

Gustavo José Dorini Júnior

Algoritmos Heurísticos Aplicados à Obtenção de Delineamentos Ótimos Para Modelos Não Lineares

Botucatu - SP

2025

Gustavo José Dorini Júnior

Algoritmos Heurísticos Aplicados à Obtenção de Delineamentos Ótimos Para Modelos Não Lineares

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Física Médica
da Universidade Estadual Paulista Júlio de
Mesquita Filho, como requisito parcial para
a obtenção do título de Bacharel em Física
Médica.

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)
Instituto de Biociências de Botucatu
Curso de Física Médica

Orientador: Profa. Dra. Luzia Aparecida Trinca

Botucatu - SP
2025

J95a	Júnior, Gustavo José Dorini Algoritmos heurísticos aplicados à obtenção de delineamentos ótimos para modelos não lineares / Gustavo José Dorini Júnior. -- Botucatu, 2025 32 p. : il., tabs. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Física Médica) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu Orientadora: Luzia Aparecida Trinca 1. Planejamento experimental. 2. Modelos não lineares (Estatística). 3. Programação heurística. I. Título.
------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

GUSTAVO JOSÉ DORINI JUNIOR

**ALGORITMOS HEURÍSTICOS APLICADOS ; OBTENÇÃO DE
DELINEAMENTOS E TESTES PARA MODELOS NÃO LINEARES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada , Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Instituto de Biociências, Botucatu, para obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

Data da defesa: 28/11/2025

Banca examinadora:

Profa. Dra. Luzia Aparecida Trinca
UNESP - Departamento de Biodiversidade e Bioestatística - Campus de Botucatu

Prof. Dr. Luciano Barbosa
UNESP - Departamento de Biodiversidade e Bioestatística - Campus de Botucatu

Profa. Dra. Helenice de Oliveira Florentino Silva
UNESP - Departamento de Biodiversidade e Bioestatística - Campus de Botucatu

À minha mãe, Tatiana, que sempre me ensinou o valor do estudo e nunca mediu esforços para que eu chegasse até aqui. Seu amor é minha maior força.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à minha orientadora, Profa. Dra. Luzia Aparecida Trinca, por toda a contribuição neste projeto desde o início, pela leitura atenta, pelas críticas construtivas, por me guiar com tanta competência e generosidade e, não menos importante, por compreender minha excentricidade ao longo destes quase quatro anos. Sem seu apoio, este TCC não seria possível.

Aos membros da banca examinadora, Prof. Dr. Luciano Barbosa e Profa. Dra. Helenice de Oliveira Florentino Silva, por aceitarem o convite, pelo tempo dedicado à leitura e pelas valiosas contribuições que certamente enriquecerão a versão final desta pesquisa.

À Universidade Estadual Paulista (UNESP), pela infraestrutura oferecida e pelo corpo docente de excelência.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro, concedido por meio do Processo nº 2023/09329-7.

Aos amigos que fiz nesta universidade, que trouxeram momentos de alegria e lazer à esta jornada desafiadora.

À minha namorada Ayumi, pela compreensão, amor e por ser meu ponto de equilíbrio durante todo este processo.

Por fim, à minha família, em especial à minha mãe Tatiana por todo o amor, apoio, compreensão, inspiração e por me ensinar o valor das pequenas coisas da vida. E aos meus irmãos Filipi e Gabriel, pois ensiná-los o valor do trabalho e da educação foi a maior das minhas motivações.

A todos, meu muito obrigado.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”
(Madre Teresa de Calcutá)

Resumo

O delineamento ótimo de experimentos é fundamental para a obtenção de inferências precisas em modelagem estatística. Embora consolidado para modelos lineares, o planejamento experimental para modelos não lineares enfrenta um desafio crítico: a dependência da matriz de informação em relação aos parâmetros do modelo, ainda desconhecidos no momento do planejamento. Uma abordagem para contornar esta dificuldade consiste na utilização de delineamentos pseudo-Bayesianos, que incorporam informações a priori sobre os parâmetros através de distribuições de probabilidade. Nesta classe de delineamentos, o critério de otimização baseia-se no valor esperado de uma característica relevante da matriz de informação, cuja determinação frequentemente requer o cálculo de integrais sem solução analítica. A otimização destes delineamentos pode revelar-se computacionalmente impraticável quando utilizados métodos clássicos, devido ao custo da avaliação de integrais multidimensionais em cada ponto do espaço de busca. Como alternativa, recorre-se a meta-heurísticas, estratégias sistematizadas que orientam o processo de busca, explorando de forma eficiente o espaço de soluções de problemas complexos com o objetivo de encontrar soluções de boa qualidade (subótimas) em tempo razoável.

Este trabalho tem como objetivo implementar e avaliar a eficiência das meta-heurísticas baseadas em trajetória *Variable Neighborhood Search* (VNS) e *Simulated Annealing* (SA) na busca por delineamentos localmente ótimos para modelos não lineares. Para tanto, foram selecionados três modelos de complexidade crescente: Michaelis-Menten (4 dimensões), Compartimental (6 dimensões) e Logístico de 4 Parâmetros (8 dimensões). O espaço de busca contínuo foi discretizado em grades de diferentes refinamentos, aproximando o problema e transformando-o em otimização inteira. O critério de avaliação dos algoritmos foi o número de avaliações da função objetivo necessárias para atingir uma solução ótima de referência, considerando que o custo computacional está concentrado no cálculo das integrais. Para garantir a confiabilidade dos resultados, dada a natureza estocástica das meta-heurísticas, cada cenário experimental foi replicado 100 vezes, permitindo o cálculo de estatísticas descritivas de desempenho e robustez.

Os resultados demonstraram que o algoritmo VNS apresentou maior eficiência computacional para problemas de menor dimensionalidade e grades menos refinadas, demandando um número significativamente menor de avaliações da função objetivo. No modelo de Michaelis-Menten, o VNS mostrou desempenho consistentemente superior em todos os níveis de discretização, com média de avaliações até dez vezes menor que o SA. No modelo Compartimental, o VNS manteve vantagem nas três primeiras granularidades de grade, porém apresentou custo superior na grade mais refinada, sugerindo dificuldades em espaços de busca extremamente grandes. Para o Modelo Logístico de 4 Parâmetros, com espaço de busca da ordem de 10^{29} , o VNS demonstrou maior eficiência em grades pouco refinadas, embora com comportamento errático (grandes variações entre execuções),

enquanto o SA revelou-se mais custoso, porém mais previsível. Ambos os algoritmos demonstraram robustez, convergindo consistentemente para valores próximos ao ótimo de referência em todas as execuções. Os resultados evidenciam que a escolha do algoritmo mais adequado depende da dimensionalidade do problema, do refinamento da grade e do compromisso desejado entre eficiência média e previsibilidade do custo computacional.

Palavras-chave: Planejamento experimental. Modelos não lineares (Estatística). Programação heurística.

Abstract

Optimal experimental design is fundamental for obtaining accurate inferences in statistical modeling. Although well-established for linear models, experimental design for non-linear models faces a critical challenge: the dependence of the information matrix on the model parameters, which are still unknown at the design stage. An approach to circumvent this difficulty consists of using pseudo-Bayesian designs, which incorporate prior information about the parameters through probability distributions. In this class of designs, the optimization criterion is based on the expected value of a relevant characteristic of the information matrix, the determination of which often requires computing integrals with no analytical solution. The optimization of these designs can prove computationally impractical when using classical methods due to the cost of evaluating multidimensional integrals at each point of the search space. Alternatively, one resorts to meta-heuristics, systematized strategies that guide the search process, efficiently exploring the solution space of complex problems with the aim of finding good quality (suboptimal) solutions in a reasonable time.

This work aims to implement and evaluate the efficiency of trajectory-based meta-heuristics *Variable Neighborhood Search* (VNS) and *Simulated Annealing* (SA) in the search for locally optimal designs for non-linear models. To this end, three models of increasing complexity were selected: Michaelis-Menten (4 dimensions), Compartmental (6 dimensions), and 4-Parameter Logistic (8 dimensions). The continuous search space was discretized into grids of different refinements, approximating the problem and transforming it into integer optimization. The algorithm evaluation criterion was the number of objective function evaluations required to reach an optimal reference solution, considering that the computational cost is concentrated in the calculation of integrals. To ensure result reliability, given the stochastic nature of meta-heuristics, each experimental scenario was replicated 100 times, allowing the calculation of descriptive statistics of performance and robustness.

The results demonstrated that the VNS algorithm presented greater computational efficiency for problems of lower dimensionality and less refined grids, demanding a significantly lower number of objective function evaluations. In the Michaelis-Menten model, VNS showed consistently superior performance at all discretization levels, with an average number of evaluations up to ten times lower than SA. In the Compartmental model, VNS maintained an advantage in the first three grid granularities but presented a higher cost in the most refined grid, suggesting difficulties in extremely large search spaces. For the 4-Parameter Logistic Model, with a search space of the order of 10^{29} , VNS demonstrated greater efficiency in coarser grids, albeit with erratic behavior (large variations between runs), while SA proved to be more costly, but more predictable. Both algorithms demonstrated robustness, consistently converging to values close to the reference optimal in all

runs. The results evidence that the choice of the most suitable algorithm depends on the problem dimensionality, the grid refinement, and the desired trade-off between average efficiency and computational cost predictability.

Keywords: Experimental design. Nonlinear problems. Heuristic programming.

Sumário

	Sumário	11
1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Contextualização e Problema	13
1.2	Objetivos	14
1.3	Estrutura do Documento	14
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1	Modelos Não Lineares	16
2.2	Delineamentos Exatos e Contínuos	17
2.3	Crítérios de Otimalidade	17
2.3.0.1	D-otimalidade	18
2.3.0.2	A_W -otimalidade	18
2.4	Delineamentos pseudo-Bayesianos	18
2.5	Método de Integração	19
2.5.1	Pacote Cubature	19
2.5.2	Monte Carlo com Amostragem por Importância	19
2.6	Meta-heurísticas	20
2.6.1	<i>Variable Neighborhood Search</i> (VNS)	20
2.6.2	<i>Simulated Annealing</i> (SA)	21
3	METODOLOGIA	23
3.1	Apresentação dos Modelos	23
3.1.1	Modelo de Michaelis-Menten	23
3.1.2	Modelo Compartimental	23
3.1.3	Modelo Logístico de 4 Parâmetros	23
3.1.4	Parâmetros Iniciais dos Algoritmos	24
3.1.4.1	VNS	24
3.1.4.2	SA	24
3.2	Discretização do Espaço de Busca	24
3.3	Critério de Avaliação dos Algoritmos	25
3.3.1	Avaliação de Desempenho e Robustez	25
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
4.1	Modelo de Michaelis-Menten	26
4.2	Modelo Compartimental	26

4.3	Modelo Logístico de 4 Parâmetros	27
5	CONCLUSÃO	29
	REFERÊNCIAS	30

1 Introdução

1.1 Contextualização e Problema

O delineamento ótimo de experimentos é essencial para inferências precisas em modelagem estatística. Embora bem desenvolvido para modelos lineares com procedimentos consolidados, muitos fenômenos em engenharia, ciências físicas, econômicas e biomédicas são descritos através de modelos não lineares (BATES; WATTS, 1988).

O planejamento experimental para modelos não-lineares enfrenta um desafio fundamental: a matriz de informação depende dos parâmetros do modelo, que, por definição, são ainda desconhecidos no momento do planejamento. Uma abordagem para contornar essa dificuldade consiste em incorporar informações preliminares acerca dos parâmetros. Essas informações prévias podem assumir a forma de uma estimativa pontual baseada em estudos anteriores ou em um intervalo de valores acompanhado de medidas de probabilidade associadas, gerando delineamentos mais robustos denominados pseudo-Bayesianos (ATKINSON; DONEV; TOBIAS, 2007). Nessa classe de delineamentos, o critério de otimização baseia-se no valor esperado de uma característica relevante da matriz de informação. A determinação desse valor esperado frequentemente requer o cálculo de integrais que, em geral, não admitem solução analítica fechada, demandando assim a aplicação de técnicas numéricas de aproximação. Métodos como quadratura adaptativa (NARASIMHAN et al., 2025) e amostragem de Monte Carlo (HAMMERSLEY; HANDSCOMB, 1964) destacam-se como particularmente adequados para lidar com integrais de dimensionalidade elevada.

A otimização de delineamentos pseudo-Bayesianos pode revelar-se computacionalmente impraticável quando utilizados métodos clássicos de otimização, visto que cada ponto do espaço de busca envolve a avaliação de uma integral potencialmente multidimensional. Como alternativa viável, recorre-se a algoritmos heurísticos para a busca da solução ótima da função-objetivo. Mandal, Wong e Yu (2015) apresentam diversos exemplos destes algoritmos sendo utilizados na busca por delineamentos ótimos (veja Masoudi et al. (2022), Hamada et al. (2001), Kao et al. (2009), Broudiscou, Leardi e Phan-Tan-Luu (1996)). Esses algoritmos são caracterizados pelas estratégias baseadas em intuição ou conhecimento específico do problema para encontrar soluções aproximadas em tempo computacional razoável.

Os algoritmos heurísticos são divididos em duas classes principais. As *heurísticas simples* focam em estratégias simples e objetivas para encontrar soluções aceitáveis em tempo hábil, enquanto as *meta-heurísticas* representam estratégias de alto nível que permitem uma exploração mais sistemática e eficiente do espaço de soluções, combinando estratégias

de exploração (explorar novas áreas do espaço de busca) e exploração (refinar soluções promissoras) (SCIENCEDIRECT, 2025; MI; YANG, 2024). As meta-heurísticas ainda podem ser classificadas de acordo com o mecanismo de busca empregado. Estes dividem-se entre métodos baseados em trajetória, onde uma única solução é refinada iterativamente, e métodos baseados em população, que consistem em evoluir múltiplas soluções simultaneamente. *Variable Neighborhood Search* (MLADENović; HANSEN, 1997), *Simulated Annealing* (KIRKPATRICK; GELATT; VECCHI, 1983) e *Tabu Search* (GLOVER, 1989; GLOVER, 1990) são alguns dos principais métodos baseados em trajetória, enquanto os Algoritmos Genéticos (GOLDBERG, 1989; HOLLAND, 1975) e o *Particle Swarm Optimization* (KENNEDY; EBERHART, 1995) estão entre os mais famosos métodos baseados em população.

1.2 Objetivos

O objetivo deste trabalho é implementar e avaliar a eficiência de meta-heurísticas baseadas em trajetória na busca por delineamentos ótimos para modelos não lineares.

1.3 Estrutura do Documento

Este documento está organizado da seguinte forma:

- O Capítulo 2 (Fundamentação Teórica) revisa os conceitos essenciais para a compreensão deste trabalho. Inicia-se com a apresentação dos modelos não lineares e suas características fundamentais (Seção 2.1), seguida pela distinção entre delineamentos exatos e contínuos (Seção 2.2). Na Seção 2.3, são apresentados os critérios de otimalidade D e A_W , amplamente utilizados na teoria de delineamentos ótimos. A Seção 2.4 aborda os delineamentos pseudo-Bayesianos, uma estratégia para contornar a dependência paramétrica da matriz de informação em modelos não lineares. Por fim, a Seção 2.6 apresenta os algoritmos heurísticos Variable Neighborhood Search (VNS) e Simulated Annealing (SA), detalhando suas estruturas e funcionamento.
- O Capítulo 3 (Metodologia) descreve os procedimentos adotados para avaliar o desempenho dos algoritmos heurísticos. A Seção 3.1 apresenta os três modelos não lineares selecionados para análise: Michaelis-Menten, Compartimental e Logístico de 4 Parâmetros, incluindo as estimativas a priori dos parâmetros e os intervalos experimentais considerados. Também são especificados os parâmetros iniciais utilizados nos algoritmos VNS e SA. A Seção 3.2 explica o procedimento de discretização do espaço de busca contínuo, transformando o problema em otimização inteira. A Seção 3.3 estabelece o critério de avaliação dos algoritmos, baseado no número de

avaliações da função objetivo, e descreve a estratégia de múltiplas replicações para aferir desempenho e robustez.

- O Capítulo 4 (Resultados e Discussão) apresenta e analisa os resultados numéricos obtidos. As Seções 4.1, 4.2 e 4.3 discutem, respectivamente, os desempenhos dos algoritmos VNS e SA aplicados aos modelos de Michaelis-Menten, Compartimental e Logístico de 4 Parâmetros, considerando diferentes níveis de refinamento da malha de busca. São comparados o custo computacional (número de avaliações da função objetivo) e a robustez na convergência para o valor ótimo de cada meta-heurística.

2 Fundamentação Teórica

2.1 Modelos Não Lineares

O modelo não linear pode, genericamente, ser representado por

$$y_i = \eta(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta}) + \epsilon_i, \quad (2.1)$$

no qual y_i é a variável resposta para a i -ésima observação ($i = 1, 2, \dots, N$), η é uma função não linear em pelo menos um subconjunto de parâmetros $\boldsymbol{\theta}$, $\mathbf{x}_i$ é um vetor, de dimensão q ($q \geq 1$), associado às variáveis independentes ou fatores experimentais, $\boldsymbol{\theta}$ é um vetor de dimensão p associado aos parâmetros do modelo e $\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$ é o erro aleatório considerado não correlacionado entre as N observações.

Se o modelo em (2.1) é diferenciável, a primeira abordagem na busca por delineamentos ótimos consiste em linearizá-lo em torno de $\boldsymbol{\theta} = \boldsymbol{\theta}_0$:

$$\eta(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta}) = \eta(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta}_0) + \sum_{j=1}^p \frac{\partial \eta}{\partial \theta_j}(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta}_0)(\theta_j - \theta_{0j}), \quad (2.2)$$

onde θ_j representa a j -ésima componente do vetor $\boldsymbol{\theta}$. A matriz de sensibilidade do modelo, denotada por $\mathbf{f}(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta})$, tal que

$$\mathbf{f}^\top(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta}) \equiv \left[\frac{\partial \eta}{\partial \theta_1}(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta}) \quad \frac{\partial \eta}{\partial \theta_2}(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta}) \quad \dots \quad \frac{\partial \eta}{\partial \theta_p}(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta}) \right], \quad (2.3)$$

permite escrever a aproximação de (2.1) como

$$y_i = \eta(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta}_0) + \mathbf{f}^\top(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta}_0)(\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}_0) + \epsilon_i$$

e, considerando as N observações, pode-se reduzir à forma matricial

$$\mathbf{Y} = \boldsymbol{\eta}(\mathbf{X}, \boldsymbol{\theta}_0) + \mathbf{F}(\mathbf{X}, \boldsymbol{\theta}_0)\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\epsilon} \quad (2.4)$$

para $\boldsymbol{\beta} = (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}_0)$ e $\mathbf{F}(\mathbf{X}, \boldsymbol{\theta})$ é tal que sua i -ésima linha é igual a $\mathbf{f}^\top(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta})$. Devido a dependência em $\boldsymbol{\theta}$ da matriz de sensibilidade (2.3), não é possível obter uma solução analítica explícita para a estimativa dos parâmetros. Tanto via o método de mínimos quadrados quanto o de máxima verossimilhança requer a utilização de algum método iterativo, por exemplo, Gauss-Newton (GAUSS, 1809; SOUZA, 2016). Também não é possível obter a matriz de variâncias e covariâncias de $\hat{\boldsymbol{\theta}}$, $\mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\theta}})$ já que ela depende do verdadeiro valor de $\boldsymbol{\theta}$. O método de linearização indica uma aproximação que é utilizada na prática, $\mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\theta}}|\boldsymbol{\theta} = \hat{\boldsymbol{\theta}}) = \hat{\sigma}^2 [\mathbf{F}^\top(\mathbf{X}, \hat{\boldsymbol{\theta}})\mathbf{F}(\mathbf{X}, \hat{\boldsymbol{\theta}})]^{-1}$.

Para fins de planejamento experimental, é conveniente definir

$$\mathbf{M}(\mathbf{X}, \boldsymbol{\theta}) \equiv \mathbf{F}^\top(\mathbf{X}, \boldsymbol{\theta})\mathbf{F}(\mathbf{X}, \boldsymbol{\theta}), \quad (2.5)$$

onde $\mathbf{M}$ é conhecida como matriz de informação de Fisher, que incorpora toda a informação presente no experimento para se estimar $\boldsymbol{\theta}$ e determinar a precisão das estimativas.

2.2 Delineamentos Exatos e Contínuos

Os vetores $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N$ representam N possíveis tratamentos, níveis ou combinações de níveis dos fatores experimentais, podendo haver tratamentos repetidos. Esses vetores podem ser representados no conjunto

$$\xi_N = \left\{ \begin{array}{cccc} \mathbf{x}_1 & \mathbf{x}_2 & \dots & \mathbf{x}_\tau \\ r_1/N & r_2/N & \dots & r_\tau/N \end{array} \right\}, \quad (2.6)$$

onde r_j é um número inteiro e representa o número de repetições da combinação experimental $\mathbf{x}_j$, com $j = 1, 2, \dots, \tau$ e $1 \leq \tau \leq N$, onde τ é o número de tratamentos distintos no delineamento. O conjunto ξ_N é chamado de delineamento exato (ou delineamento discreto) do experimento com N observações. Para este tipo de delineamento, a matriz de informação de Fisher é dada por

$$\mathbf{M}(\xi_N, \boldsymbol{\theta}) = \mathbf{F}^\top(\xi_N, \boldsymbol{\theta})\mathbf{F}(\xi_N, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^N \mathbf{f}(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta})\mathbf{f}^\top(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta}). \quad (2.7)$$

Um delineamento teórico ou contínuo na região experimental $\boldsymbol{\chi}$ é definido como

$$\xi = \left\{ \begin{array}{cccc} \mathbf{x}_1 & \mathbf{x}_2 & \dots & \mathbf{x}_\tau \\ w_1 & w_2 & \dots & w_\tau \end{array} \right\}, \quad (2.8)$$

onde $\mathbf{x}_i \in \boldsymbol{\chi}$, $0 \leq w_i \leq 1$ é o peso associado à combinação $\mathbf{x}_i$ com $\sum_{i=1}^t w_i = 1$ e τ é o número de combinações ou tratamentos distintos no delineamento. Para um delineamento contínuo a matriz de informação de Fisher é escrita como

$$\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}) = \sum_{i=1}^{\tau} w_i \mathbf{f}(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta})\mathbf{f}^\top(\mathbf{x}_i, \boldsymbol{\theta}). \quad (2.9)$$

Delineamentos ótimos otimizam alguma propriedade da matriz $\mathbf{M}$ já que ela determina a precisão tanto do estimador de $\boldsymbol{\theta}$ como das predições das respostas.

A variância padronizada da predição da resposta esperada para um delineamento contínuo é dada por

$$d(\mathbf{x}, \xi, \boldsymbol{\theta}) = \mathbf{f}^\top(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})\mathbf{M}^{-1}(\xi, \boldsymbol{\theta})\mathbf{f}(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}). \quad (2.10)$$

O teorema geral da equivalência afirma que se ξ_D^* é o delineamento D -ótimo, então $d(\mathbf{x}, \xi_D^*, \boldsymbol{\theta})$ atinge seu valor máximo no conjunto de pontos experimentais que compõem o delineamento ξ_D^* e este valor máximo é igual a p , o número de parâmetros do modelo (ATKINSON; DONEV; TOBIAS, 2007). Na subseção subsequente, são definidos alguns critérios usuais de otimização, incluindo o critério D .

2.3 Critérios de Otimalidade

Os delineamentos ótimos são determinados a partir de critérios de otimalidade, que são funções da matriz de informação. Na notação que segue, os critérios serão particularizados para delineamentos contínuos e a função critério será denotada por $\Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\}$.

Para delineamentos exatos, basta substituir a matriz de informação apropriada para delineamentos exatos. A seguir, são destacadas as funções mais usuais.

2.3.0.1 D-otimalidade

O critério de delineamento D consiste em minimizar o volume do elipsóide de confiança do vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ através da minimização do determinante da matriz $\mathbf{M}^{-1}(\xi, \boldsymbol{\theta})$. Se o delineamento D -ótimo é denotado por ξ_D^* , o critério é

$$\Psi\{\mathbf{M}(\xi_D^*, \boldsymbol{\theta})\} = \log |\mathbf{M}^{-1}(\xi_D^*, \boldsymbol{\theta})| = \min_{\xi \in \chi} \log |\mathbf{M}^{-1}(\xi, \boldsymbol{\theta})| = \min_{\xi \in \chi} -\log |\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})|. \quad (2.11)$$

2.3.0.2 A_W -otimalidade

Se o interesse for apenas nas inferências individuais dos parâmetros, o critério considerado mais adequado é o A_W , que consiste em minimizar o traço do produto entre a matriz $\mathbf{M}^{-1}(\xi, \boldsymbol{\theta})$ e uma matriz diagonal de pesos W . Os pesos representam as prioridades na estimação dos diferentes parâmetros, estabelecidos de acordo com os objetivos do experimento. Se o delineamento A_W -ótimo é denotado por $\xi_{A_W}^*$, o critério é

$$\Psi\{\mathbf{M}(\xi_{A_W}^*, \boldsymbol{\theta})\} = \text{tr} \mathbf{W} \mathbf{M}^{-1}(\xi_{A_W}^*, \boldsymbol{\theta}) = \min_{\xi \in \chi} \text{tr} \mathbf{W} \mathbf{M}^{-1}(\xi, \boldsymbol{\theta}). \quad (2.12)$$

No caso de modelos não lineares, não é muito óbvio quais parâmetros são mais difíceis de serem estimados e quais são mais fáceis, o que torna a especificação de pesos mais complexa. Assim, uma possibilidade é, inicialmente, obter o delineamento D -ótimo e utilizar o inverso da variância de cada estimador como peso na busca do delineamento A_W -ótimo (ATKINSON; DONEV; TOBIAS, 2007; GILMOUR; TRINCA, 2012).

2.4 Delineamentos pseudo-Bayesianos

A construção de delineamentos ótimos para modelos não lineares apresenta uma particularidade, pois a matriz do modelo em (2.4), também conhecida como matriz de derivadas, depende do parâmetro $\boldsymbol{\theta}$. Como já visto na Subseção 2.2, a matriz de informação e os critérios de otimização dos delineamentos também dependem do valor do parâmetro. Assim, a construção do delineamento para se obter informação acerca de $\boldsymbol{\theta}$ depende do valor verdadeiro de $\boldsymbol{\theta}$. Para contornar essa dificuldade, é utilizado o método conhecido como pseudo-Bayesiano, onde distribuições de probabilidades são incorporadas aos parâmetros a fim de otimizar a esperança da função critério.

Se uma distribuição de probabilidades a priori $p(\boldsymbol{\theta})$ está disponível, então o delineamento ótimo pseudo-Bayesiano é obtido minimizando o critério

$$\Phi(\xi) = \mathbf{E}_{\boldsymbol{\theta}} [\Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\}] = \begin{cases} \int_{\boldsymbol{\theta}} \Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\} p(\boldsymbol{\theta}) d\boldsymbol{\theta} & \text{para } p(\boldsymbol{\theta}) \text{ contínua, e} \\ \sum_j \Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}_j)\} p(\boldsymbol{\theta}_j) & \text{para } p(\boldsymbol{\theta}) \text{ discreta.} \end{cases} \quad (2.13)$$

No caso de haver ambos os tipos de priores no mesmo modelo, o critério resulta numa soma ponderada de integrais, na qual os pesos são as probabilidades da distribuição discreta. Um caso particular conhecido como delineamento localmente ótimo acontece se a distribuição de probabilidades é concentrada em um único ponto.

Os delineamentos obtidos minimizando (2.13) ignoram o efeito adicional sobre a informação a priori para $\boldsymbol{\theta}$ na matriz de informação que seria obtida sob o contexto de inferência Bayesiana. Por isso, tais delineamentos são conhecidos como pseudo-Bayesianos. Em outras palavras, a matriz $\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})$ é a matriz de informação obtida do ponto de vista frequentista e não a partir da distribuição a posteriori da variável resposta Y .

2.5 Método de Integração

Em grande parte dos casos, a integral em (2.13) é de alta dimensão e não possui uma solução analítica, sendo necessário recorrer a aproximações numéricas, via o cálculo de uma soma ponderada. Existem vários métodos de aproximação, como amostragem de Monte Carlo e métodos de quadratura. Nas duas próximas subseções estão descritas as ferramentas utilizadas para realizar as integrais.

2.5.1 Pacote Cubature

Para a avaliação das integrais multidimensionais inerentes aos delineamentos ótimos pseudo-Bayesianos, o pacote `cubature` (NARASIMHAN et al., 2025) foi uma das alternativas empregadas, utilizando-se especificamente a função `hcubature` que utiliza métodos de quadratura adaptativa para garantir a precisão e eficiência computacional.

2.5.2 Monte Carlo com Amostragem por Importância

Outro método empregado para a avaliação das integrais foi a técnica de integração numérica pelo método de Monte Carlo com amostragem por importância (HAMMERSLEY; HANDSCOMB, 1964), que se mostra valiosa para integrais de alta dimensão nas quais existe um conhecimento prévio de como o integrando se comporta no domínio de integração.

Seja $\Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\}p(\boldsymbol{\theta})$ a função critério a ser integrada e $\pi(\boldsymbol{\theta})$ uma distribuição de probabilidades com um comportamento semelhante ao valor absoluto do integrando $|\Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\}p(\boldsymbol{\theta})|$. A integral de $\Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\}p(\boldsymbol{\theta})$ é dada por

$$\Phi(\xi) = \int_{\boldsymbol{\theta}} \Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\}p(\boldsymbol{\theta})d\boldsymbol{\theta},$$

utilizando a função $\pi(\boldsymbol{\theta})$, pode-se escrever

$$\Phi(\xi) = \int_{\boldsymbol{\theta}} \frac{\Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta})\}p(\boldsymbol{\theta})}{\pi(\boldsymbol{\theta})}\pi(\boldsymbol{\theta})d\boldsymbol{\theta} \approx \frac{1}{m} \sum_{k=1}^m \frac{\Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}_k)\}p(\boldsymbol{\theta}_k)}{\pi(\boldsymbol{\theta}_k)}, \quad (2.14)$$

onde os m pontos são amostrados da distribuição $\pi(\boldsymbol{\theta})$. Assumindo que o integrando se comporte de maneira semelhante à distribuição de probabilidade dos parâmetros, escreve-se $\pi(\boldsymbol{\theta}) = p(\boldsymbol{\theta})$ e a aproximação da integral pelo método de Monte Carlo com amostragem por importância se torna

$$\Phi(\xi) = \frac{1}{m} \sum_{k=1}^m \Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}_k)\}. \quad (2.15)$$

Se $m \rightarrow \infty$ a aproximação se torna exata. Portanto, se ξ^* é o delineamento ótimo pseudo-Bayesiano, então

$$\Phi(\xi^*) = \min_{\xi \in \mathcal{X}} \Phi(\xi) \approx \min_{\xi \in \mathcal{X}} \sum_{k=1}^m \Psi\{\mathbf{M}(\xi, \boldsymbol{\theta}_k)\}. \quad (2.16)$$

Além do esforço computacional necessário para a obtenção do valor da função critério, a construção do delineamento ótimo exige algum método de otimização. Em geral, métodos exatos são caros, sendo necessário o uso de algoritmos heurísticos. Na seção 2.6 são apresentados os algoritmos de otimização utilizados neste trabalho.

2.6 Meta-heurísticas

2.6.1 Variable Neighborhood Search (VNS)

A Busca em Vizinhança Variável (VNS) é uma meta-heurística proposta por MLADENOVIC e HANSEN (1997) para resolver problemas de otimização combinatória e global. O método consiste em explorar diferentes estruturas de vizinhança no espaço de soluções, visitando regiões cada vez mais distantes da solução atual. Quando um melhor candidato é encontrado, este torna-se a nova solução e o processo de busca em vizinhanças próximas é reiniciado. O algoritmo é finalizado se uma solução permanece ótima após a exploração de todas as suas vizinhanças.

A estrutura do VNS é descrita pelo Algoritmo 1.

Algoritmo 1: *Variable Neighborhood Search (VNS)*

Input: χ
 // χ é o espaço de busca.

- 1 Determinar um conjunto de vizinhanças $N = \{N_1, N_2, \dots, N_n\}$;
 // N deve ser tal que $\xi' \in N_i \implies \xi' \in \chi, \forall i = 1, \dots, n$.
- 2 Determinar uma solução inicial $\xi \in \chi$;
 // Pode ser determinada pelo usuário ou por sorteio aleatório.
- 3 $\xi^* \leftarrow \xi$;
- 4 $\phi(\xi^*) \leftarrow \phi(\xi)$;
- 5 $k \leftarrow 1$;
- 6 **while** $k \leq n$ **do**
 - 7 Encontrar o melhor vizinho $\xi' \in N_k(\xi)$;
 - 8 **if** $\phi(\xi') \leq \phi(\xi)$ **then**
 - 9 $\xi \leftarrow \xi'$;
 - 10 $\xi^* \leftarrow \xi$;
 - 11 $\phi(\xi^*) \leftarrow \phi(\xi)$;
 - 12 $k \leftarrow 1$;
 - 13 **else**
 - 14 $k \leftarrow k + 1$;
- 15 **return** $\xi^*, \phi(\xi^*)$;

2.6.2 Simulated Annealing (SA)

O *Simulated Annealing* (SA) é uma técnica probabilística de otimização proposta por Kirkpatrick, Gelatt e Vecchi (1983). O algoritmo baseia-se em uma analogia com o processo físico de recozimento de materiais, no qual este é aquecido a altas temperaturas e posteriormente resfriado lentamente, atingindo um estado de menor energia e maior estabilidade.

O SA utiliza o Critério de Metropolis (METROPOLIS et al., 1953) para decidir sobre a aceitação de novas soluções, pois, com o objetivo de fugir de ótimos locais, permite-se o movimento para soluções piores. A probabilidade de aceitar uma nova solução ξ' é dada por:

$$P(\xi \leftarrow \xi') = \begin{cases} 1, & \text{se } \phi(\xi') \leq \phi(\xi), \text{ e} \\ e^{\frac{-\Delta E}{T}}, & \text{se } \phi(\xi') > \phi(\xi), \end{cases}$$

onde T é a temperatura atual e $\Delta E = \phi(\xi') - \phi(\xi)$ representa a diferença entre a nova solução e a atual. O algoritmo é finalizado quando a temperatura T é menor que a temperatura crítica T_c .

A estrutura do (SA) é descrita pelo Algoritmo 2.

Algoritmo 2: *Simulated Annealing (SA)*

Input: $T_0, T_c, N, \alpha, \chi$
 // T_0 é a temperatura inicial, T_c é a temperatura crítica/final, N
 é o número de iterações da temperatura, α é o fator de
 resfriamento e χ é o espaço de busca.

- 1 Determinar uma solução inicial $\xi \in \chi$;
 // Pode ser determinada pelo usuário ou por sorteio aleatório.
- 2 $\xi^* \leftarrow \xi$;
- 3 $\phi(\xi^*) \leftarrow \phi(\xi)$;
- 4 $k \leftarrow 0$;
- 5 $T \leftarrow T_0$;
- 6 **while** $T > T_c$ **do**
 - 7 **while** $k < N$ **do**
 - 8 Encontrar um vizinho $\xi' \in \chi$ // Aleatório
 - 9 $\Delta E \leftarrow \phi(\xi') - \phi(\xi)$;
 - 10 **if** $\Delta E < 0$ **then**
 - 11 $\xi \leftarrow \xi'$;
 - 12 **if** $\phi(\xi') < \phi(\xi^*)$ **then**
 - 13 $\xi^* \leftarrow \xi'$;
 - 14 **else**
 - 15 Sortear $r \in [0, 1]$;
 - 16 **if** $r < e^{\frac{-\Delta E}{T}}$ **then**
 - 17 $\xi \leftarrow \xi'$;
 - 18 $k \leftarrow k + 1$;
 - 19 $k \leftarrow 0$;
 - 20 $T \leftarrow \alpha T$;
- 21 **return** $\xi^*, \phi(\xi^*)$;

3 Metodologia

3.1 Apresentação dos Modelos

Apresentam-se, na sequência, os modelos adotados para a construção dos delineamentos ótimos. Optou-se pela utilização de distribuições a priori pontuais, o que configura os delineamentos como localmente ótimos (um caso particular da abordagem pseudo-Bayesiana). Esta escolha metodológica visa focar a validação do algoritmo na complexidade dimensional do espaço de soluções, dissociando-a do custo computacional inerente ao cálculo de integrais na função objetivo.

3.1.1 Modelo de Michaelis-Menten

O modelo de Michaelis-Menten é amplamente utilizado para modelar fenômenos farmacocinéticos. Sua expressão é definida por

$$\eta(x, \boldsymbol{\theta}) = \frac{\theta_1 x}{\theta_2 + x}. \quad (3.1)$$

onde θ_1 representa o valor máximo de η e θ_2 é o valor de x para o qual η atinge metade do seu valor máximo.

Como informação a priori vamos utilizar os dados de um experimento *in vitro* realizado por Treolar (1974) (in Bates e Watts (1988)), com 23 unidades experimentais compostas por células, tais que 12 foram tratadas com a droga Puromycin e 11 não foram tratadas. Neste exemplo, consideraremos apenas o grupo tratado cujas estimativas a priori dos parâmetros foram $\hat{\boldsymbol{\theta}} = (216.62, 0.072)$. A região experimental é $\chi = [0, 1]$.

3.1.2 Modelo Compartimental

Muitos fenômenos em farmacocinética são modelados por funções compostas por somas ponderadas de funções exponenciais com diferentes expoentes. Um exemplo é o modelo compartimental em que o valor esperado da resposta é dado por

$$\eta(t, \boldsymbol{\theta}) = \theta_3(e^{-\theta_2 t} - e^{-\theta_1 t}) \quad (3.2)$$

onde θ_1 , θ_2 e θ_3 são os parâmetros do modelo, todos positivos. Atkinson, Donev e Tobias (2007) fornece as estimativas a priori $\hat{\theta}_1 = 0.05884$ e $\hat{\theta}_2 = 4.298$ e $\hat{\theta}_3 = 21.80$ para os parâmetros. A região experimental considerada será $\chi = [0, 30]$.

3.1.3 Modelo Logístico de 4 Parâmetros

O Modelo Logístico de 4 Parâmetros é uma função não linear amplamente utilizada em bioensaios, imunoensaios e estudos farmacológicos de dose-resposta (FINNEY, 1976; RAT-

KOWSKY, 1983). A expressão do modelo é dada por

$$\eta(x, \boldsymbol{\theta}) = \theta_2 + \frac{\theta_1 - \theta_2}{1 + \left(\frac{x}{\theta_3}\right)^{\theta_4}} \quad (3.3)$$

As estimativas a priori utilizadas para o vetor de parâmetros $\boldsymbol{\theta}$ foram obtidas através do ajuste do modelo ao conjunto de dados histórico de INDERJIT e STREIBIG (2001), disponível no pacote `drc` (RITZ et al., 2015) em linguagem R (R Core Team, 2025). Os valores estimados são $\hat{\theta}_1 = 7.8$, $\hat{\theta}_2 = 0.5$, $\hat{\theta}_3 = 3.05$ e $\hat{\theta}_4 = 2.5$. O espaço de busca é $\chi = [0, 50]$.

3.1.4 Parâmetros Iniciais dos Algoritmos

3.1.4.1 VNS

O VNS não exige a determinação de nenhum parâmetro prévio à priori, seu critério de parada é baseado na exploração das vizinhanças, como apresentado na Subseção 1. Entretanto, um critério de parada adicional foi criado: se a solução ótima $\phi(\xi_{VNS}^*)$ encontrada for menor que a solução ótima de referência $\phi(\xi_{ref}^*)$, o algoritmo é finalizado.

3.1.4.2 SA

O SA exige quatro parâmetros iniciais para a sua execução, são eles: as temperatura inicial e final do material T_0 e T_c , respectivamente, a taxa de resfriamento α e o número de iterações por temperatura N_T .

Para o modelo de Michaelis-Menten, os parâmetros adotados foram: $T_0 = 100$, $T_c = 0.01$, $\alpha = 0.85$ e $N_T = 20$.

Para o modelo Compartimental e Logístico 4P, os parâmetros adotados foram: $T_0 = 1000$, $T_c = 0.01$, $\alpha = 0.85$ e $N_T = 100$.

Além disso, um critério de parada também foi acrescentado: se a solução ótima $\phi(\xi_{SA}^*)$ encontrada for menor que a solução ótima de referência $\phi(\xi_{ref}^*)$, o algoritmo é finalizado.

3.2 Discretização do Espaço de Busca

O espaço de busca χ dos modelos não lineares propostos na Seção 3.1 foi dividido em uma grade de tamanho N_x e N_w para os pontos de suporte x e pesos w do delineamento, respectivamente. Neste contexto, o problema de otimização contínua é aproximado por um problema de otimização inteira, pois existe uma correspondência unívoca entre um número inteiro $i \in \{0, 1, 2, \dots, N_x\}$ e o ponto de suporte x_i dada por

$$x_i = a + \frac{b - a}{N_x} i$$

onde $x_i \in [a, b]$ e, analogamente, existe uma correspondência unívoca entre $j \in \{0, 1, 2, \dots, N_{w.grid}\}$ e o peso w_j dada por

$$w_j = 0 + \frac{1 - 0}{N_w} j = \frac{j}{N_w}$$

onde $w_j \in [0, 1]$. Retorna-se a um problema de otimização contínua no limite em que $N_x \rightarrow \infty$ e $N_w \rightarrow \infty$.

3.3 Critério de Avaliação dos Algoritmos

A equação (2.13) apresentada na Subseção 2.4 evidencia a principal dificuldade encontrada no processo de otimização dos delineamentos pseudo-Bayesianos: a realização de uma integral multidimensional para a avaliação da função objetivo. Tal dificuldade será o ponto central para avaliar o desempenho dos algoritmos. Mais precisamente, o melhor algoritmo será aquele que realizar o menor número de avaliações da função objetivo e, como consequência, um menor número de integrações para atingir uma determinada solução. Se o tempo computacional dos demais processos pode ser desprezado quando confrontado com o tempo de integração, espera-se que este critério selecione o algoritmo com maior eficiência computacional para a obtenção de delineamentos ótimos pseudo-Bayesianos. Para determinar uma solução ótima a priori serão utilizadas as rotinas computacionais apresentadas por Dorini (2025).

3.3.1 Avaliação de Desempenho e Robustez

Dada a natureza estocástica das meta-heurísticas *Variable Neighborhood Search* (VNS) e *Simulated Annealing* (SA), uma única execução é insuficiente para uma avaliação fidedigna de desempenho. Para aferir tanto a eficiência quanto a robustez dos algoritmos, foi adotada uma abordagem de múltiplas replicações. Cada cenário experimental, definido por um modelo e uma configuração de grade de busca (N_x, N_w) , foi executado 100 vezes para cada meta-heurística. Ao final das 100 repetições, foram calculadas estatísticas descritivas (média μ , desvio padrão σ , mínimo e máximo) para as duas métricas de interesse: o número de avaliações da função objetivo $\phi(\xi)$ e o seu desvio do valor de referência.

4 Resultados e Discussão

Neste capítulo, são apresentados e discutidos os resultados numéricos obtidos a partir da aplicação das meta-heurísticas *Variable Neighborhood Search* (VNS) e *Simulated Annealing* (SA) propostas na busca por delineamentos ótimos.

As análises comparam o desempenho dos algoritmos em três modelos não lineares com dimensionalidade crescente: Michaelis-Menten, um Modelo Compartimental e o Modelo Logístico de 4 parâmetros. O foco da avaliação é o custo computacional (número de avaliações da função) e a robustez na convergência para o valor ótimo, considerando diferentes níveis de refinamento da malha de busca (grade).

Os resultados detalhados para cada modelo são apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3.

4.1 Modelo de Michaelis-Menten

O primeiro cenário de teste avalia o modelo Michaelis-Menten, um problema de 4 dimensões (dois pontos de suporte e seus respectivos pesos). A Tabela 1 compara o desempenho do VNS e SA.

Tabela 1 – Desempenho das meta-heurísticas VNS e SA na otimização do delineamento D-ótimo para o modelo Michaelis-Menten.

Algoritmo	Dim	Espaço de Busca (Grade)			Nº de Avaliações da Função				Valor da Função Objetivo (ϕ)		
		N_x	N_w	N_{total}	μ	σ	Min	Max	μ	σ	Referência (ϕ^*)
VNS	4	100	10	1.00×10^5	89	31	27	164	-11.47	0.00	-11.47
		500	50	1.25×10^7	130	52	37	278	-11.47	0.00	-11.47
		2000	100	4.00×10^8	278	204	10	769	-11.47	0.00	-11.47
		10000	500	5.00×10^{10}	1202	1001	18	3441	-11.47	0.00	-11.47
SA	4	100	10	1.00×10^5	971	187	176	1141	-11.47	0.01	-11.47
		500	50	1.25×10^7	1034	108	751	1141	-11.47	0.01	-11.47
		2000	100	4.00×10^8	1043	88	797	1141	-11.47	0.01	-11.47
		10000	500	5.00×10^{10}	1063	92	795	1141	-11.47	0.01	-11.47

Nota: Dim: Dimensão do problema (nº de variáveis de decisão); N_x : discretização dos pontos; N_w : discretização dos pesos.

μ : média; σ : desvio padrão; Min/Max: valores mínimos e máximos observados nas replicações.

Observa-se que, embora ambas as heurísticas convirjam consistentemente para o valor ótimo conhecido ($\phi^* \approx -11.47$), o algoritmo VNS demandou um número médio de avaliações da função objetivo significativamente menor, sugerindo maior eficiência na exploração do espaço para este modelo específico.

4.2 Modelo Compartimental

A análise foi estendida ao modelo compartimental, que eleva a dimensionalidade do problema para D=6 (três pontos de suporte). Os resultados estão na Tabela 2.

Tabela 2 – Desempenho das meta-heurísticas (VNS e SA) para o Modelo Compartmental (Dim=6).

Algoritmo	Dim	Espaço de Busca (Grade)			Nº de Avaliações da Função				Valor da Função Objetivo (ϕ)		
		N_x	N_w	N_{total}	μ	σ	Min	Max	μ	σ	Referência (ϕ^*)
VNS	6	100	10	1.00×10^8	357	114	155	804	-7.25	0.01	-7.20
		500	50	3.13×10^{11}	551	311	70	1395	-7.29	0.03	-7.25
		2000	100	8.00×10^{13}	1557	1026	70	4953	-7.30	0.02	-7.29
		10000	500	2.50×10^{20}	10294	6471	60	25172	-7.35	0.00	-7.35
SA	6	100	10	1.00×10^8	3485	1389	218	5734	-7.23	0.02	-7.20
		500	50	3.13×10^{11}	4255	1354	33	6050	-7.28	0.03	-7.25
		2000	100	8.00×10^{13}	4859	1068	859	6235	-7.31	0.02	-7.29
		10000	500	2.50×10^{20}	5731	750	2054	6707	-7.36	0.01	-7.35

Nota: Dim: Dimensão do problema; μ : média; σ : desvio padrão; Min/Max: valores mínimos e máximos observados.

N_{total} : Tamanho total do espaço de busca combinatório.

Com o aumento da dimensionalidade e da complexidade do espaço de busca (N_{total} chegando a 10^{20}), a diferença de eficiência entre os métodos torna-se mais pronunciada. O VNS manteve uma média de avaliações (custo) inferior à do SA nas três primeiras granularidades de grade e superior na última. Isso pode refletir uma dificuldade do VNS em cenários onde muitas combinações são possíveis, embora ambos os métodos tenham alcançado valores de função objetivo similares e próximos ao ótimo de referência.

4.3 Modelo Logístico de 4 Parâmetros

A otimização do delineamento para o Modelo Logístico de 4 Parâmetros (4PL) representa o desafio computacional mais significativo deste estudo. Ao exigir quatro pontos de suporte (e seus respectivos pesos), a dimensionalidade do problema de otimização salta para $D=8$.

Como evidenciado na Tabela 3, a discretização deste espaço 8-dimensional leva a uma explosão combinatória, com o espaço de busca total (N_{total}) alcançando a ordem de 1.25×10^{29} na grade mais refinada. Um espaço desta magnitude torna a busca exaustiva intratável e destaca a necessidade absoluta de meta-heurísticas eficientes.

Tabela 3 – Desempenho das meta-heurísticas (VNS e SA) para o Modelo Logístico 4PL (Dim=8).

Algoritmo	Dim	Espaço de Busca (Grade)			Nº de Avaliações da Função				Valor da Função Objetivo (ϕ)		
		N_x	N_w	N_{total}	μ	σ	Min	Max	μ	σ	Referência (ϕ^*)
VNS	8	100	10	1.00×10^{11}	1298	963	141	4677	5.26	0.01	5.30
		500	50	7.81×10^{15}	1231	745	136	4130	5.08	0.02	5.10
		2000	100	1.60×10^{19}	2705	1242	554	6952	5.00	0.00	5.00
		10000	500	1.25×10^{29}	11781	6898	3608	26497	5.00	0.00	4.97
SA	8	100	10	1.00×10^{11}	5372	963	3229	7101	5.21	0.02	5.30
		500	50	7.81×10^{15}	5589	539	4609	6592	5.07	0.03	5.10
		2000	100	1.60×10^{19}	6756	480	5857	7101	5.01	0.03	5.00
		10000	500	1.25×10^{29}	6724	443	5632	7101	5.00	0.02	4.97

Nota: Dim: Dimensão do problema; μ : média; σ : desvio padrão; Min/Max: valores mínimos e máximos observados.

N_{total} : Tamanho total do espaço de busca combinatório.

Nota-se que ambos os algoritmos demonstraram robustez, uma vez que ficaram próximos da solução de referência em todas as execuções. Também é perceptível que, para grades pouco refinadas, o VNS mostra um desempenho mais eficiente, porém errático, apresentando grandes diferenças entre os números mínimos e máximos de avaliações, enquanto o SA se mostra mais custoso, porém previsível.

5 Conclusão

A partir dos resultados apresentados na seção anterior é possível observar vantagens e desvantagens em ambas as meta-heurísticas. O VNS apresentou um bom desempenho para baixas dimensões e espaços de busca com grades menos refinadas, porém o número de avaliações necessárias cresce significativamente com o aumento da complexidade do espaço de busca. O SA, por outro lado, apresentou um desempenho mais estável mostrando uma estabilidade maior para diferentes granularidades do espaço de busca. Isso torna-o menos eficiente para problemas simples, mas sugere uma menor variação de custo com o aumento de complexidade, o que pode ser uma ferramenta extremamente valiosa em cenários complexos.

Referências

- ATKINSON, A. C.; DONEV, A. N.; TOBIAS, R. D. **Optimum Experimental Designs, with SAS**. Oxford: Oxford University Press, 2007.
- BATES, D.; WATTS, D. **Nonlinear Regression Analysis and Its Applications**. Hoboken: Wiley, 1988. (Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics).
- BROUDISCOU, A.; LEARDI, R.; PHAN-TAN-LUU, R. Genetic algorithm as a tool for selection of D-optimal design. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 35, n. 1, p. 105–116, 1996. ISSN 0169-7439. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169743996000287>>.
- DORINI, G. **Delineamentos ótimos para modelos não lineares**. Botucatu: Universidade Estadual Paulista (UNESP), 2025. Relatório Final (Iniciação Científica). Orientadora: Luzia Aparecida Trinca. Financiado pela FAPESP, processo n. 2023/09329-7.
- FINNEY, D. J. Radioligand assay. **Biometrics**, v. 32, n. 4, p. 721–740, December 1976.
- GAUSS, C. F. **Theoria motus corporum coelestium in sectionibus conicis solem ambientium**. Hamburg: Friedrich Perthes und I. H. Besser, 1809. xi, 227, 20 p. 1 prancha gravada.
- GILMOUR, S. G.; TRINCA, L. A. Optimum design of experiments for statistical inference. **Journal of the Royal Statistical Society. Series C: Applied Statistics**, v. 61, p. 345–401, 2012.
- GLOVER, F. Tabu search—Part I. **ORSA Journal on Computing**, v. 1, n. 3, p. 190–206, 1989.
- GLOVER, F. Tabu search—Part II. **ORSA Journal on Computing**, v. 2, n. 1, p. 4–32, 1990.
- GOLDBERG, D. E. **Genetic Algorithms in Search, Optimization, and Machine Learning**. Reading, MA: Addison-Wesley, 1989. 412 p. ISBN 0-201-15767-5.
- HAMADA, M. et al. Finding near-optimal Bayesian experimental designs via genetic algorithms. **The American Statistician**, v. 55, n. 3, p. 175–181, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1198/000313001317098121>>.
- HAMMERSLEY, J. M.; HANDSCOMB, D. C. **Monte Carlo Methods**. London: Methuen & Co. Ltd., 1964.
- HOLLAND, J. H. **Adaptation in Natural and Artificial Systems: An Introductory Analysis with Applications to Biology, Control, and Artificial Intelligence**. Ann Arbor, MI: University of Michigan Press, 1975.
- INDERJIT; STREIBIG, J. C. Laboratory bioassay for phytotoxicity: an example from wheat straw. **Agronomy Journal**, v. 93, p. 43–48, 2001.

- KAO, M. H. et al. Multi-objective optimal experimental designs for event-related fMRI studies. **Neuroimage**, v. 44, n. 3, p. 849–856, 2009.
- KENNEDY, J.; EBERHART, R. Particle swarm optimization. In: **Proceedings of ICNN'95 - International Conference on Neural Networks**. Perth, WA, Australia: [s.n.], 1995. v. 4, p. 1942–1948.
- KIRKPATRICK, S.; GELATT, C. D.; VECCHI, M. P. Optimization by simulated annealing. **Science**, v. 220, n. 4598, p. 671–680, 1983.
- MANDAL, A.; WONG, W. K.; YU, Y. Algorithmic searches for optimal designs. In: DEAN, A. et al. (Ed.). **Handbook of Design and Analysis of Experiments**. Boca Raton, FL: CRC Press, 2015. p. 755–783.
- MASOUDI, E. et al. ICAOD: An R package for finding optimal designs for nonlinear statistical models by imperialist competitive algorithm. **The R Journal**, v. 14, p. 20–45, 2022. ISSN 2073-4859. Disponível em: <<https://rjournal.github.io/>>.
- METROPOLIS, N. et al. Equation of state calculations by fast computing machines. **The Journal of Chemical Physics**, v. 21, n. 6, p. 1087–1092, 1953.
- MI, Z.; YANG, B. **Heuristic Algorithms**. 2024. Disponível em: <https://optimization.cbe.cornell.edu/index.php?title=Heuristic_algorithms>.
- MLADENOVIĆ, N.; HANSEN, P. Variable neighborhood search. **Computers & Operations Research**, v. 24, n. 11, p. 1097–1100, 1997.
- NARASIMHAN, B. et al. **cubature: Adaptive Multivariate Integration over Hypercubes**. Vienna, Austria, 2025. R package version 2.1.3. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=cubature>>.
- R Core Team. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria, 2025. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>.
- RATKOWSKY, D. A. **Nonlinear Regression Modeling: A Unified Practical Approach**. New York: Marcel Dekker, 1983.
- RITZ, C. et al. Dose-response analysis using r. **PLOS ONE**, v. 10, n. 12, p. e0146021, December 2015.
- SCIENCEDIRECT. **Metaheuristic Algorithm**. 2025. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/topics/computer-science/metaheuristic-algorithm>>.
- SOUZA, M. B. d. **Métodos de Gauss-Newton para Problemas de Quadrados Mínimos Não Lineares: Teoria, Validação Numérica e Aplicação em Geofísica**. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.