

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL
CENTRO DE TECNOLOGIA - CTEC
CURSO DE ENGENHARIA QUÍMICA

MARÍLIA INÊS OLIVEIRA BELO

**Sistemas Inteligentes Aplicados à Otimização de Parâmetros Cinéticos e Modelagem de
Bioprocessos**

Maceió
2021

MARÍLIA INÊS OLIVEIRA BELO

**Sistemas Inteligentes Aplicados à Otimização de Parâmetros Cinéticos e Modelagem de
Bioprocessos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao colegiado do curso de Engenharia Química da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. Frede de Oliveira Carvalho.

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo de Farias Silva.

Maceió

2021



MARÍLIA INÊS OLIVEIRA BELO

***SISTEMAS INTELIGENTES APLICADOS À OTIMIZAÇÃO DE PARÂMETROS
CINÉTICOS E MODELAGEM DE BIOPROCESSOS***

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Frede de Oliveira Carvalho

Prof. Dr. Rodolfo Junqueira Brandão

Prof^a. Dr^a. Albanise Enide da Silva

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me permitido ser forte o suficiente para chegar até aqui, guiando meu caminho.

Toda a gratidão e amor aos meus pais, que sempre acreditaram no poder da educação, oferecendo todo o suporte possível ao longo desses anos.

Ao meu orientador, professor Frede, por abrir as portas do LABSIA e incentivar todos os “manés” que por lá passaram a darem sempre o seu melhor, fazendo do laboratório a nossa casa dentro da UFAL.

Às minhas companheiras de jornada, Lavinnea e Stephanne, por todo o cuidado, carinho e amizade, fundamentais nos piores momentos dessa jornada. A Kleymeron, pela paciência nas adversidades, o companheirismo e, principalmente, por me lembrar da minha capacidade de superar os momentos difíceis.

Aos amigos de longa data, Jonatã, Jaqueline, Larissa e Mirian, que me mostraram a possibilidade de me realizar em suas conquistas, enquanto eles vibram com as minhas.

Aos grandes amigos que Maceió me presenteou, formando uma grande família: Carlos, Paula, Jonatas, Idenise, Jonathas e Ially, Clayton e Marina; aos que a UFAL me trouxe para dar boas risadas tomando um cafezinho, Cadu e Álvaro; e aos trazidos pelo NTI: Marcelo, Élida, Jairo e Vanessa.

Minha eterna gratidão a todos que estiveram presentes e contribuíram, de alguma forma, nos momentos decisivos que me trouxeram até aqui.

RESUMO

O avanço tecnológico tem levado a indústria à quarta revolução – Indústria 4.0 –, caracterizada pela integração entre sistemas de produção, tecnologias da informação e comunicação. Do ponto de vista operacional, o uso dessas tecnologias visa a redução de custos com matéria-prima, mão-de-obra e tempo de produção, gerando maior produtividade. Dentre as técnicas utilizadas estão a Inteligência Artificial e métodos meta-heurísticos de otimização, para a análise e simulação de modelos virtuais capazes de representar os processos reais. Na Engenharia Química, é comum o uso de métodos computacionais para a resolução e melhoria de problemas complexos através de técnicas clássicas de modelagem, simulação e otimização de processos. No entanto, há dificuldades com essa abordagem, que depende do conhecimento dos fenômenos químicos e físicos, de representação matemática complexa; e da distinção entre ótimos locais e globais na otimização. No que diz respeito aos bioprocessos, deve-se ainda levar em consideração os fenômenos biológicos, já que os organismos envolvidos são sensíveis a diversas influências, muitas vezes de difícil determinação. Nesse cenário, este trabalho realizou a construção de estratégias para determinação de parâmetros cinéticos, modelagem e simulação empíricas de processos de fermentação alcoólica, a partir de dados experimentais reais, através de métodos de otimização meta-heurísticos e máquinas de aprendizagem. A obtenção de parâmetros cinéticos foi realizada através de Otimização por Enxame de Partículas (PSO) e Algoritmo Genético (GA), enquanto Redes Neurais Artificiais (RNA) e Máquinas de Vetores de Suporte (SVM) foram usadas na modelagem e simulação empíricas do processo, implementados na linguagem de programação Python, sendo as estratégias construídas, avaliadas e validadas. Os resultados obtidos mostraram a eficiência no emprego dessas ferramentas à Engenharia Química, em especial à área de bioprocessos, onde o uso do Algoritmo Genético na estimativa de parâmetros cinéticos mostrou resultados coerentes com a literatura, enquanto as Redes Neurais Artificiais e Máquinas de Vetores de Suporte, aplicadas à modelagem empírica do processo de fermentação, demonstraram capacidade preditiva elevada das principais variáveis de processo.

Palavras-Chave: Otimização meta-heurística, Máquinas de Aprendizagem, Bioprocessos, Indústria 4.0.

ABSTRACT

Technological advancement is taking the industry to the fourth revolution – Industry 4.0 –, characterized by the integration between production system and information and communications technology. From an operational point of view, the use of these technologies aims to reduce costs with raw materials, labor and production time, resulting in a higher productivity. Among the techniques used are Artificial Intelligence and metaheuristic optimization methods, for the analysis and simulation of virtual models capable of representing real processes. In Chemical Engineering, it is common to use computational methods to solve and improve complex problems through classical techniques of modeling, simulation and optimization of processes. Although, there are difficulties with this approach, which depends on knowledge of chemical and physical phenomena, complex mathematical representation; and the distinction between local and global optima in optimization. Regarding bioprocesses, biological phenomena must be considered, since the organisms involved are sensitive to several influences, often difficult to determine. In this scenario, this academic work made a construction of strategies for determining kinetic parameters, empirical modeling and simulation of alcoholic fermentation processes, from real experimental data, through metaheuristic optimization methods and machine learning. The kinetic parameters were obtained through Particle Swarm Optimization (PSO) and Genetic Algorithm (GA), while Artificial Neural Networks (ANNs) and Support Vector Machines (SVMs) were used in the empirical modeling and simulation of the process, implemented in the Python programming language, with the strategies being built, evaluated and validated. The results showed the efficiency in the use of these tools in Chemical Engineering, especially in the Bioprocesses, where the use of the Genetic Algorithm in the estimation of kinetic parameters showed results consistent with the academic literature, while Artificial Neural Networks and Support Vector Machines, applied to the empirical modeling of the fermentation process, demonstrated high predictive capacity of the main process variables.

Keywords: Metaheuristic Optimization, Machine Learning, Bioprocess, Industry 4.0.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Produção nacional de etanol a partir da safra 2005/06	19
Figura 2 – Sequência das reações na fermentação alcoólica por <i>S. cerevisiae</i>	22
Figura 3 – Esquema simplificado das formas de operação de biorreatores	24
Figura 4 – Classificação dos modelos cinéticos para representação de bioprocessos.....	28
Figura 5 – Etapas na otimização por Algoritmos Genéticos	33
Figura 6 – Representação das variáveis de otimização num cromossomo pela forma clássica, em binários (à esquerda) e por valores reais (à direita).....	34
Figura 7 – Diferentes metodologias de crossover em genes binários	37
Figura 8 – Movimentação das partículas no espaço de busca	42
Figura 9 – Algoritmo de Otimização por Enxame de Partículas (PSO).....	44
Figura 10 – Representação do neurônio biológico	47
Figura 11 – Representação do neurônio artificial	48
Figura 12 – RNA feedforward de camada única	50
Figura 13 – RNA feedforward de múltiplas camadas.....	51
Figura 14 – Rede neural recorrente	52
Figura 15 – Classificação binária entre grupos linearmente separáveis.....	54
Figura 16 – Transformação de dados através de função kernel	55
Figura 17 – Valor das variáveis de folga, de acordo com a distribuição dos pontos	56
Figura 18 – Regressão com Máquinas de Vetores de Suporte	58
Figura 19 – Fluxograma da metodologia utilizada.....	59
Figura 20 – Ensaio 7 (planta piloto): dados experimentais versus calculados.....	76
Figura 21 – Ensaio 14 (planta piloto): dados experimentais versus calculados.....	76
Figura 22 – Ensaio 3 (planta industrial): dados experimentais versus calculados	78
Figura 23 – Ensaio 17 (planta industrial): dados experimentais versus calculados	78
Figura 24 – Valor mínimo da função objetivo por geração na otimização por Algoritmo Genético.....	79
Figura 25 – Valor mínimo da função objetivo por geração na otimização por Enxame de Partículas	80
Figura 26 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 1, em planta piloto	86
Figura 27 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 3, em planta piloto	86

Figura 28 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 1, em planta industrial.....	87
Figura 29 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 5, em planta industrial.....	88
Figura 30 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 2, em planta piloto	91
Figura 31 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 3, em planta piloto	91
Figura 32 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 1, em planta industrial.....	92
Figura 33 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 2, em planta industrial.....	93
Figura 34 – Gráfico de paridade para a predição da concentração celular em fermentação conduzida em planta industrial, utilizando RNA (a) e SVM (b).....	94
Figura 35 – Gráfico de paridade para a predição da concentração de substrato em fermentação conduzida em planta industrial, utilizando RNA (a) e SVM (b).....	94
Figura 36 – Gráfico de paridade para a predição da concentração de etanol em fermentação conduzida em planta industrial, utilizando RNA (a) e SVM (b).....	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Custos de produção de etanol de acordo com a matéria-prima	20
Tabela 2 – Funções de ativação clássicas em RNAs	49
Tabela 3 – Informações sobre dados experimentais utilizados no trabalho	60
Tabela 4 – Modelos cinéticos selecionados.....	63
Tabela 5 – Configurações adotadas para parâmetros do Algoritmo Genético	65
Tabela 6 – Configurações adotadas para parâmetros do PSO	66
Tabela 7 – Configurações adotadas para parâmetros das RNAs	68
Tabela 8 – Configurações adotadas para parâmetros das SVMs.....	69
Tabela 9 – Intervalos adotados para valores dos parâmetros cinéticos	70
Tabela 10 – Configurações usadas para implementar o Algoritmo Genético	71
Tabela 11 – Valor final da função objetivo (resíduo) por modelo cinético – planta piloto.....	71
Tabela 12 – Valor final da função objetivo (resíduo) por modelo cinético – planta industrial	72
Tabela 13 – Configurações usadas para implementar a Otimização por Enxame de Partículas	73
Tabela 14 – Valor final da função objetivo (resíduo) por modelo cinético – planta piloto.....	73
Tabela 15 – Valor final da função objetivo (resíduo) por modelo cinético – planta industrial	74
Tabela 16 – Valores estimados dos parâmetros cinéticos	74
Tabela 17 – Coeficiente de determinação das concentrações de células, substrato e etanol por ensaio realizado em planta piloto	75
Tabela 18 – Coeficiente de determinação das concentrações de células, substrato e etanol por ensaio realizado em planta industrial.....	77
Tabela 19 – Tempo médio, em horas, de duração do processo de otimização.....	80
Tabela 20 – Condições de operação adotadas para as simulações de fermentação em planta piloto.....	81
Tabela 21 – Condições de operação adotadas para as simulações de fermentação em planta industrial	81
Tabela 22 – Distribuição dos dados obtidos por simulação para construção dos modelos por RNA e SVM	82
Tabela 23 – Fermentações usadas na comparação das curvas obtidas por diferentes modelos	83

Tabela 24 – Configurações das RNAs para predição de variáveis na fermentação em planta piloto.....	84
Tabela 25 – Configurações das RNAs para predição de variáveis na fermentação em planta industrial.....	84
Tabela 26 – Qualidade da capacidade preditiva das redes neurais criadas, em termos de R^2	85
Tabela 27 – Qualidade da capacidade preditiva para as fermentações em planta piloto selecionadas.....	85
Tabela 28 – Qualidade da capacidade preditiva para as fermentações em planta industrial selecionadas.....	87
Tabela 29 – Configurações das SVMs para predição de variáveis na fermentação em planta piloto.....	89
Tabela 30 – Configurações das SVMs para predição de variáveis na fermentação em planta industrial.....	89
Tabela 31 – Qualidade da capacidade preditiva das Máquinas de Vetores de Suporte criadas, em termos de R^2	90
Tabela 32 – Qualidade da capacidade preditiva para as fermentações em planta piloto selecionadas.....	90
Tabela 33 – Qualidade da capacidade preditiva para as fermentações em planta industrial selecionadas.....	92

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo Geral	16
2.2 Objetivos Específicos	16
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
3.1 Indústria 4.0.....	17
3.2 Produção de Etanol.....	18
3.2.1 Fermentação Alcoólica.....	20
3.2.2 Bioquímica da Fermentação	21
3.2.3 Fatores que Interferem na Fermentação	23
3.2.4 Condução do Bioprocesso em Escala Industrial.....	23
3.2.4.1 Processo Descontínuo (Batelada)	24
3.2.4.2 Processo Descontínuo Alimentado (Batelada Alimentada).....	25
3.2.4.3 Processo Contínuo	26
3.3 Modelagem e Simulação de Bioprocessos	26
3.3.1 Modelos Fenomenológicos.....	27
3.3.1.1 Obtenção de Parâmetros Cinéticos	29
3.3.2 Modelos Entrada-Saída	30
3.4 Otimização Meta-heurística.....	30
3.4.1 Algoritmo Genético	31
3.4.1.1 População	33
3.4.1.2 Avaliação da Capacidade de Sobrevivência.....	34
3.4.1.3 Seleção de Indivíduos.....	35
3.4.1.4 Reprodução (<i>Crossover</i>).....	36
3.4.1.5 Mutação	37
3.4.1.6 Considerações Sobre os Parâmetros de Controle dos Algoritmos Genéticos	38

3.4.2	Otimização por Enxame de partículas	39
3.4.2.1	População	40
3.4.2.2	Movimentação de Partículas no Espaço de Busca.....	41
3.4.2.3	Avaliação do Enxame	43
3.5	Máquinas de Aprendizagem	44
3.5.1	Redes Neurais Artificiais.....	46
3.5.1.1	O Neurônio Artificial.....	47
3.5.1.2	Funções de Ativação.....	48
3.5.1.3	Arquiteturas de Redes Neurais Artificiais	49
3.5.1.3.1	Redes Neurais Artificiais <i>Feedforward</i> de Camada Única	49
3.5.1.3.2	Redes Neurais Artificiais <i>Feedforward</i> de Múltiplas Camadas.....	50
3.5.1.3.3	Redes Neurais Recorrentes	51
3.5.1.4	Treinamento de Redes Neurais Artificiais.....	52
3.5.2	Máquinas de Vetores de Suporte	53
3.5.2.1	Máquinas de Vetores de Suporte para Classificação Linear	53
3.5.2.2	Máquinas de Vetores de Suporte para Classificação Não-Linear	55
3.5.2.3	Máquinas de Vetores de Suporte para Regressão.....	57
3.6	Linguagem de Programação Python.....	58
4	METODOLOGIA.....	59
4.1	Dados Experimentais.....	60
4.2	Modelagem Matemática do Processo	60
4.2.1	Balanços Materiais	60
4.2.2	Modelagem Cinética.....	63
4.3	Estimativa dos Parâmetros Cinéticos	64
4.3.1	Otimização da Função Objetivo usando Algoritmo Genético.....	65
4.3.2	Otimização da Função Objetivo por Enxame de Partículas (PSO)	66
4.4	Geração de Dados para Construção das Máquinas de Aprendizagem	66

4.5 Construção dos Modelos Entrada-Saída.....	67
4.5.1 Modelagem por Redes Neurais Artificiais	67
4.5.2 Modelagem por Máquinas de Vetores de Suporte.....	68
5 RESULTADOS	70
5.1 Estimativa de Parâmetros Cinéticos	70
5.2 Considerações Sobre as Ferramentas de Otimização Meta-Heurística	78
5.3 Geração de Dados Para Construção dos Modelos Entrada-Saída	80
5.4 Modelagem com Máquinas de Aprendizagem	82
5.4.1 Modelagem por Redes Neurais Artificiais	83
5.4.2 Modelagem por Máquinas de Vetores de Suporte.....	88
6 CONCLUSÃO.....	96
REFERÊNCIAS	98

1 INTRODUÇÃO

A evolução da tecnologia de computação permitiu o aumento da instrumentação e controle nas indústrias. A integração entre sistemas de produção, comunicação e tecnologia da informação, incorporando ferramentas robustas como robótica avançada, sensoriamento e Inteligência Artificial, levaram a uma nova revolução – a Indústria 4.0 – com impactos na produtividade, qualidade, segurança, redução de custos e controle do processo produtivo, dentre outras áreas. No entanto, apesar do impacto positivo da quarta revolução, em países emergentes como o Brasil, esse novo paradigma encontra resistência à implantação em diversos setores industriais, como é o caso do setor de bioprocessos, uma das áreas de atuação da Engenharia Química (LASI et al., 2014; DALENOGARE et al., 2018).

Em recente pesquisa divulgada pela Confederação Nacional da Indústria (2020) a respeito da Indústria 4.0 no Brasil, enquanto 34% das empresas industriais considera grande ou muito grande a importância da Indústria 4.0, apenas 5% julgam estar adiantadas na implantação de tecnologias a ela relacionadas. Como principais obstáculos, são apontados a falta de recursos, o alto custo, escassez de mão de obra qualificada e a falta de conhecimento técnico na área.

Apesar da resistência à aquisição tecnológica por parte dos setores industriais, ainda é possível empregar tecnologias de simulação e análise características da Indústria 4.0, pelo uso de técnicas robustas de modelagem e otimização que utilizam sistemas inteligentes, como máquinas de aprendizagem e métodos meta-heurísticos de otimização, na representação de processos reais (DALENOGARE et al., 2018). Na área de bioprocessos, especificamente, as aplicações mais práticas são a determinação de parâmetros cinéticos de reações bioquímicas, a partir de dados experimentais, e a modelagem empírica de seus processos, naturalmente complexos. Trabalhos desenvolvidos por Chen et al. (2015), Saldarriaga-Aristizábal, Prieto-Escobar e Chaparro-Muñoz (2018) e Pereira, Badino e Cruz (2020) aplicam algoritmos inteligentes na otimização de produção de antibióticos, estimação de parâmetros cinéticos de fermentação e geração de modelos para simulação e otimização da produção de etanol, respectivamente.

Os métodos meta-heurísticos de otimização são algoritmos estocásticos baseados em estratégias de otimização encontradas na natureza, como a evolução biológica – no caso do Algoritmo Genético (*Genetic Algorithms* - GA) – e o comportamento coletivo de animais, como ocorre na Otimização por Enxame de Partículas (*Particle Swarm Optimization* - PSO). São bastante flexíveis e aplicáveis a diferentes tipos de funções, lineares ou não, cujas soluções são obtidas por tentativa e erro, com boa aproximação na busca por pontos ótimos, sem exigir,

muitas vezes, o poder computacional dos métodos clássicos (SCHWAAB, 2008; GANDOMI et al., 2013).

Algoritmos de aprendizado de máquina, por sua vez, são ferramentas computacionais dentro da Inteligência Artificial (IA) usadas no reconhecimento de padrões e relações entre dados de entrada e saída, de forma supervisionada ou não, como Redes Neurais Artificiais (RNA) ou Máquinas de Vetores de Suporte (*Support Vector Machine* - SVM). Seu uso permite, portanto, a modelagem de diversos problemas sem a necessidade do conhecimento fenomenológico envolvido no processo, o que, para a Engenharia Química, facilita a simulação e predição (GANDOMI et al., 2013; KUBAT, 2017).

No caso dos processos químicos industriais, é importante a existência de modelos matemáticos capazes de descrever o comportamento físico-químico de sistemas reais, os quais são usados em diversas situações, desde o projeto, passando pelo controle e otimização. De modo geral, tais modelos são formados por equações que representam as relações entre diferentes variáveis de processo – frequentemente não-lineares e obtidas através de balanços de massa e energia, cinética reacional e equilíbrios de fase –, sendo empregados na simulação e predição das condições de operação (DENN, 2012; PONCE-ORTEGA, HERNÁNDEZ-PÉREZ, 2019).

Além disso, os modelos matemáticos podem envolver parâmetros que precisam ser ajustados de acordo com o fenômeno modelado, obtidos, normalmente, através do ajuste de função a dados experimentais do processo de interesse. A aquisição desses parâmetros pode se tornar uma tarefa difícil quando realizada através de métodos numéricos clássicos, dependendo da quantidade de parâmetros a estimar no modelo, do tipo de função que o representa e até da existência de correlação entre os parâmetros (EFTAXIAS et al., 2002, SCHWAAB et al., 2008).

No campo dos processos biotecnológicos, a modelagem se torna uma tarefa ainda mais complexa, devido à natureza dos sistemas biológicos. Segundo Valente, Rocha e Rocha (2009), trata-se de processos complexos e que envolvem transporte de massa e energia, reações bioquímicas e microrganismos.

Dentre os bioprocessos, pode-se destacar o de fermentação alcoólica (etanólica) – comum nas indústrias de alimentos e biocombustíveis –, para o qual há diversos modelos matemáticos na literatura que consideram o efeito de fatores como substrato limitante, inibição pelo produto e concentração celular nas variáveis do processo, particularmente na velocidade de crescimento celular, consumo de substrato e formação de produto (DARÉ, 2008; AQUINO, 2016, MORAIS; BONOMI, 2021).

A modelagem cinética da fermentação, incluindo técnicas para obtenção de parâmetros cinéticos associados a diversos modelos reportados na literatura, permite simular e prever variáveis como rendimento do processo fermentativo e perdas relacionadas a mudanças de concentração de substrato ou inóculo (AQUINO, 2016; MORAIS; BONOMI, 2021).

Diante disso, o objetivo deste trabalho foi direcionado à construção de estratégias para determinação de parâmetros cinéticos, modelagem e simulação empíricas do processo fermentativo para produção de etanol, utilizando sistemas inteligentes característicos da Indústria 4.0: métodos de otimização meta-heurísticos GA e PSO, empregados na determinação de parâmetros cinéticos de diferentes modelos propostos na literatura; e aprendizado de máquina, por meio de RNA e SVM, para a modelagem e simulação, implementados na linguagem de programação Python. A avaliação e validação de tais estratégias foram realizadas utilizando dados do processo de produção de etanol, conduzido em planta piloto e industrial, por batelada alimentada disponibilizados por Vasconcelos (1987).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Construir estratégias, através da linguagem de programação Python, para determinação de parâmetros cinéticos a partir de dados experimentais, e modelagem e simulação empíricas de processos, através de métodos de otimização meta-heurísticos e máquinas de aprendizado.

2.2 Objetivos Específicos

- Aplicar a técnica de otimização por Algoritmo Genético (GA) na obtenção de parâmetros cinéticos de processos de fermentação alcoólica e avaliar seu desempenho;
- Aplicar a técnica de Otimização por Enxame de Partículas (PSO) na obtenção de parâmetros cinéticos de processos de fermentação alcoólica e avaliar seu desempenho;
- Aplicar e avaliar a performance das Redes Neurais Artificiais (RNA) como estratégia de modelagem de processos de fermentação alcoólica;
- Aplicar e avaliar a performance das Máquinas de Vetores de Suporte (SVM) como estratégia de modelagem de processos de fermentação alcoólica.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Indústria 4.0

A evolução tecnológica, consequência do desenvolvimento científico durante a história, foi a responsável por grandes transformações nas formas de produção. Tais mudanças, que levaram os métodos fabris às formas atuais, são conhecidas como Revoluções Industriais, cada uma delas marcada pela incorporação de novas tecnologias aos processos de fabricação (PEREIRA; SIMONETTO, 2018).

A Primeira Revolução Industrial, datada entre 1760 e 1840, foi marcada pela gradual substituição da manufatura – onde os produtos eram feitos de forma manual e, na maioria das vezes, sem divisão do trabalho, por artesãos – pela era industrial, com o surgimento das máquinas à vapor, hidráulicas e do uso do carvão como fonte de energia, trazendo consigo a especialização do trabalho na cadeia de produção, não mais realizado por uma única pessoa (COELHO, 2016; BORLIDO, 2017).

O advento da energia elétrica caracterizou, por sua vez, a Segunda Revolução Industrial (1870 a 1914), conferindo à indústria a capacidade de produção em massa, desenvolvimento do setor automobilístico e da indústria química. Já nas últimas décadas do século XX (1969 a 2000), a inserção de dispositivos eletrônicos nas linhas de produção, como controladores lógicos, e aplicação das tecnologias de informação e comunicação no setor produtivo marcaram a Terceira Revolução Industrial (DALENOGARE et al., 2018; REIS; KENETT, 2018).

A partir dos anos 2000, a evolução constante das tecnologias de informação e comunicação, marcada pela miniaturização e aumento das capacidades computacional e de armazenamento de dados, além dos desdobramentos em áreas como robótica e Inteligência Artificial, incorporadas à cadeia produtiva, marcam um período de transformação industrial em curso, caracterizado na literatura como a Quarta Revolução Industrial (LASI et al., 2014; COELHO, 2016). Segundo Lele (2019) e Santos et al. (2020), um outro termo de referência à Quarta Revolução Industrial é Indústria 4.0, proposto em 2011 pelo governo alemão, em virtude da criação de um programa estratégico de desenvolvimento tecnológico, tendo em vista o aumento da competitividade da indústria nacional a longo prazo, através de um processo de “digitalização” industrial.

Essa revolução tem uma de suas bases na capacidade aumentada de coleta de dados e obtenção de informação a partir deles, auxiliando na tomada de decisão relativa à eficiência de processos e segurança, por exemplo. O volume de dados coletados, a velocidade na obtenção e

sua variedade trouxeram à tona o termo *Big Data*, relativo a conjuntos de dados cujo tamanho faz com que o tratamento com ferramentas clássicas de análise não seja possível. Assim, o uso de sistemas inteligentes para a análise de dados, criados a partir do desenvolvimento na área de Inteligência Artificial – possibilitando a extração de informações – tornou-se essencial no contexto da Indústria 4.0, permitindo a criação de modelos preditivos fundamentais utilizados na simulação e otimização de processos (LASI et al., 2014; DALENOGARE et al., 2018).

Outras tecnologias que fazem parte dos pilares da Indústria 4.0 são os sistemas ciberfísicos, que integram computação embarcada e comunicação, tais como sensores e atuadores, responsáveis pela coleta de dados e processamento de operações (COELHO, 2016); a Internet das coisas (IoT), referindo-se à capacidade de comunicação direta entre equipamentos através da Internet (VERMULM, 2018); e a computação em nuvem, que pode ser tomada como um conjunto de serviços acessíveis via Internet, tais como serviços de computação e armazenamento (SANTOS et al., 2020).

3.2 Produção de Etanol

O etanol, ou álcool etílico (C_2H_5OH), pode ser obtido através de três diferentes processos: via destilação de líquidos alcoólicos, tais como cervejas, cidras etc.; por destilação sintética de hidrocarbonetos não saturados derivados do petróleo; ou através da fermentação, sendo esta última a principal via de obtenção (VASCONCELOS, 2015).

Presente em bebidas, usado como desinfetante, solvente e, desde o século passado, como combustível, a produção de etanol no Brasil por via fermentativa remonta à época das capitânicas hereditárias, na fabricação de bebidas alcoólicas como a cachaça, tendo por principal matéria-prima a cana-de-açúcar. Segundo Guidini (2013) e Aquino (2016), na década de 1930 a fabricação de álcool etílico no país, antes voltada às bebidas e indústria farmacêutica, aumentou significativamente, devido aos primeiros incentivos governamentais para sua utilização como combustível. À época, o mundo sofria os efeitos da crise econômica de 1929 e, no Brasil, sobrava açúcar e faltava combustível. Esse cenário fez com que o governo determinasse a obrigatoriedade da mistura de 5% de etanol à gasolina, mas, ainda assim, a produção dos anos seguintes não foi capaz de suprir a essa demanda (LIMA, 2019).

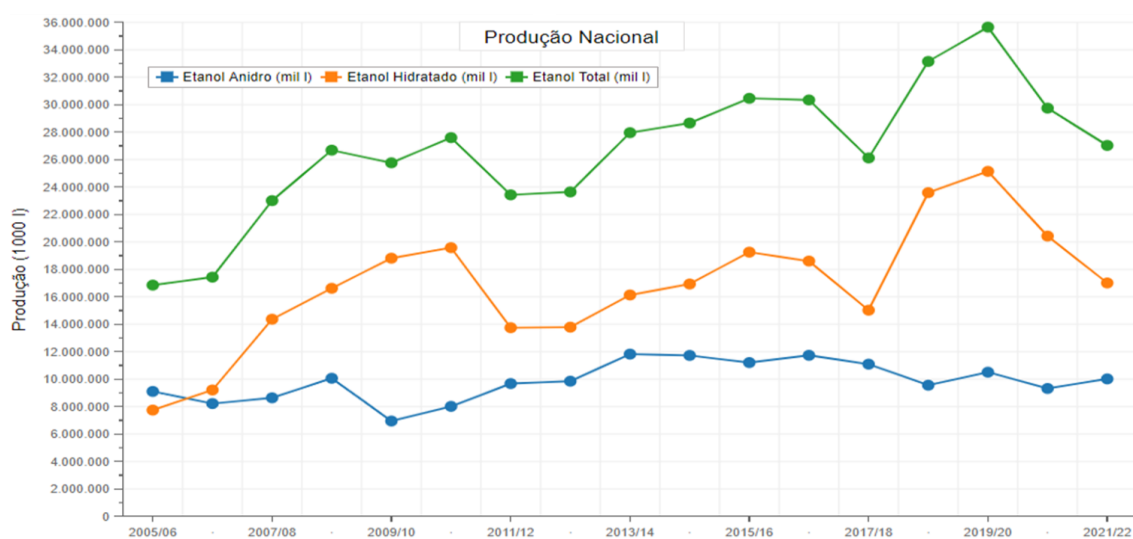
Em virtude da crise do petróleo, em 1973, a produção de etanol foi novamente impulsionada, visando sua utilização como combustível alternativo aos derivados de petróleo. Assim, com a criação do Programa Nacional do Álcool (ProÁlcool) em 1975 – que tinha por objetivo a gradual substituição da frota de automóveis movidos por combustíveis de origem

fóssil pelos movidos à etanol –, houve ampliação do plantio de cana-de-açúcar, implantação de novas destilarias e modernização das existentes e, na década seguinte, o etanol já era o responsável pelo abastecimento de mais de 90% dos carros produzidos no país (GUIDINI, 2013; PEREIRA, 2019). Vasconcelos (2015) indica que, na safra de 1974/1975 foram produzidos cerca de 600 milhões de litros de álcool, enquanto a produção dez anos após a instituição do ProÁlcool foi da ordem de 12 bilhões de litros de etanol. De acordo com Daré (2008), foi após a criação do programa que o processo de fermentação para produção de etanol em larga escala teve os maiores progressos, visando sua melhoria, em busca de maiores produtividades.

Com a queda do preço do barril de petróleo e aumento da cotação do açúcar no mercado internacional ao fim dos anos 80, o ProÁlcool entrou em estagnação. Somente no início dos anos 2000, com a discussão das questões ambientais relacionadas ao uso de combustíveis fósseis, é que a produção do etanol retomou seu lugar de destaque (CINELLI, 2012; LIMA, 2019).

Atualmente, o Brasil é o segundo maior produtor de etanol – sendo a cana-de-açúcar a matéria-prima de praticamente toda a produção –, ficando atrás apenas dos Estados Unidos, cujo principal insumo para fabricação é o milho (VIDAL, 2020). De acordo com os dados da Companhia Nacional de Abastecimento (BRASIL, 2021), a safra 2019/2020 bateu recorde de produção, alcançando a marca de 35.6 bilhões de litros de etanol. A evolução ocorrida no setor, em relação à quantidade de álcool etílico produzida entre as safras de 2005/06 até a safra vigente 2021/22 é apresentada na Figura 1.

Figura 1 – Produção nacional de etanol a partir da safra 2005/06



Fonte: Brasil (2021).

3.2.1 Fermentação Alcoólica

A produção de etanol através de fermentação pode ocorrer empregando-se uma variedade de matérias-primas, comumente divididas em três grandes grupos: materiais formados por açúcares diretamente fermentescíveis, como é o caso da cana-de-açúcar; amiláceos, a exemplo do milho; e lignocelulósicos, como o bagaço da cana. Enquanto os insumos pertencentes ao primeiro grupo são compostos por açúcares que podem ser diretamente metabolizados (sacarose, glicose e frutose), os demais necessitam passar pelo processo de hidrólise, para a quebra dos polissacarídeos que os compõem, e pré-tratamento da matéria-prima, no caso dos lignocelulósicos (BASSO; BASSO; BASSO, 2020; LIMA, 2019).

No Brasil, a matéria-prima mais utilizada para a produção de etanol é a cana-de-açúcar, através da fermentação do caldo ou do melaço, um subproduto do processo de fabricação do açúcar. Em virtude de sua composição de 12-17%, em massa, de açúcares totais – dos quais 90% se encontram na forma de sacarose e os demais, como glicose e frutose –, apresenta conversão superior e menor custo de produção do etanol quando comparada a outros materiais (RIVERA et al., 2013; VASCONCELOS, 2015). A relação entre as principais matérias-primas empregadas em diferentes regiões do mundo e os custos de produção a elas associados, em dólares, está disposta na Tabela 1.

Tabela 1 – Custos de produção de etanol de acordo com a matéria-prima

Região/matéria-prima	Custo de produção (em dólares por litro)
Brasil/cana-de-açúcar	0.21
EUA/milho	0.28
Austrália/melaço	0.32
Canadá/milho	0.33
União Europeia/cereais	0.45
União Europeia/beterraba	0.60
EUA/beterraba	0.62
EUA/cana-de-açúcar	0.63
EUA/lignocelulose de milho	0.90
Brasil/lignocelulose de cana (bagaço)^a	0.32

^a Considerando um cenário de processo integrado de produção a partir da cana-de-açúcar e do bagaço.

Fonte: Adaptado de Basso, Basso e Basso (2020).

Os açúcares provenientes dessas matérias-primas são, durante a fermentação, assimilados por microrganismos capazes de convertê-los em etanol, sendo a levedura *Saccharomyces cerevisiae* e a bactéria *Zymomonas mobilis* os mais empregados nesse bioprocessos (CINELLI, 2012). Em escala industrial, as leveduras são os agentes fermentadores

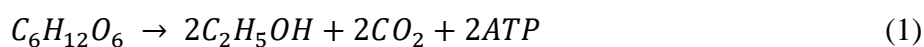
predominantes e, devido a sua importância na fabricação de alimentos fermentados, bebidas alcoólicas e produção de etanol combustível, segundo Lima (2019), os microrganismos do gênero *Saccharomyces* são considerados os eucarióticos cujo metabolismo é o mais estudado e conhecido. A respeito disso,

A levedura, como entidade viva independente, realiza a fermentação do açúcar com o objetivo de conseguir a energia química necessária à sua sobrevivência (crescimento e perpetuação da espécie, objetivos de qualquer espécie viva). A célula da levedura possui compartimentações para adequação de sua atividade metabólica, sendo que a fermentação alcoólica (glicólise anaeróbica) ocorre no citoplasma, enquanto a oxidação biológica completa do açúcar (respiração) se dá nas mitocôndrias e apenas em condição de aerobiose (LIMA, 2019, p. 246).

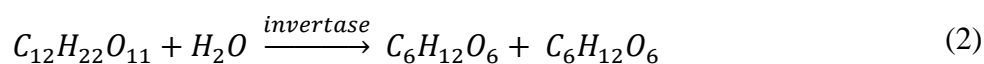
Desta forma, sendo microrganismos aeróbios facultativos, a transformação dos açúcares (substrato) em biomassa ou etanol dependerá das condições do meio no qual as leveduras se encontram (BASSO; BASSO; BASSO, 2020).

3.2.2 Bioquímica da Fermentação

Da perspectiva bioquímica, a fermentação é a oxidação incompleta de um açúcar, resultando na produção de etanol, dióxido de carbono (CO₂) e energia para manutenção celular, na forma de Adenosina Trifosfato (ATP), quando em condições anaeróbicas (VELOSO, 2019; GUIDINI, 2013). No caso das leveduras *S. cerevisiae*, capazes de metabolizar diretamente as hexoses glicose e frutose, a reação global do processo de fermentação pode ser descrita pela Equação 1, conhecida como equação de Gay-Lussac:



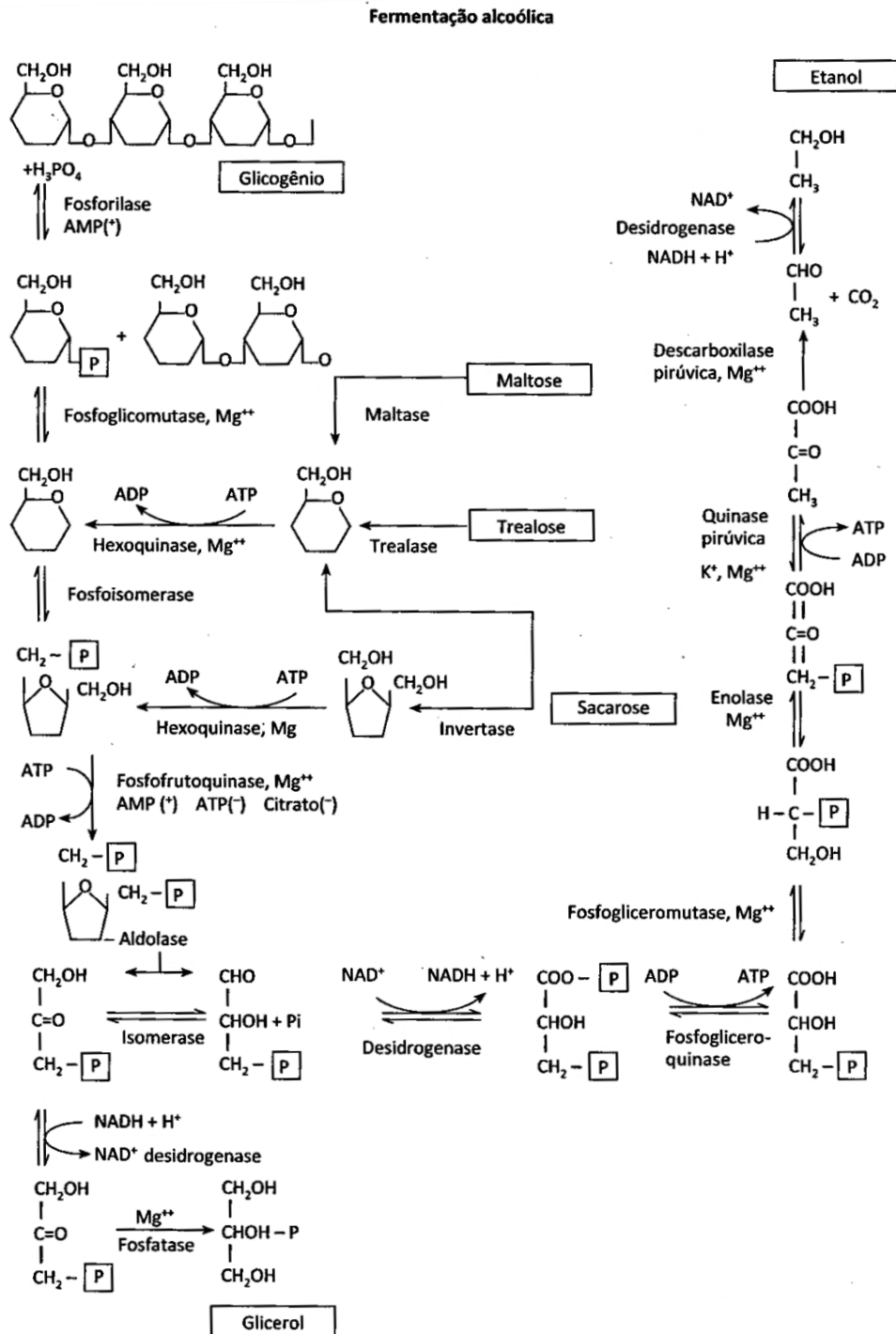
Tais leveduras são, ainda, capazes de promover a hidrólise da sacarose em glicose e frutose, utilizando a enzima invertase na reação, de acordo com a Equação 2:



A transformação da glicose ou frutose em etanol, CO₂ e energia ocorre no citoplasma e envolve 12 reações enzimáticas (cuja sequência é mostrada na Figura 2), cada uma delas catalisada por uma enzima específica. Tais enzimas sofrem influência das condições do meio, podendo favorecer ou prejudicar a formação de etanol durante a fermentação (DARÉ, 2008;

FERRARI, 2013). Desse modo, podem ocorrer desvios no consumo de substrato para outras rotas metabólicas, capazes de produzir materiais necessários à adaptação da levedura ao meio, a exemplo do glicerol, ácidos orgânicos e álcoois superiores, além da própria formação de biomassa, reduzindo a produção do álcool etílico (CINELLI, 2012; LIMA, 2019).

Figura 2 – Sequência das reações na fermentação alcoólica por *S. cerevisiae*



Fonte: Lima (2019).

3.2.3 Fatores que Interferem na Fermentação

Ao se analisar a estequiometria da equação de Gay-Lussac (Equação 1), o rendimento da fermentação é de $0.511 \text{ g}_{\text{EtOH}}/\text{g}_{\text{hexose}}$ e $0.489 \text{ g}_{\text{CO}_2}/\text{g}_{\text{hexose}}$, embora tais valores não sejam obtidos na prática. Conforme já mencionado, a produção de biomassa (crescimento celular) e desvios de rota que levam à formação de outras substâncias fazem com que nem todo o substrato do meio seja convertido em etanol e dióxido de carbono (VILELA, 2015; VELOSO, 2019). Basso, Basso e Basso (2020) estimam que, em condições industriais, ocorram desvios de 8-10% do açúcar que é metabolizado.

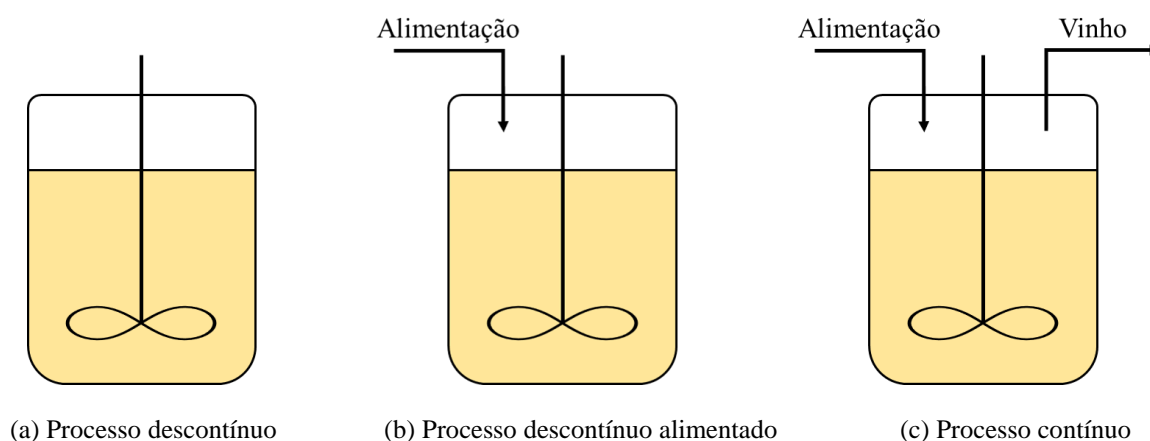
Dentre os principais fatores capazes de interferir no processo de fermentação, levando a desvios no metabolismo das leveduras, estão:

- **Temperatura:** Afeta o metabolismo das leveduras, seu crescimento e viabilidade celular. O aumento da temperatura eleva a velocidade de fermentação, mas também favorece contaminação por bactérias e intensifica o efeito tóxico do etanol sobre a *S. cerevisiae*, cuja faixa de temperatura ótima para a produção de álcool etílico está entre 26°C e 35°C (PEREIRA, 2019; LIMA, 2019).
- **pH:** Tem importante influência no controle da contaminação bacteriana (dificultada quanto mais ácido estiver o meio), bem como na velocidade da fermentação. Normalmente, os processos fermentativos são conduzidos numa faixa ácida de pH entre 4 e 5 (GUIDINI, 2013; VELOSO, 2019).
- **Etanol:** Apesar de produzido por via metabólica das leveduras, o acúmulo de etanol no meio torna-se prejudicial ao microrganismo, por sua capacidade de afetar a membrana citoplasmática e, desta forma, interferir no transporte de substâncias. Torna-se tóxico às leveduras em concentrações acima de 40 g/L e pode levar à inibição total do crescimento celular quando em quantidades superiores a 95 g/L (VELOSO, 2019; LIMA, 2019).
- **Substrato:** O excesso de açúcares fermentescíveis no meio gera aumento da pressão osmótica, levando ao estresse da levedura e, por consequência, inibição da formação de etanol e desvio metabólico para produção de glicerol. Tais efeitos inibitórios são notados em concentrações de substrato superiores a 150g/L (LIMA, 2019; PEREIRA, 2019; GUIDINI, 2013).

3.2.4 Condução do Bioprocesso em Escala Industrial

O processo fermentativo para produção de etanol em escala industrial é conduzido em biorreatores¹ que, segundo Tonso, Badino Junior e Schmidell (2021), são “[...] sistemas desenvolvidos para realizar um bioprocesso, que apresentam um ambiente propício ao crescimento celular e à síntese do bioproduto de interesse”. Tão importante quanto o tipo de biorreator utilizado, é a forma pela qual o bioprocesso é conduzido e, nesse sentido, há três meios básicos de se operar um biorreator: processo descontínuo; processo descontínuo alimentado; e processo contínuo (DARÉ, 2008; VELOSO, 2019). A Figura 3 traz um esquema simplificado das formas de operação de um biorreator.

Figura 3 – Esquema simplificado das formas de operação de biorreatores



Fonte: Adaptado de Tonso, Badino Junior e Schmidell (2021).

3.2.4.1 Processo Descontínuo (Batelada)

O processo descontínuo – também conhecido como batelada e representado, de forma simplificada, na Figura 3(a) – tem por principal característica o fato de que todos os insumos (substrato, microrganismos e nutrientes complementares) necessários para a condução do bioprocessos são adicionados ao biorreator apenas no início, enquanto o meio metabolizado (contendo o produto de interesse) permanece no reator até que o cesse a atividade biológica. Portanto, durante a sua condução, não há entrada ou saída de material do sistema e o volume permanece constante (GUIDINI, 2013; TONSO; BADINO JUNIOR; SCHMIDELL, 2021).

Segundo Veloso (2019), o processo em batelada é o mais utilizado nas fermentações conduzidas em laboratório e na indústria de alimentos, em especial para produção de bebidas alcoólicas e fermentados lácteos.

¹ Na literatura consultada, frequentemente, utiliza-se o termo dorna para se referir ao biorreator no qual ocorre a fermentação para produção de etanol em escala industrial.

A condução de bioprocessos em batelada traz como vantagens a facilidade de operação e manutenção e melhores condições de assepsia, quando comparado aos outros tipos de processo. No entanto, operações em batelada levam a menores rendimentos – muitas vezes ocasionados pela impossibilidade de manipulação do metabolismo celular – e produtividade (o tempo gasto entre bateladas consecutivas é aumentado pela necessidade de descarga, limpeza e esterilização antes de nova recarga do reator) (FERRARI, 2013; GUIDINI, 2013; TONSO; BADINO JUNIOR; SCHMIDELL, 2021).

3.2.4.2 Processo Descontínuo Alimentado (Batelada Alimentada)

A batelada alimentada, como também é conhecido o processo descontínuo alimentado, diferencia-se do modo descontínuo de operação pela adição do substrato ao longo da condução do bioprocessos, mantendo o meio metabolizado no biorreator até que termine a atividade biológica (Figura 3(b)). Assim, nesse tipo de condução há mudança gradual de volume enquanto ocorra alimentação (VASCONCELOS, 1987; VILELA, 2015).

Tal particularidade na operação descontínua alimentada a torna versátil e aplicável nos casos de inibição pelo substrato ou quando se deseja obter altas concentrações celulares. Além disso, a possibilidade de controlar a alimentação do substrato permite alcançar maiores rendimentos em comparação ao modelo descontínuo de operação (FERRARI, 2013; TONSO; BADINO JUNIOR; SCHMIDELL, 2021).

Basso, Basso e Basso (2020), estimam que 80% das destilarias brasileiras realizam a fermentação para produção de etanol em escala industrial através de batelada alimentada e, as demais, via operação contínua, discutida a seguir. Nos dois casos, emprega-se o reciclo de leveduras, num processo conhecido por *Melle-Boinot*.

Na produção de etanol através da batelada alimentada, as dornas de fermentação – já contendo um volume de leveduras, o inóculo – são alimentadas com o mosto (o caldo da cana-de-açúcar ou o melaço diluído) ao longo de 4-6 horas, seguindo um perfil de alimentação constante ou variável. Desde o início as leveduras metabolizam os açúcares provenientes do mosto e, finalizada a alimentação, esses microrganismos continuam a fermentação por mais duas a quatro horas. Terminado o processo, o vinho fermentado é encaminhado para separação, após a qual o vinho delevedurado é destinado à destilação. As leveduras, por sua vez, passarão pelo processo de *Melle-Boinot* para recuperação, onde acontece a adição de antibióticos e ácido sulfúrico, a fim de controlar eventuais contaminações bacterianas e corrigir o pH (PEREIRA, 2019; DARÉ, 2008).

3.2.4.3 Processo Contínuo

No processo contínuo, a alimentação de substrato e a retirada do meio metabolizado são constantes e à mesma vazão, fazendo com que o sistema opere no estado estacionário. Isto significa que as concentrações de células, substrato e produto, bem como o volume do biorreator, permanecerão constantes ao longo do tempo. Na produção de etanol, normalmente a fermentação contínua é conduzida em sistemas de biorreatores em série e com reciclo de células (VELOSO, 2019; TONSO; BADINO JUNIOR; SCHMIDELL, 2021).

Algumas vantagens associadas à operação contínua são: maior produtividade, em virtude da redução dos períodos não produtivos (tempos de carga, limpeza e descarga); obtenção de produtos com características mais homogêneas do que aqueles formados nos processos descontínuos; e maior facilidade para automação e controle do processo. Em contrapartida, o método contínuo enfrenta dificuldades em relação à manutenção da assepsia do meio por longos períodos de operação e necessidade de maior investimento na planta (GUIDINI, 2013, FERRARI, 2013; VASCONCELOS, 2015).

3.3 Modelagem e Simulação de Bioprocessos

A condução de processos químicos e bioquímicos, em geral, requer a compreensão dos mecanismos envolvidos e da influência que certas variáveis – temperatura, pressão, pH e concentrações, por exemplo – exercem no sistema, a fim de mantê-lo operando em condições próximas às ideais (aquelas que resultam nos melhores desempenhos). Neste sentido, a existência de modelos matemáticos capazes de prever o comportamento desses processos é fundamental, em especial quando realizados em escala industrial, possibilitando a implantação de sistemas de controle e otimização (LUYBEN, 1999). A respeito de sua importância, Fredrickson et al. (1970, *apud* BORZANI, 2021) destacam que tais modelos permitem estabelecer relações entre dados, prever a performance do processo sem a necessidade de trabalhos experimentais, além de auxiliar no entendimento da natureza desses sistemas.

Sobre o propósito dos modelos matemáticos na descrição de processos biotecnológicos, Morais e Bonomi (2021) concluem que

O objetivo principal da modelagem matemática e da simulação computacional como ferramentas de desenvolvimento tecnológico de bioprocessos, é prever o comportamento dinâmico e estacionário do processo, inclusive em condições não testadas empiricamente, possibilitando a determinação das condições operacionais economicamente ótimas do sistema e auxiliando no projeto e no ajuste de algoritmos

de controle, dois quais o modelo matemático formulado é parte importante (MORAIS; BONOMI, 2021, p. 172).

Em virtude dos fatores que tornam os bioprocessos distintos dos processos químicos – em especial, a interação entre uma fase biológica, e outra, ambiental –, a formulação de modelos matemáticos capazes de fornecer boas representações se torna uma tarefa complexa. Seria preciso considerar as inúmeras transformações químicas performadas por microrganismos (fase biológica ou biótica) em suas rotas metabólicas e a forma como eles respondem às condições do meio (fase ambiental ou abiótica) ao longo de todo o processo. No entanto, dada a dificuldade em descrever essa dinâmica, condições simplificadoras são normalmente utilizadas no desenvolvimento de modelos de bioprocessos (MORAIS; BONOMI, 2021; SCHÜGERL; BELLGARDT, 2000).

Os modelos matemáticos que representam bioprocessos podem ser classificados em dois grandes grupos: os fenomenológicos, que levam em conta o conhecimento das relações físicas, químicas e biológicas existentes no sistema, expressas na forma de equações de balanço, velocidade e termodinâmica; e os modelos entrada-saída, que relacionam as condições de entrada e de saída dos sistemas que representam de forma empírica (GANDOMI et al., 2013; MORAIS; BONOMI, 2021).

3.3.1 Modelos Fenomenológicos

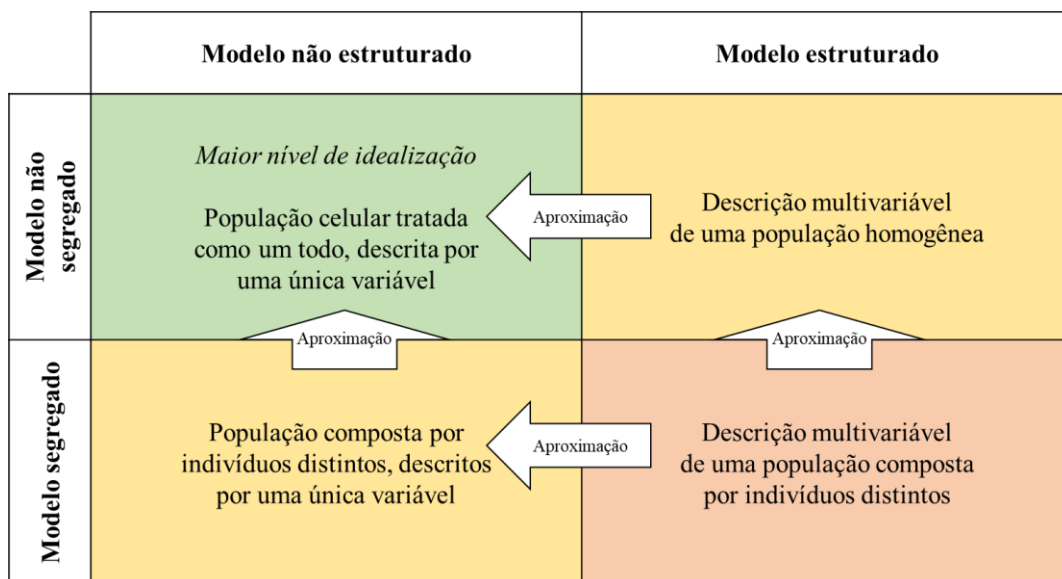
Um modelo fenomenológico é construído, normalmente, a partir de equações fundamentais de balanços de massa e energia e de conservação do movimento; equações de velocidade relacionadas ao transporte de massa e energia ou, ainda, à geração e consumo de componentes do processo; bem como por equações de leis termodinâmicas (JANA, 2011; RASMUSON, 2014).

Embora os processos biotecnológicos envolvam o transporte de massa e calor e outros fenômenos, a pesquisa na área de modelagem matemática é direcionada, em sua essência, à representação dos balanços de massa dos componentes envolvidos no bioprocessos e das velocidades das reações bioquímicas que nele ocorrem. As equações que descrevem estas velocidades são chamadas de modelos cinéticos, normalmente obtidos de forma empírica – através da identificação dos fenômenos que interferem no processo, seguida de formulação matemática que os leve em consideração e ajuste dos parâmetros existentes no equacionamento proposto, a partir de dados experimentais (MORAIS; BONOMI, 2021).

Modelos cinéticos podem ser classificados de duas maneiras: em relação à quantidade de componentes que representam a população microbiana; ou em relação a sua diversidade. A primeira forma divide os modelos cinéticos em estruturados, quando a descrição do comportamento microbiano é dada em maiores detalhes; e não estruturados, caso em que os microrganismos são representados por uma única variável. Já o segundo método de distinção classifica os modelos em segregados, quando consideram os microrganismos de forma individual numa população; ou não segregados, quando a população apresenta as mesmas características (BAILEY, 1998; BARROS, 2017).

A Figura 4 apresenta as classificações dos modelos cinéticos de bioprocessos e as formas em que podem se associar, sendo a combinação entre os modelos não estruturados e não segregados a que possui maior nível de abstração e, portanto, menor complexidade e esforço computacional. Por estas razões, é também a modelagem cinética mais utilizada na descrição dos processos biotecnológicos (BAILEY, 1998).

Figura 4 – Classificação dos modelos cinéticos para representação de bioprocessos



Fonte: Adaptado de Bailey (1998).

Há, na literatura, diversos modelos cinéticos não estruturados e não segregados propostos, baseados, em sua maior parte, na determinação da velocidade específica de crescimento celular e de formação do produto (BLANCO; PEINADO; MAS, 2006; FERRARI, 2013; AQUINO, 2016). As suas formulações levam em consideração a influência de alguns fatores sobre o bioprocessos, como o efeito do substrato limitante (livre de inibição); efeito do substrato limitante acompanhado de inibição pelo substrato e efeito do substrato limitante com inibição pelo produto. Cada um desses modelos inclui, em seu equacionamento –

frequentemente não-linear –, um conjunto de parâmetros cinéticos, cujos valores dependem do bioprocesso modelado e que devem ser obtidos através do ajuste do modelo a dados experimentais do processo de interesse (SCHÜGERL; BELLGARDT, 2000).

3.3.1.1 Obtenção de Parâmetros Cinéticos

A modelagem de um bioprocesso envolve, como já mencionado, o equacionamento dos balanços de massa do sistema e a determinação de um modelo cinético adequado às transformações bioquímicas que nele ocorrem. De acordo com Moraes e Bonomi (2021), como resultado das equações de balanço, as expressões matemáticas que compõem a modelagem fenomenológica poderão se apresentar como equações algébricas, descrevendo o estado estacionário de um sistema homogêneo; na forma de equações diferenciais ordinárias (EDO), representando o comportamento dinâmico de um sistema homogêneo; ou através de equações diferenciais parciais, quando retratarem o comportamento de um sistema heterogêneo.

No caso de um processo biotecnológico conduzido em meio homogêneo (como é considerado, a fins de simplificação, para a fermentação alcoólica), a modelagem é formada, portanto, por um sistema de equações diferenciais ordinárias que levam em conta o modelo cinético escolhido. Nestas circunstâncias, o processo de obtenção dos parâmetros cinéticos inerentes ao modelo pode ser realizado de duas maneiras: através da diferenciação dos dados experimentais, pelo método diferencial; ou via integração das EDO, analítica ou numericamente (MORAIS; BONOMI, 2021).

A técnica para aquisição de parâmetros por diferenciação é a mais simples, mas amplia sobremaneira os erros entre dados experimentais e os calculados por meio do modelo fenomenológico com os parâmetros obtidos já aplicados. Por esta razão, o método de obtenção de parâmetros por integração é o mais encontrado nas pesquisas dos últimos anos em modelagem de bioprocessos, a exemplo dos trabalhos realizados por Oliveira et al. (2016), que propõem um novo modelo cinético, com inibições por substrato e produto, para a fermentação alcoólica em batelada; Blanco, Peinado e Mas (2006), utilizando um modelo cinético já conhecido para a modelagem de fermentação; e Rivera et al. (2013), estimando parâmetros cinéticos via integração numérica, para descrever a produção de bioetanol em batelada alimentada, com reciclo de células.

A estimativa por integração trabalha com a proposição de valores para os parâmetros cinéticos e a avaliação dos resultados calculados – obtidos quando esses parâmetros são aplicados na resolução das equações diferenciais – frente aos dados experimentais. A integração

envolvida pode ser feita de forma analítica, no caso de um modelo simples o suficiente para isso, ou utilizando métodos de integração numérica, como *Runge-Kutta*, em suas diversas variações. Observa-se, então, que a obtenção de parâmetros por integração envolve a minimização da diferença entre dados experimentais e calculados, tratando-se de um problema de otimização (AQUINO, 2016; MORAIS; BONOMI, 2021).

3.3.2 Modelos Entrada-Saída

Modelos do tipo entrada-saída, também conhecidos como modelos caixa-preta, estabelecem relações entre dados que os tornam capazes de calcular uma ou mais saídas em função de um conjunto de valores de entrada, sem a necessidade de conhecimento sobre o processo que envolve essas variáveis. No caso da modelagem de bioprocessos, o uso de modelos entrada-saída não requer, portanto, a compreensão dos mecanismos físico-químicos ou bioquímicos envolvidos no processo, dispensando a necessidade de se formular equacionamentos relativos a balanços de massa e energia, termodinâmica e, principalmente, da cinética das reações bioquímicas (MORAIS; BONOMI, 2021; GONZÁLEZ-FIGUEREDO; FLORES-ESTRELLA; ROJAS-REJÓN, 2019). A respeito dos parâmetros envolvidos na formulação dessa classe de modelos matemáticos, Salvatori (2016) menciona que não possuem relação real com as características do sistema modelado, servindo apenas para produzir a correlação necessária entre os dados de processo.

Dentre os métodos utilizados no desenvolvimento de modelos entrada-saída, é comum o uso de Redes Neurais Artificiais (RNA) e Máquinas de Vetores de Suporte (SVM), hoje denominadas máquinas de aprendizagem da Inteligência Artificial e Estatística, em virtude de sua capacidade preditiva, independente do escopo dos dados por elas tratados. Há trabalhos na área de modelagem de processos biotecnológicos que utilizam essa abordagem, a exemplo do desenvolvimento da modelagem de bioprocessos por modelos híbridos, realizado por Gouvêia (2000), a elaboração de metodologia para o cálculo da eficiência de unidades de fermentação, usando redes neurais, por Pereira (2019), e relacionados à modelagem da fermentação alcoólica, feitos por Mantovanelli et al. (2007) e Pereira, Badino e Cruz (2018).

3.4 Otimização Meta-heurística

Ferramentas de otimização possuem especial importância na análise de sistemas dos mais variados tipos, auxiliando na tomada de decisão. Uma vez formulados os modelos

matemáticos capazes de descrever os sistemas de interesse, a otimização pode ser empregada com o objetivo de buscar as melhores soluções ou configurações possíveis. Embora não exista um algoritmo de otimização que funcione perfeitamente para todos os problemas, alguns podem ser mais ou menos adequados, de acordo com as características do sistema que se pretende otimizar (NOCEDAL; WRIGHT, 2006).

De modo geral, problemas de otimização são expressos na forma de funções matemáticas, as quais se deseja obter um valor máximo ou mínimo, associadas a restrições inerentes à natureza do problema. Tais funções são chamadas de funções objetivo, podendo assumir diferentes formas no que diz respeito às dimensões do domínio e contradomínio, linearidade e continuidade, por exemplo (GANDOMI et al., 2013). Na Engenharia Química, a utilização de técnicas de otimização é amplamente empregada, por exemplo, para melhoria de condições de processo, redução de custos, análise de desempenho e estimativa de parâmetros reacionais (RIVERA, 2006).

Dentre as ferramentas de otimização existe uma classe conhecida como otimização meta-heurística, formada por algoritmos estocásticos, cuja busca por pontos ótimos se dá através de um processo de tentativa e erro. Esse tipo de estratégia de otimização se diferencia dos métodos clássicos pela capacidade elevada de determinação de ótimos globais e possibilidade de aplicação a problemas não-lineares, descontínuos e de elevada dimensionalidade, devido ao caráter aleatório de busca, sem a necessidade de aprofundamento matemático pelo usuário. Também em virtude da aleatoriedade envolvida na busca por ótimos surge o fato de que esse tipo de algoritmo de otimização costuma fornecer pontos ótimos não necessariamente exatos, como acontece no uso das estratégias clássicas (NOCEDAL; WRIGHT, 2006; GANDOMI et al., 2013).

Algoritmos de otimização meta-heurísticas vêm sendo aplicados com sucesso na Engenharia Bioquímica, em especial na determinação de parâmetros cinéticos e otimização de bioprocessos, a exemplo dos trabalhos desenvolvidos por Saldarriaga-Aristizábal, Prieto-Escobar e Chaparro-Muñoz (2018), Eftaxias et al. (2002), Schwaab et al. (2008) e Chen et al. (2004).

3.4.1 Algoritmo Genético

Parte dos algoritmos meta-heurísticos de otimização foi formulada tendo por inspiração as ciências biológicas, em especial os mecanismos de evolução e sobrevivência dos seres vivos, bem como a forma como agem em sociedade. As estratégias de otimização desenvolvidas com

base no conhecimento sobre a evolução dos seres vivos pertencem a uma área da computação conhecida como Computação Evolucionária, da qual fazem parte os Algoritmos Genéticos (GA – *Genetic Algorithms*) (ENGELBRECHT, 2007; GANDOMI et al., 2013).

De acordo com a teoria da seleção natural de Darwin, diante do tamanho da população e da limitação dos recursos disponíveis e essenciais à sobrevivência, existe um ambiente de competição no qual os melhores indivíduos têm as maiores chances de sobreviver e se reproduzir, transmitindo suas características aos seus descendentes. Assim, com o passar do tempo, os atributos que tornam esse indivíduo mais forte acabam sendo propagados e se tornando dominantes dentro da população. Ainda segundo Darwin, durante o processo de reprodução existe a possibilidade de que uma alteração aleatória nessas características aconteça, mudanças estas que podem contribuir ou dificultar a sobrevivência do novo indivíduo (ENGELBRECHT, 2007; SASTRY; GOLDBERG; KENDALL, 2014).

Baseando-se nesse conceito, os Algoritmos Genéticos implementam três componentes da teoria de Darwin: uma população, formada por indivíduos que adquirem herança genética ao longo do tempo, cada um representando uma possível solução para o problema de otimização; a variabilidade genética, através da reprodução entre indivíduos e da ocorrência de mutações durante esse processo; e a seleção natural, que consiste na avaliação dos indivíduos em termos da qualidade da solução que eles representam (CASTRO, 2007; KUBAT, 2017).

Em resumo, um algoritmo genético performa a otimização de um problema através de um processo iterativo que opera a partir de uma população (de tamanho fixo) de indivíduos, cada um deles representando uma possível ótima solução para a função que se deseja otimizar. Baseando-se, geralmente, na qualidade desta solução, os indivíduos são avaliados e selecionados para cruzamento, visando gerar novos indivíduos que carreguem consigo as melhores características dos seus pais. Durante a reprodução, é possível que ocorram mutações, modificando as propriedades dos novos indivíduos de maneira benéfica ou não. Ocorre novamente uma seleção para escolha, entre todos os indivíduos, daqueles que comporão a nova geração da população, a qual passará novamente pelas etapas descritas. O algoritmo para quando uma geração converge para uma solução ótima ou outro critério de parada seja alcançado (RIVERA, 2006; GANDOMI et al., 2013). A Figura 5 resume o ciclo descrito.

Figura 5 – Etapas na otimização por Algoritmos Genéticos



Fonte: Autora (2021).

3.4.1.1 População

No contexto dos algoritmos genéticos, os indivíduos que fazem parte de uma população correspondem a soluções candidatas e são chamados de cromossomos, em analogia à forma com a qual os seres vivos carregam sua informação genética. Cada cromossomo de uma população é formado por genes, que representam as variáveis de otimização do problema, enquanto o valor que cada gene pode assumir é chamado de alelo. Matematicamente, um indivíduo pode ser representado por um vetor, de modo que cada posição nele corresponda ao valor de uma variável a ser otimizada. O tamanho desse vetor equivale à dimensão do espaço de busca do problema de otimização (ENGELBRECHT, 2007; CASTRO, 2007).

Existem duas formas de se representar os valores das variáveis de otimização do problema num cromossomo da população: a primeira é a representação clássica, codificando os valores numa cadeia de números binários; enquanto a segunda utiliza valores reais pertencentes a um intervalo finito, conforme ilustrado na Figura 6. A escolha do método usado está relacionada às características das variáveis de otimização: enquanto variáveis que assumem apenas valores inteiros são facilmente representados por números binários, sem qualquer prejuízo, a conversão de valores de ponto flutuante em binários traz problemas de arredondamento e aumenta a distância entre valores vizinhos, prejudicando a busca por ótimos (ENGELBRECHT, 2007).

Figura 6 – Representação das variáveis de otimização num cromossomo pela forma clássica, em binários (à esquerda) e por valores reais (à direita)



Fonte: Autora (2021).

A primeira etapa na aplicação de Algoritmos Genéticos consiste na criação de uma população inicial, a partir da qual ocorrerão os processos de seleção dos indivíduos superiores, cruzamento para reprodução e eventual ocorrência de mutação, até que se alcance uma população cujos cromossomos correspondam às melhores soluções para o problema de otimização (CASTRO, 2007; KUBAT, 2017). Normalmente, a população inicial é gerada de forma randômica, atribuindo aos genes de cada cromossomo valores aleatórios pertencentes aos intervalos permitidos a cada variável de otimização. Isso garante que a população possua uma representação uniforme dentro do espaço de busca do problema (SASTRY; GOLDBERG; KENDALL, 2014; KOCHENDERFER; WHEELER, 2019).

Segundo Engelbrecht (2007), a quantidade de indivíduos que formam uma população afeta tanto a complexidade, em termos da computação do problema, quanto à capacidade de exploração do espaço de busca. Desta forma, embora uma população numerosa contribua na busca pelo ótimo global, devido à boa distribuição pelo espaço, a exigência computacional se eleva. Por outro lado, uma população pequena pode levar a ótimos locais, por não conseguir percorrer com eficiência o espaço.

3.4.1.2 Avaliação da Capacidade de Sobrevivência

O segundo passo na otimização por Algoritmos Genéticos é a avaliação da aptidão dos indivíduos na população, sendo necessário estabelecer uma maneira de avaliar as suas capacidades de sobrevivência. Entende-se por capacidade de sobrevivência, neste contexto, quão boa é a solução representada por um cromossomo para o problema de otimização (KUBAT, 2017). Sastry, Goldberg e Kendall (2014) indicam que essa avaliação pode ser feita através da função objetivo (que descreve o problema de otimização), referenciada na literatura sobre Algoritmos Genéticos como função *fitness*. Num problema de minimização, por exemplo, calculando-se a função objetivo para os valores dos genes de um certo cromossomo, quanto menor o valor obtido, mais apto a sobreviver será esse indivíduo.

A função *fitness* representa um papel importante nos Algoritmos Genéticos, tendo em vista que todos os operadores que promovem a evolução da população utilizam essa avaliação de aptidão em suas ações (ENGELBRECHT, 2007).

3.4.1.3 Seleção de Indivíduos

O processo de seleção dos cromossomos no Algoritmo Genético ocorre em duas situações: na escolha dos indivíduos que participarão da reprodução, propagando suas características para a futura geração; e após a etapa de reprodução e mutação, para selecionar os cromossomos (dentre cromossomos pais, filhos e os que sofreram mutação) que farão parte da próxima geração da população (KOCHENDERFER; WHEELER, 2019).

Diversas estratégias de seleção são relatadas na literatura, algumas delas levando o algoritmo à convergência para a solução ótima mais rápido que outras², entre as quais se pode mencionar (ENGELBRECHT, 2007; SASTRY; GOLDBERG; KENDALL, 2014):

- Seleção aleatória – trata-se do operador de seleção mais simples, em virtude de cada indivíduo ter a mesma chance de ser selecionado ou não para compor a próxima geração da população ou para participar da etapa de reprodução, independentemente do quão apto seja o cromossomo em questão;
- Seleção proporcional – a chance de um indivíduo ser selecionado é proporcional a sua aptidão à sobrevivência. Essa forma de operação remete a uma roleta cujas marcações são divididas entre toda a população, com os melhores cromossomos ocupando os espaços maiores. Quando a roleta gira, a chance de parar na área ocupada por um indivíduo bem-sucedido é maior;
- Seleção por torneio – nessa modalidade de seleção, um grupo de indivíduos aleatoriamente escolhidos passa por uma espécie de competição, na qual os resultados obtidos por cada um na etapa de avaliação são comparados. O melhor cromossomo vence a disputa e é selecionado para reprodução ou para a próxima geração;
- Seleção ordinal – baseia-se na seleção dos cromossomos a partir da sua ordenação, dos melhores valores obtidos na avaliação até os piores. A chance de seleção de um cromossomo será proporcional à posição que ele ocupa no *ranking* formado;

² Uma rápida convergência pode levar o algoritmo à detecção de um ótimo local, em vez de um ótimo global. Isto ocorre pela redução na diversidade de uma população, que passa a conter indivíduos que não exploram o espaço de busca de forma eficiente (ENGELBRECHT, 2007).

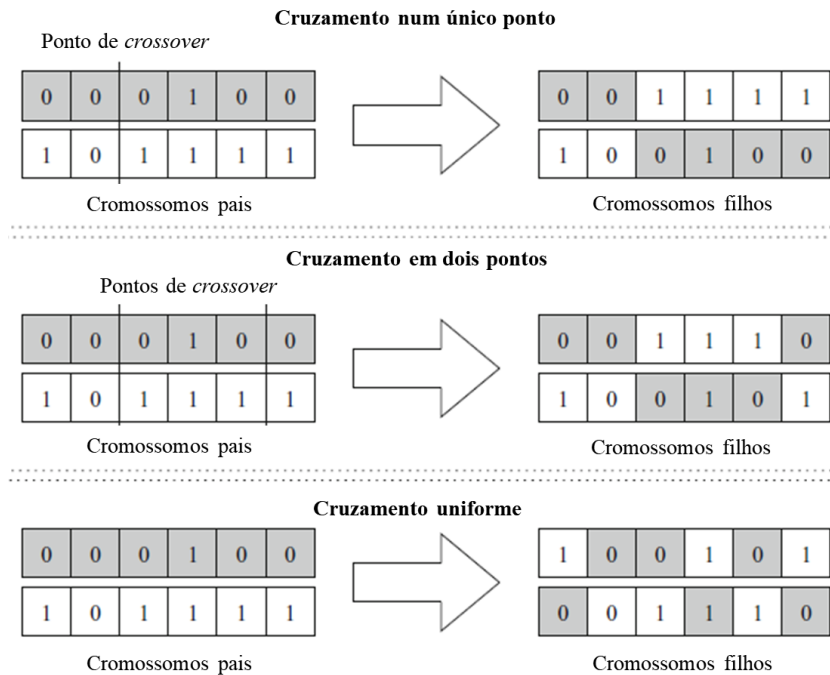
- Elitismo – escolhem-se os indivíduos de modo a garantir que os melhores sobrevivam para a próxima geração, sem qualquer mutação.

3.4.1.4 Reprodução (*Crossover*)

Em Algoritmos Genéticos, o processo de reprodução ou cruzamento envolve a criação de novos cromossomos a partir dos cromossomos escolhidos na etapa de seleção. Também chamado de *crossover*, consiste em gerar um ou mais indivíduos mesclando o material genético de dois ou mais cromossomos, na esperança de obter populações cada vez mais aptas nas gerações seguintes (ENGELBRECHT, 2007).

Indivíduos selecionados para a etapa de reprodução não necessariamente serão combinados para criação de novos, em virtude da natureza probabilística imposta a essa fase na formulação dos algoritmos genéticos. Determina-se uma probabilidade p_c para que o cruzamento entre os indivíduos realmente ocorra. Supondo que o *crossover* envolva dois cromossomos selecionados, um número aleatório r é gerado e apenas no caso em que $r < p_c$ ocorre a combinação. Caso contrário, os dois indivíduos são simplesmente copiados (SASTRY; GOLDBERG; KENDALL, 2014).

A depender da forma com que as variáveis de otimização (genes do cromossomo) são representadas, o cruzamento pode ocorrer de diferentes formas. Para variáveis expressas através de números binários, o *crossover* acontece por meio da troca de segmentos dos genes entre os cromossomos pais, originando os cromossomos filhos. Algumas formas comuns de cruzamento entre genes binários são: o cruzamento num único ponto, onde se define um ponto de separação na cadeia de binários e os segmentos após ele são trocados entre os cromossomos; o cruzamento em dois pontos, identificando dois pontos que delimitam um segmento, na cadeia de binários, a ser trocado; e o cruzamento uniforme, que promove trocas de bits entre os cromossomos pais de forma aleatória, seguindo uma probabilidade (RIVERA, 2006; KOCHENDERFER; WHEELER, 2019). A Figura 7 traz uma representação gráfica desses três métodos de *crossover* para genes binários.

Figura 7 – Diferentes metodologias de *crossover* em genes binários

Fonte: Adaptado de Sastry, Goldberg e Kendall (2014).

No caso de genes expressos como números de ponto flutuante, o cruzamento pode ser realizado por meio de operadores de recombinação específicos para esse tipo de representação de genes. Um exemplo de operador proposto na literatura para o *crossover* de genes com representação em ponto flutuante é o linear, que gera três indivíduos (c_1 , c_2 e c_3) a partir de operações aplicadas a dois cromossomos pais (x_1 e x_2), apresentadas nas Equações 3, 4 e 5. As duas melhores soluções são então selecionadas como cromossomos filhos. Outros tipos de operadores de cruzamento, baseados em estratégias mais robustas, podem ser utilizados e são descritos detalhadamente no trabalho de Engelbrecht (2007).

$$c_1 = x_1 + x_2 \quad (3)$$

$$c_2 = 1.5x_1 - 0.5x_2 \quad (4)$$

$$c_3 = -0.5x_1 + 1.5x_2 \quad (5)$$

3.4.1.5 Mutação

Segundo Castro (2007), Kochenderfer e Wheeler (2019), quando a formação de novos indivíduos numa população acontece apenas pelo mecanismo de reprodução, existe a chance de características que não estavam presentes desde a criação da população inicial nunca surjam ao passar das gerações. Desta forma o conceito de mutação é introduzido, com o objetivo de

acrescentar alguma diversidade na genética da população, permitindo que o espaço de busca do problema de otimização seja mais bem explorado ao longo da execução do algoritmo genético.

Assim como o cruzamento, a mutação é realizada nos genes de um cromossomo sob certa probabilidade p_m , alterando-o. Essa probabilidade também é chamada de taxa de mutação, cujo valor é, normalmente, pequeno, prevenindo que muitas mutações ocorram e acabem prejudicando a aptidão dos indivíduos à sobrevivência. Considerando o cromossomo x que contém n genes, a probabilidade de que ele sofra mutação é dada pela Equação 6 (ENGELBRECHT, 2007; SASTRY; GOLDBERG; KENDALL, 2014).

$$prob(x) = 1 - (1 - p_m)^n \quad (6)$$

De forma semelhante ao que acontece no *crossover*, existem diversos operadores de mutação, aplicáveis tanto a genes com representação binária quanto os representados por números de ponto flutuante. Para os genes binários, algumas estratégias são: a mutação uniforme ou randômica, na qual pontos de mutação são escolhidos aleatoriamente e o binário que ocupa essa posição é invertido (se 0, torna-se 1 e vice-versa); e a mutação ordenada, na qual é definido um segmento do gene no qual será aplicada a mutação, de maneira semelhante à randômica (RIVERA, 2006).

Para genes em ponto flutuante foram desenvolvidos operadores específicos, alguns dos quais convertem o valor de seu alelo para a forma binária e performam a mutação com base nessa representação. Um exemplo é a mutação uniforme, um dos primeiros operadores de mutação para representações em ponto flutuante em algoritmos genéticos, na qual um dígito aleatório da forma binária do alelo a é selecionado e, a partir do seu valor, o alelo é calculado, conforme a Equação 7, na qual o termo a_{max} corresponde ao valor máximo que o alelo do gene em questão pode assumir (ENGELBRECHT, 2007).

$$a = \begin{cases} a + \Delta(a_{max} - a) & \text{se o dígito é 0} \\ a + \Delta(a - a_{max}) & \text{se o dígito é 1} \end{cases} \quad (7)$$

3.4.1.6 Considerações Sobre os Parâmetros de Controle dos Algoritmos Genéticos

Como mencionado anteriormente, a performance dos Algoritmos Genéticos é influenciada pelo tamanho escolhido para a população, que está relacionado com a maior ou menor exploração inicial do espaço de busca do problema de otimização. Outros dois

parâmetros envolvidos nesse tipo de algoritmo de otimização, capazes de afetar a qualidade dos resultados obtidos, são a probabilidade de cruzamento e a taxa de mutação (KUBAT, 2017).

O parâmetro de cruzamento definirá a quantidade de novos indivíduos criados a cada geração: enquanto valores muito baixos elevam o tempo necessário para alcançar a convergência, pela lenta variação da população inicial, valores muito altos podem fazer com que a população possua características tão parecidas que não consiga explorar apropriadamente o espaço de busca. No caso do parâmetro de mutação, valores pequenos são preferenciais, para evitar que a mutação acabe removendo as melhores características da população, desviando-a de uma solução ótima global (ENGELBRECHT, 2007).

3.4.2 Otimização por Enxame de partículas

A Otimização por Enxame de Partículas – do inglês *Particle Swarm Optimization* (PSO) – é um algoritmo de otimização meta-heurístico inspirado na chamada inteligência de bando, relativa ao comportamento de seres vivos em sociedade. Sua formulação inicial, proposta por Kennedy e Eberhart (1995), parte da tentativa de emular a forma como um bando de pássaros ou um cardume de peixes se movimenta em busca de espaços que lhes ofereçam as melhores condições de sobrevivência, assumindo que esse movimento é influenciado pela maneira como seres vivos agem em sociedade. As ações (neste caso, a movimentação) de um indivíduo pertencente ao grupo são impactadas pelas ações de seus semelhantes que resultaram nas melhores experiências e pelas suas próprias (ERDOGMUS, 2018).

De acordo com Castro (2007), o processo de adaptação cultural expresso através do algoritmo de otimização por enxame de partículas pode ser resumido por três princípios, a saber: a capacidade do indivíduo em avaliar a qualidade da sua condição atual; a comparação do próprio indivíduo a seus semelhantes, permitindo que ele se inspire nos mais bem sucedidos do grupo; e a imitação, na tentativa de também alcançar o sucesso.

A resolução de problemas de otimização a partir da aplicação desses princípios de comportamento em sociedade, envolvendo cooperação e competição entre indivíduos, é traduzido no algoritmo PSO da seguinte forma: uma população, composta por partículas que representam potenciais soluções do problema, movimenta-se num espaço de busca, à procura da melhor posição. As partículas trocam informações entre si, de modo que todas elas sabem qual o melhor local do espaço em que um indivíduo da população já esteve, a qualquer tempo passado, e o melhor local pelo qual cada uma já passou. Com base nisso, as partículas se movem em direção aos melhores pontos, até a convergência da população ao redor de um local

específico, que representa um ponto ótimo para o problema de otimização (GANDOMI et al., 2013; MERKLE; MIDDENDORF, 2014).

3.4.2.1 População

Na otimização por enxame de partículas, o termo enxame se refere à população que representa o conjunto de possíveis soluções do problema de otimização (assim como ocorre no Algoritmo Genético), enquanto cada indivíduo é retratado como uma partícula. Para um problema que envolve n variáveis de otimização, uma partícula simboliza o ponto que corresponde a um conjunto específico de valores para essas variáveis, num espaço de busca n -dimensional. Este espaço é bem delimitado, definindo-se limites inferiores e superiores para cada uma das variáveis de otimização (CASTRO, 2007).

As partículas são capazes de se movimentar dentro do espaço e com certa velocidade ao longo do tempo, ou seja, a cada iteração do algoritmo em busca de um ótimo. Inicialmente, a distribuição da população pelo espaço ocorre de forma aleatória. Portanto, considerando \mathbf{x} um vetor com n posições – cada uma representando uma variável de otimização – para caracterizar uma partícula qualquer, a sua posição inicial \mathbf{p}_x no espaço é indicada pela Equação 8, onde a função *rand* representa a escolha aleatória dentro do intervalo dado. Enquanto as posições de partida das partículas são definidas aleatoriamente, as velocidades iniciais do enxame são nulas (ENGELBRECHT, 2007).

$$\mathbf{p}_x(t = 0) = \mathbf{x}(0) = \text{rand}(\mathbf{x}_{min}, \mathbf{x}_{max}) \quad (8)$$

A respeito do tamanho adotado para o enxame, quando maior o número de partículas, mais explorado é o espaço de busca, aumentando as chances de o algoritmo de otimização convergir para um ótimo global.

Conforme abordado, as partículas guardam a memória do melhor local em que estiveram, considerando-se como melhor local o ponto do espaço que obteve a melhor solução para o problema de otimização. Portanto, no caso de um problema de minimização, o ponto correspondente ao menor valor da função objetivo que representa o problema equivale ao melhor local já encontrado por uma partícula. Neste sentido, são duas as memórias guardadas por uma partícula: a melhor posição em que a própria já esteve ($\mathbf{p}_{x_{best}}$) e a melhor posição já

alcançada pelo enxame (\mathbf{p}_{gbest}), independente de qual partícula esteve nesse ponto (KOCHENDERFER; WHEELER, 2019).

Uma variação que pode ser encontrada na literatura é o emprego das vizinhanças, subgrupos do enxame. As vizinhanças são introduzidas no algoritmo para que, em vez de todas as partículas se conhecerem, passem a saber apenas do histórico de melhores posições de parte do enxame. As vizinhanças podem se sobrepor, ou seja, uma partícula pode participar de mais de um subgrupo. As melhores posições passam, neste caso, a serem referenciadas por \mathbf{p}_{lbest} , em alusão à melhor posição já alcançada dentro de uma vizinhança. Tal mecanismo permite ao PSO uma melhor exploração do espaço, aumentando as chances de convergência para ótimos globais, já que nessa abordagem as partículas passam a ter um grupo de melhores pontos para orientar seu movimento, no lugar de apenas o próprio e o global. Vale salientar que a divisão do enxame em vizinhanças nada tem a ver com a proximidade de um grupo de partículas no espaço, mas por posições contíguas no vetor que contém todo o enxame (CASTRO, 2007; ENGELBRECHT, 2007).

3.4.2.2 Movimentação de Partículas no Espaço de Busca

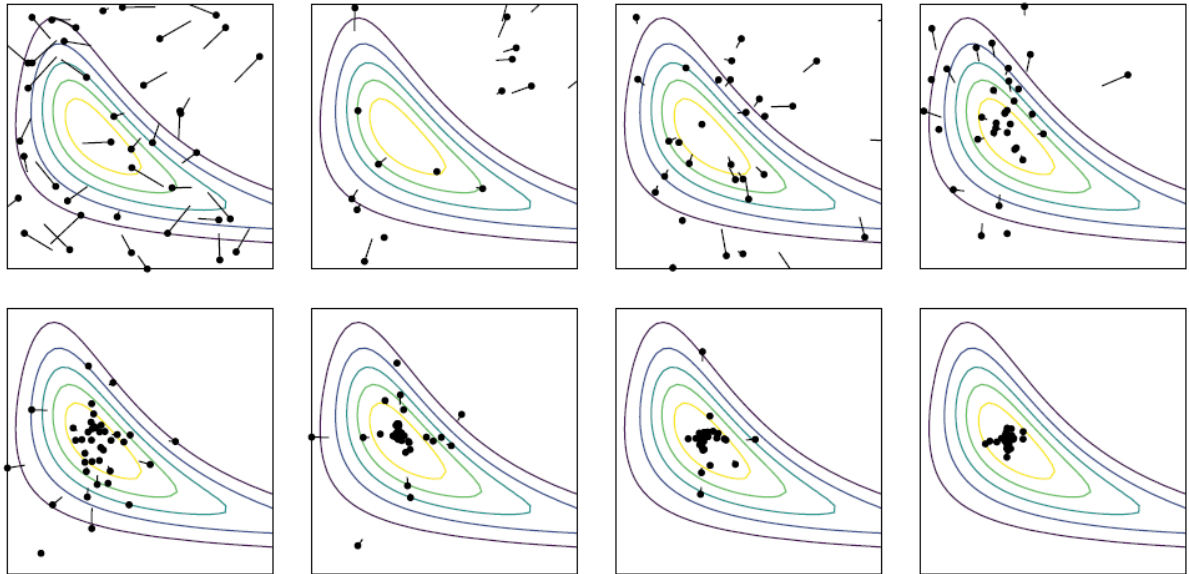
Partindo de suas posições iniciais, as partículas se movimentarão pelo espaço de busca a cada iteração do algoritmo. A nova posição estará sujeita, portanto, à posição atual da partícula e sua nova velocidade, que depende da velocidade e posição atuais e das melhores posições, tanto a individual quanto do enxame, calculada de acordo com a Equação 9 (BANSAL et al., 2011).

$$\mathbf{v}_x(t + 1) = \mathbf{v}_x(t) + c_1 r_1 (\mathbf{p}_{xbest} - \mathbf{p}_x) + c_2 r_2 (\mathbf{p}_{gbest} - \mathbf{p}_x) \quad (9)$$

A Equação 9 apresenta a expressão da velocidade de uma partícula conforme a formulação original do algoritmo PSO por Kennedy e Eberhart (1995). Nela, são apresentadas as constantes c_1 e c_2 , chamadas de parâmetro cognitivo e social, respectivamente. A função dessas constantes no algoritmo é atribuir maior ou menor importância à experiência pessoal da partícula e ao histórico do enxame no cálculo da velocidade. Valores de c_1 maiores que c_2 significam que o indivíduo atribuirá um peso maior em se dirigir ao melhor ponto em que já esteve do que se encaminhar ao melhor lugar encontrado pelo bando. Normalmente, adota-se $c_1 = c_2 = 2$ como forma de equilibrar a influência das experiências pessoais e coletivas. Já as

constantes r_1 e r_2 que acompanham os parâmetros cognitivo e social são números definidos de forma randômica, no intervalo $[0,1]$, a fim de atribuir alguma aleatoriedade ao movimento da partícula. A dinâmica da movimentação das partículas é ilustrada através da Figura 8 (SHI; ELBERHART, 1998; ENGELBRECHT, 2007).

Figura 8 – Movimentação das partículas no espaço de busca



Fonte: Kochenderfer e Wheeler (2019).

Em publicação posterior de um dos criadores do PSO, Shi e Elberhart (1998) introduziram uma nova variável na expressão da velocidade, o fator de inércia w , cujo objetivo é balancear a exploração do espaço de busca por uma partícula. A motivação para a inclusão do fator de inércia é o fato de que uma alteração brusca de velocidade pode fazer com que a partícula acabe passando despercebidamente por uma área de ótimo e, desta forma, o algoritmo acabará por não a explorar. Adicionando a nova constante, previnem-se aumentos súbitos de velocidade, permitindo à partícula explorar melhor as regiões do espaço e, com isso, tornando o algoritmo menos dependente da posição inicial das partículas (SHI; ELBERHART, 1998; BANSAL et al., 2011). A Equação 10 apresenta a expressão da velocidade com o fator de inércia incluso.

$$\mathbf{v}_x(t+1) = w\mathbf{v}_x(t) + c_1r_1(\mathbf{p}_{x_{best}} - \mathbf{p}_x) + c_2r_2(\mathbf{p}_{g_{best}} - \mathbf{p}_x) \quad (10)$$

Shi e Elberhart (1998) mencionam ainda, sobre o valor do fator de inércia, que valores menores favorecem processos de busca local, enquanto os valores mais altos tornam o algoritmo menos dependente da população inicial e com maior capacidade de exploração.

Calculada a nova velocidade, é possível determinar a nova posição da partícula no espaço de busca, conforme a Equação 11 (ENGELBRECHT, 2007).

$$\mathbf{p}_x(t + 1) = \mathbf{p}_x(t) + \mathbf{v}_x(t + 1) \quad (11)$$

3.4.2.3 Avaliação do Enxame

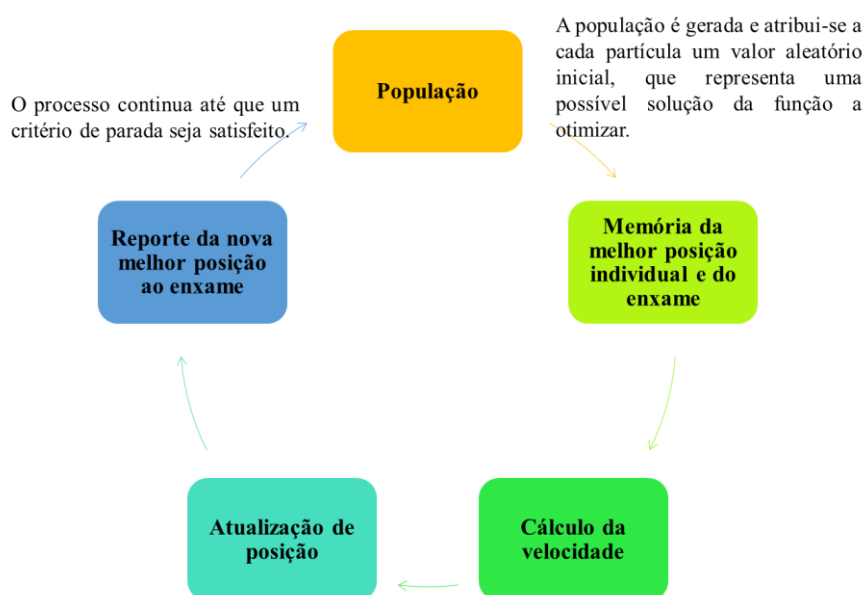
Recalculadas as posições de todas as partículas do enxame, cada uma delas é avaliada, de acordo com o resultado da função objetivo que representa o problema de otimização. Redefinem-se então as melhores posições individual e global. Para um problema de minimização, a atualização individual e global ocorre de acordo com as Equações 12 e 13 (KENNEDY; EBERHART, 1995).

$$\mathbf{p}_{xbest} = \mathbf{p}_x(t) \quad \text{Caso } \mathbf{p}_x(t) < \mathbf{p}_{xbest} \quad (12)$$

$$\mathbf{p}_{gbest} = \mathbf{p}_x(t) \quad \text{Caso } \mathbf{p}_x(t) < \mathbf{p}_{gbest} \quad (13)$$

O processo de atualização de velocidades e posições das partículas se repete até que seja alcançada a convergência ou outro critério de parada seja satisfeito, com o número máximo de iterações do algoritmo. Portanto, a Otimização por Enxame de Partículas pode ser expressa pelo ciclo composto das seguintes etapas: inicialização do enxame, avaliação e determinação de melhores posições individuais e globais, atualização das velocidades das partículas e atualização das posições das partículas, repetindo essa sequência até que se alcance um critério de parada. A Figura 9 traz os processos em cada iteração.

Figura 9 – Algoritmo de Otimização por Enxame de Partículas (PSO)



Fonte: Autora (2021).

3.5 Máquinas de Aprendizagem

Os estudos na área da Inteligência Artificial (IA) – focada na criação de ferramentas computacionais capazes de resolver problemas de alta complexidade – levaram a pesquisas relacionadas aos mecanismos da aprendizagem e ao posterior desenvolvimento das chamadas máquinas de aprendizagem (do inglês *Machine Learning* – ML) (ERTEL, 2017).

As MLs têm mostrado desempenho satisfatório ao lidar com a representação de sistemas complexos, devido a sua natureza, que dispensa a necessidade de conhecimento sobre o ambiente ao qual pertencem os dados que tratam. Exemplo disso são as aplicações nas áreas de processos químicos, controle, análise financeira, reconhecimento de imagens, entre outras (CRISTIANINI; SHAW-TAYLOR, 2000). Na área de modelagem de bioprocessos, a aplicação de máquinas de aprendizagem não é novidade, tal como nos trabalhos realizados por Zhang, Tang e Leigh (1995), Laursen, Webb e Ramirez (2007) e Kovárová-Kovar (2000).

Segundo Haykin (1999), pode-se referir à aprendizagem como o armazenamento de informação que permite a uma máquina fazer previsões ou distinguir padrões, tendo por base dados a ela fornecidos. Assim, as máquinas de aprendizagem, de modo geral, são desenvolvidas para solucionar problemas de classificação, tornando-se capazes de separar dados a ela fornecidos em grupos; ou de regressão, nos quais determina uma informação resultante da combinação dos dados a ela impostos. De forma matemática, pode-se dizer que uma máquina

de aprendizagem usada para classificação realiza o mapeamento de um conjunto de dados num domínio discreto, enquanto na regressão esse domínio é contínuo (ERTEL, 2017).

O processo de aprendizagem – conhecido como o treinamento de uma ML – é baseado no princípio de indução, que busca alcançar conclusões gerais partindo de um conjunto de exemplos, e pode ocorrer de duas maneiras: supervisionada e não-supervisionada (LORENA; CARVALHO, 2007).

O aprendizado supervisionado incorpora o conceito da existência de um agente de supervisão (uma espécie de professor), que detém conhecimento sobre o ambiente do problema a ser resolvido pela máquina de aprendizagem. Esse agente é apresentado sob a forma de exemplos contendo dados de entrada e as saídas esperadas, enquanto a máquina, num processo iterativo, ajusta seus parâmetros para fornecer o resultado menos discrepante possível do conjunto de saída fornecido que lhe foi apresentado (CASTRO, 2007). No processo não-supervisionado, a própria máquina de aprendizagem é a responsável por detectar possíveis relações entre os dados de entrada, sem qualquer dado de saída previamente apresentado para comparação de resultados (HAYKIN, 1999).

Enquanto o objetivo principal de máquinas de aprendizado treinadas de forma supervisionada está na obtenção de modelos capazes de fornecer, com algum sucesso, as saídas esperadas para novas entradas (não apresentadas à ML no treinamento), o foco das máquinas geradas através de aprendizagem não-supervisionada está na detecção de padrões ou tendências que possam ser usadas na compreensão dos dados e extração de informações (LORENA; CARVALHO, 2007).

A habilidade de uma máquina de aprendizagem em determinar corretamente a saída que corresponde a dados de entrada não utilizados na etapa de treinamento diz respeito à capacidade de generalização do modelo obtido. Quando uma ML consegue fornecer, de forma satisfatória, a resposta para um conjunto de dados ao qual nunca foi exposta, diz-se que o modelo alcançou boa generalização. No entanto, se a máquina conseguiu obter saídas com o menor erro possível na fase de treinamento, mas as respostas mediante novas entradas são divergentes, pode ser um indicativo de *overfitting* que, grosso modo, indica que ela decorou os dados fornecidos no treinamento, sem a capacidade de generalizar o conhecimento. Na aplicação de algoritmos de aprendizagem de máquina como as Redes Neurais Artificiais (RNAs) e as Máquinas de Vetores de Suporte (SVM), abordadas a seguir, deve-se ter atenção à etapa de configuração do algoritmo, a fim de evitar o problema de *overfitting* na fase de treinamento (BISHOP, 2006; CASTRO, 2007; AGGARWAL, 2018).

3.5.1 Redes Neurais Artificiais

Diversas pesquisas na área da Inteligência Artificial levaram ao desenvolvimento de estratégias computacionais inspiradas na natureza, utilizadas na resolução dos mais variados problemas. Dentre essas estratégias, estão as Redes Neurais Artificiais (RNAs), técnicas de aprendizagem de máquina cuja formulação foi motivada pela forma como o cérebro humano funciona (CASTRO, 2007; AGGARWAL, 2018). Haykin (1999) define uma rede neural como

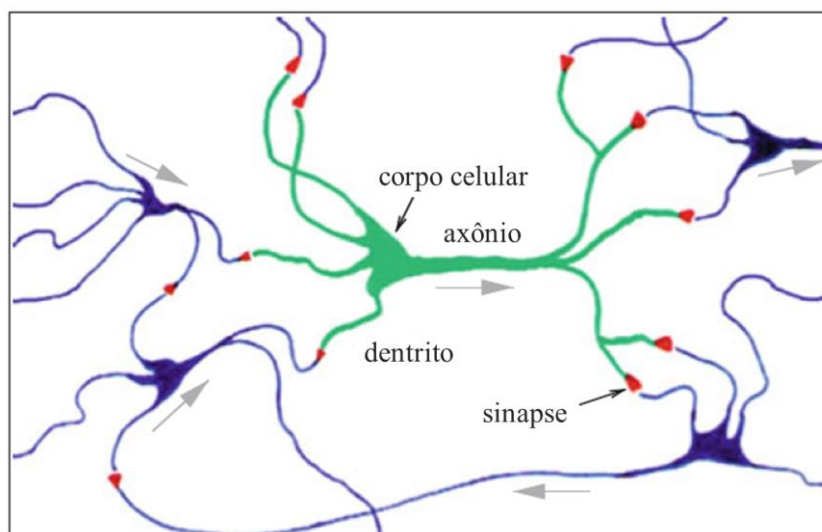
[...] um processador paralelo distribuído macivamente, composto de unidades de processamento simples, que tem uma propensão natural para armazenar conhecimento experimental e torná-lo disponível para uso. Ela se assemelha ao cérebro em dois aspectos:

1. O conhecimento é adquirido pela rede, a partir de seu ambiente, por meio de um processo de aprendizagem.
2. As intensidades das conexões entre neurônios, conhecidas como pesos sinápticos, são usadas para armazenar o conhecimento adquirido (HAYKIN, 1999, p. 24).

Num contexto geral, o sistema nervoso humano recebe, através de seus sentidos e de forma contínua, informações do ambiente em que se encontra, processa-as no cérebro e realiza ações apropriadas. Dentre algumas de suas habilidades estão a capacidade em reconhecer padrões e presumir situações, baseando-se em experiências passadas: um processo de aprendizado constante (CASTRO, 2007; ENGELBRECHT, 2007).

Como unidades básicas de processamento dessas informações estão os neurônios, células nervosas formadas por um corpo celular central, dendritos e axônios, altamente conectadas entre si. Os axônios de um neurônio se ligam aos dendritos de outras células nervosas, sendo essas conexões chamadas de sinapses, conforme apresentado na Figura 10. Assim, uma célula nervosa pode ser entendida como um dispositivo capaz de receber sinais de células nervosas e propagá-los a outros neurônios (CASTRO, 2007; AGGARWAL, 2018). Essa transmissão está sujeita ao potencial eletroquímico na célula: quando um neurônio capta sinais provenientes de outras células nervosas ocorre um transporte de íons que, ao ultrapassar dado limite, faz com que as conexões deste com outros neurônios sejam ativadas e os sinais, emitidos (ERTEL, 2017).

Figura 10 – Representação do neurônio biológico



Fonte: Ertel (2017).

Inspirada nessa dinâmica, uma RNA apresenta como características principais a existência de neurônios artificiais como unidades básicas de processamento, interconectados e enviando e recebendo estímulos através de sinapses; e a capacidade de aquisição do conhecimento a respeito de um determinado ambiente, através de um processo de aprendizagem baseado na atribuição de pesos às conexões interneurônios (CASTRO, 2007; ENGELBRECHT, 2007).

3.5.1.1 O Neurônio Artificial

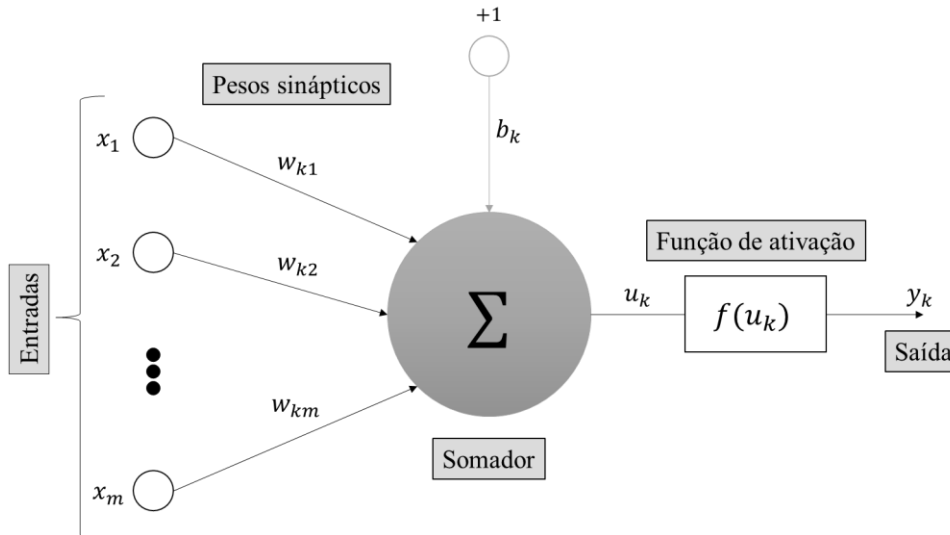
O neurônio artificial é o componente básico de uma rede neural artificial. De acordo com Haykin (1999), em analogia ao funcionamento de um neurônio biológico, o artificial é formado por três elementos:

- Um conjunto de conexões com outros neurônios (sinapses), cada uma definida por um peso, de modo que o sinal transmitido por um seja multiplicado pelo peso sináptico no neurônio receptor;
- Um somador, que soma todos os produtos entre os sinais de entrada e pesos das respectivas conexões;
- Uma função de ativação, limitando a amplitude dos sinais de saída do neurônio artificial.

O esquema da Figura 11 traz os elementos que compõem o neurônio artificial k , além da representação do vetor de sinais de entrada x_m , dos pesos sinápticos w_{mk} entre cada conexão, o somador, uma função de ativação (aplicada ao valor u_k obtido pela soma do produto entre

sinais de entrada e pesos), e o sinal de saída y_k , que corresponde ao valor obtido na função de ativação. É apresentado também o bias, b_k , que desempenha a função de limiar de ativação do neurônio artificial, análogo ao limiar de potencial eletroquímico para ativação do neurônio biológico (SKANSI, 2018).

Figura 11 – Representação do neurônio artificial



Fonte: Adaptado de Castro (2007).

A função de ativação do neurônio artificial pode ser expressa matematicamente pela Equação 14. Uma simplificação no esquema apresentado pode ser introduzida, considerando uma entrada x_0 de sinal igual a 1, cujo peso sináptico $w_{k0} = b_k$, resultando na equação 15 (HAYKIN, 1999; CASTRO, 2007).

$$f(u_k) = y_k = f\left(\sum_{j=1}^m w_{kj}x_j + b_k\right) \quad (14)$$

$$f(u_k) = y_k = f\left(\sum_{j=0}^m w_{kj}x_j\right) \quad (15)$$

3.5.1.2 Funções de Ativação

A função de ativação é responsável por definir, no neurônio artificial k , o sinal de saída de acordo com o valor u_k , resultado da combinação dos sinais de entrada x_m . Na Tabela 2 estão

descritas as funções de ativação mais conhecidas e utilizadas em redes neurais artificiais (CASTRO, 2007; AGGARWAL, 2018).

Tabela 2 – Funções de ativação clássicas em RNAs

Função	Expressão Matemática
Função Linear	$f(u_k) = u_k$
Função Degrau	$f(u_k) = \begin{cases} 1 & \text{se } u_k \geq \theta \\ 0 & \text{se } u_k < \theta \end{cases}$
Função Sinal	$f(u_k) = \begin{cases} 1 & \text{se } u_k > 0 \\ -1 & \text{se } u_k < 0 \end{cases}$
Função Sigmóide	$f(u_k) = \frac{1}{1 + \exp(-u_k)}$
Função Tangente Hiperbólica	$f(u_k) = \frac{\exp(2u_k) - 1}{\exp(2u_k) + 1}$
Função <i>Radial Basis</i>	$f(u_k) = \exp(-u_k^2)$

Fonte: Castro (2007) e Aggarwal (2018).

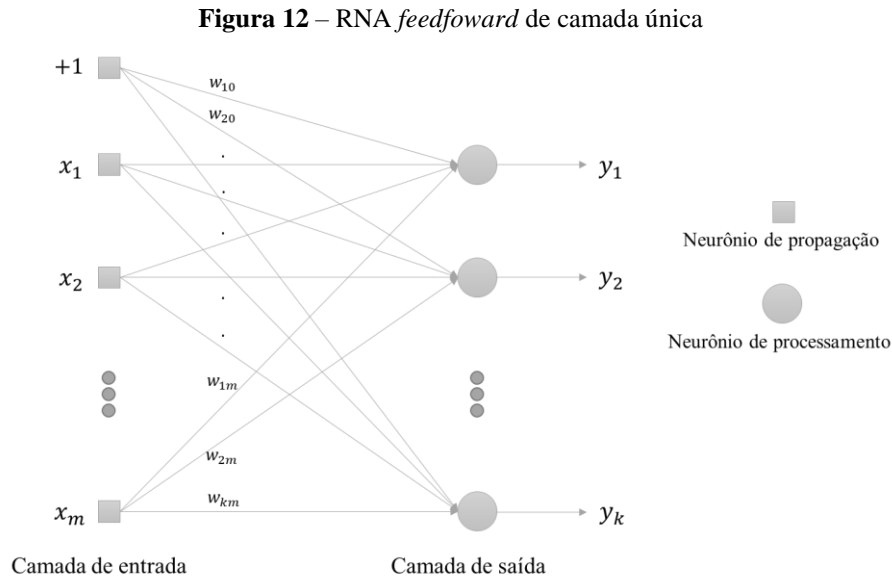
3.5.1.3 Arquiteturas de Redes Neurais Artificiais

Segundo Haykin (1999) e Castro (2007), a forma como os neurônios de uma rede neural estão organizados possui relação direta com o método usado em seu treinamento, sendo três as principais arquiteturas das redes neurais artificiais: RNAs *feedforward* de camada única; RNAs *feedforward* de múltiplas camadas; e RNAs recorrentes.

3.5.1.3.1 Redes Neurais Artificiais *Feedforward* de Camada Única

As RNAs *feedforward* de camada única são as redes neurais em camadas cuja arquitetura é a mais simples. Estas redes são compostas por duas camadas, sendo a primeira a camada de entrada de sinais, formada por neurônios de propagação; e a segunda, a camada de saída, composta por um ou mais neurônios computacionais. A referência a uma única camada se justifica, nesse tipo de rede, pelo fato de que apenas a camada de saída apresenta neurônios como os descritos anteriormente (capazes de processar sinais recebidos), enquanto os que compõem a camada de entrada são apenas sensoriais. O termo *feedforward* indica o sentido da transferência de sinais, sempre partindo da entrada em direção à camada de saída. A Figura 12 mostra a representação genérica de uma RNA *feedforward* de camada única, enquanto a Equação 16 traz a descrição matemática da matriz de pesos sinápticos para uma rede desse tipo, composta por m neurônios de propagação na camada de entrada e o neurônios de processamento na

camada de saída (cada linha da matriz representa o vetor de pesos de um neurônio da saída) (HAYKIN, 1999; CASTRO, 2007; AGGARWAL, 2018).



Fonte: Adaptado de Castro (2007).

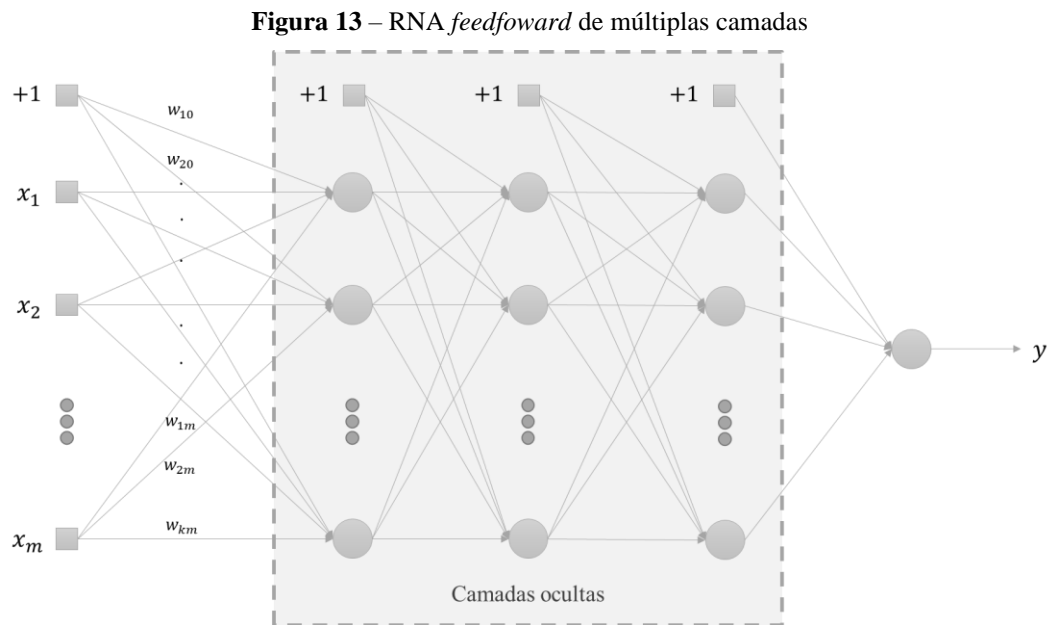
$$\mathbf{W} = \begin{bmatrix} W_{10} & W_{11} & \cdots & W_{1m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ W_{o0} & W_{o1} & \cdots & W_{om} \end{bmatrix} \quad (16)$$

3.5.1.3.2 Redes Neurais Artificiais *Feedforward* de Múltiplas Camadas

As redes neurais artificiais de múltiplas camadas, também conhecidas como redes *Multi-Layer Perceptron* (MLP), apresentam mais de uma camada de neurônios de processamento, conforme ilustrado na Figura 13. A primeira camada da rede é, assim como no caso das redes de camada única, formada apenas por neurônios de propagação, os quais se conectam aos neurônios computacionais da camada seguinte. As saídas dos neurônios da segunda camada, por sua vez, são transmitidas para a terceira e assim sucessivamente, até alcançar a saída da rede neural, que processa os sinais vindos da penúltima camada. Essas camadas intermediárias (entre a de entrada e a de saída) são comumente referenciadas como camadas ocultas, em virtude da sua computação não ser explícita ao usuário. O conceito de *feedforward* é o mesmo apresentado anteriormente, sobre o sentido de transmissão de sinais partindo da camada de entrada até a saída (CASTRO, 2007; AGGARWAL, 2018).

Segundo Haykin (1999), a adição de novas camadas de neurônios na arquitetura de uma rede neural confere à RNA a capacidade de processar dados de complexidade elevada. Por esta razão, as redes do tipo MLP são as mais usadas para reconhecimento de padrões (BISHOP, 2006; PEREIRA, 2019).

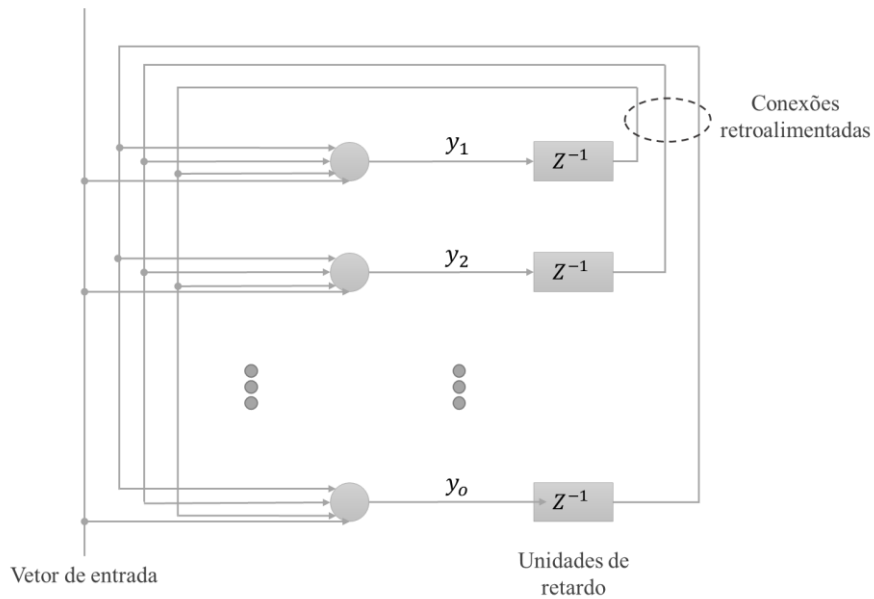
A respeito do processo de treinamento dessa classe de redes neurais, Castro (2007) cita o algoritmo de aprendizagem baseado na retropropagação do erro como sendo o mais utilizado durante o treinamento da rede, o qual será discutido a seguir.



Fonte: Adaptado de Castro (2007).

3.5.1.3.3 Redes Neurais Recorrentes

As redes neurais recorrentes constituem um tipo de rede neural na qual ocorre a retroalimentação de sinais de saída. Isto quer dizer que a saída de um neurônio de processamento retorna como entrada da rede, conforme o esquema da Figura 14 (HAYKIN, 1999; CASTRO, 2007).

Figura 14 – Rede neural recorrente

Fonte: Adaptado de Castro (2007).

3.5.1.4 Treinamento de Redes Neurais Artificiais

O processo de aprendizagem das redes neurais envolve dois eventos: o primeiro é a apresentação da rede a um conjunto de sinais de entrada que caracterizam um ambiente qualquer; e o segundo consiste na adaptação dos valores dos pesos sinápticos dos neurônios que formam a rede, de modo a obter uma resposta aos sinais recebidos. Esta etapa de treinamento, como já abordado, pode ocorrer de forma supervisionada, quando exemplos de entrada e saída são passados como referência, ou não-supervisionada, quando a rede recebe apenas as entradas e ela mesma busca estabelecer relações entre os dados para obter uma saída, sendo a aprendizagem supervisionada de redes do tipo MLP o foco da discussão apresentada aqui (CASTRO, 2007).

O algoritmo de retropropagação do erro é o mais popular no treinamento de redes MLP, cujo funcionamento se envolve um procedimento iterativo de correção de erro. Sua denominação se refere à forma como o algoritmo atua: num primeiro momento, os sinais de entrada da rede neural são processados da forma usual, da primeira à última camada, mantendo-se os pesos sinápticos fixos e produzindo uma resposta da rede neural à entrada a ela apresentada. Esta resposta é comparada ao valor de saída esperado, computando-se o erro e_j como a diferença entre o sinal de saída y_j fornecido pelo neurônio j e o valor esperado d_j conforme a Equação 17. Em seguida, o erro é retropropagado na rede, percorrendo o caminho

contrário (da camada de saída em direção à camada de entrada), a fim de ajustar os pesos sinápticos para que a resposta da rede neural à entrada se aproxime da resposta esperada, minimizando a função da Equação 18 (HAYKIN, 1999; CASTRO, 2007).

$$e_j(n) = d_j(n) - y_j(n) \quad (17)$$

$$\xi(n) = \frac{1}{2} e_j^2(n) \quad (18)$$

Reduzido o erro a um valor aceitável, a rede neural estará treinada e será capaz de fornecer os sinais de saída esperados, resultantes do processamento de um conjunto de entrada totalmente novo. Caso isto não ocorra, a possibilidade de *overfitting* deve ser considerada e o número de camadas e neurônios que formam a rede, avaliados, visando reduzir a complexidade da RNA e, conseqüentemente, melhorando sua capacidade de generalização (AGGARWAL, 2018).

3.5.2 Máquinas de Vetores de Suporte

As Máquinas de Vetores de Suporte, do inglês *Support Vector Machine* (SVM), são algoritmos de aprendizagem de máquina baseados na representação de dados em espaços de dimensões mais altas. A formulação teórica das SVMs foi desenvolvida, a princípio, para aplicação em problemas de classificação, sendo estendida para problemas de regressão posteriormente (CRISTIANINI; SHAW-TAYLOR, 2000; KUHN; JOHNSON, 2013). Por esta razão e a fim de facilitar a compreensão do tema, seu conceito será exposto, inicialmente, no contexto de modelos de classificação linear e não-linear e, em seguida, de regressão.

3.5.2.1 Máquinas de Vetores de Suporte para Classificação Linear

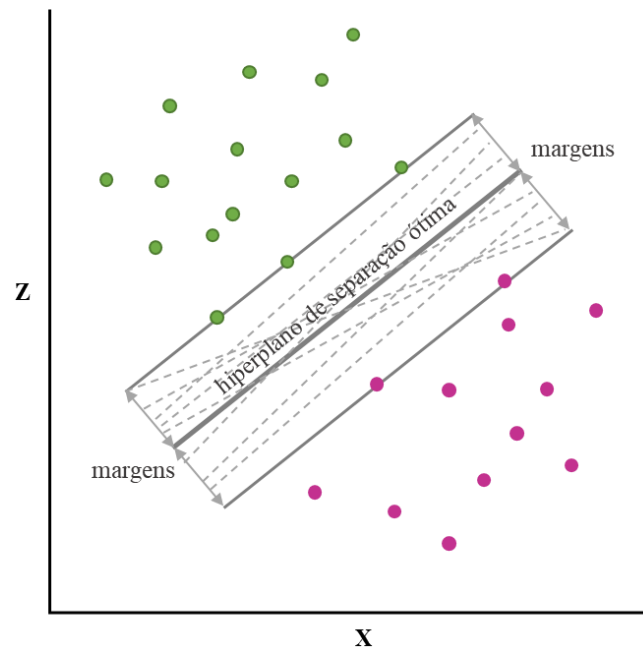
Um problema de classificação linear binária pode ser expresso na forma de uma função linear f , conforme a Equação 19, cujo domínio X está contido num espaço de dimensão n qualquer e o contradomínio, em \mathbb{R} . Supondo que, para $\mathbf{x} \in X$, todo $f(\mathbf{x}) \geq 0$ pertence a uma das classes e todo $f(\mathbf{x}) < 0$, à outra, então, de acordo com a Equação 20 (que introduz, assim como nas RNAs, o conceito de peso $-\mathbf{w}$ e bias $-b$), $f(\mathbf{x}) = 0$ pode ser entendido geometricamente como um hiperplano de dimensão $n - 1$ que divide o domínio da função f em dois (CRISTIANINI; SHAW-TAYLOR, 2000; SMOLA; SCHÖLKOPF, 2004).

$$f: X \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R} \quad (19)$$

$$f(\mathbf{x}) = \langle \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} \rangle + b \quad (20)$$

Portanto, dado um conjunto de treinamento existente em X , podem existir inúmeras soluções de $\langle \mathbf{w} \cdot \mathbf{x} \rangle + b = 0$ que forneçam um hiperplano (uma espécie de fronteira de decisão) capaz de separá-lo em dois grupos, de modo que o objetivo de uma Máquina de Vetores de Suporte é encontrar aquela que torna a distância entre os elementos desses grupos e a fronteira a maior possível, estabelecendo uma margem de separação (BISHOP, 2006). Esse raciocínio é ilustrado na Figura 15.

Figura 15 – Classificação binária entre grupos linearmente separáveis



Fonte: Adaptado de Berk (2016).

Os elementos do conjunto de treino localizados sobre as margens (e, conseqüentemente, mais próximos do hiperplano) são chamados de vetores de suporte, já que são capazes de determinar, por si só, a equação do hiperplano que leva à divisão ótima, bem como suas margens de separação. Após o treinamento da máquina de aprendizagem, havendo encontrado estes vetores, os demais elementos usados na etapa de aprendizagem já não são necessários ou exercem qualquer influência na correta descrição da classificação (BISHOP, 2006; LORENA; CARVALHO, 2007).

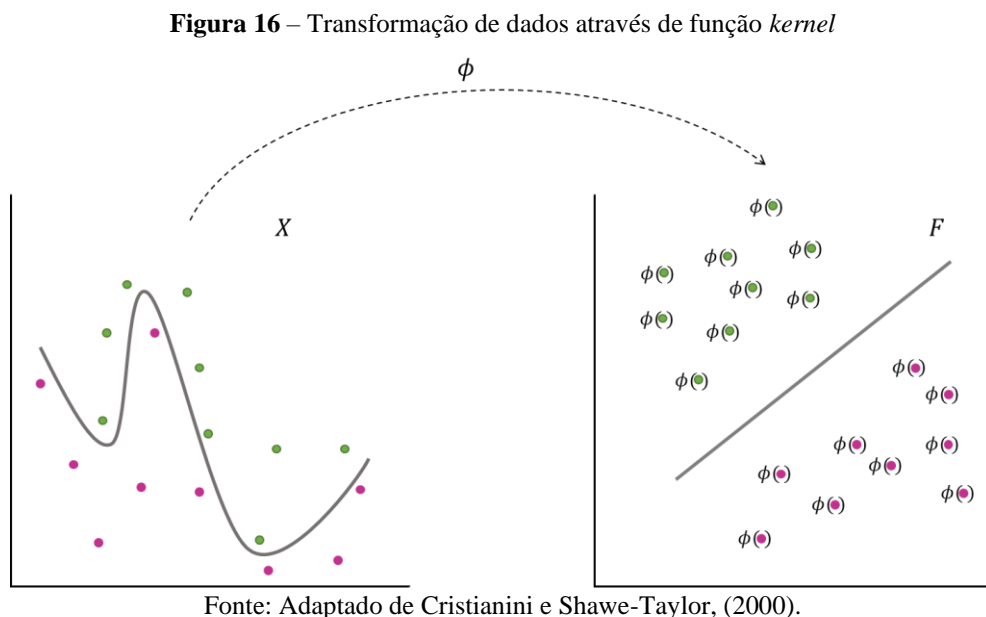
O processo de classificação de dados linearmente separáveis utilizando SVM também é chamado, na literatura, de classificador de margem máxima, ou ainda de classificador de margens rígidas, devido à completa separação dos dados pelo hiperplano. Trata-se do modelo mais simples de Máquinas de Vetores de Suporte (CRISTIANINI; SHAWE-TAYLOR, 2000; LORENA; CARVALHO, 2007).

3.5.2.2 Máquinas de Vetores de Suporte para Classificação Não-Linear

Dados que representam situações do mundo real dificilmente são linearmente separáveis. Isto pode ocorrer, por exemplo, devido à presença de ruídos na amostragem ou pela natureza do problema ao qual esses dados se referem. A solução, nas SVMs, para lidar com essa questão é adicionar uma operação de pré-processamento que projeta o conjunto de treinamento do espaço original X , de dimensão n , para um espaço F de dimensão superior (espaço de características), definido através das chamadas funções *kernel*, no qual os dados projetados sejam separáveis. As Equações 21 e 22 representam a transformação dos dados, via função *kernel*, e a definição do espaço de características, respectivamente, enquanto a Figura 16 expressa graficamente a ideia dessa operação (CRISTIANINI; SHAWE-TAYLOR, 2000; BISHOP, 2006; LORENA; CARVALHO, 2007).

$$\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n) \mapsto \phi(\mathbf{x}) = (\phi_1(\mathbf{x}), \dots, \phi_N(\mathbf{x})) \quad (21)$$

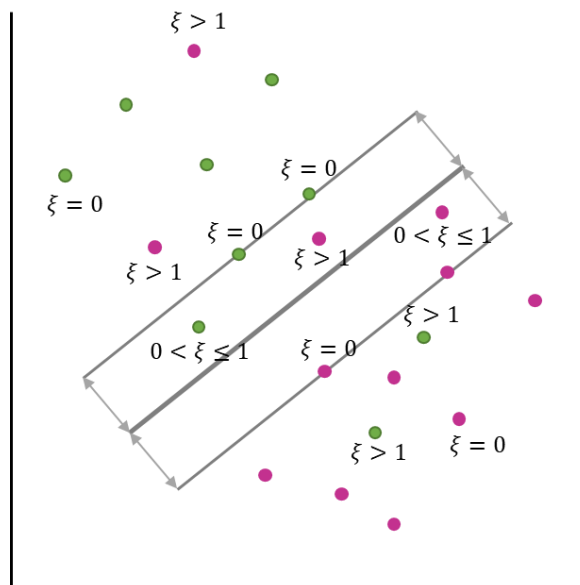
$$F = \{\phi(\mathbf{x}) | \mathbf{x} \in X\} \quad (22)$$



Obtendo-se a representação dos dados de treinamento no espaço de características F , o problema de classificação recairá sobre o caso de separação linear apresentado anteriormente. Caso não seja possível encontrar uma função *kernel* que transforme em pontos linearmente separáveis um dado conjunto de treinamento pertencente ao espaço X , outra abordagem na formulação das Máquinas de Vetores de Suporte é proposta, incluindo tolerância a erros na classificação, o qual não existe quando se trata de classificadores de margens rígidas (BERK, 2016).

Surge assim o conceito de classificadores de margens suaves, nos quais, durante a fase de treinamento, permite-se que um ponto do espaço de características possa violar os limites impostos pelas margens e pelo hiperplano de separação. Há duas possibilidades de violação: na primeira, o ponto pode acabar no espaço localizado entre uma margem e o hiperplano, mas do lado certo da separação, caracterizando uma classificação correta; na segunda, o ponto que representa o dado de treinamento se encontra no lado errado da separação, levando a uma classificação errada. Neste caso, é imposta uma penalidade que aumenta conforme a distância entre o ponto e o hiperplano cresce, calculada pela introdução de variáveis de folga ξ_i , para cada dado i no espaço de características. ξ_i assumirá valores $0 < \xi_i \leq 1$ caso o dado esteja localizado no lado correto da separação, no espaço entre margem e hiperplano; $\xi_i = 0$ caso o dado esteja do lado certo, sobre a margem ou além dela; ou $\xi_i > 1$, quando o dado estiver no lado errado da divisão, conforme representado na Figura 17 (HAYKIN, 1999; BISHOP, 2006; LORENA; CARVALHO, 2007).

Figura 17 – Valor das variáveis de folga, de acordo com a distribuição dos pontos



Fonte: Adaptado de Bishop, (2006).

O objetivo do algoritmo de SVMs de margens suaves será maximizar a distância entre as margens e o hiperplano de separação, enquanto minimiza o valor da soma das variáveis de folga. Para regular essa otimização, é introduzido o parâmetro C , que estabelecerá um balanço entre a busca pelo menor erro e maior margem. Este parâmetro assume valores positivos, de maneira que, quanto maior C , maior a distância entre as margens e o hiperplano de separação (BISHOP, 2006; LORENA; CARVALHO, 2007).

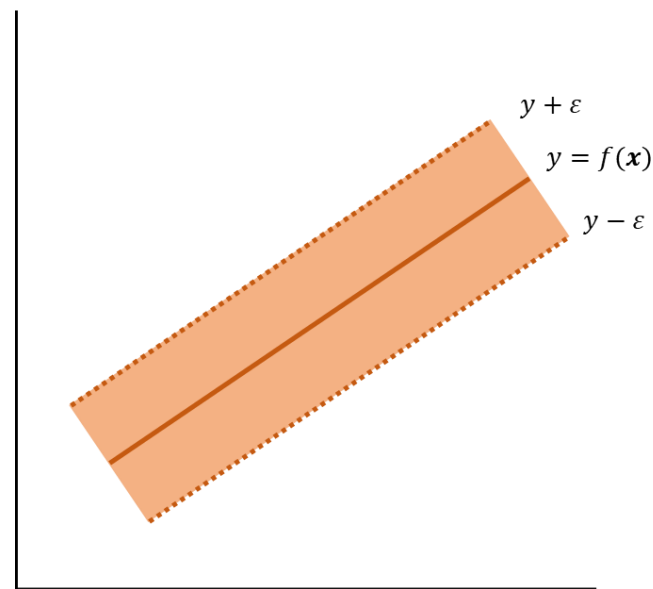
A introdução das variáveis de folga e do parâmetro regulador C conferem às SVMs de margens suaves maior capacidade de generalização, permitindo que essas máquinas de aprendizagem sejam capazes de realizar boas classificações quando expostas a dados diferentes daqueles com os quais foram treinadas. É importante mencionar que a busca pela separação perfeita na fase de treinamento aumenta a complexidade do modelo e a possibilidade de *overfitting* (HAYKIN, 1999; BISHOP, 2006).

3.5.2.3 Máquinas de Vetores de Suporte para Regressão

Compreendido o funcionamento das Máquinas de Vetores de Suporte para classificação, agora é possível estender essa ideia aplicada a problemas de regressão. Supondo, desta vez, a função f – representada na Equação 23 – que relaciona um conjunto de dados de entrada (do tipo $\mathbf{x} \in X$) a um conjunto de dados de saída (na forma $y \in \mathbb{R}$), o objetivo de uma SVM para regressão é buscar o hiperplano que contém os valores de $f(\mathbf{x})$ para cada dado de entrada fornecido no treinamento (CRISTIANINI; SHAWE-TAYLOR, 2000; BISHOP, 2006).

$$f(\mathbf{x}) = y \mid \mathbf{x} \in X, X \subseteq \mathbb{R}^n \text{ e } y \in \mathbb{R} \quad (23)$$

Assim como as SVMs de classificação estabelecem margens de separação entre os grupos de dados, as Máquinas de Vetores de Suporte de regressão definem uma margem de erro ε dentro da qual o valor de $f(\mathbf{x})$ pode estar contido, ao redor do hiperplano. Podem, ainda, incorporar a ideia das SVMs de classificação com margens suaves, estabelecendo uma tolerância ao erro da predição, melhorando a capacidade preditiva da máquina de aprendizagem gerada. Um esquema simplificado é mostrado na Figura 18 (SMOLA; SCHÖLKOPF, 2004; BISHOP, 2006).

Figura 18 – Regressão com Máquinas de Vetores de Suporte

Fonte: Adaptado de Bishop, (2006).

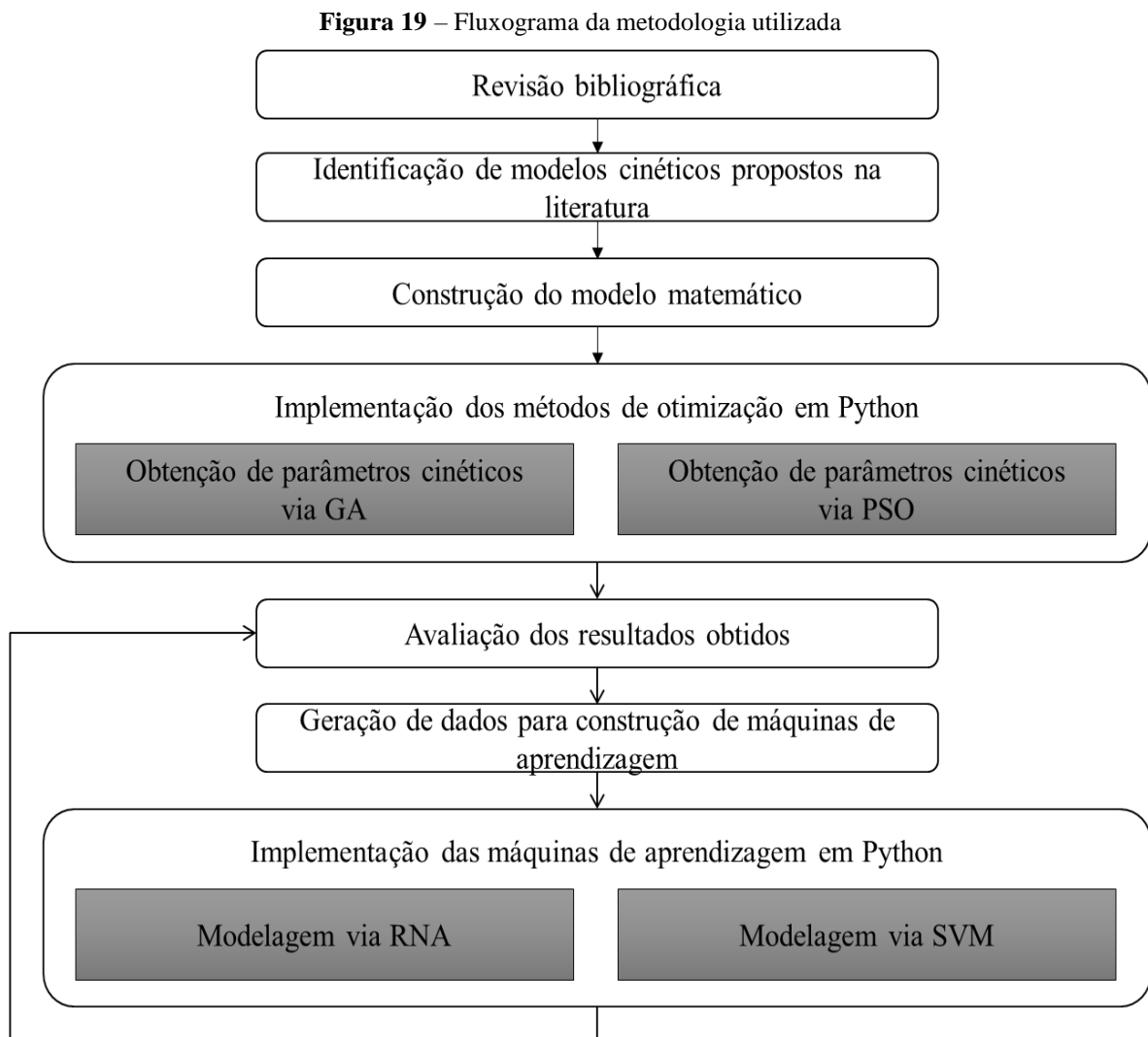
3.6 Linguagem de Programação Python

Python é uma linguagem de programação de amplo propósito, criada na década de 1980 por Guido van Rossum, que tem despertado o interesse no mundo da programação, em especial na área da computação científica. Alguns fatores levaram a sua disseminação, como a flexibilidade e simplicidade, tornando-a uma linguagem de programação de fácil aprendizado; a disponibilidade de diferentes e úteis bibliotecas, como as relacionadas à ciência de dados; alto nível de abstração; possibilidade de execução em qualquer sistema operacional; e a gratuidade (HUNT, 2019).

A linguagem de programação Python está, atualmente, na versão 3.9, e conta com diversas bibliotecas conhecidas por sua performance na implementação de ferramentas computacionais robustas, como é o caso da DEAP (*Distributed Evolutionary Algorithms in Python*), especializada na implementação de algoritmos meta-heurísticos de busca, incluindo Algoritmo Genético; *PySwarms*, direcionada ao uso de algoritmos inteligência de bando, como o PSO, para resolução de problemas de otimização; *scikit learn*, focada na implementação de algoritmos de aprendizagem de máquina em Python, dos mais diversos tipos, incluindo Redes Neurais Artificiais e Máquinas de Vetores de Suporte. Além destas, outras bibliotecas úteis na programação com Python, principalmente quando é necessário lidar com conjuntos de dados, são a *pandas*, para manipulação e análise de dados; *NumPy*, conhecida por lidar com matrizes e vetores na computação científica; e a *matplotlib*, uma biblioteca robusta para visualização gráfica.

4 METODOLOGIA

A execução do trabalho proposto envolveu o desenvolvimento de modelos matemáticos capazes de representar dois processos de fermentação alcoólica em batelada alimentada – um operado em planta piloto e o outro, em planta industrial, ambos os dados experimentais fornecidos por Vasconcelos (1987) –, com parâmetros cinéticos determinados através dos métodos de otimização meta-heurística Algoritmo Genético (GA) e Otimização por Enxame de Partículas (PSO). Os modelos obtidos e validados permitiram a simulação de diferentes condições operacionais, cujos dados resultantes serviram como base para a modelagem entrada-saída, utilizando Redes Neurais Artificiais (RNAs) e Máquinas de Vetores de Suporte (SVMs). A metodologia adotada é apresentada, de forma resumida, na Figura 19.



Fonte: Autora (2021).

4.1 Dados Experimentais

Os dados experimentais utilizados neste trabalho são os apresentados por Vasconcelos (1987), referentes a experimentos de fermentação alcoólica por ele conduzidos em planta piloto e industrial, ambas operando em batelada alimentada. No caso dos experimentos da planta piloto, as fermentações foram realizadas preparando-se um inóculo para cada ensaio, enquanto a planta industrial empregava o processo de *Melle-Boinot* para o reciclo de células. A Tabela 3 resume algumas informações acerca dos dados experimentais utilizados.

Tabela 3 – Informações sobre dados experimentais utilizados no trabalho

	Planta piloto	Planta industrial
Tempo de fermentação (h)	10 – 22	5 – 7
Tempo de alimentação do mosto (h)	4 – 6	2 – 4
Concentração de substrato no mosto (g/L)	202.41 – 219.74	88.3 – 177
Concentração inicial de células na dorna (g/L)	55.1 – 66.3	30 – 56
Volume inicial (L)	40 – 42	4375 – 48742
Volume final (L)	159 – 162	141797 – 144751
Ensaio realizado	24	20
Total de pontos experimentais	283	131

Fonte: Autora (2021).

4.2 Modelagem Matemática do Processo

4.2.1 Balanços Materiais

A construção do modelo fenomenológico do processo de fermentação inicia-se pelo balanço de massa, cuja expressão geral é a apresentada na Equação 24.

$$Acúmulo = Entrada - Saída + Geração - Consumo \quad (24)$$

O desenvolvimento do balanço material geral e por espécies inclui as seguintes hipóteses simplificadoras, adotadas no trabalho de Vasconcelos (1987):

- As perdas de etanol por arraste e por evaporação são desprezíveis;
- Considera-se o sistema em mistura perfeita;
- Mosto e meio de fermentação são considerados como soluções diluídas;
- O sistema é refrigerado, apresentando comportamento isotérmico;

- A densidade do mosto de alimentação é constante;
- O Consumo de substrato para manutenção celular é desprezível.

Postas essas simplificações, o balanço material global para o processo operado em batelada alimentada é dado pela Equação 25, onde F é a vazão de alimentação e ρ e ρ_a são, respectivamente, as densidades do meio de fermentação e da alimentação.

$$\frac{d(\rho V)}{dt} = \rho_a F \quad (25)$$

Assumindo as densidades da alimentação e do meio de fermentação aproximadamente iguais, o balanço geral se resume à Equação 26:

$$\frac{dV}{dt} = F \quad (26)$$

O balanço de massa para as células, considerando que não há morte celular nem alimentação de células ao longo do tempo, é expresso pela Equação 27, na qual X é a concentração celular no meio e r_x é a velocidade de crescimento celular.

$$\frac{d(XV)}{dt} = r_x V \quad (27)$$

Para substrato e etanol, os balanços materiais são expressos pelas Equações 28 e 29, nas quais S , S_a e E indicam as concentrações de substrato no meio, substrato na alimentação e etanol, respectivamente, enquanto r_s e r_E se referem às velocidades de consumo de substrato e formação de etanol.

$$\frac{d(SV)}{dt} = S_a F - r_s V \quad (28)$$

$$\frac{d(EV)}{dt} = r_E V \quad (29)$$

A manipulação das Equações 27, 28 e 29 resulta nas Equações 30, 31 e 32.

$$\frac{dX}{dt} = r_X - \frac{X}{V} \frac{dV}{dt} \quad (30)$$

$$\frac{dS}{dt} = S_a \frac{F}{V} - r_S - \frac{S}{V} \frac{dV}{dt} \quad (31)$$

$$\frac{dE}{dt} = r_E - \frac{E}{V} \frac{dV}{dt} \quad (32)$$

Substituindo a Equação 26 nas Equações 30, 31 e 32 e fazendo $D = F/V$, a fim de representar o efeito da diluição gerado pelo aumento de volume durante a alimentação, são obtidas as Equações 33, 34 e 35.

$$\frac{dX}{dt} = r_X - XD \quad (33)$$

$$\frac{dS}{dt} = D(S_a - S) - r_S \quad (34)$$

$$\frac{dE}{dt} = r_E - ED \quad (35)$$

Sabendo que $r_X = \mu X$, $r_S = \sigma X$ e $r_E = \nu X$, em que μ é a velocidade específica de crescimento celular, σ é a velocidade específica de consumo de substrato (cuja expressão é mostrada na Equação 36) e ν , a velocidade específica de formação de etanol, os balanços materiais se resumem às Equações 37, 38, 39 e 40.

$$\sigma = \frac{\mu}{Y_{XS}} + \frac{\nu}{Y_{PS}} \quad (36)$$

$$\frac{dV}{dt} = F \quad (37)$$

$$\frac{dX}{dt} = X(\mu - D) \quad (38)$$

$$\frac{dS}{dt} = D(S_a - S) - X \left(\frac{\mu}{Y_{XS}} + \frac{\nu}{Y_{PS}} \right) \quad (39)$$

$$\frac{dE}{dt} = \nu X - ED \quad (40)$$

Os termos Y_{XS} e Y_{PS} nas Equações 36 e 39 são o fator de conversão de substrato a células e o fator de conversão de substrato a produto, nesta ordem. Veloso (2019), Sonogo et al. (2016)

e Converti et al. (2003) utilizam as expressões das Equações 41 e 42 para o cálculo dos fatores de conversão de fermentações operadas em batelada alimentada.

$$Y_{XS} = \frac{X_f V_f - X_0 V_0}{S_a (V_f - V_0) - S_f V_f} \quad (41)$$

$$Y_{PS} = \frac{E_f V_f}{S_a (V_f - V_0) - S_f V_f} \quad (42)$$

Nas Equações 41 e 42, os subscritos 0 e f dizem respeito aos tempos inicial e final, respectivamente.

4.2.2 Modelagem Cinética

Dentre os modelos propostos na literatura para descrever a cinética das fermentações – em termos das velocidades de crescimento celular e de formação de produto (no caso deste trabalho, etanol) –, seis foram selecionados, dentre os quais cinco são indicados na publicação de Blanco, Peinado e Mas (2006) e o sexto, relatado no trabalho de Vasconcelos (1987). Os modelos escolhidos se diferem em relação à forma das funções que os descrevem e se consideram ou não inibição por substrato ou produto. A Tabela 4 apresenta as expressões matemáticas usadas por cada um dos modelos para calcular as velocidades de crescimento celular (μ) e de formação de produto (ν) e indica quem os propôs.

Tabela 4 – Modelos cinéticos selecionados

Proposto por	μ	ν
Monod	$\mu_{max} \left(\frac{S}{K_{SX} + S} \right)$	$\nu_{max} \left(\frac{S}{K_{SE} + S} \right)$
Teissier	$\mu_{max} \left(1 - \exp \left(-\frac{S}{K_{SX}} \right) \right)$	$\nu_{max} \left(1 - \exp \left(-\frac{S}{K_{SE}} \right) \right)$
Edwards	$\mu_{max} \left(\frac{S}{K_{SX} + S} \right) \exp \left(-\frac{S}{K_{IX}} \right)$	$\nu_{max} \left(\frac{S}{K_{SE} + S} \right) \exp \left(-\frac{S}{K_{IE}} \right)$
Hinshelwood	$\mu_{max} \left(\frac{S}{K_{SX} + S} \right) (1 - K_{EX} E)$	$\nu_{max} \left(\frac{S}{K_{SE} + S} \right) (1 - K_{EE} E)$
Aiba, Shoda e Nagatani	$\mu_{max} \left(\frac{S}{K_{SX} + S} \right) \exp(-K_{EX} E)$	$\nu_{max} \left(\frac{S}{K_{SE} + S} \right) \exp(-K_{EE} E)$
Vasconcelos	$\mu_{max} \left(\frac{S}{K_{SX} + S} \right) \left(1 - \frac{E}{K_{EX}} \right)$	$\nu_{max} \left(\frac{S}{K_{SE} + S} \right) \left(1 - \frac{E}{K_{EE}} \right)$

Fonte: Adaptado de Vasconcelos (1987) e Blanco, Peinado e Mas (2006).

Dentre os modelos cinéticos selecionados, os propostos por Monod e Teissier são livres de inibição, enquanto o modelo de Edwards leva em consideração a inibição pelo substrato e os de Hinshelwood, Aiba, Shoda e Nagatani e Vasconcelos são modelos cinéticos com inibição pelo produto. Nas expressões da Tabela 4 os termos X , S e E continuam se referindo às concentrações de células, substrato e etanol no meio de fermentação, enquanto μ_{max} , ν_{max} , k_{SX} , k_{SE} , k_{IX} , k_{IE} , k_{EX} e k_{EE} são parâmetros cinéticos que devem ser estimados regredindo dados experimentais às equações dos modelos.

4.3 Estimativa dos Parâmetros Cinéticos

O processo de estimativa dos parâmetros cinéticos foi realizado pelo método de estimativa por integração, ajustando os seus valores aos dados experimentais. Nesse sentido, procurou-se determinar o conjunto de parâmetros – para cada uma das cinéticas selecionadas – que minimizasse a diferença entre dados calculados pelo modelo matemático proposto (Equações 37-40), utilizando as expressões presentes na Tabela 4) e os dados experimentais. O método numérico *Runge-Kutta* de 4ª ordem foi empregado para a resolução das equações diferenciais. O cálculo do erro entre dados experimentais de um ensaio e respectivos valores calculados adotado foi o baseado no método dos mínimos quadrados, um dos sugeridos por Morais e Bonomi (2021) para cálculo de resíduos durante a estimativa de parâmetros. A expressão resultante para o erro é apresentada na Equação 43, em que X_n , S_n e E_n dizem respeito as concentrações de células, substrato e etanol calculadas, Xe_n , Se_n e Ee_n correspondem aos valores dessas concentrações obtidos experimentalmente no ensaio θ , com o subscrito n indicando que esses valores estão relacionados ao mesmo instante de tempo n da fermentação.

$$E(\theta) = \sum_{n=1}^{np} [(X_n - Xe_n)^2 + (S_n - Se_n)^2 + (E_n - Ee_n)^2] \quad (43)$$

Neste trabalho, a função objetivo que representou o problema de minimização para estimar os parâmetros cinéticos de cada modelo selecionado é dada pela Equação 44, em que ne corresponde ao número total de ensaios. Cabe esclarecer que, para cada modelo cinético selecionado, dois conjuntos de parâmetros foram estimados, um para os dados experimentais obtidos nos ensaios em planta piloto e o outro, para os coletados na planta industrial.

$$FO = \sum_{\theta=1}^{ne} E(\theta) \quad (44)$$

4.3.1 Otimização da Função Objetivo usando Algoritmo Genético

A implementação da otimização da função objetivo apresentada na Equação 44 foi realizada utilizando a linguagem de programação Python (versão 3.9), através da biblioteca DEAP (*Distributed Evolutionary Algorithms in Python*), especializada no desenvolvimento de códigos para algoritmos de computação evolucionária, como é o caso do Algoritmo Genético. Outras bibliotecas relevantes usadas em toda a programação feita neste trabalho são: *NumPy* e *pandas*, que lidam com a representação de dados em vetores e matrizes e, por isso, muito conhecidas na área de ciência de dados; e *matplotlib*, responsável por toda a representação gráfica dos estudos feitos.

Sabendo que os parâmetros de configuração têm influência na qualidade da convergência da otimização, o processo de estimativa dos parâmetros cinéticos de cada modelo selecionado foi executado adotando diferentes configurações para o método de cruzamento entre cromossomos e as probabilidades p_c e p_m de *crossover* e mutação – a fim de comparar o desempenho do algoritmo –, enquanto o tamanho da população, método de seleção e o operador de mutação adotados permaneceram os mesmos. A Tabela 5 mostra os parâmetros de configuração utilizados no Algoritmo Genético.

Tabela 5 – Configurações adotadas para parâmetros do Algoritmo Genético

Parâmetro	Configuração
Tamanho da população	500 cromossomos
Método de seleção	<i>selTournament</i>
Operador de cruzamento	<i>cxTwoPoint, cxBlend</i>
Probabilidade de cruzamento (p_c)	0.4, 0.6
Operador de mutação	<i>mutPolynomialBounded</i>
Probabilidade de mutação (p_m)	0.05, 0.2

Fonte: Autora (2021).

Cada um dos modelos cinéticos foi otimizado mais de uma vez, de forma que todas as combinações de configuração da Tabela 5 foram testadas. A solução adotada para cada modelo foi aquela que estimou os parâmetros resultando nos menores erros entre dados experimentais e calculados.

4.3.2 Otimização da Função Objetivo por Enxame de Partículas (PSO)

O algoritmo de Otimização por Enxame de Partículas foi implementado em Python através da biblioteca *Pyswarms*, específica para programação de rotinas que realizam otimização empregando PSO.

Assim como na otimização por Algoritmos Genéticos, diferentes configurações foram testadas, modificando-se os valores do parâmetro cognitivo (c_1) e fator de inércia w , enquanto o tamanho da população e o parâmetro social (c_2) se mantiveram constantes para a otimização da função objetivo expressa na Equação 44. A Tabela 6 resume as diferentes configurações usadas na implementação do algoritmo PSO.

Tabela 6 – Configurações adotadas para parâmetros do PSO

Parâmetro	Configuração
Tamanho da população	500 partículas
Parâmetro cognitivo (c_1)	1.0, 2.0
Parâmetro social (c_2)	2.0
Fator de inércia (w)	$w_{inicial}$ 0.9 com redução exponencial (<i>exp_decay</i>), $w_{inicial}$ 0.9 com redução linear (<i>lin_variation</i>)

Fonte: Autora (2021).

De maneira semelhante ao realizado com os Algoritmos Genéticos, cada modelo cinético teve um conjunto de parâmetros cinéticos estimados obtidos para cada combinação das configurações de parâmetros do PSO. Mais uma vez, a solução considerada para cada modelo foi aquela que estimou os parâmetros resultando nos menores erros entre dados experimentais e calculados.

4.4 Geração de Dados para Construção das Máquinas de Aprendizagem

Os resultados alcançados no processo de otimização da função objetivo, tanto por Algoritmos Genéticos quanto por PSO, foram avaliados com a intenção de determinar qual modelo cinético dentre os selecionados melhor descreveu os processos de fermentação por batelada alimentada nas plantas piloto e industrial. As cinéticas que alcançaram os melhores desempenhos, independente do algoritmo de otimização utilizado, foram as adotadas para representar os dois bioprocessos em questão.

Assim, através dos dois modelos matemáticos completos (balanços materiais e cinética definida para as operações nas plantas piloto e industrial), procedeu-se com a simulação de bateladas alimentadas definindo, para cada uma delas, as seguintes condições (para as quais um conjunto de valores possíveis foi determinado): tempo de alimentação da dorna, tempo total de fermentação, volume inicial da dorna, volume útil total, concentração inicial de células e concentração de substrato na alimentação. Para todas as bateladas alimentadas simuladas, independente da escala, assumiu-se perfil de alimentação constante e concentrações iniciais de substrato e etanol no meio de fermentação como sendo nulas.

Dadas as condições iniciais, as concentrações de células, substrato e etanol no meio de fermentação foram calculadas ao longo do tempo, através da integração das equações diferenciais do modelo matemático pelo método *Runge-Kutta* de 4ª ordem, adotando o intervalo de tempo $dt = 0.01$ (h como unidade de tempo). Para que pudessem ser usados na etapa de modelagem por máquinas de aprendizagem, os dados ao longo do tempo para todas as fermentações simuladas foram organizados em arquivos do tipo Valores Separados por Vírgulas (.csv) (um contendo os dados simulados para fermentação alcoólica na planta industrial e outro, para os dados da planta piloto), no qual cada entrada continha as concentrações de células, substrato e etanol recém calculadas e seus valores nos dois instantes de tempo imediatamente anteriores.

4.5 Construção dos Modelos Entrada-Saída

A construção dos modelos entrada-saída baseados em máquinas de aprendizagem – do tipo Redes Neurais Artificiais e Máquinas de Vetores de Suporte – foi implementada em Python através da biblioteca *scikit-learn*, que fornece um conjunto de ferramentas voltadas à análise de dados, entre elas RNAs e SVMs para regressão. Tanto no caso de modelos construídos com RNA quanto com SVM, uma máquina de aprendizagem foi gerada por variável que se pretendia descrever (concentrações de células, substrato e etanol ao longo do tempo), para cada forma de operação. Portanto, foram criadas três RNAs e três SVMs para a descrição da produção de etanol em planta piloto e as mesmas quantidades para representar a produção em planta industrial.

4.5.1 Modelagem por Redes Neurais Artificiais

O primeiro passo para a modelagem dos processos de fermentação foi definir a porção de dados envolvida na etapa de treinamento e a utilizada para teste. Como estratégia para evitar problemas com *overfitting*, os dados gerados na etapa anterior foram divididos aproximadamente pela metade, uma delas reservada ao treinamento das redes neurais e a outra, usada no processo de validação das redes obtidas. Da parcela destinada ao treinamento, o próprio algoritmo destinou 15% para a validação dos modelos gerados e 15% para o teste, etapas realizadas durante a criação das RNAs.

Para definir a configuração adequada para cada uma das redes, uma ferramenta de avaliação de parâmetros (disponibilizada pela biblioteca *scikit-learn*) foi utilizada. Esta ferramenta avaliou todas as redes neurais geradas pela combinação dos parâmetros indicados na Tabela 7, retornando as informações dos seus desempenhos. Essa operação foi executada para as seis redes neurais que foram geradas, responsáveis pela modelagem das concentrações de células, substrato e etanol ao longo do tempo, em operação da planta piloto e industrial.

Tabela 7 – Configurações adotadas para parâmetros das RNAs

Parâmetro	Configuração
Número máximo de iterações	500
Tolerância	0.0001
Função de ativação	Identidade, logística, tangente hiperbólica e ReLU
<i>Alpha</i>	0.00001, 0.0001, 0.001
Camadas ocultas	(10, 10, 10), (10, 10), (10)
<i>Solver para obtenção dos pesos e bias</i>	<i>lbfgs, SGD, adam</i>

Fonte: Autora (2021).

Obtidas as configurações ideais para as RNAs, a segunda parte dos dados (nunca apresentados às redes) foi utilizada para validar das suas capacidades preditivas e descartar a possibilidade da rede treinada ter sofrido *overfitting*. Cinco bateladas alimentadas adicionais para cada forma de operação – também nunca apresentadas – foram usadas para comparar as curvas obtidas por simulação (usando o modelo fenomenológico) e as geradas pelas redes neurais treinadas. Todas as métricas obtidas ao longo do processo serviram para avaliação do desempenho da modelagem por redes neurais artificiais.

4.5.2 Modelagem por Máquinas de Vetores de Suporte

Para a construção de SVMs capazes de modelar os processos de fermentação de interesse, um procedimento análogo ao realizado com as redes neurais foi executado, usando os mesmos dados, divididos exatamente como no caso anterior.

Na fase de identificação das configurações mais adequadas para criar as SVMs, aplicou-se uma metodologia análoga à usada com as redes neurais, avaliando a qualidade das máquinas de aprendizagem geradas pela combinação de diferentes parâmetros, detalhados na Tabela 8.

Tabela 8 – Configurações adotadas para parâmetros das SVMs

Parâmetro	Configuração
Número máximo de iterações	1000
Tolerância	0.0001
C	0.5, 1.0, 1.5
Função kernel	<i>Rbf</i> , sigmóide
Epsilon	0.05, 0.1

Fonte: Autora (2021).

Obtidas as configurações adequadas das SVMs, a segunda parte dos dados foi usada para validação da qualidade preditiva e verificar a existência de *overfitting*. As mesmas cinco bateladas alimentadas usadas nas RNAs obtidas foram preditas pelas SVMs, comparando novamente as curvas geradas pelo modelo fenomenológico e as produzidas pelo modelo entrada-saída usando SVMs. Além disso, com base nas métricas geradas durante a construção dos modelos por RNAs e SVMs foram comparadas, avaliando o desempenho dessas ferramentas na predição da fermentação alcoólica em batelada alimentada.

5 RESULTADOS

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos, na seguinte ordem: parâmetros cinéticos estimados a partir da otimização meta-heurística, utilizando Algoritmo Genético e PSO; considerações sobre a performance alcançada por esses dois métodos de otimização; o processo de geração de dados experimentais sintéticos, por simulação, utilizados na construção de modelos entrada-saída; e, por fim, a criação desses modelos, a partir de Redes Neurais Artificiais e Máquinas de Vetores de Suporte.

5.1 Estimativa de Parâmetros Cinéticos

A etapa de estimativa dos parâmetros cinéticos inerentes a cada um dos modelos da Tabela 4 envolveu a determinação de limites inferiores e superiores dos seus valores, criando um espaço de busca bem definido no qual os algoritmos de otimização executaram suas buscas por pontos ótimos. Levando em consideração que os trabalhos disponíveis na literatura a respeito desse tema, com frequência, não abordam claramente os critérios adotados para definição desses limites, a escolha dos intervalos de valores dos parâmetros cinéticos se baseou nas ordens de grandeza dos parâmetros encontrados por Vasconcelos (1987), Blanco, Peinado e Mas (2006) e nos limites adotados por Ros et al. (2013). A Tabela 9 apresenta os intervalos adotados para os parâmetros de cada uma das cinéticas selecionadas.

Tabela 9 – Intervalos adotados para valores dos parâmetros cinéticos

Parâmetro	Modelo Cinético					
	Monod	Teissier	Edwards	Hinshelwood	Aiba, Shoda e Nagatani	Vasconcelos
μ_{max}	[0, 10]	[0, 10]	[0, 10]	[0, 10]	[0, 10]	[0, 10]
ν_{max}	[0, 10]	[0, 10]	[0, 10]	[0, 10]	[0, 10]	[0, 10]
K_{SX}	[0, 200]	[0, 200]	[0, 200]	[0, 200]	[0, 200]	[0, 200]
K_{SE}	[0, 200]	[0, 200]	[0, 200]	[0, 200]	[0, 200]	[0, 200]
K_{IX}	–	–	[0, 200]	–	–	–
K_{IE}	–	–	[0, 200]	–	–	–
K_{EX}	–	–	–	[0, 200]	[0, 200]	[0, 200]
K_{EE}	–	–	–	[0, 200]	[0, 200]	[0, 200]

Fonte: Autora (2021).

Os limites definidos foram incorporados à configuração das ferramentas de otimização meta-heurística. De acordo com a metodologia proposta, a minimização da função objetivo

(Equação 44) usando Algoritmos Genéticos e PSO foi realizada uma vez para cada combinação de configuração, por modelo cinético selecionado (Monod, Teissier, Edwards, Hinshelwood, Aiba, Shoda e Nagatani e Vasconcelos), tanto para a operação em planta piloto quanto industrial.

No caso da otimização por Algoritmo Genético, foram oito as combinações de configuração testadas para cada modelo, apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10 – Configurações usadas para implementar o Algoritmo Genético

Configuração do Algoritmo Genético	Cruzamento	Probabilidade de cruzamento (p_c)	Probabilidade de mutação (p_m)
01	<i>cxBlend</i>	0.4	0.05
02	<i>cxBlend</i>	0.4	0.2
03	<i>cxBlend</i>	0.6	0.05
04	<i>cxBlend</i>	0.6	0.2
05	<i>cxTwoPoint</i>	0.4	0.05
06	<i>cxTwoPoint</i>	0.4	0.2
07	<i>cxTwoPoint</i>	0.6	0.05
08	<i>cxTwoPoint</i>	0.6	0.2

Fonte: Autora (2021).

Para todas as configurações da Tabela 10 foi adotado o limite de 100 gerações criadas ao longo da execução do algoritmo. Os valores mínimos da função objetivo alcançados por cada configuração do Algoritmo Genético, para cada modelo cinético, na obtenção dos parâmetros relacionados à fermentação realizada em planta piloto estão dispostos na Tabela 11, enquanto aqueles relacionados à operação em planta industrial são mostrados na Tabela 12.

Tabela 11 – Valor final da função objetivo (resíduo) por modelo cinético – planta piloto

Configuração do Algoritmo Genético	Monod	Teissier	Edwards	Hinshelwood	Aiba, Shoda e Nagatani	Vasconcelos
01	44557.24	50037.58	45475.39	610842.25	608042.16	31464.67
02	48902.57	48976.04	45435.46	610961.58	43341.92	33757.51
03	43280.77	44081.80	45510.39	611475.53	606968.51	34707.45
04	49383.19	49070.12	45261.77	610740.59	589606.64	36749.50

Configuração do Algoritmo Genético	Monod	Teissier	Edwards	Hinshelwood	Aiba, Shoda e Nagatani	Vasconcelos
05	45036.54	51064.99	45559.26	611856.96	606463.96	33866.29
06	48851.19	48785.22	45619.35	608966.34	607082.65	33315.41
07	49089.50	47948.35	46107.24	611245.04	605244.72	34222.60
08	49833.17	48579.61	45019.65	610826.48	35877.90	35970.10
Menor erro obtido	43280.77	44081.80	45019.65	608966.34	35877.90	31464.67
Erro médio	47366.77	48567.96	45498.56	610864.35	462828.56	34256.69

Fonte: Autora (2021).

Tabela 12 – Valor final da função objetivo (resíduo) por modelo cinético – planta industrial

Configuração do Algoritmo Genético	Monod	Teissier	Edwards	Hinshelwood	Aiba, Shoda e Nagatani	Vasconcelos
01	40242.88	37782.83	49595.90	84145.60	18635.90	28791.98
02	40242.88	37782.83	49595.90	28496.14	16859.67	28799.73
03	40242.88	37782.83	49595.89	31012.29	17237.15	28831.15
04	40242.88	37782.83	49596.40	73203.89	17252.37	28806.55
05	40244.33	37800.68	49598.45	31871.18	18453.87	28841.91
06	40242.88	37783.02	49601.02	32410.27	18391.46	28831.71
07	40243.15	37809.30	49596.09	67518.07	19489.19	28850.89
08	40242.91	37782.99	49596.52	137236.68	17757.62	28830.75
Menor erro obtido	40242.88	37782.83	49595.89	28496.14	16859.67	28791.98
Erro médio	40243.10	37788.41	49597.02	60736.77	18009.65	28823.08

Fonte: Autora (2021).

Os valores residuais obtidos através da minimização da função objetivo – representando o resíduo entre pontos experimentais e calculados – podem, num primeiro momento, causar estranheza, em virtude de sua ordem de grandeza. No entanto, tais resultados são compatíveis com a natureza dos dados e a forma como os resíduos são calculados: as concentrações

envolvidas são da ordem de dezenas e os resíduos são calculados a partir da soma do quadrado da diferença entre valor experimental e calculado, para todos os pontos experimentais medidos nos ensaios em planta piloto e na operação em planta industrial.

Quando a Otimização por Enxame de Partículas foi utilizada para minimizar a mesma função objetivo, em busca do menor resíduo entre pontos experimentais e calculados, quatro combinações de configuração – apresentadas na Tabela 13 – foram avaliadas por modelo.

Tabela 13 – Configurações usadas para implementar a Otimização por Enxame de Partículas

Configuração do PSO	Parâmetro cognitivo (c_1)	Parâmetro social (c_2)	Fator de inércia (w)
01	2.0	2.0	w inicial: 0.9, redução exponencial
02	1.0	2.0	w inicial: 0.9, redução exponencial
03	2.0	2.0	w inicial: 0.9, redução linear
04	1.0	2.0	w inicial: 0.9, redução linear

Fonte: Autora (2021).

Assim como na otimização empregando Algoritmo Genético, na configuração do PSO foi adotado o limite de 100 iterações ao longo da execução do algoritmo. Os valores mínimos obtidos através de cada configuração do PSO, para cada modelo, na obtenção dos parâmetros relacionados à fermentação em planta piloto estão presentes na Tabela 14, enquanto na Tabela 15 estão os relacionados à operação em planta industrial.

Tabela 14 – Valor final da função objetivo (resíduo) por modelo cinético – planta piloto

Configuração do Algoritmo Genético	Monod	Teissier	Edwards	Hinshelwood	Aiba, Shoda e Nagatani	Vasconcelos
01	50511.57	51409.01	45568.68	613449.16	40024.28	35281.60
02	49905.79	51289.88	46821.53	610990.16	38375.05	34152.20
03	50052.44	50944.10	46017.17	620023.52	36845.61	39311.69
04	50276.62	50831.57	45570.75	615131.40	41807.86	37280.21
Menor erro obtido	49905.79	50831.57	45568.68	610990.16	36845.61	34152.20
Erro médio	50186.60	51118.64	45994.53	614898.56	39263.20	36506.42

Fonte: Autora (2021).

Tabela 15 – Valor final da função objetivo (resíduo) por modelo cinético – planta industrial

Configuração do Algoritmo Genético	Aiba, Shoda e Vasconcelos Nagatani					
	Monod	Teissier	Edwards	Hinshelwood	Shoda e Nagatani	Vasconcelos
01	40264.54	37888.25	50955.67	146679.11	40504.12	28305.69
02	40259.43	37822.75	50586.54	147797.14	47252.23	28979.59
03	40316.90	38129.12	52300.06	142526.50	48692.01	29596.56
04	40342.40	37804.80	51622.80	146496.76	39374.17	29106.45
Menor erro obtido	40259.43	37804.80	50586.54	142526.50	39374.17	28305.69
Erro médio	40295.82	37911.23	51366.27	145874.88	43955.63	28997.07

Fonte: Autora (2021).

A partir da análise dos resultados, verificou-se que o modelo proposto por Aiba, Shoda e Nagatani se mostrou o mais adequado para representar a cinética da fermentação em batelada alimentada operada em planta industrial, enquanto o proposto por Vasconcelos se revelou o mais apropriado para descrever a fermentação alcoólica conduzida em planta piloto, uma vez que apresentaram os menores resíduos. A sugestão de que esses modelos são capazes de representar a cinética das fermentações realizadas está de acordo com as características do processo, visto que maiores concentrações de etanol no meio reacional têm efeito inibitório sobre a fermentação.

Os valores estimados para os parâmetros cinéticos através da otimização meta-heurística, os quais fornecem os menores resíduos em relação aos dados experimentais utilizados são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16 – Valores estimados dos parâmetros cinéticos

Modelo	Parâmetro					
	μ_{max}	v_{max}	K_{SX}	K_{SE}	K_{EX}	K_{EE}
Cinética de Vasconcelos (planta piloto)	0,0082	1,0163	198,4224	6,3713	134,7209	86,8605
Cinética de Aiba, Shoda e Nagatani (planta industrial)	8,0482	2,9499	168,2761	43,5830	0,1954	0,0225

Fonte: Autora (2021).

A fim de avaliar quão bem os dois modelos foram capazes de descrever os ensaios realizados nas plantas piloto e industrial, utilizou-se como métrica o coeficiente de

determinação (R^2), cuja fórmula matemática é descrita pela Equação 45, na qual \mathbf{y} e $\hat{\mathbf{y}}$ são vetores que correspondem, respectivamente, a uma variável experimental qualquer e seu valor calculado; n é o número de pontos experimentais (igual ao tamanho desses vetores) e \bar{y} equivale à média dos valores obtidos experimentalmente.

$$R^2(\mathbf{y}, \hat{\mathbf{y}}) = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (45)$$

Portanto, foram calculados os valores de R^2 para avaliar a predição das concentrações de células (X), substrato (S) e etanol (E) de cada um dos ensaios, através dos modelos matemáticos incorporando as cinéticas de Vasconcelos e Aiba, Shoda e Nagatani.

Para a predição da fermentação em planta piloto, partindo do modelo que utiliza a cinética proposta por Vasconcelos, dois ensaios tiveram predições inferiores, cujos R^2 médios foram menores que 0.7, como pode ser acompanhado pelos dados presentes na Tabela 17. Observou-se também que a predição da concentração de substrato ao longo do tempo foi a que apresentou o pior desempenho, embora ainda satisfatório para a maioria dos ensaios (apenas cinco tiveram o valor de R^2 menor que 0.7).

Tabela 17 – Coeficiente de determinação das concentrações de células, substrato e etanol por ensaio realizado em planta piloto

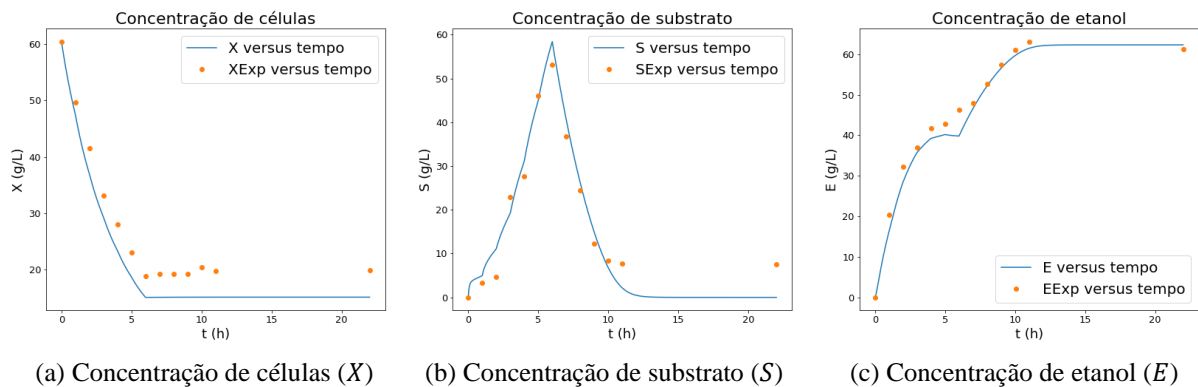
Ensaio	$R^2(X, \hat{X})$	$R^2(S, \hat{S})$	$R^2(E, \hat{E})$	R^2 médio
1	0.8032	-1.0042	0.7828	0.1939
2	0.7467	0.7372	0.8844	0.7894
3	0.8566	0.9569	0.9017	0.9050
4	0.9257	0.8981	0.8556	0.8931
5	0.8640	0.8401	0.9274	0.8771
6	0.7109	-0.0103	0.9848	0.5618
7	0.9026	0.9397	0.9754	0.9393
8	0.8911	0.9310	0.9875	0.9365
9	0.8824	0.7191	0.9371	0.8462
10	0.8904	0.9282	0.9963	0.9383
11	0.8852	0.9384	0.9596	0.9277
12	0.8349	0.7909	0.9778	0.8679
13	0.8533	0.8488	0.9339	0.8787
14	0.9578	0.9279	0.9817	0.9558
15	0.9565	0.9087	0.9243	0.9298
16	0.7472	0.8028	0.9550	0.8350
17	0.8714	0.4797	0.9837	0.7783
18	0.8791	0.6302	0.9735	0.8276
19	0.8630	0.8712	0.9277	0.8873
20	0.9322	0.8702	0.9078	0.9034

Ensaio	$R^2(X, \hat{X})$	$R^2(S, \hat{S})$	$R^2(E, \hat{E})$	R^2 médio
21	0.9472	0.8616	0.9299	0.9129
22	0.8285	0.9193	0.9237	0.8905
23	0.9390	0.7120	0.8418	0.8309
24	0.9628	0.4806	0.7095	0.7176
$R^2(y, \hat{y})$ médio	0.8722	0.7074	0.9235	—

Fonte: Autora (2021).

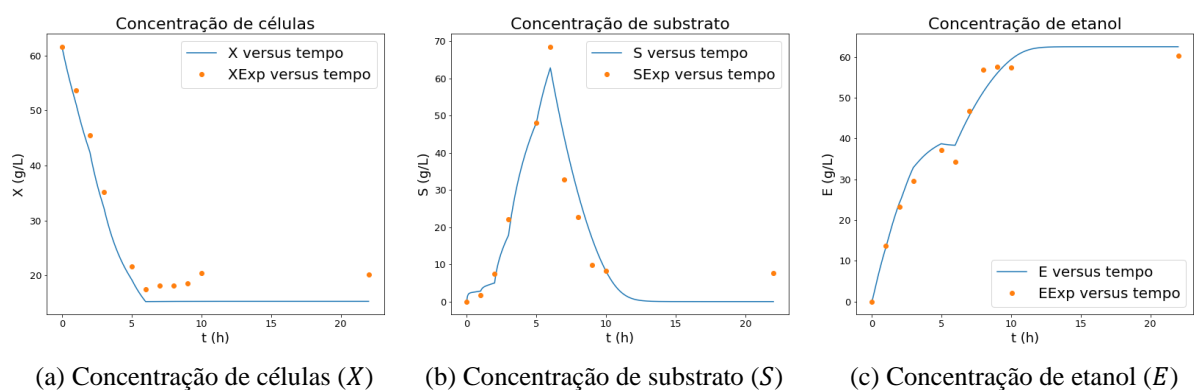
Os gráficos apresentados nas Figuras 20 e 21 mostram os pontos experimentais dos ensaios 7 e 14, em comparação às curvas previstas pelo modelo matemático empregando a cinética de Vasconcelos.

Figura 20 – Ensaio 7 (planta piloto): dados experimentais *versus* calculados



Fonte: Autora (2021).

Figura 21 – Ensaio 14 (planta piloto): dados experimentais *versus* calculados



Fonte: Autora (2021).

Os coeficientes de determinação calculados a partir das previsões dos ensaios conduzidos em planta industrial, mostraram uma capacidade de previsão inferior à obtida pelo modelo de Vasconcelos para a planta piloto, embora ainda satisfatória. Em relação aos valores médios de R^2 , dos vinte ensaios avaliados, um ensaio obteve R^2 médio menor que 0.5, enquanto

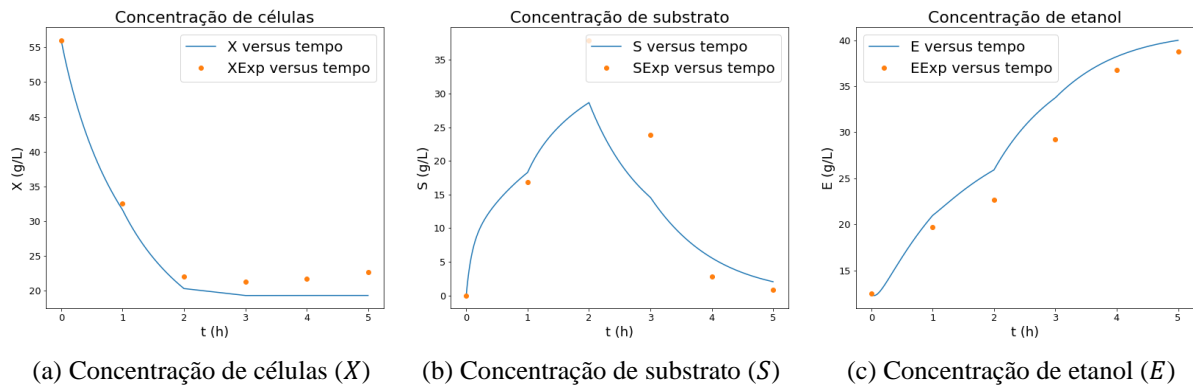
sete tiveram seus valores entre 0.5 e 0.7 e os doze restantes, acima de 0.7, conforme o exposto na Tabela 18. Assim como no modelo matemático da fermentação em planta piloto, observou-se que a predição da concentração de substrato ao longo do tempo obteve o pior desempenho. O menor controle sobre o ambiente e as condições de condução do experimento, em comparação às fermentações realizadas em menor escala, assim como o menor número de amostras colhidas (influenciando no desempenho do processo de estimativa de parâmetros cinéticos), podem ser fatores contribuintes para a menor qualidade na predição das concentrações celulares, de substrato e etanol da fermentação operada em escala industrial.

Tabela 18 – Coeficiente de determinação das concentrações de células, substrato e etanol por ensaio realizado em planta industrial

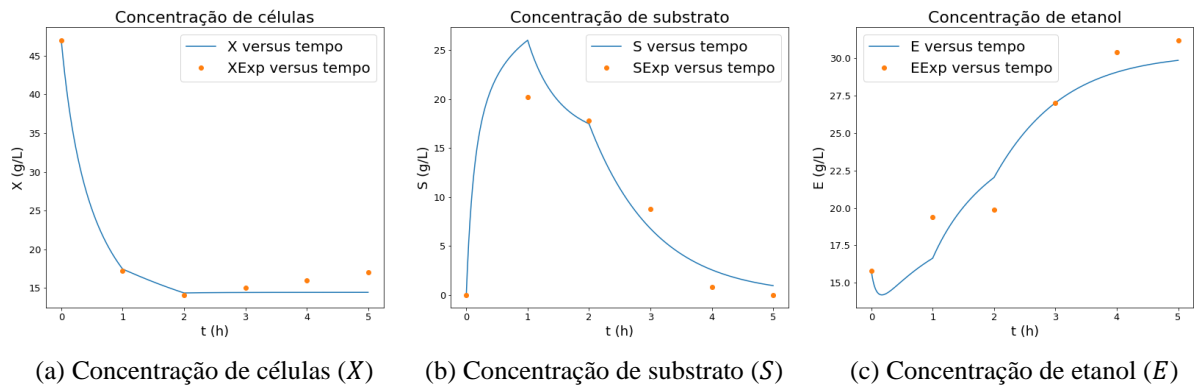
Ensaio	$R^2(X, \hat{X})$	$R^2(S, \hat{S})$	$R^2(E, \hat{E})$	R^2 médio
1	0.9354	0.6462	0.8249	0.8022
2	0.9002	0.6851	0.9004	0.8286
3	0.9740	0.8432	0.9308	0.9160
4	0.2061	0.6866	0.9190	0.6039
5	0.9163	0.7926	0.9209	0.8766
6	0.7691	0.6979	0.5261	0.6644
7	0.9911	0.1159	0.8363	0.6478
8	0.9317	0.3131	0.8203	0.6884
9	0.9619	0.2088	0.8511	0.6739
10	0.7609	0.6537	0.3445	0.5864
11	-0.4856	0.9016	0.0573	0.1578
12	0.2851	0.8627	0.6499	0.5992
13	0.8430	0.9089	0.9630	0.9050
14	0.9189	0.3952	0.9087	0.7409
15	0.9255	0.8469	0.8648	0.8791
16	0.7851	0.6122	0.9219	0.7731
17	0.9883	0.9009	0.9239	0.9377
18	0.9383	0.7567	0.7949	0.8299
19	0.9349	0.5954	0.9526	0.8276
20	0.7425	0.7961	0.6064	0.7150
$R^2(y, \hat{y})$ médio	0.7611	0.6610	0.7759	–

Fonte: Autora (2021).

Os gráficos das Figuras 22 e 23 apresentam os pontos experimentais das fermentações realizadas nos ensaios dos ensaios 3 e 17, em comparação às curvas preditas pelo modelo matemático empregando a cinética de Aiba, Shoda e Nagatani.

Figura 22 – Ensaio 3 (planta industrial): dados experimentais *versus* calculados

Fonte: Autora (2021).

Figura 23 – Ensaio 17 (planta industrial): dados experimentais *versus* calculados

Fonte: Autora (2021).

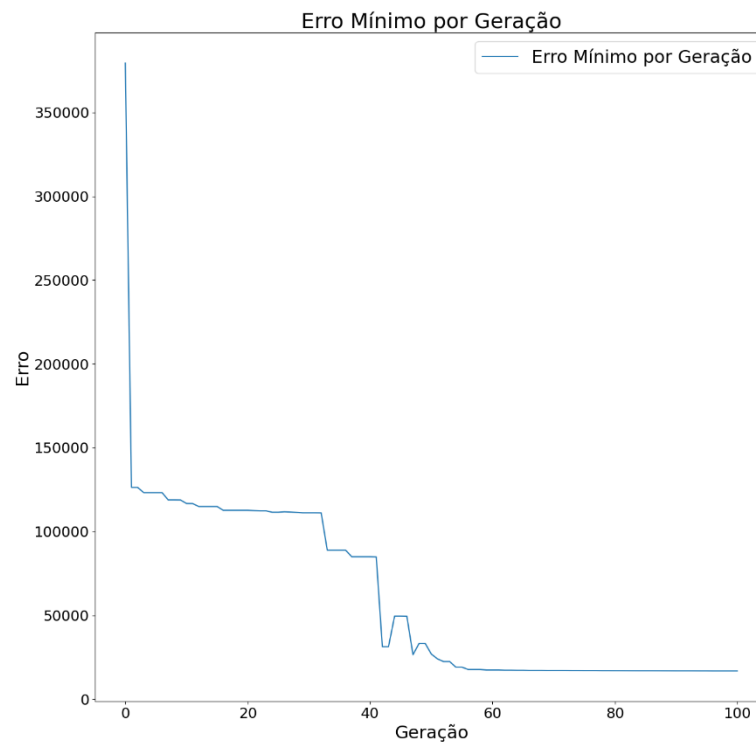
5.2 Considerações Sobre as Ferramentas de Otimização Meta-Heurística

Avaliando os resultados obtidos na etapa de estimativa dos parâmetros cinéticos, desta vez em relação ao desempenho das ferramentas de otimização meta-heurística utilizadas – Algoritmo Genético e PSO –, observou-se que, de modo geral, as otimizações realizadas através de Algoritmos Genéticos apresentaram performance superior quando comparadas as que empregaram PSO na minimização da função objetivo.

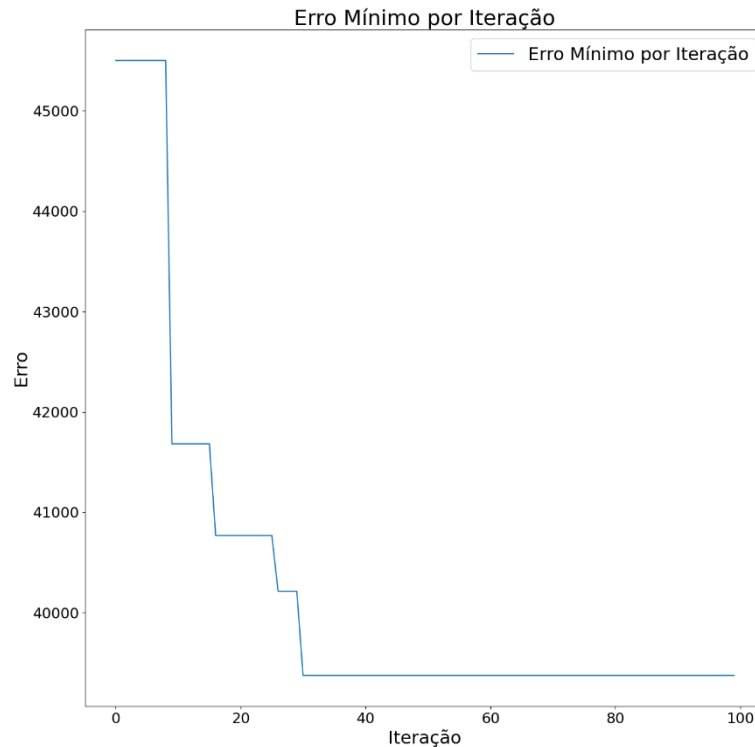
Ao analisar as características dos dois métodos de otimização e o problema otimizado, a respeito da diferença no desempenho entre os Algoritmos Genéticos e PSO, concluiu-se que, dada a dimensão do espaço de busca e configurando os mesmos tamanhos das populações iniciais e número máximo de iterações, as chances de obter resultados satisfatórios utilizando Algoritmos Genéticos são maiores que com PSO, em virtude da menor dependência dos valores iniciais da população e os mecanismos de cruzamento e mutação, que conferem maior diversidade aos indivíduos. Em contrapartida, no caso do PSO, observou-se grande influência dos valores iniciais das partículas sobre o resultado obtido.

Através das Figuras 24 e 25, que mostram o valor do erro ao longo das otimizações realizadas por Algoritmo Genético e PSO para determinação dos parâmetros cinéticos do modelo de Aiba, Shoda e Nagatani (para dados de fermentação em planta industrial), é possível notar o quão diferente da população inicial é o resultado alcançado através do Algoritmo Genético – o melhor cromossomo da primeira geração apresenta valor da função objetivo mais de vinte vezes maior que o alcançado ao final da otimização, sugerindo que as operações de *crossover* e mutação tiveram papel importante no resultado atingido. Enquanto isso, percebe-se que na otimização por PSO a melhor posição global permanece inalterada durante algumas iterações e seu valor pouco reduz até o final da execução da otimização.

Figura 24 – Valor mínimo da função objetivo por geração na otimização por Algoritmo Genético



Fonte: Autora (2021).

Figura 25 – Valor mínimo da função objetivo por geração na otimização por Enxame de Partículas

Fonte: Autora (2021).

Em relação ao tempo de execução dos códigos que implementaram as otimizações por Algoritmo Genético e PSO, as médias de duração das otimizações por Enxame de Partículas foram maiores que aquelas utilizando Algoritmo Genético, como mostrado na Tabela 19, em virtude do mecanismo de seleção para formação de novas gerações, característico do Algoritmo Genético, que dispensa a necessidade de avaliação de populações inteiras a cada geração, diferente do que acontece na Otimização por Enxame de Partículas.

Tabela 19 – Tempo médio, em horas, de duração do processo de otimização

Modelo cinético	Tempo médio (h) de execução por otimização			
	Planta piloto		Planta industrial	
	Algoritmo Genético	PSO	Algoritmo Genético	PSO
Monod	13.6	20.7	2.8	4.5
Teissier	13.6	20.4	3.0	5.1
Edwards	13.2	19.9	3.3	5.6
Hinshelwood	14.0	21.1	2.7	4.9
Aiba, Shoda e Nagatani	13.7	20.9	2.9	5.4
Vasconcelos	13.2	19.9	3.1	4.6

Fonte: Autora (2021).

5.3 Geração de Dados Para Construção dos Modelos Entrada-Saída

Definidos os modelos de Vasconcelos e de Aiba, Shoda e Nagatani como os que melhor representaram as cinéticas dos processos de fermentação em batelada alimentada em planta piloto e em escala industrial, respectivamente, a modelagem matemática resultante foi utilizada para simular novas fermentações, a fim de gerar dados de processo que permitissem a construção de modelos entrada-saída através de Redes Neurais Artificiais e Máquinas de Vetores de Suporte.

As simulações de processos fermentativos conduzidos em planta piloto foram realizadas a partir da combinação das condições apresentadas na Tabela 20, considerando perfil de alimentação constante e resultando na execução de 2016 simulações, as quais forneceram um total de 2018016 pontos experimentais sintéticos contendo as concentrações de células (X), substrato (S) e etanol (E). Esses dados foram gravados em arquivo .csv, em que cada linha recebeu os valores de X , S e E recém calculados e dos dois instantes de tempo imediatamente anteriores, representados por X_{-1} , S_{-1} e E_{-1} (referindo-se aos dados calculados para o instante anterior) e X_{-2} , S_{-2} e E_{-2} (correspondentes aos dados obtidos a dois instantes atrás).

Tabela 20 – Condições de operação adotadas para as simulações de fermentação em planta piloto

Condição de operação	Valores adotados
Volume inicial da dorna (L)	25% e 30% do volume total
Volume final da dorna (L)	145, 150, 155, 160
Tempo de alimentação (h)	4, 5, 6
Tempo total de fermentação (h)	8, 10, 12
Concentração inicial de células (g/L)	55, 58, 61, 64
Concentração de substrato na alimentação (g/L)	200, 204, 208, 210, 212, 216, 220

Fonte: Autora (2021).

Para representar processos fermentativos operados em planta industrial, as simulações foram feitas com base na combinação das condições presentes na Tabela 21, também adotando perfil de alimentação constante. No total, 9900 simulações de fermentação alcoólica foram executadas através do modelo matemático construído, resultando em 6939900 pontos experimentais sintéticos contendo as concentrações de células (X), substrato (S) e etanol (E) e organizados da mesma forma que os obtidos com o modelo matemático utilizado na descrição da planta piloto.

Tabela 21 – Condições de operação adotadas para as simulações de fermentação em planta industrial

Condição de operação	Valores adotados
Volume inicial da dorna (L)	25%, 30% e 35% do volume total
Volume final da dorna (L)	140000, 142500, 145000, 147500, 150000

Condição de operação	Valores adotados
Tempo de alimentação (h)	3, 4, 5, 6
Tempo total de fermentação (h)	6, 7, 8
Concentração inicial de células (g/L)	40, 45, 50, 55, 60
Concentração de substrato na alimentação (g/L)	100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200

Fonte: Autora (2021).

5.4 Modelagem com Máquinas de Aprendizagem

Para a construção dos modelos entrada-saída empregando as máquinas de aprendizagem Redes Neurais Artificiais e Máquinas de Vetores de Suporte, os dois grupos de dados gerados na etapa anterior foram divididos da seguinte forma: para os dados simulados de fermentação em planta piloto, aqueles cuja concentração inicial de substrato na alimentação correspondia a 200, 208, 212 ou 220 g/L foram utilizados como conjunto de treinamento, enquanto os demais foram destinados ao conjunto de validação final do modelo. Deste último grupo, foram selecionados dados referentes à cinco fermentações distintas, a fim de comparar suas curvas com as geradas pelos modelos entrada-saída usando RNA e SVM.

No caso dos dados simulados de fermentação em planta industrial, as bateladas alimentadas de concentração de substrato na alimentação equivalente a 100, 120, 140, 160, 180 ou 200 g/L formaram o grupo de treinamento para a construção das máquinas de aprendizagem usando RNA e SVM, enquanto as demais simulações se destinaram ao grupo de validação final. Assim como no cenário da modelagem de fermentação em planta piloto, cinco processos de fermentação foram selecionados para comparação entre a curva gerada pelo modelo fenomenológico e as obtidas por redes neurais e SVM. A Tabela 22 sintetiza as informações a respeito dos dados utilizados (onde cada ponto experimental equivale ao conjunto de dados contendo X_{-2} , S_{-2} e E_{-2} , X_{-1} , S_{-1} e E_{-1} e X , S e E), ao passo que a Tabela 23 traz detalhes sobre as fermentações selecionadas para comparação das curvas.

Tabela 22 – Distribuição dos dados obtidos por simulação para construção dos modelos por RNA e SVM

	Treinamento	Validação final
Modelagem, por RNA e SVM, de fermentação em planta piloto	1153152 pontos experimentais sintéticos	8599860 pontos experimentais sintéticos
Modelagem, por RNA e SVM, de fermentação em planta industrial	3785400 pontos experimentais sintéticos	3150895 pontos experimentais sintéticos

Fonte: Autora (2021).

Tabela 23 – Fermentações usadas na comparação das curvas obtidas por diferentes modelos

Modelagem, por RNA e SVM, de fermentação em planta piloto					
	Batelada alimentada				
	1	2	3	4	5
Volume inicial (L)	25%	30%	30%	25%	25%
Volume final (L)	155	155	150	150	145
Tempo de alimentação (h)	5	5	6	6	4
Tempo total de fermentação (h)	10	8	12	10	10
Concentração inicial de células (g/L)	55	55	64	64	61
Concentração de substrato na alimentação (g/L)	204	210	210	216	216
Modelagem, por RNA e SVM, de fermentação em planta industrial					
	Batelada alimentada				
	1	2	3	4	5
Volume inicial (L)	35%	25%	35%	25%	25%
Volume final (L)	145000	145000	142500	147500	145000
Tempo de alimentação (h)	6	3	5	4	6
Tempo total de fermentação (h)	7	6	8	7	8
Concentração inicial de células (g/L)	50	55	50	40	60
Concentração de substrato na alimentação (g/L)	110	130	150	170	190

Fonte: Autora (2021).

5.4.1 Modelagem por Redes Neurais Artificiais

Na fase de desenvolvimento dos modelos entrada-saída capazes de descrever os processos de fermentação operados em planta piloto e industrial, foram construídas seis Redes Neurais Artificiais, três delas treinadas para predição das concentrações de células, substrato e etanol durante o processo conduzido em planta piloto, sendo as demais responsáveis por obter os valores dessas mesmas variáveis para a fermentação em planta industrial. Como dados de entrada, foram consideradas as concentrações de tempos anteriores X_{-2} , S_{-2} , E_{-2} , X_{-1} , S_{-1} e E_{-1} , enquanto os dados de saída (aqueles que se deseja prever) corresponderam aos valores X , S e E que descrevem o instante de tempo atual.

Com o objetivo de evitar a ocorrência de *overfitting* durante criação dos modelos, foi empregada uma ferramenta de avaliação do desempenho alcançado durante o treinamento das máquinas de aprendizagem, configuradas a partir das 108 combinações de configurações apresentadas anteriormente na Tabela 7.

Como forma de reduzir a exigência computacional na etapa de avaliação de configurações das redes neurais, apenas um subgrupo de dados foi usado para treinamento, correspondente às simulações cujas concentrações de substrato na alimentação eram iguais a

200 g/L, no caso da operação em planta piloto, e 100 g/L, para a operação industrial. Os resultados obtidos para configuração das RNAs responsáveis pela modelagem da fermentação em planta piloto são apresentados, de forma resumida, na Tabela 24, enquanto os alcançados para as RNAs que descrevem a fermentação em planta industrial se encontram na Tabela 25.

Tabela 24 – Configurações das RNAs para predição de variáveis na fermentação em planta piloto

Parâmetro de configuração da RNA	Predição da concentração celular	Predição da concentração substrato	Predição da concentração etanol
Função de ativação	Identidade	ReLU	ReLU
<i>Alpha</i>	0.001	0.001	0.0001
Camadas ocultas	(10, 10, 10)	(10, 10)	(10)
<i>Solver</i>	<i>lbfgs</i>	<i>adam</i>	<i>adam</i>
Tempo médio de treinamento (s)	6.58	13.95	11.68
Coefficiente de determinação (R^2)	0.9999	0.9999	0.9999
Tempo médio mínimo de treinamento (s)^a	1.23	0.90	1.40
Tempo médio máximo de treinamento (s)^a	46.54	51.51	37.78
Coefficiente de determinação mínimo^a	0.0002	0.0002	0.0019
Coefficiente de determinação máximo^a	0.9999	0.9999	0.9999

^aDentre os resultados obtidos por todas as máquinas de aprendizagem geradas durante a avaliação

Fonte: Autora (2021).

Tabela 25 – Configurações das RNAs para predição de variáveis na fermentação em planta industrial

Parâmetro de configuração da RNA	Predição da concentração celular	Predição da concentração substrato	Predição da concentração etanol
Função de ativação	ReLU	ReLU	ReLU
<i>Alpha</i>	0.001	0.00001	0.0001
Camadas ocultas	(10, 10)	(10, 10)	(10)
<i>Solver</i>	<i>adam</i>	<i>adam</i>	<i>adam</i>
Tempo médio de treinamento (s)	29.91	22.39	21.45
Coefficiente de determinação (R^2)	0.9999	0.9998	0.9999
Tempo médio mínimo de treinamento (s)^a	1.75	1.87	2.13
Tempo médio máximo de treinamento (s)^a	78.30	65.79	66.60
Coefficiente de determinação mínimo^a	0.0067	0.0009	0.0019
Coefficiente de determinação máximo^a	0.9999	0.9998	0.9999

^aDentre os resultados obtidos por todas as máquinas de aprendizagem geradas durante a avaliação

Fonte: Autora (2021).

Definidas as configurações das redes neurais responsáveis pela modelagem entrada-saída das concentrações de células, substrato e etanol ao longo do tempo, para as duas formas de operação da fermentação, as redes neurais definitivas foram treinadas, desta vez com o conjunto completo dos dados destinados ao treinamento. Passada a fase de treinamento, o

conjunto de dados para validação final dos modelos foi apresentado às RNAs para avaliação da capacidade de predição de novas fermentações.

Os resultados obtidos na validação final dos modelos criados para predição das fermentações em planta piloto e industrial (Tabela 26) se mostraram satisfatórios, alcançando coeficientes de determinação superiores a 0.95 nos dois casos.

Tabela 26 – Qualidade da capacidade preditiva das redes neurais criadas, em termos de R^2

	Coefficiente de determinação (R^2) por variável predita		
	Concentração celular	Concentração de substrato	Concentração de etanol
Predição da fermentação em planta piloto	0.9984	0.9999	0.9999
Predição da fermentação em planta industrial	0.9999	0.9999	0.9999

Fonte: Autora (2021).

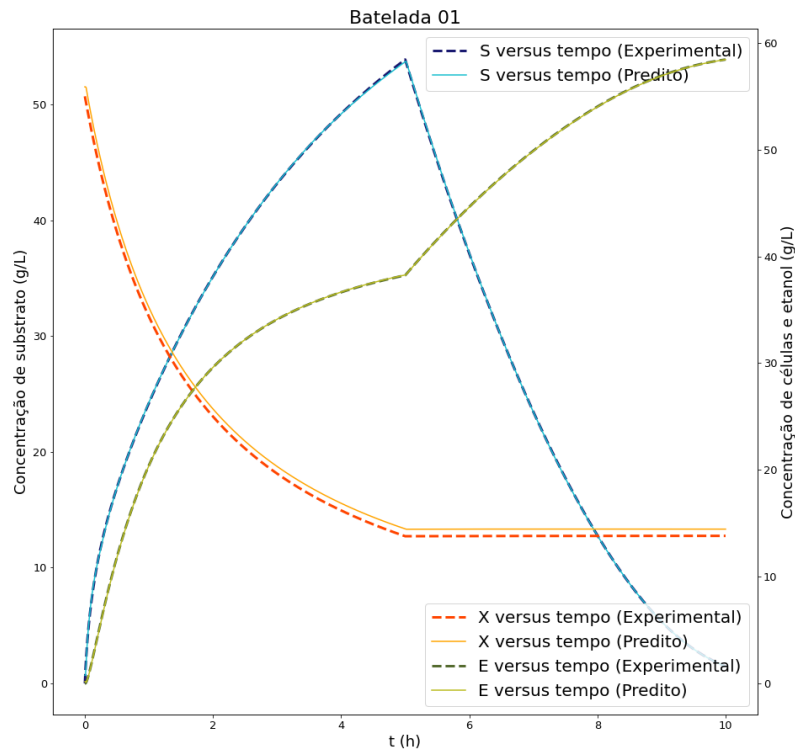
O desempenho em relação à capacidade dos modelos de prever as cinco fermentações em planta piloto previamente selecionadas também se mostrou superior. Os valores obtidos para o coeficiente de determinação (R^2) se encontram na Tabela 27. As curvas resultantes da predição das bateladas 1 e 3 são apresentadas nas Figuras 26 e 27.

Tabela 27 – Qualidade da capacidade preditiva para as fermentações em planta piloto selecionadas

	Coefficiente de determinação (R^2) por variável predita		
	Concentração celular	Concentração de substrato	Concentração de etanol
Batelada alimentada 1	0.9942	0.9999	0.9999
Batelada alimentada 2	0.9972	0.9999	0.9999
Batelada alimentada 3	0.9973	0.9999	0.9999
Batelada alimentada 4	0.9962	0.9999	0.9999
Batelada alimentada 5	0.9987	0.9999	0.9999

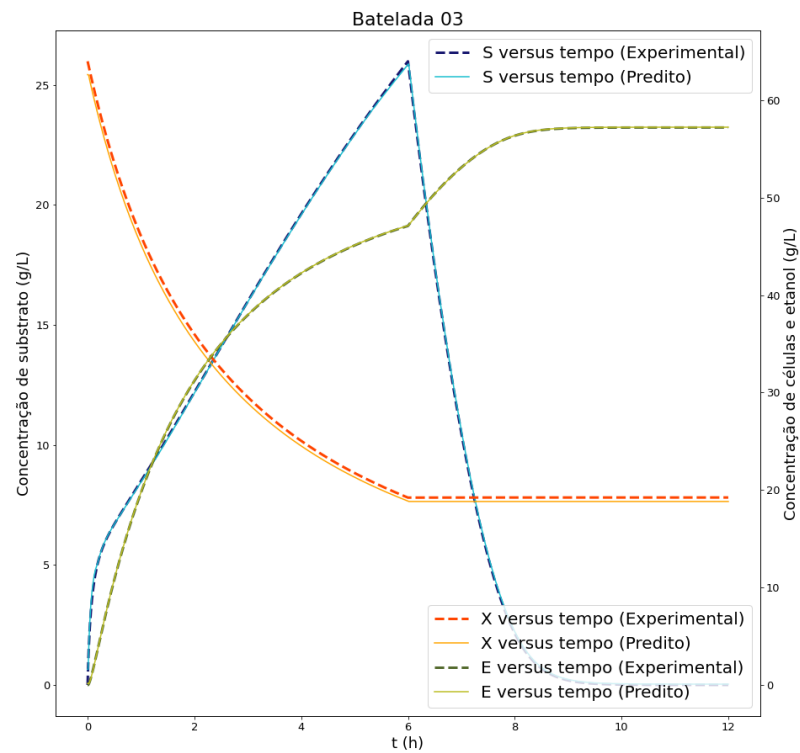
Fonte: Autora (2021).

Figura 26 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 1, em planta piloto



Fonte: Autora (2021).

Figura 27 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 3, em planta piloto



Fonte: Autora (2021).

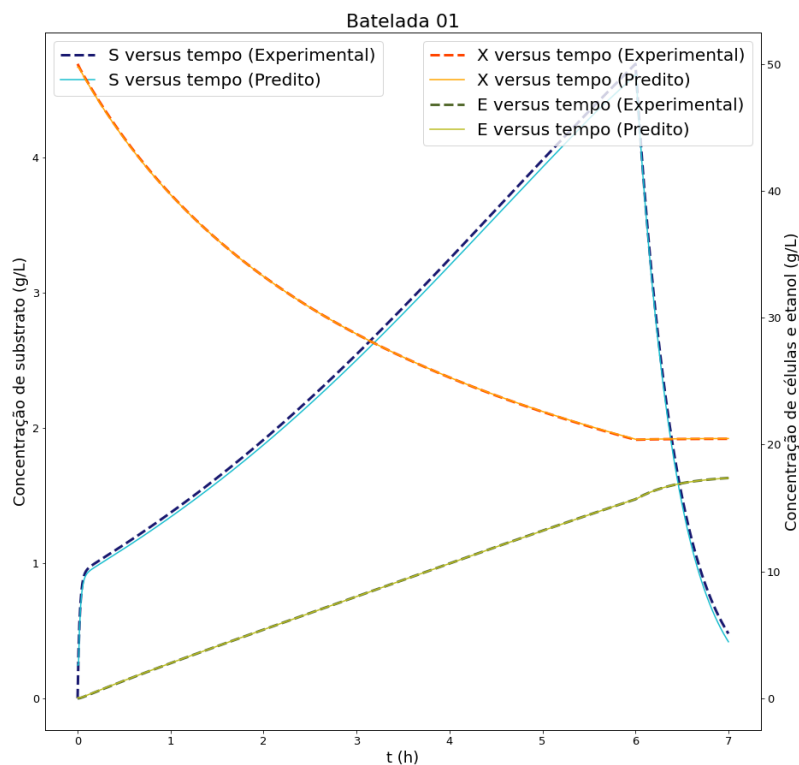
Em relação aos modelos responsáveis pela predição das cinco fermentações em escala industrial, mostraram-se tão satisfatórias quanto aos modelos que descrevem a planta piloto. Os valores para o coeficiente de determinação (R^2) estão dispostos na Tabela 28, enquanto as curvas resultantes da predição das bateladas 1 e 5 são apresentadas nas Figuras 28 e 29.

Tabela 28 – Qualidade da capacidade preditiva para as fermentações em planta industrial selecionadas

	Coeficiente de determinação (R^2) por variável predita		
	Concentração celular	Concentração de substrato	Concentração de etanol
Batelada alimentada 1	0.9999	0.9984	0.9999
Batelada alimentada 2	0.9999	0.9999	0.9999
Batelada alimentada 3	0.9999	0.9998	0.9999
Batelada alimentada 4	0.9999	0.9999	0.9999
Batelada alimentada 5	0.9999	0.9999	0.9999

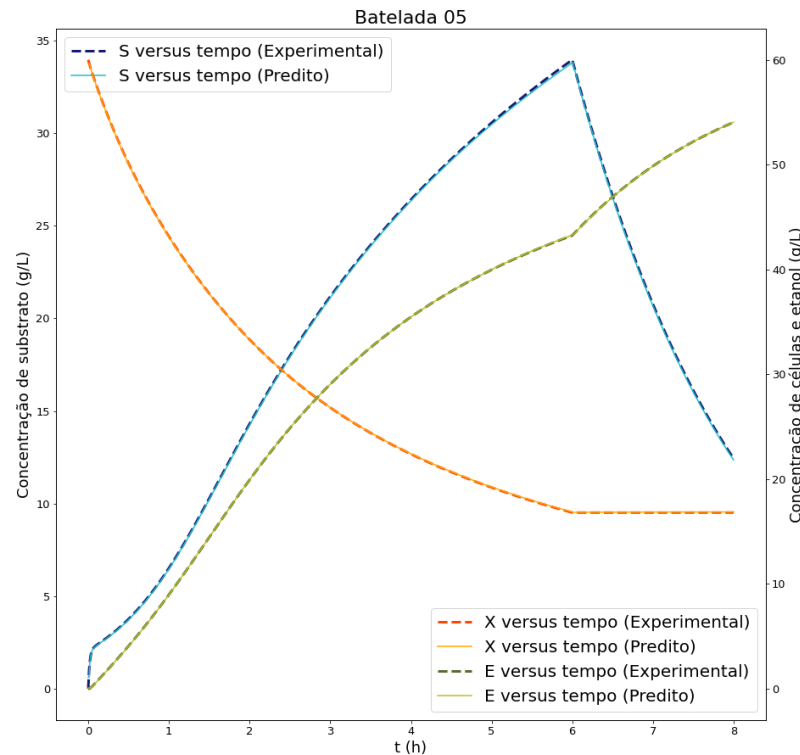
Fonte: Autora (2021).

Figura 28 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 1, em planta industrial



Fonte: Autora (2021).

Figura 29 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 5, em planta industrial



Fonte: Autora (2021).

5.4.2 Modelagem por Máquinas de Vetores de Suporte

Seguindo metodologia semelhante à adotada na criação dos modelos utilizando RNAs, seis Máquinas de Vetores de Suporte foram geradas para modelar a fermentação em planta piloto e industrial. Mais uma vez, como dados de entrada, foram consideradas as concentrações de tempos anteriores X_{-2} , S_{-2} , E_{-2} , X_{-1} , S_{-1} e E_{-1} , enquanto os dados de saída equivalem aos valores X , S e E do instante de tempo atual.

A mesma ferramenta de avaliação de desempenho de configuração foi empregada, analisando a qualidade das previsões feitas pelas 12 combinações de configurações presentes na Tabela 8 para os mesmos subgrupos mencionados anteriormente (dados de simulações com concentrações de substrato na alimentação iguais a 200 g/L, para a fermentação em planta piloto, e 100 g/L, para a operação industrial).

As configurações indicadas para criação das SVMs responsáveis por modelar a fermentação em planta piloto são apresentadas na Tabela 29, enquanto a Tabela 30 mostra as recomendadas para a construção das SVMs que descrevem a fermentação em planta industrial.

Tabela 29 – Configurações das SVMs para predição de variáveis na fermentação em planta piloto

Parâmetro de configuração da SVM	Predição da concentração celular	Predição da concentração substrato	Predição da concentração etanol
Função <i>kernel</i>	<i>rbf</i>	<i>rbf</i>	<i>rbf</i>
C	1.0	0.5	1.0
<i>Epsilon</i>	0.05	0.05	0.05
Tempo médio de treinamento (s)	3.24	7.21	1.83
Coefficiente de determinação (R^2)	0.9861	0.9854	0.9888
Tempo médio mínimo de treinamento (s)^a	0.66	1.09	0.34
Tempo médio máximo de treinamento (s)^a	65.63	80.35	80.21
Coefficiente de determinação mínimo^a	-346889	-249868	-254094
Coefficiente de determinação máximo^a	0.9861	0.9854	0.9888

^aDentre os resultados obtidos por todas as máquinas de aprendizagem geradas durante a avaliação

Fonte: Autora (2021).

Tabela 30 – Configurações das SVMs para predição de variáveis na fermentação em planta industrial

Parâmetro de configuração da SVM	Predição da concentração celular	Predição da concentração substrato	Predição da concentração etanol
Função <i>kernel</i>	<i>rbf</i>	<i>rbf</i>	<i>rbf</i>
C	1.0	1.5	1.0
<i>Epsilon</i>	0.05	0.05	0.05
Tempo médio de treinamento (s)	11.40	6.52	6.19
Coefficiente de determinação (R^2)	0.9808	0.9817	0.9891
Tempo médio mínimo de treinamento (s)^a	02.39	1.81	1.86
Tempo médio máximo de treinamento (s)^a	108.15	107.55	108.59
Coefficiente de determinação mínimo^a	-826046	-858524	-464396
Coefficiente de determinação máximo^a	0.9808	0.9817	0.9891

^aDentre os resultados obtidos por todas as máquinas de aprendizagem geradas durante a avaliação

Fonte: Autora (2021).

Adotando as configurações dispostas nas Tabelas 29 e 30, as Máquinas de Vetores de Suporte finais foram treinadas, utilizando o conjunto completo dos dados de treinamento. Feito isto, o conjunto para validação final foi apresentado às SVMs, visando avaliar a capacidade preditiva diante de novos dados. Os resultados obtidos ao processar as entradas dos conjuntos de validação da modelagem para fermentações em planta piloto e industrial, disponíveis na Tabela 31, mostraram a viabilidade do uso de SVMs para construção de modelos entrada-saída, alcançando coeficientes de determinação superiores a 0.95.

Tabela 31 – Qualidade da capacidade preditiva das Máquinas de Vetores de Suporte criadas, em termos de R^2

	Coefficiente de determinação (R^2) por variável predita		
	Concentração celular	Concentração de substrato	Concentração de etanol
Predição da fermentação em planta piloto	0.9876	0.9861	0.9924
Predição da fermentação em planta industrial	0.9880	0.9782	0.9918

Fonte: Autora (2021).

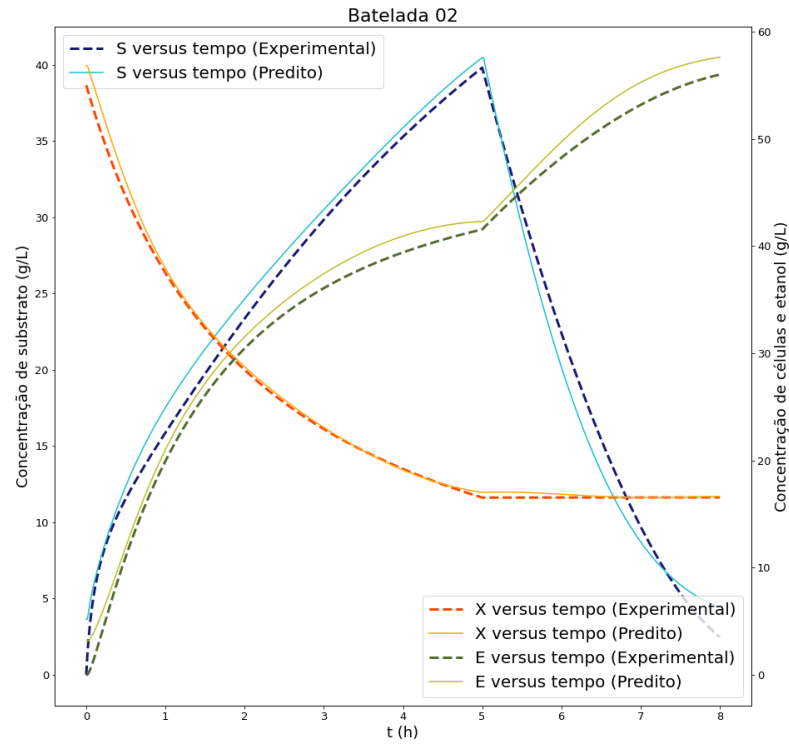
A qualidade da predição das curvas das cinco fermentações (operadas em planta piloto) selecionadas se mostrou satisfatória ao observar os valores dos coeficientes de determinação (R^2) obtidos – embora inferior a alcançada com as redes neurais –, disponíveis na Tabela 32. As curvas preditas para as bateladas 2 e 3 são apresentadas nas Figuras 30 e 31.

Tabela 32 – Qualidade da capacidade preditiva para as fermentações em planta piloto selecionadas

	Coefficiente de determinação (R^2) por variável predita		
	Concentração celular	Concentração de substrato	Concentração de etanol
Batelada alimentada 1	0.9619	0.9873	0.9957
Batelada alimentada 2	0.9963	0.9872	0.9887
Batelada alimentada 3	0.9769	0.9229	0.9918
Batelada alimentada 4	0.9980	0.9860	0.9808
Batelada alimentada 5	0.9920	0.9904	0.9939

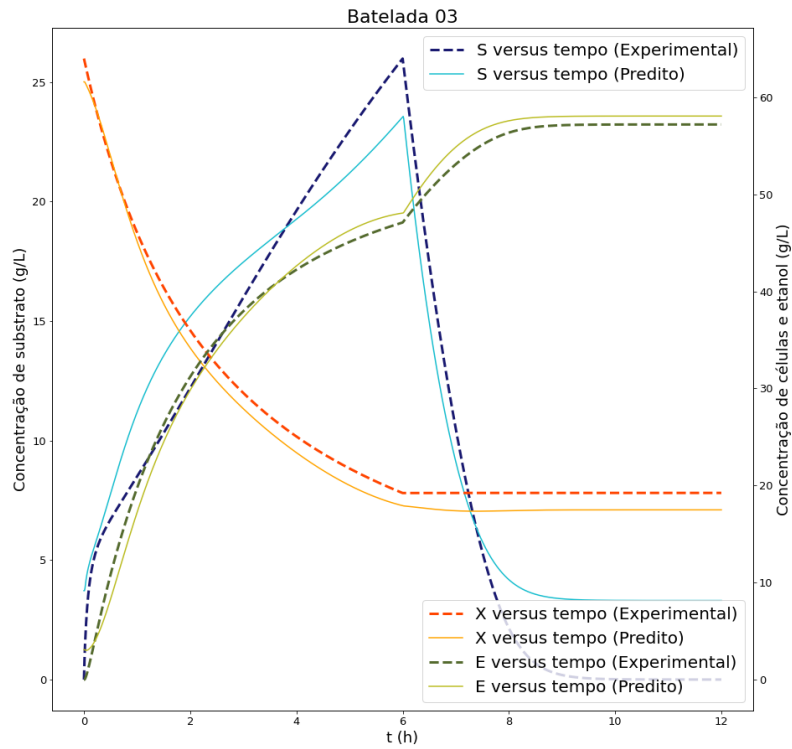
Fonte: Autora (2021).

Figura 30 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 2, em planta piloto



Fonte: Autora (2021).

Figura 31 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 3, em planta piloto



Fonte: Autora (2021).

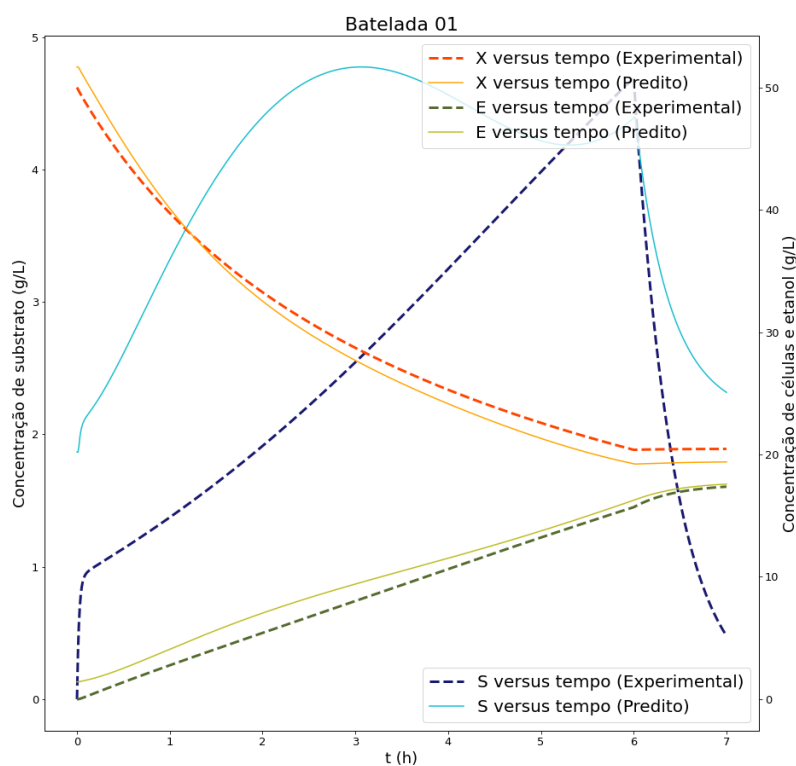
No caso da predição das cinco fermentações em escala industrial, as Máquinas de Vetores de Suporte seguiram mostrando bom desempenho e ainda inferior ao alcançado por meio das redes neurais (tendo como exceção a predição de substrato da batelada alimentada 1), como pode ser visto através dos valores para o coeficiente de determinação (R^2), dispostos na Tabela 33. Nas Figuras 32 e 33 estão representadas as concentrações de células, substrato e etanol ao longo do tempo para as bateladas 1 e 2.

Tabela 33 – Qualidade da capacidade preditiva para as fermentações em planta industrial selecionadas

	Coeficiente de determinação (R^2) por variável predita		
	Concentração celular	Concentração de substrato	Concentração de etanol
Batelada alimentada 1	0.9824	-0.9960	0.9563
Batelada alimentada 2	0.9962	0.9576	0.9990
Batelada alimentada 3	0.9827	0.8754	0.9958
Batelada alimentada 4	0.9545	0.9893	0.9865
Batelada alimentada 5	0.9952	0.9807	0.9878

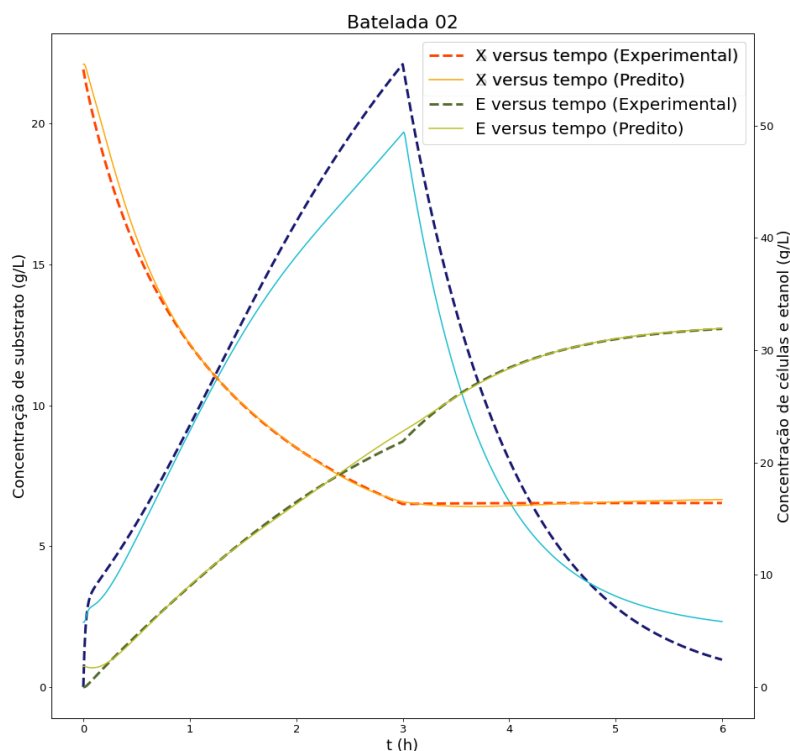
Fonte: Autora (2021).

Figura 32 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 1, em planta industrial



Fonte: Autora (2021).

Figura 33 – Curvas da fermentação correspondente à batelada alimentada 2, em planta industrial

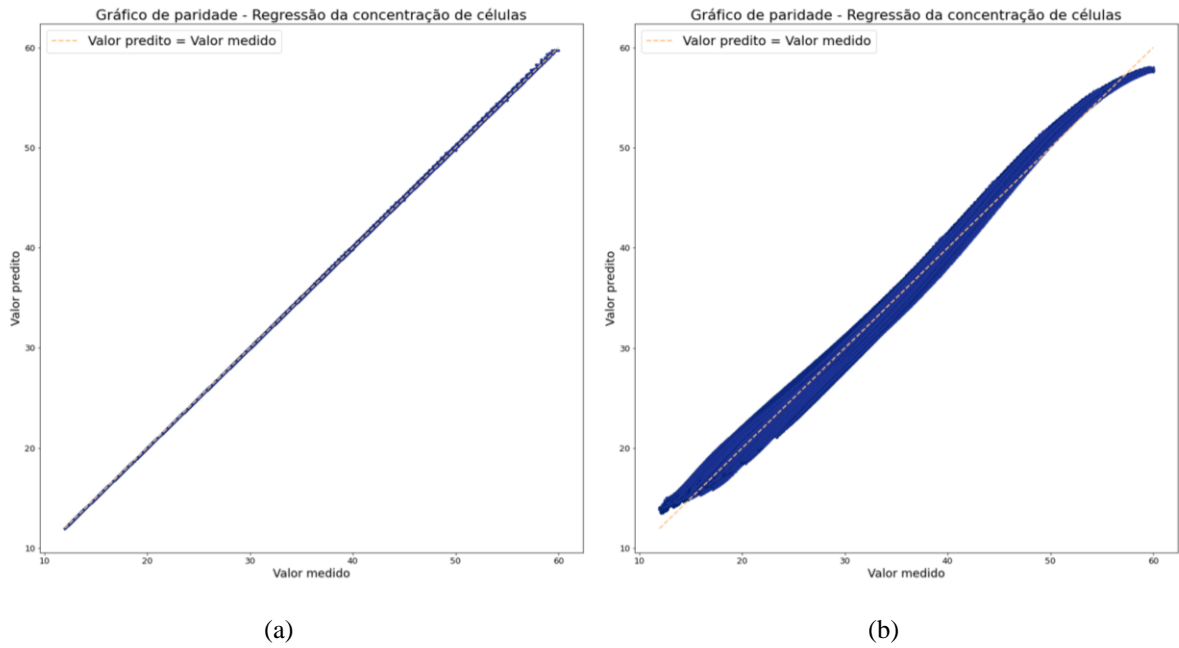


Fonte: Autora (2021).

Através dos resultados apresentados, especialmente aqueles que utilizam o coeficiente de determinação (R^2) como métrica de avaliação do desempenho dos modelos entrada-saída obtidos, pode-se concluir que o uso de máquinas de aprendizagem construídas usando Redes Neurais Artificiais e Máquinas de Vetores de Suporte apresentam performances satisfatórias.

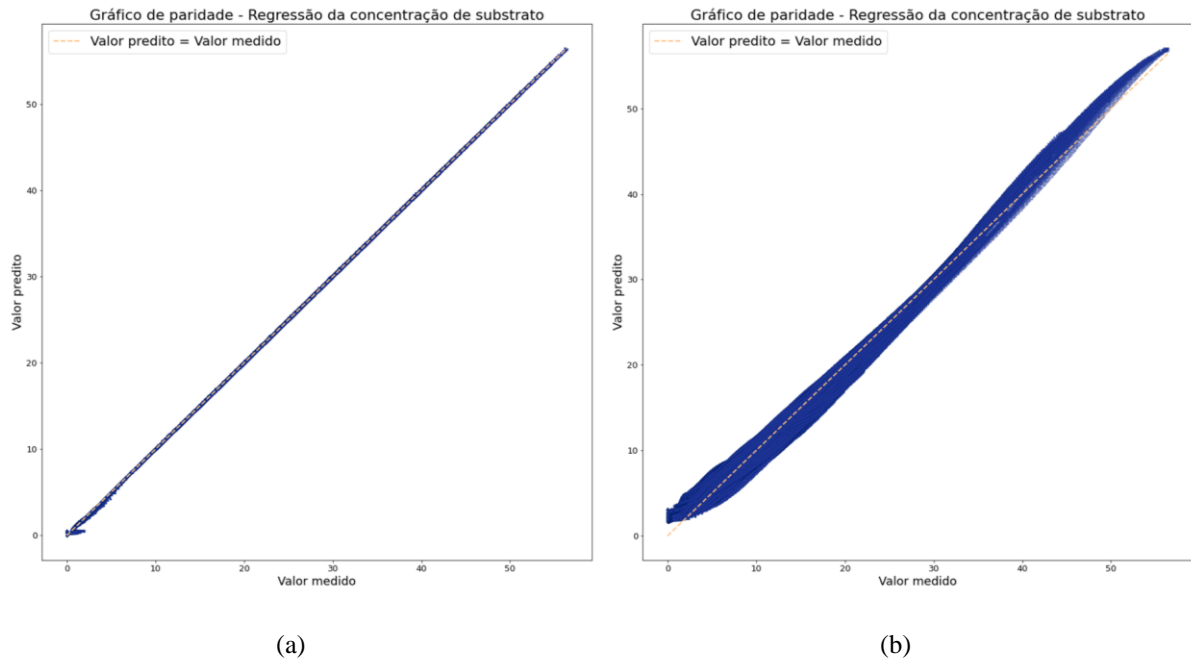
A superioridade observada dos modelos criados para predição das variáveis do processo de fermentação em batelada alimentada utilizando RNAs, frente aos gerados por SVM se devem, sobretudo, à maneira como as Máquinas de Vetores de Suporte operam, buscando por um hiperplano de separação que forneça bons resultados na etapa de treinamento. No entanto, ainda que o desempenho da predição por redes neurais tenha sido maior, as duas ferramentas provaram ser bem-sucedidas na aplicação à modelagem de bioprocessos. A discrepância entre suas performances pode ser observada através da comparação entre os gráficos de paridade gerados pelas RNAs e SVMs para descrever a predição do conjunto de validação final, em relação à concentração de células (Figura 34), substrato (Figura 35) e etanol (Figura 36).

Figura 34 – Gráfico de paridade para a predição da concentração celular em fermentação conduzida em planta industrial, utilizando RNA (a) e SVM (b)



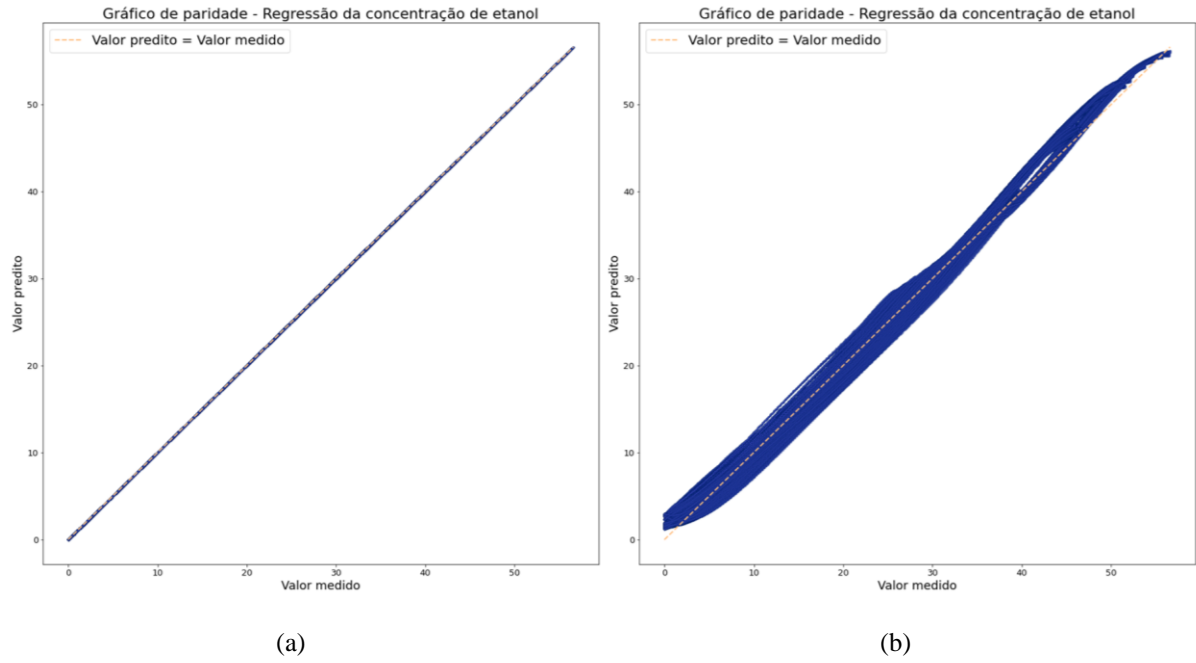
Fonte: Autora (2021).

Figura 35 – Gráfico de paridade para a predição da concentração de substrato em fermentação conduzida em planta industrial, utilizando RNA (a) e SVM (b)



Fonte: Autora (2021).

Figura 36 – Gráfico de paridade para a predição da concentração de etanol em fermentação conduzida em planta industrial, utilizando RNA (a) e SVM (b)



Fonte: Autora (2021).

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho se propôs a empregar ferramentas robustas de modelagem e otimização pertencentes à classe de sistemas inteligentes – e que fazem parte das tecnologias empregadas no desenvolvimento industrial, rumo à Indústria 4.0 –, na resolução de problemas da área de Engenharia Bioquímica, ramo da Engenharia Química no qual os processos biotecnológicos constituem objeto de interesse.

Nesse sentido, foram aplicados os métodos meta-heurísticos Algoritmo Genético e Otimização por Enxame de Partículas como estratégias de otimização, para a determinação do modelo cinético (e parâmetros associados) capaz de descrever, da forma mais precisa possível, o processo de fermentação em batelada alimentada, conduzido em planta piloto e em escala industrial com reciclo de células, o chamado processo de *Melle-Boinot*.

Os resultados que apresentaram melhores desempenhos nessa etapa foram obtidos através da otimização com Algoritmo Genético, indicando as cinéticas de Vasconcelos e Aiba, Shoda e Nagatani como as mais apropriadas para descrever a fermentação alcoólica por batelada alimentada, em planta piloto e industrial, respectivamente. Esses achados são coerentes com os reportados na literatura, em virtude de ambas as cinéticas representarem a inibição pelo produto que ocorre durante o processo fermentativo.

Além disso, observou-se performance superior do Algoritmo Genético sobre o PSO na resolução do problema proposto, em virtude da maior dependência da Otimização por Enxame de Partículas em relação à população inicial e a dimensão do espaço de busca envolvido. Dentre os fatores que poderiam levar o PSO a uma melhor atuação estão a incorporação das vizinhanças na configuração do algoritmo e aumento da população, aumentando a capacidade de exploração do espaço de busca. Entretanto, essas modificações também levariam a um esforço computacional maior do que o observado durante o desenvolvimento do trabalho. Ainda assim, o emprego da otimização meta-heurística se mostrou uma ferramenta valiosa, em virtude de sua atuação ser independente da não-linearidade característica da modelagem fenomenológica dos bioprocessos.

Ainda que os modelos matemáticos resultantes dessa etapa tenham sido razoáveis na capacidade de simular os processos de fermentação para os quais foram propostos, sabe-se que a complexidade em descrever os bioprocessos com maiores detalhes acaba limitando a eficiência do modelo fenomenológico na tarefa de prever o estado das variáveis de processo. Em virtude dessa dificuldade, Redes Neurais Artificiais e Máquinas de Vetores de Suporte foram utilizadas como ferramentas de modelagem, construídas para gerar modelos entrada-

saída capazes de descrever com qualidade as principais variáveis envolvidas na fermentação alcoólica.

Os resultados obtidos da aplicação desses dois tipos de máquinas de aprendizagem para a modelagem da fermentação foram satisfatórios, indicando, especialmente para o contexto das operações industriais, que essas tecnologias podem ser utilizadas como métodos de medição indiretos das variáveis de processo, gerados a partir de dados já coletados ao longo da operação, e ainda aplicáveis à sistemas de diagnóstico e detecção de falhas, conhecidos como *soft sensors*.

Sobre o uso da linguagem de programação Python no desenvolvimento de todo o trabalho descrito, pode-se dizer que se trata de um instrumento poderoso e útil na construção de soluções para problemas da Engenharia Química e computação científica em geral, com a vantagem de ser uma ferramenta gratuita e aberta, com comunidade ativa, possibilitando melhorias constantes e disseminação do conhecimento em programação.

Portanto, o trabalho realizado conseguiu alcançar todos os objetivos propostos, permitindo aprofundar o conhecimento das áreas de Engenharia Bioquímica, otimização, modelagem e simulação através de ferramentas robustas e típicas da Indústria 4.0, as quais raramente são discutidas durante a graduação, além de ter permitido o desenvolvimento de habilidades em programação que, cada vez mais, estão sendo exigidas aos novos engenheiros químicos.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, C. C. **Neural networks and deep learning: a textbook**. Springer, 2018.
- ANDRADE, R. R.; RIVERA, E. C.; ATALA, D. I. P.; MACIEL FILHO, R.; MAUGERI FILHO, F.; COSTA, A. C. Study of kinetic parameters in a mechanistic model for bioethanol production through a screening technique and optimization. **Bioprocess And Biosystems Engineering**, v. 32, n. 5, p. 673-680, Jan. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00449-008-0291-8>.
- AQUINO, P. L. M. **Inteligência computacional aplicada à modelagem e otimização de bioprocessos**. Tese (Doutorado em Engenharia Química). UFSCar, São Carlos, SP, 2016.
- BAILEY, J. E. Mathematical modeling and analysis in biochemical engineering: past accomplishments and future opportunities. **Biotechnology Progress**, v. 14, p. 8-20, Fev. 1998. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1021/bp9701269>.
- BANSAL, J. C.; SINGH, P. K.; SARASWAT, M.; VERMA, A.; JADON, S. S.; ABRAHAM, A. Inertia Weight strategies in Particle Swarm Optimization. **Third World Congress on Nature and Biologically Inspired Computing**, p. 633-640, Out. 2011. IEEE. <http://dx.doi.org/10.1109/nabic.2011.6089659>.
- BARROS, R. G. **Tecnologia das fermentações: fundamentos de bioprocessos**. São Carlos: Edufscar, 2017.
- BASSO, L. C.; BASSO, T. P.; BASSO, T. O. Aspectos fisiológicos e bioquímicos da fermentação etanólica nas destilarias brasileiras. In: ALTERTHUM, F. (org.). **Biotecnologia Industrial: fundamentos**. 2. ed. São Paulo: Blucher, 2020. Cap. 8. p. 243-279.
- BERK, R. A. **Statistical learning from a regression perspective**. 2. ed. Springer, 2016.
- BISHOP, C. M. **Pattern recognition and machine learning**. Springer, 2006.
- BLANCO, M.; PEINADO, A. C.; MAS, J. Monitoring alcoholic fermentation by joint use of soft and hard modelling methods. **Analytica Chimica Acta**, v. 556, n. 2, p. 364-373, Jan. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2005.09.066>.
- BORLIDO, D. J. A. **Indústria 4.0 - Aplicação a sistemas de manutenção**. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Mecânica, Faculdade de Engenharia, Universidade do Porto, Porto, 2017.
- BORZANI, W. Engenharia bioquímica: uma aplicação *sui generis* da engenharia química. In: SCHMIDELL, W. (org.). **Biotecnologia industrial: engenharia bioquímica**. 2. ed. São Paulo: Blucher, 2021. Cap. 1. p. 17-20.
- BRASIL. COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO. **Portal de Informações Agropecuárias**. 2021. Disponível em: <https://portaldeinformacoes.conab.gov.br/safra-serie-historica-cana-de-acucar.html>. Acesso em: 11 Ago. 2021.

CASTRO, L. N. **Fundamentals of natural computing**: basic concepts, algorithms, and applications. Chapman & Hall, 2007.

CHEN, F.; LI, H.; XU, Z.; HOU, S.; YANG, D. User-friendly optimization approach of fed-batch fermentation conditions for the production of iturin A using artificial neural networks and support vector machine. **Electronic Journal of Biotechnology**, v. 18, n. 4, p. 273-280, Jul. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejbt.2015.05.001>.

CHEN, L.; NGUANG, S. K.; CHEN, X. D.; LI, X. M. Modelling and optimization of fed-batch fermentation processes using dynamic neural networks and genetic algorithms. **Biochemical Engineering Journal**, v. 22, n. 1, p. 51-61, Dez. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bej.2004.07.012>.

CINELLI, B. A. **Produção de etanol a partir da fermentação simultânea à hidrólise do amido granular de resíduo agroindustrial**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química). UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, 2012.

COELHO, P. M. N. **Rumo à Indústria 4.0**. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia e Gestão Industrial, Departamento de Engenharia Mecânica, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA (org.). **A Indústria 4.0 e a pandemia**. Fsbpesquisa, 2020. Disponível em: https://static.portaldaindustria.com.br/portaldaindustria/noticias/media/filer_public/de/cc/decc6afa-ae64-4160-9b3c-87d7dcd4b3d6/a_industria_40_e_a_pandemia.pdf. Acesso em: 20 Ago. 2021.

CONVERTI, A.; ARNI, S.; SATO, S.; CARVALHO, J. C. M.; AQUARONE, E. Simplified modeling of fed-batch alcoholic fermentation of sugarcane blackstrap molasses. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 84, n. 1, p. 88-95, Ago. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/bit.10750>.

CRISTIANINI, N.; SHAWE-TAYLOR, J. **An Introduction to Support Vector Machines and Other Kernel-based Learning Methods**. Cambridge University Press, 2000.

DALENOGARE, L. S.; BENITEZ, G. B.; AYALA, N. F.; FRANK, A. G. The expected contribution of Industry 4.0 technologies for industrial performance. **International Journal of Production Economics**, v. 204, p. 383-394, Out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpe.2018.08.019>.

DARÉ, R. M. **Avaliação de coeficientes de rendimento e modelagem do processo fermentativo de produção de etanol**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química). UFSCar, São Carlos, SP, 2008.

DENN, M. M. **Chemical Engineering: An Introduction**. Nova Iorque: Cambridge University Press, 2012.

EFTAXIAS, A.; FONT, J.; FORTUNY, A.; FABREGAT, A.; STÜBER, F. Nonlinear kinetic parameter estimation using simulated annealing. **Computers & Chemical Engineering**, v.

26, n. 12, p. 1725-1733, Dez. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0098-1354\(02\)00156-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0098-1354(02)00156-4).

ENGELBRECHT, A. P. **Computational Intelligence: an introduction**. 2. ed. John Wiley & Sons, 2007.

ERDOGMUS, P. **Particle Swarm Optimization with Applications**. Intechopen, 2018.

ERTEL, W. **Introduction to Artificial Intelligence**. 2. ed. Springer, 2017.

FERRARI, F. C. S. **Fatores operacionais e cinética do processo fermentativo para otimização da produção de etanol em escala industrial**. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Agropecuária). UNESP, Jaboticabal, SP, 2013.

GANDOMI, A. H.; YANG, X.; TALATAHARI, S.; ALAVI, A. H. Metaheuristic algorithms in modeling and optimization. In: GANDOMI, A. H.; YANG, X.; TALATAHARI, S.; ALAVI, A. H. (ed.). **Metaheuristic Applications in Structures and Infrastructures**. Elsevier, 2013. Cap. 1. p. 1-24.

GONZÁLEZ-FIGUEREDO, C.; FLORES-ESTRELLA, R. A.; ROJAS-REJÓN, O. A. Fermentation: metabolism, kinetic models, and bioprocessing. In: SHIOMI, N. (ed.). **Current Topics in Biochemical Engineering**. Intechopen, 2019. Cap. 2, p. 17.

GOUVÊIA, V. L. R. **Modelagem dinâmica de bioprocessos por modelos híbridos**. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2000.

GUIDINI, C. Z. **Fermentação alcoólica em batelada alimentada empregando *Saccharomyces cerevisiae* de características floculantes**. Tese (Doutorado em Engenharia Química). Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, 2013.

HAYKIN, S. **Neural Networks: A Comprehensive Foundation**. 2. ed. Prentice Hall, 1999.

HUNT, J. **A Beginners Guide to Python 3 Programming**. Springer, 2019.

JANA, A. K. **Chemical process modelling and computer simulation**. 2. ed. Delhi: PHI Learning Private Limited, 2011.

KENNEDY, J.; EBERHART, R. Particle Swarm Optimization. **ICNN'95 - International Conference on Neural Networks**, v. 4, p. 1942-1948. Perth, 1995.

KOCHENDERFER, M. J.; WHEELER, T. A. **Algorithms for Optimization**. Cambridge: The MIT Press, 2019.

KOVÁROVÁ-KOVAR, K.; GEHLEN, S.; KUNZE, A.; KELLER, T.; VON DÄNIKEN, R.; KOLB, M.; VAN LOON, A. P. G. M. Application of model-predictive control based on artificial neural networks to optimize the fed-batch process for riboflavin production. **Journal of Biotechnology**, v. 79, n. 1, p. 39-52, Abr. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-1656\(00\)00211-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-1656(00)00211-x).

KUBAT, M. **An Introduction to Machine Learning**. 2. ed. Springer, 2017.

KUHN, M.; JOHNSON, K. **Applied Predictive Modeling**. Nova Iorque: Springer, 2013.

LASI, H.; FETTKE, P.; KEMPER, H.; FELD, T.; HOFFMANN, M. Industry 4.0. **Business & Information Systems Engineering**, v. 6, n. 4, p. 239-242, Jun. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12599-014-0334-4>.

LAURSEN, S. Ö.; WEBB, D.; RAMIREZ, W. F. Dynamic hybrid neural network model of an industrial fed-batch fermentation process to produce foreign protein. **Computers & Chemical Engineering**, v. 31, n. 3, p. 163-170, Jan. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compchemeng.2006.05.018>.

LELE, A. Industry 4.0. In: LELE, A. **Disruptive Technologies for the Militaries and Security**. Springer, 2019. p. 205-215. (Smart Innovation, Systems and Technologies).

LIMA, U. A. Produção de etanol com matérias-primas sacarinas. In: LIMA, U. A. (org.). **Biotecnologia Industrial: processos fermentativos e enzimáticos**. 2. ed. São Paulo: Blucher, 2019. Cap. 1. p. 19-70.

LORENA, A. C.; CARVALHO, A. C. P. L. F. Uma Introdução às Support Vector Machines. **Revista de Informática Teórica e Aplicada**, v. 14, n. 2, p. 43-67, 20 Dez. 2007. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. <http://dx.doi.org/10.22456/2175-2745.5690>.

LUYBEN, W. L. **Process modeling, simulation, and control for chemical engineers**. 2. ed. Singapura: McGraw-Hill, 1999.

MANTOVANELLI, I. C. C.; RIVERA, E. C.; COSTA, A. C.; MACIEL FILHO, R. Hybrid neural network model of an industrial ethanol fermentation process considering the effect of temperature. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 137-140, n. 1-12, p. 817-833, Abr. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12010-007-9100-0>.

MERKLE, D.; MIDDENDORF, M. Swarm Inteligence. In: BURKE, E. K.; KENDALL, G. (ed.). **Search Methodologies: introductory tutorials in optimization and decision support techniques**. 2. ed. Springer, 2014. Cap. 8.

MORAIS, E. R.; BONOMI, A. Modelagem matemática e simulação de bioprocessos. In: SCHMIDELL, Willibaldo (org.). **Biotecnologia Industrial: engenharia bioquímica**. 2. ed. São Paulo: Blucher, 2021. Cap. 8. p. 171-240.

NOCEDAL, J.; WRIGHT, S. J. **Numerical Optimization**. 2. ed. Springer, 2006.

OLIVEIRA, S. C.; OLIVEIRA, R. C.; TACIN, M. V.; GATTÁS, E. A. L. Kinetic Modeling and Optimization of a Batch Ethanol Fermentation Process. **Journal Of Bioprocessing & Biotechniques**, v. 6, n. 1, 2016. OMICS Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9821.1000266>.

PEREIRA, A.; SIMONETTO, E. O. Indústria 4.0: conceitos e perspectivas para o Brasil. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 16, n. 1, p. 1-9, j2018.

PEREIRA, R. D. **Fermentação alcoólica: Desenvolvimento de metodologia para o cálculo de eficiência e modelagem por redes neurais de unidade de fermentação industrial.** Dissertação (Mestrado em Engenharia Química). UFSCar, São Carlos, SP, 2019.

PEREIRA, R. D.; BADINO, A. C.; CRUZ, A. J. G. Assessing the Performance of Industrial Ethanol Fermentation Unit Using Neural Networks. **Computer Aided Chemical Engineering**, v. 43, p. 175-180, 2018. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-64235-6.50032-2>.

PEREIRA, R. D.; BADINO, A. C.; CRUZ, A. J. G. Framework Based on Artificial Intelligence to Increase Industrial Bioethanol Production. **Energy & Fuels**, v. 34, n. 4, p. 4670-4677, 23 Mar. 2020. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.energyfuels.0c00033>.

PONCE-ORTEGA, J. M.; HERNÁNDEZ-PÉREZ, L. G. Optimization of Process Flowsheets through Metaheuristic Techniques. Morelia: Springer, 2019.

RASMUSON, A.; ANDERSSON, B.; OLSSON, L.; ANDERSSON, R. **Mathematical modeling in chemical engineering.** Cambridge: Cambridge University Press, 2014.

REIS, M. S.; KENETT, R. Assessing the value of information of data-centric activities in the chemical processing industry 4.0. **Aiche Journal**, v. 64, n. 11, p. 3868-3881, 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/aic.16203>.

RIVERA, E. A. C.; YAMAKAWA, C. K.; GARCIA, M. H.; GERALDO, V. C.; ROSSELL, C. E. V.; MACIEL FILHO, R.; BONOMI, A. A procedure for estimation of fermentation kinetic parameters in fed-batch bioethanol production process with cell recycle. **Chemical Engineering Transactions**, v. 32, p. 1369-1374, Maio 2013. AIDIC: Italian Association of Chemical Engineering. <http://dx.doi.org/10.3303/cet1332229>.

ROS, S.; COLUSSO, G.; WESCHENFELDER, T. A.; TERRA, L. M.; CASTILHOS, F.; CORAZZA, M. L.; SCHWAAB, M. A comparison among stochastic optimization algorithms for parameter estimation of biochemical kinetic models. **Applied Soft Computing**, v. 13, n. 5, p. 2205-2214, Maio 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.asoc.2013.01.019>.

SALDARRIAGA-ARISTIZÁBAL, P. A.; PRIETO-ESCOBAR, N.; CHAPARRO-MUÑOZ, V. Heuristic Parameter Estimation for a Continuous Fermentation Bioprocess. **Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia**, n. 88, p. 26-39, Set. 2018. Universidad de Antioquia. <http://dx.doi.org/10.17533/udea.redin.n88a04>.

SALVATORI, T. **Modelagem caixa-preta de biorreatores em modo descontínuo utilizando modelos polinomiais do tipo NAR e NARMA.** Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Elétrica, UFRGS, Porto Alegre, 2016.

SANTOS, L. M. A. L.; COSTA, M. B.; KOTHE, J. V.; BENITEZ, G. B.; SCHAEFER, J. L.; BAIERLE, I. C.; NARA, E. O. B. Industry 4.0 collaborative networks for industrial performance. **Journal of Manufacturing Technology Management**, v. 32, n. 2, p. 245-265, Nov. 2020. Emerald. <http://dx.doi.org/10.1108/jmtm-04-2020-0156>.

SASTRY, K.; GOLDBERG, D. E.; KENDALL, G. Genetic Algorithms. In: BURKE, E. K.; KENDALL, G. (ed.). **Search Methodologies**: introductory tutorials in optimization and decision support techniques. 2. ed. Springer, 2014. Cap. 4.

SCHÜGERL, K.; BELLGARDT, K. H. (ed.). **Bioreaction engineering**: modeling and control. Hannover: Springer, 2000.

SCHWAAB, M.; BISCAIA JÚNIOR, E. C.; MONTEIRO, J. L.; PINTO, J. C. Nonlinear parameter estimation through particle swarm optimization. **Chemical Engineering Science**, v. 63, n. 6, p. 1542-1552, Mar. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ces.2007.11.024>.

SHI, Y.; EBERHART, R. A modified particle swarm optimizer. **IEEE International Conference on Evolutionary Computation Proceedings**, p. 69-73. Anchorage, 1998.

SKANSI, S. **Introduction to Deep Learning**: from logical calculus to artificial intelligence. Springer, 2018.

SMOLA, A. J.; SCHÖLKOPF, B. A tutorial on support vector regression. **Statistics And Computing**, v. 14, n. 3, p. 199-222, Ago. 2004. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1023/b:stco.0000035301.49549.88>.

SONEGO, J. L. S.; LEMOS, D. A.; PINTO, C. E. M.; CRUZ, A. J. G.; BADINO, A. C. Extractive Fed-Batch Ethanol Fermentation with CO₂ Stripping in a Bubble Column Bioreactor: experiment and modeling. **Energy & Fuels**, v. 30, n. 1, p. 748-757, Jan. 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.energyfuels.5b02320>.

TONSO, A.; BADINO JUNIOR, A. C.; SCHMIDELL, W. Tipos de biorreatores e formas de operação. In: SCHMIDELL, Willibaldo (org.). **Biotecnologia Industrial**: engenharia bioquímica. 2. ed. São Paulo: Blucher, 2021. Cap. 6. p. 109-126.

VALENTE, E.; ROCHA, I.; ROCHA, M. Modelling Fed-Batch Fermentation Processes: an approach based on artificial neural networks. **Advances In Soft Computing**, n. 49, p. 30-39, 2009. Springer Berlin Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-85861-4_4.

VASCONCELOS, J. N. Ethanol Fermentation. In: SANTOS, F.; BORÉM, A.; CALDAS, C. (ed.). **Sugarcane**: agricultural production, bioenergy, and ethanol. Elsevier, 2015. Cap. 15. p. 311-340.

VASCONCELOS, J. N. **Operação e simulação do processo de fermentação alcoólica em batelada alimentada com vazão variável de alimentação**. Dissertação (Mestrado) - Curso de Tecnologia de Processos Bioquímicos, UFRJ, Rio de Janeiro, 1987.

VELOSO, I. I. K. **Modelagem e otimização da fermentação alcoólica em batelada alimentada a baixa temperatura**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química). UFSCar, São Carlos, SP, 2019.

VERMULM, R. **Políticas para o desenvolvimento da indústria 4.0 no Brasil**. São Paulo: IEDI, 2018. 30 p.

VIDAL, F. Produção e Mercado de Etanol. **Caderno Setorial Etene**, ano 5, n. 121, Jul. 2020. Disponível em: https://www.bnb.gov.br/documents/80223/6888601/2020_CDS_121.pdf/9ab6ae84-a1f1-2fa5-0c0f-837553f9879f. Acesso em: 16 jul. 2021.

VILELA, P. R. C. **Modelagem, simulação e otimização dinâmica aplicada a um processo de fermentação alcoólica em batelada alimentada**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica). USP, São Carlos, SP, 2015.

ZHANG, B. S.; TANG, R.; LEIGH, J. R. Modelling and Control of a Fed-Batch Fermentation Process Using Neural Networks and Iterative Learning Method. **Ifac Proceedings Volumes**, v. 28, n. 3, p. 101-106, 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-6670\(17\)45609-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-6670(17)45609-6).