

OTIMIZAÇÃO DINÂMICA COM IPOPT E JMODELICA APLICADA À PESQUISA DE CONTROLE DO AEDES AEGYPTI: SIMULAÇÕES DO MODELO COM A BACTÉRIA WOLBACHIA

RANULFO ACIR DE O RESENDE,* JOSÉ M BALTHAZAR,† EDILAINE M SOLER,‡ ÂNGELO M TUSSET§

**Faculdade de Engenharia - Unesp
Bauru, São Paulo, Brasil*

†*Instituto Tecnológico de Aeronáutica
São José dos Campos, São Paulo, Brasil*

‡*Faculdade de Ciências - Unesp
Bauru, São Paulo, Brasil*

§*Universidade Tecnológica Federal do Paraná - UTFPR
Ponta Grossa, Paraná, Brasil*

Emails: acir_r@yahoo.com.br, jmbaltha@ita.br, edilaine@fc.unesp.br, tusset@utfpr.edu.br

Abstract— This paper presents the results of the use of dynamic optimization technique with integrated tools, JModelica and IPOPT, to the research of the control of *Aedes aegypti* mosquito, the Zika and dengue virus transmitter. In particular, we studied the control technique of introduction into the environment of eggs infected with *Wolbachia* bacteria, that is supposed capable of generating populations of mosquitoes immune to dengue virus. This work got the optimal control problem (OCP) solutions that limit the natural populations of *Aedes Aegypti*, responsible for transmission of the virus, and focuses on the development of immune populations. Numerical simulations of the development of natural and infected populations are presented.

Keywords— Dynamic Optimization, Optimal Control, Dengue, Modelica, *Aedes Aegypti*, *Wolbachia*

Resumo— Este trabalho apresenta os resultados da utilização da técnica de otimização dinâmica pelas ferramentas integradas, JModelica e IPOPT, no estudo do controle do mosquito *Aedes Aegypti*, transmissor da dengue e do vírus Zika. Em especial, estudou-se a pesquisa de controle pela introdução no ambiente de ovos infectados com a bactéria *Wolbachia*, capaz de gerar populações de mosquitos imunes aos principais vírus da dengue. O trabalho obteve soluções do Problema de Controle Ótimo (PCO) que limitam as populações naturais do *Aedes Aegypti*, responsáveis pelas transmissões dos vírus, e privilegiam o desenvolvimento de populações imunes. As simulações numéricas do desenvolvimento das populações naturais e infectadas são apresentadas.

Palavras-chave— Otimização Dinâmica, Controle Ótimo, Dengue, Modelica, *Aedes Aegypti*, *Wolbachia*

1 Introdução

Impulsionada pela proliferação do seu transmissor, o mosquito *Aedes Aegypti*, a dengue cresceu mais de 30 vezes nos últimos 50 anos. O controle do mosquito transmissor, em geral pela aplicação de inseticidas, é a estratégia principal de combate à doença.

Outra técnica utiliza a liberação no ambiente de mosquitos machos estéreis.

Partindo-se do modelo matemático da transmissão (Esteva e Yang, 2005), alguns pesquisadores pesquisaram e efetuaram cálculos, em função dos custos relativos de cada técnica, das melhores estratégias para diminuir a população de fêmeas fertilizadas, relacionadas aos casos da doença.

O trabalho original (Thomé, 2007) abordou a questão pela formulação de um PCO com solução pelo Princípio Máximo de Pontryagin, em procedimento sequencial e aproximado. Outros utilizaram algoritmos genéticos, (Barsante et al., 2013), e otimização multiobjetivo, (Florentino et al., 2014).

Os trabalhos mais recentes consideram como estratégia de combate das doenças a introdução no ambiente de ovos de mosquitos infectados pela bactéria *Wolbachia* (Lambrechts et al., 2015), (Walker et al., 2011), geradores de populações de mosquitos imunes aos principais vírus da dengue.

Este trabalho, sem desprezar outros, sugere e apresenta os resultados da abordagem por otimização dinâmica com as ferramentas de modelagem, JModelica, (Åkesson et al., 2010), (Magnusson e Åkesson, 2012), e de otimização, IPOPT, (Wächter e Biegler, 2006), aplicada a um modelo derivado de (Esteva e Yang, 2005), mas que usa como técnica de controle a referida bactéria *Wolbachia*. São apresentados os resultados das simulações numéricas para a nova estratégia de controle.

A seção 2 esclarece a metodologia adotada, os fundamentos do modelo estudado, a definição do PCO original e a abordagem pela otimização dinâmica por método de colocação.

A seção 3 apresenta os resultados da aplicação da otimização dinâmica por método de colocação.

2 Metodologia e Fundamentos Teóricos

2.1 Metodologia

O estudo iniciou com a pesquisa bibliográfica sobre a transmissão da dengue, com enfoque no modelo matemático (Esteva e Yang, 2005; Thomé, 2007; Barsante et al., 2013; Florentino et al., 2014). O PCO formulado originalmente permaneceu como paradigma inicial de referência, possibilitando desenvol-

ver o novo modelo que considerasse a técnica de combate por inserção de ovos infectados pela bactéria *Wolbachia*.

Houve implementação computacional que realizou a otimização dinâmica por método de colocação, tendo-se o cuidado de manter os mesmos parâmetros dos trabalhos anteriores.

2.2 Modelo Matemático de Transmissão da Dengue

Os principais conceitos do modelo da transmissão da dengue, (Esteve e Yang, 2005; Thomé, 2007), são:

- $A(t)$ - população na fase aquática;
- $I(t)$ - população de fêmeas imaturas (antes de acasalar);
- $F(t)$ - população de fêmeas fertilizadas (depois de acasalar);
- $M(t)$ - população de machos naturais (férteis);

Estes conceitos para as populações naturais, juntamente com as populações infectadas pela bactéria, denotadas por X_W , e estéreis, denotadas por X_S , irão constituir as variáveis de estado do sistema de controle (Ogata, 1993; Kirk, 1970; Bryson, 1975).

Outros parâmetros, cujos principais valores estão definidos em (Thomé, 2007; Barsante et al., 2013), são:

- μ_X - são as taxas de mortalidade de cada população, em que X corresponde ao  ndice que representa a respectiva população.
- C - fator que caracteriza o meio quanto a nutrientes, espaço, etc;
- ϕ - taxa de oviposição intrínseca;
- γ - taxa de mosquitos que passam da fase aquática para a adulta;
- r - proporção de fêmeas que passam pra fase adulta;
- β - taxa de acasalamento dos machos naturais; e
- β_{Mw} - taxa de acasalamento dos machos infectados.

A dinâmica da evolução populacional natural é similar   apresentada em (Thomé, 2007, veja figura 3.1), em:

- a população da fase aquática 'A' evolui para a fase adulta por uma taxa γ ;
- uma fração 'r' da população adulta corresponde a fêmeas imaturas 'I' e, naturalmente, o restante corresponde a machos 'M';
- após o acasalamento, as fêmeas imaturas evoluem para duas possibilidades: primeiro para fêmeas fertilizadas denotadas por 'F' e, ao cruzarem com machos infectados, para fêmeas estéreis 'Fs'.
- prosseguindo, uma fração das fêmeas fertilizadas inicia uma nova geração de população na fase aquática; e
- por último, existe uma porcentagem de morte natural específica para todas as populações.

Diferentemente dos trabalhos anteriores, (Esteve e Yang, 2005; Florentino et al., 2014; Thomé, 2007; Barsante et al., 2013), nosso modelo não trata com populações de machos estéreis.

A dinâmica das populações infectadas também é essencialmente a mesma que a das naturais, exceto para o fato de não ocorrer geração de fêmeas estéreis.

As equações que definem o modelo são:

$$\frac{dA}{dt} = \phi \left(1 - \frac{A}{C} \right) F - (\gamma + \mu_A) A \quad (1)$$

$$\frac{dI}{dt} = r\gamma A - \left(\frac{\beta M + \beta_{Mw} M_w}{M + M_w} + \mu_I \right) I \quad (2)$$

$$\frac{dF}{dt} = \frac{\beta M I}{M + M_w} - \mu_F F \quad (3)$$

$$\frac{dM}{dt} = (1 - r) \gamma A - \mu_M M \quad (4)$$

$$\frac{dA_w}{dt} = \phi \left(1 - \frac{A_w}{C} \right) F_w - (\gamma + \mu_A) A_w \quad (5)$$

$$\frac{dI_w}{dt} = r\gamma A_w - \left(\frac{\beta M + \beta_{Mw} M_w}{M + M_w} + \mu_I \right) I_w \quad (6)$$

$$\frac{dF_w}{dt} = \left(\frac{\beta M + \beta_{Mw} M_w}{M + M_w} \right) I_w - \mu_F F_w \quad (7)$$

$$\frac{dM_w}{dt} = (1 - r) \gamma A_w - \mu_M M_w \quad (8)$$

$$\frac{dF_s}{dt} = \frac{\beta M_w I}{M + M_w} - \mu_F F_s \quad (9)$$

Onde as condi  es iniciais das popula  es naturais s o dadas por:

$$A_0 = C \left(\frac{R - 1}{R} \right) \quad (10)$$

$$I_0 = \frac{r\gamma A_0}{\mu_I + \beta} \quad (11)$$

$$F_0 = \frac{(\gamma + \mu_A) C A_0}{\phi (C - A_0)} \quad (12)$$

$$M_0 = \frac{(1 - r) \gamma A_0}{\mu_M} \quad (13)$$

$$R = \frac{\phi r \gamma \beta}{(\gamma + \mu_A) (\beta + \mu_I) \mu_F} \quad (14)$$

As condições iniciais das populações infectadas pela bactéria, X_W , e da população de fêmeas estéreis, F_S , são nulas.¹

2.3 Formulação do Problema de Controle  timo

As expressões de (1) a (9) representam um sistema livre e sem controle externo que, partindo das condições iniciais, prossegue na evolução de cada população.

¹ Em virtude destas condições iniciais das populações infectadas serem nulas, as projeções e simulações dos desenvolvimentos populacionais não necessitaram das considerações de equilíbrio   s mhan a do que foi feito para determinação das condições iniciais das populações naturais (Esteve e Yang, 2005).

A ideia do controle é inserir o efeito dos inseticidas e da introdução de ovos infectados pela bactéria Wolbachia no ambiente. Estes efeitos são modelados por intermédio dos sinais de controle u_1 e u_2 :

- u_1 - sinal de controle relacionado aos inseticidas;
- u_2 - sinal de controle relacionado à inserção de ovos infectados.

De forma que o Problema de Controle Ótimo pode ser descrito por:

minimizar:

$$J[u_1, u_2] = \frac{1}{2} \int_0^T [c_1 u_1^2 + c_2 u_2^2 + c_3 F^2] dt \quad (15)$$

s.a.:

$$\frac{dA}{dt} = \phi \left(1 - \frac{A}{C} \right) F - (\gamma + \mu_A) A \quad (16)$$

$$\frac{dI}{dt} = r\gamma A - \left(\frac{\beta M + \beta_{M_w} M_w}{M + M_w} + \mu_I + u_1 \right) I \quad (17)$$

$$\frac{dF}{dt} = \frac{\beta M I}{M + M_w} - (\mu_F + u_1) F \quad (18)$$

$$\frac{dM}{dt} = (1 - r) \gamma A - (\mu_M + u_1) M \quad (19)$$

$$\frac{dA_w}{dt} = \phi \left(1 - \frac{A_w}{C} \right) F_w - (\gamma + \mu_A) A_w + u_2 \quad (20)$$

$$\frac{dI_w}{dt} = r\gamma A_w - \left(\frac{\beta M + \beta_{M_w} M_w}{M + M_w} + \mu_I + u_1 \right) I_w \quad (21)$$

$$\frac{dF_w}{dt} = \left(\frac{\beta M + \beta_{M_w} M_w}{M + M_w} \right) I_w - (\mu_F + u_1) F_w \quad (22)$$

$$\frac{dM_w}{dt} = (1 - r) \gamma A_w - (\mu_M + u_1) M_w \quad (23)$$

$$\frac{dF_s}{dt} = \frac{\beta M_w I}{M + M_w} - (\mu_F + u_1) F_s \quad (24)$$

$$u_1 \geq 0 \quad (25)$$

$$u_2 \geq 0 \quad (26)$$

Na expressão da função objetivo em (15), os coeficientes significam:

- c_1 -índice de custo relacionado ao controle por inseticidas;
- c_2 -índice de custo relacionado ao controle por ovos infectados; e
- c_3 -índice de custo social associado à população de fêmeas naturais fertilizadas, valor diretamente relacionado ao número de casos de doenças.

As condições iniciais para as populações naturais foram definidas em (10-14).

A figura 1 ilustra o modelo de desenvolvimento das populações infectadas.

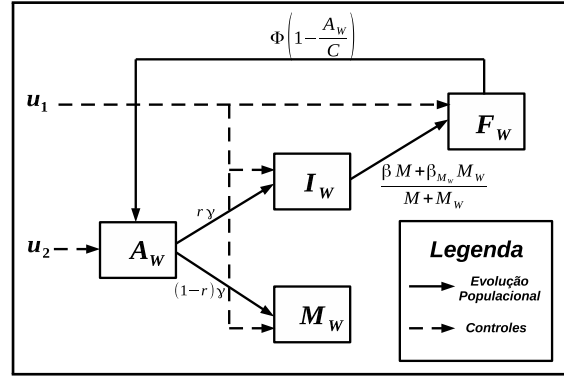


Figura 1: Desenvolvimento das Populações Infectadas. Fonte: os autores.

2.4 Otimização Dinâmica

As expressões de (1) a (14) evidenciam que o Problema de Otimização em questão possui característica dinâmica, isto é, as variáveis a serem otimizadas variam com o tempo, nos casos estudados, pelo período de 120 dias. Esta complicação representa um enorme acréscimo de dificuldade para solução em comparação ao problema de otimização estático, cuja solução seria obtida pelas soluções de infinitos problemas de otimização estáticos distribuídos no período de 120 dias.

O trabalho original (Thomé, 2007) abordou o problema por uma transformada na variável tempo, normalizando para a unidade e, partindo das condições iniciais, resolvendo sequencialmente problemas de otimização espaçados por Δt , em que a solução do problema anterior era utilizada como ponto inicial para o método de Newton do problema subsequente.

A otimização dinâmica por método de colocação (Magnusson e Åkesson, 2012), cuja metodologia utiliza a técnica de colocação direta para transformar um problema de otimização de dimensão infinita em um programa não linear (PNL) de dimensão finita, pode ser empregada.

3 Resultados

As simulações numéricas foram obtidas com a utilização das seguintes ferramentas: JModelica.org (Åkesson et al., 2010; Andersson et al., 2011; Magnusson e Åkesson, 2012), para modelagem, IPOPT (Wächter e Biegler, 2006), para otimização e a rotina HSL 'ma57', (Science and Technology Facilities Council, 2015), como solucionador linear.

As otimizações e simulações foram executadas de forma automatizada em linguagem Python, (Rossum, 1995).

Foram realizadas simulações numéricas específicas dos casos 1 a 4 abordados na tabela 1.

Os gráficos das evoluções das diversas populações são apresentados a seguir.

Os resultados sugerem a substituição das populações naturais pelas infectadas pela Wolbachia²

²Sob o rigor da interpretação física do modelo matemático, de-

Tabela 1: Resultados da otimização dinâmica por método de colocação.

Caso	C_i	Índice de Desempenho J^*
1	[1,10,100]	104,69
2	[1,10,1]	7,57
3	[1,1,1]	7,26
4	[3,1,1]	12,63

Fonte: os autores.

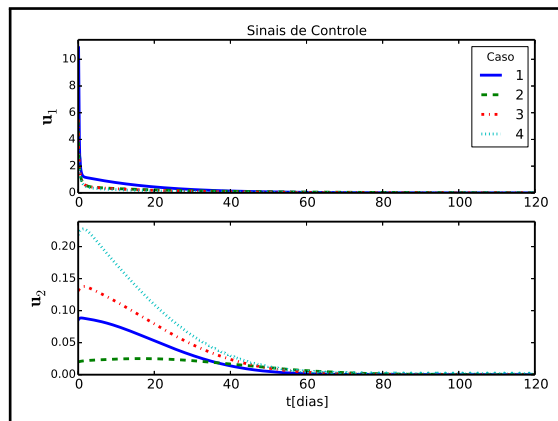


Figura 2: Controles Contínuos. Fonte: os autores.

4 Conclusão

Este trabalho apresentou resultados sobre a utilização da otimização dinâmica pelo método de colocação no estudo do controle da dengue, com a introdução de um modelo que considere o controle pela bactéria Wolbachia.

Ficou evidenciada a eficiência das ferramentas utilizadas na solução do PCO e na simulação do desenvolvimento das populações de mosquitos. Em termos epidemiológicos, as populações simuladas sugerem a possibilidade ocorrer, em curto intervalo de tempo, a substituição das populações naturais por populações infectadas pela bactéria, que, segundo estudos, bloqueiam a transmissão das principais doenças³.

Agradecimentos

Agradecemos à FAPESP, CNPq e Capes pelo apoio a este trabalho.

vemos ter o controle u_1 limitado superiormente a um valor que represente a taxa das populações adultas que é morta por inseticidas (50%, por exemplo). Foram realizadas simulações neste sentido e, mesmo que numericamente os gráficos sejam levemente diferentes, chegou-se a mesma conclusão: invasão pelas populações infectadas.

³É importante salientar que as simulações não consideraram a eficiência deste bloqueio de transmissão das doenças pela bactéria Wolbachia. Alguns trabalhos (Lambrechts et al., 2015), (Walker et al., 2011), discutiram este tópico. Nosso foco foi tentar mensurar a taxa da invasão das populações infectadas sobre as populações naturais.

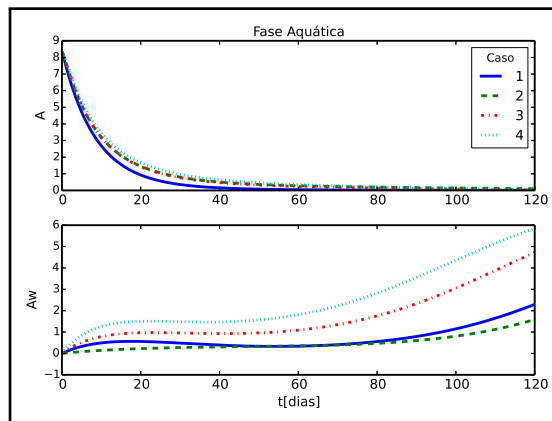


Figura 3: Populações na Fase Aquática. Fonte: os autores.

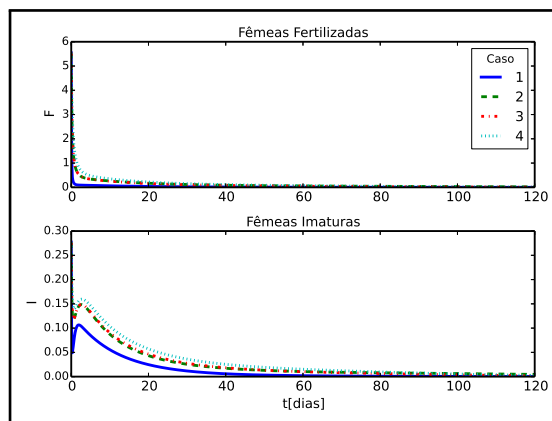


Figura 4: Populações de Fêmeas Naturais. Fonte: os autores.

Referências

- Åkesson, J., Årzén, K.-E., Gäfvert, M., Bergdahl, T. e Tummescheit, H. (2010). Modeling and optimization with Optimica and JModelica.org—languages and tools for solving large-scale dynamic optimization problems, *Computers and Chemical Engineering* **34**(11): 1737–1749.
URL: <http://www.control.lth.se/documents/2010/ake+10cace.pdf>
- Andersson, J., Åkesson, J., Casella, F. e Diehl, M. (2011). Integration of CasADi and JModelica.org, *8th International Modelica Conference 2011*, Dresden, Germany.
URL: <http://www.control.lth.se/documents/2011/and+11mod11.pdf>
- Barsante, L. S., Cardoso, R. T. N. e Acebal, J. L. (2013). Otimizando custos no combate da dengue através de algoritmos genéticos, *X SBAl - Simpósio Brasileiro de Automação e Controle*, Vol. X, pp. 27–32.
URL: <http://fei.edu.br/sbai/SBAI2011/87344.pdf>
- Bryson, A. (1975). *Applied optimal control*, Hemisphere, City.

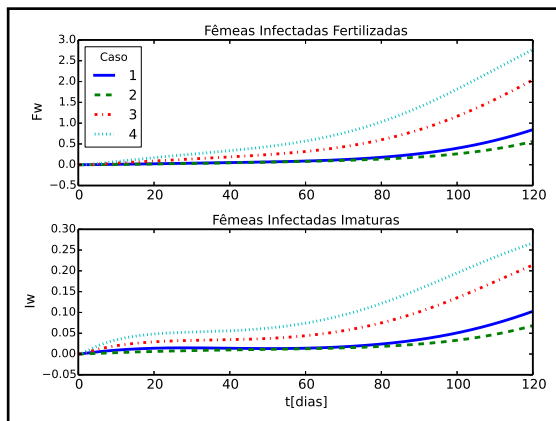


Figura 5: Populações de Fêmeas Infectadas. Fonte: os autores.

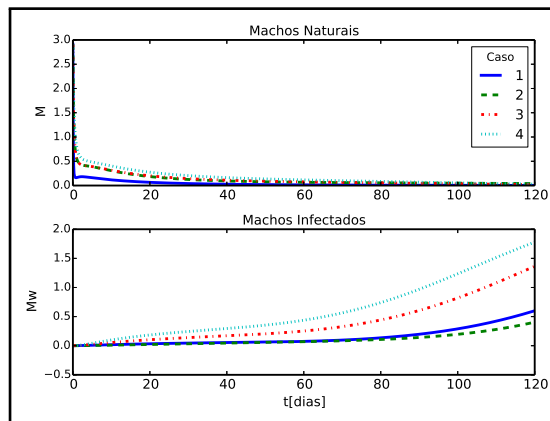


Figura 7: Populações de Machos. Fonte: os autores.

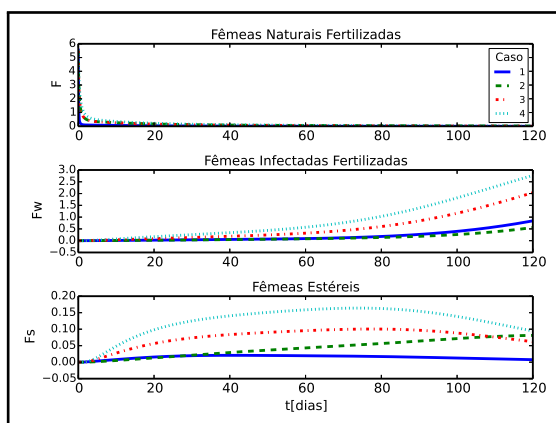


Figura 6: Comparação entre Populações de Fêmeas. Fonte: os autores.

Esteva, L. e Yang, H. M. (2005). Mathematical model to assess the control of aedes aegypt mosquitoes by the sterile insect technique, *Mathematical Biosciences*.

URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025556405001045>

Florentino, H. O., Cantane, D. R., Santos, F. L. e Bannwart, B. F. (2014). Multiobjective genetic algorithm applied to dengue control, *Mathematical Biosciences* **258**: 77 – 84.

URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025556414001680>

Kirk, D. (1970). *Optimal control theory; an introduction*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J.

Lambrechts, L., Ferguson, N. M., Harris, E., Holmes, E. C., McGraw, E. A., O'Neill, S. L., Ooi, E. E., Ritchie, S. A., Ryan, P. A., Scott, T. W., Simmons, C. P. e Weaver, S. C. (2015). Assessing the epidemiological effect of wolbachia for dengue control, *The Lancet Infectious Diseases* **15**(7): 862 – 866.

URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309915000912>

Magnusson, F. e  kesson, J. (2012). Collocation methods for optimization in a modelica environment, *Proceedings of the 9th International Modelica Conference*.

URL: <http://lup.lub.lu.se/record/2972280>

Ogata, K. (1993). *Engenharia de Controle Moderno*, segunda edi  o edn, Printice Hall do Brasil.

Rossum, G. (1995). Python reference manual, *Technical report*, Amsterdam, The Netherlands, The Netherlands.

URL: <https://www.python.org/>

Science and Technology Facilities Council (2015). HSL: A collection of Fortran codes for large scale scientific computation.

URL: <http://www.hsl.rl.ac.uk>

Thomé, R. C. A. (2007). *Controle  timo Aplicado na Estrat gia de Combate ao Aedes Aegypti Utilizando Inseticida e Mosquitos Est reis*, PhD thesis, Unicamp.

URL: <http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=vtls000427930>

Wächter, A. e Biegler, L. T. (2006). On the Implementation of a Primal-Dual Interior Point Filter Line Search Algorithm for Large-Scale Nonlinear Programming, *Mathematical Programming*.

URL: <http://cepac.cheme.cmu.edu/pasilectures/biegler/ipopt.pdf>

Walker, T., Johnson, P. H., Moreira, L. A., Iturbe-Ormaetxe, I., Frentiu, F. D., McMeniman, C. J., Leong, Y. S., Dong, Y., Axford, J., Kriesner, P., Lloyd, A. L., Ritchie, S. A., O'Neill, S. L. e Hoffmann, A. A. (2011). The wmel wolbachia strain blocks dengue and invades caged aedes aegypti populations, *Nature* **476**(7361): 450–453.

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/nature10355>