

# APLICAÇÃO DE TESTE DE HIPÓTESES EM DADOS PROVENIENTES DE SIMULAÇÃO BASEADA EM AGENTES: UM ESTUDO DE CASO PARA A CURVA DE CRESCIMENTO DO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Marcilene Fonseca de Moraes (Pesquisador – FURG) E-mail: marcilenemoraes@furg.br  
Viviane Leite Dias de Mattos (Professor - FURG) E-mail: viviane.leite.mattos@gmail.com  
Diana Francisca Adamatti (Professor - FURG) E-mail: dianaada@gmail.com  
Adriano Velasque Werhli (Professor – FURG) E-mail: werhli@gmail.com  
Albano Oliveira de Borba (Estudante – FURG) E-mail: albano.b06@gmail.com

**Resumo:** Mesmo tratável e podendo ser prevenida com medicamentos, a tuberculose (TB) continua a infectar e causar mortes em toda população, especialmente nas de países pobres e em partes mais vulneráveis de países ricos. Diante dessa situação, o estudo da curva de crescimento do *Mycobacterium tuberculosis*, causador da tuberculose, pode ser um forte aliado contra a TB, seja para a elaboração de novos fármacos, ou até mesmo no desenvolvimento da teoria. Este trabalho descreve uma proposta de estudo da curva de crescimento do *Mycobacterium tuberculosis* e tem como objetivo testar hipóteses sobre a média populacional observada em experimento *in vitro*, a partir de dados obtidos em simulação baseada em agentes. As hipóteses testadas comparam a média dos experimentos para cada primeira hora utilizando a distribuição de Student. Acredita-se ter obtido argumentos para o uso do modelo baseado em agentes para reproduzir curvas de crescimento do *Mycobacterium tuberculosis*.

**Palavras-chave:** Tuberculose, Simulação Baseada em Agentes, Teste de Hipóteses.

## APPLICATION OF HYPOTHESIS TEST ON DATA FROM AGENT-BASED SIMULATION: A CASE STUDY FOR THE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* GROWTH CURVE

**Abstract:** Even treatable and preventable with medication, tuberculosis (TB) continues to infect and cause deaths globally, especially in the poorest countries and in most vulnerable areas of the rich countries. Given this situation, the study of the growth curve of *Mycobacterium tuberculosis*, which causes tuberculosis, can be a strong ally against TB, helping in the development of new drugs or for the development of the theory. This paper describes a study of the *Mycobacterium tuberculosis* growth curve and it aims to test hypotheses on data obtained by agent-based simulation with the population mean observed in an experiment *in vitro*. The tested hypotheses compare the mean of experiments for the first hour of the day. The tests were performed using the Student distribution. We believe that our approach, that use agent-based model, could reproduce *Mycobacterium tuberculosis* growth curves.

**Keywords:** Tuberculosis, Agent-based Simulation, Hypothesis test.

### 1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é um grande problema de saúde pública que afeta predominantemente países de baixa e média renda, desenvolvendo-se também entre imigrantes em regiões mais pobres e vulneráveis de países ricos (Lönnroth et al., 2015). Segundo Burgos e Pym (2002), o *Mycobacterium tuberculosis*, causador da tuberculose, é um dos patógenos bacterianos mais bem sucedidos na história da humanidade.

Diante dessas circunstâncias, o estudo da curva de crescimento do *Mycobacterium tuberculosis* torna-se extremamente importante, já que através dela é possível verificar hipóteses relacionadas ao comportamento em casos de estresse ambiental (Voskuil, Visconti e

Schoolnik, 2004), a reações do bacilo a fármacos e ainda ajudar no desenvolvimento de novos (Andries et al., 2005).

Em Groll (2010) foi realizado um experimento para determinação da curva de crescimento do *Mycobacterium tuberculosis*. O método é baseado em um sistema que obtém o crescimento bacteriano pelo monitoramento do meio líquido, através de um sensor de oxigênio que emite fluorescência, sendo que este ambiente é limitado e controlado. As curvas de crescimento foram geradas através do MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube), tubo indicador de crescimento bacteriano.

O trabalho de Moraes (2016) modela a curva de crescimento do *Mycobacterium tuberculosis* com a utilização de simulação baseada em agentes, que permite, por meio de suas ferramentas, simular regras de comportamento de determinado sistema computacionalmente. De acordo com Garcia e Sichman (2005), agentes são personagens computacionais que atuam de acordo com o programa definido, direta ou indiretamente, por um usuário. Eles podem atuar sozinhos ou em comunidades, formando os sistemas multiagentes.

Este trabalho propõe a utilização de testes de hipóteses para colaborar na validação das curvas de crescimento obtidas por Moraes (2016). O objetivo desses testes é fornecer uma metodologia que permita verificar se os dados amostrais trazem evidências que apoiem ou não uma hipótese estatística formulada. O teste será utilizado para testar a hipótese nula que a média das populações usadas para gerar amostras por simulação baseada em agentes é igual à média populacional obtida em experimento *in vitro* será o *t test*.

## 2. CURVA DE CRESCIMENTO DO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Quando o *Mycobacterium tuberculosis* é inoculado em um meio que contenha todos os nutrientes necessários para sua sobrevivência, as bactérias tendem a duplicar-se. Inicialmente, elas se ajustam ao novo meio (fase de latência) até que possam começar o processo de divisão regularmente (fase exponencial). Quando seu crescimento se torna limitado, as células param de se dividir (fase estacionária) e finalmente morrem pela inviabilidade do ambiente (Todar, 2013), conforme apresenta a Figura 1.

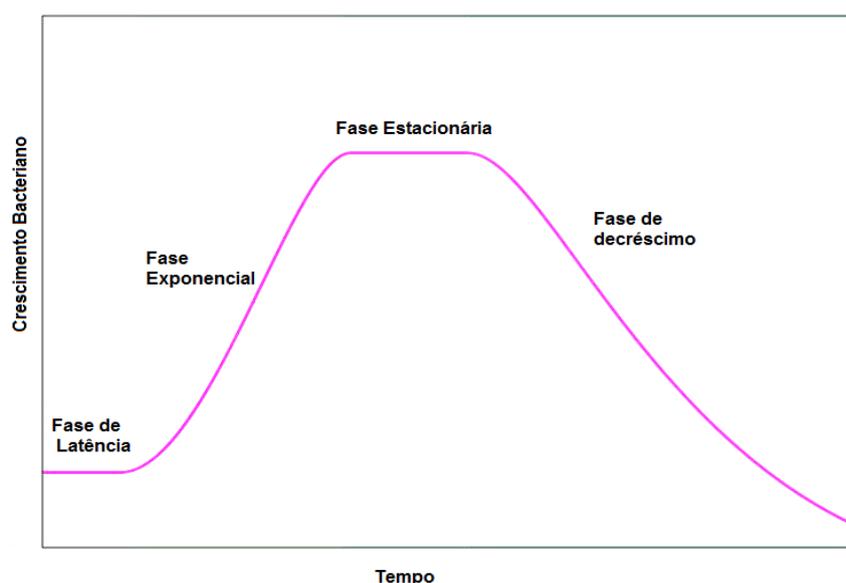


Figura 1- Curva de crescimento e suas fases (Todar, 2013).

- Fase de Latência: Imediatamente após a inoculação em um meio, a população permanece temporariamente inalterada. Embora não haja aparente divisão celular, as bactérias podem estar crescendo em volume ou massa, sintetizando enzimas, proteínas e RNA. O *Mycobacterium tuberculosis* tem crescimento inicial lento quando comparado com outras bactérias.
- Fase Exponencial: Logo após a adaptação elas sofrem um crescimento rápido e consomem o máximo de nutrientes do ambiente. Também nessa fase, liberam resíduos e moléculas químicas sinalizadoras no ambiente.
- Fase Estacionária: Após o crescente aumento populacional, as bactérias começam a parar de crescer devido à exaustão de nutrientes disponíveis, acúmulo de resíduos no ambiente e pela falta de espaço. Nessa fase, elas entram em fase de dormência onde pouparam energia para aumentar o tempo de sobrevivência.
- Fase de Decréscimo (morte): A última fase da curva é a de morte, onde elas começam a morrer por falta de nutrientes.

### 3. MODELO DE CRESCIMENTO DO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* BASEADO EM AGENTES

O modelo baseado em agentes criado por Moraes (2016) trata de um ambiente virtual onde os agentes representam as bactérias em seu *habitat*, a forma como interagem umas com as outras e com o meio onde sobrevivem. Para tornar o modelo mais similar ao modelo de crescimento real, os valores das variáveis dos agentes foram gerados a partir de distribuições de probabilidade. O principal objetivo do trabalho era o desenvolvimento de um modelo de crescimento populacional do *Mycobacterium tuberculosis* que fosse capaz de reproduzir curvas semelhantes às curvas reais, obtidas por Groll (2010).

No modelo do autor os agentes estão inseridos num ambiente que é compartilhado por todos. Nesse ambiente eles encontram os nutrientes necessários para sobreviverem. Também nele, depositam os resíduos provenientes de sua metabolização.

Cada espaço do ambiente é chamado de *patch*. Em cada *patch*, há uma quantidade de nutrientes e resíduos. Os nutrientes são utilizados pelos agentes ao longo da simulação para manter suas funções vitais ativas e acumular energia. Os resíduos são depositados pelos agentes após a metabolização dos nutrientes.

Assim como em experimentos *in vitro*, feitos em laboratório, em que uma quantidade de bactérias são inoculadas em um meio, a inicialização do modelo é feita com um determinado número de agentes no ambiente.

Os agentes recebem diferentes valores para cada variável. Os possíveis valores têm diferentes probabilidades de ocorrência, uma característica das variáveis aleatórias modeladas por distribuições de probabilidade, como é o caso da distribuição normal. Quando um agente é gerado, as variáveis aleatórias recebem valores simulados da distribuição utilizada.

Após o início da simulação os agentes começam a percorrer o ambiente em busca de nutrientes. No entanto, nesse início, essa busca tem como único objetivo a sobrevivência do agente que está se adaptando ao meio ambiente e, por isso, impossibilitado de se reproduzir. Esse mesmo comportamento é observado em experimentos *in vitro*, em que as bactérias precisam de um certo tempo para ajustar suas funções metabólicas ao novo *habitat*.

Posterior ao período de adaptação o agente passa a executar normalmente todas as suas funções, incluindo a reprodução. Ele consome nutrientes e logo os transforma em energia, que será depositada em sua reserva para indicar o quão saudável ele está e para manter as funções vitais ativas.

Cada integrante do modelo tem um momento diferente para se reproduzir. Esse momento indica a quantidade de energia que o agente deve ter disponível em sua reserva para executar a função reproduz. Logo, a energia é um dos fatores limitantes para a reprodução.

Existe uma quantidade de energia para manter o agente a cada ciclo. Caso ele venha a consumir menos que o necessário para manter seu metabolismo, ele começará a gastar energia de sua reserva para poder sobreviver e o término desse recurso o levará a morte.

O acúmulo de resíduos nos *patches* faz com que eles tenham dificuldades em absorver os nutrientes. Logo, torna-se mais difícil aos agentes sobreviverem em um ambiente muito saturado.

Outro determinante na modelagem da curva é o sensor de bactérias. Essa variável determina com quantos agentes no ambiente será decretada a situação de saturação. Quando esse limiar é atingido, os agentes liberam uma molécula sinalizadora, *quorum sensing*, alertando aos outros que o ambiente está cheio. Segundo Whitehead et al. (2001), esse processo acontece quando há percepção de alta densidade celular, possibilitando a toda população iniciar uma ação, uma vez que a concentração crítica tenha sido alcançada.

No modelo de crescimento proposto, a ação realizada pelos agentes é a decisão em reduzir o consumo. Assim que o agente percebe a situação de saturação, além de liberar uma molécula sinalizadora, ele entra em estado de consumo reduzido, onde consome menos nutrientes, gera menos resíduos e se reproduz menos.

A redução de consumo de nutrientes e da energia para manter funções vitais do agente tem por objetivo fazer com que eles cresçam menos, e assim, possam sobreviver por mais tempo no ambiente.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Curvas de Crescimento utilizadas na comparação

As curvas obtidas por Groll (2010) são geradas pelo crescimento bacteriano em função do tempo. Os dados obtidos são referentes às cepas que tem origem em regiões geográficas distintas e são resistentes a diferentes fármacos, conforme Tabela 1.

Tabela 1 – Cepas utilizadas e suas origens.

Identificação das cepas	Origem
GC 01-2522	Georgia
GC 02-2761	Bangladesh
GC 03-0850	Georgia
GC 03-2922	Georgia
H37Rv	ATCC

Fonte: Groll (2010)

Para cada uma das cepas foram feitos experimentos com mesma solubilidade. O monitoramento foi realizado por 24 dias e a cada hora, o equipamento mediu o crescimento bacteriano, este expresso por unidades de crescimento, *Growth Units* (GU).

O modelo de Moraes (2016) simulou o crescimento bacteriano para cada uma das cepas que foram utilizadas no experimento de Groll (2010). Para isso foi utilizado o ambiente de programação NetLogo, gerando 50 simulações para cada uma delas, ou seja, para cada tempo tem-se 50 valores.

Os resultados gráficos, mostrados em Moraes (2016), foram considerados satisfatórios, uma vez que a curva obtida em ambiente virtual se mostrou similar à curva obtida em experimento *in vitro* (Moraes, 2016). Para avaliar essa similaridade serão feitos testes de hipóteses comparando a média amostral com a populacional.

#### 4.2 Testes Estatísticos (test t)

Quando feita determinada afirmação sobre uma população, usualmente sobre um parâmetro dessa, desejamos saber se os resultados experimentais provenientes de uma amostra contrariam ou não tal afirmação. A análise estatística dos resultados obtidos em um determinado estudo é uma ferramenta importantíssima na sua validação. Através da análise podem-se obter argumentos que evidenciem ou refutem uma hipótese estatística formulada.

As hipóteses estatísticas tratam de suposições quanto ao valor de um parâmetro ou quanto à natureza da distribuição de uma variável. Os testes de hipóteses usam uma regra de decisão para rejeitar ou não uma hipótese com base em elementos amostrais.

Designa-se por  $H_0$ , chamada hipótese nula, a hipótese estatística a ser testada que é tomada como referência e  $H_1$ , a hipótese alternativa. Nos testes paramétricos, a hipótese nula apresenta normalmente uma relação de igualdade, enquanto a hipótese alternativa, uma relação de desigualdade.

Os testes paramétricos são aqueles que utilizam os parâmetros da distribuição, ou uma estimativa destes, para o cálculo de sua estatística. Dentre os testes paramétricos destaca-se o teste t, que é comumente utilizado quando se quer comparar médias.

Para utilizá-lo, é necessário que alguns pressupostos estejam presentes: que a amostra seja aleatória e que o conjunto de dados a ser estudado tenha distribuição normal.

Neste trabalho tem-se como hipóteses que, para cada tempo, o modelo de Moraes (2016) pode ser útil para representar o modelo de Groll (2010), ou seja, a hipótese nula é que a média populacional do modelo de Moraes (2016) é igual à observada nos testes *in vitro*.

Os testes estatísticos foram executados no software R, através da função *t.test*, a um nível de significância de 1%. O nível de significância é a probabilidade máxima admitida para a estatística de teste cair na região crítica quando a hipótese nula é realmente verdadeira. A função retorna o valor da estatística t, o número de graus de liberdade, o p-valor correspondente e o intervalo de confiança. Salienta-se que o p-valor é a probabilidade de se obter um valor da estatística de teste que seja no mínimo tão extremo quanto aquele que representa os dados amostrais, supondo que a hipótese nula seja verdadeira.

## 5. RESULTADOS

Para fazer a comparação dos resultados obtidos por Moraes (2016) com os resultados observados em experimento *in vitro* foi preciso fazer a conversão dos dados. Os *ticks* foram convertidos para dias e o número de agentes para unidade de crescimento (GU), sendo que cada dia equivale a 260 *ticks* e cada agente representa dois GU's.

Os testes *t* foram realizados para cada primeira hora do dia a partir do décimo dia. Para os nove primeiros dias não foi possível realizá-los pelo fato de nenhum experimento apresentar crescimento populacional, o que caracteriza um comportamento similar para os primeiros dias, considerando a fase de adaptação apresentada em experimentos *in vitro*.

As Tabelas 2,3,4 e 5, apresentadas a seguir, mostram as hipóteses nulas ( $\mu$  em GU's) avaliadas para cada um desses dias e os respectivos valores para a média amostral ( $\bar{x}$  em GU's), desvio padrão amostral ( $s$  em GU's), estatística de teste, p-valor e intervalo de confiança (em GU's) de 99%.

Tabela 2 - Teste t para uma amostra para cada um dos dias GC 02-2761.

Dia	Hipótese nula	Média amostral	Desvio padrão amostral	Estatística do teste t	p-valor	Intervalo de confiança
10°	$H_0: \mu = 109$	102,60	10,60	-4,23	0,0001097	98,53 a 106,66
11°	$H_0: \mu = 262$	337,64	45,60	11,79	1,636e-15	320,41 a 354,86
12°	$H_0: \mu = 750$	983,30	156,44	9,26	4,427e-12	915,60 a 1050,99
13°	$H_0: \mu = 2094$	2274,00	403,49	3,26	0,002071	2125,86 a 2422,13
14°	$H_0: \mu = 4491$	4396,47	760,84	-0,8736	0,3869	4105,71 a 4687,22
15°	$H_0: \mu = 7038$	6954,66	1023,29	-0,5749	0,5682	6565,12 a 7344,19
16°	$H_0: \mu = 8936$	9083,15	967,85	1,07	0,2898	8713,95 a 9452,34
17°	$H_0: \mu = 9890$	10034,32	764,72	1,32	0,1925	9741,09 a 10327,54
18°	$H_0: \mu = 10194$	10235,15	682,02	0,422	0,675	9973,12 a 10497,17
19°	$H_0: \mu = 10217$	10253,74	669,92	0,3837	0,703	9996,39 a 10511,09

Tabela 3 – Teste t para uma amostra para cada um dos dias GC 03-0850.

Dia	Hipótese nula	Média amostral	Desvio padrão amostral	Estatística do teste t	p-valor	Intervalo de confiança
10°	$H_0: \mu = 29$	142,91	13,55	57,27	2,2e-16	137,57 a 148,25

11°	$H_0: \mu = 155$	315,32	42,64	25, 58	2,2e-16	298,48 a 332,15
12°	$H_0: \mu = 628$	1088,76	226,95	13, 92	2,2e-16	999,81 a 1177,72
13°	$H_0: \mu = 2056$	2408,29	464,14	5,20	4,425e-06	2226,38 a 2590,22
14°	$H_0: \mu = 4552$	4432,38	863,39	-0,9498	0,3472	4093,98 a 4770,78
15°	$H_0: \mu = 7014$	6990,78	1174,602	-0,1349	0,8933	6528,47 a 7453,09
16°	$H_0: \mu = 8897$	9080,29	1111,67	1,13	0,2642	8644,58 a 9516,10
17°	$H_0: \mu = 9826$	9932,32	888,29	0,8205	0,4161	9584,16 a 10280,478
18°	$H_0: \mu = 10111$	10140,11	774,17	0,2578	0,7977	9836,67 a 10443,54
19°	$H_0: \mu = 10139$	1016,91	754,24	0,2265	0,8218	9868,30 a 10459,53

Tabela 4 – Teste t para uma amostra para cada um dos dias GC 03-2922.

Dia	Hipótese nula	Média amostral	Desvio padrão amostral	Estatística do teste t	p-valor	Intervalo de confiança
11°	$H_0: \mu = 73,5$	147,64	10,44	47,64	2.2e-16	143,45 a 151,83
12°	$H_0: \mu = 198,5$	337,64	42,65	-4,09	2.2e-16	353,85 a 388,09
13°	$H_0: \mu = 610,75$	917,97	151,13	13,64	2.2e-16	857,33 a 978,63
14°	$H_0: \mu = 1621$	1997,02	327,34	7,70	1.071e-09	1865,64 a 2128,40
15°	$H_0: \mu = 3347$	3343,31	485,91	-0,0509	0,9596	3148,29 a 3538,33
16°	$H_0: \mu = 5329$	5002,33	668,69	-3,27	0,012052	4733,96 a 5343,70
17°	$H_0: \mu = 6789$	6597,97	724,96	-1,76	0,08407	6307,02 a 6888,93
18°	$H_0: \mu = 7655$	7629,53	621,26	-0,275	0,7846	7380,19 a 7878,87
19°	$H_0: \mu = 7966$	8009,80	509,75	0,5764	0,5673	7805,21 a 8214,38
20°	$H_0: \mu = 8014$	8079,62	467,71	0,9412	0,3517	7891,91 a 8267,33

Tabela 5 – Teste t para uma amostra para cada um dos dias H37Rv.

Dia	Hipótese nula	Média amostral	Desvio padrão amostral	Estatística do teste t	p-valor	Intervalo de confiança
-----	---------------	----------------	------------------------	------------------------	---------	------------------------

10°	$H_0: \mu = 8$	89,31	5,79	9,25	2,2e-16	87,08 a 91,52
11°	$H_0: \mu = 172,5$	206,59	20,17	11,83	7,822e-16	198,86 a 214,32
12°	$H_0: \mu = 352$	501,12	65,26	15,99	2,2e-16	476,11 a 526,13
13°	$H_0: \mu = 1070$	1162,69	198,74	3,26	0,002023	1086,54 a 1238,84
14°	$H_0: \mu = 2449$	2305,92	396,11	-2,53	0,0148	2154,14 a 2457,69
15°	$H_0: \mu = 4053$	3575,12	573,14	-5,83	4,453e-07	3355,51 a 3794,73
16°	$H_0: \mu = 5535$	4947,53	751,22	-5,47	1,577e-06	4659,82 a 5235,38
17°	$H_0: \mu = 6485$	6144,73	766,56	3,11	0,003169	5851,01 a 6438,45
18°	$H_0: \mu = 6972$	6848,73	671,36	-1,28	0,2049	659,48 a 7105,98
19°	$H_0: \mu = 7135$	7090,55	592,60	-0,525	0,602	6863,82 a 7317,62
20°	$H_0: \mu = 7176$	7125,96	570,69	-0,6138	0,5423	6907,28 a 7344,63
21°	$H_0: \mu = 7179$	7126,55	570,08	-0,644	0,5226	6908,11 a 7344,99

Para GC 02-2761 e GC 03-0850, do 10° ao 13° dia, foram obtidos p-valores menores que o nível de significância adotado (0,01), indicando uma evidência contrária à hipótese nula, pois afirmam que o resultado observado é muito pouco provável de acontecer quando a hipótese nula é verdadeira. Chama-se atenção para o fato de que no décimo dia, para a cepa GC 02-2762, o resultado da média amostral foi inferior ao da média populacional indicada na hipótese nula, o mesmo não acontecendo no 11°, 12° e 13° dia. A partir do 14° dia, entretanto, para ambas as cepas GC 02-2761 e GC 03-0850, os resultados obtidos para o p-valor foram maiores que o nível de significância adotado, logo para esses dias não há evidências que contrariem a hipótese nula.

A cepa GC 03-2922 começou seu crescimento um dia após as outras. Logo, as análises foram realizadas a partir do 11° dia. Foram encontrados p-valores maiores que o nível de significância do 15° ao 20° dia e, portanto, não há evidências que contrariem a hipótese nula para esses dias. Chama-se atenção para o fato de que o p-valor encontrado para o 16° dia foi muito próximo do nível de significância adotado (0,01).

Já para H37Rv, do 10° ao 13°, e do 15° ao 17° dia foram encontradas evidências que contrariam a hipótese nula. Para o 14° e do 18° ao 21° dia não há indícios que contrariam a hipótese nula, pois o p-valor é maior que o nível de significância. Entretanto, chama-se atenção para o fato de que o p-valor encontrado para o 14° dia foi muito próximo do nível de significância adotado (0,01).

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho apresentado comparou os dados provenientes de simulação baseada em agentes com os dados obtidos em experimento in vitro. Tinha-se como hipótese que o modelo de

Moraes (2016) poderia reproduzir curvas de crescimento do *Mycobacterium tuberculosis* similares às obtidas em experimento *in vitro*. Para fazer a comparação foi utilizado o teste t de Student, onde a hipótese a ser testada era de que média para cada dia não deveria ser diferente da média obtida em experimento *in vitro*.

O modelo baseado em agentes desenvolvido por Moraes (2016) apresentou resultados satisfatórios para a maior parte dos dias, sendo que se consideram satisfatórios aqueles que não contrariam a hipótese nula. Encontraram-se resultados satisfatórios em quase 80% dos dias para as cepas GC 02-2761 e GC 03-0850 e em 75% dos dias para as cepas GC 03-2922 e H37Rv. Ainda, a maior parte dos resultados insatisfatórios ocorreram nos 4 primeiros dias analisados (10° a 13° ou 11° a 14°).

Considerando os resultados encontrados nos testes estatísticos realizados, acredita-se ter obtido argumentos numéricos suficientes para a utilização do modelo baseado em agentes desenvolvido por Moraes (2016) para simular curvas de crescimento do *Mycobacterium tuberculosis*. Logo, o modelo pode ser bastante útil para verificação de hipóteses e no auxílio à experimentos reais, já que as simulações levam minutos, em oposição aos experimentos *in vitro* que levam dias.

## REFERÊNCIAS

Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Göhlmann, H.W., Neefs, J.M., Winkler, H., Van Gestel, J., Timmerman, P., Zhu, M., Lee, E. et al. A diarylquinoline drug active on the atp synthase of mycobacterium tuberculosis. *Science*, Vol. 307, No. 5707, pp. 223–227, 2005.

Burgos, M. e Pym, A. Molecular epidemiology of tuberculosis. *European Respiratory Journal*, Vol. 20, No. 36, pp. 54–65, 2002.

Garcia, A. e Sichman, J.. Agentes e sistemas multiagentes. In: *Sistemas Inteligentes Fundamentos e Aplicações*, Manole, São Paulo, pp. 269–304. 1st edition, 2005.

Groll, A.V.. *Fitness of Mycobacterium tuberculosis associated to genotypes and drug resistance: new approaches for understanding the transmission dynamics of tuberculosis*. Tese doutorado, Ghent University, Ghent, 2010.

Lönnroth, K., Migliori, G.B., Abubakar, I., D'Ambrosio, L., De Vries, G., Diel, R., Douglas, P., Falzon, D., Gaudreau, M.A., Goletti, D. et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *European Respiratory Journal*, Vol. 45, No. 4, pp. 928–952, 2015.

Moraes, M.F.. *Utilização de Distribuições de Probabilidades em Simulação Baseada em Agentes: um Estudo de Caso para Curva de Crescimento do Bacilo da Tuberculose*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Rio Grande-RS, BRA, 2016.

Todar, K.. *The growth of bacterial populations*. Todar's Online Textbook of Bacteriology, 2013.

Voskuil, M., Visconti, K. and Schoolnik, G.. Mycobacterium tuberculosis gene expression during adaptation to stationary phase and low-oxygen dormancy. *Tuberculosis*, Vol. 84, No. 3, pp. 218–227, 2004.

**Whitehead, N.A., Barnard, A.M., Slater, H., Simpson, N.J. and Salmond, G.P.** Quorum-sensing in gram negative bacteria. *FEMS microbiology reviews*, Vol. 25, No. 4, pp. 365–404, 2001.