CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL

MARIANA DE MENDONÇA MELO

AUTÔMATOS CELULARES APLICADOS À DINÂMICA DE DOAÇÃO EMPARELHADA DE RINS

BELO HORIZONTE
AGOSTO DE 2018

CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL

MARIANA DE MENDONÇA MELO

AUTÔMATOS CELULARES APLICADOS À DINÂMICA DE DOAÇÃO EMPARELHADA DE RINS

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Matemática e Computacional do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Modelagem Matemática e Computacional.

Área de concentração: Modelagem Matemática e Computacional

Linha de pesquisa: Métodos Matemáticos Aplicados

Orientador: Prof. Dr. Thiago Gomes de Mattos

Coorientador: Prof. Dr. José Geraldo Peixoto de Faria

BELO HORIZONTE
AGOSTO DE 2018

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS
COORDENAÇÃO DO CURSO DE MESTRADO EM MODELAGEM MATEMÁTICA E COMPUTACIONAL

"AUTÔMATOS CELULARES APLICADOS À DINÂMICA DE DOAÇÃO EMPARELHADA DE RINS"

Dissertação de Mestrado apresentada por **Mariana de Mendonça Melo**, em 31 de agosto de 2018, ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional do CEFET-MG, e aprovada pela banca examinadora constituída pelos professores:

Prof. Dr. Thiago Gomes de Mattos
Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais

Prof. Dr. José Geraldo Peixoto de Faria
Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais

Prof. Dr. Ricardo de Carvalho Falcão
Universidade Federal de São João del-Rei

Prof. Dr. Arthur Rodrigo Bosco de Magalhães
Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais

Prof. Dr. Leonardo dos Santos Lima
Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais

Visto e permitida a impressão,

Prof. Dr. José Geraldo Peixoto de Faria
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em
Modelagem Matemática e Computacional

Melo, Mariana de Mendonça
M528a Autômatos celulares aplicados à dinâmica de doação emparelhada de rins. / Mariana de Mendonça Melo. – – Belo Horizonte, 2018.
62 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, 2018.
Orientador: Prof. Dr. Thiago Gomes de Mattos
Coorientador: Prof. Dr. José Geraldo Peixoto de Faria

Bibliografia

1. Modelos Matemáticos. 2. Autômato Celular. 3.Rins - Transplante. I. Mattos, Thiago Gomes de. II. Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais. III. Título

CDD 511.8

Elaboração da ficha catalográfica pela Bibliotecária Elisângela Gonçalves Barbieri CRB-6: 2624 / CEFET-MG

Aos meus colegas de hemodiálise, pelo companheirismo na luta diária e pela troca essencial de experiências.

Agradecimentos

À minha mãe Vânia, que decerto teria ficado muito feliz com a minha conquista.

Aos meus tios Virgínia e Carlos Afonso, pelo incentivo e carinho de sempre.

Ao Felipe, meu amor, pelo companheirismo, carinho e apoio fundamentais na minha caminhada.

Ao Luiz Fernando, meu irmão querido e amigo, pelo suporte, desabafos e companheirismo.

À querida e grande amiga Soraya, pelas prosas construtivas e amáveis e pela amizade sincera e madura.

Às amigas Flávia e Gislane, pelos estudos em grupo e pelos momentos de descontração.

À amiga Simone, pelas longas noites de estudos e pelo carinho.

Aos professores Thiago e José Geraldo, pela compreensão e orientação durante este período.

À CAPES, pelo suporte financeiro.

Resumo

Embora o transplante seja o melhor tratamento para o doente renal crônico, há um déficit constante entre a quantidade de doadores de rins para a realização do transplante e o número de doentes renais na fase terminal. Em decorrência desse desequilíbrio, a fila única de espera por um rim de doador falecido cresce consideravelmente, e quanto maior o tempo em que o doente renal em tratamento dialítico espera por um rim, maior é o risco de morte e doenças mórbidas. Dessa forma, para estender o acesso ao transplante e melhorar a taxa de sobrevivência com qualidade de vida para o paciente, este trabalho visa desenvolver um modelo simulacional de doação emparelhada de rins associada à díade formada por doador vivo e paciente. O modelo baseia-se em solucionar a incompatibilidade e/ou a baixa compatibilidade envolvida em um par doador-receptor trocando-se o doador de dois pares distintos. No modelo proposto descrevemos a propagação dos transplantes renais a cada passo de tempo sob influência do grau de altruísmo do doador, da duração da dinâmica e da (in)compatibilidade entre os pares. Através de estudos estatísticos, analisamos o comportamento do modelo que consiste na dinâmica de evolução de uma rede aleatória de autômatos celulares probabilísticos, no qual cada nó da rede corresponde a um par doador-receptor. Os resultados obtidos indicaram a eficácia do modelo quanto ao aumento do número de transplantes. Definimos uma relação de equilíbrio entre os parâmetros grau de altruísmo crítico e duração total da dinâmica para que todos os pares transplantassem.

Palavras-chave: Doação emparelhada de rins. Autômatos Celulares. Dinâmica. Diagrama de fases.

Abstract

Although transplantation is the best treatment for the chronic kidney patient, there is a constant deficit between the number of kidney donors for transplantation and the number of end-stage renal patients. As a result of this imbalance, the single waiting queue for a deceased donor kidney grows considerably, and the longer the kidney dialysis patient waits for a kidney, the greater the risk of death and morbid illnesses. Therefore, to increase the access to transplantation and improve survival rate with quality of life for the patient, this study aims to develop a simulational model of paired kidney donation associated with the dyad formed by a living donor and patient. The model is based on solving the incompatibility and/or the low compatibility involved in a donor-receiver pair by changing the donor of two different pairs. In the proposed model we describe the propagation of kidney transplants at each step of time under the influence of the degree of altruism of the donor, the duration of the dynamics and the (in)compatibility between the pairs. Through statistical studies, we analyze the behavior of the model that consists of the evolution dynamics of a random network of probabilistic cellular automata, in which each node of the network corresponds to a donor-receiver pair. The results indicated the efficacy of the model regarding the increase in the number of transplants. We defined an equilibrium relationship between the parameters of degree of critical altruism and total duration of the dynamics for all the pairs to transplant.

Keywords: Paired donation of kidneys. Cellular Automata. Dynamics. Phases diagram.

Lista de Figuras

Figura 1 – Transplante renal. 18
Figura 2 – Troca renal do tipo cíclica. 20
Figura 3 – Troca renal do tipo cadeia 20
Figura 4 – Integração dos tipos troca renal ciclo e cadeia. 21
Figura 5 – Vizinhança do CA de Wolfram 23
Figura 6 – Regra 30 24
Figura 7 – Evolução temporal da regra 30 de Wolfram. 24
Figura 8 – Exemplos de classes de comportamento do CA de Wolfram 26
Figura 9 – Diagrama de fases DKCA 29
Figura 10 – Grafos direcionado e não direcionado 31
Figura 11 – Interações: doação intrapar e doação interpar 34
Figura 12 – Transição entre os quatro estados do par doador-receptor 36
Figura 13 – Dinâmica de evolução da doação emparelhada de rins 39
Figura 14 – Γ_m e a janela de tempo 40
Figura 15 – Quantidade média total de transplantes em função de grau de altruísmo para Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}. 41
Figura 16 – Comportamento do sistema sob influência de $g_A = 0$ 43
Figura 17 – Comportamento do sistema sob influência do grau de altruísmo 45
Figura 18 – Quantidade média de transplantes via doações interpar e intrapar. . . . 46
Figura 19 – Dinâmica de doação emparelhada de rins no plano de fases 49
Figura 20 – Transição de fases da dinâmica de doação emparelhada de rins. 52
Figura 21 – Diagrama de fases da dinâmica de doação emparelhada de rins (Γ_{300}, g_A). 53
Figura 22 – Diagrama de fases da dinâmica de doação emparelhada de rins (Γ_{1500}, g_A) 55
Figura 23 – Lei de Potência. 56

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Estágios da doença renal crônica. 18
Tabela 2 – Comportamento do sistema para Γ_{50}. 50
Tabela 3 – Comportamento do sistema para Γ_{150}. 50
Tabela 4 – Comportamento do sistema para Γ_{300}. 50
Tabela 5 – Correlação entre Γ_m, g_{A_C} e $R_{\Gamma_m}(\%)$. 54
Tabela 6 – Correlação entre Γ_m $(325 \leq m \leq 1500)$, g_{A_C} e $R_{\Gamma_m}(\%)$. 55

Lista de Abreviaturas e Siglas

DRC	Doença Renal Crônica;
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia;
NKF	*National Kidney Foundation*;
RBT	Registro Brasileiro de Transplantes;
TRS	Terapia Renal Substitutiva;
SUS	Sistema ùnico de Saúde;
EUA	Estados Unidos da América;
KPD	*Kidney paired donation*;
CA	Autômato Celular;
DCA	Autômato Celular Determinístico;
PCA	Autômato Celular Probabilístico;
DKCA	Autômato Celular de Domany-Kinzel.

Lista de Símbolos

(DR)	Par doador-receptor, onde D é doador e R receptor;
(D_iR_i)	i-ésimo par doador-receptor;
$S_i(t)$	Estado do sítio i no instante t;
$(\sigma_i^D(t)\ \sigma_i^R(t))$	Estado do sítio i no instante t definido pela dupla de valores binários;
$D_i \rightarrow R_j$	Doador D do sítio i doa o rim para o receptor R do sítio j;
$D_i \rightarrow R_i$	Doador D do sítio i doa o rim para o receptor R do próprio sítio;
Λ	Matriz compatibilidade;
$\lambda_{D_iR_j}$	Probabilidade da doação ocorrer entre o doador D do sítio i com o receptor R do sítio j;
p_{ii}	Probalididade da doação intrapar ocorrer;
p_{ij}	Probalididade da doação interpar ocorrer;
g_A	Grau de altruísmo;
Γ_m	Dinâmica com duração de m passos de tempo;
L	Quantidade de sítios;
$(\overline{DR})$	Quantidade média de pares;
$(\overline{DR})_{S_i(t)}$	Quantidade média de pares nos estados $(00), (10), (01), (11)$;
$(\overline{DR})_{(11)}$	Quantidade média de pares nos estados (11);
$(\overline{DR})_{(10)}$	Quantidade média de pares nos estados (10);
$\overline{D}_{t=m}$	Quantidade média de doares ao final da dinâmica;
$\overline{Tx}$	Quantidade média total de transplantes;
$\overline{TX}$	Quantidade média de transplantes a partir de doações intrapar e interpar;
$P_{t_n}(\sigma)$	Distribução de probabilidades na configuração σ no tempo t;
$P_{t_{n+1}}(\sigma)$	Distribução de probabilidades na configuração σ no tempo $t+1$;

$W(\sigma \mid \sigma')$	Probabilidades condicional de transição da configuração σ' para a configuração σ;
$\omega_i(\sigma_i \mid \sigma')$	Probabilidades condicional de transição para que o estado do sítio i, no tempo $t+1$, seja σ_i, dado que no tempo t o sistema estava na configuração σ';
ρ	densidade de sítios ativos;
ρ_{1c}	valor crítico de parâmetro ρ_1;
$G(N, K)$	Grafo com N nós e K *links*;
(i, j)	*links*

Sumário

1 – Introdução **13**
1.1 Objetivos 15
1.1.1 Objetivo Geral 15
1.1.2 Objetivos Específicos 15
1.2 Organização do Texto 16

2 – Conceitos Básicos **17**
2.1 Doença renal crônica e transplante de rim 17
2.2 Modelo de Doações Emparelhadas de Rins dos EUA 19
2.3 Autômatos Celulares 21
2.3.1 Definições 22
2.3.2 Autômatos Celulares Determinísticos 23
2.3.2.1 Autômato Celular de Wolfram 23
2.3.3 Autômatos Celulares Probabilísticos 26
2.3.3.1 Autômato Celular de Domany-Kinzel 28
2.4 Redes 29
2.4.1 Grafos 30
2.4.2 Redes Aleatórias 31
2.5 Método de Monte Carlo 31

3 – Modelo **33**
3.1 Definições 33
3.2 Dinâmica 36

4 – Resultados e Discussão **40**
4.1 Doações Interpares: relevância 41
4.2 Comportamento do Sistema Sob Influência de g_A e Γ_m 42
4.2.1 Plano de Fases do Modelo: outra análise 47
4.3 Estudo do Grau de Altruísmo Crítico 51
4.3.1 Transição de Fases 51
4.3.2 Diagrama de Fases 53

5 – Conclusões e perspectivas **57**

Referências **59**

Capítulo 1

Introdução

O mundo enfrenta uma epidemia de doença renal crônica (DRC) como consequência do aumento crescente do número de doentes renais ao longo do anos (LUGON, 2009; SESSO *et al.*, 2017). Em 2015, esse número atingiu 10% da população mundial (GOVERNO DO BRASIL, 2015). No Brasil, nos últimos 5 anos, houve uma aumento anual médio de 6,3% no número de pacientes renais e este aumento está associado às taxas de prevalência e incidência (SESSO *et al.*, 2017) da DRC e à predominância dos fatores de risco (FOLHA DE LONDRINA, 2017). Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), evitar ou tratar fatores de risco como, por exemplo, hipertensão arterial, diabetes, obesidade, sedentarismo, tabagismo e uso de medicações nefrotóxicas é fundamental como forma de prevenção da doença (SBN, 2017a). Essas são umas das razões pelas quais as iniciativas públicas do sistema brasileiro de saúde começaram a dar atenção e assumir que a DRC é uma questão importante de saúde pública (LUGON, 2009).

A maioria das doenças renais crônicas tende a progredir, agravando-se ao longo do tempo. O risco de efeitos adversos pode ser intensificado pela gravidade e taxa de progressão da doença. De acordo com a *National Kidney Foundation* (NKF), no estágio 5, onde ocorre a falência renal, a sobrevivência do indivíduo portador de DRC está condicionada às terapias renais substitutivas tais como hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal (NKF, 2017a). Segundo a *National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI™* - Iniciativa de Qualidade em Resultados de Insuficiência Renal da Fundação Nacional do Rim), o objetivo do tratamento para pacientes com DRC no estágio 5 é a melhoria da qualidade e prolongamento da vida. Com o avanço da tecnologia, a perspectiva para pacientes em estágio terminal (estágio 5) mudou repentinamente da previsão de morte iminente para a sobrevivência indefinida (NKF, 2015). Dentre as terapias renais substitutivas (TRS), o transplante de rim é a terapia escolhida para a maioria dos pacientes com falência renal. Segundo *United States Renal Data System* (USRDS), os pacientes que se submetem a um transplante bem sucedido têm uma maior taxa de sobrevida com qualidade de vida (USRDS, 2016).

Embora o transplante seja o melhor tratamento para o paciente crônico, há um déficit constante entre a doação de rim para o transplante e o número de doentes renais na fase terminal (SMITH *et al.*, 2014). Em 2017, o número total estimado de pacientes com doença renal crônica no Brasil, nos últimos 10 anos, foi de 122.825 (SESSO *et al.*, 2017), contrapondo, segundo o Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), 53.283 transplantes de rim de todos os tipos de doares: falecido e vivo parente e não parente, no mesmo intervalo de tempo (RBT, 2017). Ainda que insuficiente o tratamento via transplante da população renal crônica, o transplante de rim com doador falecido cresceu 10,4$\%$, enquanto que o transplante com doador vivo estabilizou em uma taxa muito pequena, inferior a uma taxa aceitável, porém positiva, pelo fato de seu decaimento ocorrer há 10 anos (RBT, 2017).

Em uma situação semelhante a do Brasil, o número de pacientes com DRC à espera por um doador nos Estados Unidos tem aumentado significativamente (SMITH *et al.*, 2014). Para estender o acesso ao transplante e melhorar a taxa de sobrevivência do paciente, o governo dos Estados Unidos lançou um programa chamado *Kidney paired donation (KPD)*, doação emparelhada de rins (ANDERSON *et al.*, 2015). Ainda em evolução, esse programa é uma estratégia para um doente renal crônico que necessita de um transplante porém o único doador vivo em potencial é incompatível. O programa permite a troca de rins entre dois pares que são incompatíveis entre si porém são mutuamente compatíveis, de modo que cada par é composto por um doador e um receptor. Em outras palavras, o doador doa seu rim para o paciente de outro par e seu respectivo paciente recebe o rim do doador para quem ele doou, desde que que sejam compatíveis . O objetivo do programa é encontrar o número máximo de transplantes para uma combinação de pares doador-receptor, com doação intervivos, reduzindo o tamanho da lista de espera de rim.

Incentivado pelo programa KPD e com o mesmo objetivo, desenvolveremos neste trabalho um modelo dinâmico de doação emparelhada de rins a partir de redes de autômatos celulares de natureza probabilística. No modelo, pares formados por doares e receptores incompatíveis e compatíveis entre si participarão da doação. Os pares compatíveis entre si são convidados a participarem da dinâmica de doação para possibilitar aos próprios receptores receberem um rim mais compatível. Dessa forma, para a relação entre todos os pares compatíveis e incompatíveis entre si, o modelo sugere um círculo social baseado em um laço comunitário em que cada doador está motivado intrinsecamente a participar da troca renal com o propósito de ajudar o receptor associado a ele. Chamaremos essa ajuda de disposição do doador para doar seu rim a um receptor de outro par, ou simplesmente grau de altruísmo. Para tanto, vamos quantificar e variar o grau de altruísmo com o propósito de aumentar a probabilidade de transplante entre pares distintos e, em decorrência disso, aumentar o número de transplantes. No Brasil, os transplantes ocorrem a partir de pares compatíveis entre si e não é permitido o modelo de emparelhamento de rins (SBN, 2017e), como veremos mais adiante. O estudo da dinâmica de doação emparelhada de rins será

baseado em simulações computacionais.

Para a realização do modelo proposto, abrangemos questões relacionadas à área da saúde pública, matemática computacional e mecânica estatística. De fato, nosso modelo é uma questão de saúde pública: o aumento das taxas anuais de prevalência e incidência da DRC indica uma tendência a aumento global do número de pacientes em diálise. Isso favorece o aumento de renais crônicos na fila de espera por um rim de doador falecido (SESSO *et al.*, 2017). Nosso modelo trata dessas questões ao tratar do aumento do número de transplantes e, consequentemente, da redução da fila de espera po um rim. Além disso, para descrever e desenvolver nosso modelo, utilizamos os autômatos celulares como ferramenta matemática e computacional. Os autômatos celulares são modelos que descrevem dinâmicas espaço-temporais não-lineares de forma simples e concisa, podendo exibir propriedades complexas. Esses modelos são amplamente aplicados e utilizados para simulação computacional em diversas áreas da ciência. A simulação computacional é uma ferramenta potente para o estudo de dinâmicas de sistemas complexos (SAYAMA, 2015). Ademais, também para o desenvolvimento do nosso modelo, utilizamos métodos estatísticos e cálculos probabilísticos.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho é desenvolver um modelo simulacional de dinâmica emparelhada de rins baseando-se em autômatos celulares em redes aleatórias. A dinâmica será capaz de descrever a propagação de transplante do rim a cada passo de tempo sob influência do grau de altruísmo do doador e da compatibilidade entre os pares.

1.1.2 Objetivos Específicos

- caracterizar a influência de emparelhamento de pares para a troca de rins na dinâmica.
- Analisar o comportamento do sistema ao longo do tempo sob a influência do grau de altruísmo nos estados dos pares a cada passo de tempo.
- Estabelecer as condições para emergência de comportamento crítico.
- Encontrar o menor valor do grau de altruísmo que maximize o número de transplantes.
- Caracterizar as diferentes transições de fases em função do grau de altruísmo.

1.2 Organização do Texto

O capítulo 2 é dividido em cinco seções. A primeira seção traz os conceitos fundamentais da Doença renal crônica e transplante renal, iniciando o assunto com uma breve definição da doença renal e seus estágios, destacando o transplante como sendo a melhor opção de tratamento para a doença. Na segunda seção, apresentamos o modelo dos Estados Unidos, evidenciando que as doações do tipo ciclos e cadeias aumentam o número de transplantes. À terceira seção é atribuída aos conceitos básicos de autômatos celulares, destacando autômatos determinísticos de Wolfram e autômatos celulares probabilísticos de Domany-Kilzel. Em seguida, introduzimos Redes apresentando sua evolução histórica e sua representação matemática. Ainda nesta seção, mostramos um breve conceito sobre redes aleatórias. A quinta seção refere-se ao método de Monte Carlo e sua relevância para a geração de números aleatórios e para construir cenários baseados em experimentos aleatórios.

No capítulo 3, nosso modelo é descrito detalhadamente em duas partes. Na primeira parte introduziremos os conceitos básicos, destacando a evolução das interações entre dois pares doador-receptor sorteados em uma rede aleatória de autômatos. Na segunda parte, descrevemos a evolução da dinâmica, ressaltando as etapas do algoritmo para o problema de dinâmica de doação emparelhada de rins.

No capítulo 4, Resultados e Discussão, evidenciamos a relevância de emparelhamento de pares para a troca de rins na dinâmica sob a influência do grau de altruísmo crítico através de simulação computacional.

No capítulo 5, apresentamos conclusões deste trabalho e algumas possibilidades de trabalhos futuros.

Capítulo 2

Conceitos Básicos

2.1 Doença renal crônica e transplante de rim

Os rins são responsáveis pelo equilíbrio da química interna de nossos corpos, segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Suas funções no organismo compreendem em eliminar toxinas do sangue por um sistema de filtração, controlar o balanço químico e de líquidos do corpo, regular pressão sanguínea, regular a formação do sangue e da vitamina D e controlar a produção de glóbulos vermelhos (SBN, 2017b). Segundo (SILVA *et al.*, 2016; MARTINS; CESARINO, 2005), a doença renal é considerada um grande problema de saúde pública porque causa elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Em 2016, a taxa de mortalidade foi de $18,2\%$ (SESSO *et al.*, 2017).

A doença renal crônica (DRC) consiste em lesão ou dano renal e perda progressiva e irreversível das funções renais (SBN, 2017c). O nível da taxa de filtração glomerular é aceito como a melhor medida da função renal global. As alterações funcionais do rim ao longo do tempo mostram uma diminuição desta taxa (NKF, 2015). Como pode ser visto na tabela 1, a DRC é dividida em cinco estágios funcionais de acordo com o grau de função renal do paciente. Esses estágios compreendem desde a fase onde os indivíduos não apresentam lesão renal e mantêm sua função renal normal até a última fase que inclui o indivíduo com doença renal crônica na fase terminal. No estágio de falência renal, segundo (CHERCHIGLIA *et al.*, 2014), a sobrevivência do indivíduo portador de DRC está condicionada à TRS na qual utiliza-se de métodos de filtragem do sangue tais como hemodiálise, diálise peritoneal ou a mais indicada, o transplante renal. Essas terapias substituem parcialmente a função renal aliviando os sintomas da doença e preservando a vida do paciente, porém nenhuma delas traz a cura (MARTINS; CESARINO, 2005).

Tabela 1 – Estágios da doença renal crônica.

Estágios da doença renal crônica		TFG	$(\%)$ da função renal
1	lesão renal com função renal **normal**	90 ou superior	$90 - 100\%$
2	dano renal com **perda leve** da função renal	89 a 60	$89 - 60\%$
$3a$	perda **leve a moderada** da função renal	59 a 45	$59 - 45\%$
$3b$	perda **moderada a grave** da função renal	44 a 30	$44 - 30\%$
4	perda **grave** da função renal	29 a 15	$29 - 15\%$
5	**falência** renal	menos que 15	menos que 15%

Nota: seu número de TFG (Taxa de filtração glomerular $(ml/min/1,73m^2)$) diz quanta função renal você tem. Como a doença renal piora, o número de TGF diminui. Retirada e modificada de (NKF, 2015).

Como dito anteriormente, o transplante de rim bem sucedido está associado à melhoria da qualidade de vida, pois o tratamento renal garante mais liberdade na rotina diária do paciente (SBN, 2017c). O rim saudável de uma pessoa viva ou falecida é doado a um paciente no estágio de falência renal. Por intermédio de uma cirurgia, esse rim é implantado no paciente e passa a exercer as funções de filtração e eliminação de líquidos e toxinas (SBN, 2017c). Podemos ver na figura 1, que seus próprios rins permanecem onde eles estão, a menos que estejam causando infecção ou hipertensão.

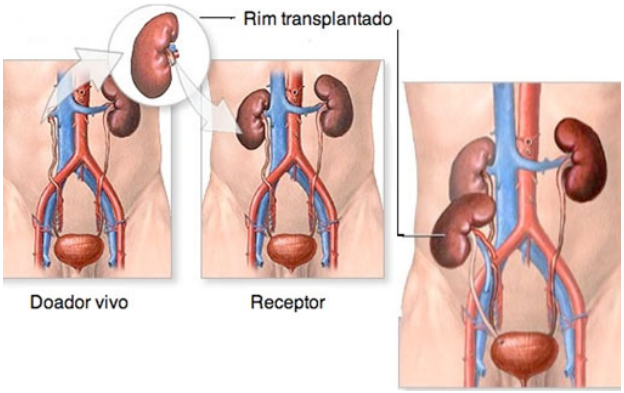


Figura 1 – Transplante Renal. Fonte (SBN, 2017c)

Para realizar o transplante, não é necessário fazer hemodiálise ou diálise peritoneal antes do transplante renal. Porém, como a DRC é uma doença silenciosa (muitas vezes os pacientes só descobrem a doença no estágio 5) não há tempo para programar o transplante antes de fazer as terapias de filtragem do sangue (SBN, 2017d).

Existem dois tipos de doadores: os doadores vivos (parentes ou não) e os doadores falecidos. Para o doador vivo doar seu rim, são necessários vários exames para certificar de que o rim está com bom funcionamento e não possui nenhuma doença que possa ser transmitida ao receptor. No caso de doadores falecidos os rins são retirados após se estabelecer o diagnóstico de morte encefálica e após a permissão dos familiares (SBN, 2017e). Para ser um doador de rim em ambos os casos é necessário ter compatibilidade sanguínea

ABO e compatibilidade de tecidos (HLA e *cross-match*) com o receptor. Adicionalmente, para um doador vivo doar seu rim é fundamental que ele manifeste desejo espontâneo e voluntário de ser um doador, lembrando que a comercialização de órgão é proibida (SBN, 2017c). Existem dois tipos de doadores vivo: parente (avós, pai, mãe, irmão, irmãs, filhos, tios, sobrinhos, primos até segundo grau, inclusive cônjuges) ou não parente. Em ambos os casos, o doador deve ser maior de idade e estar em plena consciência do ato que está praticando. A doação do tipo não parente só é autorizada mediante uma autorização judicial (ABTO, 2017).

O órgão transplantado é visto pelo sistema imunológico como algo estranho, que não pertencente ao organismo do receptor. Para evitar a rejeição do órgão por parte do sistema imune e manter o rim transplantado funcionante, é de extrema importância o uso de imunossupressores (NKF, 2017b). Os imunossupressores são custeados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (SILVA *et al.*, 2016).

Um transplante bem sucedido pode durar muitos anos e o tempo que ele dura pode variar de pessoa para pessoa. Muitas pessoas precisarão de mais de um transplante de rim durante a vida . A duração do funcionamento do órgão está relacionada, como por exemplo, ao número de transfusões sanguíneas, número de transplantes anteriores e intercorrências (como infecções) (NKF, 2017b).

2.2 Modelo de Doações Emparelhadas de Rins dos EUA

Alvin Roth e Lloyd Shapley ganharam o Prêmio de Ciências Econômicas em Memória de Alfred Nobel em 2012 como resultado de seus estudos sobre 'alocações estáveis e modelo de mercados' e como esse modelo pode ajudar a aumentar o número de transplantes de rim. A Academia Sueca das Ciências decidiu premiar Roth e Shapley por seus estudos com os quais abordaram um problema econômico central, a 'otimização de oferta e demanda', e o resolveram em 'um exemplo sobressalente de engenharia econômica'. Na prática, se trata de como emparelhar diferentes agentes da melhor e mais estável forma possível.

Segundo (ANDERSON *et al.*, 2015), em 2014 haviam nos Estados Unidos mais de 100.000 pacientes na lista de espera para um transplante renal com um doador falecido. Embora o tratamento mais adequado seja o transplante renal, todos os anos há menos doadores do que novos pacientes. Para abordar esse problema, os programas de doação emparelhada de rins (KPD) permitem que pacientes com doadores vivos, mas biologicamente incompatíveis, troquem doadores por meio de ciclos ou cadeias iniciadas por doadores altruístas, aumentando assim a oferta de rins no sistema.

Para o programa KPD, dois algoritmos NP-difícil, que usam programação inteira, foram propostos para determinar quais trocas ocorrerão com intuito de maximizar o número total

de transplantes, um dos quais é inspirado nas técnicas usadas para resolver o problema do caixeiro viajante. Na prática, esses algoritmos fornecem as ferramentas necessárias para encontrar soluções ótimas.

Em KPD, pares de paciente-doador incompatíveis podem trocar rins em ciclos com os outros pares de tal forma que cada paciente receba um rim de um doador compatível, como mostra a figura 2

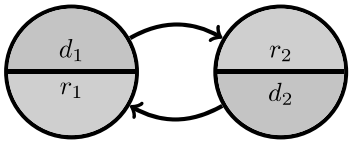


Figura 2 – Troca cíclica envolvendo dois pares paciente-doadores. Cada par é representado por um nó, sento r o paciente e d o doador. Fonte: (ANDERSON *et al.*, 2015).

Além disso, há um pequeno número de doadores altruístas que estão dispostos a doar seu rim a qualquer paciente sem pedir nada em troca. No KPD, esses doadores iniciam uma cadeia de transplantes com pares incompatíveis, terminando com um paciente na lista de espera que não tem doador associado, conforme mostramos na figura 3. Aproximadamente, 75% dos transplantes são realizados por meio de cadeias nos Estados Unidos.

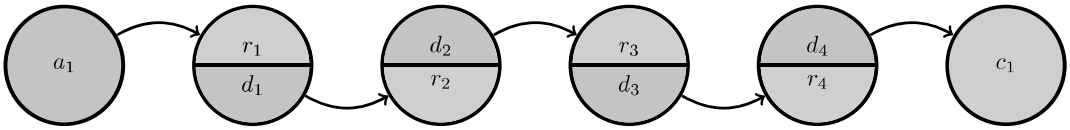


Figura 3 – Troca renal do tipo cadeia envolvendo um doador altruísta, a_1, quatro pares paciente-doador e um paciente sem doador c_1. Cada par é representado por um nó, sendo r o paciente e d o doador. Consideramos d_3 o doador ponte. Fonte: (ANDERSON *et al.*, 2015).

A integração de ambos os ciclos e cadeias no KPD permite que cadeias e ciclos sejam de tamanho ilimitado. Para garantir que cada paciente receba um rim antes que seu doador associado doe seu rim, os ciclos são conduzidos de forma simultânea.

Cadeias muito longas são planejadas em segmentos tais que o doador do último par em um seguimento é usado para iniciar outro segmento depois que mais pacientes chegam. Tais doadores são denominados “doadores pontes". Uma vez que o segmento é executado, os doadores pontes e os doadores altruístas são essenciais para o planejamento de transplantes.

Na figura 4 podemos observar um exemplo de um problema de doação emparelhada em que ciclos e cadeias são utilizados, com doadores altruísta e ponte, para maximizar o número de transplantes.

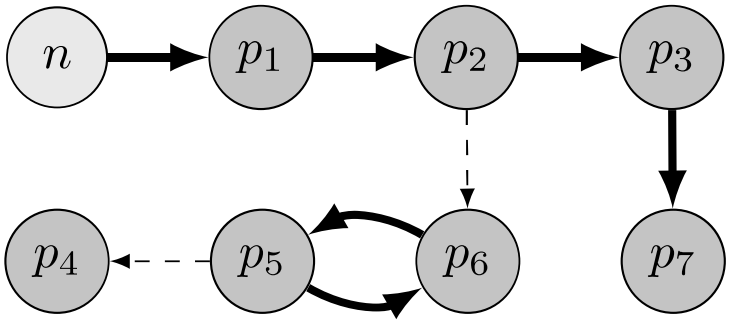


Figura 4 – Ilustração de um problema para encontrar o número máximo de transplantes para uma combinação de pares incompatíveis com a ajuda de doadores altruístas e ponte. O nó n é um doador altruísta, e os demais nós p_1 a p_7 correspondem aos pares paciente-doador. Os *links* indicam possíveis transplantes do doador no nó de origem para o paciente no nó de destino. Uma solução ótima para este problema é indicada pelos *links* em negrito: forma-se a cadeia n, p_1, p_2, p_3, p_7 e os dois ciclos com p_5 e p_6, deixando p_4 incomparável. Fonte: (ANDERSON *et al.*, 2015).

Os dois algoritmos foram capazes de resolver todos os casos de dados reais encontrados na prática para aumentar o número de transplante. Os algoritmos encontraram soluções ótimas para uma combinação de pares incompatíveis com doadores altruísta e ponte para cadeias longas após um tempo de execução muito curto.

2.3 Autômatos Celulares

Autômato é um termo técnico usado em ciência da computação e matemática para uma máquina ou engenho composto de mecanismo que reproduz repetidamente determinados movimentos, em geral, mais simples e limitados.(SAYAMA, 2015).

Os autômatos celulares (CA's) foram apresentados originalmente nas décadas de 1940 e 1950 por John von Neumann (NEUMANN; BURKS, 1996) e seu colaborador Stanislaw Ulam (ULAM, 1972) para descrever o comportamento auto-reprodutivo e evolutivo dos sistemas vivos. Neumann introduziu autômatos celulares por meio computacional. Apenas em 1983 os CA vieram a ser estudados intensamente por Wolfram.

Os sistemas naturais de flocos de neve e de conchas de moluscos apresentam uma grande diversidade de padrões complexos. Pouco se sabe sobre os mecanismos pelos quais os padrões complexos são gerados mas sabe-se que são gerados pelo efeito cooperativo

de muitos componentes idênticos simples. Segundo (WOLFRAM, 1983), as origens de tal complexidade podem ser investigadas através de modelos matemáticos denominado CA. Os CA são capazes de descrever vários fenômenos naturais, como a interação ecológica e dinâmica de populações, dinâmica do mercado de ações, dinâmica molecular, processos reação-difusão, epidemias de doenças; para citar alguns exemplos de suas diversas áreas de atuação. Matematicamente falando, os CA's são definidos como um sistema dinâmico espacialmente distribuído, no qual o tempo, o espaço e o número de estados são discretos (MATTOS, 2005).

2.3.1 Definições

Um CA consiste em uma rede geralmente infinita e regular de sítios (células) uniformemente dispostos em um espaço *D*-dimensional. Cada sítio possui um número finito de estados que são associados a variáveis discretas. Todos os sítios evoluem em etapas de tempo discreto segundo as mesmas regras de transição. O estado de cada sítio de um autômato celular em um instante de tempo é afetado pelo seu próprio estado e o estado de seus r primeiros sítios vizinhos no instante de tempo imediatamente anterior, de acordo com alguma regra de transição. Consideramos como vizinhança de um sítio o próprio sítio e todos os sítios vizinhos, imediatamente adjacentes. As regras que determinam a evolução temporal do ACs são fixas e locais e podem ser determinísticas ou probabilísticas. Todos os sítios são atualizados simultaneamente a cada passo de tempo, o que se denomina de atualização síncrona (COE; AHNERT; FINK, 2008; WOLFRAM, 1984).

No estudo do comportamento de um CA, além das características descritas acima e das condições iniciais do modelo, é necessário definir as condições de fronteira. Algumas fronteiras comumente usadas são (SAYAMA, 2015):

- Sem fronteira: a rede é infinita e completamente preenchida com o estado quiescente[1].
- Condições periódicas de fronteira: as células em uma extremidade de uma rede finita estão ligadas às células na borda oposta. Ou, o sítio 1 é vizinho do sítio L, dado que existem L sítios.
- Condições fixas de fronteiras: as células na extremidade de uma rede finita não possuem vizinhos além dos limites.
- Limites fixos: as células na borda de uma rede finita possuem estados fixos que nunca mudarão.

[1] Condição de quiescência: uma célula em estado quiescente permanece no mesmo estado se todos os seus vizinhos também estiverem no mesmo estado quiescente. Um estado inicial nulo, $\sigma_i(0) = 0, \forall i$, permanece nulo.

A composição de um CA depende da dimensão da rede, do número de estados, da vizinhança de um sítio e da regra de transição local. Uma nova geração é produzida cada vez que as regras são aplicadas em toda rede (SAYAMA, 2015).

2.3.2 Autômatos Celulares Determinísticos

Em um autômato celular determinístico (DAC), a cada sítio i está associada uma variável $\sigma_i(t)$, que define o estado do sítio i no instante t. Dessa forma, o estado de um sítio i no passo de tempo seguinte,

$$\sigma_i(t+1) = f(\sigma_{i+i_0}(t), \sigma_{i+i_1}(t), \cdots, \sigma_{i+i_{n-1}}(t)), \tag{1}$$

depende deterministicamente dos estados $(\sigma_{i+i_0}(t), \sigma_{i+i_1}(t), \cdots, \sigma_{i+i_{n-1}}(t))$, onde f é a forma algébrica para a regra de transição local do estado e $V = \{i_0, i_1, \cdots, i_{n-1}\}$ é a vizinhança.

A vizinhança V, geralmente, é configurada para que ela seja centrada em torno da célula central ($i_k = 0$) e espacialmente localizada ($|i_k - i_0| \leq r$ para $k = 1, 2, \cdots, i_{n-1}$), onde r é o raio de V (SAYAMA, 2015).

2.3.2.1 Autômato Celular de Wolfram

Os CA's de Wolfram (WOLFRAM, 1984), ou autômatos celulares elementares, são definidos em uma rede unidimensional com L sítios e condições periódicas de fronteira. A cada sítio i está associada uma variável binária $\sigma_i(t) \in \{0, 1\}$. Dizemos que o sítio i está ativo (inativo) se $\sigma_i(t) = 1$ ($\sigma_i(t) = 0$). Definimos a vizinhança do sítio i no instante t como sendo o próprio sítio mais suas adjacências, os sítios $i+1$ e $i-1$, nesse mesmo instante de tempo. Assim sendo,

$$\sigma_i(t+1) = f(\sigma_{i-1}(t), \sigma_i(t), \sigma_i(t)), \tag{2}$$

de acordo com a figura 5.

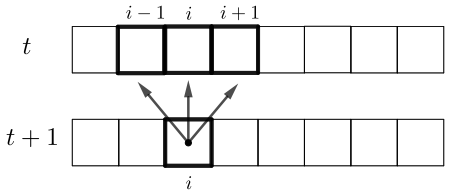


Figura 5 – Vizinhança de três sítios da rede unidimensional de Wolfram. O estado do sítio i no instante $t+1$ depende deterministicamente do estado da vizinhança do sítio i no passo de tempo t.

Para uma vizinhança de três sítios com estados binários existem $2^3 = 8$ possíveis combinações, como mostrado na primeira linha da figura 6. A partir destas 8 possíveis combinações pode-se formar um total de $2^{2^3} = 256$ diferentes regras locais que determinarão a evolução do CA, ou seja, o sítio central que será atualizado no instante de tempo $t + 1$ dependerá de uma das 8 combinações possíveis no passo de tempo imediatamente anterior, tempo t. A segunda linha da figura 6 exemplifica este fato (MATTOS, 2005).

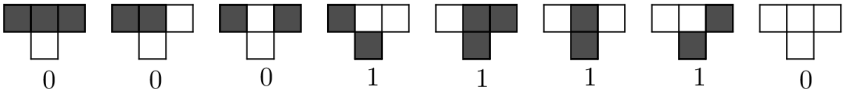
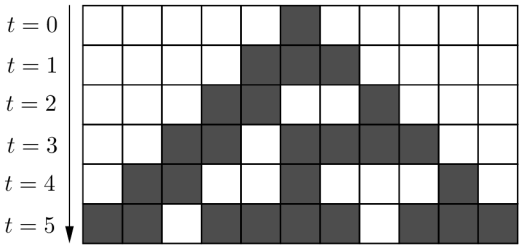
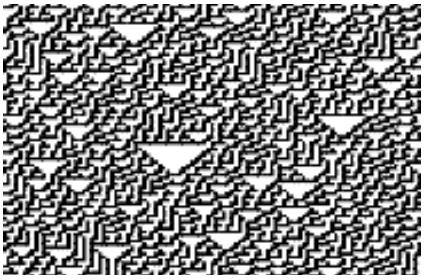


Figura 6 – Regra 30 ($30_2 = 11110$) do CA de Wolfram formada a partir das 8 possíveis combinações. Visualmente, os estados 0 e 1 dos sítios são representados por um quadrado em branco e um quadrado preto, respectivamente, de acordo com a primeira e segunda linhas.

Alguns passos do padrão espaço-temporal produzido pela regra 30 do CA de Wolfram podem ser vistos na figura 7a. A evolução se dá a partir do estado inicial no qual apenas o sítio central está ativo (única célula preta) e as configurações são obtidas aplicando-se a mesma regra de transição para os estados de cada sítio a cada passo de tempo. Podemos observar na figura 7b que o padrão produzido pela regra 30 lembra fortemente o padrão de pigmentação obtido em algumas conchas de moluscos.



(a)



(b)

(c)

Figura 7 – Evolução temporal da regra 30.(a) Detalhe da regra 30 em seis passos de tempo a partir de um estado inicial no qual apenas o sítio central está ativo, (b) padrão produzido pela regra 30, (c) concha molusco cujo padrão assemelha-se ao gerado pela regra 30 (Retirada de (WIKIPÉDIA: A ENCICLOPÉDIA LIVRE, 2018)).

As regras dos CA's de uma dimensão podem ser classificadas em três tipos (WOLFRAM, 1984):

- Legal - Uma regra é "legal" se apresenta condição de quiescência e simetria de reflexão. Simetria de Reflexão significa que as vizinhanças 100 e 001 devem fornecer resultados iguais, o mesmo ocorrendo para 110 e 011. Dessa maneira, dentre as 256 regras possíveis, Wolfram estudou detalhadamente as 32 regras do tipo $\alpha_1\alpha_2\alpha_3\alpha_4\alpha_2\alpha_5\alpha_4 0$.
- Totalística - Uma regra é "totalística"se $\sigma_i(t+1)$ depende apenas da soma de $\sigma_i(t)$ sobre as posições da vizinhança. Por exemplo, $\sigma_i(t+1) = f(\sigma_{i-1}(t) + \sigma_i(t) + \sigma_{i+1}(t))$. Das 32 regras legais apenas 8 são totalísticas.
- Periférica - Uma regra é "periférica" se não depender do estado da posição i. Por exemplo, $\sigma_i(t+1) = f(\sigma_{i-1}(t), \sigma_{i+1}(t))$.

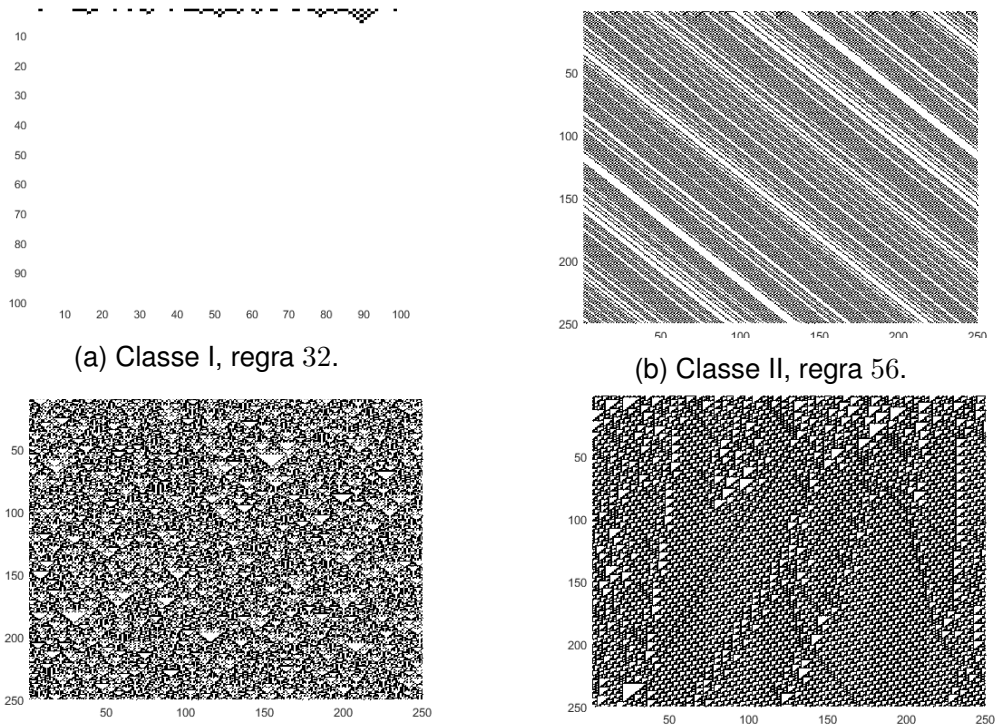
Wolfram demonstrou que um CA pode exibir comportamento complexo mesmo com regras locais. Sua classificação demonstra que tais regras podem levar a uma espécie de auto-organização[2], o que contribuiu inicialmente por uma maior compreensão do fenômeno de formação espontânea de padrões (ATMAN, 2002). Os CA's de Wolfram podem evoluir para uma das quatro classes de padrões de comportamento definidas da seguinte maneira:

- Classe I - Pontos fixos homogêneos: evolução do sistema para um estado homogêneo. Todos os sítios atingem um mesmo estado após um número finito de interações.
- Classe II - Periódicos: os padrões gerados são constituídos por estruturas periódicas, com períodos tipicamente curtos.
- Classe III - Caóticos: os sítios exibem um comportamento caótico aparentemente imprevisível com a evolução temporal do sistema. Os autômatos celulares dessa classe são caracterizados pela forte dependência das condições iniciais.
- Classe IV - Complexos: os autômatos desta classe apresentam uma repetição irregular de padrões a diferentes escalas e posições no espaço. As células evoluem imprevisivelmente, evoluem para estruturas complexas localizadas.

Os CA's de uma mesma classe apresentam comportamentos qualitativos muito similares e a existência de tão poucas classes implica uma universalidade considerável no comportamento desses AC elementares. Isso significa que muitos dos detalhes da construção de um CA são irrelevantes na determinação de seu comportamento qualitativo (MATTOS, 2005).

[2]Auto-organizado é um processo dinâmico pelo qual um sistema forma espontaneamente estruturas e/ou comportamentos macroscópicos não-triviais ao longo do tempo (SAYAMA, 2015).

Na figura 8 mostramos alguns exemplos de padrões produzidos para cada uma das quatro classes de Wolfram:



(a) Classe I, regra 32.

(b) Classe II, regra 56.

(c) Classe III, regra 90.

(d) Classe IV, regra 110.

Figura 8 – Exemplos de padrões produzidos pelas regras em 8a,8b, 8c e 8d associadas a cada uma das quarto classes de Wolfram. Utilizamos uma configuração inicial aleatória. Visualmente, os estados 0 e 1 dos sítios são representados por um quadrado em branco e um quadrado preto, respectivamente. As regras 90 e 110 são exemplos de regras totalísticas.

2.3.3 Autômatos Celulares Probabilísticos

Os autômatos celulares probabilísticos (PCA's) têm sido amplamente utilizados para simular os mais variados sistemas, abrangendo disciplinas diversas como biologia, computação, física, ciências sociais etc, caracterizando-se como modelos essenciais para descrever sistemas complexos. Eles podem modelar reações químicas, crescimento de cristais, turbulência, problemas biológicos ou outros processos não-lineares fora do equilíbrio. Os PCA's podem exibir, mesmo em uma dimensão, transição de fase contínua com expoentes críticos universais e leis de escala (ATMAN, 2002).

Os PCA's possuem as mesmas características dos autômatos celulares determinísticos, a menos pelas regras de atualização que agora são probabilísticas. Isto quer dizer que o estado de um sítio em um dado instante de tempo dependerá probabilisticamente[3] dos

[3] As regras locais podem ter um elemento probabilístico: em vez de ditar o estado de uma célula atualizada, a regra fornece a probabilidade de que uma célula atualizada seja ativa ou inativa (COE; AHNERT; FINK, 2008).

estados de seus vizinhos no passo de tempo imediatamente anterior. Dessa maneira, os ACPs são processos markovianos discretos, descritos por uma coleção de variáveis aleatórias discretas, $X(t)$, que são definidas em uma rede (ATMAN, 2002).

Um processo estocástico $\{X_t\}_{t\geq 0}$ é chamado um processo markoviano se $\forall\, n \geq 3$, $\forall\, t_0 < t_1 < \cdots < t_{n+1}, \quad \forall\, x_0, x_1, x_2, \cdots, x_{n+1}$ reais

$$P_{t_{n+1}}(X(t_{n+1}) = x_{n+1} \mid X(t_n) = x_n, X(t_{n-1}) = x_{n-1}, \cdots, X(t_1) = x_1, X(t_0) = x_0) = \quad (3)$$

$$= P_{t_{n+1}}(X(t_{n+1}) = x_{n+1} \mid X(t_n) = x_n). \quad (4)$$

Ou seja, a probabilidade condicional 3 indica a probabilidade de que uma variável estocástica[4] $X(t+1)$ assuma o valor x_{n+1} em $t+1$, dado que nos instante anteriores t_n, t_{n-1}, $\cdots$, t_0, ela tenha assumido valores x_n, x_{n-1}, $\cdots$, x_1, x_0. No caso em que esta probabilidade se reduzir à probabilidade condicional 4, então o processo estocástico é denominado markoviano. De outra forma, dizemos que um processo markoviano é aquele onde a probabilidade de que um dado sistema esteja em um estado $X(t_{n+1})$ depende apenas do sistema no instante anterior $X(t_n)$.

Os PCA's também podem ser classificados como sistemas irreversíveis[5], uma vez que a atualização síncrona do sistema impossibilita-nos escrever uma equação analítica, mas podemos descrever a evolução temporal do sistema através de sua distribuição de probabilidades $P(\sigma)$ de uma dada configuração (ATMAN, 2002). De modo geral, os sistemas são definidos em uma rede onde cada sítio está associado uma variável estocástica σ_i, que pode assumir y valores. Uma configuração do sistema é denotada por $\sigma = (\sigma_1, \sigma_2, \cdots, \sigma_L)$. No passo de tempo t_{n+1}, teremos

$$P_{t_{n+1}}(\sigma) = \sum_{\sigma'} W(\sigma \mid \sigma')\, P_{t_n}(\sigma') \quad (5)$$

onde $W(\sigma \mid \sigma')$ é a probabilidade condicional de ocorrer a transição $\sigma' \to \sigma$ entre duas configurações do sistema e possui as propriedades $W(\sigma \mid \sigma') \geq 0$ e $\sum_\sigma W(\sigma \mid \sigma') = 1$.

Para uma rede com L sítios, considerando que uma atualização síncrona é simultânea para todos os sítios, teremos

$$W(\sigma \mid \sigma') = \prod_{i=1}^{L} \omega_i(\sigma_i \mid \sigma') \quad (6)$$

[4]Uma variável aleatória que depende de um parâmetro t é chamada de estocástica e se t corresponde ao tempo. No caso do tempo ser tomado como discreto, a variável estocástica correspondente também será discreta (ATMAN, 2002).

[5]Em sistemas irreversíveis, o estado estacionário do sistema não possui reversibilidade microscópica, encontrando-se fora do equilíbrio termodinâmico (ATMAN, 2002).

onde $\omega_i(\sigma_i \mid \sigma')$ é a probabilidade condicional de transição para o estado σ_i dado que o sistema se encontrava na configuração σ' no passo anterior.

2.3.3.1 Autômato Celular de Domany-Kinzel

Em 1984, Domany e Kinzel introduziram um exemplo clássico dentre os autômatos celulares probabilísticos. O autômato celular de Domany-Kinzel (DKCA) é definido em uma rede unidimensional de estados binários, $\sigma_i(t) \in \{0, 1\}$, e vizinhança de dois sítios, os sítios $i+1$ à direita e $i-1$ à esquerda (MATTOS, 2005).

Para as regras de atualização, os autores introduziram taxas de transição probabilísticas $\omega_i(\sigma_i \mid \sigma') = \omega(\sigma_i \mid \sigma'_{i-1}, \sigma'_{i+1})$, tais que a probabilidade de $\sigma_i(t+1) = 1$ é p_j, onde $j = \sigma_{i+1}(t) + \sigma_{i-1}(t)$, e a probabilidade de $\sigma_i(t+1) = 0$ é $1 - p_j$. Essas taxas assumem uma forma totalística (ATMAN, 2002) :

- $p_0 \equiv \omega(1 \mid 00) = 0$;
- $p_1 \equiv \omega(1 \mid 10) = \omega(1 \mid 01)$;
- $p_2 \equiv \omega(1 \mid 11)$.

A evolução temporal deste autômato depende dos valores das probabilidades condicionais p_0, p_1 e p_2. Fazendo $p_0 = 0$ e dependendo dos valores para p_1 e p_2 o DKCA pode apresentar no regime estacionário tanto um estado absorvente, onde todos os sítios estão congelados no estado 0, quanto pode permanecer indefinidamente com uma densidade de sítios ativos no estado 1. Desse modo, o DKCA apresenta uma transição de fase contínua entre as fases congelada e ativa caracterizada por um expoente crítico universal associado a um parâmetro de ordem definido como a fração de sítios no estado 1. Dentro da fase ativa, existe uma região que é sensível às condições iniciais (fase caótica), ou seja, dados dois autômatos sujeitos à mesma regra de evolução e à mesma sequência de números aleatórios, mas com estados iniciais diferindo apenas no estado de um único sítio, atingirão, após um tempo suficientemente longo estados completamente diferentes. Ao contrário, na fase ativa não caótica esta pequena diferença não conduz a estados finais muito diferentes (FERREIRA, 2009), como mostrado na figura 9.

O DKCA é um dos modelos mais estudados na Mecânica Estatística Fora do Equilíbrio, possuindo todos os elementos básicos para a irreversibilidade. A transição pode ser estudada fixando-se o valor de p_2 e variando-se o parâmetro de p_1. O parâmetro de ordem do modelo é a densidade de sítios ativos, ρ, que, na criticalidade, apresenta um comportamento do tipo lei de potência.

$$\rho \sim (\rho_1 - \rho_{1c})^{\alpha} \text{ quando } \rho \to \rho_{1c}^{+} \tag{7}$$

onde ρ_{1c} é o valor crítico do parâmetro p_1 e $\alpha \simeq 0,273$ é o mesmo valor encontrado na classe de universalidade da percolação direcionada. Esse valor é encontrado ao longo de toda a linha de transição para o estado absorvente[6] no DKCA, exceto no ponto terminal ($p_2 = 1$, $p_1 = 1/2$). Nesse ponto, o sistema pertence à classe de percolação direcionada compacta e $\beta = 0$, indicando uma transição descontínua (MARTINS *et al.*, 1991).

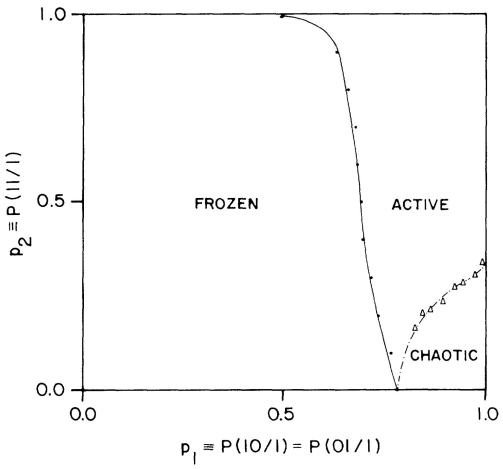


Figura 9 – Diagrama de fases DKCA retirado de (MARTINS *et al.*, 1991).

2.4 Redes

As redes são abstrações de tipos diferentes de relações sociais ou de diferentes objetos. A rede de amigos, colaborações entre indivíduos, sistemas biológicos, redes elétricas, sistemas de metrô, redes neurais, internet, são apenas alguns exemplos de sistemas compostos por um grande número de unidades dinâmicas altamente interconectadas (BOCCALETTI *et al.*, 2006).

Historicamente, Leonhard Euler foi o primeiro a representar matematicamente a abstração de redes usando a teoria de grafos e topologia de redes. A teoria de grafos foi a primeira abordagem para capturar as propriedades globais de sistemas, cujos nós representam o indivíduo ou objetos da rede e e cujos *links* representam as interações entre eles. Em 1736, o matemático suíço Euler publicou uma rigorosa demonstração matemática para o problema da ponte de Königsberg. O problema consistia em encontrar uma viagem de ida e volta que atravessasse cada uma das pontes da cidade de Königsberg na Prússia, sendo que os nós representavam as faixas de terras e as pontes, os *links* (BOCCALETTI *et al.*, 2006).

Além dos desenvolvimentos na teoria de grafos, em 1920, o estudo das redes começou a ter conquistas importantes entre entidades sociais, como negócios entre países ou transações econômicas entre corporações. Na década de 90 surge um novo movimento de interesse

[6] Um estado de uma cadeia de Markov é absorvente se, uma vez atingido, é impossível sair dele.

e pesquisa no estudo das redes complexas. Em 1998, Steven Strogatz e Duncan Watts (STROGATZ, 2001) desenvolveram um algoritmo com base em grafos aleatórios para estudarem o conceito de Mundo Pequeno. Em 1999, Albert László Barabási e Réka Albert (BARABÁSI; ALBERT, 1999) publicaram um artigo com a proposta de um modelo genérico de construção de redes, semelhante à estrutura encontrada em redes genéricas ou redes da internet. Estas redes foram apelidadas de Redes livres de escala (BOCCALETTI *et al.*, 2006).

2.4.1 Grafos

Seja $G = (\mathscr{N}, \mathscr{L})$ um grafo não direcionado (ou direcionado) tal que sua estrutura consiste em dois conjuntos $\mathscr{N}$ e $\mathscr{L}$, onde $\mathscr{N}$ é um conjunto finito não-vazio e $\mathscr{L}$ é um conjunto de pares não ordenados (ou ordenados) de elementos de $\mathscr{N}$. Os elementos de $\mathscr{N} \equiv \{n_1, n_2, \cdots, n_N\}$ são os nós (ou vértices) , enquanto os elementos de $\mathscr{L} \equiv \{l_1, l_2, \cdots, l_K\}$ são seus *links* (ou arestas). O número de elementos em $\mathscr{N}$ e $\mathscr{L}$ é denotado por N e K, respectivamente. Assim, indicaremos um grafo como $G(N, K) = (\mathscr{N}, \mathscr{L})$ ou simplesmente $G(N, K)$, sempre que for necessário enfatizar o número de nós (tamanho do grafo) e *links* (BOCCALETTI *et al.*, 2006).

- *Grafo não direcionado*:

  O grafo $G(N, K)$ é um par onde o conjunto de *links* K consiste em pares de nós não direcionados, de acordo com a figura 10a. Seja (i, j) um *link* definido por um par de nós i e j.

  a. O *link* (i, j) é incidente nos dois nós i e j. Os nós i e j são referidos como nós finais de (i, j).

  b. i e j são pontos finais do mesmo *link*, portanto i e j são adjacentes. Neste caso, i e j são vizinhos.

  c. Não permite a presença de loop: loop (ou laço) é um *link* que conecta um nó a ele mesmo.

- *Grafo direcionado*:

  O grafo $G(N, K)$ é um par onde o conjunto de *links* N é um conjunto finito e K é uma relação binária em N, de acordo com a figura 10b. Sejam (i, j) e (j, i) *links* definidos por um par de nós i e j tal que $(i, j) \neq (j, i)$.

  a. Se i é final de (j, i) então i e (j, i) são incidentes. Se j é final de (i, j) então j e (i, j) são incidentes.

b. i é adjacente a j se i e (j, i) são incidentes. E j é adjacente a i se j e (i, j) são incidentes.

c. Permite a presença de loop.

(a) Grafo não direcionado

(b) Grafo direcionado

Figura 10 – Representação matemática de redes. Retirada de (BOCCALETTI *et al.*, 2006).

2.4.2 Redes Aleatórias

Em 1959, os matemáticos húngaros Paul Erdös e Alfred Rényi estudaram sistematicamente grafos aleatórios com propósito de investigar, por meio de métodos probabilísticos, as propriedades dos grafos em função do crescente número de conexões aleatórias (BOCCALETTI *et al.*, 2006). Exemplificando, Erdös e Alfred com intuito de demonstrar como as redes sociais se formariam, propuseram que bastava uma conexão entre cada um dos convidados de uma festa para que todos estivessem conectados ao final dela. Erdös e Rényi, atentaram para o fato de que quanto mais links eram adicionados, maior a probabilidade de serem gerados nós aglomerados (ERDOS; RÉNYI, 1960).

As redes aleatórias se baseiam na teoria de Grafos aleatórios de Erdös e Rényi para gerar grafos aleatórios não direcionados com N nós e k *links*. Começando com N nós desconectados, os grafos aleatórios são gerados conectando pares de nós selecionados aleatoriamente, proibindo conexões múltiplas, até que o número de conexões (ou *links*) seja igual a $K = \binom{N}{2} = N(N-1)/2$ (BOCCALETTI *et al.*, 2006). Ressaltamos que um dado grafo é apenas um elemento do conjunto estatístico de todas as combinações possíveis de conexões.

2.5 Método de Monte Carlo

No século XIX e início do século XX, os métodos simulacionais foram muito usados como um meio experimental de analisar dados, confirmar alguma teoria ou situações intuitivas. Por exemplo, EL De Forest (1834-1888), usou um baralho com cartas especialmente rotuladas para desenvolver e testar um método de suavização de tabelas de mortalidade; GH Darwin

(1845-1912; filho de Charles Darwin) usou um spinner em um algoritmo para suavizar curvas; F. Galton (1822-1911; sobrinho de C. Darwin) descreveu um método geral de simulação usando dados modificados para gerar uma distribuição normal; e WS Gosset (1876-1937) usou cartas rotuladas para ajudar a desenvolver e testar o teste-t, um meio de testar a significância estatística da diferença entre duas médias amostrais (HARRISON, 2010).

O método de Monte Carlo consiste na geração de processos aleatórios por meio de simulações computacionais. Além disso, é uma das principais técnicas numéricas utilizadas para a solução de um problema através do sorteio de uma grande quantidade de números aleatórios (HAMMERSLEY, 2013). A ideia desse método é repetir um experimento muitas vezes para obter grandes quantidades de dados de interesse e usar algum método de inferência estatística para fazer o estudo desses dados. Aplica-se o método em desenvolvimento de probabilísticos(KROESE *et al.*, 2014). O método recebeu o nome "Monte Carlo"em alusão ao cassino de Mônaco, pois as técnicas utilizadas são similares a um jogo de azar (HARRISON, 2010).

Neste trabalho usaremos o método de Monte Carlo para reunir informações a respeito do modelo de dinâmica de doação e para a geração de números pseudoaleatórios – que é uma sequência de números com uma aproximação muito boa da distribuição uniforme e são gerados muito próximo do que seria uma geração aleatória de números (RIPLEY, 1990).

Capítulo 3

Modelo

Ao longo deste trabalho vimos que o aumento gradativo do número de pacientes em diálise é um indicador do grave problema que a insuficiência renal, no estágio de falência, traz para a política de saúde pública. Além disso, vimos que o tratamento do doente com falência renal via transplante está muito aquém de reduzir a fila de espera por um rim. Estabelecidas essas condições, apresentaremos o modelo de dinâmica de doação emparelhada de rins com intuito de estender, por intermédio de doadores vivos, o acesso ao transplantes.

Na primeira e segunda seções deste capítulo, desenvolveremos o modelo a partir de CA's conectados por redes aleatórias. Assim, definiremos primeiramente a rede de autômatos e as conexões aleatórias não direcionais entre dois nós da rede no qual serão representados por pares doador-receptor. Em seguida, definiremos a interação entre os dois pares sorteados da rede através de dois tipos possíveis de doação. A partir das características de autômatos celulares definiremos os estados possíveis que cada par pode assumir e suas as regras de atualização probabilísticas. Veremos que a probabilidade das doações ocorrerem depende da compatibilidade entre os pares e da disponibilidade do doador doar seu rim, que chamaremos de grau de altruísmo. Finalmente, descreveremos a evolução da dinâmica proposta.

3.1 Definições

O modelo consiste na dinâmica de evolução de uma rede aleatória de autômatos composta por L nós, em que cada nó (ou sítio) corresponde a um par doador-receptor (DR). A evolução do sistema se dá através de tentativas de doação entre doadores e receptores.

A cada passo de tempo dois sítios distintos da rede, sítio i (par (D_iR_i)) e sítio j (par (D_jR_j)) com $i \neq j$ e $i, j \in \{1, 2, \cdots, L\}$, são conectados aleatoriamente (conexões não direcionais) tal que cada conexão compõe uma vizinhança do CA. Definimos a vizinhança do sítio i no instante t como sendo o próprio sítio i e seu vizinho momentaneamente conectado a ele,

o sítio j. A cada iteração, a rede é reorganizada e uma nova vizinhança para cada sítio é gerada. Refere-se à reorganização da rede as novas conexões não direcionais formadas entre os sítios em cada iteração. Para que os pares se conectem, é necessário que estejam disponíveis para tal, como veremos a seguir.

Como mostrado na figura 11, as doações entre os pares (D_iR_i) e (D_jR_j) são conexões direcionais sendo estabelecidas partindo do doador de um par e chegando ao receptor do outro par, $D_i \to R_j$ e $D_j \to R_i$, ou entre o doador e o receptor de um mesmo par, $D_i \to R_i$ e $D_j \to R_j$. Daqui em diante, as conexões direcionais serão chamadas de interação.

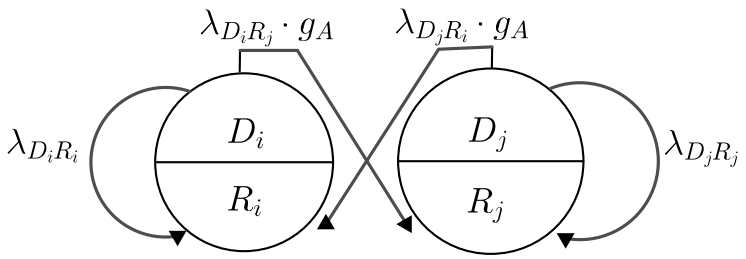


Figura 11 – Ilustração da interação entre dois pares (D_iR_i) e (D_jR_j). As setas indicam as possíveis doações intrapar e interpar. As doações intrapar ocorrem a partir das conexões $D_i \to R_i$ no par (D_iR_i) e $D_j \to R_j$ no par (D_jR_j). As doações interpar ocorrem a partir das conexões $D_i \to R_j$ ou de $D_j \to R_i$. A probabilidade das doações interpar ocorrer é dado por $p_{ij} = \lambda_{D_iR_j} \cdot g_A$, enquanto as doações intrapar têm probabilidade $p_{ii} = \lambda_{D_iR_i}$ pois $g_A = 1$.

Definem-se dois tipos de interação: doação intrapar e doação interpar. Uma doação é dita intrapar se o doador doa o rim para o receptor de seu próprio par e interpar se o doador doa o rim para o receptor de outro par. Observe que, dessa forma, há quatro possibilidades de interação entre dois pares, como observado na figura 11: duas do tipo intrapar, $D_i \to R_i$ e $D_j \to R_j$, e duas do tipo interpar, $D_i \to R_j$ e $D_j \to R_i$.

A probabilidade p_{ij} da doação intra ou interpar ocorrer é definida da seguinte forma,

$$p_{ij} = \lambda_{D_iR_j} \cdot g_A, \tag{8}$$

sendo $\Lambda = \left[\lambda_{D_iR_j}\right]_{L\times L}$ a matriz compatibilidade fixa ao longo da dinâmica, e g_A o grau de altruísmo. $\lambda_{D_iR_j}$ indica a compatibilidade[7] entre o doador D_i e o receptor R_j. Aos elementos fora da diagonal principal são atribuídos valores aleatórios entre 0 e 1, com distribuição uniforme. Dessa forma, $\lambda_{D_iR_j} = 1$ indica máxima compatibilidade entre D_i e R_j, enquanto $\lambda_{D_iR_j} = 0$ indica total incompatibilidade entre esses elementos. Aos elementos da diagonal principal dessa matriz, também foram atribuídos valores aleatórios, porém no intervalo $[0, 0.1]$, indicando uma probabilidade pequena das doações intrapar ocorrerem, (REES *et al.*, 2009). O grau de altruísmo g_A é um parâmetro de controle que quantifica a disposição

[7] Compatibilidade sanguínea ABO, HLA e *cross-match* com o receptor.

de um doador para doar seu rim a um receptor: no caso de uma doação intrapar $g_A = 1$, enquanto no caso de ua doação interpar, $0 \leq g_A \leq 1$.

O estado $S_i(t)$ do i-ésimo sítio no instante t é dado por $(\sigma_i^D(t)\ \sigma_i^R(t))$, sendo σ uma variável binária: $\sigma = 0$ corresponde a um doador (ou receptor) inativo, enquanto $\sigma = 1$ corresponde a um doador (ou receptor) ativo. A cada passo de tempo, os pares podem assumir um único estado dentre os quatro estados possíveis. Dessa forma, os quatro estados possíveis para um sítio são:

- (11): doador e receptor estão ativos;
- (10): doador está ativo, enquanto receptor está inativo;
- (01): doador está inativo, enquanto receptor está ativo;
- (00): doador e receptor estão inativos.

Isso está ilustrado na figura 12. Quando uma doação entre um doador e um receptor é bem sucedida, ou seja, quando o transplante ocorre, o estado do doador e do receptor envolvidos na troca são atualizados para inativos. Uma vez inativos, doador e receptor não poderão participar de novas doações. Resumimos essas informações na figura 12, indicando a relação entre o estado que o par (D_iR_i) pode assumir em cada passo de tempo segundo sua interação com outro par (D_jR_j) da seguinte forma:

- transição A: o estado (11) do par (D_iR_i) no instante t é atualizado para (00) no instante $t+1$, dado que essa atualização é resultado de uma doação intrapar ou de duas doações interpar;
- transição B: o estado (11) do par (D_iR_i) no instante t é atualizado para (01) no instante $t+1$, dado que essa atualização é resultado de uma doação interpar tal que apenas o doador doou o rim;
- transição C: o estado (11) do par (D_iR_i) no instante t é atualizado para (10) no instante $t+1$, dado que essa atualização é resultado de uma doação interpar tal que apenas o receptor recebeu o rim;
- transição D: o estado (01) do par (D_iR_i) no instante t é atualizado para (00) no instante $t+1$, dado que essa atualização é resultado de uma doação interpar tal que apenas o receptor recebeu o rim;
- transição E: o estado (10) do par (D_iR_i) no instante t é atualizado para (00) no instante $t+1$, dado que essa atualização é resultado de uma doação interpar tal que apenas o doador recebeu o rim;

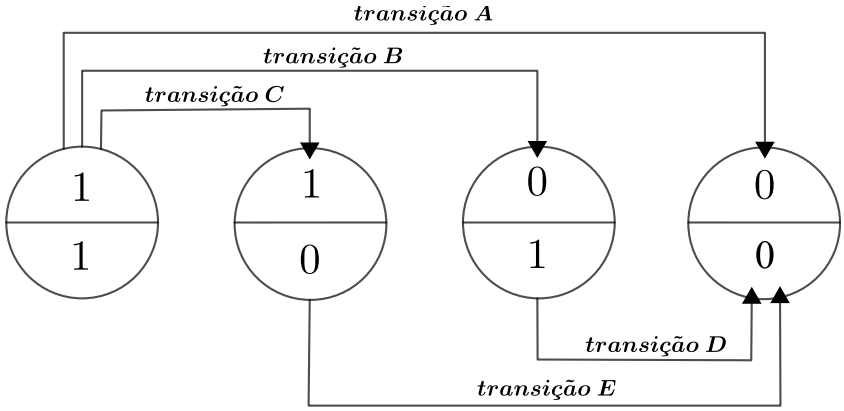


Figura 12 – Esquema dos quatro estados que um par doador-receptor pode assumir e a transição A, B, C, D, E entre eles. Observamos que um doador (receptor) inativo não poderá tornar-se ativo.

A cada passo de tempo, o estado de todos os sítios da rede são atualizados simultaneamente (atualização síncrona) segundo as mesmas regras probabilísticas de transição, que são definidas pela interação entre dois pares - detalhadas nos itens 3 a 10 do algoritmo apresentado na página 37. Essas regras de atualização do estado do par são baseadas no estado desse par e no estado do par que compõe a vizinhança, isto é, o estado do par (D_iR_i) no instante $t+1$ é atualizado probabilisticamente segundo o estado do próprio par (D_iR_i) e o estado do par conectado a ele, o par (D_jR_j), no instante t.

3.2 Dinâmica

Em $t = 0$, a rede é composta por todos os L pares participantes da dinâmica e seus estados encontram-se ativos para a doação, $S_i(0) = (11), \forall i$. Em $t = 1$, sorteia-se as conexões não direcionais entre dois pares (D_iR_i) e (D_jR_j) da rede e a interação entre eles se inicializa. Escolhe-se o maior valor resultante entre p_{ij} e p_{ii} para caracterizar a melhor compatibilidade entre as doações intra e interpar. Em seguida, obtida a maior probabilidade de doação, faz-se a tentativa de doar, isto é, sorteia-se um número aleatório no intervalo $[0, 1]$ e este é comparado com o valor de p_{ij} dado pela equação 8. Se o número sorteado for menor ou igual a p_{ij}, para $i = j$ ou $i \neq j$ conforme a melhor escolha, a doação é feita e, portanto, o transplante renal é realizado. Assim sendo, o estado do par (D_iR_i) é atualizado obedecendo o resultado da tentativa de doar. Dependendo da atualização do par (D_iR_i), e de forma análoga, comparamos a maior probabilidade entre p_{ji} e p_{jj} e a tentativa de doação é feita. Para finalizar a interação entre os pares, atualiza-se o estado do par (D_jR_j). No próximo passo de tempo, as interações entre os pares conectados dependem do estado em que eles se encontram: por exemplo, caso $S_i(t) = (10)$ não faz sentido comparar a maior probabilidade, visto que não é possível realizar a doação intrapar. A dinâmica termina quando t atinge o valor máximo predeterminado. Esse processo de conexão e interação

entre dois pares da rede se repete para os próximos passos de tempo. Em consequência das mudanças do estado local, o estado global do sistema também é modificado alterando a configuração atual da rede. Exemplificamos a dinâmica de doação emparelhada de rins na figura 13.

Resumindo, o algoritmo da dinâmica de doação emparelhada de rins pode ser representado esquematicamente através das seguintes etapas:

1. Inicialmente, todos os pares da rede encontram-se disponíveis para conexão, $S_i(0)$ = (11), $\forall i$;

2. Distribui-se aleatoriamente conexões entre dois a dois pares da rede. Cada par pode se conectar a apenas um outro par;

3. Conectados dois pares (D_iR_i) e (D_jR_j), $i \neq j$, verifica-se a maior probabilidade, caso exista:

   3.1. $p_{ij} = \lambda_{D_iR_j} \cdot g_A$ da doação interpar ocorrer segundo a conexão $D_i \rightarrow R_j$ envolvendo os sítios i e j, caso a condição $\sigma_i^D(t) = \sigma_j^R(t) = 1$ seja satisfeita;

   3.2. $p_{ii} = \lambda_{D_iR_i}$ da doação intrapar ocorrer segundo a conexão $D_i \rightarrow R_i$ envolvendo apenas o sítio i, caso a condição $\sigma_i^D(t) = \sigma_i^R(t) = 1$ seja satisfeita.

4. Se as probabilidades p_{ij} e p_{ii} existirem, escolhe-se a maior. Caso contrário utiliza-se a probabilidade que existir.

5. Obtida a maior probabilidade de doação entre p_{ij} e p_{ii} ou a única probabilidade existente, é feita a tentativa de doar. Caso o número sorteado for menor ou igual a maior probabilidade obtida, a tentativa de doação será bem sucedida.

6. Atualiza-se o estado dos pares da rede. O par (D_iR_i) cujo estado é $S_i(t) = (00)$ não poderá participar de novas interações.

7. Conectados os mesmos dois pares (D_iR_i) e (D_jR_j), $i \neq j$, verifica-se a maior probabilidade, caso exista:

   7.1. $p_{ji} = \lambda_{D_jR_i} \cdot g_A$ da doação interpar ocorrer segundo a conexão $D_j \rightarrow R_i$ envolvendo os sítios i e j, caso a condição $\sigma_j^D(t) = \sigma_i^R(t) = 1$ seja satisfeita;

   7.2. $p_{jj} = \lambda_{D_jR_j}$ da doação intrapar ocorrer segundo a conexão $D_j \rightarrow R_j$ envolvendo apenas o sítio j, caso a condição $\sigma_j^D(t) = \sigma_j^R(t) = 1$ seja satisfeita.

8. Se as probabilidades p_{ji} e p_{jj} existirem, escolhe-se a maior. Caso contrário utiliza-se a probabilidade que existir.

9. Obtida a maior probabilidade de doação entre p_{ji} e p_{jj} ou probabilidade existente, é feita a tentativa de doar. Caso número sorteado for menor ou igual a maior probabilidade obtida, a tentativa de doação será bem sucedida.

10. Atualiza-se o estado dos pares da rede. O par (D_jR_j) cujo estado é $S_j(t) = (00)$ não poderá participar de novas interações.

11. Reinicia-se a dinâmica no item 2.

12. A dinâmica termina quando t atinge o tempo máximo preestabelecido.

Observações:

i. caso o transplante não ocorra (ou a doação mal sucedida), outra tentativa de doação poderá ser realizada apenas no próximo passo de tempo, respeitando a nova vizinhança do par e suas interações. Na prática, o transplante não ocorre em virtude de possíveis intercorrências, que diz respeito às condições de saúde do paciente;

ii. caso remanesça um único par (D_iR_i) na rede cujo estado obrigatoriamente é $S_i(t) = (11)$, então: a cada passo de tempo e até seu limite máximo ou até o transplante ocorrer, o par poderá realizar a tentativa doação intrapar, caso $\lambda_{D_iR_i} \neq 0$. Na prática, é dado ao par remanescente a chance de realizar o transplante no momento em que não há intercorrências;

iii. caso remanesçam dois pares na rede cujos estados são $S_i(t) = S_j(t) = (11)$ ou $S_i(t) = (10)$ e $S_j(t) = (01)$ (equivalente para $S_i(t) = (01)$ e $S_j(t) = (10)$) dois fatos justificam esse cenário: ou a compatibilidade de pelo menos um par é zero, $\lambda_{D_iR_i} = 0$ por exemplo, ou o tempo foi insuficiente para que o transplante ocorresse;

iv. caso dois pares da rede cujos estados são $S_i(t) = (10)$ e $S_j(t) = (10)$ sejam conectados, não é possível realizar a doação intra ou interpar pois o receptor de ambos os pares já recebeu um rim.

Sucintamente, apresentamos na figura 13 um esquema da dinâmica de doação emparelhada de rins, considerando inicialmente 8 pares doador-receptor e $t = 10$ o tempo máximo da dinâmica. Em $t = 0$, todos os 8 pares estão ativos e em $t = 4$ todos os pares encontram-se transplantados. Para cada t, $1 \leq t \leq 4$, exibimos separadamente as etapas conexão e interação para fácil visualização da evolução da dinâmica. A partir de $t > 4$ as configurações da dinâmica foram omitidas pois todos os pares já haviam sido transplantados. As observações *i* e *ii* podem ser vistas no exemplo.

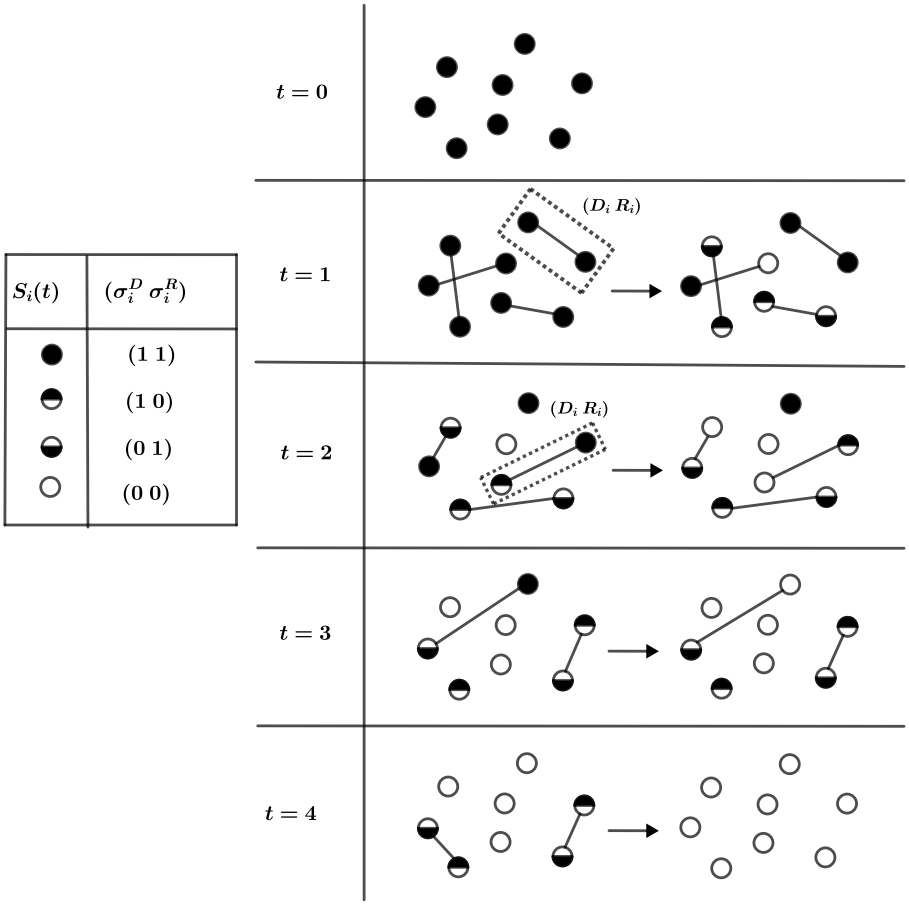


Figura 13 – Dinâmica de evolução de uma rede de autômatos aplicada à doação emparelhada de rins, em que cada nó é representado por um par doador-receptor (DR). Inicialmente a rede é composta por 8 pares em que todos os doadores e receptores estão ativos para doar e receber o rim. A cada passo de tempo, a rede é reorganizada com novas conexões entre dois pares e de acordo com as interações entre eles e do estado deles no passo de tempo anterior, seus estados são atualizados. Os retângulos pontilhados representam duas vizinhanças distintas do par (D_iR_i). Dado que $t = 10$ é a duração total da dinâmica, vemos que tempo foi suficiente para que todos os pares realizassem uma doação bem sucedida.

Aplicamos o método de Monte Carlo e utilizamos a linguagem C++ para realizar as simulações computacionais da dinâmica emparelhada de rins. Para esboçar os gráficos, usamos o *software* MATLAB®, na versão Rb2015.

Capítulo 4

Resultados e Discussão

Neste capítulo apresentaremos os resultados obtidos a partir das simulações do modelo de dinâmica emparelhada de rins a fim de analisar a influência do grau de altruísmo na quantidade de doações bem sucedidas. Para tanto, discutiremos a importância das doações interpar na dinâmica à medida que aumentamos o grau de altruísmo, o comportamento do sistema mediante a evolução temporal nos estados dos pares para cada valor de g_A, e o ponto crítico; chamado grau de altruísmo crítico, que caracteriza a mudança de fases no comportamento dos pares.

Para todas as simulações fixamos a matriz compatibilidade Λ e os 484 pares que participarão da dinâmica. Repetimos a dinâmica 10^5 vezes para cada valor de g_A tal que $g_A = 1$ para doações intrapar e $0 \leq g_A \leq 1$ para doações interpar, sendo g_A incrementado em 0,01.

Além disso, para aumentar a possibilidade dos pares realizarem uma doação bem sucedida, caso o tempo total da dinâmica seja insuficiente para tal, implementamos a chamada janela de tempo à simulação da dinâmica de doação. Antes de definirmos janela de tempo, definimos a duração de uma dinâmica: seja Γ_m a dinâmica cuja duração total é m passos de tempo. Se $m_1 < m_2$ dizemos que Γ_{m_2} é uma extensão de Γ_{m_1}, como mostrado na figura 14. Assim sendo, definimos a janela de tempo como sendo a diferença entre Γ_{m_2} e Γ_{m_1}.

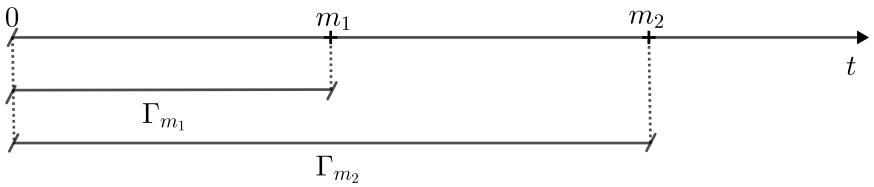


Figura 14 – Ilustração da duração da dinâmica para m_1 e m_2 passos de tempo em que Γ_{m_2} é uma extensão de Γ_{m_1}.

Assim sendo, além do parâmetro g_A, Γ_m é um segundo parâmetro implementado à dinâmica

tal que repetimos 10^5 vezes cada valor de g_A para os casos em que $m = 50$, $m = 150$ e $m = 300$. Estendemos Γ_{50} para Γ_{150} e, em seguida, para Γ_{300} com intuito de oferecer a oportunidade aos pares que obtiveram tentativas de doação(ões) mal sucedida(s) de realizar o transplante. Além disso, Γ_m deve representar o fator limitante relacionado à espera do paciente por um rim.

Ao final das simulações obtivemos as médias estatísticas e as utilizamos para o estudo da dinâmica emparelhada de rins. Também consideramos que se a quantidade média de doadores ou de pares estiver abaixo de 0.5 pressupomos, respectivamente, que não existem doadores ou que todos os pares transplantaram.

4.1 Doações Interpares: relevância

Ao implementarmos as doações interpar, evidenciaremos o aumento da quantidade média de transplantes e veremos que a quantidade total de transplantes é maior conforme aumentamos a duração da dinâmica. Introduzimos uma breve análise dessas considerações na figura 15.

De acordo com a definição de grau de altruísmo sabemos que se $g_A = 0$ apenas doações intrapar são realizadas e, evidentemente, se $g_A > 0$ as doações interpar começam a acontecer. Desse modo, observamos na figura 15 que o valor mínimo de cada curva Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300} está localizado em $g_A = 0$ evidenciando que a inserção de doações interpar efetivamente aumenta, em média, a quantidade total de transplantes, $\overline{Tx}$.

Além disso, podemos inferir que o sistema estabiliza no estado em que todos os pares transplantam para um certo valor do grau de altruísmo em cada Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}, como mostrado na figura 15.

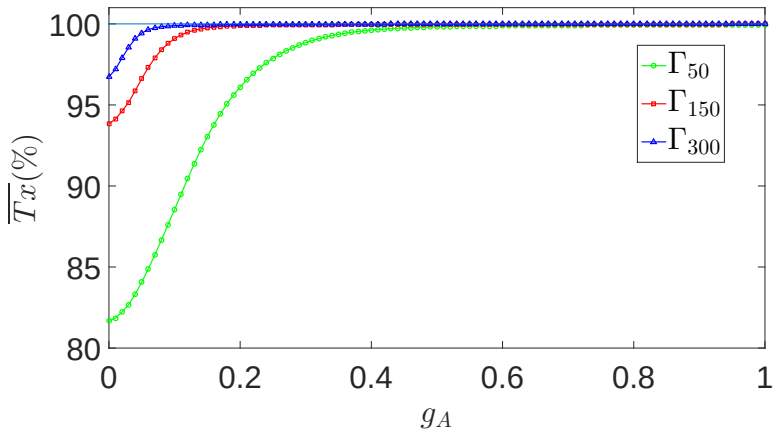


Figura 15 – Percentual da quantidade média total de transplantes, $\overline{Tx}$, em função de g_A para Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}.

Nas próximas seções, além de expor detalhadamente essas análises responderemos às perguntas:

"Quantitativamente, fazer doações interpar é vantajoso?"

"Para quais valores do grau de altruísmo o sistema apresenta um comportamento crítico?"

"O que acontece com o grau de altruísmo crítico se aumentarmos a janela de tempo?"

4.2 Comportamento do Sistema Sob Influência de g_A e Γ_m

Sob a influência do grau de altruísmo, analisaremos a dinâmica de evolução temporal da rede a partir da quantidade média dos pares segundo seus estados, definido por $\overline{(DR)}_{S_i(t)}$, a cada passo de tempo t. Para valores distintos de g_A, vamos estudar e comparar o comportamento do sistema para Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}.

A dinâmica inicia-se com todos os 484 pares disponíveis para participarem da troca renal e nenhum doador/receptor doou/recebeu o rim.

Podemos observar nas figuras 16 e 17 como o sistema se comporta quando inserimos à dinâmica as doações interpar, ou seja, quando variamos o grau de altruísmo. Vejamos essa análise para $g_A = 0$, $g_A = 0,5$, $g_A = 0,15$, $g_A = 0,25$ e $g_A = 0,7$.

Ressaltamos na figura 16 que apenas as doações intrapar participaram da dinâmica, já que $p_{ij} = \lambda_{D_iR_j} \cdot g_A$ e $g_A = 0$. De fato, à medida que a dinâmica evolui, a quantidade, em média, de pares ativos (curva $S_i(t) = (11)$) decresce conforme esses pares são atualizados apenas para o estado inativo (curva $S_i(t) = (00)$), isto é, nenhum par ativo é atualizado para o estado em que apenas os doadores participam da doação (curva $S_i(t) = (10)$)[8].

Atentamos ao fato de que à medida que aumentamos a janela de tempo da dinâmica, conforme as linhas verticais mostradas na figura 16, aumentamos a quantidade de transplantes. Podemos ver também que ao final da dinâmica nem todos os pares transplantaram. De de acordo com a figura 15, aproximadamente, $82\ \%$ dos pares transplantaram a partir da doação intrapar para Γ_{50}, 94% para Γ_{150} e 97% para Γ_{300}.

[8]Se o par (D_iR_i) é atualizado para o estado $S_i(t) = (10)$, onde apenas o receptor R_i participou da troca renal, necessariamente o doador D_j de outro par (D_jR_j) doou seu rim para o receptor R_i e o estado desse par é atualizado para $S_j(t) = (01)$. Ou seja, quantidade de pares no estado (10) é exatamente igual a quantidade de pares no estado (01). Então, a curva $S_i(t) = (01)$ é um espelho da curva $S_i(t) = (10)$.

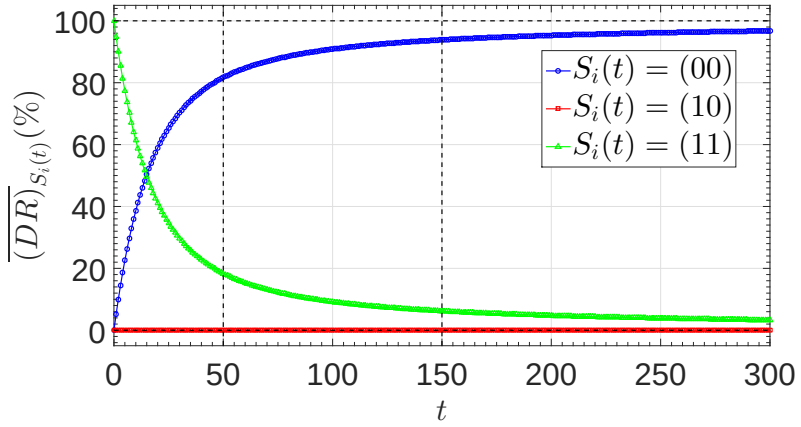


Figura 16 – Dinâmica de evolução da doação emparelhada de rins. Comportamento do sistema ao longo do tempo sob a influência de $g_A = 0$ nos estados dos pares. As linhas verticais pontilhadas demarcam a duração da dinâmica para Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}. Como as curvas $S_i(t) = (10)$ e $S_i(t) = (01)$ são iguais, a curva $S_i(t) = (01)$ foi omitida.

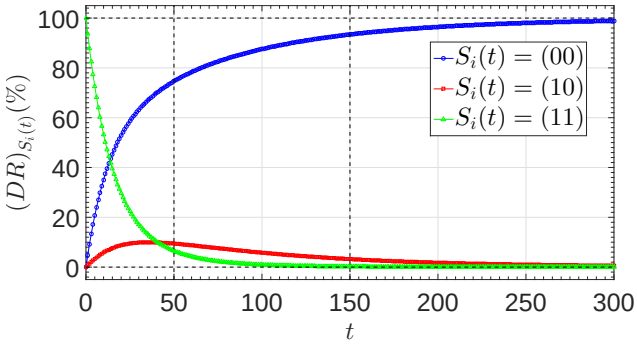
O comportamento do sistema para $g_A = 0,05$ na figura 17a é similar ao comportamento do sistema em função de $g_A = 0$, a menos para as doações interpar que começaram a acontecer devido $g_A \neq 0$. Observe que para $0 < t \leq 12$ à medida em que a dinâmica evolui, a quantidade, em média, de pares ativos decresce conforme esses pares são atualizados para os pares no estado inativo e para o estado em que apenas doadores participaram da doação (curva $S_i(t) = (10)$). Porém, a quantidade, em média, de doadores no estado (10) é menor em relação à quantidade de pares no estado (00). Afirmamos que isso ocorre porque para um grau de altruísmo muito pequeno as doações intrapar ainda predominam.

Também separamos a figura 17b em dois momentos, para $0 \leq t \leq 10$ e $10 \leq t \leq 300$, para analisar a mudança de comportamento da curva $S_i(t) = (10)$. No primeiro intervalo, à medida em que a dinâmica evolui, a quantidade, em média, de pares ativos para doação decresce devido ao início de doações bem sucedidas. Por conseguinte, a quantidade de pares em que apenas os doadores estão ativos (ou apenas os receptores estão ativos) cresce em quantidade maior à quantidade de pares inativos. Isso se deve ao fato de que, nesse intervalo, para cada interação entre dois pares ativos (D_iR_i) e (D_jR_j) da rede, predomina-se a doação interpar a partir da conexão $D_i \rightarrow R_j$. No segundo intervalo, conforme a dinâmica evolui, a quantidade, em média, de pares que não realizaram o transplante continua diminuindo à medida em que as doações bem sucedidas ocorreram. A quantidade de pares em que apenas os doadores estão ativos começa a decair com quantidade maior à quantidade de pares que não realizaram o transplante pois os pares no estado (10) estão sendo atualizados para no estado (00). Tal conjuntura contribui para o crescimento acelerado da quantidade de pares inativos. Isso se dá porque, nesse intervalo, as doações interpar, a partir da conexão $D_i \rightarrow R_j$, foram predominantes.

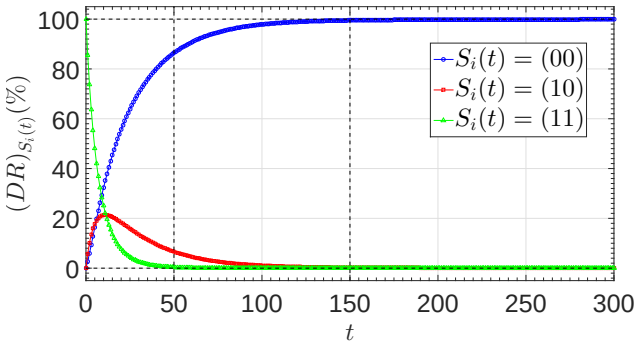
Fazemos a mesma análise para $g_A = 0,25$ e $g_A = 0,7$ apresentamos, respectivamente, nas figuras 17c e 17d. Apenas salientamos que para um grau de altruísmo cada vez maior, $g_A = 0,25$ e $g_A = 0,7$, a dinâmica evolui mais rapidamente e em menos tempo maior número de pares transplantaram. Esse fato pode ser constatado ao compararmos Γ_{50} em cada uma das figuras 17a, 17b, 17c e 17d. Raciocínio análogo para Γ_{150} e Γ_{300}.

Além disso, podemos observar que ao final de Γ_{300} para $g_A = 0,15$, $g_A = 0,25$, $g_A = 0,7$, de acordo com as figuras 17b, 17c e 17d o sistema atinge o estado absorvente no qual todos os pares estão inativos. Em outras palavras, os pares da rede transplantaram ao final de Γ_{300} para $g_A = 0,15$, $g_A = 0,25$, $g_A = 0,7$. Ao aumentarmos o grau de altruísmo e as janelas de tempo de Γ_{50} para Γ_{150} e de Γ_{150} para Γ_{300}, de acordo com as linhas verticais pontilhadas nas figuras 17a, 17b, 17c e 17d, podemos inferir que:

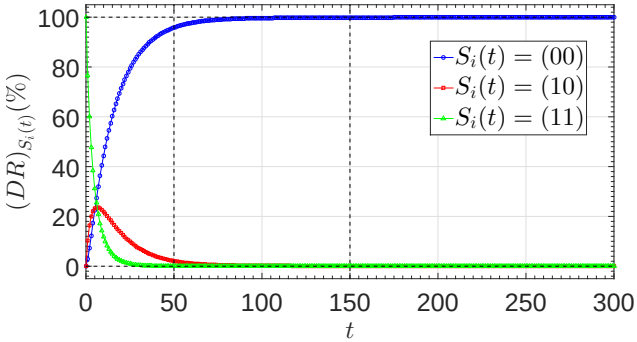
- houve maior quantidade de transplantes;
- ao final de Γ_{50}, todos os pares transplantaram apenas para $g_A = 0.7$;
- ao final de Γ_{150}, todos os pares transplantaram para $g_A = 0.15$ e, consequentemente, para $g_A = 0,7$, $g_A = 0,25$;
- ao final de Γ_{300}, a menos para $g_A = 0,05$, todos os pares transplantaram para outros valores de g_A.



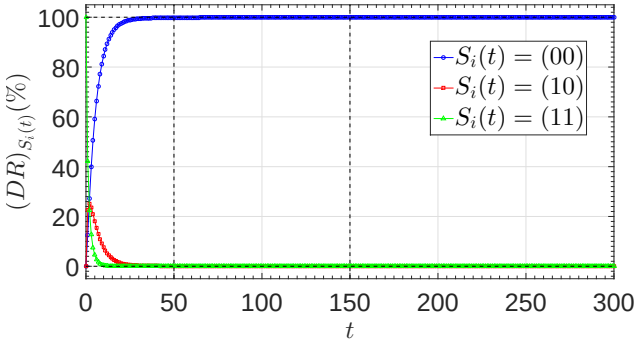
(a) $g_A = 0,05$.



(b) $g_A = 0,15$.



(c) $g_A = 0,25$.

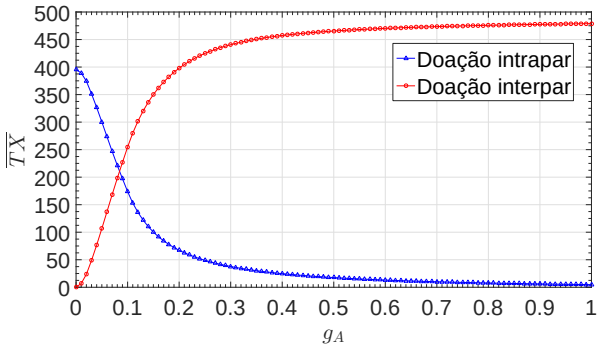


(d) $g_A = 0,7$.

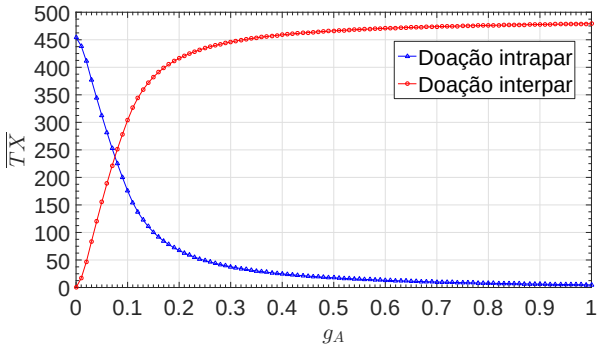
Figura 17 – Dinâmica de evolução da doação emparelhada de rins. Comportamento do sistema ao longo do tempo sob a influência de $g_A = 0,05$, $g_A = 0,15$, $g_A = 0,25$ e $g_A = 0,7$ nos estados dos pares. As linhas verticais pontilhadas demarcam a duração da dinâmica para Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}. Como as curvas $S_i(t) = (10)$ e $S_i(t) = (01)$ são iguais, a curva $S_i(t) = (01)$ foi omitida.

Assim, percebemos que à medida em que aumentamos a janela de tempo, maior quantidade de pares transplantam para um grau de altruísmo cada vez menor. Além disso, outro fato podemos analisar da figura 17: aparentemente, existe um valor crucial de g_A no intervalo $0.25 < g_A < 0,7$ para Γ_{50}, $0,15 < g_A < 0,25$ para Γ_{150} e $0,05 < g_A < 0,15$ para Γ_{300} tal que o sistema transita de uma fase em que nem todos os pares transplantaram para uma fase em que todos os pares transplantam. Vamos verificar esse fato fazendo uma análise nos gráficos transição de fases e diagrama de fases para cada dinâmica Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}.

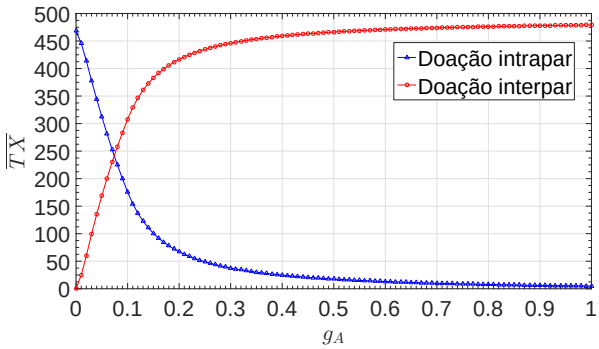
Complementando a influência da doação interpar na dinâmica, podemos observar na figura 18 a quantidade média de transplantes via doações interpar e intrapar $\overline{TX}$ em função de g_A para cada Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}.



(a) Γ_{50}.



(b) Γ_{150}.



(c) Γ_{300}.

Figura 18 – Quantidade média de transplantes do tipo doação interpar e intrapar para cada Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}.

De acordo com as figuras 18a, 18b e 18c a quantidade, em média, de transplantes do tipo interpar prevalece à quantidade, em média, de transplantes do tipo intrapar a partir de $g_A = 0,08$, $g_A = 0,07$ e $g_A = 0,07$, para Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}, respectivamente.

Na próxima subseção, faremos uma análise qualitativa e quantitativa sobre a influência de g_A e Γ_m na dinâmica de doação emparelhada de rins a partir do plano de fases.

4.2.1 Plano de Fases do Modelo: outra análise

Na figura 19, representamos o plano de fases da dinâmica de doação emparelhada de rins. As trajetórias, representadas pelas curvas das figuras 19a, 19b e 19c e definidas em função de g_A, retratam a evolução temporal do sistema a partir do percentual da quantidade, em média, de pares ativos, $\overline{DR}_{(11)}(\%)$, segundo a quantidade média de pares no estado em que apenas os doadores transplantam, $\overline{DR}_{(10)}(\%)$[9]. A evolução temporal das trajetórias acontece da direita para a esquerda partindo da mesma condição inicial descrita na página 42.

Cada figura 19a, 19b e 19c representa, respectivamente, o plano de fases da dinâmica de doação para Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}. Em todas figuras, podemos notar que à medida que o g_A aumenta, a quantidade, em média, dos pares no estado (11), $\overline{DR}_{(11)}(\%)$, diminui ao longo do tempo. Aqui, vale a mesma análise da figura 17: vejamos que a quantidade, em média, de pares no estado (11) diminui à medida em que os pares participam de doações interpar bem sucedidas e que, portanto, estão sendo atualizados para o estado (10). A partir de um determinado t (valor máximo das trajetórias), a quantidade, em média, dos pares no estado (10), que anteriormente crescia, começa a decair pois começaram a realizar doações interpar bem sucedias sendo, assim, atualizados para o estado (00). Todas essas informações estão agrupadas nas tabelas 2, 3 e 4 que apresentaremos mais adiante.

Da figura 19, vamos detalhar a influência das doações interpar na dinâmica. Observando a figura 19a, verifica-se que para $g_A = 0$, no qual apenas doações intrapar são realizadas, a quantidade de pares nos estado (11) que resta ao final ($t = 50$) da dinâmica é maior, comparada, aos outros valores de g_A. Efetivamente, ao inserir um $g_A \neq 0$, que significa a adição das doações interpar à dinâmica de troca renal, a quantidade de pares em que doadores e receptores estão ativos (estado (11)) ao final da dinâmica diminui. Podemos notar também que conforme o grau de altruísmo aumenta maior é a quantidade, em média, de pares transplantados. Além disso, todos os pares encontram-se transplantados quando $g_A = 0,7$, como mostra o detalhe da figura 19a. Estende-se essas análises para as figuras 19b e 19c e observamos, respectivamente, que todos os pares estão transplantados quando $g_A = 0,25$ e $g_A = 0,15$.

[9] Vale mencionar que teríamos o mesmo resultado caso tivéssemos escolhido fazer a análise do gráfico plano de fases com o percentual da quantidade média de pares no estado (01), ou seja, $\overline{DR}_{(01)}(\%)$.

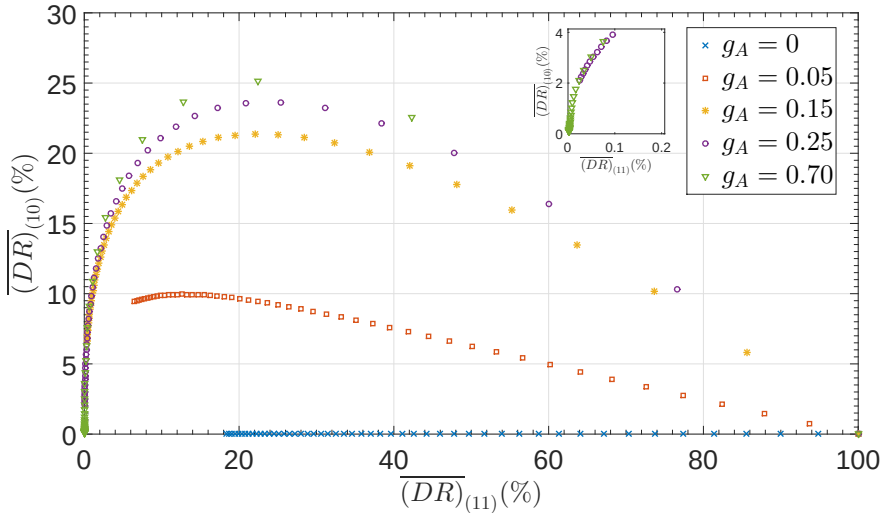
Comparando as figuras 19a, 19b e 19c, percebemos que conforme aumentamos a janela de tempo da dinâmica, pares que antes tiveram tentativa(s) de doação mal sucedida(s) tiveram a oportunidade de reverter essa situação. Basta comparar, em cada figura, o final das trajetórias equivalentes (aquelas que correspondem ao mesmo g_A) que a quantidade de pares ativos (no estado (11)) diminuiu. Além disso, a extensão da duração da dinâmica nos conduziu para o fato de que todos os pares transplantam para um grau de altruísmo cada vez menor: de $g_A = 0,7$ em Γ_{50} para $g_A = 0.15$ em Γ_{300}.

Todas essas análises nos induz a fazer dois questionamentos:

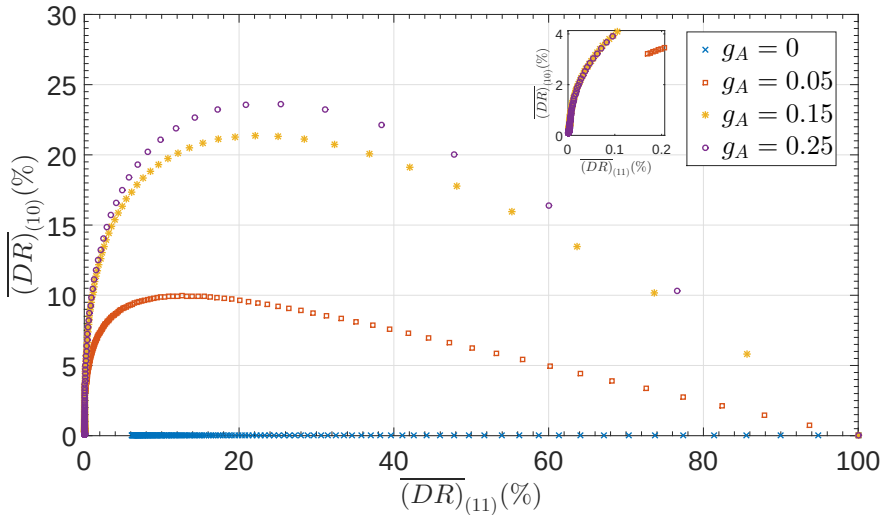
"Vale a pena aumentar o grau de altruísmo para obter uma quantidade maior de transplantes com um Γ_m menor?"

"Vale a pena estendermos Γ_m para obter uma quantidade maior de transplantes com um grau de altruísmo cada vez menor?"

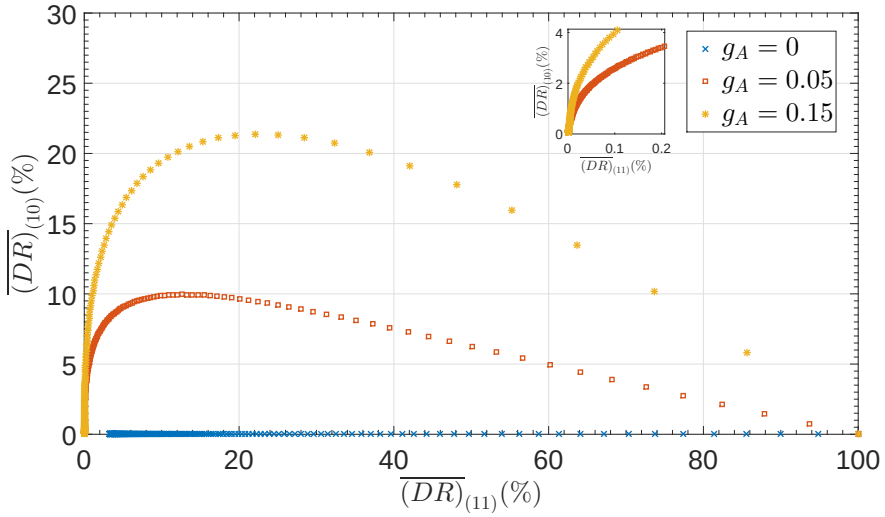
Antes de respondê-los, sintetizamos as informações obtidas das figuras 19a, 19b e 19c nas tabelas 2, 3 e 4. Como será visto adiante, consideramos que todos os pares transplantam para valores acima de $99,9\%$, aproximadamente. Esse valor é decorrente do arredondamento feito descrito na página 41.



(a) Para Γ_{50}, todos os pares transplantam quando $g_A = 0,7$.



(b) Γ_{150}, todos os pares transplantam quando $g_A = 0,25$.



(c) Γ_{300}, todos os pares transplantam quando $g_A = 0,05$.

Figura 19 – Dinâmica de doação emparelhada de rins no plano de fases. As trajetórias representam a evolução temporal do sistema a partir da quantidade média de pares no estado (10) segundo a quantidade média de pares no estado (11). No detalhe observamos para qual valor de g_A todos os pares transplantaram.

Tabela 2 – Comportamento do sistema para Γ_{50}.

g_A	$\overline{DR}_{(11)}(\%)$	$\overline{DR}_{(10)}(\%)$	$\overline{DR}_{(01)}(\%)$	$\overline{DR}_{(00)}(\%)$	$\overline{Tx}(\%)$
0	18,32	0	0	81,68	81,68
0,05	6,489	9,439	9,439	74,633	84,072
0,15	0,35	6,61	6,61	86,43	93,04
0,25	0,02492	2,095	2,095	95,78508	97,88008
0,70	0,001455	0,09238	0,09238	99,81379	99,90617

Tabela 3 – Comportamento do sistema para Γ_{150}.

g_A	$\overline{DR}_{(11)}(\%)$	$\overline{DR}_{(10)}(\%)$	$\overline{DR}_{(01)}(\%)$	$\overline{DR}_{(00)}(\%)$	$\overline{Tx}(\%)$
0	6,158	0	0	93,842	93,842
0,05	0,174	3,209	3,209	93,408	96,617
0,15	0,002256	0,2451	0,2451	99,50754	99,75264
0,25	0,000926	0,08131	0,08131	99,83645	99,91776

Tabela 4 – Comportamento do sistema para Γ_{300}.

g_A	$\overline{DR}_{(11)}(\%)$	$\overline{DR}_{(10)}(\%)$	$\overline{DR}_{(01)}(\%)$	$\overline{DR}_{(00)}(\%)$	$\overline{Tx}(\%)$
0	3,259	0	0	96,741	96,741
0,05	0,00626	0,5584	0,5584	98,87694	99,43534
0,15	0,000461	0,05826	0,05826	99,88302	99,94128

As tabelas 2, 3 e 4 apresentam os resultados obtidos para as quantidades médias de pares nos estados (11), (10), (01) e (00) para cada Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}. De acordo com a tabela 2, observe que para $g_A = 0$, em Γ_{50}, aproximadamente, 18% dos pares, não transplantaram, contrapondo a, aproximadamente, 16% para $g_A = 0,05$. Esses dados reafirmam que as doações interpar corroboram com o aumento de transplantes. Isto posto, vamos analisar valores para $g_A > 0$. Mediante os dados da tabela 2, observamos que ao aumentarmos $g_A = 0,05$ para $g_A = 0,7$ (onde todos os pares transplantaram) houve um aumento de, aproximadamente, $15,8$% na quantidade de transplantes, ou seja, aproximadamente, 76 pares a mais transplantaram. Estendemos o mesmo raciocínio para as figuras 19b e 19c, como mostrado nas tabelas 3 e 4. Para Γ_{150} e Γ_{300} houve um aumento de, aproximadamente, $3,3\%$ e $0,5\%$, o que equivale a 16 e 2 transplantes a mais quando aumentamos o grau de altruísmo de $g_A = 0,05$ para $g_A = 0,25$ e de $g_A = 0,05$ para $g_A = 0,15$, respectivamente.

Comparando Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300} a partir das tabelas 2, 3 e 4 podemos inferir que, mesmo diminuindo o grau de altruísmo, podemos aumentar a quantidade de pares que transplantam, se aumentarmos a janela de tempo suficientemente. Com efeito, para $g_A = 0,15$ percebemos que houve um aumento aproximado de 7% nos transplantes de Γ_{50} para Γ_{300}, o que equivale a, aproximadamente, 33 transplantes a mais.

Enfim, respondendo às perguntas:

Notemos que aumentar o grau de altruísmo tem um certo “custo”, pois nem sempre conseguiremos uma população muito disposta a doar. Por outro lado, quanto maior é o tempo despendido, maior é tempo em que o doente renal crônico passará na hemodiálise: o quanto podemos aumentar o tempo? Além disso uma situação primordial surge: podemos dar ao par que participará da dinâmica a certeza de que se o doador conseguir doar seu rim então seu respectivo receptor receberá um rim? A resposta para as perguntas é: precisamos encontrar um “equilíbrio” entre Γ_m e g_A. Para tanto, nas próximas seções faremos um estudo do ponto crítico do sistema em relação a Γ_m e g_A.

4.3 Estudo do Grau de Altruísmo Crítico

4.3.1 Transição de Fases

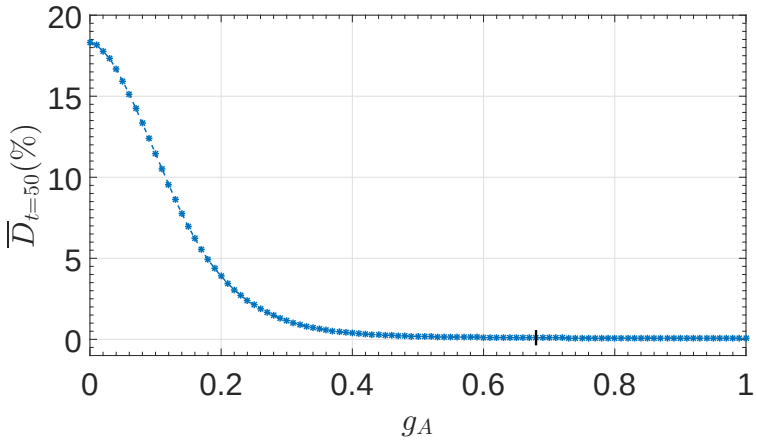
Fazendo uma breve análise da figura 20, vemos que a quantidade, em média, de doadores ao final da dinâmica ($\bar{D}_{t=m}$), para cada Γ_m, diminui conforme aumentamos g_A.

Do resultado obtido na figura 20a, verifica-se que o sistema atinge o estado absorvente no qual todos os pares estão inativos (fase congelada) ao final da dinâmica para $g_A = 0,68$. Claro, a ausência de doadores implica que todos os pares transplantaram. Por outro lado, conforme aumentamos o grau de altruísmo até $g_A = 0,68$, aumentamos a quantidade de transplantes, porém o sistema se encontra no estado em que ‘nem todos transplantaram’. Ressaltamos ainda que para valores do grau de altruísmo próximos de zero, a quantidade, em média, de transplantes cresce a uma velocidade menor. Provavelmente pelo fato das doações intrapar prevalecerem às doações interpar (veja análise da figura 17a).

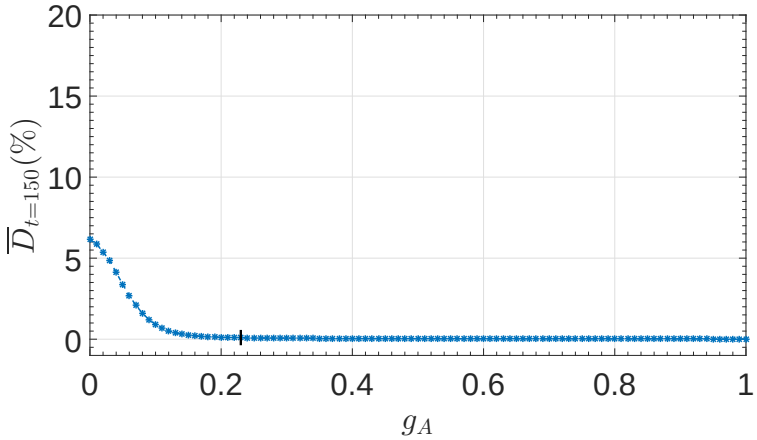
Dessa análise, o grau de altruísmo no qual ocorre a transição ‘nem todos transplantaram’ para ‘todos transplantaram’ será definido como grau de altruísmo crítico, g_{A_C}. Dessa forma, para Γ_{50} temos $g_{A_C} = 0,68$.

Para as figuras 20b e 20c inferimos um raciocínio análogo e observamos que $g_{A_C} = 0,23$ para Γ_{150} e $g_{A_C} = 0,12$ para Γ_{300}.

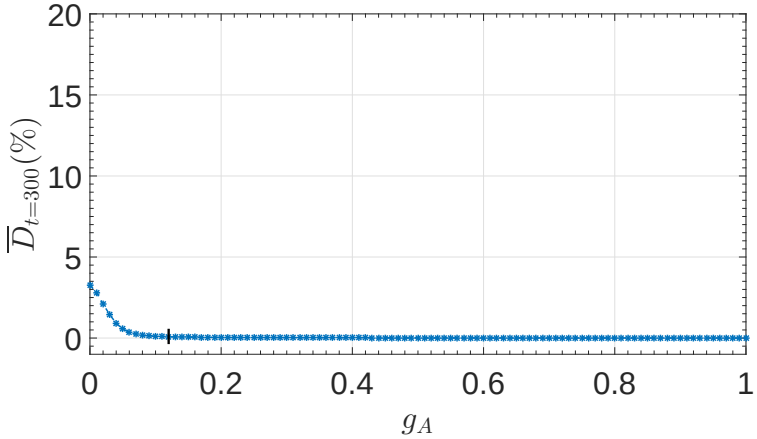
Na próxima seção, estenderemos esse conceito para diversas janela de tempo.



(a) Γ_{50}



(b) Γ_{150}



(c) Γ_{300}

Figura 20 – Observamos a transição de fases em que 'nem todos transplantam' para 'todos transplantam' para $g_A = 0,68$, $g_A = 0,23$ e $g_A = 0,12$ em $\Gamma_{50}, \Gamma_{150}$ e Γ_{300}, respectivamente.

4.3.2 Diagrama de Fases

Sob influência síncrona de g_A e Γ_m, vamos analisar o comportamento da dinâmica de doação emparelhada de rins.

De acordo com o gráfico (Γ_m, g_A) mostrado na figura 21, apresentamos a mudança de comportamento da dinâmica em duas fases: 'nem todos transplantaram' e 'todos transplantaram'. Essas fases são delimitadas pela curva gerada por g_{A_C} para diversos valores de Γ_m tal que $m = 25q$ e $q \in \{1, 2, \cdots, 12\}$. Podemos notar, na figura 21, os valores $g_A = 0,68$, $g_A = 0,23$ e $g_A = 0,12$ correspondentes aos valores críticos para cada Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}, respectivamente.

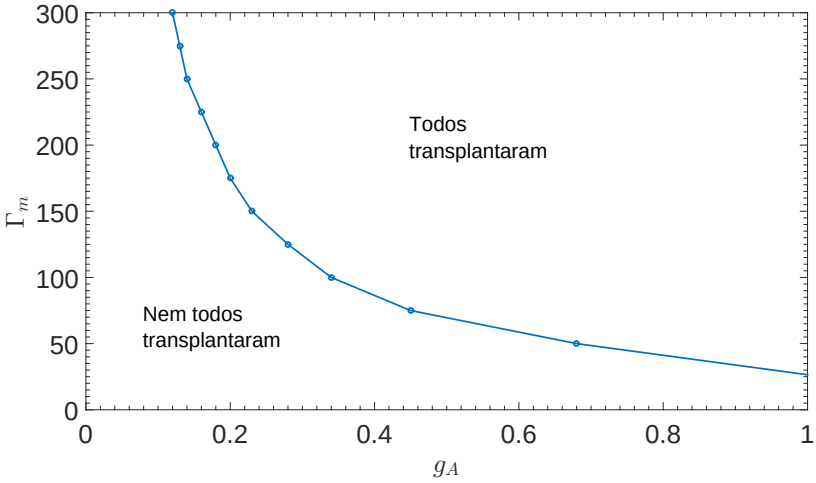


Figura 21 – Diagrama de fases da dinâmica. Podemos notar a curva gerada por g_{A_C} que delimita a transição de fase de 'nem todos transplantaram' para 'todos transplantaram' para diversos Γ_m tal que $m = 25q$ e $q \in \{1, 2, \cdots, 12\}$. Verifica-se que para Γ_{25} não foi possível mensurar o g_{A_C} para que todos os pares transplantassem.

Da figura 21 podemos inferir que, conforme diminuimos g_A, é necessário aumentar Γ_m para que todos os pares transplantem. Reciprocamente, à medida que diminuimos Γ_m é necessário aumentar g_A para que todos os pares transplantem. Dessa forma, vamos analisar esse contexto em dados dispostos na tabela 5.

Tabela 5 – Correlação entre Γ_m, g_{A_C} e $R_{\Gamma_m}(\%)$.

Γ_m	g_{A_C}	$R_{\Gamma_m}(\%)$
Γ_{50}	0,68	0
Γ_{75}	0,45	33,82
Γ_{100}	0,34	50,00
Γ_{125}	0,28	58,82
Γ_{150}	0,23	66,18
Γ_{175}	0,20	70,59
Γ_{200}	0,18	73,53
Γ_{225}	0,16	76,47
Γ_{250}	0,14	79,41
Γ_{275}	0,13	80,88
Γ_{300}	0,12	82,35

De acordo com a tabela 5, seja $R_{\Gamma_m}(\%)$ o percentual da redução de g_{A_C} associado a Γ_m em relação ao $g_{A_C} = 0,68$. Avaliando os dados, vemos que ao ampliarmos $5\ vezes$ a janela de tempo, de Γ_{50} para Γ_{300}, $R_{\Gamma_{300}} = 82,35\%$ e ao estendermos Γ_{50} para Γ_{175}, isto é, ampliar em $3.5\ vezes$ a janela de tempo, reduzimos em $70,59\%$ o g_{A_C}. Dessa forma, o ganho obtido aumentando Γ_{50} $5\ vezes$ parece não valer o tempo despendido em relação à redução do g_{A_C} pois neste caso houve uma redução apenas de $11,76$ pontos percentuais. Uma observação a ser feita é que percebemos que a partir de Γ_{200} a diferença entre cada g_{A_C} é exígua. Basta pensar que a diferença entre o g_{A_C} varia entre $11,11\%$ de Γ_{200} para Γ_{225} e $7,69\%$ de Γ_{275} para Γ_{300}. Dito isso, faremos uma análise em Γ_m tal que $50 \leq m \leq 175$.

Segundo (TEIXEIRA *et al.*, 2015), quanto maior for o tempo em que o doente renal crônico em hemodiálise espera por um rim, maior é o risco de morte e doenças mórbidas. Embora o menor tempo possível seja o ideal, no nosso contexto o menor tempo, Γ_{50}, apresenta um g_{A_C} elevado. De modo geral, é razoável pensarmos que encontrar uma população de doadores com g_A mais baixo é mais provável do que encontrarmos uma população muito disposta a doar, isto é, com g_A alto. Assim sendo, vamos analisar intervalos de Γ_m tal que $75 \leq m \leq 175$.

Da tabela 5, ao estendermos a janela de tempo de Γ_{50} para Γ_{75}, obtivemos uma redução de $R_{\Gamma_{75}} = 33,82\%$ e de Γ_{50} para Γ_{100}, $R_{\Gamma_{100}} = 50\%$. Perceba que a diferença entre a redução de $g_{A_C} = 0,45$ para $g_{A_C} = 0,34$ é de $16,18$ pontos percentuais. Isto significa que vale a pena reduzirmos mais o grau de altruísmo crítico pois o tempo despendido entre Γ_{75} para Γ_{100} é muito pequeno. De modo análogo, observamos que a redução de $g_{A_C} = 0,68$ para $g_{A_C} = 0,23$ foi de $66,18\%$ ao ampliarmos $3\ vezes$ a janela de tempo, de Γ_{50} para Γ_{150}. Note que a diferença entre a redução de Γ_{175} para Γ_{150} foi de $4,41$ pontos percentuais, o que indica um valor satisfatório pois estendemos o tempo em $0,16$ vezes (tempo ínfimo). Assim sendo, podemos dizer que uma relação de equilíbrio entre g_A e Γ_m é obter um $g_{A_C} = 0,20$ para Γ_{175}. Ou melhor dizendo, para que todos os pares transplantem é suficiente obter

pares cujos doadores detém de uma disponibilidade razoavelmente baixa em um tempo $3,5$ $vezes$ maior do que o menor tempo possível da dinâmica.

Porém, é claro que ao se formar uma população de pares em que, em média, o grau de altruísmo é muito alto, o modelo de dinâmica de doação emparelhada de rins também se aplica a essa população porque ainda assim todos os pares transplantariam e transplantariam em curto prazo. De forma análoga, o modelo se aplica para uma população cujos doadores possuem um grau de altruísmo baixo (não muito baixo) e desde que o tempo não se estenda muito, todos os pares irão transplantar.

Para analisar em tempos longos, estendemos em 30 $vezes$ a janela de tempo de Γ_{50} para Γ_{1500} de acordo com a figura 22. Nela podemos ver que o g_{A_C} permanece o mesmo para intervalos de Γ_m cada vez maiores. De novo, agrupamos as informações da figura 22 em uma tabela, tabela 6.

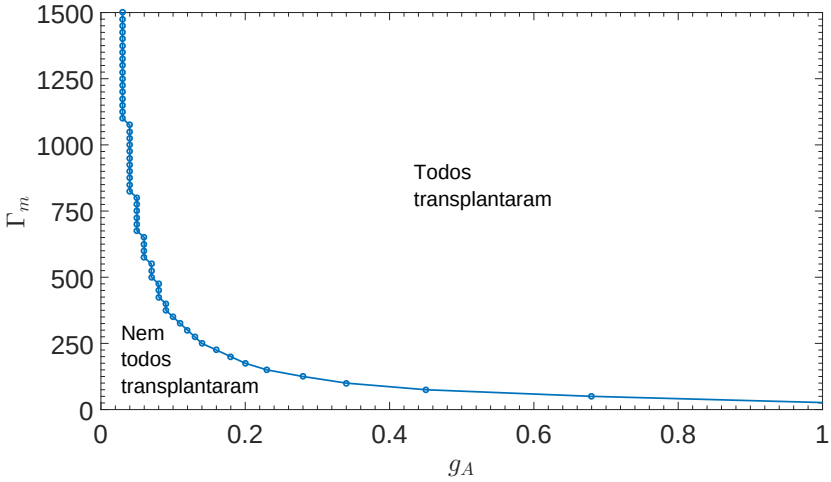


Figura 22 – Diagrama de fases da dinâmica. Podemos notar a curva gerada por g_{A_C} que delimita a transição de fase de 'nem todos transplantaram' para 'todos transplantaram' para diversos Γ_m tal que $m = 25q$ e $q \in \{1, 2, \cdots, 60\}$. Verifica-se que para Γ_{25} não existe valor para g_{A_C} para que todos os pares transplantassem, já que $0 \leq g_A \leq 1$.

Tabela 6 – Correlação entre Γ_m ($325 \leq m \leq 1500$), g_{A_C} e $R_{\Gamma_m}(\%)$.

Γ_m	g_{A_C}	$R_{\Gamma_m}(\%)$
Γ_{325}	0,11	83,82
Γ_{350}	0,10	85,29
Γ_{375} e Γ_{400}	0,09	86,76
Γ_{425} a Γ_{475}	0,08	88,23
Γ_{500} a Γ_{550}	0,07	89,70
Γ_{575} a Γ_{650}	0,06	91,17
Γ_{675} a Γ_{800}	0,05	92,64
Γ_{825} a Γ_{1075}	0,04	94,12
Γ_{1100} a Γ_{1500}	0,03	95,59

De acordo com a tabela 6, enfatizamos que a diferença entre os g_{A_C} para cada intervalo de Γ_m é muito pequena para uma extensão excessiva da janela de tempo. De fato, as diferenças entre $R_{\Gamma_{325}}$ e $R_{\Gamma_{350}}$ e entre $R_{(\Gamma_{825}\ a\ \Gamma_{1075})}$ e $R_{(\Gamma_{1100}\ a\ \Gamma_{1500})}$ se mantiveram a mesma, $1,74\%$. Além do mais, para se obter uma redução de $95,59\%$ do g_{A_C} foi necessário ampliamos 30 vezes a janela de tempo, o que não é viável conforme já dissemos.

Para finalizar, sugerimos a existência de uma lei de potência, de acordo com a figura 23. observamos que a duração da dinâmica Γ_m depende do grau de altruísmo crítico g_{A_C} segundo uma lei de potência, com expoente crítico igual a $-1,1081$.

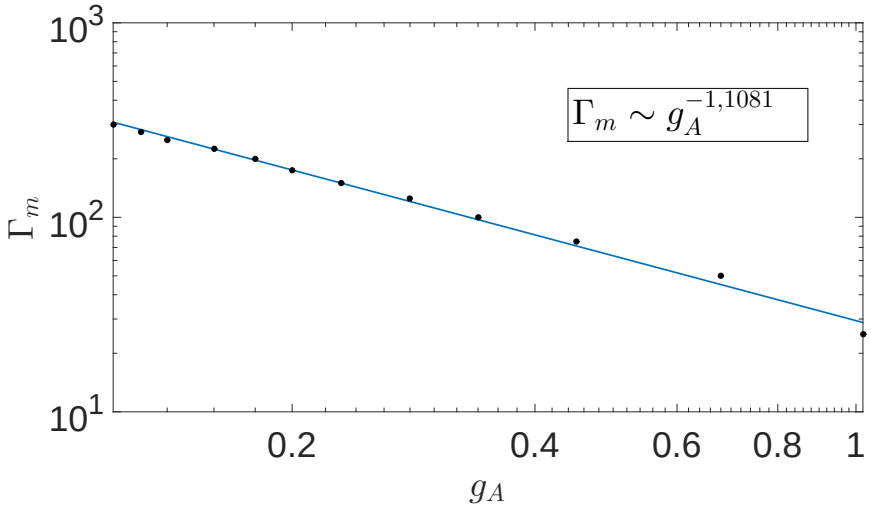


Figura 23 – Observamos que a duração da dinâmica Γ_m depende do grau de altruísmo crítico g_{A_C} segundo uma lei de potência, com expoente crítico igual a $-1,1081$.

Capítulo 5

Conclusões e perspectivas

O modelo estudado, que possui uma dinâmica do tipo autômato celular, foi desenvolvido de forma a descrever o comportamento da dinâmica de doação emparelhada de rins sob influência do grau de altruísmo e da variação da janela de tempo. Através de simulações computacionais, obtivemos resultados esperados que confirmam ser vantajosas as doações interpar, identificamos o grau de altruísmo crítico e o seu comportamento em relação à janela de tempo.

O modelo mostrou-se eficaz quanto ao aumento da quantidade média total de transplantes $\overline{Tx}$, conforme figura 15. As doações interpar efetivamente aumentaram a quantidade média de transplantes, podendo contribuir com a redução da fila de espera por um rim de doador falecido. De fato, observou-se que em cada curva, Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}, a quantidade de transplantes é maior à medida que aumentou-se g_A. Além disso, ao compararmos Γ_{50}, Γ_{150} e Γ_{300}, inferimos que, conforme estendemos a duração da dinâmica, não só a quantidade, em média, de transplantes aumentou como todos os pares que participaram da dinâmica transplantaram a partir de g_{A_C}.

O sistema apresentou um comportamento crítico ao exibir a transição de fase de 'nem todos transplantaram' para 'todos transplantaram' para diversos valores de Γ_m entre $25 \leq \Gamma_m \leq 300$. Devido a relação intrínseca entre g_A e Γ_m, devemos sempre fazer uma análise conjunta desse dois parâmetros não sendo vantajoso aumentar ou diminuir muito cada um individualmente. O adequado é mantermos um valor médio de cada um deles que irá depender da população estudada. Verificamos que $g_A = 0,2$ e Γ_{175} são parâmetros ideais, já que os doadores detém de uma disposição razoável e os pacientes de um tempo médio razoável.

Como perspectivas, temos a intenção de fazer um estudo mais aprofundado do nosso modelo levando em conta a semelhança com modelos epidemiológicos. As figuras 17 e 19, que representam dinâmica do pares e espaço de fases do modelo se assemelham ao

gráfico do comportamento do sistema ao longo do tempo e do espaço de fase do modelo SIR. Outra possibilidade é estudar a lei da potência, conforme apresentamos na figura 23, pensando em identificar, se possível, o expoente crítico e a classe de universalidade deste modelo. Para aprimorar o modelo e torná-lo realista, desejamos definir uma escala de tempo.

Referências

ANDERSON, R. *et al.* **Finding long chains in kidney exchange using the traveling salesman problem**. [S.l.]: National Acad Sciences, 2015. v. 112. 663–668 p. Citado 4 vezes nas páginas 14, 19, 20 e 21.

ASSOCIAçãO BRASILEIRA DE TRANSPLANTES DE ÓRGãOS. **Sobre Doações e Transplantes de Órgãos**. 2017. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=567&c=1119&s=0&friendly=sobre-doacoes-e-transplantes-de-orgaos>. Acesso em: janeiro de 2018. Citado na página 19.

ATMAN, A. P. F. **Aspectos Fractais em Sistemas Complexos**. Tese (Doutorado) — Doutor em Física, Universidade Federal de MInas Gerais, 2002. Citado 4 vezes nas páginas 25, 26, 27 e 28.

BARABÁSI, A.-L.; ALBERT, R. Emergence of scaling in random networks. **science**, American Association for the Advancement of Science, v. 286, n. 5439, p. 509–512, 1999. Citado na página 30.

BOCCALETTI, S. *et al.* Complex networks: Structure and dynamics. **Physics reports**, Elsevier, v. 424, n. 4-5, p. 175–308, 2006. Citado 3 vezes nas páginas 29, 30 e 31.

BOCCARA, N. **Modeling complex systems**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2010. Nenhuma citação no texto.

CHERCHIGLIA, M. L. *et al.* Gênese de uma política pública de ações de alto custo e complexidade: As terapias renais substitutivas no brasil renal replacement therapies in brazil: genesis of a high cost and complexity care public policy. 2014. Citado na página 17.

COE, J.; AHNERT, S.; FINK, T. When are cellular automata random? **EPL (Europhysics Letters)**, IOP Publishing, v. 84, n. 5, p. 50005, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 22 e 26.

ERDOS, P.; RÉNYI, A. On the evolution of random graphs. **Publ. Math. Inst. Hung. Acad. Sci**, v. 5, n. 1, p. 17–60, 1960. Citado na página 31.

FERREIRA, M. R. **Autômato celular com probabilidades de transição dependentes da alturapara o estudo do crescimento de superfícies.** Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-graduação em Modelagem Matemática e Computacional - Centro Federal de Educação Tecnológica de MInas Gerais - DPPG/CEFET-MG., 2009. Citado na página 28.

FOLHA DE LONDRINA. **EPIDEMIA MUNDIAL - Doença Renal Crônica avança entre a população.** 2017. Disponível em: <http://www.folhadelondrina.com.br/saude/epidemia-mundial-doenca-renal-cronica-avanca-entre-a-populacao-981530.html>. Acesso em: julho de 2017. Citado na página 13.

FOUNDATION, NATIONAL KIDNEY. Kdoqi clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. **American Journal of Kidney Diseases**, Elsevier, v. 66, n. 5, p. 884–930, 2015. Citado na página 13.

GOVERNO DO BRASIL. **Doença renal crônica atinge 10% da população mundial.** 2015. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/03/doenca-renal-cronica-atinge-10-da-populacao-mundial>. Acesso em: julho de 2017. Citado na página 13.

HAMMERSLEY, J. **Monte carlo methods**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2013. Citado na página 32.

HARRISON, R. L. Introduction to monte carlo simulation. In: AIP. **AIP conference proceedings**. [S.l.], 2010. v. 1204, n. 1, p. 17–21. Citado na página 32.

HIRSCH, M. W.; SMALE, S.; DEVANEY, R. L. **Differential equations, dynamical systems, and an introduction to chaos**. [S.l.]: Academic press, 2012. Nenhuma citação no texto.

JAMES, B. R. **Probabilidade: um curso em nível intermediário**. [S.l.: s.n.], 1996. Nenhuma citação no texto.

KROESE, D. P. *et al.* Why the monte carlo method is so important today. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics**, Wiley Online Library, v. 6, n. 6, p. 386–392, 2014. Citado na página 32.

LUGON, J. R. Doença renal crônica no brasil: um problema de saúde pública. **J Bras Nefrol**, v. 31, n. 1, p. 2–5, 2009. Citado na página 13.

MARTINS, M. *et al.* Evidence for a new phase in the domany-kinzel cellular automaton. **Physical review letters**, APS, v. 66, n. 15, p. 2045, 1991. Citado na página 29.

MARTINS, M. R. I.; CESARINO, C. B. Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 13, n. 5, p. 670–676, 2005. Citado na página 17.

MATTOS, T. G. **Autômatos celulares e crescimento de interfaces rugosas**. Dissertação (Mestrado) — Mestre em Física, Universidade Federal de MInas Gerais, 2005. Citado 4 vezes nas páginas 22, 24, 25 e 28.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. **Glomerular Filtration Rate (GFR)**. 2015. Disponível em: <https://www.kidney.org/atoz/content/gfr>. Acesso em: julho de 2017. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 18.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. **About Chronic Kidney Disease**. 2017. Disponível em: <https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease>. Acesso em: julho de 2017. Citado na página 13.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. **Kidney Transplant**. 2017. Disponível em: <https://www.kidney.org/atoz/content/kidney-transplant>. Acesso em: julho de 2017. Citado na página 19.

NEUMANN, J. V.; BURKS, A. W. **Theory of self-reproducing automata**. [S.l.]: University of Illinois Press Urbana, 1996. Citado na página 21.

REES, M. A. *et al.* A nonsimultaneous, extended, altruistic-donor chain. **New England Journal of Medicine**, Mass Medical Soc, v. 360, n. 11, p. 1096–1101, 2009. Citado na página 34.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES. VEíCULO OFICIAL DA ASSOCIAçãO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGãOS. **Dados Númericos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: JANEIRO / SETEMBRO - 2017**. 2017. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbttrim3-leitura.pdf>. Acesso em: julho de 2017. Citado na página 14.

RIPLEY, B. Thoughts on pseudorandom number generators. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, North-Holland, v. 31, n. 1, p. 153–163, 1990. Citado na página 32.

SAYAMA, H. **Introduction to the modeling and analysis of complex systems**. [S.l.]: Open SUNY Textbooks, 2015. Acesso em: julho de 2017. Citado 5 vezes nas páginas 15, 21, 22, 23 e 25.

SESSO, R. C. *et al.* Brazilian chronic dialysis survey 2016. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, SciELO Brasil, v. 39, n. 3, p. 261–266, 2017. Citado 4 vezes nas páginas 13, 14, 15 e 17.

SILVA, S. B. *et al.* Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, SciELO Public Health, v. 32, p. e00013515, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 19.

SMITH, J. *et al.* Organ procurement and transplantation network (optn) and scientific registry of transplant recipients (srtr). optn/srtr 2012 annual data report. **Am J Transplant**, v. 14, n. suppl 1, p. 97–111, 2014. Citado na página 14.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Como se previnir?** 2017. Disponível em: <https://sbn.org.br/publico/previna-se/como-se-prevenir/>. Acesso em: julho de 2017. Citado na página 13.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Compreendendo os rins**. 2017. Disponível em: <https://sbn.org.br/publico/institucional/compreendendo-os-rins/>. Acesso em: julho de 2017. Citado na página 17.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Transplante Renal**. 2017. Disponível em: <https://optn.transplant.hrsa.gov/learn/about-transplantation/history/>. Acesso em: julho de 2017. Citado 3 vezes nas páginas 17, 18 e 19.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Transplante Renal: quais as contra indicações para o transplante renal?** 2017. Disponível em: <https://sbn.org.br/publico/tratatamentos/transplante-renal/>. Acesso em: setembro de 2017. Citado na página 18.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Transplante Renal: Quem pode ser doador de rim?** 2017. Disponível em: <https://sbn.org.br/publico/tratatamentos/transplante-renal/>. Acesso em: setembro de 2017. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 18.

STROGATZ, S. H. Exploring complex networks. **nature**, Nature Publishing Group, v. 410, n. 6825, p. 268, 2001. Citado na página 30.

TEIXEIRA, F. I. R. *et al.* Survival of hemodialysis patients at a university hospital. **Brazilian Journal of Nephrology**, SciELO Brasil, v. 37, n. 1, p. 64–71, 2015. Citado na página 54.

ULAM, S. Some ideas and prospects in biomathematics. **Annual review of biophysics and bioengineering**, Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, v. 1, n. 1, p. 277–292, 1972. Citado na página 21.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM - ANNUAL DATA REPORT. Chapter 7: Transplantation. **American Journal of Kidney Diseases**, Elsevier, v. 69, n. 3, p. S405–S434, 2016. Citado na página 13.

WIKIPÉDIA: A ENCICLOPÉDIA LIVRE. **Rule 30**. Wikimedia, 2018. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Rule_30#cite_note-1>. Acesso em: março de 2018. Citado na página 24.

WOLFRAM, S. Statistical mechanics of cellular automata. **Reviews of modern physics**, APS, v. 55, n. 3, p. 601, 1983. Citado na página 22.

WOLFRAM, S. Universality and complexity in cellular automata. **Physica D: Nonlinear Phenomena**, Elsevier, v. 10, n. 1-2, p. 1–35, 1984. Citado 3 vezes nas páginas 22, 23 e 25.