



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Caroline Zeppellini dos Santos

Modelo discreto para o ciclo eritrocitário da
Malária

Botucatu

2009

Caroline Zeppellini dos Santos

Modelo discreto para o ciclo eritrocitário da
Malária

Monografia apresentada ao Instituto de
Biotecnologia da Universidade Estadual
Paulista "Júlio de Mesquita Filho",
Campus de Botucatu, para obtenção do
título de Bacharel em Física Médica.

Orientadora: Profa.Dra. Claudia Pio Ferreira

Botucatu

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Santos, Caroline Zeppellini dos..

Modelo discreto para o ciclo eritrocitário da Malária / Caroline Zeppellini dos Santos. - Botucatu [s.n], 2009.

Trabalho de conclusão (bacharelado – Física médica) –
Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu,
2009

Orientadora: Claudia Pio Ferreira

1. Malária - Aspectos imunológicos 2. Modelagem matemática

Palavras-chave: Autômato celular; Ciclo eritrocitário; Malária;
Modelagem matemática;

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus pela minha existência, por guiar meus caminhos e por ter me proporcionado coragem, força e esperança para superar todas as dificuldades no período de graduação. A minha família, principalmente a minha mãezinha, por sempre estar ao meu lado e por não medir esforços para me auxiliar e viabilizar a realização dos meus sonhos.

Agradeço ao meu noivo João W. Dorigon e a sua família por nunca deixarem de acreditar no meu potencial, sempre me incentivar e apoiar.

Agradeço aos amigos de turma, pois sempre estiveram presentes na minha caminhada de graduanda me dando força e me proporcionando momentos de distração. Agradeço principalmente aos amigos Karen Pieri, Cristina Toshie, Lana Taniguti, Rafel Souza, Pedro Rafael Costa, Juan Guilherme Martim e Daniel Akira. Também agradeço, aos funcionários do departamento de bioestatística, por proporcionarem um ambiente agradável para o desenvolvimento desse trabalho e por me socorrerem muitas vezes quando precisei.

Em especial agradeço à professora Claudia Pio Ferreira, não só por ser minha orientadora, mas também, pela disposição em transmitir seus conhecimentos e experiência, por sempre ter me dado conselhos de extrema importância para minha vida profissional e acadêmica. Agradeço pela paciência, pela dedicação e por tudo que me ensinou no decorrer desses anos.

Muito obrigada a todos por contribuírem diretamente ou indiretamente na realização desse trabalho.

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

*“Não me deixe rezar por proteção contra os perigos,
mas pelo destemor em enfrentá-los.
Não me deixe implorar pelo alívio da dor,
mas pela coragem de vencê-la.
Não me deixe procurar aliados na batalha da vida,
mas a minha própria força.
Não me deixe suplicar com temor aflito para ser salvo,
mas esperar paciência para merecer a liberdade”*

Rabindranath Tagore

Resumo

Nesse trabalho, estudou-se alguns aspectos da dinâmica do ciclo eritrocitário do parasita da malária *P. falciparum* e através das informações obtidas propôs-se um modelo de autômatos celulares, com ênfase no estudo dos fatores decisivos que levam a interrupção do ciclo eritrocitário pelos merozoítos e conseqüente aparecimento dos gametócitos, forma infectante dos mosquitos. Também foi feita uma análise da série temporal da parasitemia de pacientes infectados. A partir da comparação entre os resultados de simulação e os dados experimentais mostrou-se que diferença no comportamento das séries temporais de parasitemia está relacionada com diferentes efetividades do sistema imune no controle da infecção.

Palavras-chave: Autômato celular; modelagem matemática; ciclo eritrocitário; gametócitos; merozoítas; malária.

Abstract

In this work, some aspects of the erythrocyte cycle of the malaria parasite was incorporated into a cellular automata model to simulated the major factors leading to disruption of the erythrocyte cycle and consequent appearance of gametocytes, which infected the mosquitoes. Furthermore, the time series of parasitaemia of infected patients was analyzed and compared to simulated data. The results suggested that differences in the temporal patterns of the asexual parasitaemia are associated with different effectiveness of the immune system in controlling the infection.

Key-words: Cellular automata; mathematical modeling; erythrocyte cycle; merozoites; gametocytes; Malaria.

Sumário

Resumo	4
Abstract	5
1 Introdução	11
2 Objetivos	14
3 Metodologia	14
3.1 Caracterização das séries temporais	14
3.2 Autômatos Celulares	16
3.2.1 Parâmetros do Modelo	16
3.2.2 Configuração Inicial	17
3.2.3 Regras de Transição	18
4 Resultados e Discussões	19
4.1 Caracterização das séries temporais	19
4.2 Autômatos Celulares	28
5 Conclusão	40
A Autômatos Celulares	41
A.1 Histórico	42
A.2 Construção	43
A.3 Classificação de Wolfram	46
B Algoritmo Genético	47
B.1 Histórico	48
B.2 Estrutura básica de um AG	49
B.3 Elementos do AG	50
B.3.1 Codificação	50
B.3.2 Função Adaptação	51
B.3.3 Seleção	51

B.3.4	Recombinação ou Cruzamento	52
B.3.5	Mutação	53
B.3.6	Atualização	53
B.3.7	Finalização	54
B.4	Parâmetros Genéticos	54
B.5	Exemplo de AG	55

Referências		56
--------------------	--	-----------

Lista de Figuras

1	Esquema do ciclo de vida do parasita da malária.	12
2	Parasitemia da fase assexuada e sexuada (gametócitos) em função do tempo.	20
3	O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 731. No canto superior, gráfico da variação do <i>Pimune</i> em função do tempo.	28
4	O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 463. No canto superior, gráfico da variação do <i>Pimune</i> em função do tempo.	29
5	O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 1102. No canto superior, gráfico da variação do <i>Pimune</i> em função do tempo.	29
6	O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 910. No canto superior, gráfico da variação do <i>Pimune</i> em função do tempo.	30
7	O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 760. No canto superior, gráfico da variação do <i>Pimune</i> em função do tempo.	30
8	O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 457. No canto superior, gráfico da variação do <i>Pimune</i> em função do tempo.	31
9	O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 1249. No canto superior, gráfico da variação do <i>Pimune</i> em função do tempo.	31

10	O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 1288. No canto superior, gráfico da variação do <i>Pimune</i> em função do tempo.	32
A.1	Exemplo de tipos de vizinhança, a saber, von Neumann de raio (a) $r = 1$ e (b) $r = 2$, Moore com (c) $r = 1$ e (d) $r = 2$, e (e) arbitrária.	43
A.2	Borda periódica.	44
A.3	Borda reflexiva.	44
A.4	Borda de valores fixos.	45
B.1	AG Básico.	50

Lista de Tabelas

1	Coefficientes de correlação cruzada (r) com diferentes atrasos temporais (d).	21
2	Caracterização da série temporal do paciente 1249.	22
3	Caracterização da série temporal do paciente 457.	23
4	Caracterização da série temporal do paciente 760.	23
5	Caracterização da série temporal do paciente 1288.	24
6	Caracterização da série temporal do paciente 1102.	24
7	Caracterização da série temporal do paciente 731.	25
8	Caracterização da série temporal do paciente 910.	25
9	Caracterização da série temporal do paciente 463.	26
10	Valores dos parâmetros utilizados no modelo de autômatos celulares.	33
11	Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 731.	34
12	Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 463.	34
13	Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 760.	35
14	Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 1102.	35
15	Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 910.	36
16	Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 457.	36
17	Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 1249.	37
18	Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 1288.	37

19	Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 1288.	38
20	Cálculo da concordância entre os resultados experimentais e simulações. . .	38

1 Introdução

A malária é uma doença infecciosa aguda ou crônica causada pelo protozoário unicelular do gênero *Plasmodium*, transmitido pela picada do mosquito *Anapholes*. Essa doença parasítica se impôs como a principal infecção endêmica do mundo, sendo responsável por mais de 480 milhões de casos por ano, ocasionando mais de 2,3 milhões de mortes anuais. Sua distribuição geográfica atinge principalmente as regiões equatoriais de clima quente e úmido já que as chuvas propiciam o aumento da densidade dos mosquitos. Também está presente nas regiões tropicais e subtropicais do planeta e principalmente na África Sahariana [1].

Esse protozoário tem um ciclo de vida complexo (Figura 1) que requer um hospedeiro humano (onde ocorre reprodução por divisão celular) e um hospedeiro inseto (onde ocorre reprodução sexuada). O ciclo parasitário tem início quando o mosquito infectado pica uma pessoa não infectada, inoculando, na circulação da mesma, os esporozoítas. Estes alcançam o fígado e mudam de fase após invadir as células do parênquima hepático, tornando-se esquizontes e da divisão dos seus núcleos nascem os merozoítos que são lançados na corrente sanguínea dando início a fase eritrocítica. Um esporozoíta multiplica-se formando aproximadamente 20.000 merozoítas, que são liberados na circulação depois de 1 ou 2 semanas. Nos eritrócitos os merozoítos se transformam em esquizontes e iniciam a fase de reprodução assexuada, de modo a gerar novos merozoítos que, por sua vez, penetram em novos eritrócitos. Cada merozoíta invade uma célula vermelha do sangue e produz entre 8 e 32 merozoítas, que são liberados no sangue em ciclos variáveis (de 24 a 72 horas) de acordo com a espécie envolvida. Depois de alguns ciclos eritrocíticos (3 ou 4), alguns merozoítos se diferenciam em formas sexuadas chamadas de gametócitos [2]. Esta decisão deve ser influenciada pela ação do sistema imune, já que a forma sexuada do plasmódio é destituída de ação patogênica.

Estudos mostram que a redução da parasitemia na forma eritrocitária do parasita exerce atividade supressora sobre os gametócitos, isto porque os gametócitos são formas de resistência do parasito que se originam quando as condições ambientais são inadequadas (respostas imunes eficientes) para a continuação do ciclo. A constatação de que gametócitos podem persistir por dias ou semana depois que a forma assexuada for eliminada é interpretada como invisibilidade da forma sexuada [2, 3].

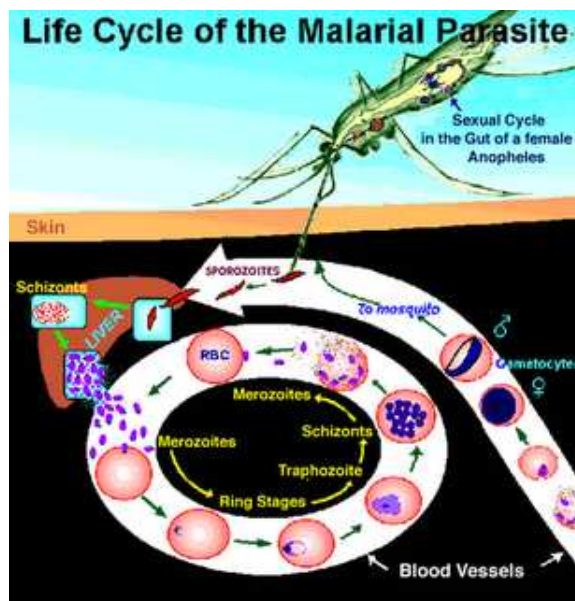


Figura 1: Esquema do ciclo de vida do parasita da malária.

Para entender a transformação da forma assexuada para sexuada há necessidade de analisar as respostas do sistema imunitário induzido pelo plasmódio, já que são elas que determinam a evolução para infecção ou doença, e proteção ou não. Sabe-se que o plasmódio induz diferentes mecanismos efetores, porém, a eficiência desses mecanismos depende do parasita em questão e do estágio de infecção, isto porque, esse protozoário apresenta características como:

- maior variedade e quantidade de antígenos quando comparados com as bactérias, fungos, etc;
- podem modificar seus antígenos de superfície num processo conhecido como variação antigênica;
- podem expressar determinados antígenos apenas em um determinado estágio de seu desenvolvimento originando uma resposta estágio específico;
- podem se ligar a certos receptores superficiais do hospedeiro que não são afetados pelas respostas imunológicas como a superfície do eritrócito.

Além disso, o parasita desenvolve métodos de resistência à explosão oxidativa e métodos que levam a imunossupressão. No caso da imunossupressão, o parasita acumula o

pigmento hemozoína (produto de degradação da hemoglobina) nos macrófagos, que interfere nas muitas funções dessa célula. Ele também libera grande quantidade de antígenos solúveis, que prejudicam a resposta do hospedeiro num processo denominado de distração imune. Assim, os antígenos solúveis provavelmente diluem os anticorpos circulantes, proporcionando uma cortina de fumaça que impede que o anticorpo chegue ao corpo do parasita [4].

O entendimento desses mecanismos de escape do plasmodium ao sistema imunitário permite o desenvolvimento de novas drogas e vacinas anti-maláricas.

Neste trabalho desenvolveu-se um modelo matemático empregando o formalismo de autômatos celulares para análise da dinâmica do ciclo eritrocitário da Malária. O principal objetivo do modelo é: reproduzir a parasitemia de pacientes primo-infectados pelo *P.falciparum* e comparar os resultados de simulações com resultados experimentais. Os principais artigos estudados foram: *On the study of the dynamic aspects of parasitemia in the blood cycle of malaria; Plasmodium falciparum parasitaemia described by new mathematical model; Modelling the Transition of Asexual Blood Stages of Plasmodium falciparum to Gametocytes*. Na seção 3 descreve-se o modelo matemático proposto e a caracterização das séries temporais de parasitemia simuladas e reais. Seção 4 resume os resultados obtidos na seção anterior, os quais são confrontados com resultados experimentais. Faz-se então uma discussão matemática e uma interpretação biológica destes resultados. Na seção 5 tem-se as principais conclusões do projeto. Finalmente, nos apêndices A e B apresenta-se o formalismo de autômatos celulares e algoritmo genético, respectivamente.

A aluna Caroline Z. Santos realizou estágio no Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências da UNESP/Botucatu de Julho de 2007 à Dezembro de 2009, com a Profa. Dra Claudia P. Ferreira, no tema de modelagem matemática. Durante o estágio a aluna se familiarizou com o ambiente Linux, aprimorando seus conhecimentos em Linguagem de Programação C, processador de texto latex e outros pacotes do Linux, como por exemplo, os pacotes gráficos xmgrace e gnuplot. Foi bolsista bolsista do PIBIC/CNPq-Iniciação Científica- no período de Janeiro de 2008 à Julho de 2008 (sob responsabilidade do Prof. Dr. Hyun Mo Yang do IMECC/UNICAMP) e bolsista da FAPESP de Janeiro de 2009 à Dezembro de 2009 sob responsabilidade da Profa Dra

Claudia Pio Ferreira. Resultados parciais do trabalho foram apresentados em congressos, como o Congresso interno de iniciação científica da unicamp - em 2008 (Campinas - SP), CONFIAM- Congresso de física aplicada a medicina - em 2009 (Botucatu - SP), Workshop da Pós - Graduação "ciência, mercado e sociedade - em 2009 (Botucatu - SP) e Encontro regional de matemática aplicada e computacional (Petrópolis - RJ).

2 Objetivos

Nesse trabalho pretende-se reproduzir a parasitemia de pacientes primo-infectados com o protozoário da malária utilizando o formalismo de autômatos celulares. Os dados das simulações serão comparados com dados experimentais. Com isso, os diferentes padrões observados na séries temporais de parasitemia assexuada serão explicados por diferentes eficiência da resposta imune de cada indivíduo.

3 Metodologia

A apresentação da metodologia será dividida em duas partes: na primeira faremos a caracterização/descrição das séries temporais de pacientes primo-infectados pelo parasita da malária *P. falciparum* e na segunda apresentaremos o modelo de autômatos utilizado para reproduzir as séries experimentais.

3.1 Caracterização das séries temporais

Para fazer a caracterização selecionamos 8 pacientes dentro de um grupo de 334 casos coletados (adultos afro-americanos) do USPHS (United States Public Health Service), quando a terapia da malária era recomendada para tratamento da neurosífilis. Foram realizados exame microscópico do sangue quase diariamente, sendo que em princípio, 0.1 ml de sangue foi examinado, com exceção de casos com elevada densidade que tiveram um maior volume examinado. A detecção limiar foi cerca de 10 PRBC/ml [5]. Desses exames duas classes de parasitas nas células sanguíneas vermelhas (PRBC) foram contadas separadamente: parasitas assexuadas (incluindo gametócitos imaturos com menos de um dia de idade) e gametócitos (gametócitos maduros com sexo desconhecido).

Os pacientes selecionados não receberam nenhum tipo de tratamento para malária e os dados experimentais estavam completos ou semi-completos (faltando poucos dados relacionados a medida diária da parasitemia, sendo essas falhas não consecutivas). Para a análise da série temporal, foi feita uma interpolação log-linear nos dados incompletos [6]. Destes 8 pacientes, alguns foram inoculados com esporozoítas e outros por sangue infectado.

Esses dados foram plotados e de maneira a quantificar as diferenças e similaridades entre a parasitemia dos pacientes, definiu-se 11 parâmetros para caracterização das séries temporais da parasitemia. São eles:

1. **(Incl.inicial)** - inclinação inicial: coeficiente angular da regressão linear obtida utilizando todos os dados de $\log(\text{parasitemia} + 1)$ desde o primeiro ponto com inclinação positiva na série temporal até o primeiro máximo local;
2. **(N.maxs)** - número de máximos locais: a definição de máximo é dada por: $\log(\text{parasitemia} + 1)$ no tempo t é um máximo se é maior que $\log(\text{parasitemia} + 1)$ no tempo $t - 3, t - 2, t - 1$ e maior ou igual a $\log(\text{parasitemia} + 1)$ no tempo $t + 1, t + 2, t + 3$;
3. **(Log.max)** - valor do $\log(\text{parasitemia} + 1)$ no máximo global;
4. **(Incl.max)** - inclinação dos máximos locais: coeficiente angular da regressão linear feita sobre os dados de $\log(\text{parasitemia} + 1)$ de todos os máximos locais;
5. **(Mg)** - média geométrica do intervalo entre máximos locais consecutivos;
6. **(Dp)** - desvio padrão do log dos intervalos entre máximos locais consecutivos;
7. **(+/1)** e **(+/2)**: respectivamente, proporção de observações positivas na primeira metade e na segunda metade do intervalo entre o primeiro e o último dia positivo (parasitemia maior ou igual a 10);
8. **(T.serie)** - tamanho da séries: diferença entre o último e primeiro dia positivo da série temporal (com parasitemia maior que 10);
9. **(r)** - coeficiente de correlação definido por:

$$r = \frac{\sigma_{xy}}{\sigma_x \sigma_y}, \quad \sigma_x = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}, \quad \sigma_y = \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_{i+d} - \bar{y})^2},$$

$$\sigma_{xy} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_{i+d} - \bar{y}), \quad \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i, \quad \bar{y} = \frac{1}{n-d} \sum_{i=d}^n y_i.$$

onde x_i é a parasitemia assexuada no tempo i ($i=1,2,3 \dots n$), y_i é a parasitemia sexuada do tempo i , d é o atraso temporal e n é o número total de dias de parasitemia.

10. **(A)** - área abaixo da curva dividida pela soma total da parasitemia: a área foi calculada pela regra do trapézio dada por:

$$A = \frac{h[p_0 + 2(p_1 + p_2 + \dots) + p_n]}{2}, \quad (1)$$

onde p é a parasitemia e h é o intervalo entre dois dias consecutivos de análise de parasitemia.

11. **(R)** rugosidade:

$$rg = p_i, \quad rg^1 = \frac{p_{i-1} + p_i + p_{i+1}}{3}, \quad R = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n-1} (rg^1 - rg)^2}{n-2}}. \quad (2)$$

onde p_i é a parasitemia no dia i .

3.2 Autômatos Celulares

Os autômatos celulares (ver apêndice A) são modelos matemáticos simples compostos por um grande número de elementos idênticos que interagem entre si através de regras bem determinadas. Estes componentes são arrançados numa rede (regular ou não), e associa-se a cada sítio da rede um autômato, o qual é representado por uma variável discreta que pode assumir um conjunto finito de valores [8, 9].

O modelo de autômatos celulares proposto simula a dinâmica do ciclo eritrocitário da malária, e mostra a evolução temporal da parasitemia tanto assexuada. Nesse trabalho é um modelo bidimensional, de três estados (célula saudável, célula infectada, célula morta), com atualização paralela, condição de contorno periódica, vizinhança de Moore de raio 2, onde cada passo de tempo t corresponde a um dia de parasitemia e as regras de transição entre os estados são probabilísticas.

3.2.1 Parâmetros do Modelo

Temos nove parâmetros, todos inspirados em dados biológicos, sendo que 2 são mantidos constantes $pmort$, $prepl$ e os demais são ajustados de maneira a reproduzir os dados experimentais. São eles:

- $L \in [100, 450]$: tamanho da rede utilizada nas simulações. Os dados de parasitemia dos pacientes apresentam valores máximos entre 10^4 a 10^5 ;
- $bg \in [10^{-4}, 10^{-2}]$: proporção inicial de células infectadas na rede. Inspirado nos artigos de Mason onde assume-se que 1 a 25 esporozoítos são inoculados após picada de um mosquito infectado e, cada um gera um esquizonte o qual produz de 20000 a 40000 merozoítos os quais são liberados no sangue após a fase hepática da doença;
- $t_{prim} \in [6, 14]$: tempo que o sistema imune leva para responder à infecção. Simula o tempo que o sistema imune (SI) leva para montar uma resposta imunológica efetiva para a doença;
- $NMER \in [8, 32]$: número de merozoítos liberados após a eclosão da célula infectada. O valor depende do tipo de *Plasmodium* considerado, para o *P. Falciparum* é de 8 a 32, em média de 12 a 16;
- $tecl \in [1, 2]$: tempo de incubação do parasita. O valor depende do tipo de *Plasmodium* considerado, para o *P. Falciparum* é de 1 a 2 dias;
- P_{immune} : efetividade da resposta imunológica para a malária. Ajustado de acordo com os dados experimentais;
- $p_{infec} \in [10^{-5}, 10^{-3}]$: entrada no sistema de células infectadas vindas de outros lugares. Simula o processo de difusão das células;
- p_{mort} : inverso do tempo de vida de uma célula saudável. A vida média das hemácias é de 100 a 120 dias na corrente sanguínea, após este período são removidas principalmente pelo órgão baço. Mantido fixo em 0,008;
- p_{repl} : reposição do sistema hematopoiético. Mantido fixo em 0,95.

3.2.2 Configuração Inicial

Inicialmente temos bg por cento da rede ocupadas por células infectadas (células vermelhas parasitadas) distribuídas aleatoriamente na rede e $1 - bg$ ocupadas por células saudáveis (células vermelhas não parasitadas). Esta configuração simula a liberação de merozoítas na corrente sanguínea após a fase pré eritrocitária. Células infectadas recebem

um contador $eclode = 1$ que registra o número de dias que a células está infectada (simula o ciclo do merozoíta no interior da hemácea). Em relação a vizinhança de cada célula, utilizou-se a de Moore de raio 2.

3.2.3 Regras de Transição

A cada passo de tempo, a atualização dos sistema acontece da seguinte forma: primeiro, sorteia-se aleatoriamente o valor de $ePasso$ dentro do intervalo $eclode = [1, 2]$. Depois, aplica-se as seguintes regras de transição para cada célula:

a. *sítio ocupado por célula saudável*: Célula saudável tem probabilidade igual a $pmort$ de virar célula morta. Assim, sorteia-se um número aleatório entre 0 e 1. Se o número sorteado for menor que $pmort$ então a células saudável vira célula morta, senão segue como célula saudável;

b. *sítio ocupado por célula infectada*:

Se $eclode = ePasso$ a célula infectada rompe, passa a ser células morta, e guarda-se num vetor a posição da célula infectada para que no final do laço ocorra a infecção das células saudáveis vizinhas a esta célula infectada que eclodiu. Senão se $eclode \neq ePasso$ temos que verificar se o sistema imunológico já teve tempo de detectar a infecção. Essa condição é dada pelo teste $t < tprim$. Neste caso temos duas possibilidade:

1. Se o resultado do teste for verdadeiro, ainda não temos a atuação do sistema imunológico. A única possibilidade então é a morte natural. Sorteia-se um número aleatório xe para comparar com $pmort$. Se $xe < pmort$ a célula morre, se não permanece infectada e incrementa-se $eclode = eclode + 1$.
2. Se o resultado do teste for falso, temos que considerar a ação dos sistema imunológico. Neste caso, sorteia-se um número aleatório, xe para comparar com a probabilidade de morrer devido a ação do sistema imune. Assim, se $xe < Pimune$ ou $xe < pmort$ a célula morre, se não, continua infectada e incrementa-se $eclode = eclode + 1$.

A cada passo de tempo, o valor de $Pimune$ é calculado tomando por base o $\log(\text{parasitemia} + 1)$, pois quanto maior o número de células infectadas maior é

a ação do sistema imune (se $t < 6$ temos que $P_{imune} = 0$). O valor de P_{imune} que age sobre a célula infectada a cada instante é dado pela média aritmética dos últimos seis valores de P_{imune} .

c. *sítio ocupado por uma célula morta:*

Sorteia-se um número aleatório xe para comparar com $prepl$. Caso $xe < prepl$, outro número aleatório xe é sorteado para decidirmos se a nova célula será saudável ou infectada. Se $xe < pinf$ a célula nova é do tipo infectado e $eclode = 1$, senão a célula nova é do tipo saudável. Se a primeira condição ($xe < prepl$) não for satisfeita a célula segue no estado morta.

Esta regra simula a reposição de células feita pelo sistema hematopoiético. A contagem é feita sobre o número de células mortas. Se há muitas células mortas então a taxa de reposição é alta senão a taxa é baixa. Ela também simula o processo de difusão das células (fluxo sanguíneo).

Uma informação importante é que para cada célula infectada que eclodiu, sortea-se o número de merozoítos liberados, $NMER$, que tem seu valor escolhido por um gerador de número aleatório que segue uma distribuição gaussiana com média de 8 e desvio padrão de 8. Neste instante ocorre a infecção das células saudáveis na vizinhança de células infectadas que romperam. Simula-se assim um processo de infecção local. A célula que será infectada é escolhida aleatoriamente dentro da vizinhança de Moore de raio 2. Observe, que nem todo merozoíto liberado tem sucesso no processo de infecção (por exemplo, se $NMER >$ número de células saudáveis na vizinhança da células infectada), fato este que é observado biologicamente.

4 Resultados e Discussões

4.1 Caracterização das séries temporais

A Figura 2 mostra a evolução temporal da parasitemia assexuada e sexuada de oito pacientes que foram selecionados para estudo.

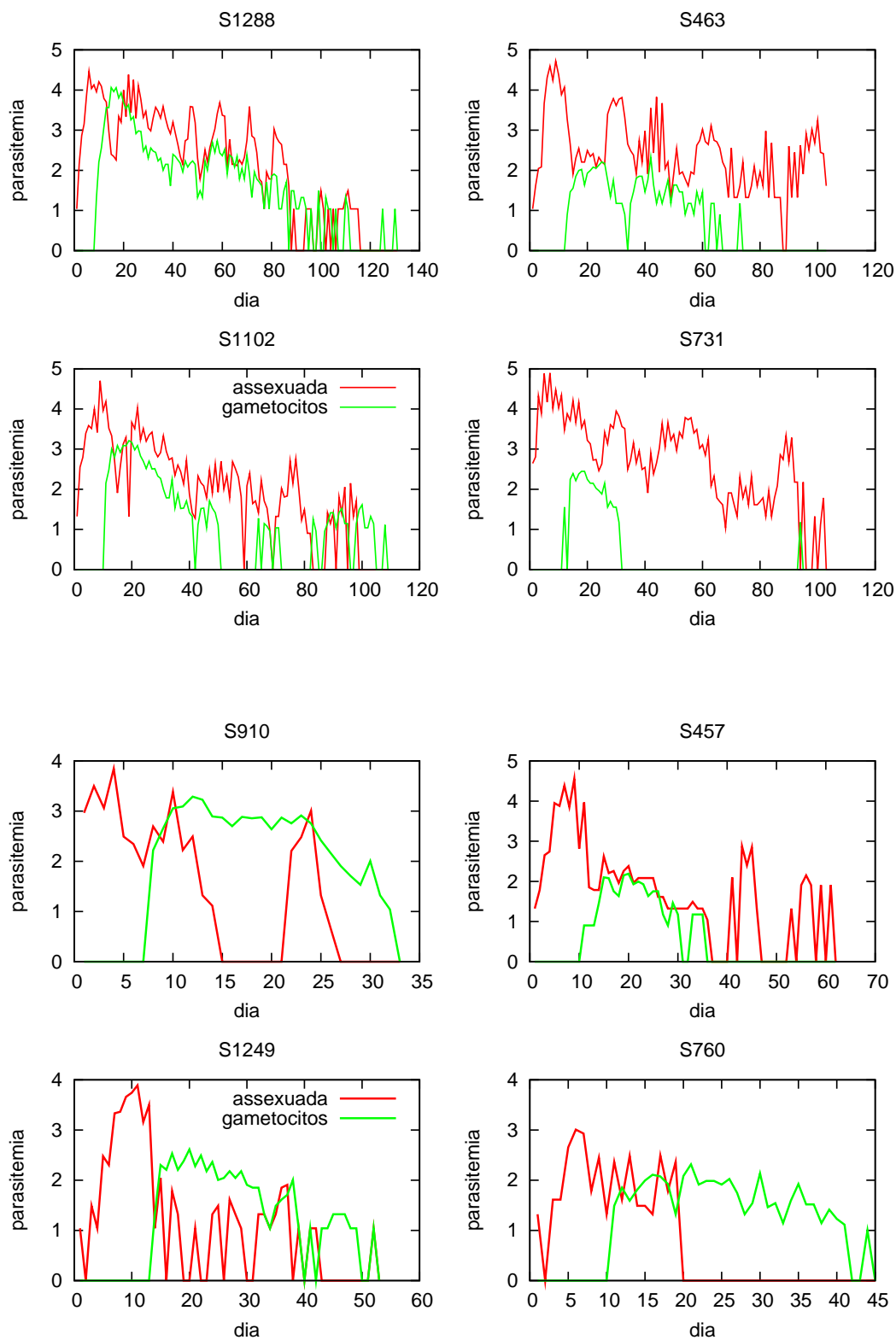


Figura 2: Parasitemia da fase assexuada e sexuada (gametócitos) em função do tempo.

Observe que a parasitemia é caracterizada por períodos de duração variados, sendo o aparecimento do primeiro máximo seguido por um número variado de máximos em intervalos irregulares. Além disso, a análise dos gráficos mostram ondas de parasitemia assexuada seguidas por ondas de gametócitos em que as últimas estão deslocadas por alguns dias e têm menores amplitudes, sugerindo uma correlação entre essas duas formas.

Percebe-se também que na maioria dos pacientes, o tempo de série, T_s , da forma assexuada é maior que da forma sexuada, sendo que o tempo de série da forma sexuada surge após o primeiro máximo local da forma assexuada. Isso pode ser um argumento positivo para definir que a forma sexuada é uma forma de resistência do parasita ao sistema imune, logo quando a densidade de parasita da forma assexuada é grande o sistema imune age forçando a gametogênese.

A Tabela 1 mostra os coeficientes de correlação cruzada com atrasos temporais de 0 a 12 dos pacientes selecionados anteriormente:

Tabela 1: Coeficientes de correlação cruzada (r) com diferentes atrasos temporais (d).

(d) Paciente.	731	463	1102	1288	760	457	910	1249
0	0.293	0.102	0.314	0.646	0.325	0.194	-0.281	-0.381
1	0.323	0.076	0.352	0.648	-0.262	0.202	-0.256	-0.366
2	0.307	0.090	0.383	0.675	-0.171	0.253	-0.244	-0.198
3	0.347	0.149	0.395	0.712	-0.075	0.298	-0.234	-0.158
4	0.348	0.228	0.427	0.726	0.042	0.385	-0.138	-0.0189
5	0.407	0.303	0.455	0.756	0.176	0.447	-0.039	0.0586
6	0.406	0.387	0.522	0.770	0.292	0.521	0.130	0.153
7	0.481	0.468	0.450	0.819	0.417	0.578	0.273	0.277
8	0.505	0.552	0.504	0.80	0.497	0.652	0.296	0.365
9	0.588	0.581	0.521	0.785	0.496	0.688	0.271	0.479
10	0.563	0.596	0.571	0.795	0.528	0.716	0.442	0.555
11	0.606	0.571	0.538	0.749	0.607	0.708	0.620	0.577
12	0.589	0.587	0.524	0.714	0.560	0.682	0.818	0.518
13	0.552	0.563	0.514	0.689	0.565	0.661	0.853	0.458

A análise da tabela 1 é feita da seguinte forma: Valores de $r \geq |0.70|$ indicam uma forte correlação, $|0.30| \leq r < |0.7|$ indicam correlação moderada e $0 \leq r < |0.30|$ correlação fraca.

O maior coeficiente de correlação foi o do paciente 1288 ($r = 0.819$) encontrado no atraso temporal sete. Porém analisando o conjunto de valores encontrados em cada d os melhores resultados foram encontrados entre os atrasos temporais dez e doze, em que obtivemos duas correlações fortes e seis moderadas. Como quatro dos oitos coeficientes começam a decair após o atraso dez, determinamos como dez o tempo de sequestro estimado para a maturação do gametócito. Após o $d = 13$ todos os coeficientes de correlação tem um decaimento constante.

Outros dados encontrados foram os valores de variáveis estatísticas dos 8 pacientes. Para análise foi acrescentado na tabela os dias que ocorrem os máximos locais (Dias.max). Esses dados foram organizados nas tabelas 2 a 9.

Tabela 2: Caracterização da série temporal do paciente 1249.

paciente S1249		
Caracterização	Forma.sexuada	Forma.assexuada
T.serie	38	51
N.maxs	2	3
Incl.inicial	0.13	0.38
Incl.max	-0.03	-0.08
Mg	4.24	5.43
Dp	0.63	0.38
+/1	5	18
+/2	29	13
Dias.max/Log.max	20/2.61, 38/2.00	11/3.89, 27/1.61, 37/1.91
Area	0.98	0.98
Rugosidade	0.27	0.54

Tabela 3: Caracterização da série temporal do paciente 457.

paciente S457		
Caracterização	Forma.sexuada	forma.assexuada
T.serie	21	60
N.maxs	1	6
Incl.inicial	0.12	0.40
Incl.max	-	-0.03
Mg	20	6.08
Dp	0	0.23
+/1	0	29
+/2	19	17
Dias.max/Log.max	20/2.19	9/4.56, 15/2.64, 20/2.38, 33/1.49, 43/2.88, 56/2.15
Area	0.96	0.98
Rugosidade	0.22	0.58

Tabela 4: Caracterização da série temporal do paciente 760.

paciente S760		
Caracterização	Forma.sexuada	Forma.assexuada
T.serie	30	18
N.maxs	5	2
Incl.inicial	0.14	0.47
Incl.max	-0.012	-0.07
Mg	3.47	2.65
Dp	0.14	0.42
+/1	4	7
+/2	26	10
Dias.max/Log.max	16/2.11, 21/2.32, 26/2.03, 30/2.14, 35/1.92	6/3.01, 13/2.48
Area	0.98	0.95
Rugosidade	0.19	0.53

Tabela 5: Caracterização da série temporal do paciente 1288.

paciente S1288		
Caracterização	Forma.sexuada	Forma.assexuada
T.serie	121	114
N.maxs	9	10
Incl.inicial	0.20	0.65
Incl.max	-0.03	-0.03
Mg	9.51	8.61
Dp	0.23	0.20
+/1	51	56
+/2	43	48
Dias.max/Log.max	15/4.06, 40/2.40, 58/2.73, 70/2.38, 81/1.91, 86/1.71, 99/1.49, 110/1.32, 125/1.04	6/4.47, 10/4.20, 22/4.38, 36/3.59, 47/3.59, 59/3.68, 71/3.59, 81/3.03, 100/1.49, 111/1.49
Area	0.99	1.00
Rugosidade	0.30	0.31

Tabela 6: Caracterização da série temporal do paciente 1102.

paciente S1102		
Caracterização	Forma.sexuada	Forma.assexuada
T.serie	97	97
N.maxs	7	10
Incl.inicial	0.23	0.31
Incl.max	-0.02	-0.03
Mg	8.90	5.67
Dp	0.22	0.21
+/1	36	47
+/2	24	38
Dias.max/Log.max	19/3.21, 34/2.25, 47/1.71, 64/1.28, 83/1.26, 93/1.52, 100/1.61	9/4.70, 22/4.03, 31/3.33, 39/2.72, 43/2.33, 51/2.70, 55/2.68, 61/2.40, 65/2.23, 77/2.76
Area	0.99	0.99
Rugosidade	0.26	0.45

Tabela 7: Caracterização da série temporal do paciente 731.

paciente S731		
Caracterização	Forma.sexuada	Forma.assexuada
T.serie	82	101
N.maxs	1	9
Incl.inicial	0.50	0.36
Incl.max	-	-0.03
Mg	26	7.24
Dp	0	0.23
+/1	18	49
+/2	1	47
Dias.max/Log.max	26/2.15	7/4.89, 15/4.21, 30/3.95, 48/3.66, 54/3.78, 62/3.2, 73/2.30, 77/2.32, 89/3.33
Area	0.98	0.99
Rugosidade	0.21	0.40

Tabela 8: Caracterização da série temporal do paciente 910.

paciente S910		
Caracterização	Forma.sexuada	Forma.assexuada
T.serie	24	24
N.maxs	2	2
Incl.inicial	0.26	0.22
Incl.max	-0.03	-0.077
Mg	3.31	2.45
Dp	0.52	0.39
+/1	4	11
+/2	19	6
D.max/Log.max	12/3.29, 23/2.91	4/3.85, 10/3.38
Area	0.97	0.95
Rugosidade	0.12	0.43

Tabela 9: Caracterização da série temporal do paciente 463.

paciente S463		
Caracterização	Forma.sexuada	Forma.assexuada
T.serie	59	102
N.maxs	4	11
Incl.inicial	0.11	0.50
Incl.max	-0.05	0.02
Mg	5.17	6.47
Dp	0.31	0.25
+/1	15	50
+/2	30	50
Dias.max/Log.max	18/2.06, 25/2.21, 45/2.33, 48/1.76	9/4.72, 32/3.81, 44/3.83, 51/2.55, 63/3.11, 70/2.56, 74/2.21, 78/2.10, 82/2.98, 90/2.60, 100/3.24
Area	0.98	0.99
Rugosidade	0.260	0.46

Nesse trabalho selecionamos essas 11 variáveis para fazer uma comparação quantitativa dos resultados das simulações com os experimentais, sendo que nove dessas variáveis foram utilizadas no artigo de Molineaux et al [6].

A análise do tempo de série, nos mostra que existe grupos de pacientes com série temporal curta e outros com série temporal longa. Isso é um dado importante pois define a efetividade do sistema imune no controle da infecção. Logo, a efetividade do sistema imune foi considerada como uma variável para o nosso modelo de autômatos, ou seja, séries longas estão ligadas com a baixa eficiência do sistema imune na eliminação da célula parasitada e demora na geração de resposta imunológica específica (pacientes 1288, 731, 1102 e 463). Por outro lado, séries curtas estão relacionadas a resposta imunológica rápida e eficiente (pacientes 910, 760 e 1249). O paciente 457 ficou como paciente intermediário.

A análise da variável número de máximos e Dias.max/Log.max enfatiza o que foi discutido anteriormente sobre a Figura 2. O número de máximos da forma assexuada varia de 2 a 3 para pacientes com alta eficiência do sistema imune e de 9 a 11 para pacientes com baixa eficiência do sistema imune. Já para forma sexuada varia de 1 a 5 para pacientes com alta efetividade de resposta imunológica e de 1 a 9 para pacientes com baixa efetividade. Em relação aos dias de máximos percebe-se que a forma sexuada surge após 3 a 5 dias do aparecimento do primeiro máximo local da forma assexuada. Uma outra observação é que o Log da parasitemia no primeiro máximo local para pacientes

com alta efetividade é menor que para pacientes com baixa efetividade. No primeiro caso o Log da parasitemia varia de 3.01 a 3.85 e para o segundo caso de 4.47 a 4.89.

A análise da inclinação inicial nos mostra que essa variável parece não depender da efetividade do sistema imune, pois na maioria dos casos o sistema imune não começou agir (a ação do sistema imune tem início de maneira efetiva no sétimo dia de parasitemia). Os resultados da $Incl.inicial$ variaram de 0.22 a 0.65 com média de 0.4 para forma assexuada e de 0.11 a 0.50 com média 0.2 para forma sexuada. Por outro lado, percebe-se que há uma dependência entre a inclinação de máximos e a eficiência do sistema imune, pois pacientes com maior eficiência do sistema imune tem $Incl.max$ que varia de -0.08 a -0.074 com média de -0.077 e pacientes com baixa eficiência tem variação de -0.032 a -0.0215 com média de -0.026.

As variáveis média geométrica e desvio padrão são dependentes do número de máximos, logo elas também são dependentes da efetividade do sistema imune. Pacientes com alta efetividade tem Mg mais baixas que aqueles que tem baixa efetividade, porém tem Dp mais altos.

A análise das variáveis $+/1$ e $+/2$ referentes à forma assexuada nos mostra que na maioria dos pacientes o número de dias com parasitemia maior que 10 na segunda metade do tempo de série é menor que o número de dias com parasitemia maior que 10 na primeira metade da série temporal. Já na forma sexuada isso se inverte.

A análise da área definida pela curva de parasitemia versus tempo, nos mostra que as taxas de transformação da forma assexuada para sexuada variam entre diferentes pacientes e entre diferentes ondas assexuada do mesmo paciente, pois se a taxa de conversão dos parasitas assexuados para gametócitos fosse constante, existiria uma relação linear entre a área sob a curva de gametócitos e a área sob a curva assexuada o que não foi constatada [7].

Em relação a rugosidade, observa-se que os resultados para a forma sexuada são menores que a da assexuada. Os resultados variam para forma assexuada de 0.31 a 0.58 com média de 0.4 e para forma sexuada de 0.12 a 0.3 com média de 0.23. Essa variável não tem relação com sistema imune.

4.2 Autômatos Celulares

As Figuras 3 a 10 mostram os resultados das simulações das séries temporais da parasitemia, as quais foram comparadas com os resultados experimentais de pacientes primo-infectados. No canto superior de cada figura foi graficado a variação do *Pimune* em função do tempo.

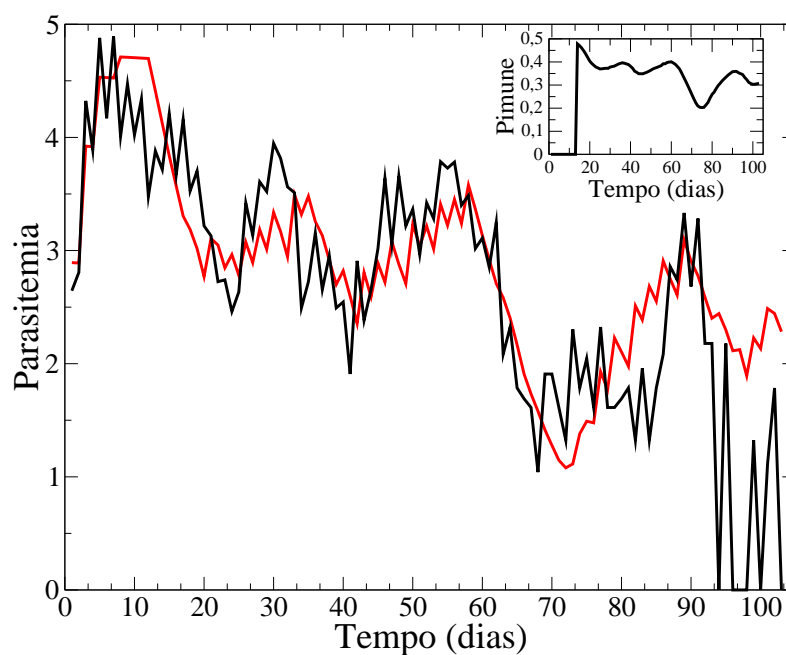


Figura 3: O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 731. No canto superior, gráfico da variação do *Pimune* em função do tempo.

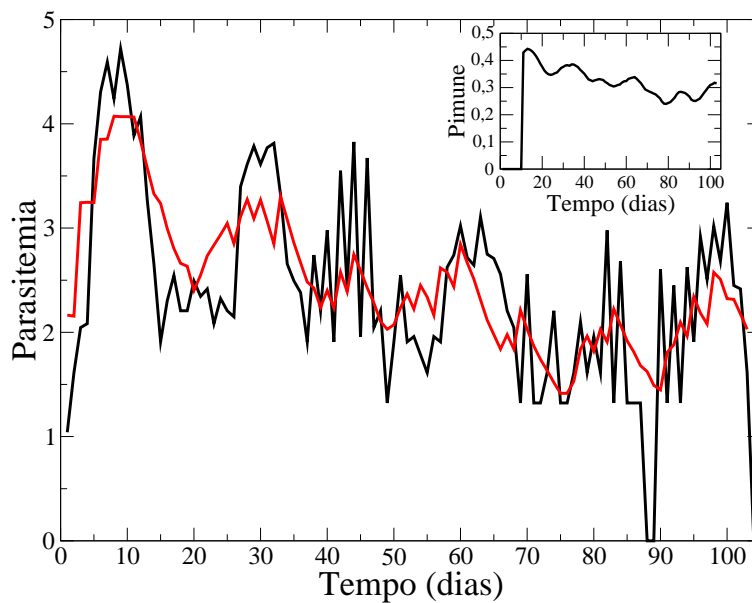


Figura 4: O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 463. No canto superior, gráfico da variação do *Pimune* em função do tempo.

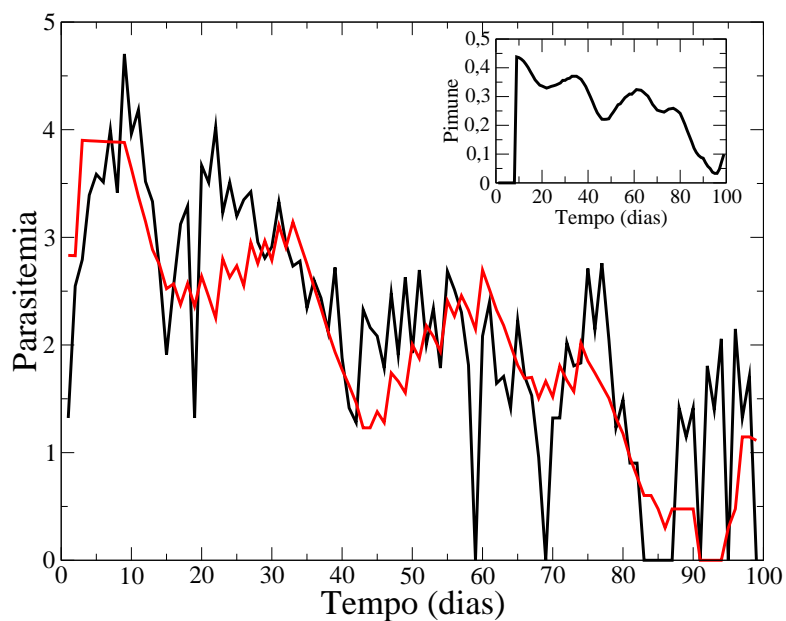


Figura 5: O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 1102. No canto superior, gráfico da variação do *Pimune* em função do tempo.

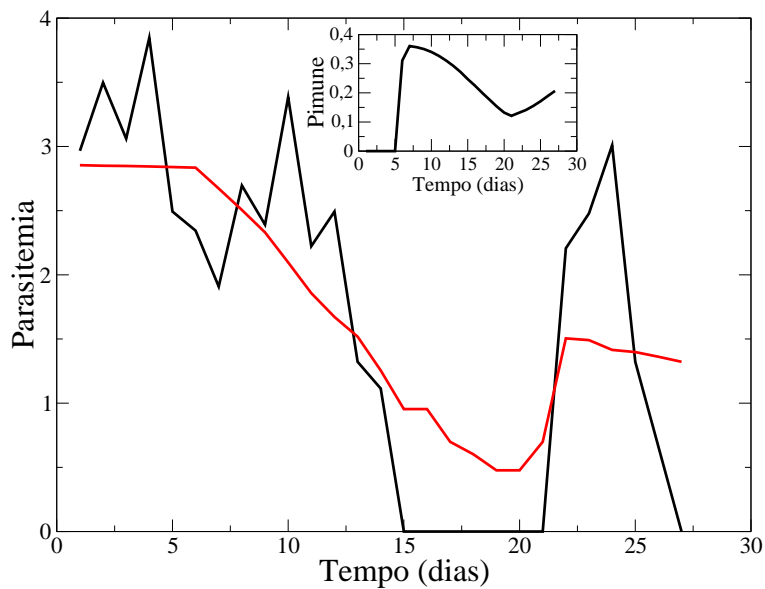


Figura 6: O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 910. No canto superior, gráfico da variação do *Pimune* em função do tempo.

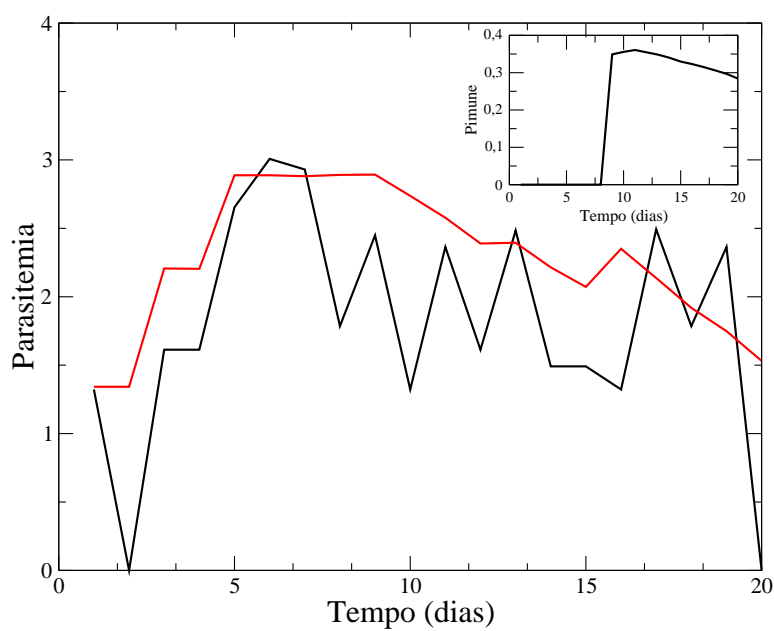


Figura 7: O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 760. No canto superior, gráfico da variação do *Pimune* em função do tempo.

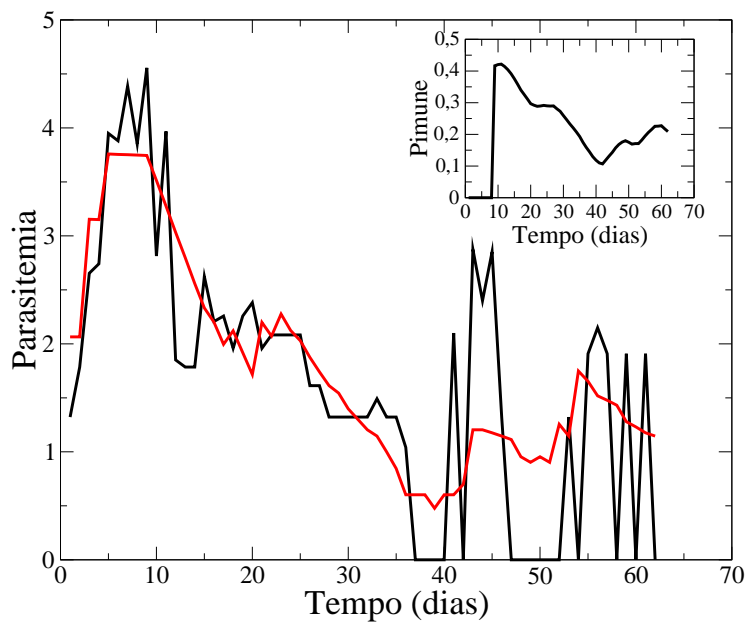


Figura 8: O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 457. No canto superior, gráfico da variação do *Pimune* em função do tempo.

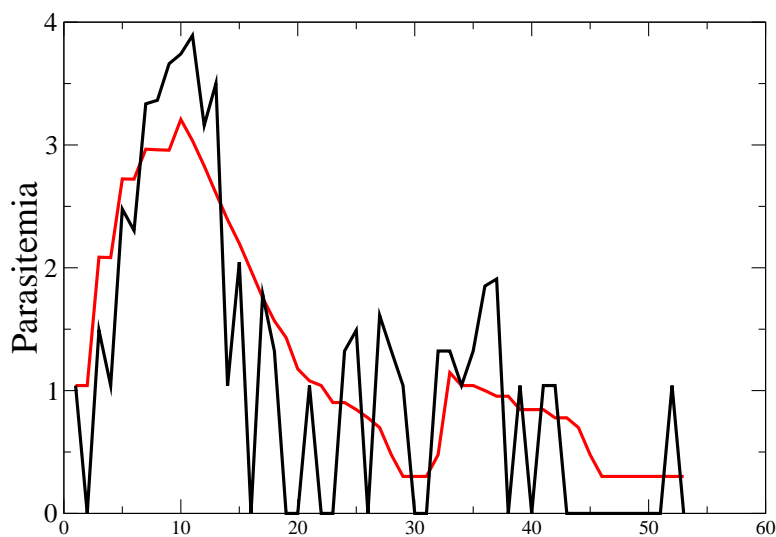


Figura 9: O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 1249. No canto superior, gráfico da variação do *Pimune* em função do tempo.

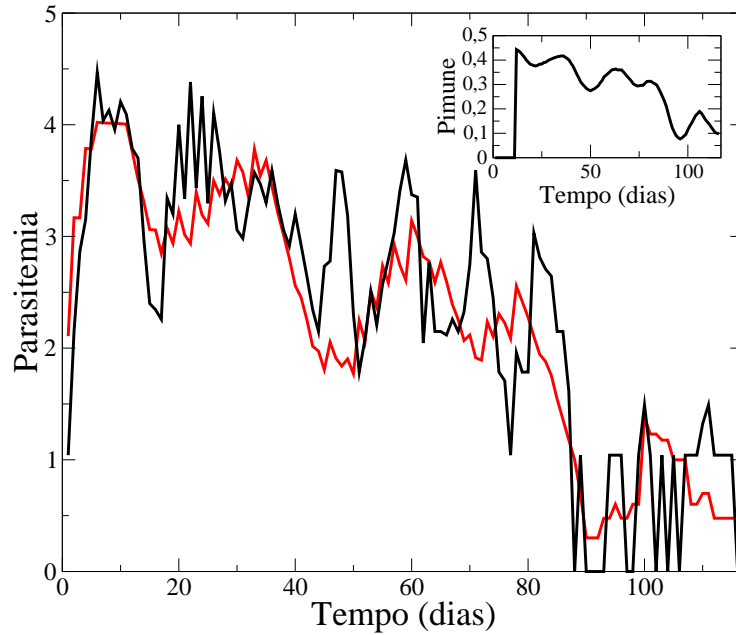


Figura 10: O gráfico em vermelho corresponde ao resultado de simulação da parasitemia em função do tempo da forma assexuada e em preto a série experimental do paciente 1288. No canto superior, gráfico da variação do *Pimune* em função do tempo.

A tabela 10 mostra os parâmetros utilizados nas simulações com seus respectivos erro de predição (E) e índice de concordância (d).

O erro de predição (E) para cada simulação foi calculado pela fórmula:

$$E = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (s_i - p_i)^2}{n}}$$

onde s_i é o valor da parasitemia assexuada encontrado na simulação no dia i e p_i o valor experimental.

Para avaliar a exatidão dos valores estimados em relação aos observados foi utilizado o índice de concordância de Willmott dado por:

$$d = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (s_i - p_i)^2}{\sum_{i=1}^n (|s_i - P| + |p_i - P|)^2}$$

onde P é a média da parasitemia experimental. Valores mais próximos de 1 sugerem uma maior concordância entre os dados experimentais e os dados das simulações.

Tabela 10: Valores dos parâmetros utilizados no modelo de autômatos celulares.

paciente	L	tprim	pinfec	bg	E	d
457	284	9	0.000062	0.001569	0.75	0.87
463	285	11	0.000978	0.00159	0.62	0.83
731	425	12	0.00045	0.0047	0.72	0.85
760	430	9	0.000058	0.000149	0.69	0.7
910	273	6	0.000099	0.009691	0.74	0.87
1102	342	9	0.000092	0.006076	0.73	0.86
1249	310	9	0.000026	0.000197	0.71	0.84
1288	347	12	0.000524	0.001082	0.63	0.92

Os parâmetros acima foram encontrados por um algoritmo genético. Não houve tempo de fazermos uma análise criteriosa da eficiência do algoritmo genético proposto para a obtenção do conjunto de parâmetros relativos ao modelo de autômatos. Porém, resultados preliminares mostraram que as soluções obtidas são robustas.

Percebe-se que o parâmetro *tprim* para pacientes com maior efetividade do sistema imune varia de 6 a 9, já os com baixa efetividade varia de 9 a 12, ou seja, para os últimos o sistema imune demora mais para agir. Além disso, quanto mais demorada sua ação maior é a entrada no sistema de células infectadas vindas de outros lugares (*pinfec*). Os resultados obtidos pelo índice de Willmott mostram uma boa concordância em todos os casos, sendo que a maior concordância foi do paciente 1288 ($d = 0.92$) e a menor do paciente 760 ($d = 0.7$).

Observa-se pela Figuras 3 a 10 que o principal parâmetro que dá a oscilação para o gráfico de parasitemia versus tempo é o *Pimune*. Percebe-se que após um pico de *Pimune* temos um decaimento da parasitemia e que quando mais constante o *Pimune* menos oscilações tem a parasitemia. Pacientes com alta efetividade na eliminação da parasitemia tem menor quantidade de picos do *Pimune*.

As tabelas de 11 a 19 fazem uma comparação quantitativa dos resultados das simulações e os experimentais. Calculou-se a média e desvio padrão (dp) de 20 simulações e a melhor simulação foi selecionada para fazer uma comparação mais detalhada.

Tabela 11: Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 731.

Paciente S731				
Caracterização	Melhor Simulação	Experimental	Média	dp
T.serie	102	101	101.25	2.12
N.maxs	5	9	5.8	1.29
Incl.inicial	0.27	0.36	0.129	0.16
Incl.max	-0.018	-0.025	-0.011	0.015
Mg	10.11	7.24	8.65	1.44
Dp	0.34	0.23	0.31	0.062
+/1	50	49	49.5	1.12
+/2	52	47	50.7	2.51
Area	0.991	0.992	0.991	0.001
Rugosidade	0.14	0.4	0.124	0.018

Tabela 12: Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 463.

Paciente S463				
Caracterização	Melhor Simulação	Experimental	Média	dp
T.serie	102	102	102.85	0.92
N.maxs	8	11	6.1	1.04
Incl.inicial	0.282	0.498	0.17	0.15
Incl.max	-0.018	-0.0215	-0.009	0.011
Mg	8.71	6.469	8.88	0.95
Dp	0.23	0.25	0.29	0.066
+/1	50	50	49.95	0.22
+/2	52	50	52.09	0.44
Area	0.992	0.995	0.992	0.011
Rugosidade	0.11	0.46	0.13	0.012

Tabela 13: Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 760.

Paciente S760				
Caracterização	Melhor Simulação	Experimental	Média	dp
T.serie	19	18	18.30	2.00
N.maxs	1	2	0.5	0.5
Incl.inicial	0.21	0.47	0.107	0.142
Incl.max	-	-0.074	-0.0025	0.0109
Mg	-	2.65	6.96	5.36
Dp	-	0.42	0.017	0.076
+/1	8	7	7.7	0.95
+/2	11	10	9.85	1.85
Area	0.968	0.949	0.958	0.014
Rugosidade	0.14	0.527	0.13	0.06

Tabela 14: Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 1102.

Paciente S1102				
Caracterização	Melhor Simulação	Experimental	Média	dp
T.serie	98	97	93.09	17.75
N.maxs	4	10	4.2	2.18
Incl.inicial	-0.066	0.311	0.13	0.18
Incl.max	-0.016	-0.032	-0.024	0.0431
Mg	7.84	5.67	6.77	2.61
Dp	0.347	0.208	0.43	0.19
+/1	48	47	36.4	10.25
+/2	34	38	35.5	11.97
Area	0.990	0.992	0.987	0.0035
Rugosidade	0.122	0.45	0.108	0.025

Tabela 15: Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 910.

Paciente S910				
Caracterização	Melhor Simulação	Experimental	Média	dp
T.serie	26	24	22.9	5.4
N.maxs	1	2	0.55	0.92
Incl.inicial	-0.13	0.22	0.019	0.124
Incl.max	-	-0.077	-0.000069	0.124
Mg	-	2.44	0.15	0.65
Dp	-	0.39	0.008	0.036
+/1	12	11	10.35	2.06
+/2	7	6	12.15	1.77
Area	0.955	0.952	0.962	0.0076
Rugosidade	0.076	0.43	0.093	0.039

Tabela 16: Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 457.

Paciente S457				
Caracterização	Melhor Simulação	Experimental	Média	dp
T.serie	61	60	50.2	20.51
N.maxs	3	6	2.0	1.64
Incl.inicial	0.45	0.40	0.17	0.18
Incl.max	-0.038	-0.03	-0.03	0.041
Mg	8.23	6.08	3.26	3.11
Dp	0.473	0.23	0.287	0.31
+/1	29	29	21.55	6.74
+/2	20	17	17.55	8.69
Area	0.985	0.984	0.981	0.007
Rugosidade	0.11	0.58	0.11	0.024

Tabela 17: Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 1249.

Paciente S1249				
Caracterização	Melhor Simulação	Experimental	Média	dp
T.serie	35	51	36.8	17.66
N.maxs	2	3	1.3	1.04
Incl.inicial	0.24	0.38	0.1	0.15
Incl.max	-0.089	-0.082	-0.02	0.03
Mg	4.79	5.43	1.67	2.39
Dp	0.68	0.38	0.20	0.29
+/1	16	18	15.5	5.46
+/2	9	13	16.85	5.23
Area	0.982	0.983	0.98	0.034
Rugosidade	0.12	0.54	0.11	0.034

Tabela 18: Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 1288.

Paciente S1288				
Caracterização	Melhor Simulação	Experimental	Média	dp
T.serie	106	114	114.9	0.616
N.maxs	6	10	6.7	1.00
Incl.inicial	0.35	0.65	0.16	0.12
Incl.max	-0.026	-0.027	-0.009	0.009
Mg	11.17	8.61	9.4	1.14
Dp	0.24	0.201	0.29	0.06
+/1	52	56	55.3	1.62
+/2	43	48	58.6	1.32
Area	0.994	0.996	0.993	0.0011
Rugosidade	0.12	0.31	0.13	0.011

Tabela 19: Variáveis estatística para caracterização da série temporal do paciente 1288.

Paciente S1288				
Caracterização	Melhor Simulação	Experimental	Média	dp
T.serie	106	114	114.9	0.616
N.maxs	6	10	6.7	1.00
Incl.inicial	0.35	0.65	0.16	0.12
Incl.max	-0.026	-0.027	-0.009	0.009
Mg	11.17	8.61	9.4	1.14
Dp	0.24	0.201	0.29	0.06
+/1	52	56	55.3	1.62
+/2	43	48	58.6	1.32
Area	0.994	0.996	0.993	0.0011
Rugosidade	0.12	0.31	0.13	0.011

Para análise da concordância entre os resultados experimentais e simulações utilizou-se o índice de concordância de Willmott que já foi definido anteriormente. Obtivemos os seguinte resultados:

Tabela 20: Cálculo da concordância entre os resultados experimentais e simulações.

Variáveis	Concordância de Willmott
T.serie	99%
N.maxs	74%
Incl.inicial	50%
Incl.max	56%
Mg	86%
Dp	26%
+/1	99%
+/2	99%
Area	94%
Rugosidade	26%

Os valores das variáveis estatísticas para a caracterização da série temporal encontradas na simulação razoavelmente reproduzem os resultados encontrados dos dados experimentais. Pela análise do índice de concordância de Willmott percebe-se que esse modelo reproduz bem as variáveis tempo de série, número de máximos, $+/1$, $+/2$, Mg e Área. Porém não é tão satisfatório para reproduzir Incl.inicial, Incl.max, Dp e Rugosidade.

5 Conclusão

O modelo de autômato celular foi capaz de reproduzir satisfatoriamente a parasitemia de pacientes primo-infectados, tanto quantitativamente quanto qualitativamente. Tal fato revela a importância das interações locais na dinâmica do processo de amplificação da população de parasitas assexuados no ciclo eritrocitário da malária.

Uma característica importante observada na modelagem matemática deste ciclo é que o sistema imune dita a evolução temporal da parasitemia, pois ele que vai influenciar a taxa de transformação do merozoíta em gametócito, a qual é variável entre diferentes pacientes e entre diferentes ondas de parasitemia assexuada do mesmo paciente. Também mostramos que o tempo para maturação do gametócito é de aproximadamente 10 dias.

Outro dado importante é que existem pacientes com maior efetividade de eliminação da parasitemia do que outros, o que reflete em diferentes tamanhos de séries temporais. Aqueles que apresentam séries longas estão ligados com a baixa eficiência do sistema imune na eliminação da célula parasitada e demora na geração de resposta imunológica específica. Por outro lado, séries curtas estão relacionadas a resposta imunológica rápida e eficiente.

A Autômatos Celulares

Os autômatos celulares (AC) são sistemas dinâmicos discretos cujo comportamento é completamente especificado em termos de relações locais. Usualmente são arranjados em uma rede regular (que chamamos espaço), de modo que cada sítio ou célula pode assumir um conjunto discreto de estados. Uma determinada célula interage com seus vizinhos mais próximos de acordo com um conjunto de regras fixas e bem definidas, de modo que estas são ditas ser local e uniforme. O tempo também é discreto e definido com base na atualização dos estados dos autômatos da rede. A aplicação recursiva das regras que definem um dado problema introduz uma dinâmica ao sistema e gera o comportamento exibido pelos autômatos celulares.

Por ser um sistema dinâmico discreto, descrito completamente em termos de interações locais, os autômatos celulares são uma ferramenta poderosa no estudo de sistemas que apresentam fenômenos coletivos bem caracterizados, como ordenamento de fases, caos, quebra de simetria e turbulência. Uma das características dos autômatos celulares é que eles apresentam formação de padrões espaciais e temporais, e, por isso, são muito usados na simulação de sistemas biológicos (processos de reprodução), fenômenos físicos (difusão), sistemas sociais (formação de comunidades) e problemas de adaptação e otimização em geral.

Em resumo, os ACs são caracterizados por três aspectos básicos: variável, espaço e tempo discreto. Essa tripla discretização nos leva a um sistema que pode ser estritamente tratável num computador real, sem dúvida um dos pontos-chaves responsáveis pelo interesse no estudo dos ACs.

O formalismo para um autômato unidimensional, o estado do sítio i no tempo t , denotado por $\sigma_i(t)$ evolui no tempo de acordo com a regra F a qual é função do estado do sítio $\sigma_i(t)$ e do estado dos outros sítios numa vizinhança r do sítio em questão. Vamos assumir que $\sigma_i = 0, 1, 2, \dots, k-1$, qualquer que seja i . O valor do sítio i mudará no tempo pela aplicação do mapa

$$\sigma_i(t) = F[\sigma_{i-r}(t-1), \dots, \sigma_i(t-1), \dots, \sigma_{i+r}(t-1)] \quad (\text{A.1})$$

onde $F : \{\text{vizinhança do sítio } i\} \rightarrow \{0, 1, \dots, k-1\}$ é uma função arbitrária que especifica a regra do AC. O parâmetro r define o alcance da regra: o valor de um dado sítio depende

dos valores de uma vizinhança de no máximo $2r + 1$ sítios.

Usualmente, o número de estados, k , que uma determinada célula pode assumir e o número de vizinhos, r , considerado são pequenos por diversas razões, como, por exemplo, dados k e r o número de configurações possíveis é k^{2r+1} e o número de regras possíveis $k^{k^{2r+1}}$. Quando r e k crescem este número se torna muito grande para explorarmos todo o espaço de configurações e regras possíveis.

A.1 Histórico

Os autômatos celulares foram introduzidos, em 1940, pelos matemáticos John von Neumann e Stanislaw Ulam, no estudo de sistemas biológicos tipo replicadores. Num trabalho inicial, Von Neumann aceitou a sugestão dada por Stanislaw Ulam de utilizar um sistema dinâmico discreto em substituição ao modelo contínuo. A sugestão foi a de construir uma malha bidimensional na qual cada célula alocasse um autômato. Os trabalhos de Von Neumann foram completados por Burks e publicados em 1966 [10].

O autômato mais famoso é o Jogo da Vida, inventado pelo matemático John Conway em 1960. As regras de transição para este autômato de dois estados (vida/morte), são resultados de uma série de tentativas, que resultaram, ora em uma morte rápida das células, ora em um crescimento descontrolado.

Em 1967, Von Bertalanffy aplicou os AC com sucesso em modelos que descreviam relações humanas. Esses modelos ganharam mais força quando, em 1969, Konrad Zuse publicou o livro "*Rechnender Raum*", no qual considerou a hipótese das leis físicas serem discretas porque o universo era o resultado de um gigantesco autômato celular. Zuse também introduziu o conceito de espaço computacional.

Ja em 1983, com um tipo de AC muito simples, Stephen Wolfram observou a emergência de um comportamento complexo. Este fato fez com que avaliasse a capacidade de simular e elucidar fenômenos básicos de alta complexidade através de um conjunto de regras simples e bem definidas. Idênticas que foram publicadas em seu livro "*A New Kind of Science*", em 2002.

Recentemente, 2005, em seu livro "*The Lifebox, The Seashell and The Soul*", o Dr. Rudy Rucker complementou a teoria de Wolfram, levando-a a um variável universal. Segundo sua teoria, tudo que existe no universo é fundamentado em algoritmos simples

capazes de gerar complexidade.

A.2 Construção

Uma importante propriedade do autômato celular é que uma pequena variação nas regras de transição tem conseqüências dramáticas na solução. Definir regras é geralmente um processo intuitivo, as vezes difícil. As regras de transição dependem da geometria da rede, do número de vizinhos e do estado da célula. Na construção de um autômato podemos fazer diversas escolhas, são elas:

A) *geometria da rede* : 1D (uma dimensão), 2D (duas dimensões), hexagonal, triangular;

B) *vizinhança* : dada uma célula qualquer, sua vizinhança é formada pelo conjunto de células cujo estado afeta o estado da célula em questão, no instante de tempo considerado. É classificada de acordo com a dimensão do autômato (por exemplo 1D) e com a geometria na qual as células estão interligadas (por exemplo triangular). Ela pode ser local (elementos adjacentes) ou não-local; pode ser previamente definida ou arbitrária; pode conter o sítio-alvo ou não. Uma vizinhança pode assumir qualquer configuração espacial e sua escolha depende do processo a ser modelado. Na figura A.1 são esquematizadas algumas das vizinhanças mais utilizadas em redes bidimensionais.

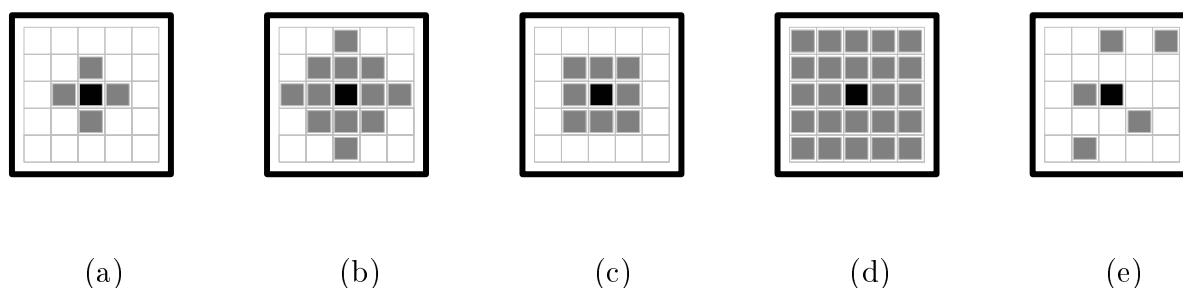


Figura A.1: Exemplo de tipos de vizinhança, a saber, von Neumann de raio (a) $r = 1$ e (b) $r = 2$, Moore com (c) $r = 1$ e (d) $r = 2$, e (e) arbitrária.

C) *condições de contorno* : como o número de células em uma rede tem que ser finito, um problema que aparece é quem são os vizinhos das células que estão na

borda da rede.

Dependendo do tamanho da rede considerada, este pode ser um grande problema, visto que, por exemplo, para uma rede 10×10 , as células da borda totalizam 40% do total de células presentes. O mesmo não é verdade para uma rede 100×100 , na qual as células da borda representam apenas 4% das células totais.

Como exemplos de condições de contorno temos as periódicas (Figura A.2), as reflexivas (Figura A.3) e as fixas (Figura A.4). As periódicas são mais usadas por serem parecidas com a simulação em rede infinita, e dependendo da dimensão do autômato são do tipo circulares (1D) ou toróidais (2D). Em particular temos que:

- Contorno periódico: Vizam representar a configuração dos limites de um lado da rede como se fosse a borda do outro.

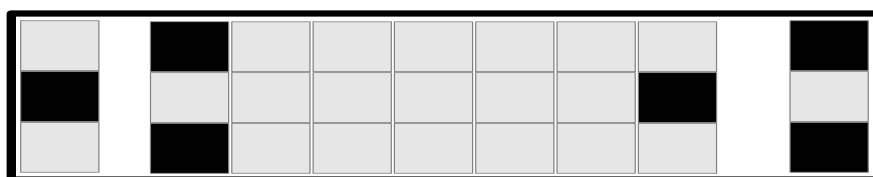


Figura A.2: Borda periódica.

- Contorno reflexivo: Limite no qual os valores de contorno refletem os valores dos sítios que antecedem o limite (figura A.3).

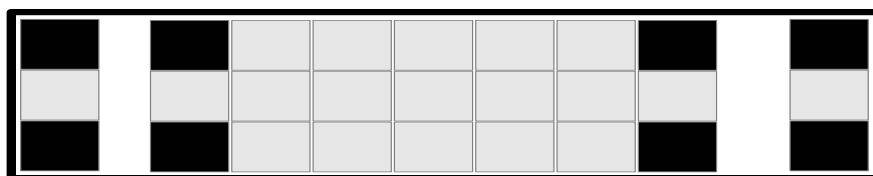


Figura A.3: Borda reflexiva.

- Contorno de valores fixos: Ocorre quando são determinados valores para o contorno que são constantes durante toda a simulação (figura A.4).

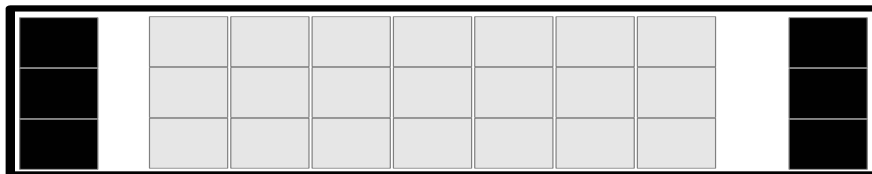


Figura A.4: Borda de valores fixos.

D) *condições iniciais* : uma consideração importante quando geramos as condições iniciais (que podem ser aleatórias ou fixas) é que, geralmente, algumas quantidades são conservadas nos autômatos celulares, como por exemplo o número de partículas, o momento total ou a energia. Quando gerarmos uma determinada condição inicial devemos ter certeza que esta quantidade está sendo conservada;

Geralmente, em modelos de AC, pequenas variações nas condições iniciais produzem efeitos drásticos após poucos passos de tempo.

E) *regras de transição* : definem como um determinado estado muda dependendo do seu valor e do valor de seus vizinhos. Podem ser: *determinísticas*, quando as regras de transição dependem da configuração do sistema (vizinhança); *totalísticas*, quando as regras não dependem da configuração das células vizinhas mas somente do número de vizinhos em um determinado estado (neste caso dizemos que sistema é degenerado); e *probabilísticas*, quando a regra de transição não é uma função que tem exatamente um resultado para cada configuração da vizinhança, mas possibilita vários resultados com uma probabilidade associada. A introdução de regras probabilísticas é muito importante para a simulação de diversos problemas, visto que a maioria dos sistemas reais apresentam algum tipo de ruído.

F) *atualização* : pode ser feita de modo paralelo, o que significa que a atualização de todas as células é feita ao mesmo tempo, ou sequencial, usada principalmente quando implementamos processos de difusão onde o número de partículas deve ser conservado. Um passo de tempo corresponde a atualização dos N sítios a rede.

A.3 Classificação de Wolfram

Em 1984, Stephen Wolfram classificou os autômatos celulares em quatro classes, de acordo com as propriedades dinâmicas que eles apresentavam. São elas:

Classe 1. O autômato celular gera um estado estacionário único. Neste caso podemos fazer analogias entre a dinâmica desses autômatos e a dos sistemas contínuos, os quais são descritos por um sistema de equações diferenciais. Essa primeira classe de autômato celular é análoga a um sistema de equações diferenciais cuja solução converge para um ponto fixo estável, e não depende da condição inicial dada;

Classe 2. O autômato celular cai num ciclo periódico de padrões. Os períodos podem ser de vários tamanhos, mas em geral não são muito longos, por exemplo de período 2 (dois tipos de padrões se alternam no tempo). O análogo nas equações diferenciais são curvas cuja trajetória converge para um ciclo limite;

Classe 3. O comportamento do autômato celular é caótico. Não há uma periodicidade óbvia e uma sucessão de padrões aparece aleatoriamente, sem que haja uma estrutura interna que persista no tempo. O comportamento dessa classe de autômatos celulares é análogo ao comportamento caótico observado na solução de sistemas de equações diferenciais não-lineares. Neste caso as condições iniciais são muito importantes;

Classe 4. Neste caso, temos a formação de padrões complexos que não tem uma periodicidade óbvia. Porém podemos observar a existência de estruturas persistentes, localizadas ou que viajam (se propagam na rede) que não aparecem na classe III. Apesar de termos algumas equações diferenciais que apresentam estruturas parecidas com as dessa classe, não há nenhuma que gera a riqueza obtida pelos autômatos celulares dessa classe [11].

Quando pensamos em sistemas biológicos, temos que os autômatos celulares dos tipos 1 e 2 são muito simples para serem usados no modelamento desses sistemas, já os da classe 3, apesar de apresentarem um conjunto de padrões rico, não apresentam nenhum tipo de comportamento emergente (isto é, estruturas duradouras) de modo que esse tipo de classe também não é bom para a modelagem desses sistemas. Já os da classe 4 podem

gerar estruturas de modo que podemos dizer que há uma emergência de ordem a partir de interações locais. A diferença principal entre os autômatos da classe 2 e 4 é que as estruturas periódicas que aparecem nos autômatos do tipo 2 não se movem no espaço, enquanto as que aparecem nos do tipo 4 se propagam na rede e, por isso, transmitem os efeitos de uma estrutura para outra.

Uma técnica para se estudar a estabilidade dos autômatos celulares consiste em comparar a evolução conjunta do sistema original e de uma réplica dele na qual foi introduzida uma perturbações (mutação, dano) qualquer em um sítio. Por exemplo, a conversão do estado desse sítio de ativo para inativo. Comparando-se a trajetória das configurações original e perturbada, podemos definir a distância de Hamming (hd) entre elas. A hd é o número total de sítios nos quais os estados na configuração original e na réplica perturbada diferem entre si dividido pelo número total de sítios (N). Pode-se também distinguir as 4 classes de Wolfram a partir da distância de Hamming.

Classe I: A distância de Hamming se anula com o passar do tempo. Portanto o atrator da dinâmica é estável a qualquer perturbação.

Classe II: A distância de Hamming permanece constante no tempo e pequena.

Classe III: A distância de Hamming cresce rapidamente com o tempo, atingindo um valor de equilíbrio geralmente alto. Ainda mais, mesmo se o dano inicial for mínimo, ele se propaga por toda a cadeia do AC. Portanto as regras de classe III são instáveis.

Classe IV: A distância de Hamming apresenta um longo período transiente até que atinja o seu valor de equilíbrio. O crescimento da hd é imprevisível.

B Algoritmo Genético

O algoritmo genético (AG) é uma subdivisão da computação evolucionária, em que também se encontra a programação evolucionária (PE) e a estratégia evolucionária (EE). Essa técnica foi proposta por John H.Holland, em meados da década de 70, inspirada nas teorias darwinianas, que foi publicada no livro intitulado como *Adaptation in Natural and Artificial Systems* em 1975 [12].

O AGs consistem na simulação da evolução de estruturas individuais, que se baseia nos mecanismos biológicos de seleção e de operadores de busca, referidos como operadores genéticos (OG), tais como mutação e crossover. Esses métodos adaptativos (AGs) podem ser usados para resolver problema de busca e otimização, problemas em pesquisas numéricas, bioinformática e dentre outras áreas [13].

No nosso caso, utilizaremos esse algoritmo para otimizar os valores dos nossos parâmetros, sendo que para desempenhar essa função esse algoritmo necessita de três componentes básicos: a codificação do problema, o espaço de busca, onde são consideradas todas as possibilidades de solução de um determinado problema e a função de avaliação, que é uma maneira de avaliar os membros do espaço de busca (varia de acordo com o problema). Os AGs diferem dos métodos tradicionais de busca e otimização, principalmente em quatro aspectos:

1. Trabalham com uma codificação do conjunto de parâmetros e não com os próprios parâmetros;
2. Trabalham com uma população e não com um único ponto;
3. Utilizam informações de custo ou recompensa e não derivadas ou outro conhecimento auxiliar;
4. Utilizam regras de transição probabilísticas e não determinísticas [14].

B.1 Histórico

Em meados da década de 70, John H. Holland propoem a técnica de algoritmo genético (AG), inspirada nas teorias darwinianas. Em sua pesquisa Darwin concluiu que os indivíduos mais propensos há sobrevivência são aqueles mais adaptados para enfrentar determinadas condições ambientais. Logo estes indivíduos teriam maior chance de se reproduzir e assim deixar seus descendentes. Com o passar dos anos, as variáveis favoráveis tendem a permanecer e as desfavoráveis tendem a serem destruídas [15]. O objetivo de Holland não era a concepção de algoritmos para resolver problemas específicos, mas sim estudar o fenômeno de adaptação que ocorre na natureza e desenvolver formas para que esses mecanismos fossem implementados em sistemas computacionais [16]. Deste estudo surgiu a publicação "Adaptation in Natural and Artificial Systems"[12].

Nos últimos anos tem havido grande interação entre pesquisadores no estudo de diferentes métodos de computação evolutiva. Hoje, os pesquisadores frequentemente usam o termo "algoritmo genético" para descrever algo muito longe da concepção inicial de Holland [16].

B.2 Estrutura básica de um AG

Inicialmente é gerada uma população de n indivíduos. Cada um destes indivíduos podem ser vistos como candidatos a soluções para um dado problema. Geralmente estes indivíduos recebem valores aleatórios, mas caso tenha-se um conhecimento considerável do problema a ser abordado pode-se fazer com que estes indivíduos iniciais (população inicial) receba valores que já funcionem para o problema e o objetivo é apenas melhorá-los [16].

Em seguida, são calculados os valores de aptidão para cada elemento da população inicial, que indica sua habilidade de aptidão a determinado ambiente (Quão boa é a solução para o problema). Após o cálculo os indivíduos são ordenados conforme sua aptidão. Uma porcentagem dos indivíduos mais adaptados da geração atual são mantidas para gerar uma nova população através da reprodução, enquanto os outros são descartados.

Os membros mantidos pela seleção podem sofrer modificações em suas características fundamentais através de mutações e cruzamentos (crossover) ou recombinação genética gerando descendentes para a próxima geração.

Este processo, chamado de reprodução, é repetido até que uma solução satisfatória seja encontrada.

Embora possam parecer simplistas do ponto de vista biológico, estes algoritmos são suficientemente complexos para fornecer mecanismos de busca adaptativos poderosos e robustos.

A figura B.1 mostra o mecanismo de um AG:

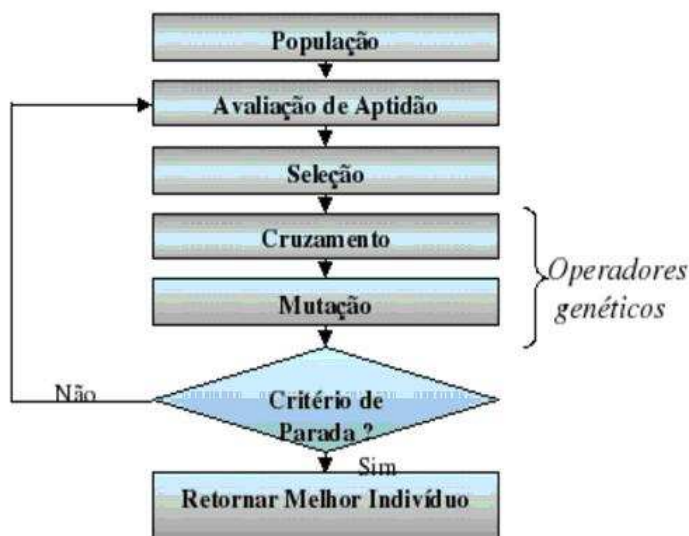


Figura B.1: AG Básico.

B.3 Elementos do AG

Geralmente existem dois componentes do algoritmo genético que são dependentes do problema: a codificação do problema e a função de avaliação. Os outros componentes que completam este processo são: população, seleção, cruzamento e a mutação [17, 18].

B.3.1 Codificação

Para o AG, é fundamental o mecanismo que será utilizado para a representação de uma problematização, denominado processo de codificação. Dentre eles podemos citar, a codificação clássica (ou binária) a qual trabalha com strings de bits (0 ou 1); a codificação Real a qual trabalha diretamente com valores reais; a codificação inteira a qual trabalha apenas com valores inteiros; a codificação por permutação que representa uma posição em uma sequência. É usual para problemas de ordenação. Nesta codificação, cada cromossoma é uma frase de números, cuja ordem é relevante e a codificação de valores que é uma sequência de valores em que esses podem ser números reais, caracteres ou qualquer objeto.

B.3.2 Função Adaptação

A função de adaptação é a função que deve ser otimizada, ela possui o mecanismo de evolução para cada indivíduo. É também conhecida como função objetivo. Ela representa o meio e permitirá avaliar cada indivíduo da população, gerando uma pontuação de acordo com o desempenho deste (mede a adaptação do indivíduo ou quão boa é a solução dada por este indivíduo).

O desempenho representará a chance deste indivíduo participar do processo reprodutivo nas próximas gerações. A avaliação é independente, mas a qualidade do seu grau de adaptação ao ambiente vai depender dos demais indivíduos da população.

B.3.3 Seleção

A seleção é aplicada na população para escolher uma população intermediária que irá passar pelos processos de cruzamento e mutação para gerar descendência. A seleção preconiza que os indivíduos com melhor grau de adaptação ao meio terão maiores chances de repassar o seu material genético para a próxima gerações. O processo de seleção é realizado, geralmente, através de três mecanismos bastante conhecidos:

1. Amostragem direta: o conjunto de indivíduos representantes da geração é selecionado baseados em um critério fixo. Pode ser visto como escolha a dedo dos n melhores;
2. Amostragem aleatória simples ou equiprovável: todos os elementos possuem a mesma chance de serem escolhidos para compor o conjunto que gerará a prole seguinte;
3. Amostragem estocástica: a chance de cada indivíduo ser selecionado é diretamente proporcional ao valor de seu fitness.

Um método de seleção, baseado no mecanismo de amostragem estocástico, bastante conhecido é o por roleta proposto por Goldberg(1989). Esse método consiste em atribuir a cada indivíduo uma probabilidade de passar para a próxima geração. Essa probabilidade é proporcional a sua adaptação ao ambiente, sendo maior a probabilidade dos indivíduos mais adaptados serem sorteados [19].

Seguem duas outras alternativas para o processo de seleção:

- Elitismo: garantem lugares nas gerações seguintes, aos melhores cromossomas (indivíduos) de gerações anteriores sem que os mesmo sofra recombinação e mutação. Devido aos operadores de cruzamento e de mutação, um AG básico que use outras técnicas de seleção, não assegura que os melhores representantes de cada população sobrevivem, pois as suas características podem alterar-se.

O elitismo pode aumentar o desempenho de um AG, pois evita a possibilidade de perda de uma boa solução relativa e faz com que o algoritmo tenha uma melhor convergência. Porém caso sejam utilizados muitos elementos dentro do elitismo o algoritmo pode convergir precocemente e alcançar assim um máximo local.

- Torneio: n indivíduos da população são escolhidos aleatoriamente (com a mesma probabilidade). O mais adaptado dentre os selecionados vão para a nova geração. Esse processo repete-se até que a nova população seja preenchida.

Tendo selecionado os indivíduos, novos indivíduos são gerados por recombinação e mutação.

B.3.4 Recombinação ou Cruzamento

A recombinação é um operador que simula a troca de material genético entre os indivíduos selecionados para originar os novos indivíduos que virão formar uma nova população . Ela nem sempre é aplicada, e consiste em uma seleção randômica de selecionados, que sofrem recombinação com uma dada probabilidade de cruzamento. Os principais tipos de recombinação são:

- Um ponto de cruzamento (single-point crossover): o ponto onde é realizada a quebra é escolhido de forma aleatória, ou a critério do projetista, dentro da string que o representa. Baseado neste ponto realiza-se a troca de material cromossômico entre os dois indivíduos.
- Dois pontos de cruzamento (two-point crossover): é realizado similarmente ao cruzamento de um ponto, porém a troca de segmentos é realizada com um número maior de intercalações.
- Cruzamento Uniforme: cada gene dos descendentes é criado copiando o gene correspondente de um dos pais conforme uma máscara gerada aleatoriamente.

- Cruzamento de Múltiplos pontos: cromossomos vistos como anéis com início e fim unidos. Escolhem-se dois pontos de ruptura do anel e o trecho entre estes pontos é substituído. Padrões são rompidos proporcionalmente ao seu comprimento de definição.

B.3.5 Mutação

A mutação permite que indivíduos da nova geração sofram pequenas alterações dando assim uma possibilidade de busca maior no espaço problema. A mutação é um operador secundário que pode restaurar o material genético perdido ou inexistente em gerações anteriores, sendo responsável pela introdução e manutenção da diversidade genética na população. Ela altera aleatoriamente cada gene com uma pequena probabilidade.

Os tipos de mutação são:

- Por permutação: escolhe-se dois números aleatórios e troca-se entre si.
- Para codificação de valores: um pequeno valor é adicionado ou subtraído dos genes selecionados.
- Para codificação binária: uma técnica habitual é a mutação por inversão.

B.3.6 Atualização

Na atualização, a população antiga é substituída por uma nova população, formada pelo cruzamento dos indivíduos selecionados da população anterior. As formas mais conhecidas de atualização são $(x + y)$ e (x, y) , também chamadas de estratégia soma e estratégia vírgula.

Na estratégia soma, indivíduos da população anterior convivem com a população formada por seus filhos. Essa estratégia também pode ser chamada de elitismo e geralmente uma percentagem muito pequena é selecionada para a próxima geração, pois corre-se o risco de uma convergência prematura do AG. Já na estratégia vírgula a população anterior não convive com a próxima população perdendo-se então soluções boas encontradas.

B.3.7 Finalização

O operador de finalização é o responsável por determinar se a execução do Algoritmo Genético (evolução de população) será concluída ou não. Tal ação é realizada a partir da execução de testes baseados em uma condição de parada pré-estabelecida. Tal condição de parada pode variar desde a quantidade de gerações desenvolvidas até o grau de proximidade dos valores de aptidão de cada cromossomo, de determinada população.

B.4 Parâmetros Genéticos

Após a definição da função para representar o problema pode-se acrescentar a parametrização do sistema. Alguns exemplos de variáveis que devem ser iniciadas são: tamanho da população, quantidade de geração, taxa de cruzamento e tamanho do indivíduo.

Esses parâmetros influenciam o comportamento dos Algoritmos Genético, para tanto, torna-se necessário estudar de que maneira os parâmetros afetam o comportamento dos AGs.

Tamanho da População: O tamanho da população estabelece o número de cromossomos na população e o número de elementos de cada geração. Esse tamanho afeta diretamente o desempenho geral e a eficiência dos AGs. Trabalhando com uma população de poucos indivíduos o desempenho pode ser comprometido visto que o espaço de busca coberto será pequeno. Já uma população grande oferece uma cobertura representativa do domínio do problema e ainda evita o problema de uma convergência prematura para soluções locais. Porém, trabalhar com uma população de tamanho considerável acarreta em uma necessidade maior de recursos computacionais e também de um consumo de tempo maior [15].

O tamanho da população pode ser fixo ou variável ao decorrer do tempo. Neste último caso, existem as seguintes funções de controle populacional: proporcional, linear, bi-linear.

Taxa de Cruzamento: A rapidez com que novas estruturas são introduzidas na população depende da taxa de cruzamento. Quanto maior for esta taxa, mais rapidamente novas estruturas serão introduzidas. Porém, se esta for muito alta, a maior parte

da população será substituída, e pode ocorrer perda de estruturas de alta aptidão. Com um valor baixo, o algoritmo pode tornar-se muito lento [15].

Taxa de Mutação: é responsável por determinar a probabilidade em que uma mutação ocorrerá. Uma baixa taxa de mutação evita que uma dada posição entre em estagnação, possuindo sempre o mesmo valor. Com uma taxa muito alta a busca tende a se tornar estritamente aleatória, além de aumentar muito a chance de que uma boa solução do problema seja destruída. A melhor taxa de mutação varia de acordo com o problema em questão, mas acredita-se que para a maioria dos casos, o valor ideal se encontra entre 0,001 e 0,01;

Intervalo da Geração: Determina a percentagem da população que será substituída na geração seguinte. Caso o valor do intervalo de geração seja muito alto, grande parte da população poderá ser substituída, aumentando assim as chances de se perder indivíduos com alta aptidão. Porém, caso o valor seja muito baixo, o algoritmo pode se tornar muito lento [15].

B.5 Exemplo de AG

Para o problema proposto nesse trabalho o AG busca valores para os parâmetros L , bg , $pinfec$ e $tprim$. A população inicial recebe valores dentro de um intervalo dado (retirados de dados biológicos). A chance das candidatas se reproduzirem (fazerem cópias iguais de si mesmas) será inversamente proporcional ao seu erro de predição (etapa 1). Quanto menor o erro de predição maior será a sua chance (aqui se compara o resultado da simulação obtida utilizando cada um dos conjuntos de parâmetros candidatos a solução com o resultado experimental).

Após a reprodução, obtem-se uma nova população, com mais cópias das candidatas que possuíam um menor erro de predição. Este novo conjunto se parea e ocorre recombinação (etapa 2), gerando candidatas diferentes para o sistema. Ao final da recombinação há uma probabilidade de se introduzirem valores aleatório a cada candidata (etapa 3 - mutação). Todo o processo se repete até que alguma candidata possua uma eficiência desejada (um erro de predição tolerável).

Referências

- [1] ZORZENON, R.M.S.; PINHO, S.T.R.; FERREIRA, C.P; SILVA, P.C.A. **On the study of the dynamic aspects of parasitemia in the blood cycle of malaria.** Eur. Phys. J. Spec. Top., v. 143, p. 125-134, 2007.
- [2] MCKENZIE, F. E.; BOSSERT, W. H. **The dynamics of Plasmodium falciparum blood stage infection.** J. Theor. Biol., v. 188, p. 127-140, 1997.
- [3] CARTER, R. and GRAVES, P. **In: Malaria Principles and Practice of Malariaiology.** London: Living-stone , v. 1, p. 253-305, 1988.
- [4] ROITT, I.; BROSTOFF, J. and MALE, D. **Imunologia.** Ed. Manole, 1999.
- [5] EARLE, W. C. and PEREZ, M.. J. Lab. Clin. Med., v. 17,p. 1124, 1932.
- [6] MOLINEAUX, L.; DIEBNER, H. H.; EICHNER, M.; COLLINS,W. E.; JEFFERY, G. M. and DIETZI, K. **Plasmodium falciparum parasitaemia described by new mathematical model.**Parasitology , v.122, p.379-391, 2001.
- [7] DIEBNER, H. H.; EICHNER, M.; MOLINEAUX, L.; COLLINS, W. E.; JEFFERY, G. M. and DIETZI, K. **Modelling the Transition of Asexual Blood Stages of Plasmodium falciparum to Gametocytes.**theor. Biol. , v. 202, p. 113-127,2000.
- [8] SARKAR, P. **A brief history of cellular automata..** ACM Computing Surveys, v.2(1), p.80-107, 2000.
- [9] WOLFRAM, S.**Theory and Applications of Cellular Automata..** World Scientific, 1986.
- [10] NEUMANN, J. V. **Theory of self-reproducing automata,** A. W. Burks, Ed. Urbana, IL: Univ. of Illinois Press, 1966.
- [11] WOLFRAM, S. **Cellular Automata And Complexity : Collected Papers.** Addison-Wesley Pub. Co, 1 edition, 1994.
- [12] DIAS, J.S.; BARRETO, J.M. **Algoritmo genético: inspiração biológica na solução de problemas - uma introdução.** Rev.Marit. bras., v. 11 (supl.), p. 105-128, 1998.

- [13] GROSKO, A. P.; GORSKI, J. R.; DIAS, J. S. **Algoritmo genético**: revisão histórica e exemplificação. Cascavel. Pontifícia Universidade Católica do Paraná, 2006.
- [14] BRUN, L. A. **Algoritmo Genético**. Encontro Paranaense de Computação, 2005.
- [15] WELTER, R; POSTAL, A.; CASTRO, J. P. **Módulo resolvidor de autômatos finitos para um ambiente de apoio ao ensino de teoria da computação utilizando algoritmos genético**. Encontro Paranaense de Computação, 2005.
- [16] MITCHELL, M. **An introduction to genetic algorithms**. Cambridge: The MIT Press, 1996.
- [17] WHITLEY, D. **A genetic algorithm tutorial**. Fort Collins: Springer Science + Business Media B.V., Formerly Kluwer Academic., p. 65-85, 1994.
- [18] BEASLEY, D. **An Overview of Genetic Algorithms**. University Computing, v. 15, p. 58-69 e 170-181, 1993
- [19] GOLDBERG, D.E. **Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning**. Massachusetts: Addison-Wesley Co, 1989.