

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
BACHARELADO EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

# **Análise de Sensibilidade e Quantificação de Incertezas de um Modelo Computacional do Sistema Imuno-Endócrino**

**Paula Rinco Rodrigues Pereira**

JUIZ DE FORA  
MARÇO, 2025

# **Análise de Sensibilidade e Quantificação de Incertezas de um Modelo Computacional do Sistema Imuno-Endocrino**

PAULA RINCO RODRIGUES PEREIRA

Universidade Federal de Juiz de Fora  
Instituto de Ciências Exatas  
Departamento de Ciência da Computação  
Bacharelado em Ciência da Computação

Orientador: Bárbara de Melo Quintela

JUIZ DE FORA  
MARÇO, 2025

# ANÁLISE DE SENSIBILIDADE E QUANTIFICAÇÃO DE INCERTEZAS DE UM MODELO COMPUTACIONAL DO SISTEMA IMUNO-ENDOCRINO

Paula Rinco Rodrigues Pereira

MONOGRAFIA SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS  
EXATAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA, COMO PARTE INTE-  
GRANTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE  
BACHAREL EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO.

Aprovada por:

Bárbara de Melo Quintela  
Dr.a em Modelagem Computacional

Bernardo Martins Rocha  
DSC. em Modelagem Computacional

Michelli Marlane Silva Loureiro  
Dr.a em Modelagem Computacional

JUIZ DE FORA  
14 DE MARÇO, 2025

## Resumo

Este trabalho apresenta um estudo sobre análise de sensibilidade e quantificação de incertezas de um modelo matemático de interação entre células-citocinas e cortisol, considerando dados experimentais de glicose. O estudo visa entender melhor a dinâmica do sistema imunológico e sua resposta a diferentes estímulos, considerando a influência do cortisol no metabolismo da glicose e na resposta imune. Para isso, são aplicadas técnicas de análise de sensibilidade que identificam os parâmetros mais influentes no comportamento do modelo, e a quantificação de incertezas fornece uma medida da robustez das previsões do modelo diante de variações nos parâmetros. Os resultados obtidos podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, considerando tanto a resposta imunológica quanto o controle glicêmico.

**Palavras-chave:** Análise de Sensibilidade, Quantificação de Incertezas, Modelagem Computacional

# Abstract

This work presents a study on sensitivity analysis and uncertainty quantification of a mathematical model of the interaction between cytokine cells and cortisol, considering glucose experimental data. The study aims to better understand the dynamics of the immune system and its response to different stimuli, considering the influence of cortisol on glucose metabolism and immune response. Sensitivity analysis techniques are applied to identify the most influential parameters in the model's behavior, and uncertainty quantification provides a measure of the robustness of the model's predictions in the face of parameter variations. The results obtained may contribute to the development of more effective therapeutic strategies, considering both the immune response and glycemic control.

**Keywords:** Sensitivity Analysis, Uncertainty Quantification, Computational Modeling

## Agradecimentos

À minha família, pelo encorajamento e apoio.

À professora Barbara pela orientação e principalmente, pela paciência, sem a qual este trabalho não se realizaria.

Aos professores do Departamento de Ciência da Computação pelos seus ensinamentos e aos funcionários do curso, que durante esses anos, contribuíram de algum modo para o nosso enriquecimento pessoal e profissional.

# Conteúdo

<b>Lista de Figuras</b>	<b>6</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>7</b>
<b>Lista de Abreviações</b>	<b>8</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>9</b>
1.1 Justificativa . . . . .	12
1.2 Objetivos . . . . .	12
1.2.1 Objetivo Geral . . . . .	12
1.2.2 Objetivos Específicos . . . . .	12
1.3 Organização do texto . . . . .	13
<b>2 Fundamentação Teórica</b>	<b>14</b>
2.1 Introdução . . . . .	14
2.2 Sistema Imunológico . . . . .	14
2.2.1 Sistema Imunológico Inato . . . . .	14
2.2.2 Sistema Imunológico Adaptativo . . . . .	15
2.3 Sistema Endócrino . . . . .	17
2.4 Modelos Matemáticos . . . . .	17
2.5 Análise de Sensibilidade . . . . .	18
2.6 Quantificação de Incertezas . . . . .	19
2.7 Bibliotecas . . . . .	20
2.8 Considerações Finais . . . . .	22
<b>3 Revisão da Literatura</b>	<b>23</b>
3.1 Introdução . . . . .	23
3.2 Modelos Matemáticos do Sistema Imune . . . . .	23
3.3 Tabela Comparativa dos modelos do Sistema Imune . . . . .	29
3.4 Modelos Matemáticos do Sistema Endócrino . . . . .	34
3.5 Tabela Comparativa de modelos do Sistema Endócrino . . . . .	35
3.6 Análise de Sensibilidade e Quantificação de Incertezas . . . . .	37
3.7 Considerações Finais . . . . .	39
<b>4 Métodos</b>	<b>41</b>
4.1 Modelo Matemático . . . . .	41
4.1.1 Parâmetros base do modelo . . . . .	42
4.2 Análise de Sensibilidade . . . . .	47
4.3 Quantificação de Incertezas . . . . .	47
<b>5 Resultados</b>	<b>49</b>
5.1 Parâmetros Base e Quantidades de Interesse . . . . .	49
5.2 Índices de Sensibilidade dos Parâmetros . . . . .	50
5.3 Quantificação das Incertezas dos Parâmetros do Modelo . . . . .	55

<b>6 Conclusão</b>	<b>58</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>59</b>



## Lista de Figuras

1.1	Dados experimentais do cortisol em cada década (QUINTELA et al., 2023)	10
2.1	Ilustração do sistema imunológico inato e adaptativo (DIANA, 2025)	14
2.2	Ilustração citocinas pró-inflamatórias e citocinas anti-inflamatórias. Disponível em <a href="https://cdn.medblog.estrategiaeducacional.com.br/wp-content/uploads/2024/06/image-48.png">https://cdn.medblog.estrategiaeducacional.com.br/wp-content/uploads/2024/06/image-48.png</a>	16
2.3	Representação do fluxo de AS. Adaptado de (RAZAVI et al., 2021).	19
5.1	Concentração de cortisol e citocinas ao longo de um dia.	49
5.2	Concentrações de macrófagos e S. aureus ao longo de um dia.	49
5.3	Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem do Cortisol.	51
5.4	Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem do TNF.	51
5.5	Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem do IL10.	52
5.6	Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem do IL8.	52
5.7	Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem do IL6.	53
5.8	Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem do Macrófagos ativos.	53
5.9	Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem do Macrófagos inativos.	54
5.10	Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem da Bactérias S. aureus.	54
5.11	Quantificação de incerteza de Cortisol e TNF	56
5.12	Quantificação de incerteza de IL-10 E IL-8	56
5.13	Quantificação de incerteza de IL-6 e Macrófagos Ativos	56
5.14	Quantificação de incerteza de Macrófagos inativos e Bactérias S. Aureus	57

## Lista de Tabelas

3.1	Comparação dos trabalhos relacionados sobre modelagem matemática do sistema imunológico . . . . .	30
3.2	Comparação dos trabalhos relacionados sobre modelagem matemática do sistema imunológico . . . . .	36
4.1	Parâmetros base do modelo . . . . .	42

## Lista de Abreviações

UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
AS	Análise de Sensibilidade
UQ	Quantificação de Incertezas
IBD	Doença Inflamatória Intestinal
EDO	Equações Diferenciais Ordinárias
TNF	Fator de Necrose Tumoral
IL	Interleucina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
AMP	Adenosina Monofosfato
cGP(2)	Método Contínuo de Galerkin-Petrov
LWCM	Método de Colocação Wavelet de Legendre
RK4	Método de Runge-Kutta de Quarta Ordem
DVG	Partículas Virais Interferentes Defeituosas
ATP	Adenosina Trifosfato

# 1 Introdução

O sistema imunológico é essencial para proteger o organismo contra bactérias, vírus, doenças e infecções. Ele mantém o equilíbrio saudável do corpo, prevenindo infecções, reações alérgicas e doenças autoimunes. Entre seus principais componentes estão os macrófagos, que atuam como células fagocitárias e apresentadoras de antígenos. Os macrófagos coordenam a resposta imunológica através da produção de citocinas importantes, como a Interleucina-1 (IL-1), Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e Interleucina-6 (IL-6), que facilitam a comunicação entre células do sistema imune. Estas citocinas ativam outras células e promovem inflamação no local da infecção. Além disso, os macrófagos podem apresentar antígenos para outras células imunes, iniciando a resposta imunológica adaptativa. Este processo coordenado assegura uma defesa eficaz contra ameaças ao organismo (SOMPAYRAC, 2022).

Em situações de estresse ou em situações que ameaçam a sobrevivência, o sistema imunológico, como uma resposta fisiológica, libera o hormônio cortisol. Sua liberação é um componente crucial da resposta ao estresse, preparando o organismo para enfrentar desafios iminentes. O cortisol atua aumentando a quantidade de glicose na corrente sanguínea, o que fornece energia rápida para os músculos e o cérebro, essenciais para a resposta de luta ou fuga. Além disso, o hormônio eleva a pressão arterial e a frequência cardíaca, otimizando o fluxo sanguíneo para os órgãos e músculos mais críticos durante situações de emergência (KARUPPAIAH et al., 2023).

Paralelamente, o cortisol reduz a atividade do sistema imunológico, diminuindo a inflamação e a resposta imunológica para evitar uma reação excessiva que poderia prejudicar o organismo. Essas adaptações fisiológicas permitem ao corpo mobilizar recursos e ajustar suas funções para enfrentar e superar eficazmente situações estressantes ou ameaçadoras (KARUPPAIAH et al., 2023).

Além disso, o processo de envelhecimento afeta o sistema que regula a produção de cortisol, conhecido como eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Com o avançar da idade, ocorrem modificações significativas neste sistema. Entre essas mudanças, observa-

se uma elevação gradual nos níveis de cortisol, refletindo um aumento na produção do hormônio. Paralelamente, o mecanismo de controle que normalmente atua para reduzir os níveis de cortisol e manter seu equilíbrio é comprometido. Esse comprometimento resulta em falhas na regulação adequada dos níveis hormonais. Além disso, o padrão diário de secreção de cortisol também é alterado, com uma possível mudança na dinâmica de liberação ao longo do dia (STAMOU; COLLING; DICHTEL, 2023). A imagem 1.1 ilustra o nível experimental de cortisol para cada década, e é possível perceber que a cada década, o valor experimental aumenta.

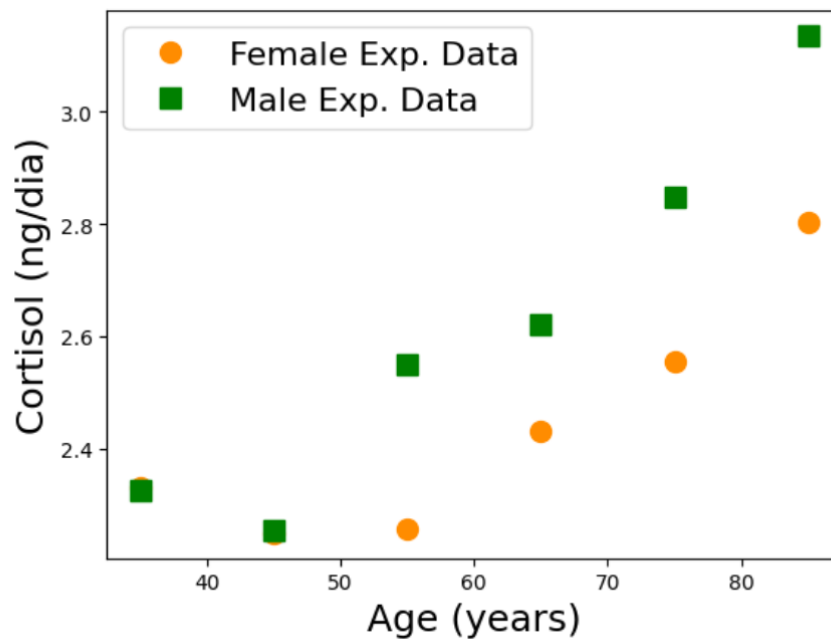


Figura 1.1: Dados experimentais do cortisol em cada década (QUINTELA et al., 2023)

Assim, como o cortisol atua reduzindo a atividade do sistema imunológico, pode-se concluir que, no processo de envelhecimento, a atividade diária deste sistema é reduzida. Este processo é chamado de *inflammaging*.

Para obter respostas sobre questões relacionadas a contextos como o do sistema imunológico, são empregados modelos matemáticos e computacionais que simulam o comportamento e as respostas fisiológicas desses sistemas de estudo. Tais modelos computacionais podem ser empregados em diversos contextos, incluindo o entendimento de doenças, como a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), capturando as anomalias metabólicas dessa doença, a partir de modelagem das dinâmicas glicêmicas (LÓPEZ-PALAU; OLAIS-GOVEA, 2020). Outro exemplo que pode ser aplicado no contexto da medicina, é para

compreender situações fisiológicas como o estômago nervoso, que pode provocar sintomas de ansiedade e estresse, que frequentemente interferem na realização de tarefas. Com a utilização de um modelo, é possível simular esses efeitos e analisar o impacto do estresse no sistema gastrointestinal, fornecendo informações úteis para reduzir seus impactos (SÁNCHEZ et al., 2020).

Um outro exemplo nesta área é o caso da utilização de um modelo matemático para analisar a situação na Coreia do Sul, Itália e Brasil, durante a pandemia de COVID-19. O modelo usado revelou políticas eficazes na Coreia do Sul e alta subnotificação no Brasil e na Itália. Foi destacado a importância das políticas de mitigação e os desafios adicionais enfrentados por países com economia emergente (REIS et al., 2020).

Assim como é possível utilizar tais ferramentas para ajudar no tratamento de problemas relacionados à saúde, também se faz muito útil sua utilização para a prevenção de doenças. Um exemplo disso é a utilização de modelos matemáticos para simular a função do coração humano, complementando medições experimentais, e proporcionando uma visão mais aprofundada da função cardíaca (BUCELLI et al., 2023).

Outro trabalho sobre o coração, em 2008, apresenta um modelo de acoplamento eletromecânico do tecido cardíaco usando o método dos elementos finitos. É desenvolvida uma abordagem matemática que combina a propagação elétrica no tecido cardíaco com sua contração e deformação, criando um sistema acoplado onde a atividade elétrica estimula a contração muscular, que por sua vez influencia a propagação da onda elétrica. Os resultados mostram que o modelo consegue simular adequadamente a propagação da onda elétrica no tecido e as deformações resultantes, observando-se que na presença de deformação a velocidade de propagação da onda elétrica é ligeiramente menor devido ao alongamento na frente da onda (ROCHA, 2008). Com isso, mostra-se que um entendimento mais detalhados sobre órgãos essenciais como o coração pode ser de suma importância para se traçar um melhor caminho para a prevenção de doenças cardiovasculares.

## 1.1 Justificativa

Estudos de modelagem matemática aplicada à área da saúde são altamente relevante e tem o potencial de trazer grandes benefícios à sociedade. No entanto, por lidar com condições clínicas e sensíveis, é crucial garantir a confiabilidade dos modelos utilizados. Com isso, se faz útil utilizar análises de sensibilidade e quantificação de incertezas para garantir a robustez e a precisão dos modelos.

A Análise de Sensibilidade (AS) examina como a incerteza nas saídas de um modelo está relacionada às incertezas nas suas entradas. Incorporar a AS em uma análise de modelo matemático pode trazer grandes benefícios. Entre as aplicações mais frequentes da AS estão a simplificação de modelos, e a investigação de diferentes aspectos do fenômeno em estudo (QIAN; MAHDI, 2020).

Em conjunto com isso, a Quantificação de Incertezas, do inglês Uncertainty Quantification (UQ), possibilita identificar possíveis limitações nos processos de modelagem, computacionais ou experimentais devido à variabilidade inerente (incerteza aleatória) ou à falta de conhecimento (incerteza epistêmica) (COURCELLES et al., 2024)

Com isso, a pergunta científica que o presente trabalho de conclusão de curso se propõe a investigar é qual o grau de confiança que podemos ter ao utilizar o modelo células-citocinas com cortisol (QUINTELA et al., 2024) adaptado para considerar concentração de glicose diária.

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Objetivo Geral

O principal objetivo é realizar a análise de sensibilidade e quantificação de incertezas do modelo de células-citocinas com cortisol (QUINTELA et al., 2024)

### 1.2.2 Objetivos Específicos

Entre os objetivos específicos cita-se analisar a literatura para identificar bibliotecas que possam ser utilizadas para a análise de sensibilidade e/ou quantificação de incertezas

(UQ), implementar a análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo e analisar os resultados, e implementar pelo menos uma abordagem para realizar uma quantificação de incertezas e analisar os resultados obtidos.

## 1.3 Organização do texto

Este trabalho está estruturado nos seguintes capítulos para o entendimento da pesquisa: no Capítulo 2, é apresentado a Fundamentação Teórica necessária para compreensão do estudo, abordando inicialmente os sistemas imunológico (com suas vertentes inata e adaptativa) e endócrino. Em seguida, é feita uma contextualização dos modelos matemáticos aplicáveis a estes sistemas, finalizando com considerações sobre análise de sensibilidade e quantificação de incertezas, juntamente com as principais bibliotecas computacionais que utilizamos para estes fins. No Capítulo 3, é feita uma revisão de literatura que está organizada em três partes: primeiramente, explora as pesquisas que aplicam modelagem matemática ao sistema imunológico; depois, analisa os trabalhos voltados à modelagem do sistema endócrino; e, por fim, explora estudos que implementam análise de sensibilidade e quantificação de incertezas em modelos desses sistemas biológicos. Já no Capítulo 4, há um detalhamento da metodologia utilizada, descrevendo o modelo matemático adotado e os procedimentos específicos que são empregados tanto para a análise de sensibilidade quanto para a quantificação de incertezas. Então, no capítulo 5 são apresentados os resultados do estudo, e uma análise sobre estes resultados. Após isso, há uma breve conclusão sobre o trabalho no Capítulo 6.



## 2 Fundamentação Teórica

### 2.1 Introdução

Neste capítulo, serão abordados os conceitos fundamentais para entender o modelo aplicado ao sistema imuno-endócrino, destacando também a importância da Análise de Sensibilidade e da Quantificação de Incertezas. Esses métodos são essenciais para garantir que o modelo seja confiável e robusto. Serão apresentadas definições-chave sobre os sistemas biológicos do modelo, além de uma introdução ao que são modelos matemáticos e como eles funcionam.

### 2.2 Sistema Imunológico

O sistema imunológico pode ser dividido em dois grupos principais: o sistema imunológico inato e o sistema imunológico adaptativo.

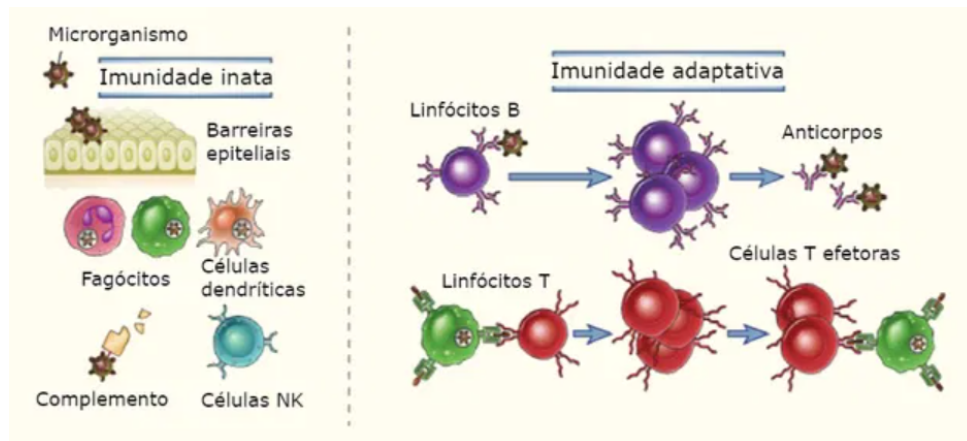


Figura 2.1: Ilustração do sistema imunológico inato e adaptativo (DIANA, 2025)

#### 2.2.1 Sistema Imunológico Inato

O sistema inato constitui a primeira linha de defesa do organismo, sendo composto por barreiras físicas naturais, como a pele e as mucosas, além de proteínas e células especializadas, como as células assassinas naturais. Essas barreiras atuam como uma proteção

imediate contra patógenos que invadem o corpo, respondendo de forma rápida e inespecífica. Ou seja, a resposta imune inata não é direcionada a um tipo específico de patógeno, mas age de maneira generalizada, atacando qualquer substância estranha que consiga superar essas defesas iniciais (SOMPAYRAC, 2022).

### 2.2.2 Sistema Imunológico Adaptativo

Em contraste, o sistema imunológico adaptativo oferece uma resposta mais sofisticada e especializada. Ele tem a capacidade de reconhecer e se adaptar a invasores específicos, proporcionando uma resposta imunológica mais específica. A principal característica do sistema adaptativo é sua capacidade de criar uma memória imunológica, permitindo que o corpo responda de forma mais eficaz a patógenos previamente encontrados. As células B, um componente fundamental deste sistema, são responsáveis pela produção de anticorpos, proteínas que se ligam a antígenos específicos (substâncias estranhas ao corpo) e neutralizam essas ameaças. Esse processo garante uma defesa mais direcionada e eficiente, aprimorando a proteção do organismo com o tempo (SOMPAYRAC, 2022)

Dessa forma, o sistema imunológico integra as respostas rápidas e inespecíficas do sistema inato com a capacidade de adaptação e memória do sistema adaptativo. Juntos, esses sistemas garantem a proteção do corpo tanto contra ameaças generalizadas quanto contra patógenos específicos, adaptando-se continuamente para aprimorar a eficiência da resposta imunológica (SOMPAYRAC, 2022)

O sistema imune funciona com base na liberação de citocinas pelo nosso organismo em resposta a diversos estímulos, como infecções, inflamações ou traumas. Inicialmente, em situações de inflamação ou lesão, citocinas pró-inflamatórias como a Interleucina 1 (IL-1) e o Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ) são secretadas por macrófagos e outras células do sistema imunológico. Essas citocinas ativam células endoteliais, promovendo vasodilatação e aumentando a permeabilidade dos vasos sanguíneos. Isso facilita a entrada de leucócitos e proteínas plasmáticas nos tecidos afetados, onde o processo de defesa imune pode ser mais eficaz (SOMPAYRAC, 2022).

Citocinas como IL-2, IL-4 e IL-6 também desempenham papéis específicos na ativação de diferentes tipos de células imunes. Por exemplo, a IL-2 estimula a proli-

feração de células T, enquanto IL-4 e IL-6 promovem a ativação das células B, levando à produção de anticorpos. O  $\text{TNF-}\alpha$ , por sua vez, ativa macrófagos e neutrófilos, aumentando sua capacidade de destruir patógenos. A IL-8, uma citocina quimiotática, também é fundamental na resposta inflamatória. Ela é produzida por várias células, incluindo macrófagos e fibroblastos, e atua atraindo neutrófilos para o local da infecção ou lesão. A IL-8 contribui para a migração desses neutrófilos através do endotélio vascular e para o aumento de sua capacidade de fagocitar e destruir patógenos, reforçando a resposta inflamatória e facilitando a eliminação de agentes infecciosos.

Além das citocinas pró-inflamatórias, as citocinas anti-inflamatórias desempenham um papel crucial na regulação da resposta inflamatória, ajudando a manter o equilíbrio do sistema imunológico e a evitar danos aos tecidos. Essas citocinas são liberadas em resposta a sinais inflamatórios e são produzidas por uma variedade de células do sistema imunológico, incluindo macrófagos, linfócitos T e células dendríticas. A Interleucina-10 (IL-10) é uma das principais citocinas anti-inflamatórias conhecidas. Ela é produzida predominantemente por linfócitos T reguladores e macrófagos e tem a função de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1 e IL-6. Além disso, a IL-10 reduz a atividade de células imunológicas envolvidas na inflamação e promove a reparação tecidual. Ao fazer isso, a IL-10 ajuda a controlar a intensidade e a duração da resposta inflamatória, prevenindo a inflamação crônica e o dano aos tecidos (OLIVEIRA et al., 2011).

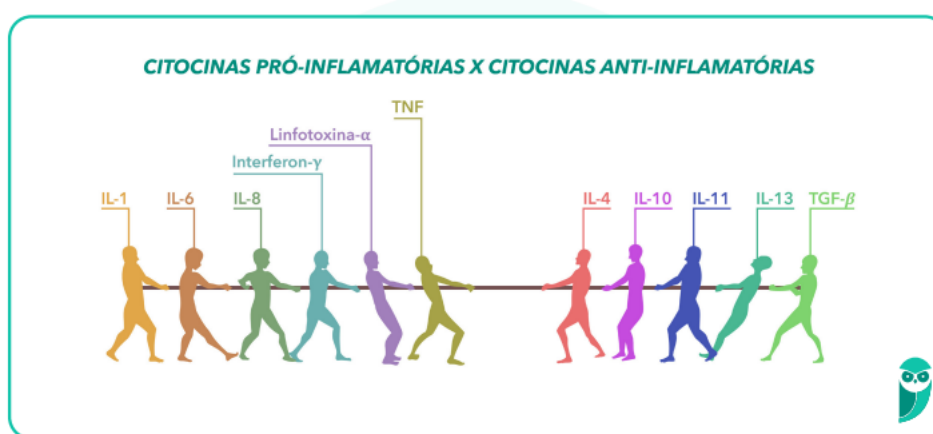


Figura 2.2: Ilustração citocinas pró-inflamatórias e citocinas anti-inflamatórias. Disponível em <<https://cdn.medblog.estrategiaeducacional.com.br/wp-content/uploads/2024/06/image-48.png>>

## 2.3 Sistema Endócrino

O sistema endócrino é composto por diversas glândulas que secretam hormônios diretamente na corrente sanguínea. Estas glândulas são classificadas em exócrinas e endócrinas. As glândulas exócrinas, como as sudoríparas, sebáceas e mucosas, liberam suas secreções através de dutos para superfícies corporais externas. Em contraste, as glândulas endócrinas não possuem dutos e liberam seus hormônios diretamente no espaço extracelular ao redor das células secretoras. A partir desse local, os hormônios são absorvidos pelos capilares sanguíneos e transportados pelo sangue para suas células-alvo em todo o corpo (ARAGÃO et al., 2007).

Os hormônios regulam as atividades das células-alvo por dois mecanismos principais: a ativação do sistema de Adenosina Monofosfato (AMP) cíclico e a ativação dos genes celulares. No primeiro mecanismo, o hormônio se liga a um receptor na superfície da célula, ativando a enzima adenilciclase, que converte Adenosina Trifosfato (ATP) em AMP cíclico. Este composto então ativa diversas reações intracelulares, promovendo funções como a ativação de enzimas, alteração da permeabilidade celular e secreção. Exemplos incluem o hormônio antidiurético e o glucagon. No segundo mecanismo, os hormônios ativam genes dentro da célula, estimulando a produção de proteínas que desencadeiam funções celulares específicas (ARAGÃO et al., 2007).

Entre as várias glândulas do sistema endócrino, as glândulas supra-renais são especialmente importantes para este estudo devido à produção de cortisol, hormônio que é o mais abundante em sua classe e desempenha funções essenciais. O cortisol ajuda a garantir que haja energia suficiente no corpo, aumentando os níveis de glicose no sangue. Além disso, ele oferece resistência ao estresse, auxilia no aumento da pressão arterial e atua como um anti-inflamatório, diminuindo a atividade do sistema imunológico (ARAGÃO et al., 2007).

## 2.4 Modelos Matemáticos

Um modelo matemático pode ser definido como uma representação matemática de um sistema real, em outras palavras, uma simplificação do mundo real, mas mantendo as ca-

racterísticas essenciais do sistema, representando a forma como acontecem as modificações do ambiente. Tais modelos são usados em diversos campos, como Demografia, Biologia, Economia, e outros campos da atividade humana (SODRÉ, 2007).

É comum em modelos ter os sistemas representados por Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs). Essas equações permitem descrever quantitativamente o comportamento de sistemas dinâmicos e suas mudanças ao longo do tempo e oferecem uma maneira precisa de prever a evolução de um sistema com base em suas variáveis e condições iniciais, capturando a relação entre as taxas de variação e os estados do sistema (SODRÉ, 2007).

## 2.5 Análise de Sensibilidade

A Análise de Sensibilidade permite entender o quanto as entradas de um sistema ou modelo influenciam nos seus resultados finais (saídas). Os “fatores”, ou entradas de interesse, podem incluir parâmetros do modelo, escolhas de configurações estruturais do modelo, suposições e restrições. As saídas são as respostas do sistema ou modelo (RAZAVI et al., 2021).

Na AS, o modelo é executado várias vezes, onde as entradas são alteradas a cada execução, para avaliar seu efeito em alguma saída de interesse. O termo “Análise de Sensibilidade Local (ASL)” geralmente se refere a este método, que avalia a sensibilidade do problema apenas em torno de um ponto específico dentro do espaço dos parâmetros. Esta abordagem é caracterizada por sua simplicidade e intuição, sendo particularmente útil em situações restritas. No entanto, ela tem sido aplicada de forma mais ampla, levantando críticas por fornecer uma perspectiva limitada do problema, especialmente quando utilizada para investigar a importância dos parâmetros em contextos de modelagem matemática (RAZAVI et al., 2021).

Na Figura(2.3), o painel (a) representa uma ferramenta de AS que gera entradas  $\theta_1, \dots, \theta_n$  para o sistema, e recebe saídas  $Z$ . O painel (b) representa o sistema de interesse. O painel (c) representa o resultado da AS onde a contribuição da variabilidade de cada entrada na variabilidade da saída é quantificada. O resultado da AS também pode incluir

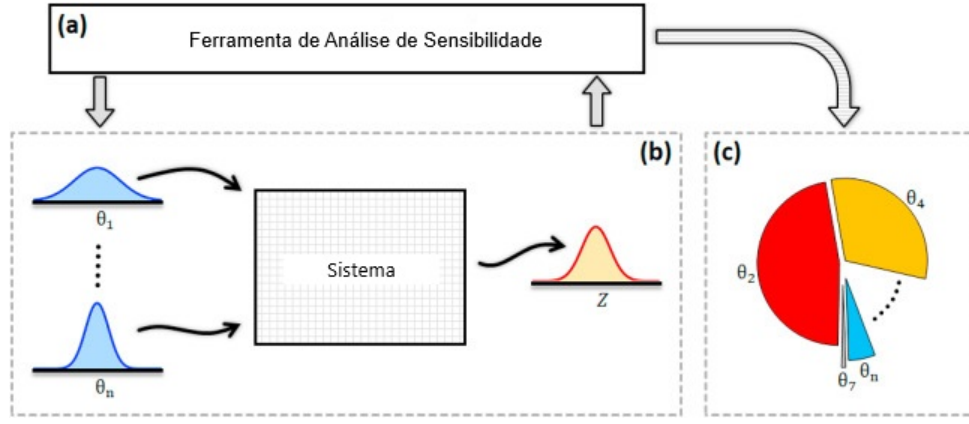


Figura 2.3: Representação do fluxo de AS. Adaptado de (RAZAVI et al., 2021).

informações sobre interações entre as entradas, variabilidade estatística dos resultados, e outras análises, que não estão sendo representadas na imagem.

Na área da saúde e biologia, a AS é importante por várias razões. Os processos biológicos são, por natureza, imprevisíveis, e os dados coletados geralmente apresentam algum grau de incerteza. Embora os modelos matemáticos sejam fundamentais para criar e testar hipóteses sobre sistemas biológicos complexos, um dos grandes desafios é que eles costumam ter muitos parâmetros, cujos valores podem alterar o comportamento do modelo e como ele é interpretado. Muitas vezes, os parâmetros do modelo são ajustados com base em dados disponíveis, e não por medições diretas, o que pode gerar incertezas grandes se o modelo não for identificável. (QIAN; MAHDI, 2020)

## 2.6 Quantificação de Incertezas

Segundo o Vocabulário Internacional de Termos Básicos e Gerais em Metrologia, incerteza é definido como “Um parâmetro associado ao resultado de uma medição, que caracteriza a dispersão dos valores que podem com razoabilidade ser atribuídos ao mensurando”. Ou seja, a incerteza indica o quanto o resultado da medição pode variar devido a fatores como limitações do instrumento de medição, condições ambientais, ou imperfeições no processo de medição (CAMÕES, 2001).

Após identificar as fontes de incerteza, o próximo passo é quantificar a incerteza associada a essas fontes. Isso pode ser realizado de duas maneiras: avaliando a incerteza

de cada fonte individualmente e, em seguida, combinando esses valores, ou determinando diretamente o impacto conjunto de várias fontes na incerteza total, utilizando informações sobre o desempenho do método. Na prática, é comum e geralmente mais eficiente utilizar uma combinação dessas abordagens (CAMÕES, 2001).

Segundo o Guia EURACHEM, a quantificação e avaliação das incertezas envolve inicialmente a identificação de todas as possíveis fontes de incerteza, que podem incluir condições experimentais, características dos instrumentos de medição e procedimentos utilizados, entre outros fatores. Após essa identificação, as incertezas são quantificadas, seja individualmente ou por meio da determinação direta da contribuição combinada das fontes de incerteza com base no desempenho do método. Uma vez quantificadas, as incertezas são combinadas de acordo com a lei de propagação de incertezas, resultando na incerteza padrão combinada, que reflete a dispersão dos valores atribuíveis ao mensurando. Na prática, o processo é simplificado ao concentrar-se nas fontes mais significativas, desconsiderando aquelas com impacto mínimo no resultado final (CAMÕES, 2001).

## 2.7 Bibliotecas

É possível utilizar, para um modelos computacional, análises de sensibilidade e quantificação de incertezas por meio de ferramentas implementadas em código. Dentro deste contexto, algumas bibliotecas podem ser utilizadas para realizar tais objetivos.

Dentro das bibliotecas utilizadas em Python para análise de sensibilidade, existe a SALib, que é uma biblioteca de código aberto desenvolvida para realizar análises de sensibilidade em modelos computacionais. Ela implementa uma variedade de métodos amplamente utilizados, como os índices de Sobol, o método de Morris, FAST (Fourier Amplitude Sensitivity Test), Delta Moment-Independent Measure, e outros. A biblioteca facilita a geração de amostras dos parâmetros de entrada de um modelo, análise dos resultados das saídas e visualização das sensibilidades de maneira integrada. Seu objetivo é simplificar a implementação desses métodos em fluxos de trabalho típicos de simulação, otimização e modelagem de sistemas (HERMAN; USHER, 2017).

Para quantificação de incertezas, o Chaospy é uma biblioteca de código aberto, implementada também em Python, e projetada para realizar a quantificação de incerte-

zas por meio de expansões em polinômios do caos (Polynomial Chaos Expansions, PCE) e simulação de Monte Carlo. A biblioteca oferece ferramentas modulares que permitem criar distribuições personalizadas, polinômios ortogonais, esquemas de integração e amostragens estatísticas adaptadas às necessidades do usuário. Além disso, o Chaospy inclui avanços metodológicos como o uso de transformações de Rosenblatt, que facilitam o tratamento de variáveis estocásticas dependentes, e suporte a métodos como projeções pseudoespectrais e método da colocação. A biblioteca também integra técnicas de redução de variância, como quasi-Monte Carlo, para melhorar a eficiência das simulações. (FEINBERG; LANGTANGEN, 2015)

Além dessas duas bibliotecas, também se destaca a Uncertainpy, que realiza tanto a quantificações de incertezas como a análise de sensibilidade. Para quantificação de incertezas, o Uncertainpy combina simulações baseadas em métodos de polinômios do caos e amostragens quase-Monte Carlo para estimar estatísticas relevantes, como média, variância e intervalos de confiança das saídas do modelo. O foco está em propagar as incertezas nos parâmetros de entrada para calcular como elas afetam os resultados do modelo, proporcionando uma visão detalhada sobre a robustez das previsões. O Uncertainpy também permite que o usuário defina distribuições probabilísticas personalizadas para os parâmetros, incluindo variáveis dependentes, o que torna o processo mais adaptável a diferentes cenários. Com isso, a biblioteca facilita a obtenção de informações quantitativas sobre a confiabilidade e os limites de incerteza das saídas do modelo. Para a análise de sensibilidade com base em expansão em caos polinomial generalizados (generalized polynomial chaos, gPC), permitindo que os índices de Sobol sejam calculados de maneira eficiente e com alto grau de precisão. Esses índices medem como cada parâmetro de entrada contribui para a variabilidade do modelo, tanto individualmente quanto em interação com outros parâmetros. A análise de sensibilidade no Uncertainpy é não intrusiva, ou seja, não exige alterações na estrutura interna do modelo, o que facilita sua aplicação. Essa abordagem ajuda a identificar quais parâmetros têm maior impacto nos resultados do modelo, sendo essencial para priorizar esforços de calibração e coleta de dados, bem como para compreender melhor a dinâmica do sistema estudado. Além disso, a biblioteca oferece opções de gráficos para facilitar a visualização final da análise (TENNØE;



---

HALNES; EINEVOLL, 2018).

## 2.8 Considerações Finais

Em um modelo matemático, principalmente para representar questões relacionadas à saúde, é necessário realizar análise de sensibilidade e quantificação de incertezas por conta da incerteza natural dos processos biológicos, assegurando a precisão dos dados. Isto é muito importante principalmente quando os sistemas simulados estão ligados à sistemas biológicos relacionados à saúde.

## 3 Revisão da Literatura

### 3.1 Introdução

Este capítulo revisa os principais trabalhos sobre modelagem matemática do sistema imunológico e endócrino e suas interações com diferentes patógenos e tratamentos, essenciais para simular com precisão a dinâmica imunológica em doenças como HIV, infecções virais, e tratamentos como radioterapia e vacinação.

O capítulo descreve cada trabalho em termos de objetivos, métodos, resultados, vantagens e limitações, concluindo com uma tabela comparativa das abordagens.

### 3.2 Modelos Matemáticos do Sistema Imune

Em um trabalho de 2022, foi apresentado modelo matemático para investigar os efeitos da radioterapia (RT) nas interações tumor-imunidade (BEKKER et al., 2022) considerando a crescente aceitação do impacto imunomodulatório da radiação. A pesquisa visa compreender a combinação da radioterapia com imunoterapias, buscando melhorar a regressão tumoral além do observado com tratamentos isolados. O foco está em modelos matemáticos que simulam as respostas biológicas e imunológicas, com o objetivo de avançar na personalização dos tratamentos oncológicos.

Os modelos investigam as interações entre os efeitos biológicos da radioterapia e as respostas imunológicas. Eles indicam que a combinação de radioterapia com imunoterapia tem o potencial de melhorar as respostas antitumorais, mas ainda existem incertezas sobre a dose e o fracionamento ideais para maximizar os efeitos imunológicos. Resultados pré-clínicos sugerem que fracionamentos específicos de radiação podem induzir respostas imunes mais eficazes, e os modelos matemáticos ajudam a prever quais combinações de tratamentos têm maior probabilidade de sucesso.

A pesquisa de Bekker avança na compreensão dos mecanismos de interação entre radioterapia e imunidade, promovendo o desenvolvimento de tratamentos personaliza-

dos. Além disso, a utilização de modelos matemáticos permite simular diferentes cenários clínicos, economizando tempo e recursos experimentais, e possibilita a integração de dados experimentais e clínicos, melhorando a previsão das respostas aos tratamentos combinados. Contudo, muitos desses modelos ainda requerem validação clínica adicional para garantir sua eficácia na prática. A complexidade dos modelos matemáticos também pode dificultar sua aplicação em larga escala, especialmente devido à necessidade de grandes quantidades de dados para calibrá-los. Além disso, a variabilidade entre diferentes tipos de câncer e respostas individuais ainda apresenta desafios consideráveis na implementação prática desses modelos.

Em um trabalho de Munteanu (2022) (MUNTEANU, 2022), foi apresentado um estudo comparativo de três modelos matemáticos para interação entre o sistema imunológico humano e um vírus: o modelo logístico, o modelo de Gompertz, e o modelo logístico generalizado (ou modelo de Richards). Uma análise qualitativa desses modelos é realizada com base na teoria de sistemas dinâmicos, estudando o comportamento local nos pontos de equilíbrio e obtendo as propriedades dinâmicas locais a partir da estabilidade linear. A pesquisa também busca entender qual dos modelos é mais apropriado para descrever essa interação.

Os resultados indicam que, embora todos os modelos estudados sejam úteis, o modelo logístico é simétrico em relação ao ponto de inflexão, enquanto o modelo de Gompertz tem o ponto de inflexão mais baixo, e o modelo logístico generalizado permite mais flexibilidade no ponto de inflexão dependendo do parâmetro utilizado. A análise dinâmica revela a existência de bifurcações transcíticas, sem a ocorrência de bifurcações de Hopf, o que indica que não há ciclos-limite nos modelos analisados.

O estudo oferece uma visão comparativa relevante, ajudando na escolha do modelo mais adequado para descrever a interação entre o sistema imunológico e vírus. Além disso, a abordagem baseada em sistemas dinâmicos possibilita uma análise eficaz do comportamento dos modelos em torno dos pontos de equilíbrio. Outro ponto positivo é que os três modelos fornecem diferentes interpretações médicas, ampliando a aplicabilidade para diversas doenças virais. No entanto, a ausência de bifurcações de Hopf indica que nenhum dos modelos consegue capturar a possibilidade de ciclos-limite, o que pode ser

uma limitação importante em alguns contextos biológicos específicos.

Em 2023, um trabalho (JAN et al., 2023) apresentou uma modelagem da dinâmica do HIV in vivo, explorando a interação entre o HIV e o sistema imunológico utilizando derivadas não inteiras. Os autores propõem um modelo matemático que usa o cálculo fracionário para representar de maneira mais precisa a complexidade dessa interação. Métodos numéricos são aplicados para demonstrar como diferentes parâmetros de entrada afetam a saída do sistema, além de visualizar o comportamento dinâmico e a natureza caótica do sistema com a variação desses fatores.

Os resultados indicam que a forte não linearidade do sistema é responsável pelo caos e pelas oscilações observadas, que estão intimamente relacionadas. Os parâmetros caóticos do sistema são destacados e recomenda-se seu controle para gerenciar o caos do sistema.

O uso de métodos numéricos para explorar a dinâmica e o comportamento caótico proporciona uma nova perspectiva sobre o controle da infecção por HIV. Além disso, o modelo proposto oferece um potencial significativo para a melhoria das estratégias de tratamento, levando em conta a complexidade inerente à interação entre o HIV e o sistema imunológico. No entanto, um ponto negativo é que o estudo não aborda diretamente as implicações clínicas das oscilações e do caos observados no modelo, o que pode limitar sua aplicabilidade prática em contextos clínicos reais.

Um trabalho de 2020 de (SRIVASTAVA et al., 2020) explora novos modelos matemáticos para o sistema imunológico humano usando derivadas de ordem fracionária no contexto da infecção pelo vírus da influenza A (IAV). Os autores propõem esquemas numéricos para simular operadores de derivada fracionária com núcleos baseados em leis de potência e exponencial. Esses esquemas são aplicados para modelar a resposta imune ao IAV, com foco no controle da infecção pela imunidade inata e adaptativa.

Os resultados apresentados mostram a aplicabilidade e eficiência dos esquemas numéricos desenvolvidos. A pesquisa destaca a importância da escolha adequada dos operadores fracionários para modelar de forma precisa a complexa dinâmica entre o sistema imunológico e o IAV.

O estudo apresenta novas abordagens para modelar a dinâmica da resposta imune

utilizando cálculo fracionário, o que proporciona maior precisão na simulação de sistemas complexos. A aplicação desses operadores de derivada fracionária confere uma flexibilidade significativa à modelagem, permitindo capturar nuances da resposta imune que os modelos tradicionais poderiam deixar de lado. Além disso, os esquemas numéricos propostos são altamente eficazes e podem ser aplicados a outros sistemas biológicos que envolvem dinâmicas complexas. No entanto, a validação empírica dos modelos propostos ainda é limitada, o que pode restringir sua aplicação clínica direta. O estudo também se concentra principalmente em aspectos teóricos e numéricos, abordando de forma superficial as implicações biológicas e clínicas dos resultados obtidos.

Em um outro trabalho, de 2023, de (XU et al., 2023) é apresentado um modelo matemático que simula a resposta imune adaptativa do corpo humano em diferentes tipos de vacinas e estratégias de vacinação. Os autores propõem um modelo para descrever a dinâmica dos níveis de anticorpos após a administração de vacinas, comparando vacinas tradicionais inativadas, vacinas de mRNA e vacinas atenuadas baseadas em partículas virais interferentes defeituosas (DVG). O estudo explora como a administração de doses de reforço pode melhorar os níveis de anticorpos IgG, além de discutir as vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de vacinas.

Os resultados do modelo sugerem quatro abordagens essenciais para orientar o design de vacinas: melhorar a imunogenicidade das células T específicas do antígeno, direcionar a produção de anticorpos de alta afinidade, reduzir a taxa de decaimento dos anticorpos IgG e diminuir o nível máximo dos complexos antígeno-anticorpo induzidos pela vacina. O estudo contribui para o entendimento do design de vacinas e suas aplicações, oferecendo orientações para a compreensão das interações entre anticorpos e substâncias antigênicas durante o processo imune.

O modelo matemático desenvolvido proporciona uma ferramenta quantitativa para avaliar a resposta imune a diferentes estratégias de vacinação. A abordagem adotada no estudo permite uma comparação eficaz entre diversos tipos de vacinas, oferecendo ideias sobre como otimizar a eficácia dos programas de vacinação. Além disso, o estudo oferece recomendações práticas, como a importância das doses de reforço e a seleção de vacinas que induzem uma resposta imune mais duradoura. Um ponto negativo deste

estudo é que a modelagem não aborda diretamente os possíveis efeitos adversos em populações específicas, como indivíduos com imunidade comprometida, o que pode limitar sua aplicabilidade clínica em alguns contextos.

Outro trabalho ainda no ano de 2023, de (STÜBLER, 2023) apresenta um modelo matemático desenvolvido para descrever a resposta imune mucosal em doenças inflamatórias intestinais (Inflammatory Bowel Disease, IBD) e seus tratamentos. Este modelo, baseado em equações diferenciais ordinárias, foca nos processos mais importantes do sistema imunológico do intestino a nível celular, incluindo neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T e bactérias, cada um subdividido em diferentes tipos e estados de ativação. O modelo é avaliado por meio de simulações que incluem tanto a resposta imune saudável quanto a resposta a diferentes cenários inflamatórios.

Os resultados indicam que o modelo é capaz de simular a resposta imune tanto em condições normais quanto em situações patológicas, como a doença inflamatória intestinal. A simulação permite a análise de diferentes estratégias terapêuticas, com previsões sobre o resultado do tratamento baseadas no estado do paciente antes do início do tratamento.

O modelo matemático permite uma análise detalhada da resposta imune, oferecendo uma ferramenta valiosa para entender a patogênese da IBD e as razões para a variabilidade na resposta ao tratamento. A abordagem sistêmica adotada no estudo fornece *insights* sobre como diferentes fatores contribuem para o desenvolvimento e progressão da doença. Além disso, as simulações de terapias variadas podem guiar a escolha de tratamentos mais eficazes, especialmente em casos de falha terapêutica inicial. Entretanto, a complexidade do modelo pode representar um desafio na sua aplicação prática em ambientes clínicos, uma vez que exige um entendimento mais avançado dos processos imunológicos envolvidos. Outro ponto negativo é que o modelo não diferencia entre as principais formas de IBD, como a Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa, o que pode limitar sua aplicabilidade para o desenvolvimento de tratamentos específicos.

Em 2022, foi publicado um trabalho que apresenta um modelo matemático para investigar a dinâmica da co-infecção entre HIV e COVID-19, utilizando estratégias de controle ótimas para mitigar a propagação dessas infecções (RINGA et al., 2022). O modelo é aplicado ao contexto da África do Sul, um país severamente afetado por ambas

as doenças. O estudo incorpora controles dependentes do tempo para intervenções de prevenção e tratamento, buscando avaliar o impacto dessas medidas na redução de novos casos de co-infecção.

Os resultados do modelo indicam que a implementação de estratégias de prevenção tanto para HIV quanto para COVID-19 pode reduzir significativamente a carga de co-infecções. A análise sugere que medidas de prevenção para uma das doenças têm um impacto positivo na diminuição de casos da outra, destacando a importância de abordagens integradas para o controle de doenças infecciosas em populações vulneráveis.

O modelo fornece uma ferramenta útil para explorar a interação dinâmica entre HIV e COVID-19, sendo uma contribuição crucial para o desenvolvimento de políticas de saúde pública em regiões com alta prevalência de ambas as doenças. A inclusão de controles dependentes do tempo permite a análise detalhada de diferentes estratégias de intervenção, oferecendo insights importantes sobre como otimizar a resposta à pandemia. Além disso, o estudo aborda uma questão de saúde pública altamente relevante, ao contribuir para o entendimento de como gerenciar co-infecções em contextos com recursos limitados. No entanto, a complexidade do modelo pode dificultar sua aplicação prática em cenários diferentes do estudado, exigindo ajustes específicos para outras regiões ou populações. Além disso, a modelagem depende fortemente de parâmetros que podem variar significativamente com o tempo e entre populações distintas, o que pode comprometer a robustez das conclusões. Por fim, o foco em um único país limita a abrangência da abordagem, que pode não capturar completamente as nuances globais da co-infecção entre HIV e COVID-19, especialmente em contextos com diferentes sistemas de saúde e infraestrutura.

Além disso, em 2020, um trabalho apresenta um estudo sobre a modelagem matemática e a simulação numérica da infecção por HIV, focando no comportamento das células T CD4+, células T CD4+ infectadas e partículas livres do vírus HIV. (SOHAIB et al., 2020) Os autores implementam dois esquemas numéricos, o método contínuo de Galerkin-Petrov (cGP(2)) e o Método de Colocação Wavelet de Legendre (LWCM), para obter a solução aproximada do modelo matemático. O modelo é avaliado considerando termos de fonte constantes e variáveis para a produção de novas células T CD4+ pelo

timos, dependendo da carga viral. Além disso, os resultados obtidos são comparados com o método de Runge-Kutta de quarta ordem (RK4) para validar a precisão e a confiabilidade dos esquemas propostos.

Os resultados indicam que os métodos cGP(2) e LWCM apresentam precisão em comparação com o método RK4, confirmando a eficiência dos esquemas propostos. O estudo destaca a importância da escolha adequada dos termos de fonte para modelar com precisão a dinâmica do HIV e a resposta imunológica.

Os métodos cGP(2) e LWCM demonstraram precisão quando comparados ao método RK4, confirmando a eficiência dos esquemas propostos. O estudo também destaca a importância de escolher os termos de fonte adequados para modelar com precisão a dinâmica da infecção por HIV e a resposta imunológica. O artigo introduz métodos numéricos inovadores, como o cGP(2) e o LWCM, que se mostraram altamente eficientes na solução do modelo de infecção por HIV. Além disso, a comparação com métodos tradicionais, como o RK4, reforça a validade e robustez dos esquemas propostos. A análise detalhada dos termos de fonte variáveis fornece insights valiosos sobre como a carga viral afeta a produção de células T CD4+ e a progressão da infecção. No entanto, a complexidade dos métodos numéricos pode dificultar sua acessibilidade e aplicabilidade em contextos clínicos práticos, especialmente sem uma base matemática sólida. A dependência dos parâmetros específicos do modelo também pode limitar a generalização dos resultados para diferentes populações ou cenários de infecção por HIV. Por fim, o estudo não aborda diretamente as implicações clínicas dos resultados, o que poderia ampliar sua relevância para profissionais de saúde.

### 3.3 Tabela Comparativa dos modelos do Sistema Imune

A seguir, foi feita uma tabela comparativa entre o conteúdo dos trabalhos especificados na sessão anterior. A tabela apresenta dados como o tipo de modelo matemático utilizado, o objetivo do estudo, os pontos positivos e negativos, e se o trabalho utiliza AS ou UQ.



Tabela 3.1: Comparação dos trabalhos relacionados sobre modelagem matemática do sistema imunológico

Trabalho	Modelo Matemático	Objetivo	Pontos Positivos	Pontos Negativos	Utiliza SA e UQ?
(BEKKER et al., 2022)	Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs)	Investigar os efeitos da radioterapia nas interações tumor-imunidade	Simulação de cenários clínicos; integração de dados experimentais e clínicos	Necessidade de validação clínica adicional; complexidade dos modelos	Não utiliza
(MUNTEANU, 2022)	Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs)	Comparar três modelos matemáticos para descrever a interação entre o sistema imunológico humano e um vírus	Visão comparativa útil; análise sólida com sistemas dinâmicos	Ausência de bifurcações de Hopf; complexidade dos modelos	Não utiliza

Tabela 3.1: (continuação)

Trabalho	Tipo de Modelo Matemático	Objetivo	Pontos Positivos	Pontos Negativos	Utiliza SA e UQ?
(JAN et al., 2023)	Cálculo Fracionário	Modelar a dinâmica do HIV in vivo usando derivadas fracionárias	Abordagem inovadora com cálculo fracionário; exploração do comportamento caótico	Dificuldade de aplicação prática; falta de validação empírica ampla	Utiliza SA
(SRIVASTAVA et al., 2020)	Cálculo Fracionário	Desenvolver novos modelos para o sistema imunológico humano usando derivadas de ordem fracionária	Maior precisão na simulação de sistemas complexos; flexibilidade na modelagem	Desafios na implementação prática; validação empírica limitada	Não utiliza

Tabela 3.1: (continuação)

Trabalho	Tipo de Modelo Matemático	Objetivo	Pontos Positivos	Pontos Negativos	Utiliza SA e UQ?
(XU et al., 2023)	Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs)	Simular a resposta imune adaptativa a diferentes tipos de vacinas	Ferramenta quantitativa para avaliar a resposta imune; comparação de vacinas	Complexidade do modelo; foco em simulações que podem não capturar toda a variabilidade	Utiliza SA
(STÜBLER, 2023)	Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs)	Modelar a resposta imune mucosal em doenças inflamatórias intestinais e seus tratamentos	Análise detalhada da resposta imune mucosal; insights sobre a progressão da IBD	Complexidade na aplicação prática; necessidade de validação empírica	Utiliza SA

Tabela 3.1: (continuação)

Trabalho	Tipo de Modelo Matemático	Objetivo	Pontos Positivos	Pontos Negativos	Utiliza SA e UQ?
(RINGA et al., 2022)	Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs)	Investigar a co-infecção entre HIV e COVID-19 e estratégias de controle	Ferramenta útil para explorar a interação entre HIV e COVID-19; análise de estratégias de intervenção	Complexidade do modelo; dependência de parâmetros variáveis	Não utiliza
(SOHAIB et al., 2020)	Métodos Numéricos (Galerkin-Petrov, Wavelet de Legendre)	Modelar e simular numericamente a infecção por HIV	Métodos numéricos avançados com alta precisão; insights sobre a produção de células T CD4+	Complexidade dos métodos numéricos; dependência de parâmetros específicos	Não utiliza

### 3.4 Modelos Matemáticos do Sistema Endócrino

O trabalho de (PRITCHARD-BELL, 2016) apresentou o desenvolvimento de modelos matemáticos para controle glicêmico em ambientes de cuidados críticos, com foco na medicina baseada em sistemas. O estudo aborda as complexidades da hiperglicemia de estresse, especialmente no contexto de resistência à insulina em pacientes gravemente enfermos. O trabalho propõe um sistema de suporte à decisão baseado em modelos (DSS), que incorpora dados biológicos e clínicos para personalizar o tratamento com insulina e o controle glicêmico.

Os principais elementos da pesquisa incluem a modelagem da resistência à insulina, utilizando dados humanos que capturam as flutuações na sensibilidade à insulina, bem como a modelagem da dinâmica da glicose, descrevendo o metabolismo da glicose em resposta a diferentes processos biológicos e inflamatórios. Além disso, o estudo também explora a modelagem do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), analisando como hormônios do estresse, como o cortisol, e citocinas (por exemplo, IL-6 e TNF) afetam a sinalização da insulina.

Outro aspecto importante é a exploração de estratégias de controle em cuidados críticos, onde o uso de abordagens baseadas em modelos pode otimizar os protocolos de controle glicêmico e reduzir a mortalidade associada à hipoglicemia. O estudo também utiliza pacientes virtuais e simulações de Monte Carlo para refinar as estratégias de tratamento voltadas para o controle glicêmico personalizado.

Em um trabalho de 2009 (MCAULEY et al., 2009), foi desenvolvido um modelo matemático para explorar a disfunção do hipocampo relacionada ao envelhecimento e induzida pelo cortisol. Esse estudo investiga os efeitos do aumento crônico e agudo do cortisol nos níveis de atrofia e atividade do hipocampo, que desempenha um papel central na memória declarativa e está associado a doenças neurodegenerativas como o Alzheimer. Utilizando a linguagem de marcação de biologia de sistemas (SBML), o modelo simula as interações entre o cortisol, os receptores do hipocampo e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). A pesquisa também introduz intervenções biológicas para verificar se a disfunção hipocampal induzida pelo cortisol poderia ser atenuada.

Os resultados do modelo mostram que tanto o aumento agudo quanto o crônico

do cortisol reduzem significativamente a atividade hipocampal e aumentam a atrofia. No entanto, intervenções biológicas mostraram atenuar esses efeitos de maneira mais eficaz em casos de aumento crônico do cortisol. Essa abordagem *in silico* pode fornecer uma base para a modelagem computacional de alterações cerebrais relacionadas ao envelhecimento, auxiliando na previsão de disfunções do hipocampo em idosos vulneráveis.

Os pontos positivos desse estudo incluem a inovação de modelar os efeitos do cortisol no hipocampo de forma quantitativa, o que pode contribuir para a compreensão dos mecanismos envolvidos em doenças como Alzheimer. O modelo também oferece uma ferramenta útil para testar hipóteses que seriam difíceis de investigar em estudos *in vivo*, fornecendo uma abordagem promissora para o desenvolvimento de estratégias preventivas em idosos.

Por outro lado, alguns pontos negativos incluem a complexidade do modelo e a necessidade de mais dados clínicos para validar os parâmetros utilizados, o que pode limitar a aplicabilidade prática imediata dos resultados. Além disso, o estudo não aborda diretamente outros fatores de risco associados à disfunção do hipocampo, como doenças vasculares e diabetes, que poderiam influenciar os resultados modelados.

### 3.5 Tabela Comparativa de modelos do Sistema Endócrino

Novamente a seguir, foi feita uma tabela comparativa entre o conteúdo dos trabalhos especificados na sessão anterior. A tabela apresenta dados como o tipo de modelo matemático utilizado, o objetivo do estudo, os pontos positivos e negativos, e se o trabalho utiliza AS ou UQ.

Tabela 3.2: Comparação dos trabalhos relacionados sobre modelagem matemática do sistema imunológico

Trabalho	Modelo Matemático	Objetivo	Pontos Positivos	Pontos Negativos	Utiliza SA e UQ?
(PRITCHARD-BELL, 2016)	Modelo baseado em EDOs, Monte Carlo e pacientes virtuais	Desenvolver modelos para controle glicêmico personalizado em cuidados críticos	Uso de simulações de Monte Carlo; personalização do tratamento; otimização de controle glicêmico	Complexidade do modelo; necessidade de mais dados clínicos para validação	Não utiliza
(MCAULEY et al., 2009)	Modelo baseado em SBML (Linguagem de Biologia de Sistemas)	Explorar os efeitos do cortisol na disfunção hipocampal relacionada ao envelhecimento	Simulação precisa dos efeitos do cortisol; modelo inovador para estudar disfunção cerebral	Necessidade de mais dados clínicos; não aborda outros fatores de risco relacionados	Utiliza SA

## 3.6 Análise de Sensibilidade e Quantificação de Incertezas

Em um trabalho de 2020, sobre um modelo a respeito da pandemia de COVID-19 nos países Coreia do Sul, Itália e Brasil (REIS et al., 2020), foi feito um estudo com análise de sensibilidade e quantificação de incertezas do mesmo. A análise de sensibilidade revelou que a taxa de transmissão é o parâmetro mais sensível em todos os cenários simulados, enquanto a fração de casos notificados desempenha um papel crucial em contextos com alta subnotificação, como no Brasil. Além disso, parâmetros como a taxa de mortalidade e o período entre os primeiros sintomas e a morte têm impacto significativo na dinâmica de mortes. No início das simulações para o Brasil e a Itália, o período de incubação foi determinante, destacando a sensibilidade das notificações aos atrasos no diagnóstico. Estes resultados evidenciaram que a subnotificação e políticas de distanciamento social menos eficazes aumentam as incertezas na modelagem.

Ainda neste modelo, a quantificação de incertezas mostrou que os parâmetros do modelo variam significativamente entre os países, refletindo diferenças nas dinâmicas da pandemia, subnotificação e políticas de mitigação. A análise inversa ajustou funções de densidade de probabilidade para os parâmetros, destacando maior incerteza no Brasil devido à fase inicial da pandemia e subnotificação elevada. A análise direta demonstrou que as incertezas nas simulações crescem na ordem Coreia do Sul, Itália e Brasil, correlacionando-se com os níveis de subnotificação. Esses resultados reforçam a importância de mitigar subnotificações e aprimorar políticas de controle para reduzir incertezas e melhorar o manejo da pandemia.

Em um outro artigo, de 2021, ainda sobre a pandemia de COVID-19, desta vez relacionando os países Áustria, Alemanha, Coreia do Sul e Itália (REIS et al., 2021a), a análise de sensibilidade identificou os parâmetros mais impactantes nas previsões do modelo, especialmente a taxa de transmissão, que apresentou variação significativa próxima ao pico da pandemia. Durante os picos, mudanças na taxa de transmissão geralmente precedem os dados visíveis de casos ativos por até 15 dias, devido ao tempo de incubação e atrasos nos testes. Parâmetros relacionados, como início e duração de políticas de inter-



venção, também foram sensíveis, indicando que pequenos erros nesses fatores podem levar a grandes desvios nas previsões. Na quantificação de incertezas, duas abordagens foram realizadas: inversa e direta. A quantificação inversa estimou as funções de densidade de probabilidade (PDFs) dos parâmetros com base nos dados disponíveis, permitindo ajustar o modelo às realidades locais de cada país. Já a quantificação direta propagou essas incertezas para as saídas do modelo usando simulações de Monte Carlo. As análises mostraram que incertezas nos parâmetros, especialmente na taxa de transmissão, têm um impacto significativo nas previsões. Isso reforça que, para entender melhor os picos, é essencial incluir dados mais completos e priorizar projeções que considerem diferentes cenários de redução de transmissão.

Outro trabalho de 2021, desta vez, apresenta um modelo matemático para descrever a resposta imune ao SARS-CoV-2 (REIS et al., 2021b), com foco na síndrome de liberação de citocinas (CRS). A análise de sensibilidade foi realizada para identificar quais parâmetros do modelo mais afetam os resultados, como as dinâmicas do vírus, citocinas e anticorpos IgG e IgM. Para isso, os autores usaram os índices de Sobol, que avaliam a contribuição de cada parâmetro na variância total do modelo. A partir dessa análise, descobriram que os parâmetros relacionados às células apresentadoras de antígenos (APCs) tiveram grande influência, como as taxas de infecção ( $\beta$  apm) e de produção de citocinas ( $\pi$  capm). Além disso, a taxa de replicação viral ( $\pi$  v) também se mostrou um fator relevante, especialmente nas populações de vírus e anticorpos. A análise destacou a importância de entender as interações entre o vírus e as APCs para explicar a desregulação imunológica observada em pacientes graves.

Na quantificação de incertezas, o modelo foi ajustado com dados experimentais de estudos sobre viremia, citocinas e anticorpos em pacientes sobreviventes e não-sobreviventes. Para isso, foi utilizada a evolução diferencial, uma técnica de otimização que minimiza a diferença entre as saídas do modelo e os dados experimentais. Três parâmetros ( $\pi$  ci,  $\beta$  apm,  $\beta$  tke) foram ajustados no cenário de não-sobreviventes, pois eles estão diretamente relacionados à hipótese de que o vírus infecta células imunes e leva à produção descontrolada de citocinas. Esse ajuste permitiu observar a diferença significativa nos níveis de IL-6 entre sobreviventes e não-sobreviventes, com picos muito mais

altos no segundo grupo, associados à CRS. (SILVA et al., 2020)

Outro trabalho de 2020, investiga a memória imunológica ao vírus da febre amarela usando um modelo matemático baseado em equações diferenciais ordinárias (ODEs). Ele analisa as respostas primárias e secundárias ao vírus, destacando o papel das células B na produção de anticorpos. O estudo utiliza quantificação de incerteza e análise de sensibilidade para avaliar como variações nos parâmetros do modelo afetam as dinâmicas imunológicas. A modelagem consegue reproduzir aspectos essenciais das curvas de anticorpos, incluindo uma resposta secundária mais rápida e intensa devido à memória imunológica.

Na quantificação de incertezas, os parâmetros do modelo foram tratados como variáveis aleatórias contínuas. A análise foi realizada usando o método de Monte Carlo combinado com expansões de caos polinomial. Como resultado, foi possível estimar intervalos de confiança de 90% para as previsões do modelo, mostrando como a incerteza nos parâmetros afeta a produção de anticorpos, especialmente na resposta secundária.

Com a análise de sensibilidade foi possível complementar a quantificação de incertezas, variando um parâmetro por vez enquanto mantinha os outros fixos. Essa abordagem revelou que taxas de ativação de células B naíve (C4), diferenciação de células de memória em células ativas (C6), e taxas de decaimento de células ativas (C7) têm impactos significativos nas respostas primária e secundária. Por exemplo, a taxa de diferenciação de células de memória afeta apenas a resposta secundária, enquanto a taxa de ativação das células naíve tem maior influência na resposta primária. Esses resultados reforçam a importância da memória imunológica na resolução rápida de infecções secundárias.

### 3.7 Considerações Finais

Este capítulo apresentou uma revisão sobre o uso de modelos matemáticos para entender as interações entre o sistema imunológico e diversas doenças, além dos efeitos de diferentes tratamentos, como radioterapia e vacinas. E principalmente a importância da análise de sensibilidade e quantificação de incertezas destes modelos para assegurar a confiabilidade dos mesmos.

Os modelos matemáticos mostraram ser ferramentas muito úteis para simular

cenários clínicos, prever o comportamento de doenças e otimizar estratégias de tratamento. Assim, é fundamental que se tenha segurança sobre as respostas e resultados dos modelos possam ser confiáveis.

No entanto, ainda há desafios significativos. A complexidade dos modelos, a necessidade de validação clínica e a dependência de parâmetros específicos limitam a aplicação desses modelos em larga escala. Além disso, a variabilidade individual e entre diferentes tipos de doenças exige que os modelos sejam adaptados para garantir tratamentos eficazes.

Em resumo, a modelagem matemática do sistema imunológico e do sistema endócrino continua a evoluir e oferece boas ideias para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas. No entanto, para que esses modelos possam ser completamente integrados na prática clínica e na saúde pública, é fundamental que futuras pesquisas superem as limitações identificadas, combinando avanços teóricos com validações computacionais sólidas, assim como validações clínicas.

## 4 Métodos

### 4.1 Modelo Matemático

O modelo de células-citocinas é construído a partir de um conjunto de equações diferenciais ordinárias que representam as interações dinâmicas entre células imunológicas e citocinas pró-inflamatórias no contexto do envelhecimento e do ‘inflammaging’. Cada equação é projetada para capturar processos biológicos específicos, incluindo replicação bacteriana, ativação celular, produção de citocinas e influência de fatores externos como o cortisol. Neste trabalho, o modelo que foi proposto em Quintela et al. (2024) foi modificado para ao invés de ser acoplado a um modelo de glicose-insulina, passou a considerar os valores de glicose diários da literatura (CAUTER et al., 1992). O modelo é dado pelas seguintes equações:

$$\frac{dA}{dt} = \beta_A A \left(1 - \frac{A}{k_A}\right) - \mu_A A M_A. \quad (4.1)$$

$$\frac{dM_R}{dt} = -(\gamma_{MA} + k_{MTNF} H_M^U(TNF) H_M^D(IL10)) M_R A + \mu_{MR} \hat{M}_R. \quad (4.2)$$

$$\frac{dM_A}{dt} = (\gamma_{MA} + k_{MTNF} H_M^U(TNF) H_M^D(IL10)) M_R A - \mu_{MA} M_A. \quad (4.3)$$

$$\begin{aligned} \frac{dIL6}{dt} = & (k_{IL6M} + k_{IL6TNF} H_{IL6}^U(TNF)) H_{IL6}^D(IL6) H_{IL6}^D(IL10) M_A \\ & - k_{lt6} COR \left(1 - \frac{COR}{COR + kmct}\right) - k_{IL6}(IL6 - q_{IL6}). \end{aligned} \quad (4.4)$$

$$\begin{aligned} \frac{dIL8}{dt} = & (k_{IL8M} + k_{IL8TNF} H_{IL8}^U(TNF)) H_{IL8}^D(IL10) M_A \\ & - k_{IL8}(IL8 - q_{IL8}). \end{aligned} \quad (4.5)$$

$$\frac{dIL10}{dt} = (k_{IL10M} + k_{IL10IL6} H_{IL10}^U(IL6)) M_A - k_{IL10}(IL10 - q_{IL10}). \quad (4.6)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT NF}{dt} = & k_{TNF} H_{TNF}^D(IL6) H_{TNF}^D(IL10) M_A - k_{lt} COR \left(1 - \frac{COR}{COR + kmct}\right) \\ & - k_{TNF}(TNF - q_{TNF}). \end{aligned} \quad (4.7)$$

$$\frac{dCOR}{dt} = k_{tc} \left(\frac{TNF}{TNF + kmct}\right) (C_{max} - COR) gluc(t) - k_{cd} COR. \quad (4.8)$$

Dadas as equações, pode-se observar que existem 6 variáveis no modelo: A, MR, MA, IL6, IL8, IL10, TNF, e COR. Elas representam respectivamente a concentração da bactéria *S. Aureus*, a concentração de macrófagos em repouso, a concentração de macrófagos ativos, a concentração da citocina IL-6, a concentração da citocina IL-8, a concentração da citocina IL-10, a concentração de TNF, e a concentração de cortisol.

#### 4.1.1 Parâmetros base do modelo

Os parâmetros base utilizados nas simulações são apresentados na Tabela 4.1 (MARINS, 2023).

Tabela 4.1: Parâmetros base do modelo

Parâmetro	Valor	Unidade	Significado biológico
$\beta_A$	0.02	1/dia	Taxa de crescimento das bactérias
$C_{max}$	3	—	Capacidade máxima de cortisol
$h_{610}$	4	—	Expoente da função de Hill para downregulação de IL-6 por IL-10
$h_{66}$	1	—	Expoente da função de Hill para auto-feedback negativo de IL-6
$h_{6TNF}$	2	—	Expoente da função de Hill para upregulação de IL-6 por TNF- $\alpha$
$h_{810}$	1.5	—	Expoente da função de Hill para downregulação de IL-8 por IL-10
$h_{8TNF}$	3	—	Expoente da função de Hill para upregulação de IL-8 por TNF- $\alpha$
$h_{106}$	3.68	—	Expoente da função de Hill para upregulação de IL-10 por IL-6
$h_{M10}$	0.3	—	Expoente da função de Hill
$h_{MTNF}$	3.16	—	Expoente da função de Hill
Continua na próxima página			

Tabela 4.1 Parâmetros base do modelo – Continuação

Parâmetro	Valor	Unidade	Significado biológico
$h_{TNF10}$	3	–	Expoente da função de Hill para downregulação de TNF- $\alpha$ por IL-10
$h_{TNF6}$	2	–	Expoente da função de Hill para downregulação de TNF- $\alpha$ por IL-6
$k_6$	4.64	dia <sup>-1</sup>	Taxa de ativação de IL-6
$k_8$	0.464	dia <sup>-1</sup>	Taxa de ativação de IL-8
$k_{10}$	1.1	dia <sup>-1</sup>	Taxa de ativação de IL-10
$k_{106}$	0.0191	conc. relativa/(dia·número de células)	Upregulação de IL-10 por IL-6
$k_{10M}$	0.19	conc. relativa/(dia·número de células)	Upregulação de IL-10 por macrófagos ativados
$k_A$	50.0	mm <sup>3</sup> /dia	Capacidade de suporte para bactérias
$k_{cd}$	1.55	h <sup>-1</sup>	Taxa de degradação de cortisol
$k_{IL6}$	0.66	h <sup>-1</sup>	Taxa de degradação de IL6
$k_{IL6M}$	0.01	conc. relativa/(dia·número de células)	Upregulação de IL-6 por macrófagos ativados
$k_{IL8M}$	0.056	conc. relativa/(dia·número de células)	Upregulação de IL-8 por macrófagos ativados
$k_{6TNF}$	0.81	conc. relativa	Upregulação de IL-6 por TNF- $\alpha$
Continua na próxima página			

Tabela 4.1 Parâmetros base do modelo – Continuação

Parâmetro	Valor	Unidade	Significado biológico
$k_{8TNF}$	0.56	conc. relativa/(dia·número de células)	Upregulação de IL-8 por TNF- $\alpha$
$k_{lt}$	3.35	$h^{-1}$	Magnitude da ativação do TNF- $\alpha$ pelo cortisol
$k_{lt6}$	1.35	$h^{-1}$	–
$k_m$	1.414	–	Taxa de ativação dos macrófagos
$k_{MA}$	2.51	–	Taxa de decaimento de macrófagos ativados
$k_{mct}$	8.69	ng/mL	Taxa de influência do cortisol no TNF- $\alpha$
$k_{MR}$	6	–	Taxa de decaimento de macrófagos em repouso
$k_{MTNF}$	8.65	$h^{-1}$	Taxa de ativação de macrófagos em repouso
$k_{mtc}$	2.78	pg/mL	Constante de Michaelis para produção de cortisol por TNF
$k_{TNF}$	200	dia $^{-1}$	Taxa de ativação de TNF- $\alpha$
$k_{TNFM}$	1.5	conc. relativa/(dia·número de células)	Upregulação de TNF- $\alpha$ por macrófagos ativados
$k_{tc}$	3.43	ng/(pg·h)	Magnitude da ativação de cortisol por TNF
$m_A$	0.9	1/dia	Fagocitose das bactérias
$MR_{max}$	5	células/mm $^2$	Máximo de macrófagos em repouso
Continua na próxima página			

Tabela 4.1 Parâmetros base do modelo – Continuação

Parâmetro	Valor	Unidade	Significado biológico
$n_{610}$	34.8	pg/mL	Valor de meia-ativação para downregulação de IL-6 por IL-10
$n_{66}$	560	pg/mL	Valor de meia-ativação para auto-feedback negativo de IL-6
$n_{6TNF}$	185	pg/mL	Valor de meia-ativação para upregulação de IL-6 por TNF- $\alpha$
$n_{810}$	17.4	pg/mL	Valor de meia-ativação para downregulação de IL-8 por IL-10
$n_{8TNF}$	185	pg/mL	Valor de meia-ativação para upregulação de IL-8 por TNF- $\alpha$
$n_{106}$	560	pg/mL	Valor de meia-ativação para upregulação de IL-10 por IL-6
$n_{M10}$	4.35	pg/mL	Valor de meia-ativação
$n_{MTNF}$	100	pg/mL	Valor do meio máx. associado à regulação positiva de TNF- $\alpha$
$n_{TNF10}$	17.4	pg/mL	Valor de meia-ativação para downregulação de TNF- $\alpha$ por IL-10
$n_{TNF6}$	560	pg/mL	Valor de meia-ativação para downregulação de TNF- $\alpha$ por IL-6
$q_{IL6}$	0.6	conc. relativa	Concentração de IL-6 na ausência de patógeno
$q_{IL8}$	0.2	conc. relativa	Concentração de IL-8 na ausência de patógeno
Continua na próxima página			



Tabela 4.1 Parâmetros base do modelo – Continuação

Parâmetro	Valor	Unidade	Significado biológico
$q_{IL10}$	0.15	conc. relativa	Concentração de IL-10 na ausência de patógeno
$q_{TNF}$	0.14	conc. relativa	Concentração de TNF- $\alpha$ na ausência de patógeno
$\gamma_{MA}$	0.0832	mm <sup>3</sup> /(cell·day)	Taxa de ativação dos macrófagos em repouso
$\mu_A$	0.1	1/dia	Taxa de morte natural de células A
$\mu_{MA}$	0.07	1/dia	Taxa de decaimento natural dos macrófagos ativados
$\mu_{MR}$	0.033	1/dia	Taxa de decaimento natural dos macrófagos em repouso

## 4.2 Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade foi implementada em Python, utilizando o pacote SALib para realizar a análise de sensibilidade por meio de índices de Sobol nas equações do modelo células-citocina. Esta biblioteca foi escolhida por não possuir muita complexidade para sua utilização, permitindo configurar a AS de maneira simples, e com a possibilidade de salvar os dados da análise em um arquivo, para que estes dados sejam manipulados posteriormente de maneira mais personalizada, permitindo que se possa aplicar filtros e ordenações arbitrárias nestes resultados para a criação de um gráfico, por exemplo.

A implementação começa com a definição de um conjunto de parâmetros do modelo armazenados em um dicionário, sendo estes todos os parâmetros utilizados no modelo (Tabela 4.1). O espaço de parâmetros para a análise de sensibilidade foi construído estabelecendo limites dentro de 10% para mais e para menos dos valores nominais dos parâmetros.

A análise emprega o método de Sobol, uma técnica de análise de sensibilidade baseada em variância do SALib. O processo de amostragem gerou 1024 conjuntos de parâmetros usando o esquema de amostragem de Sobol, com cálculos de índices de sensibilidade de primeira ordem, que são índices de sensibilidade que calculam o quanto a variância de uma saída (variável) é afetada pela variância de uma entrada (parâmetro). A função de avaliação do modelo processa esses conjuntos de parâmetros simulando a dinâmica do sistema de cortisol ao longo de um período de 24 horas, focando na concentração de cortisol em estado estacionário no ponto médio da simulação.

A visualização dos resultados foi realizada utilizando as bibliotecas matplotlib e seaborn, produzindo um gráfico de barras dos índices de sensibilidade de primeira ordem.

## 4.3 Quantificação de Incertezas

Para realizar a quantificação de incertezas das equações 4.1 a 4.8, foi utilizada a linguagem Python em conjunto com as bibliotecas Uncertainpy e Chaospy. A biblioteca Uncertainpy foi escolhida por ser especializada em análise de incertezas para modelos nesta linguagem, e por gerar os gráficos dos intervalos de predição automaticamente. O modelo analisado

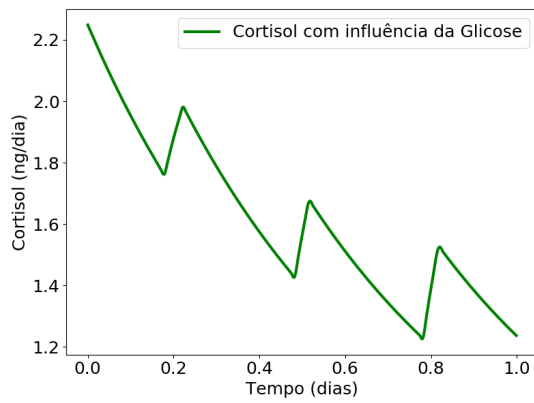
inclui diferentes outputs (cortisol, TNF, IL-8, IL-6, IL-10, MR, MA e A) que foram avaliados separadamente através da mesma metodologia e no mesmo intervalo de tempo de um dia. A análise foi configurada definindo distribuições uniformes para 28 parâmetros do modelo, onde cada parâmetro varia entre 90% e 110% do seu valor base (variação de  $\pm 10\%$ ). Os parâmetros escolhidos para a UQ foram todos os parâmetros que mostraram índices de sensibilidade maiores que zero.

A quantificação de incertezas foi executada utilizando o método de Monte Carlo com 1024 amostras e uma semente pseudoaleatória fixa para garantir reprodutibilidade. O Uncertainpy automaticamente aplica a transformação de Rosenblatt durante a análise, que é útil para lidar com possíveis correlações entre os parâmetros. Os resultados foram visualizados através do Uncertainpy, que gera gráficos mostrando a variabilidade das saídas do modelo em função da incerteza nos parâmetros de entrada.

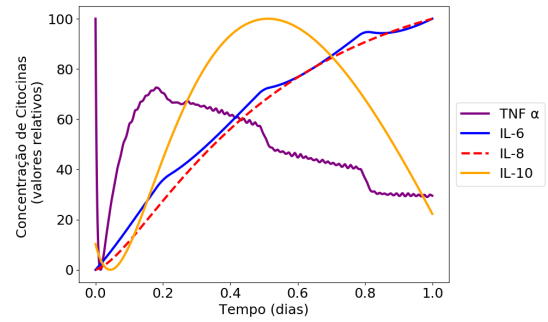
## 5 Resultados

### 5.1 Parâmetros Base e Quantidades de Interesse

Um total de 8 variáveis foram analisadas neste modelo. Cortisol, TNF, IL-6, IL-8, IL-10, MA (Macrófagos ativos), MR (Macrófagos Inativos), A (Bactérias *S. Aureus*). Os gráficos a seguir ilustram os resultados das simulações utilizando os valores base dos parâmetros para estas variáveis estudadas neste trabalho, ao longo de um período de um dia.

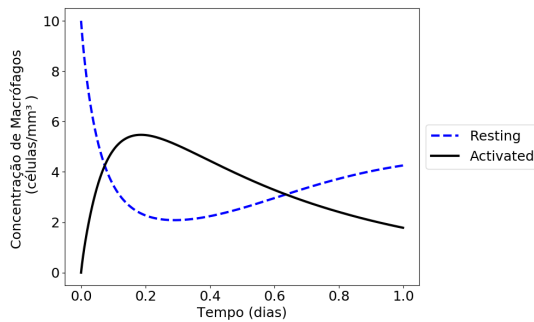


(a) Concentração de cortisol para um dia de execução modelo.

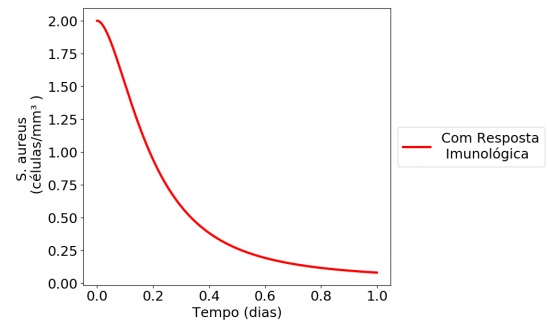


(b) Concentração de citocinas para um dia de execução modelo.

Figura 5.1: Concentração de cortisol e citocinas ao longo de um dia.



(a) Concentração de macrófagos para um dia de execução modelo.



(b) Concentração de *S. aureus* para um dia de execução modelo.

Figura 5.2: Concentrações de macrófagos e *S. aureus* ao longo de um dia.

## 5.2 Índices de Sensibilidade dos Parâmetros

A análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo revelou padrões distintos de sensibilidade para cada variável. O cortisol se destacou como a variável mais sensível, influenciado por 29 parâmetros diferentes, seguido pelo TNF (24 parâmetros), IL-6 (18), IL-8 (16), IL-10 e *S. aureus* (12 cada), macrófagos inativos (10) e macrófagos ativos (9) conforme pode ser visto nas Figuras 5.3-5.10.

É possível observar que apenas um pequeno número de parâmetros apresenta sensibilidade significativamente maior que os demais, destacando-se como fatores críticos no modelo. Analisando cada gráfico, é possível identificar relações importantes: o parâmetro  $k_{lt}$  exerce influência determinante na concentração de TNF, enquanto a taxa de ativação do TNF impacta fortemente os níveis de IL-10. De forma similar, a taxa de ativação da IL-8 é crucial para sua própria concentração no sistema. Quanto à IL-6, três parâmetros se destacam como particularmente influentes: a concentração na ausência do patógeno ( $q_{IL6}$ ), sua taxa de ativação, e o parâmetro  $k_{lt6}$ . Para os macrófagos ativos, o fator mais determinante é sua taxa de decaimento, acompanhado pelo limite máximo de macrófagos inativos. Este último parâmetro também exerce a maior influência sobre a concentração dos próprios macrófagos inativos. No caso da concentração bacteriana, a análise revela que a taxa de fagocitose ( $m_A$ ) apresenta a maior sensibilidade, indicando seu papel central no controle da população de *S. aureus* no sistema modelado.

Os gráficos foram construídos de modo que apenas os parâmetros que apresentaram sensibilidade maior do que 0 para cada variável fosse exibida em seu respectivo gráfico.

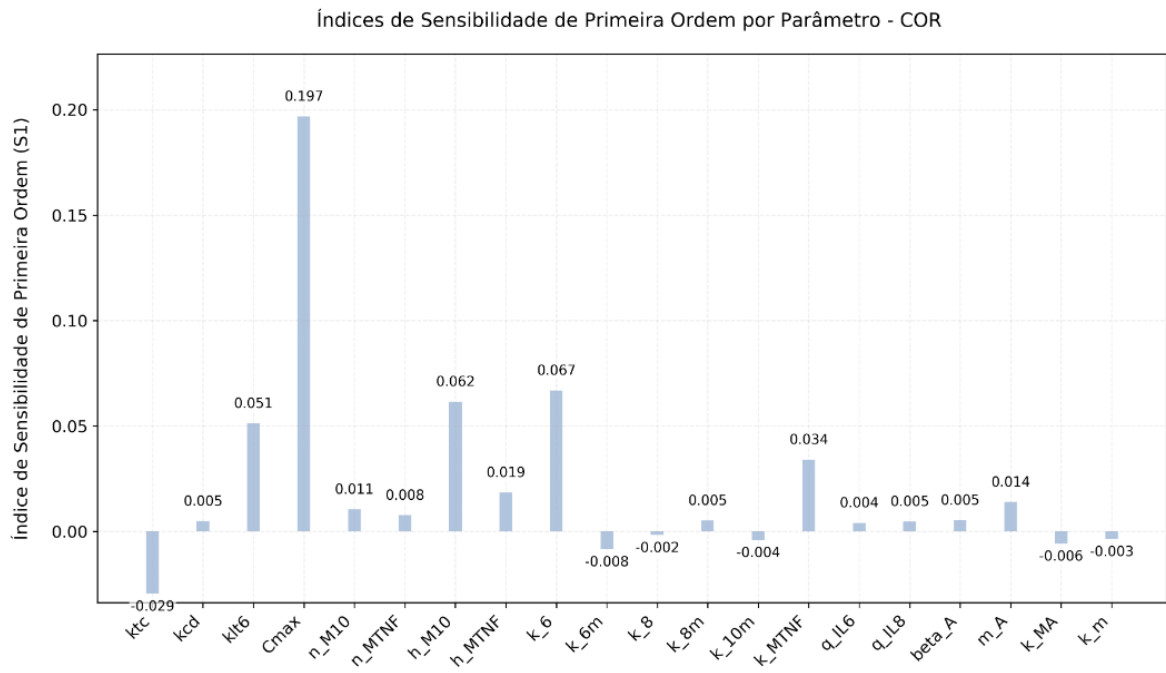


Figura 5.3: Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem do Cortisol.

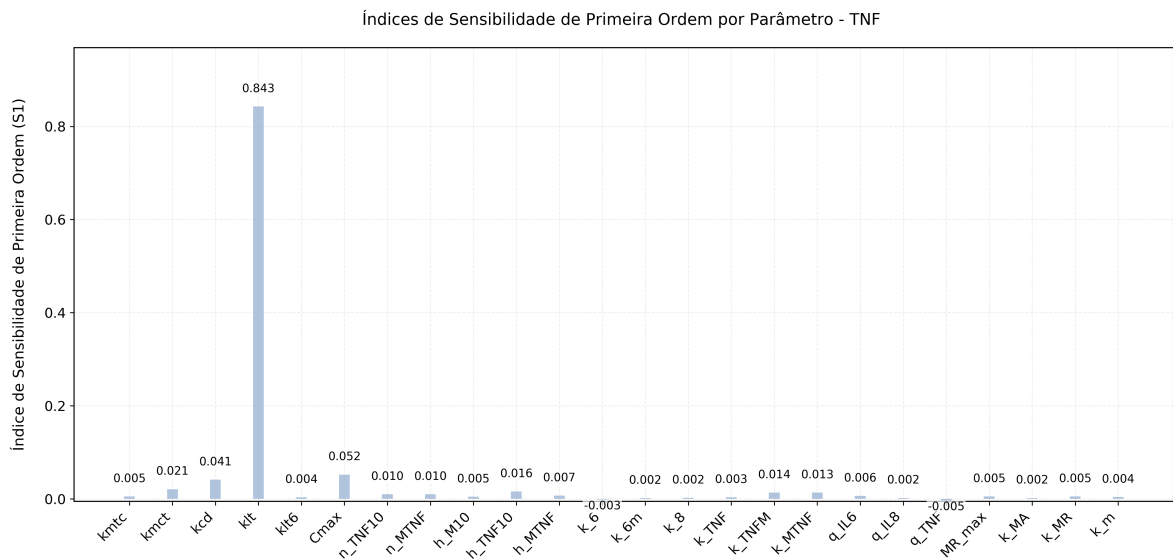


Figura 5.4: Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem do TNF.

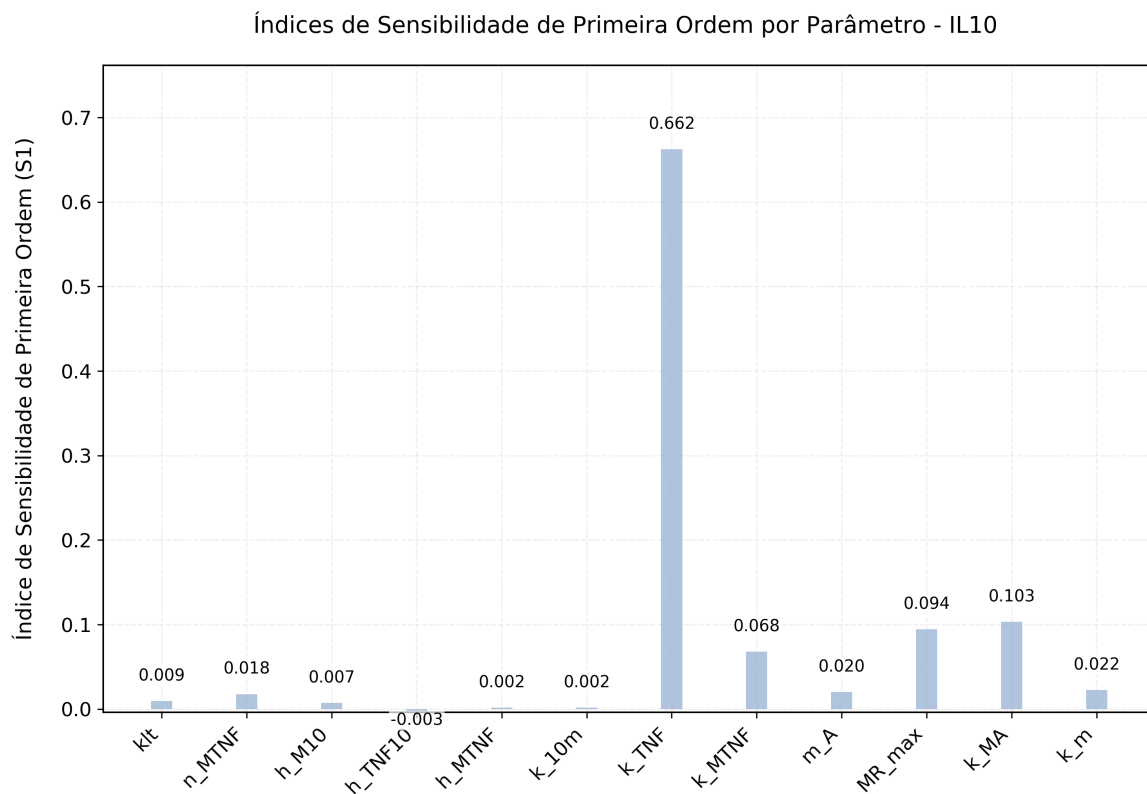


Figura 5.5: Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem do IL10.

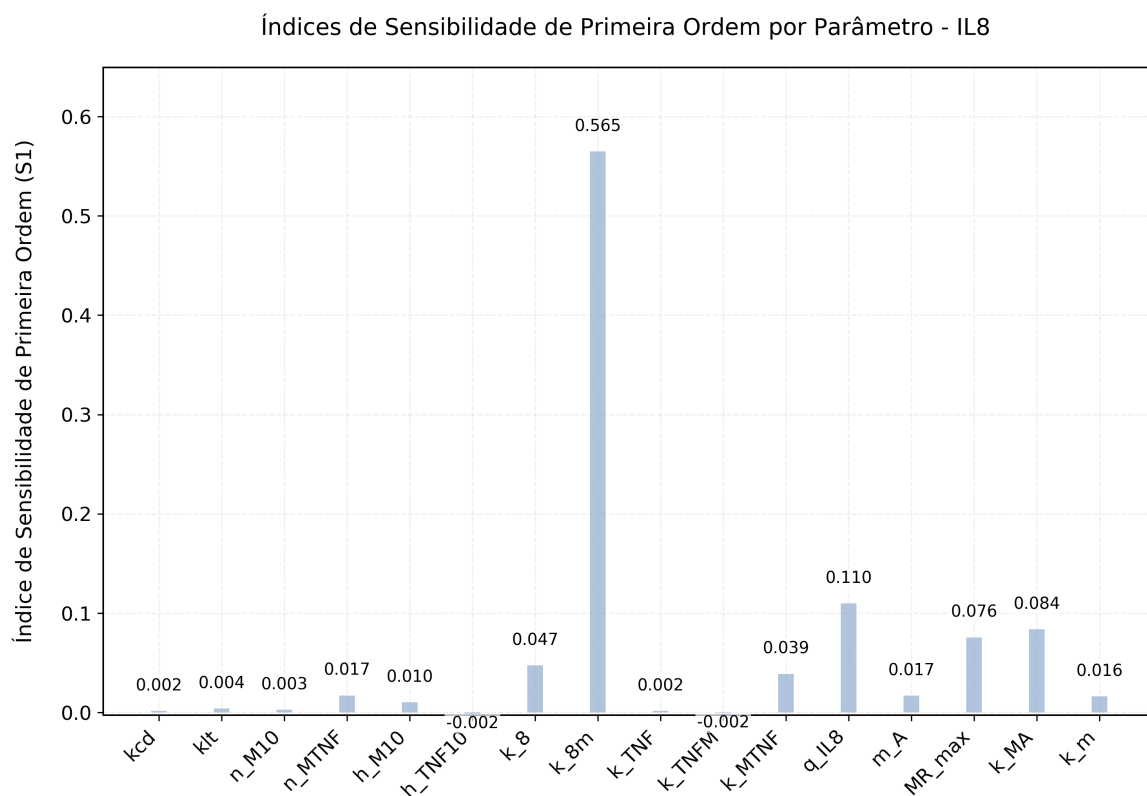


Figura 5.6: Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem do IL8.

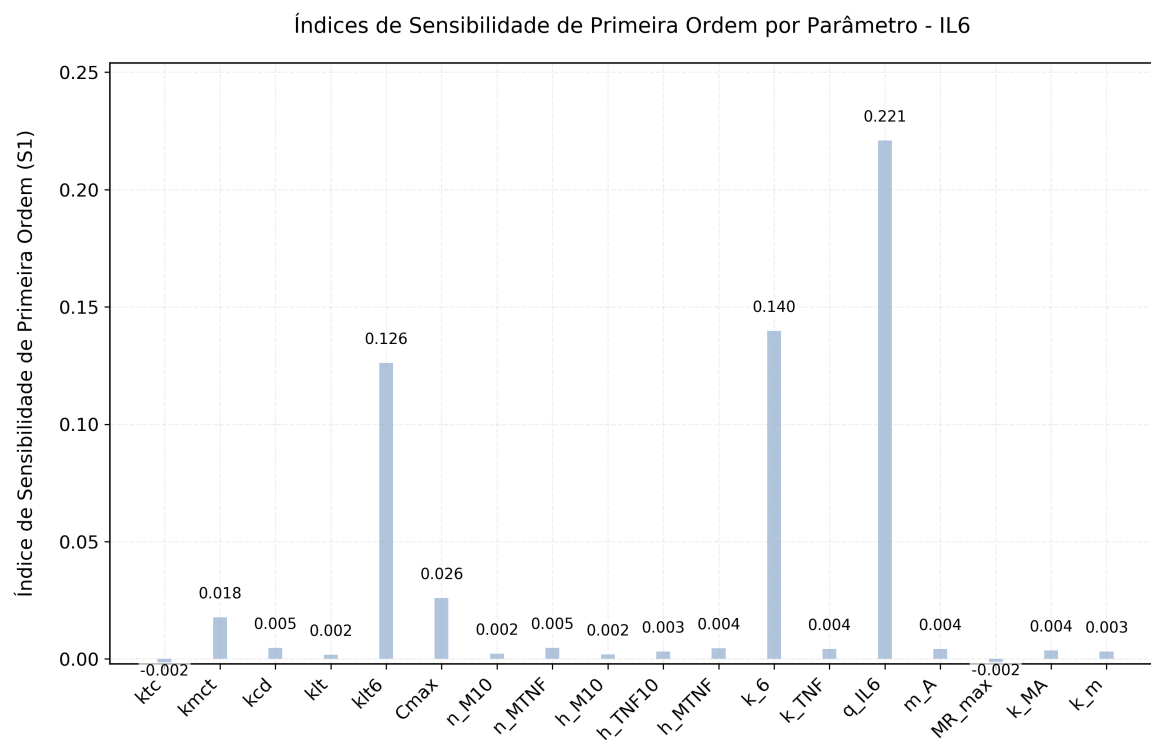


Figura 5.7: Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem do IL6.

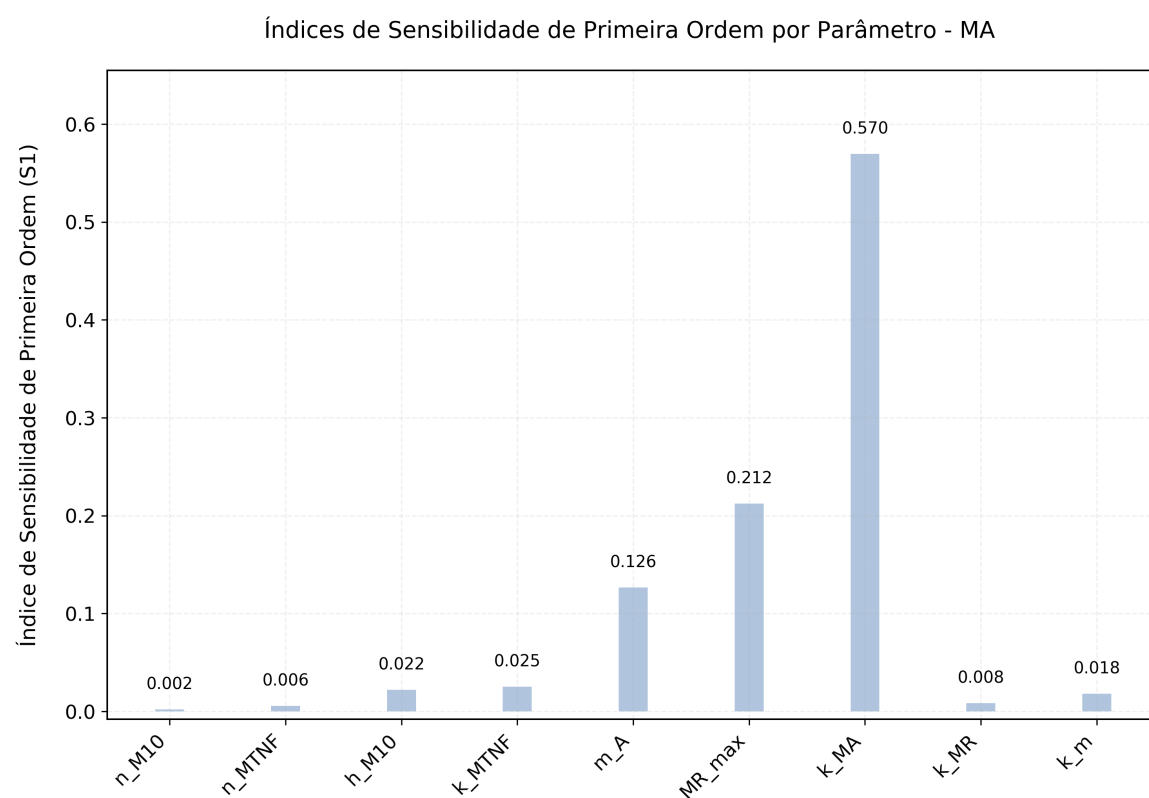


Figura 5.8: Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem do Macrófagos ativos.



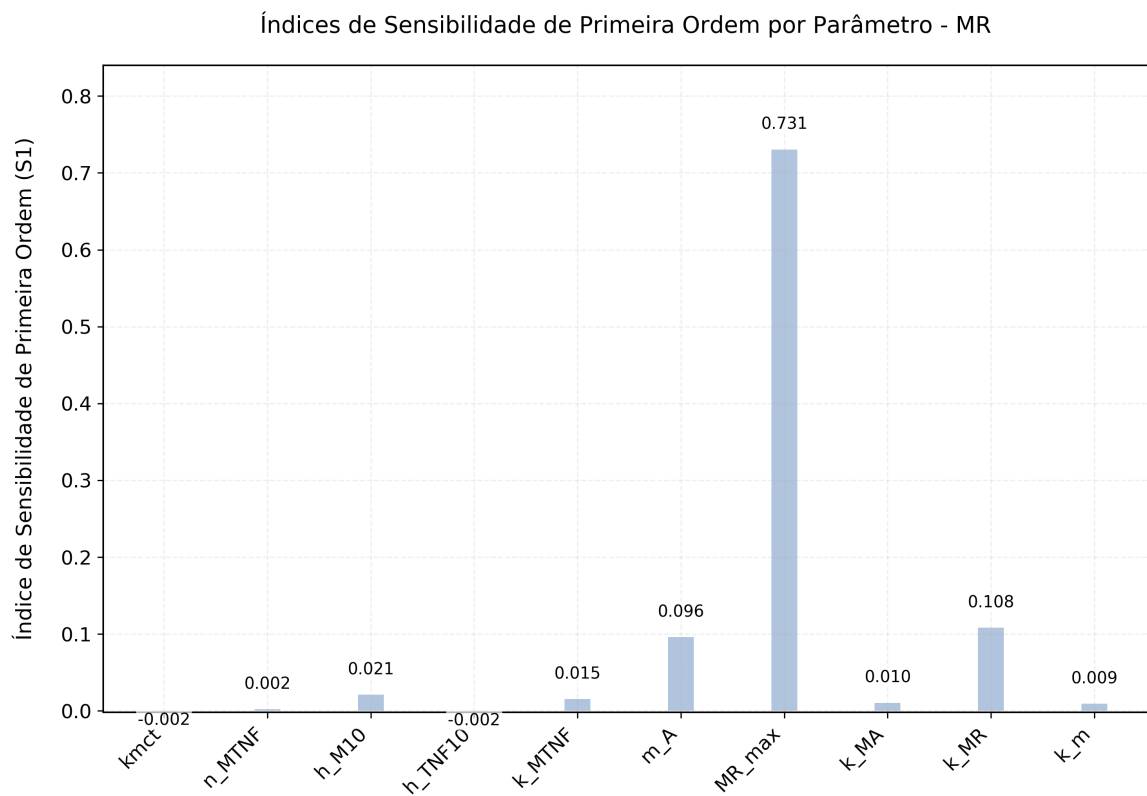


Figura 5.9: Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem do Macrófagos inativos.

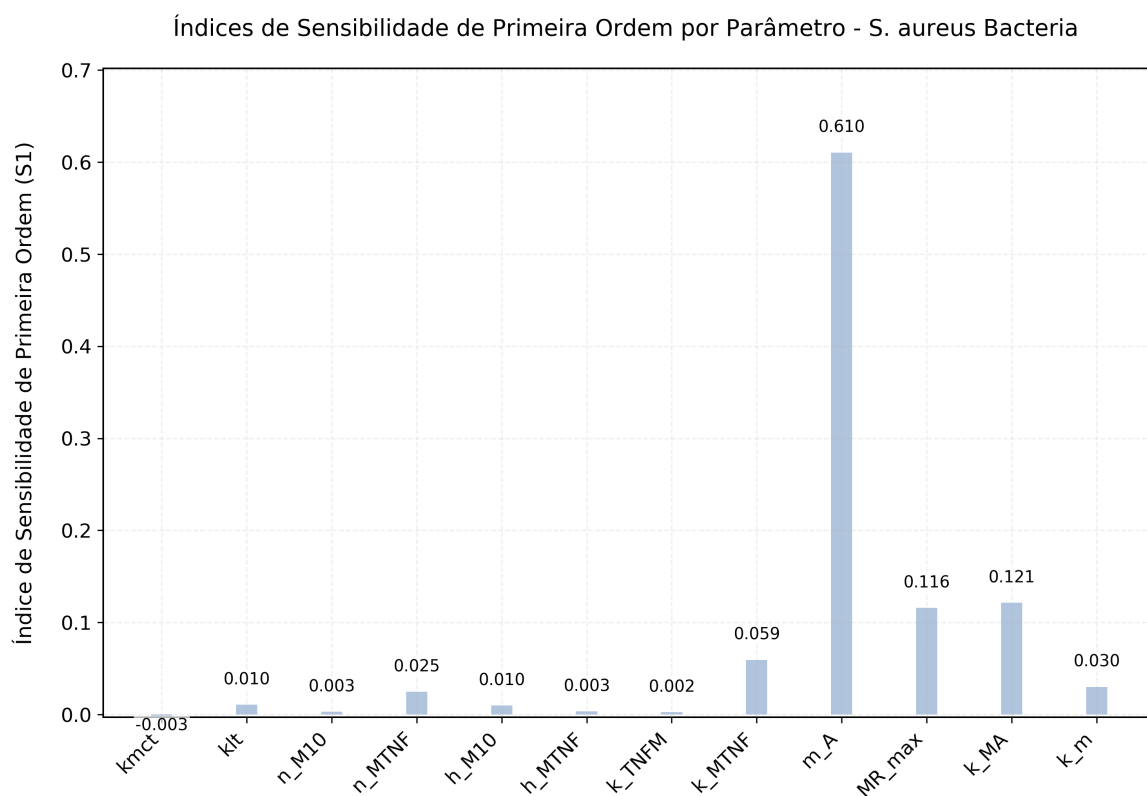


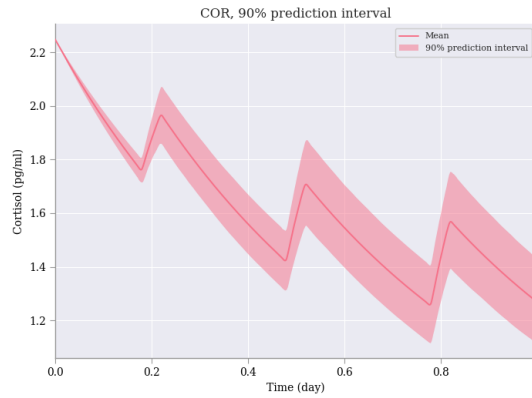
Figura 5.10: Parâmetros Sensibilidade de Primeira Ordem da Bactérias S. aureus.

## 5.3 Quantificação das Incertezas dos Parâmetros do Modelo

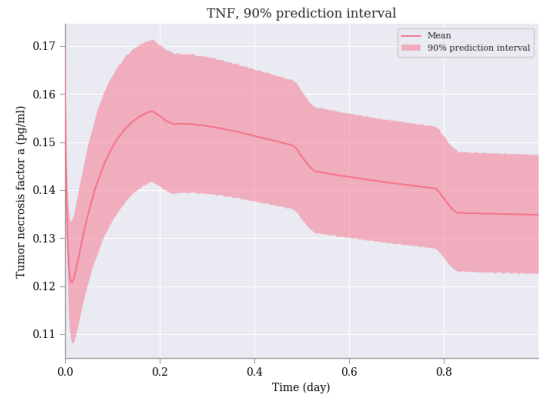
A análise da quantificação de incerteza de cada variável do modelo revela comportamentos diferentes. O cortisol apresenta um valor de concentração decrescente com intervalos de predição relativamente estreitos, sendo as incertezas mais pronunciadas nos picos que ocorrem ao longo do dia.

Já o TNF exibe um intervalo de predição proporcionalmente mais amplo durante a fase de crescimento, sugerindo maior sensibilidade dos parâmetros relacionados com sua produção inicial. No gráfico relativo à interleucina-10, uma citocina anti-inflamatória, a incerteza é relativamente uniforme e moderada ao longo de toda a trajetória, indicando estabilidade nos parâmetros que influenciam diretamente em sua concentração. Os macrófagos em repouso apresentam um intervalo de predição estreito durante a fase de declínio e maior incerteza na fase de recuperação. A população de macrófagos ativos demonstra incertezas mais pronunciadas no pico e menor variabilidade relativa na fase de declínio. A IL-8 exibe o intervalo de predição proporcionalmente consistente, embora apresente leve ampliação com o tempo, sugerindo acumulação de incertezas nos parâmetros relacionados à sua produção. O gráfico da IL-6 representa um crescimento constante de sua incerteza ao longo do dia, refletindo o crescimento da incerteza do cortisol ao longo do mesmo período.

Em conclusão, a sequência temporal dos eventos inflamatórios capturada pelo modelo, com o aumento inicial de TNF, seguido por ativação de macrófagos e posterior modulação por IL-10 - permanece estável apesar das incertezas paramétricas e alinhada com o processo biológico da resposta inflamatória. É interessante observar que as variáveis mais influenciadas pelo cortisol (4.4, 4.6, 4.7) possuem as maiores incertezas, e além disso, os intervalos de predição destas variáveis crescem ao longo do dia de maneira semelhante ao comportamento de crescimento do intervalo para o gráfico do cortisol.

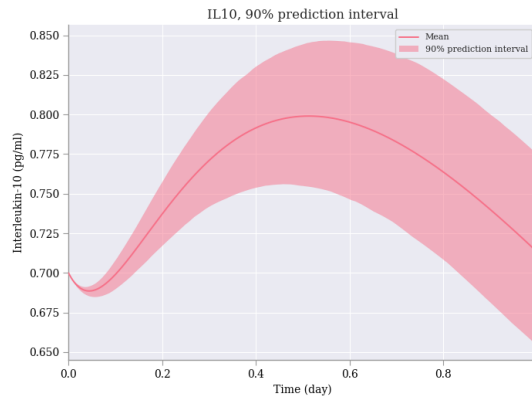


(a) Quantificação incerteza de Cortisol

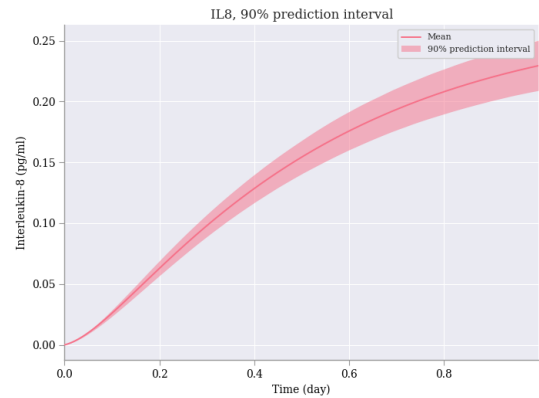


(b) Quantificação incerteza de TNF

Figura 5.11: Quantificação de incerteza de Cortisol e TNF

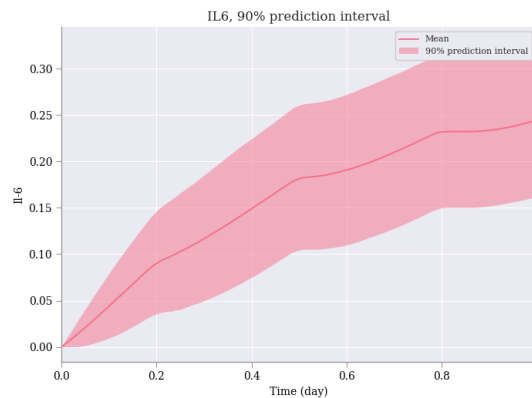


(a) Quantificação incerteza de IL-10

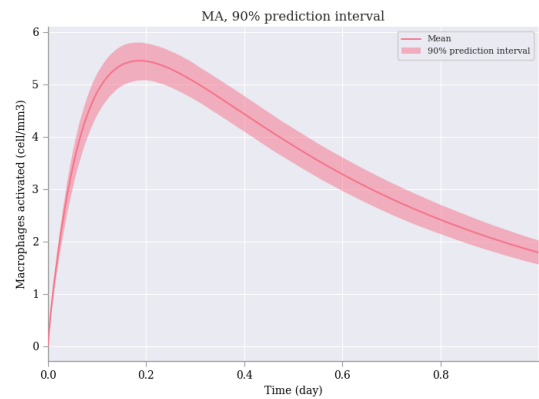


(b) Quantificação incerteza de IL-8

Figura 5.12: Quantificação de incerteza de IL-10 E IL-8

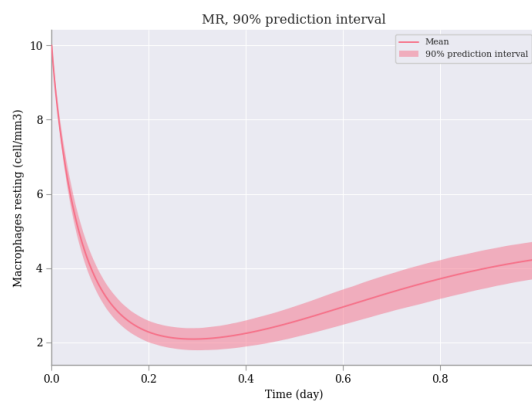


(a) Quantificação incerteza de IL-6

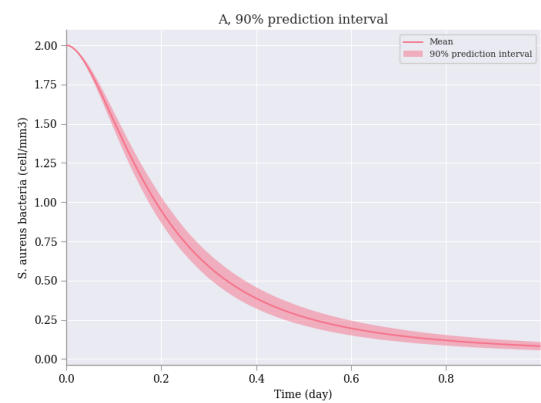


(b) Quantificação incerteza de Macrófagos Ativos

Figura 5.13: Quantificação de incerteza de IL-6 e Macrófagos Ativos



(a) Quantificação incerteza de Macrófagos Inativos



(b) Quantificação incerteza da Bactérias S. Aureus

Figura 5.14: Quantificação de incerteza de Macrófagos inativos e Bactérias S. Aureus

## 6 Conclusão

A partir da análise da literatura, e observação de pontos como facilidade de utilização e popularidade, foram escolhidas duas bibliotecas, uma para análise de sensibilidade e outra para quantificação de incertezas. Esta seleção considerou também a disponibilidade de documentação e suporte. Os resultados da AS foram salvos para serem manipulados e transformados nos gráficos da sessão 5.2, permitindo a visualização clara das relações entre os parâmetros estudados. Os parâmetros utilizados na UQ foram escolhidos a partir dos parâmetros de resposta da SA que tiveram incerteza maior que zero, o que permitiu concentrar o esforço computacional nos fatores mais relevantes para a variabilidade do modelo.

Além disso, foi realizada a SA e a UQ das equações 4.1 a 4.8 considerando o intervalo de tempo de um dia. Nestas análises, os resultados indicam que maioria das variáveis manteve comportamento consistente. Mais experimentos precisam ser realizados para avaliar o comportamento do modelo a longo prazo, assim, deve ser considerado para trabalhos futuros a análise do modelo em um intervalo de tempo ao longo de uma década ou mais, o que possibilitará identificar padrões de comportamento dos valores das variáveis do modelo, e avaliar a estabilidade do sistema em condições prolongadas. Além disso, também é interessante expandir a análise incluindo também o acoplamento completo com o modelo de glicose-insulina, permitindo assim avaliar as interações entre o sistema imunológico e o metabolismo energético com taxas mais precisas de glicose.

## Bibliografia

ARAGÃO, J. A.; RAMALHO, A. M. R.; GUERRA, D. R.; ARAÚJO, K. C. G. M.; RODRIGUES, T. M. de A. Sistema endócrino. In: \_\_\_\_\_. *Elementos de Anatomia Humana*. [S.l.]: São Cristóvão: Universidade Federal de Sergipe CESAD, 2007.

BEKKER, R. A.; KIM, S.; PILON-THOMAS, S.; ENDERLING, H. Mathematical modeling of radiotherapy and its impact on tumor interactions with the immune system. *Neoplasia*, Elsevier, v. 28, p. 100796, 2022.

BUCELLI, M.; ZINGARO, A.; AFRICA, P. C.; FUMAGALLI, I.; DEDE', L.; QUARTERONI, A. A mathematical model that integrates cardiac electrophysiology, mechanics, and fluid dynamics: Application to the human left heart. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*, Wiley Online Library, v. 39, n. 3, p. e3678, 2023.

CAMÕES, M. Quantificação da incerteza nas medições analíticas. *Guia EURACHEM/CITAC*, v. 34, 2001.

CAUTER, E. V.; SHAPIRO, E. T.; TILLIL, H.; POLONSKY, K. S. Circadian modulation of glucose and insulin responses to meals: relationship to cortisol rhythm. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 262, n. 4, p. E467–E475, 1992. PMID: 1566835. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.262.4.E467>.

COURCELLES, E.; HORNER, M.; AFSHARI, P.; KULESZA, A.; CURRELI, C.; VAGHI, C.; MORALES-ORCAJO, E.; PAPPALARDO, F.; MAQUER, G.; RUSSO, G. et al. Model credibility. *Toward Good Simulation Practice: Best Practices for the Use of Computational Modelling and Simulation in the Regulatory Process of Biomedical Products*, Springer Nature Switzerland Cham, p. 43–66, 2024.

DIANA, J. *Sistema Imunológico*. 2025. Disponível em: <https://www.todamateria.com.br/sistema-imunologico/>.

FEINBERG, J.; LANGTANGEN, H. P. Chaospy: An open source tool for designing methods of uncertainty quantification. *Journal of Computational Science*, Elsevier, v. 11, p. 46–57, 2015.

HERMAN, J.; USHER, W. Salib: An open-source python library for sensitivity analysis. *Journal of Open Source Software*, v. 2, n. 9, p. 97, 2017.

JAN, A.; SRIVASTAVA, H. M.; KHAN, A.; MOHAMMED, P. O.; JAN, R.; HAMED, Y. In vivo hiv dynamics, modeling the interaction of hiv and immune system via non-integer derivatives. *Fractal and Fractional*, MDPI, v. 7, n. 5, p. 361, 2023.

KARUPPAIAH, G.; LEE, M.-H.; BHANSALI, S.; MANICKAM, P. Electrochemical sensors for cortisol detection: Principles, designs, fabrication, and characterisation. *Biosensors and Bioelectronics*, Elsevier, p. 115600, 2023.

LÓPEZ-PALAU, N. E.; OLAIS-GOVEA, J. M. Mathematical model of blood glucose dynamics by emulating the pathophysiology of glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Scientific reports*, Nature Publishing Group UK London, v. 10, n. 1, p. 12697, 2020.

MARINS, T. de S. Acoplamento de modelos matemáticos de equações diferenciais para representar o impacto do envelhecimento na resposta imunológica. 2023.

MCAULEY, M. T.; KENNY, R. A.; KIRKWOOD, T. B.; WILKINSON, D. J.; JONES, J. J.; MILLER, V. M. A mathematical model of aging-related and cortisol induced hippocampal dysfunction. *BMC neuroscience*, Springer, v. 10, p. 1–14, 2009.

MUNTEANU, F. A comparative study of three mathematical models for the interaction between the human immune system and a virus. *Symmetry*, MDPI, v. 14, n. 8, p. 1594, 2022.

OLIVEIRA, C. M. B. de; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; GEROLA, L. R.; SALOMÃO, R. Citocinas e dor. *Rev. Bras. Anesthesiol*, SciELO Brasil, v. 61, p. 255–265, 2011.

PRITCHARD-BELL, A. *Mathematical Modeling in Systems Medicine: New Paradigms for Glucose Control in Critical Care*. Tese (Doutorado) — University of Pittsburgh, 2016.

QIAN, G.; MAHDI, A. Sensitivity analysis methods in the biomedical sciences. *Mathematical biosciences*, Elsevier, v. 323, p. 108306, 2020.

QUINTELA, B. M.; MARINS, T. S.; GARAN, S. A.; SUEN, E. K.; TALAEI, K.; MARTINS, N. R.; JAHANSOOZ, J. R.; PISZKER, W. A differential equation based model of cell and cytokine activation influenced by glucose dynamics and elevated cortisol levels due to aging. In: SBC. *Anais do XXIII Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde*. [S.l.], 2023. p. 95–103.

QUINTELA, B. M.; OLIVEIRA, L. A.; PEREIRA, P. R. R.; NASCIMENTO, S.; FIRMIANO, M. C. O.; LOURENÇO, M. L. R.; SOUZA, J. M. O.; SUEN, E.; GARAN, S. A. Modelos computacionais para representar inflamação crônica: Aumento de citocinas pró-inflamatórias com o envelhecimento. *Anais do Encontro Nacional de Modelagem Computacional e Encontro de Ciência e Tecnologia de Materiais.*, 2024.

RAZAVI, S.; JAKEMAN, A.; SALTELLI, A.; PRIEUR, C.; IOOSS, B.; BORGONOVO, E.; PLISCHKE, E.; PIANO, S. L.; IWANAGA, T.; BECKER, W. et al. The future of sensitivity analysis: an essential discipline for systems modeling and policy support. *Environmental Modelling & Software*, Elsevier, v. 137, p. 104954, 2021.

REIS, R. F.; de Melo Quintela, B.; de Oliveira Campos, J.; GOMES, J. M.; ROCHA, B. M.; LOBOSCO, M.; Weber dos Santos, R. Characterization of the covid-19 pandemic and the impact of uncertainties, mitigation strategies, and underreporting of cases in south korea, italy, and brazil. *Chaos, Solitons & Fractals*, v. 136, p. 109888, 2020. ISSN 0960-0779. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960077920302885>>.

REIS, R. F.; OLIVEIRA, R. S.; QUINTELA, B. d. M.; CAMPOS, J. d. O.; GOMES, J. M.; ROCHA, B. M.; LOBOSCO, M.; SANTOS, R. W. D. The quixotic task of forecasting peaks of covid-19: Rather focus on forward and backward projections. *Frontiers in Public Health*, Frontiers Media SA, v. 9, p. 623521, 2021.

- REIS, R. F.; PIGOZZO, A. B.; BONIN, C. R. B.; QUINTELA, B. d. M.; POMPEI, L. T.; VIEIRA, A. C.; SILVA, L. d. L. e.; XAVIER, M. P.; SANTOS, R. Weber dos; LOBOSCO, M. A validated mathematical model of the cytokine release syndrome in severe covid-19. *Frontiers in molecular biosciences*, Frontiers Media SA, v. 8, p. 639423, 2021.
- REIS, R. F.; QUINTELA, B. de M.; CAMPOS, J. de O.; GOMES, J. M.; ROCHA, B. M.; LOBOSCO, M.; SANTOS, R. W. D. Characterization of the covid-19 pandemic and the impact of uncertainties, mitigation strategies, and underreporting of cases in south korea, italy, and brazil. *Chaos, Solitons & Fractals*, Elsevier, v. 136, p. 109888, 2020.
- RINGA, N.; DIAGNE, M.; RWEZAURA, H.; OMAME, A.; TCHOUMI, S.; TCHUEN-CHE, J. *HIV and COVID-19 co-infection: A mathematical model and optimal control*, *Inform. Med. Unlocked*. 31 (2022), 100978. 2022.
- ROCHA, B. M. *Um modelo de acoplamento eletromecânico do tecido cardíaco através do método dos elementos finitos*. Tese (Doutorado) — Master's Thesis, UFJF-Programa de Pós-Graduação Modelagem Computacional, 2008.
- SÁNCHEZ, Y. G.; SABIR, Z.; GÜNERHAN, H.; BASKONUS, H. M. Analytical and approximate solutions of a novel nervous stomach mathematical model. *Discrete Dynamics in Nature and Society*, Wiley Online Library, v. 2020, n. 1, p. 5063271, 2020.
- SILVA, L. d. L. e; XAVIER, M. P.; SANTOS, R. W. dos; LOBOSCO, M.; REIS, R. F. Uncertain quantification of immunological memory to yellow fever virus. In: IEEE. *2020 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*. [S.l.], 2020. p. 1281–1288.
- SODRÉ, U. Modelos matemáticos. *Londrina: UEL*, 2007.
- SOHAIB, M. et al. Mathematical modeling and numerical simulation of hiv infection model. *Results in Applied Mathematics*, Elsevier, v. 7, p. 100118, 2020.
- SOMPAYRAC, L. M. *How the immune system works*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2022.
- SRIVASTAVA, H. M.; SAAD, K. M.; GÓMEZ-AGUILAR, J.; ALMADIY, A. A. Some new mathematical models of the fractional-order system of human immune against iav infection. *Mathematical Biosciences and Engineering*, v. 17, n. 5, p. 4942–4969, 2020.
- STAMOU, M. I.; COLLING, C.; DICHTTEL, L. E. Adrenal aging and its effects on the stress response and immunosenescence. *Maturitas*, Elsevier, v. 168, p. 13–19, 2023.
- STÜBLER, S. *Mathematical model of the mucosal immune response to study inflammatory bowel diseases and their treatments*. Tese (Doutorado) — Universität Potsdam, 2023.
- TENNØE, S.; HALNES, G.; EINEVOLL, G. T. Uncertainpy: a python toolbox for uncertainty quantification and sensitivity analysis in computational neuroscience. *Frontiers in neuroinformatics*, Frontiers Media SA, v. 12, p. 49, 2018.
- XU, Z.; SONG, J.; ZHANG, H.; WEI, Z.; WEI, D.; DEMONGEOT, J. A mathematical model simulating the adaptive immune response in various vaccines and vaccination strategies. *medRxiv*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, p. 2023–10, 2023.