-se controlar é a taxa de medicamentos para que a quantidade de carga viral no corpo esteja numa faixa aceitável de acordo com as regulamentações médicas e que a taxa de medicamento minimize efeitos desgastantes ao paciente. Ter uma carga viral em uma faixa aceitável, quer dizer que não há grandes implicações por parte do vírus HIV para estas quantidades observadas.

O vírus HIV, ou vírus da imunodeficiência humana, leva a uma doença chamada AIDS. Esta doença fragiliza as células de defesa do corpo de tal modo que qualquer doença tenha consequências avassaladoras, pois tira de cena a própria defesa do corpo deixando este livre para qualquer doença crescer e lesionar órgãos.

Em geral o contágio é por via sexual ou por contato de tecidos sanguíneos de uma pessoa que possui o vírus com uma quem ainda não possui. Uma vez que o vírus HIV está presente em um organismo, ele irá infiltrar linfócitos T, ou seja, pelas propriedades químicas presentes na capa do vírus, este consegue perfurar e penetrar em células que coordenam as respostas do sistema imune, as células CD4, subclasse de células T. Eventualmente, a infiltração do vírus se dá nas outras células presentes no sistema e assim nos tecidos de um modo geral.

O vírus infiltra a célula e carrega um código de fabricação chamado RNA (Ácido ribonucleico), contendo sequências de proteínas que a célula tem estrutura para ler e processar, ou seja, a célula começa a produzir os próprios vírus que a infiltraram.

Dado que serão células que vão fabricar o vírus, elas são reconhecidas pelo corpo como células maléficas e por isso serão alvo das células de defesa sadias. Tem-se a destruição das células de defesa maléficas por outras células de defesa. Com isto em vista, pode-se elaborar uma estratégia para combater a doença.

Os dois medicamentos $m_1(t)$ e $m_2(t)$ são do tipo inibidor, para impedir a geração de novos vírus. O estudo avalia a utilização de inibidores de transcriptase reversa e inibidores de protease. Dado que o vírus HIV utiliza a enzima transcriptase reversa para poder catalisar a reação do RNA viral. Então o vírus, uma vez dentro da célula, vai procurar construir outros vírus, ou pelo menos fazer com que a célula hospedada fabrique carga viral que irá por sua vez infiltrar em outras células recomeçando o ciclo. A utilização então do inibidor químico de transcriptase pode cessar a elaboração de mais DNA viral e assim, de mais RNA viral.

Por consequência, como este inibidor atinge a produção de qualquer tipo de elemento que necessite a proteína para sua execução, o corpo pode ser privado de produzir alguma célula ou componente que é necessário para sua manutenção causando então mais desequilíbrios para o paciente.

A inibição de protease aplicada ao caso do HIV visa atacar as cadeias peptídicas que são formadas por proteínas. As cadeias peptídicas são base de estruturas como o DNA e o RNA. Dado que a utilização de remédios acaba interagindo com o corpo de maneira a provocar alterações químicas no paciente, isto leva a pessoa a sentir fenômenos que na maioria das vezes são sensações de mal estar. Os efeitos indesejados encontrados em pacientes são na verdade diversos e estão relacionados diretamente a desconfortos acompanhados de dores.

De tal modo, é preciso quantificar os remédios para que eliminem agentes virais e não causem efeitos indesejados. Para avaliar isto, tem-se o conceito de uma função que associa um custo para o sistema em um dado instante.

Função de custo:

Neste estudo de caso, tem-se que o custo em cada instante do sistema é dado de acordo com [1] por:

$$(14) \quad I(m_1, m_2, x_1, x_4) = \sum_{i=1}^2 \phi_i \cdot (1 - m_i \cdot \epsilon_i \cdot e^{-\alpha_i \cdot m_i}) + \frac{\gamma_1}{(x_1)^2} + \gamma_2 \cdot (x_4)^2$$

Deve-se entender que em (2), m_1, m_2, x_1, x_4 são funções cuja variável é o tempo, ou seja, uma $f(t)$ que depende de um t , de modo que a notação adota é para simplificar a leitura.

Pode-se então ver que este tipo de função tem como característica avaliar a cada instante a situação de tal modo que em comparação com a equação de custo do enunciado (1), esta função corresponde ao termo integral, pois deve-se minimizar para cada instante, ou seja, de modo geral, quer se minimizar a integral.

Esta função custo (14) é composta por quatro termos no entanto, dois deles tem a mesma forma e estão presentes na somatória. O primeiro termo tem como objetivo representar o efeito negativo (colateral) da medicação no sistema.

O termo exponencial é afetado diretamente pela taxa de medicamento, a exponencial tem expoente negativo, ou seja, quanto maior o valor do expoente, mais próximo de zero se torna o termo. Um menos este termo faz com que tudo convirja para 1, se as quantidades observadas forem elevadas, isto então resulta em um peso de ϕ_i maior para a função custo.

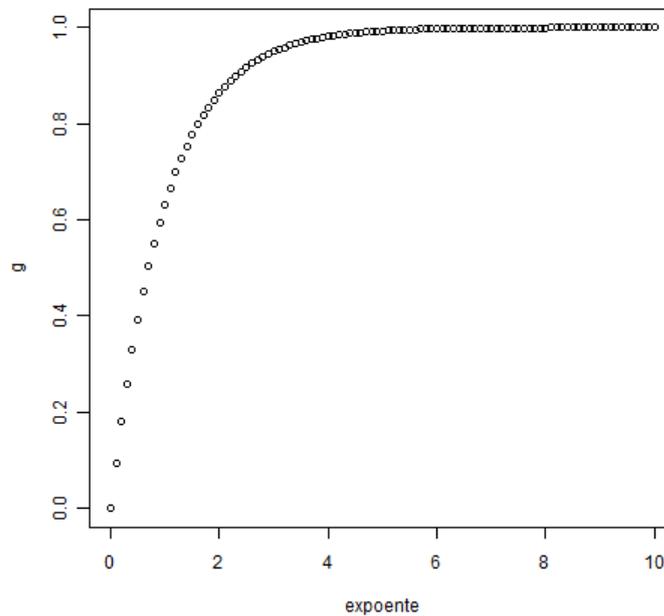


FIGURA 2. Exemplo do comportamento do primeiro termo da função de custo

Cada termo da soma é para cada medicamento utilizado, por isso dois termos. A variável deste termo é m_i , quantidade de medicamento, índice 1 para transcriptase e índice 2 para protease.

O segundo termo avalia a quantidade de células de defesa presentes no organismo em um determinado instante representada pela variável x_1 . Este índice está sendo considerado com seu valor invertido ou seja, quanto maior a quantidade de células de defesa, menor será o custo deste instante. É razoável considerar que uma quantidade baixa de células de defesa indica que o paciente pode desenvolver sintomas indesejados, o que é um efeito a ser evitado, tendo então por consequência o aumento da função custo.

O último termo, é uma medida da quantidade de carga viral observada na coleta de sangue, ou seja, os agentes do virais estão dispersos no corpo e são representados pela variável x_4 . A ideia é reduzir ao máximo a quantidade destes elementos, pois são estes agentes virais que infectam as células. Deste modo temos uma função que buscamos minimizar o resultado ao longo do tempo.

Uma abordagem para o estudo deste problema é avaliar como certos valores cruciais para o sistema progridem com o tempo. Para este modelo foram estudadas as evoluções de quatro variáveis de estado. A primeira é $x_1(t)$, que representa a quantidade de células de defesa (CD4) ainda não infectadas por agente virais da AIDS. $x_2(t)$ é a quantidade de células de defesa infectadas e em estado passivo. $x_3(t)$, representa a quantidade de células de defesa infectadas e ativas. Por último, $x_4(t)$ se comporta como a carga viral livre no sistema.

Destas variáveis, somente a primeira $x_1(t)$ e a última $x_4(t)$, são de fato mensuráveis diretamente por exames laboratoriais. As outras duas variáveis são inferidas a partir das mensuráveis.

Definição do modelo.

As variáveis do modelos são $x_1(t), x_2(t), x_3(t)$ e $x_4(t)$, elas serão explicadas mais detalhadamente adiante. As variáveis de controle são $m_1(t)$ e $m_2(t)$, os medicamentos utilizados e descritos previamente.

Adotando a notação de que $\dot{x}_i(t)$ indica a primeira derivada em relação ao tempo da variável x de índice i e por simplificação, as variáveis de estado e as quantidade de medicamento não serão escritas com o argumento tempo ou seja, ao invés de apresentar o termo $x_1(t)$, será utilizado x_1 então, tem-se as equações que regem a dinâmica do sistema estudado ou seja, as equações de estado são:

$$(15) \quad \dot{x}_1 = \frac{s.\theta}{x_4 + \theta} + r.x_1 \left(1 - \frac{x_1 + x_2 + x_3}{T_{max}} \right) - x_1(\mu_1 + k_1.x_4.e^{-\alpha_1.m_1})$$

$$(16) \quad \dot{x}_2 = k_1.x_1.x_4.e^{-\alpha_1.m_1}.\omega - x_2.(\mu_2 + k_2.e^{-\alpha_2.m_2})$$

$$(17) \quad \dot{x}_3 = k_1.x_1.x_4.e^{-\alpha_1.m_1}.(1 - \omega) + k_2.x_2.e^{-\alpha_2.m_2} - x_3.\mu_3$$

$$(18) \quad \begin{aligned} \dot{x}_4 &= x_3 \cdot \mu_3 \cdot (\beta_2 - (\beta_2 - N_0) \cdot e^{-\beta_1 t}) \\ &\quad - x_4 \cdot (k_1 \cdot x_1 \cdot e^{-\alpha_1 \cdot m_1} + \mu_v) \end{aligned}$$

O termo s é a taxa de criação de células de defesa. O termo r é a taxa de crescimento estimulada para as células de defesa e o termo T_{max} é a quantidade máxima de células de defesa que poderiam estar presentes no modelo. O termo μ se refere a taxa morte das células em questão. As constantes k_i são constantes relativas aos medicamentos m_i utilizados.

A equação (16) determina o crescimento das células de defesa do paciente. Esta equação é composta por três termos. O primeiro determina que uma grande quantidade de células virais impedem o surgimento de novas células de defesa. O segundo termo determina a taxa de crescimento das células de defesa e o terceiro termo avalia a taxa de morte natural das células e a taxa ligada a existência de vírus com controle de medicamentos.

A equação (17) e (18) seguem alguns termos já vistos em (16), no entanto, com adaptações devido a própria inferência para determinação dos valores das mesmas. A noção presente é a de que células de defesa saudáveis podem migrar para um desses dois grupos de células afetadas no caso da infecção pela células virais.

A equação (19) que trata do crescimento da carga viral no organismo avalia assim como as outras equações a taxa de geração da mesma que está relacionada nesse caso com a passagem das células infectadas passivas para as células infectadas ativas. O termo $(\beta_2 - (\beta_2 - N_0) \cdot e^{-\beta_1 t})$ avalia a taxa de criação de agentes virais pelo próprio organismo.

As células x_1 , x_2 e x_4 tem vida finita e taxas de mortes próprias. Quando uma célula x_3 morre ela libera quantidades de células x_4 no corpo com a taxa descrita pela criação de agentes virias vista na equação (18).

Estas equações serão cruciais pois determinam a evolução tanto dos agentes virais como dos componentes de defesa do corpo em questão. Estas equações foram adotados em [1] que cita ter determinado elas a partir dos estudos propostos por (Tan e Wu, 1998) visto em [16] e [17].

O problema do artigo é então resumido por:

ENUNCIADO 4. *Dada a dinâmica das equações (16), (17), (18) e (19) determinar o par de medicamentos $(m_1(t), m_2(t))$ que minimiza a função de custo (14).*

A resolução então assume que para se chegar a um controle ótimo, deve-se assumir que o espaço dos controle é convexo e a necessidade da diferenciabilidade e continuidade seguindo o enunciado (1).

A Hamiltoniana deste problema é:

$$(19) \quad H = \sum_{i=1}^4 \lambda_i x_i + I(t, m_1(t), m_2(t), x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t))$$

O segundo termo de (19) é a função I que é a função custo definida previamente em (14). Do princípio de Pontryaguin, derivando a função Hamiltoniana em relação ao controle, ou seja, as quantidades de medicamento $m_1(t)$ e $m_2(t)$ e igualando a zero, e isolando a variável de controle pode-se perceber, para m_1 :

$$(20) \quad m_1(t) = x_1(t).x_4(t).k_1. \left(\frac{-\lambda_1(t) + \lambda_2(t).\omega + \lambda_3(t).(1 - \omega) - \lambda_4(t)}{\epsilon_1.\phi_1} \right) + \frac{1}{\alpha_1}$$

Para $m_2(t)$ tem-se:

$$(21) \quad m_2(t) = x_2(t).k_2. \left(\frac{-\lambda_2(t) + \lambda_3(t)}{\epsilon_2\phi_2} \right) + \frac{1}{\alpha_2}$$

Estas funções determinadas para $m_1(t)$ e $m_2(t)$ são as funções que fornecem o controle ótimo. Pela avaliação das equações sobre as variações da função de custo, tem-se as condições de transversalidade como pode ser visto em [2] e neste artigo a partir da equação (8). Dado que o vetor de estados $X(t)=(x_1(t),x_2(t),x_3(t),x_4(t))$ não está definido para um dado t_f , tempo final de observação, então, pelas condições de transversalidade, $\Lambda(t_f) = (\lambda_1(t_f), \lambda_2(t_f), \lambda_3(t_f), \lambda_4(t_f)) = 0$. O vetor de estados só está definido para o primeiro instante, em que se sabe o estado $X(t_i)$ para o paciente, que é o instante em que ele começa o tratamento.

Utilizando as condições de transversalidade para este problema, ou seja, sabendo que o estado final do paciente não está estimado em algum valor, tem-se então que para T fixado, $\Lambda(T)=0$.

O artigo [1] não busca uma solução ótima para este caso, e analisando o problema depara-se com um problema de dupla condição de contorno para vetores em \mathbb{R}^4 . Ou seja, temos uma condição de fronteira inicial para os vetores de estado e uma condição de fronteira final para as variáveis da adjunta, são no total 8 equações de condição final, e este problema é razoavelmente difícil de se resolver.

Alguns métodos conhecidos que poderiam levar a solução são; o método de shooting, em que se busca fazer várias análises numéricas e determinar a trajetória partindo de uma condição e tentando chegar na outra. Outro método é buscar a linearização do sistema que será visto a seguir.

Uma estratégia a ser estudada para abordar este problema pode ser de supor existência para solução da equação diferencial das equações adjuntas (9), escrever para cada instante t da discretização como ficaria a equação de $\lambda(t)$, para o primeiro instante, é conhecido o vetor de estados ($X(0)=X_0$), então as equações das adjuntas são função do instante t e da quantidade de medicamento, ou seja do controle.

Com isto, a equação diferencial das adjuntas seria função somente do controle, mas este método é intuitivo e não foi testado.

Seguindo para o método linearizado.

3.2.1. *Linearização.* Pela linearização do sistemas, pode-se simplificar o problema alterando a função de custo para que o problema se encaixe na classe de problemas de reguladores quadráticos. Estes problemas tem resoluções muito acessíveis pois foram amplamente estudados e implementados.

A noção do ponto de equilíbrio busca achar algum ponto do vetor de estados $X(t)$ que tenha pouca variação, ou seja, facilita-se o controle do sistema com o conceito de estabilidade. Ao procurar pontos de equilíbrios, deriva-se $X(t)$ em relação ao tempo e iguala-se a zero. Assumindo que $X(t)$ é contínua e suave, este procedimento leva a zerar as equações da dinâmica do sistema. Com isto, resolvendo o sistema, se buscarmos uma solução com $x_4(t)=0$ implica zerar $x_3(t)$ e $x_2(t)$, com isto, de (3):

$$(22) \quad s + r.x_1(t) \cdot \left(1 - \frac{x_1(t)}{T_{max}}\right) - x_1(t) \cdot \mu_1 = 0$$

Adotando os valores das constantes para um paciente de [9], estes valores encontram-se em na tabela (1), chega-se a valores numéricos resolvendo (13), temos:

$X_1(t)$ e $X_2(t)$:

$$X_1(t) = (-70.62, 0, 0, 0)$$

$$X_2(t) = (462.93, 0, 0, 0)$$

Para $X_4(t) \neq 0$, o próximo ponto de equilíbrio não é interessante pois o paciente ainda teria vírus presente no corpo.

O ponto $X_1(t)$ é descartável dado que valores negativos de células não fazem sentido para o modelo. O ponto $X_2(t)$ é um ponto de equilíbrio desejável pois representa um paciente sem carga viral e com uma certa quantidade de células de defesa observadas em laboratório. De modo que a linearização será feita para este valor. O ponto X_3 também é indesejável em relação ao ponto X_2 .

Linearizando o sistema, o problema assume por função de custo:

$$(23) \quad I(t) = \frac{1}{2} \int_{t_0}^{t_f} X(t)^T \cdot Q \cdot X(t) + U^T(t) \cdot R \cdot U(t) dt$$

Desta equação, $U(t)$ representa o vetor $U(t)=(u_1(t), u_2(t))$. Q e R são matrizes simétricas constantes, R é positiva definida. $X(t)^T$ significa que $X(t)$ está transposta. A dinâmica do sistema se escreve linearizada, ou seja, segue o enunciado 3.

Os valores das matrizes A e B são os coeficientes da linearização e são obtidos por expansão em série de Taylor. Tem-se então $A=\frac{\partial F}{\partial X}|_{(X_2,m)}$ e $B=\frac{\partial F}{\partial M}|_{(X_2,m)}$.

A solução, ou seja, a quantidade ótima de medicamento para pontos $X(t)$ próximos a $X_2(t)$ é dada pela equação (12), ou seja:

$$(24) \quad U(t) = -R^{-1}.B^T.P.X(t)$$

Neste caso, o autor do artigo [1], preferiu adotar a equação algébrica de Riccati é utilizada assumindo controle de horizonte infinito, ou seja, procura-se que o tempo final tenda ao infinito. Uma interpretação disso é a de que o paciente tome medicamento enquanto houver vírus, sem previsão de tempo final de tratamento, no entanto, com a função custo ainda sendo minimizada. Ao inserir o problema na classe de problemas de horizonte finito também simplifica a resolução da equação algébrica de Riccati.

P é então resolvida neste caso numericamente pela simplicidade numérica da resolução apresentada no scilab mas presente em vários programas de implementação de algoritmos, pode-se ver no apêndice esta resolução em meio ao código fornecido.

Para este caso utilizou-se

s	r	T_{max}	μ_1	μ_2	μ_3
10	0.52	1700	0.4	0.5	0.03
μ_v	k_1	k_2	N_0	ϕ_1	ϕ_2
2.4	2.4E-5	3E-1	1400	1	1
ϵ_1	ϵ_2	γ_1	γ_2	α_1	α_2
E-6	E-6	250E3	250E3	0.005	0.005
θ	ω	β_1	β_2	$x_1(0)$	$x_2(0)$
E6	1	0.1	65470	357	10
$x_3(0)$	$x_4(0)$	tf			
100	133352	224			

TABELA 1. Valores das constantes para o paciente.

Tem-se linearizando para o ponto $X_2(t)$:

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} -0.1632 & 0 & 0 & -0.00012 \\ 0 & -0.5 & 0 & 0.00012 \\ 0 & -0.00074 & -0.03 & 0 \\ 0 & 0 & 19641 & -2.40012 \end{pmatrix}$$

No entanto para a matriz B , matriz de linearização dos controles tem-se adotando B_i para cada linha da matriz B , lembrando que B tem neste caso 4 linhas e 2 colunas:

$$B_1(t) = x_1.x_4.k_1\alpha_1.exp^{-\alpha_1.m_1}$$

$$B_2(t) = -x_1.x_4.k_1\alpha_1.exp^{-\alpha_1.m_1}.\omega + x_2.k_2\alpha_2.exp^{-\alpha_2.m_2}$$

$$B_3(t) = -x_1.x_4.k_1\alpha_1.exp^{-\alpha_1.m_1}.(1 - \omega) - x_2.k_2\alpha_2.exp^{-\alpha_2.m_2}$$

$$B_4(t) = x_1.x_4.k_1\alpha_1.exp^{-\alpha_1.m_1}$$

No entanto o ponto $X_2(t)$ assume $x_4 = 0$ e $x_2 = 0$ de modo que B será então 0. Com isso, zera-se a parte do controle e então o sistema não admite controle para o ponto escolhido visto no artigo como ponto de linearização. Em [1] no entanto, prosseguiu-se para a resolução do problema adotando um outro ponto para linearizar o sistema havendo então a presença do controle na nova dinâmica do sistema.

Com os dados propostos e o código do programa que se encontra no apêndice obteve-se os mesmos resultados quanto a evolução da dinâmica nos primeiros 224 dias de acompanhamento sendo uma taxa constante de medicamento como prevê a norma de tratamento médica para casos de Hiv e utilizando um método de Runge-Kutta-Fehlberg de 7º/8º ordem com passo constante visto em [12].

Obteve-se então a evolução das células de defesa com a figura 3:

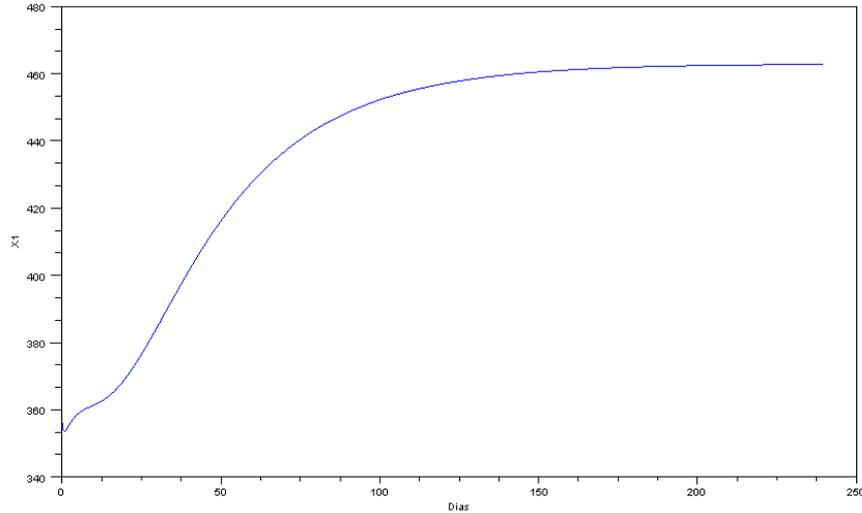


FIGURA 3. Evolução de x_1

Percebe-se que as células de defesa do modelo seguem para uma estabilização próximo ao valor de equilíbrio pela própria dinâmica do sistema.

O gráfico para as células infectadas mas passivas é dado pela figura 4:

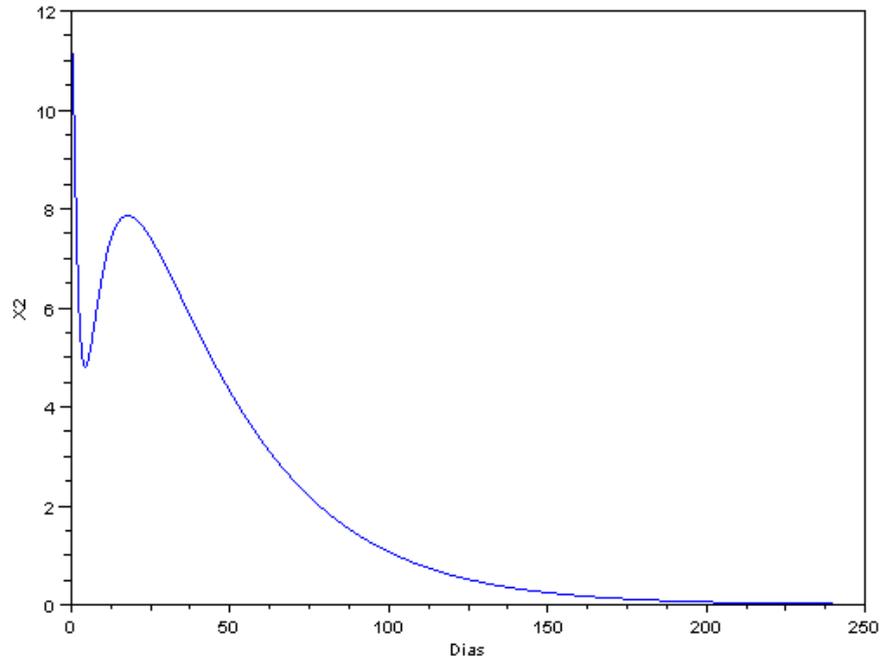


FIGURA 4. Evolução de x_2

Nesta figura 4, observa-se um pico na infecção que está diretamente ligado ao fato do aumento na carga viral visto na figura 6.

A evolução das células de defesa infectadas e ativadas é dada pela figura 5:

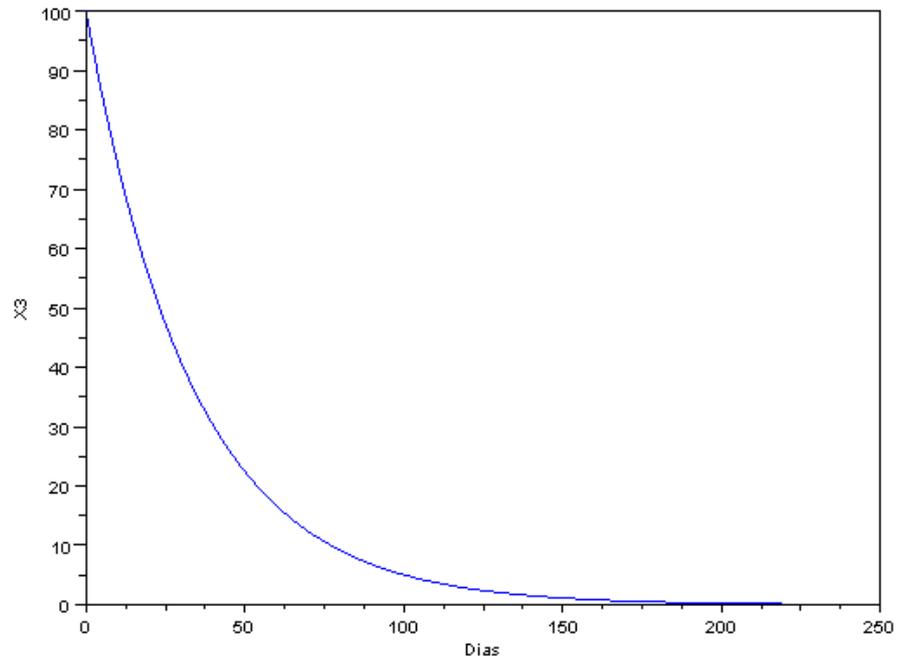


FIGURA 5. Evolução de x_3

E a carga viral durante o tempo de simulação é dada pela figura 6:

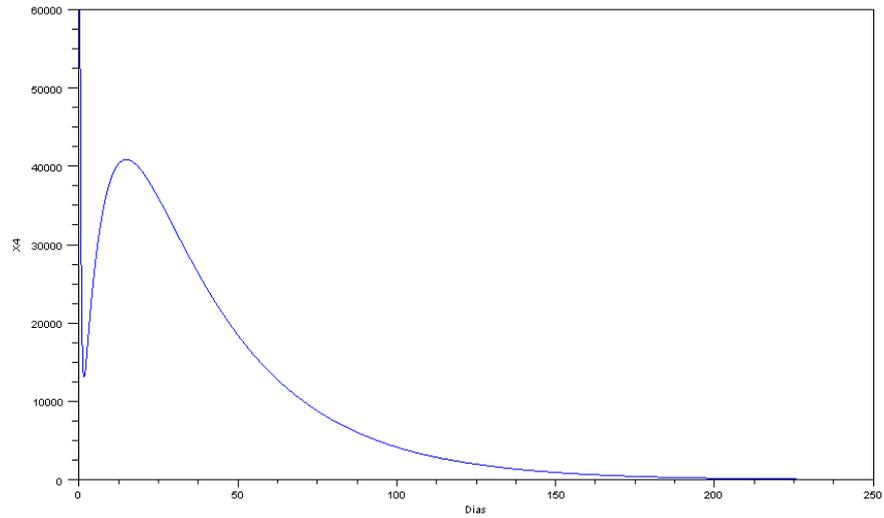


FIGURA 6. Evolução de x_4

Pela observação da dinâmica, este aumento visto nos primeiros 50 dias de simulação se deve mais provavelmente ao primeiro crescimento de x_1 pela presença de remédios que fez diminuir drasticamente a quantidade de carga viral no corpo, isso poderia ser compreendido como uma pequena recaída previsível.

A figura 7 mostra o comportamento de \dot{x}_1

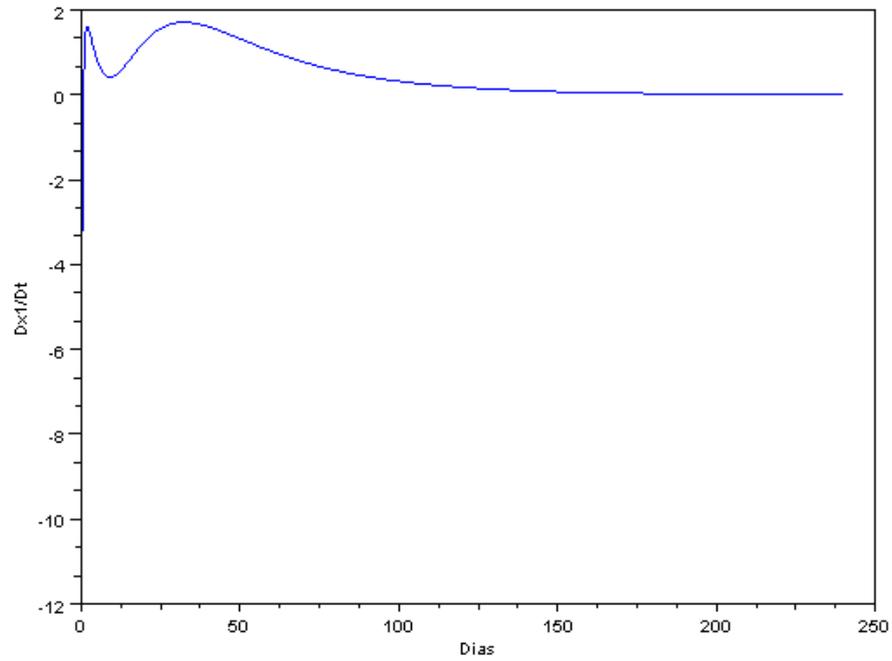


FIGURA 7. Evolução de \dot{x}_1

Os erros estimados do processo numérico são fornecidos pela figura 8 e o código pertinente ao seu cálculo encontra-se no apêndice A.

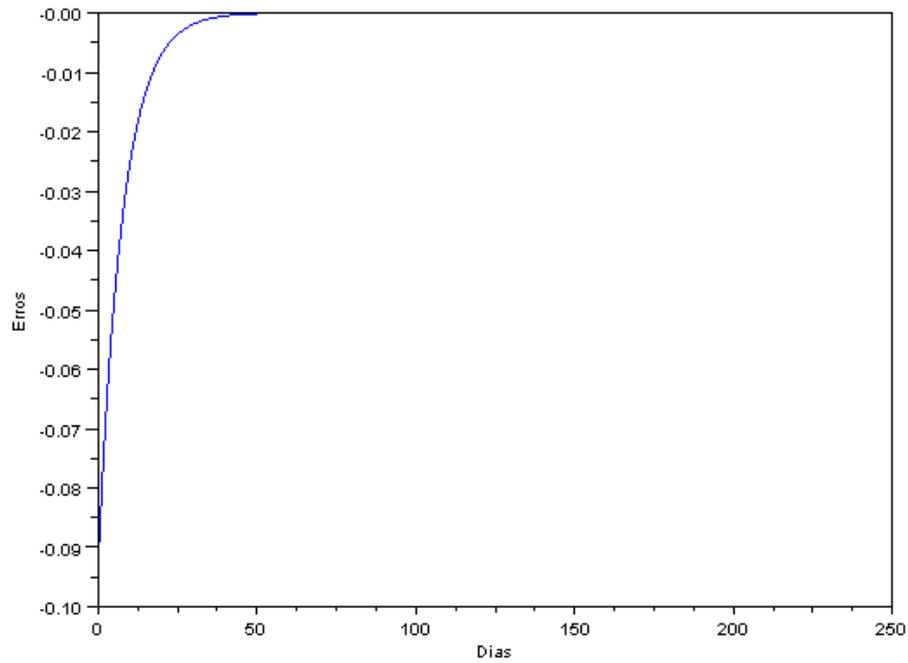


FIGURA 8. Evolução dos erros

4. Conclusão

O estudo sobre a busca de otimizações é muito necessário pois é um estudo focado para o solucionamento de problemas de uma maneira direta ao objetivo que se estabelece. Neste caso o intuito é minimizar a taxa de medicamentos e o problema encontrado foi de fato situado para o ponto de equilíbrio determinado para tal controle.

A necessidade de linearização é visada para o solucionamento do problema pois de outro modo o problema aqui proposto não pode ser facilmente resolvido dado que a equação que rege a dinâmica do sistema tem 4 componentes de estado, e casar estas equações com as condições iniciais do problema é complicado, ainda mais quando a dinâmica depende do controle e este também depende da dinâmica.

O artigo no entanto adota o modelo linearizado de horizonte finito e para a resolução passa ao modelo de horizonte infinito sem maiores informações. Com isto, acaba-se auxiliando na resolução. Com este e outro fato, chega-se em valores compatíveis para as equações de estado no tempo de início de controle ótimo aonde ocorrem as maiores discrepâncias.

O modelo não assume controle para o ponto de linearização proposto, o que o autor respondeu por contato virtual que o ponto de linearização eventualmente escolhido para a resolução não era o mesmo ponto de linearização citado no artigo, possibilitando então uma matriz B com coeficientes não nulos.

Percebe-se que o modelo adotado para estudar a dinâmica permite visualizar bem as tendências para as quantidades de medicamento propostas no entanto dado a discrepância visualizada para a linearização, não pode se resolver o problema para aquele ponto de equilíbrio estabelecido.

Uma possível solução seria adotar um outro ponto que não fosse um ponto de equilíbrio e acompanhar as funções de custo e as equações de estado.

Referências Bibliográficas

- [1] Marco Antonio Leonel Caetano, *Controle Ótimo no Tratamento da Aids e suas Implicações Sócio-Econômicas*, 2005.
- [2] George W. Swan, *Applications of optimal control theory in biomedicine*, Dekker, Reading, NY, 1984.
- [3] Dimitri P. Bertsekas, *Dynamic programming and optimal control*, Athena Scientific, Belmont, Massachusetts, 1995.
- [4] Richard C. Dorf, Robert H. Bishop, *Modern control systems*, ninth edition, Prentice Hall, 2001.
- [5] Charles W. Merriam III, *Optimization theory and the design of feedback control systems*, McGraw-Hill, 1964.
- [6] Richard Bronson, *Moderna introdução ás equações diferenciais*, McGraw-Hill, São Paulo, 1977.
- [7] Richard Bellman, *Mathematical optimization techniques*, The RAND Corporation, Santa Monica, 1963.
- [8] Johann Baumeister, Antonio Leitão, *Introdução á teoria de controle e programação dinâmica*, Projeto Euclides, RJ, 2008.
- [9] Marco Antonio Leonel Caetano, Takashi Yoneyama, *Short and long period optimization of drug doses in the treatment of aids*, 2002.
- [10] Katsuhiko Ogata, *Engenharia de controle moderno*, 4^a edição, Prentice Hall, SP, 2003.
- [11] Jati K. Sengupta, Phillip Fanchon , *Control theory methods in economics*, Kluwer academic publishers, 1997.
- [12] Mathematics Source Library C & ASM, <http://mymathlib.webtrellis.net/>, Site, visto pela última vez em 8/08/2009.
- [13] Goldenstine, H., *A History of the Calculus of Variations, from 17th through the 19th Century.*, Springer Verlag, New York, 1980.
- [14] M.L. Krasnov, G.I. Makarenko, A.I. Kiselev, *Calculo variational: Ejemplos y problemas*, mir, Moscou, 1976.
- [15] Y.M. Wan, Frederick, *Introduction to the calculus of variations and applications*, Chapman & Hall, New York, 1995.
- [16] Wai-Yuan tan, Hulin Wu *Statistical methods for HIV dynamic studies in AIDS clinical trials*, 2005.
- [17] Wai-Yuan tan, Hulin Wu, *Stochastic modeling of the dynamics of CD4 T Cell Infection by HIV and Some Monte Carlo Studies*, 1998.

1. Código usado

Este é um código usado em scilab para simular a dinâmica e aplicação das técnicas de controle para a otimização do funcional quadrático para o problema visto sob horizonte finito.

```
x1= 357; // Variáveis de estado para o paciente no instante inicial.
x2= 10;
x3= 100;
x4= 133352;
x1e= 462.93; // Variáveis de estado no ponto de equilíbrio.
x2e= 0;
x3e= 0;
x4e= 0;
Xe=[x1e,x2e,x3e,x4e]';
S=10;
K1= 2.4e-5;
K2= 0.3;
ALPHA1= 0.005;
ALPHA2= 0.005;
R= 0.52;
EPSILON1= 1E6;
EPSILON2= 1E6;
TMAX= 1700;
MU1= 0.4;
MU2= 0.5;
MU3= 0.03;
MUV= 2.4;
TETA= 1E6;
OMEGA= 1;
BETA1= 0.1;
BETA2= 65470;
GAMA1= 250000;
GAMA2= 250000;
N= 1400;
Tfinal=300; // Tempo final da análise.
tobs=224; // Tempo final da observação sob medicação constante.
FI1= 1;
FI2= 1;
t= 0;
M1=900;
M2=1200;
tempor=tobs;
```

```

// Passo inicial do Runge Kutta Fehlberg.
h=0.01;

// Variavel para contagem do tempo de simulação.
somador=h;

// Definição das funções que representam a dinâmica do sistema.

function fx1 = f1(x1,x2,x3,x4,M1,M2)
fx1= S*TETA/(TETA+x4)+R*x1*(1-(x1+x2+x3)/TMAX)-
x1*(MU1+K1*x4*(exp(-M1*ALPHA1)))
endfunction

function fx2 = f2(x1,x2,x3,x4,M1,M2)
fx2= OMEGA*K1*x4*x1*exp(-M1*ALPHA1)-
x2*(MU2+K2*exp(-ALPHA2*M2))
endfunction

function fx3 = f3(x1,x2,x3,x4,M1,M2)
fx3= (1-OMEGA)*K1*exp(-ALPHA1*M1)*x4*x1+K2*x2*
exp(-ALPHA2*M2)-MU3*x3
endfunction

function fx4 = f4(x1,x2,x3,x4,M1,M2,t)
fx4= (BETA2-(BETA2-N)*exp(-BETA1*t))*MU3*x3-x4*
(MUV+K1*x1*exp(-ALPHA1*M1))
endfunction

x1a=x1;
x2a=x2;
x3a=x3;
x4a=x4;

// Variável auxiliar.
marca=0;

// Runge Kutta Fehlberg 7°/8°
while somador<Tfinal

// Definição dos coeficientes para a primeira componente do vetor
de estados.
k1 = f1( x1,x2,x3,x4,M1,M2 );
k2 = f1( x1 + 2*h*k1/27,x2,x3,x4,M1,M2);
k3 = f1( x1+h/36*( k1 + 3*k2),x2,x3,x4,M1,M2 );
k4 = f1( x1+h/24*( k1 + 3*k3),x2,x3,x4,M1,M2 );

```

$$\begin{aligned}
k5 &= f1(x1+h/48*(20*k1 - 75*k3 + 75*k4),x2,x3,x4,M1,M2); \\
k6 &= f1(x1+h/20*(k1 + 5*k4 + 4*k5),x2,x3,x4,M1,M2); \\
k7 &= f4(x1,x2,x3,x4+h/108*(-25*k1 + 125*k4 - 260*k5 \\
&+ 250*k6),M1,M2,t+5*h/12); \\
k8 &= f4(x1,x2,x3,x4+h*(31/300*k1 + 61/225*k5 - 2/9*k6 \\
&+ 13/900*k7),M1,M2,t+h/6); \\
k9 &= f4(x1,x2,x3,x4+h*(2*k1 - 53/6*k4 + 704/45*k5 \\
&- 107/9*k6 + 67/90*k7 + 3*k8),M1,M2,t+2*h/3); \\
k10 &= f4(x1,x2,x3,x4+h*(-91/108*k1 + 23/108*k4 \\
&- 976/135*k5 + 311/54*k6 - 19/60*k7 + 17/6*k8 - 1/12*k9),M1,M2,t+h/3 \\
&); \\
k11 &= f4(x1,x2,x3,x4+h*(2383/4100*k1 - \\
&341/164*k4 + 4496/1025*k5 - 301/82*k6 + 2133/4100*k7 + 45/82*k8 \\
&+ 45/164*k9 + 18/41*k10),M1,M2,t+h); \\
k12 &= f4(x1,x2,x3,x4+h*(3/205*k1 - 6/41*k6 \\
&- 3/205*k7 - 3/41*k8 + 3/41*k9 + 6/41*k10),M1,M2,t); \\
k13 &= f4(x1,x2,x3,x4+h*(-1777/4100*k1 - \\
&341/164*k4 + 4496/1025*k5 - 289/82*k6 + 2193/4100*k7 + 51/82*k8 \\
&+ 33/164*k9 + 12/41*k10 + k12),M1,M2,t); \\
// &Cálculo do próximo elemento da primeira componente. \\
x1a &= x1a + h*(41/840 * k1 + 34/105 * k6 + 9/35 * k7 + 9/35 * k8 \\
&+ 9/280 * k9 + 9/280*k10 + 41/840*k11);
\end{aligned}$$

// Definição dos coeficientes para a segunda componente do vetor de estados.

$$\begin{aligned}
k1 &= f2(x1,x2,x3,x4,M1,M2); \\
k2 &= f2(x1,x2 + 2*h*k1/27,x3,x4,M1,M2); \\
k3 &= f2(x1,x2+h/36*(k1 + 3*k2),x3,x4,M1,M2); \\
k4 &= f2(x1,x2+h/24*(k1 + 3*k3),x3,x4,M1,M2); \\
k5 &= f2(x1,x2+h/48*(20*k1 - 75*k3 + 75*k4),x3,x4,M1,M2); \\
k6 &= f2(x1,x2+h/20*(k1 + 5*k4 + 4*k5),x3,x4,M1,M2); \\
k7 &= f4(x1,x2,x3,x4+h/108*(-25*k1 + 125*k4 - 260*k5 \\
&+ 250*k6),M1,M2,t+5*h/12); \\
k8 &= f4(x1,x2,x3,x4+h*(31/300*k1 + 61/225*k5 - 2/9*k6 \\
&+ 13/900*k7),M1,M2,t+h/6); \\
k9 &= f4(x1,x2,x3,x4+h*(2*k1 - 53/6*k4 + 704/45*k5 \\
&- 107/9*k6 + 67/90*k7 + 3*k8),M1,M2,t+2*h/3); \\
k10 &= f4(x1,x2,x3,x4+h*(-91/108*k1 + 23/108*k4 \\
&- 976/135*k5 + 311/54*k6 - 19/60*k7 + 17/6*k8 - 1/12*k9),M1,M2,t+h/3 \\
&); \\
k11 &= f4(x1,x2,x3,x4+h*(2383/4100*k1 - \\
&341/164*k4 + 4496/1025*k5 - 301/82*k6 + 2133/4100*k7 + 45/82*k8 \\
&+ 45/164*k9 + 18/41*k10),M1,M2,t+h); \\
k12 &= f4(x1,x2,x3,x4+h*(3/205*k1 - 6/41*k6 \\
&- 3/205*k7 - 3/41*k8 + 3/41*k9 + 6/41*k10),M1,M2,t);
\end{aligned}$$

k13 = f4(x1,x2,x3,x4+h*(-1777/4100*k1 -
341/164*k4 + 4496/1025*k5 - 289/82*k6 + 2193/4100*k7 + 51/82*k8
+ 33/164*k9 + 12/41*k10 + k12),M1,M2,t);

// Cálculo do próximo elemento da segunda componente.

x2a = x2a + h*(41/840 * k1 + 34/105 * k6 + 9/35 * k7 + 9/35 * k8
+ 9/280 * k9 + 9/280*k10 + 41/840*k11);

// Definição dos coeficientes para a terceira componente do vetor
de estados.

k1 = f3(x1,x2,x3,x4,M1,M2);

k2 = f3(x1,x2,x3 + 2*h*k1/27,x4,M1,M2);

k3 = f3(x1,x2,x3+h/36*(k1 + 3*k2),x4,M1,M2);

k4 = f3(x1,x2,x3+h/24*(k1 + 3*k3),x4,M1,M2);

k5 = f3(x1,x2,x3+h/48*(20*k1 - 75*k3 + 75*k4),x4,M1,M2);

k6 = f3(x1,x2,x3+h/20*(k1 + 5*k4 + 4*k5),x4,M1,M2);

k7 = f4(x1,x2,x3,x4+h/108*(-25*k1 + 125*k4 - 260*k5
+ 250*k6),M1,M2,t+5*h/12);

k8 = f4(x1,x2,x3,x4+h*(31/300*k1 + 61/225*k5 - 2/9*k6
+ 13/900*k7),M1,M2,t+h/6);

k9 = f4(x1,x2,x3,x4+h*(2*k1 - 53/6*k4 + 704/45*k5
- 107/9*k6 + 67/90*k7 + 3*k8),M1,M2,t+2*h/3);

k10 = f4(x1,x2,x3,x4+h*(-91/108*k1 + 23/108*k4
- 976/135*k5 + 311/54*k6 - 19/60*k7 + 17/6*k8 - 1/12*k9),M1,M2,t+h/3
);

k11 = f4(x1,x2,x3,x4+h*(2383/4100*k1 -
341/164*k4 + 4496/1025*k5 - 301/82*k6 + 2133/4100*k7 + 45/82*k8
+ 45/164*k9 + 18/41*k10),M1,M2,t+h);

k12 = f4(x1,x2,x3,x4+h*(3/205*k1 - 6/41*k6
- 3/205*k7 - 3/41*k8 + 3/41*k9 + 6/41*k10),M1,M2,t);

k13 = f4(x1,x2,x3,x4+h*(-1777/4100*k1 -
341/164*k4 + 4496/1025*k5 - 289/82*k6 + 2193/4100*k7 + 51/82*k8
+ 33/164*k9 + 12/41*k10 + k12),M1,M2,t);

// Cálculo do próximo elemento da terceira componente.

x3a = x3a + h*(41/840 * k1 + 34/105 * k6 + 9/35 * k7 + 9/35 * k8
+ 9/280 * k9 + 9/280*k10 + 41/840*k11);

// Definição dos coeficientes para a quarta componente do vetor de
estados.

k1 = f4(x1,x2,x3,x4,M1,M2,t);

k2 = f4(x1,x2,x3,x4 + 2*h*k1/27,M1,M2,t+2*h/27);

k3 = f4(x1,x2,x3,x4+h/36*(k1 + 3*k2),M1,M2,t+h/9);

k4 = f4(x1,x2,x3,x4+h/24*(k1 + 3*k3),M1,M2,t+h/6);

k5 = f4(x1,x2,x3,x4+h/48*(20*k1 - 75*k3 + 75*k4),M1,M2,t+5*h/12);

k6 = f4(x1,x2,x3,x4+h/20*(k1 + 5*k4 + 4*k5),M1,M2,t+h/2);

k7 = f4(x1,x2,x3,x4+h/108*(-25*k1 + 125*k4 - 260*k5

```

+ 250*k6 ),M1,M2,t+5*h/12 );
k8 = f4( x1,x2,x3,x4+h*( 31/300*k1 + 61/225*k5 - 2/9*k6
+ 13/900*k7),M1,M2,t+h/6 );
k9 = f4( x1,x2,x3,x4+h*( 2*k1 - 53/6*k4 + 704/45*k5
- 107/9*k6 + 67/90*k7 + 3*k8),M1,M2,t+2*h/3 );
k10 = f4( x1,x2,x3,x4+h*( -91/108*k1 + 23/108*k4
- 976/135*k5 + 311/54*k6 - 19/60*k7 + 17/6*k8 - 1/12*k9),M1,M2,t+h/3
);
k11 = f4( x1,x2,x3,x4+h*( 2383/4100*k1 -
341/164*k4 + 4496/1025*k5 - 301/82*k6 + 2133/4100*k7 + 45/82*k8
+ 45/164*k9 + 18/41*k10),M1,M2,t+h );
k12 = f4( x1,x2,x3,x4+h*( 3/205*k1 - 6/41*k6
- 3/205*k7 - 3/41*k8 + 3/41*k9 + 6/41*k10),M1,M2,t );
k13 = f4( x1,x2,x3,x4+h*( -1777/4100*k1 -
341/164*k4 + 4496/1025*k5 - 289/82*k6 + 2193/4100*k7 + 51/82*k8
+ 33/164*k9 + 12/41*k10 + k12),M1,M2,t );

```

// Cálculo do próximo elemento da quarta componente.

```

x4a = x4a + h*(41/840 * k1 + 34/105 * k6
+ 9/35 * k7 + 9/35 * k8 + 9/280 * k9 + 9/280*k10 + 41/840*k11);

```

// Cálculo da estimativa de erro do método numérico.

```

erro= -41/840 * h * ( k1 + k11 - k12 - k13 ) ;

```

// Registro dos erros, dos valores das componentes do vetor de estados, do tempo de integração e da medicação.

```

erros(marca+1)=erro;
cel(marca+1)=x1a;
celinfpass(marca+1)=x2a;
celinfativ(marca+1)=x3a;
vir(marca+1)=x4a;
tempo(marca+1)=somador;
hs(marca+1)=h;
M1s(marca+1)=M1; // Registro dos medicamentos
M2s(marca+1)=M2;

```

```

dx1(marca+1)= S*TETA/(TETA+x4a)+R*x1a*(1-(x1a+x2a+x3a)
/TMAX)-x1a*(MU1+K1*x4a*(exp(-M1*ALPHA1)));
dx2(marca+1)= OMEGA*K1*x4a*x1a*exp(-M1*ALPHA1)-
x2a*(MU2+K2*exp(-ALPHA2*M2));
dx3(marca+1)= (1-OMEGA)*K1*exp(-ALPHA1*M1)
*x4a*x1a+K2*x2a*exp(-ALPHA2*M2)-MU3*x3a;
dx4(marca+1)= (BETA2-(BETA2-N)*
exp(-BETA1*t))*MU3*x3a-x4a*(MUV+K1*x1a*exp(-ALPHA1*M1));

```

```

// Registro da função de custo não-linear.
fcl(marca+1)=FI1*(1-EPSILON1*exp(-ALPHA1*M1))
+FI2*(1-EPSILON2*exp(-ALPHA2*M2))
+GAMA1/(x1^2)+GAMA2*(x4^2);

// Registro da função de custo linear.
X=[x1,x2,x3,x4];
U=[M1,M2];
fcl(marca+1)=0.5*(X*c*X'+U*rr*U');

// Atualização do tempo t=t+h;

// Atualização dos valores para a proxima iteração.

somador=somador+h;
marca=marca+1;
x1=x1a;
x2=x2a;
x3=x3a;
x4=x4a;

if(somador>tobs) // Inicia medicação sob controle quando a linearização for válida.

// Definição das matrizes do sistema.
if(M1==900 & M2==1200)
a=[R*(1-(x1+x2+x3)/TMAX)+R*x1*(-1/TMAX)-(MU1+K1*x4*
exp(-ALPHA1*M1)),R*x1/TMAX,-R*x1/TMAX,x1*K1*exp(-ALPHA1*M1);
OMEGA*x4*K1*exp(-ALPHA1*M1),-MU2-K2*exp(-ALPHA2*M2),0,
x1*K1*OMEGA*exp(-ALPHA1*M1);(1-OMEGA)*K1*x4*exp(-ALPHA1*M1),
K2*exp(-ALPHA2*M2),-MU3,0;-x4*K1*exp(-ALPHA1*M1),0,
MU3*(BETA2-(BETA2-N)*exp(-BETA1*somador)),K1*x1*exp(-ALPHA1*M1)-
MUV];
B=[x1*exp(-0.005*900)*x4*2.4E-5,0;-x1*exp(-0.005*900)*x4*2.4E-5,
x2*.3*0.005*exp(-0.005*1200);0,-x2*.3*0.005*exp(-0.005*1200);
x1*0.005*exp(-0.005*900)*x4*2.4E-5,0];

// Cálculo intermediário referente a chamada da função do scilab
para resolução da eq. algébrica de Riccati.
b=B*(inv(rr))*B';

// Cálculo da solução da equação algébrica de Riccati para o caso
contínuo.
p=ricc(a,b,c,'cont');

```

```
// Coeficiente a ser utilizado para controle ótimo linearizado.
k=-(inv(rr))*B'*p;

// Medida de aproximação da resolução numérica da matriz p.
norma=norm(a'*p+p*a-p*b*p+c,1);

end

if(tempor <= somador)
deltx=Xe-X';
deltM=k*deltx;
M1=M1+deltM(1,1);
M2=M2+deltM(2,1);
tempor=tempor+1;
end

end

if (M1<0 | M2<0 | (dx4>0 & marca>22000)) // Se houver algum
erro na simulação, então não permite a continuação da análise.
break
end

end
```