

Universidade Federal de Juiz de Fora
Faculdade de Engenharia e Instituto de Ciências Exatas
Bacharelado em Engenharia Computacional

Laura Polverari e Silva

**Modelagem computacional da resposta imune à COVID-19 para diferentes níveis
de severidade**

Juiz de Fora

2025

Laura Polverari e Silva

Modelagem computacional da resposta imune à COVID-19 para diferentes níveis de severidade

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao corpo docente do curso de graduação em Engenharia Computacional da Faculdade de Engenharia e Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Engenharia Computacional.

Orientador: Prof. D.Sc. Ruy Freitas Reis

Juiz de Fora

2025

Laura Polverari e Silva,

Modelagem computacional da resposta imune à COVID-19 para diferentes níveis de severidade/ Laura Polverari e Silva. - - 2025.

XIII, 76 p.: il.; 29,7cm.

Orientador: Ruy Freitas Reis

Trabalho de Conclusão de Curso (bacharelado) – Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Bacharelado em Engenharia Computacional, 2025.

Referências Bibliográficas: p. 71 – 76.

1. Imunologia Computacional. 2. Modelagem Matemática. 3. Evolução Diferencial. 4. COVID-19. 5. SARS-CoV-2. I. Freitas Reis, Ruy. II. Universidade Federal de Juiz de Fora, ENGCOMP, Bacharelado em Engenharia Computacional.

Laura Polverari e Silva

Modelagem computacional da resposta imune à COVID-19 para diferentes níveis de severidade

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao corpo docente do curso de graduação em Engenharia Computacional da Faculdade de Engenharia e Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Engenharia Computacional.

Aprovado em 18 de março de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. D.Sc. Ruy Freitas Reis - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. D.Sc. Barbara de Melo Quintela
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. D.Sc. Marcelo Lobosco
Universidade Federal de Juiz de Fora

*Dedico este trabalho ao meu pai, à
minha mãe e à minha irmã, pelo
apoio incondicional.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Heloísa e Gil, todo o apoio e todo o carinho que sempre me deram. Obrigada por todos os ensinamentos e conselhos. Amo vocês e tenho muito orgulho de ser sua filha. À minha amada irmã e grande amiga, Ana Luísa, agradeço a boa companhia e também a descontração nos momentos de tensão. Nossas conversas e risadas sempre são revigorantes para mim.

Agradeço ao meu orientador, Ruy, a gentileza e a disposição para me ensinar e esclarecer minhas dúvidas tantas vezes. Obrigada por confiar no meu potencial para desenvolver este trabalho.

Agradeço a todos os professores e colegas que, em algum momento, fizeram parte da minha jornada pela graduação.

RESUMO

A COVID-19, doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, teve um impacto significativo em diversas esferas da sociedade, causando mais de 7 milhões de mortes no mundo até fevereiro de 2025. Apesar de não existir mais uma emergência de saúde pública de âmbito internacional da doença, a Organização Mundial da Saúde destaca a importância da continuidade da pesquisa a respeito da COVID-19 em diversas áreas. Modelos computacionais podem ser utilizados para o estudo de vários aspectos relacionados ao sistema imunológico, servindo, por exemplo, para representar, com as devidas simplificações, a resposta imune a uma infecção. Neste trabalho, é empregado um sistema de equações diferenciais ordinárias para representar a resposta imune humana à COVID-19, considerando três níveis de severidade de casos da doença diferentes: brando, severo e crítico. Além disso, dados experimentais são usados para validar o modelo e a técnica de evolução diferencial é aplicada para realizar o ajuste de seus parâmetros, a fim de que os resultados obtidos sejam similares ao que é visto na literatura. Os resultados gerados pelo modelo computacional possuem comportamentos qualitativos que estão de acordo com o que os dados experimentais mostram para os três cenários considerados.

Palavras-chave: Imunologia Computacional. Modelagem Matemática. Evolução Diferencial. COVID-19. SARS-CoV-2.

ABSTRACT

COVID-19, a disease caused by the SARS-CoV-2 virus, had a significant impact on various spheres of society, causing over 7 million deaths worldwide until February 2025. Although it no longer constitutes a public health emergency of international concern, the World Health Organization stresses the importance of continued research on COVID-19 in different areas. Computational models can be employed to study many aspects related to the immune system, being useful, for example, for representing the immune response to an infection, with due simplifications. In this work, a system of ordinary differential equations is used to represent the human immune response to COVID-19, considering three different levels of severity of disease cases: mild, severe, and critical. Furthermore, experimental data is used to validate the model, and the differential evolution technique is applied to adjust its parameters so that the obtained results are similar to what is seen in the literature. The results generated by the computational model have qualitative behaviors in accordance with what the experimental data shows for the three considered scenarios.

Keywords: Computational Immunology. Mathematical Modeling. Differential Evolution. COVID-19. SARS-CoV-2.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1.1	Mapa-múndi mostrando o número de casos confirmados de COVID-19 por milhão de pessoas até 19 de janeiro de 2025.	15
1.2	Mapa-múndi mostrando o número de mortes confirmadas por COVID-19 por milhão de pessoas até 19 de janeiro de 2025.	16
1.3	Gráficos com dados mundiais, continentais e nacionais a respeito dos números de doses de vacina de COVID-19, pacientes de UTI e casos e mortes pela doença confirmados até 19 de janeiro de 2025.	17
2.1	Diagrama ilustrando as respostas imunes primária e secundária, explicitando suas diferenças.	23
2.2	Diagrama exemplificando as propriedades do sistema imune adaptativo de especificidade e memória.	24
2.3	Diagrama mostrando diferentes estágios de linfócitos B, assim como os processos de ativação e diferenciação relacionados a eles.	27
3.1	Diagrama ilustrando as relações entre as populações do modelo.	32
4.1	Gráficos gerados para a solução exata e para a solução numérica.	43
4.2	Diagrama ilustrando a estrutura básica do algoritmo de evolução diferencial.	45
4.3	Ilustração do processo de <i>crossover</i> , considerando $D = 7$ parâmetros.	48
5.1	Gráfico da população de células T CD4+ maduras ao longo do tempo para o caso brando.	54
5.2	Gráfico da população de células T CD8+ maduras ao longo do tempo para o caso brando.	56
5.3	Gráfico da população de vírus ao longo do tempo para o caso brando.	57
5.4	Gráfico da população de anticorpos ao longo do tempo para o caso brando.	57
5.5	Gráfico da população de células T CD4+ maduras ao longo do tempo para o caso severo.	60
5.6	Gráfico da população de células T CD8+ maduras ao longo do tempo para o caso severo.	61
5.7	Gráfico da população de vírus ao longo do tempo para o caso severo.	61
5.8	Gráfico da população de anticorpos ao longo do tempo para o caso severo.	62

5.9	Gráfico da população de células T CD4+ maduras ao longo do tempo para o caso crítico.	65
5.10	Gráfico da população de células T CD8+ maduras ao longo do tempo para o caso crítico.	66
5.11	Gráfico da população de vírus ao longo do tempo para o caso crítico.	66
5.12	Gráfico da população de anticorpos ao longo do tempo para o caso crítico.	67

LISTA DE TABELAS

3.1	Significados e unidades das variáveis do sistema de equações.	30
3.2	Significados e unidades dos parâmetros das equações.	31
5.1	Parâmetros utilizados na evolução diferencial para o caso brando, junto a seus valores mínimos e máximos considerados.	53
5.2	Valores das condições iniciais das variáveis do sistema para o caso brando. .	54
5.3	Valores dos parâmetros do sistema de equações diferenciais para o caso brando.	55
5.4	Parâmetros utilizados na evolução diferencial para o caso severo, junto a seus valores mínimos e máximos considerados.	58
5.5	Valores das condições iniciais das variáveis do sistema para o caso severo. .	58
5.6	Valores dos parâmetros do sistema de equações diferenciais para o caso severo.	59
5.7	Parâmetros utilizados na evolução diferencial para o caso crítico, junto a seus valores mínimos e máximos considerados.	63
5.8	Valores das condições iniciais das variáveis do sistema para o caso crítico. .	63
5.9	Valores dos parâmetros do sistema de equações diferenciais para o caso crítico.	64

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

APC	<i>Antigen-presenting cell</i>
BDF	<i>Backward Differentiation Formulae</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CVODE	<i>C Variable-coefficient Ordinary Differential Equation solver</i>
ED	Evolução Diferencial
Ig	Imunoglobulina
OMS	Organização Mundial da Saúde
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SUNDIALS	<i>SUite of Nonlinear and Differential/ALgebraic equation Solvers</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Motivação e contextualização	14
1.2	Objetivos	17
1.3	Organização	18
2	SISTEMA IMUNOLÓGICO	20
2.1	Sistema imune inato	20
2.2	Sistema imune adaptativo	21
2.3	Células e outros componentes do sistema imune	24
2.4	Infecção por vírus	28
3	MODELO MATEMÁTICO	30
4	MÉTODOS.....	36
4.1	Método numérico	36
4.1.1	Sistemas <i>stiff</i>	36
4.1.2	Métodos BDF.....	37
4.1.3	CVODE	37
4.1.3.1	<i>Exemplo de utilização do CVODE.....</i>	38
4.2	Evolução diferencial	42
5	RESULTADOS	50
5.1	Dados da literatura utilizados	50
5.2	Cenários	51
5.2.1	Caso brando.....	52
5.2.2	Caso severo.....	56
5.2.3	Caso crítico.....	62
5.3	Discussão	67

6	CONCLUSÃO.....	70
6.1	Trabalhos futuros	71

1 INTRODUÇÃO

1.1 MOTIVAÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO

A COVID-19 (*Coronavirus disease 19*) é a doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), detectado pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, na China (Wang *et al.*, 2020; WHO, 2023a). Dentre seus diversos sintomas, estão febre, calafrios, dor de garganta, perda ou mudança no olfato e paladar, espirros, tosse persistente e, em casos mais graves, dificuldade para respirar (WHO, 2023a). Após a sua detecção inicial, o vírus se espalhou rapidamente para diversos países ao redor do mundo, fazendo com que a OMS (Organização Mundial da Saúde) caracterizasse o surto da doença como uma pandemia em 11 de março de 2020 (WHO, 2023b).

O impacto da COVID-19 mundialmente pôde ser sentido através de perdas econômicas, perdas de emprego e perturbação da ordem social, além do elevado número de mortes e de casos da doença (Barai e Dhar, 2021). De acordo com a OMS, em fevereiro de 2025, os totais de casos e de mortes registrados a nível mundial ultrapassam 777 milhões e 7 milhões, respectivamente (WHO, 2025a,b). De posse desses dados, foram gerados gráficos de mapa mostrando a distribuição espacial da COVID-19 no mundo em termos de casos por milhão de pessoas, na Fig. 1.1, e de mortes por milhão de pessoas, na Fig. 1.2. Esses gráficos utilizam dados coletados até o dia 19 de janeiro de 2025.

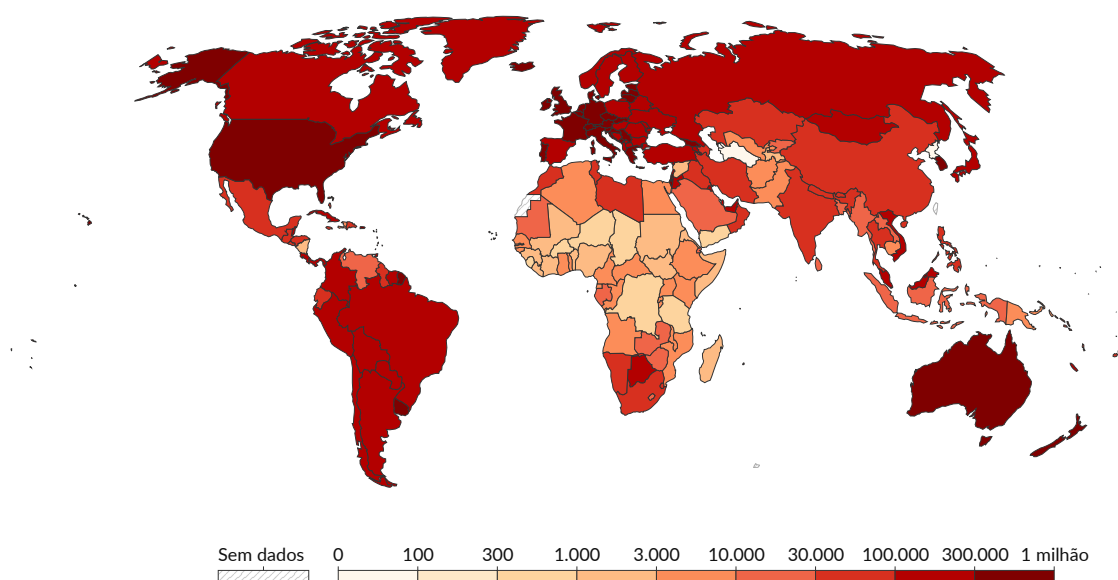
Em maio de 2023, a OMS declarou o fim da emergência de saúde pública de âmbito internacional provocada pela COVID-19, considerando as evidências de riscos reduzidos à saúde humana, principalmente em virtude da elevada imunidade da população à infecção e da vacinação, visto que foram administradas mais de 13 bilhões de doses de vacinas mundialmente (WHO, 2023c). A Fig. 1.3 ilustra a diminuição da gravidade da doença por meio de gráficos com dados relacionados a doses de vacina, pacientes de UTI (Unidade de Terapia Intensiva) e casos e mortes pela doença confirmados até 19 de janeiro de 2025, em âmbitos mundiais, continentais e nacionais.

Figura 1.1: Mapa-múndi mostrando o número de casos confirmados de COVID-19 por milhão de pessoas até 19 de janeiro de 2025.

Número cumulativo de casos confirmados de COVID-19 por milhão de pessoas, 19 de Jan. de 2025



Devido à testagem limitada, o número de casos confirmados é menor do que o verdadeiro número de infecções.



Fonte dos dados: Organização Mundial da Saúde (2024); População baseada em diversas fontes (2024)

CC BY

Fonte: Our World in Data (Mathieu *et al.*, 2020a).

Percebe-se uma queda significativa nos números registrados para pacientes na UTI, novos casos e novas mortes por volta de 17 de outubro de 2022, indicando um forte impacto da vacinação, já que, nesse mesmo período, o número de doses de vacina chegava a um patamar consideravelmente mais alto que antes. Apesar do fim da emergência de saúde pública, recomendou-se aos países a continuidade dos trabalhos de fortalecimento de sistemas de saúde, de vacinação contra a doença e de comunicação dos dados de morbidade e mortalidade à OMS. Ademais, houve um apelo para que a pesquisa a respeito da COVID-19 em diversos âmbitos continuasse (WHO, 2023c).

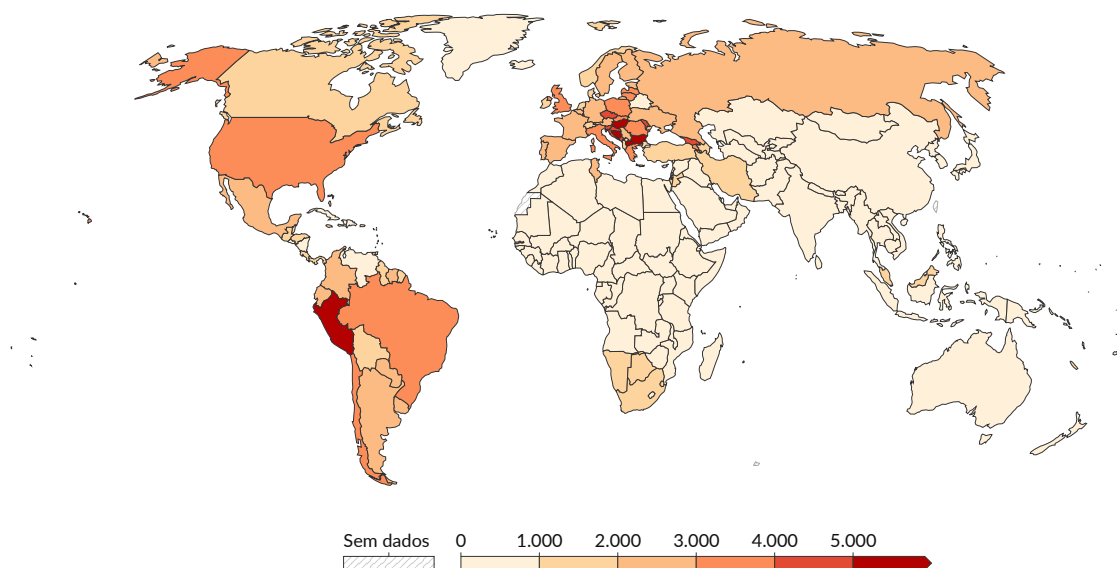
Um paradigma de pesquisa sugere que modelos computacionais podem servir para complementar estudos clínicos e também para alcançar objetivos práticos através da modelagem de experimentos que possam ajudar na tradução de conjuntos de dados para conhecimento mecanístico (Chakraborty, 2017). Modelos computacionais para o estudo de temas como sinalização de linfócitos, maturação de afinidade de anticorpos e monitoramento do sistema imune são usados como exemplo por Chakraborty

Figura 1.2: Mapa-múndi mostrando o número de mortes confirmadas por COVID-19 por milhão de pessoas até 19 de janeiro de 2025.

Número cumulativo de mortes confirmadas por COVID-19 por milhão de pessoas, 19 de Jan. de 2025



Devido aos protocolos variados e aos desafios na atribuição da causa de morte, o número de mortes confirmadas pode não representar precisamente o verdadeiro número de mortes causadas por COVID-19.



Fonte dos dados: Organização Mundial da Saúde (2024); População baseada em diversas fontes (2024)

CC BY

Fonte: Our World in Data (Mathieu *et al.*, 2020b).

(2017) para demonstrar a utilidade de simulações computacionais para uma gama de problemas da área de imunologia.

Segundo Merrill (1998), o uso de um modelo computacional envolve uma tentativa de inferência de informações adicionais a respeito do sistema sendo estudado, através do uso combinado de dados coletados, suposições e conhecimento sobre esse sistema. Uma simulação computacional poderia ser usada para mostrar se dados coletados são coerentes ou não com uma hipótese em particular. Assim, modelos computacionais se mostram essenciais no teste de hipóteses concorrentes relacionadas ao estudo de sistemas complexos como o sistema imune. Um modelo representa elementos de um sistema de maneira simplificada, além de descrever os relacionamentos entre eles através de equações.

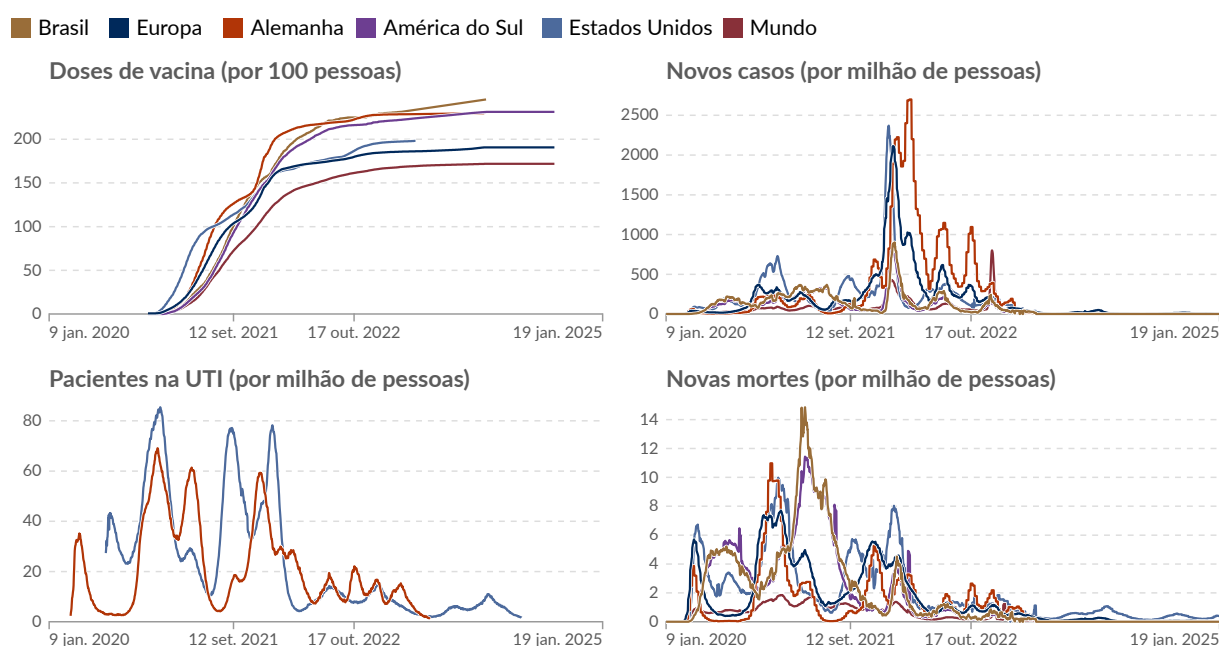
Dessa forma, a partir de uma base de conhecimentos a respeito do sistema imune humano e de uma simplificação de conceitos apropriada, pode-se obter um modelo computacional a ser utilizado a fim de simular a resposta do sistema imune ao

Figura 1.3: Gráficos com dados mundiais, continentais e nacionais a respeito dos números de doses de vacina de COVID-19, pacientes de UTI e casos e mortes pela doença confirmados até 19 de janeiro de 2025.

Doses de vacina de COVID-19, pacientes de UTI e casos e mortes confirmados



Os números de casos e mortes podem não ser precisos devido a fatores como testagem limitada e desafios na atribuição da causa de morte.



Fonte dos dados: Dados oficiais agrupados por Our World in Data (2024) e outras fontes

CC BY

Fonte: Our World in Data (Mathieu *et al.*, 2020c).

coronavírus SARS-CoV-2. Após passar por uma etapa de validação qualitativa com base em dados obtidos da literatura, um modelo como esse pode ser uma ferramenta valiosa para, por exemplo, o desenvolvimento de vacinas, ajudando a responder questões relacionadas à dose mínima necessária para a imunização e à necessidade ou não de uma dose de reforço, entre outras. Assim, o uso dessas simulações computacionais pode ajudar na redução de custos, tempo e riscos envolvidos na pesquisa (Bonin *et al.*, 2018).

1.2 OBJETIVOS

Objetivo geral

O principal objetivo deste trabalho é mostrar que é possível representar a resposta imune humana à COVID-19 em casos de diferentes níveis de severidade da doença

por meio de modelagem computacional. São considerados três cenários distintos de simulação: caso brando, caso severo e caso crítico.

Objetivos metodológicos

Para realizar as simulações propostas, é feita uma adaptação do modelo matemático visto em Xavier *et al.* (2021), composto de um sistema de 12 equações diferenciais ordinárias e de diversos parâmetros. Cada equação do sistema representa um elemento diferente envolvido na resposta imune à doença. Além disso, é aplicado um método numérico que seja adequado para resolver o sistema de equações considerado. Dessa forma, é considerada a classe de métodos numéricos BDF (*Backward Differentiation Formulae*), ideal para a resolução de sistemas *stiff*, como o utilizado.

A validação do modelo computacional é feita através do uso de dados experimentais relacionados às quantidades de células T CD4+ maduras, células T CD8+ maduras, vírus e anticorpos em um dado intervalo de tempo após o início da infecção. A fim de encontrar, para parâmetros das equações, valores que permitam a obtenção de resultados numéricos próximos àquilo que se encontra na literatura, são realizados, para os três cenários diferentes, ajustes de parâmetros por meio da técnica de evolução diferencial. Por fim, comparações qualitativas são feitas entre os dados provenientes da literatura e os resultados gerados pelo modelo para os diferentes níveis de severidade.

1.3 ORGANIZAÇÃO

Contando com este capítulo introdutório, este trabalho é composto por 6 capítulos. O Capítulo 2 apresenta uma revisão sobre o sistema imunológico e alguns de seus componentes, limitando-se, em sua maior parte, a discutir conceitos que são relevantes para o modelo computacional utilizado. O Capítulo 3 trata do modelo matemático empregado, explicando as equações que o compõem e seus respectivos termos, além de apresentar os significados das variáveis, que representam populações envolvidas na resposta imune, e dos diversos parâmetros encontrados no sistema. O Capítulo 4, por sua vez, encarrega-se de discutir o método numérico usado na resolução do

sistema, dando também alguns detalhes sobre o CVODE e um exemplo simples de utilização desse pacote. Além disso, o capítulo discorre acerca da técnica de evolução diferencial, apresentando resumidamente seu funcionamento e explicando as suas diferentes etapas. O Capítulo 5 apresenta com mais detalhes os dados da literatura utilizados e exhibe, para os três cenários, os resultados obtidos por meio do modelo matemático, mostrando também uma discussão a respeito deles. Finalmente, o Capítulo 6 apresenta a conclusão do trabalho e sugestões para trabalhos futuros.

2 SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico é formado por diversas células e moléculas responsáveis pela imunidade, que executam uma resposta coletiva e coordenada à presença de substâncias detectadas como estranhas no organismo, o que é chamado de resposta imune. Essa resposta é dividida em dois tipos, inata e adaptativa, associados ao sistema imune inato e ao sistema imune adaptativo, respectivamente. A imunidade inata é essencial na defesa contra substâncias estranhas nas primeiras horas e nos primeiros dias após a infecção, possuindo mecanismos capazes de provocar uma reação rápida. A imunidade adaptativa, por sua vez, pode se desenvolver em resposta a uma infecção, adaptando-se a ela e possibilitando uma reação mais forte e mais específica que a resposta inata (Abbas *et al.*, 2021).

Nas seções a seguir, uma visão geral do sistema imune, de seus componentes e de suas reações é apresentada, baseando-se em Abbas *et al.* (2021). A discussão nas seções 2.3 e 2.4 se atém mais a aspectos diretamente relevantes para o modelo matemático utilizado no trabalho. Para obtenção de mais detalhes, sugere-se consultar Abbas *et al.* (2021).

2.1 SISTEMA IMUNE INATO

O sistema imune inato tem uma resposta quase imediata a microrganismos e células lesionadas, e a exposição repetida a eles leva a respostas imunes virtualmente idênticas. Os principais componentes do sistema inato são: barreiras físicas e químicas, como o epitélio e substâncias antimicrobianas produzidas em superfícies epiteliais; células fagocíticas (neutrófilos e macrófagos), células dendríticas, mastócitos, células *natural killer* e outras células linfoides inatas; e proteínas do sangue, incluindo componentes do sistema complemento¹ e outros mediadores de inflamação.

Muitas das células do sistema inato atuam como sentinelas, possibilitando a detecção de microrganismos invasores nos tecidos, onde elas residem. O combate

¹O sistema complemento pode ser definido como um conjunto de proteínas do plasma que trabalha junto a outras moléculas do sistema imune para eliminar antígenos (Abbas *et al.*, 2021).

a substâncias estranhas realizado pelo sistema inato se dá por meio de duas estratégias principais: o processo de inflamação, executado através do recrutamento de fagócitos (células cuja função primária é ingerir e destruir antígenos e remover tecidos danificados) e de outros leucócitos, que destroem os microrganismos; e a defesa antiviral, realizada através do bloqueio da replicação viral ou da eliminação de células infectadas por vírus por mecanismos que não as reações inflamatórias. Além disso, a resposta imune inata estimula a resposta imune adaptativa, podendo influenciar na natureza desta a fim de torná-la otimamente efetiva contra diferentes tipos de microrganismos.

2.2 SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO

A resposta do sistema imune adaptativo é mediada por células chamadas de linfócitos e os seus produtos. Linfócitos apresentam receptores de alta diversidade capazes de reconhecer um extenso número de antígenos (substâncias estranhas ao organismo). Os linfócitos B e T são duas importantes populações de linfócitos envolvidas na mediação de diferentes tipos de resposta imune adaptativa. As propriedades fundamentais do sistema imune adaptativo são: especificidade e diversidade; memória; e não reatividade ao próprio (ou autotolerância).

Especificidade e diversidade

As respostas imunes são específicas para diferentes antígenos, cujas partes reconhecidas de forma específica por linfócitos são chamadas epítomos. A característica de especificidade existe porque linfócitos individuais expressam receptores em suas membranas que são capazes de distinguir diferenças estruturais sutis entre epítomos distintos. Clones de linfócitos com diferentes especificidades estão presentes em indivíduos não imunizados e conseguem reconhecer e reagir a antígenos estranhos, em um conceito conhecido como seleção clonal. Esses clones se desenvolvem antes e de maneira independente da exposição a um antígeno, que, ao ser introduzido, forma uma ligação com (ou seleciona) as células clone do linfócito específico preexistente,

ativando-as e causando uma resposta imune específica contra esse antígeno.

O número total de especificidades antigênicas dos linfócitos em um indivíduo, ou repertório de linfócitos, é extremamente grande. Ou seja, existem muitos clones diferentes de linfócitos, cada um com seu receptor de antígeno único e, portanto, com uma especificidade antigênica singular, o que contribui para um repertório total altamente diverso. Essa diversidade é essencial para o sistema imune na defesa de indivíduos contra os vários patógenos potenciais presentes no ambiente.

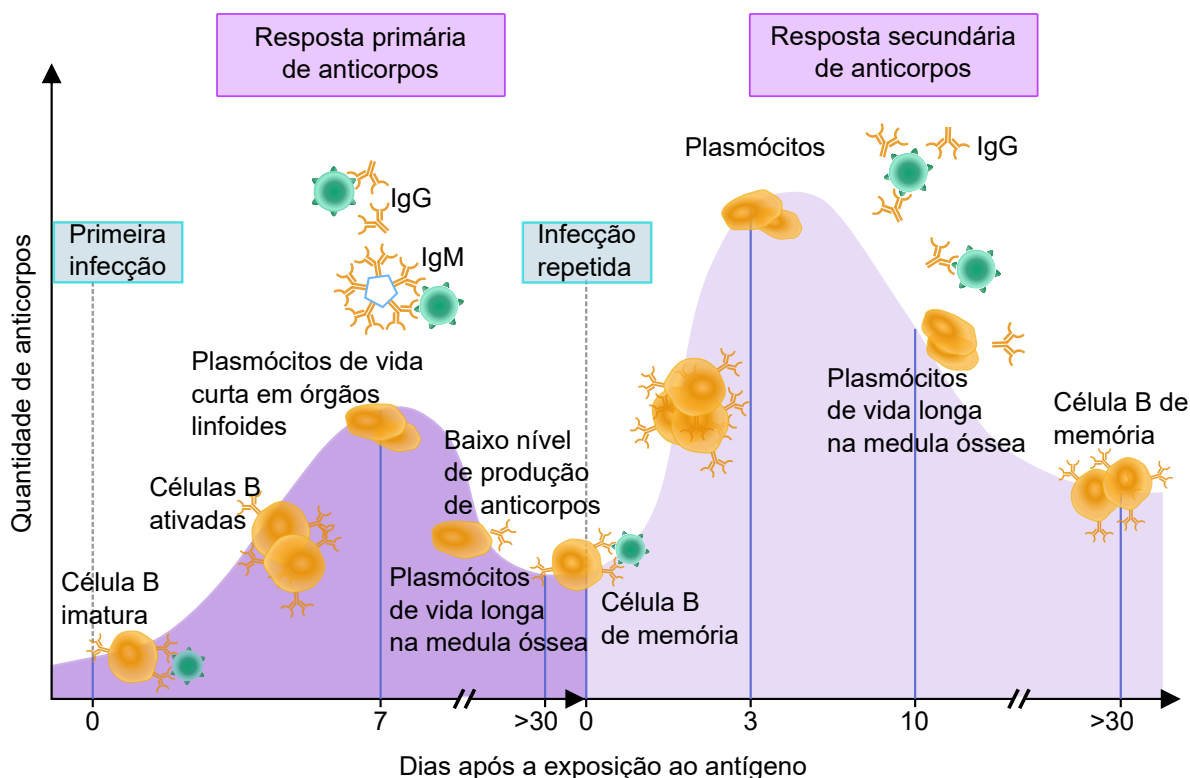
Memória

A exposição do sistema imune a um antígeno estranho aumenta a sua capacidade de resposta a ele, sendo a reação à exposição pela segunda ou subsequente vez, também chamada resposta imune secundária, mais rápida, de maior magnitude e muitas vezes qualitativamente diferente da resposta primária a esse antígeno. Essa exposição gera células de memória de longa vida específicas para o antígeno em questão, ocasionando o que é conhecido como memória imunológica.

As respostas imunes secundárias são normalmente mais fortes do que as primárias por duas razões: as células de memória se acumulam e se tornam mais numerosas que os linfócitos imaturos específicos para o antígeno que existem no momento da primeira exposição a ele; e as células de memória têm uma reação mais rápida e vigorosa ao antígeno do que os linfócitos imaturos. A memória permite que o sistema imune prepare respostas mais intensificadas a exposições recorrentes a um mesmo antígeno e, por isso, combata infecções por microrganismos encontrados repetidamente no ambiente.

A Fig. 2.1 esquematiza as respostas imunes primária e secundária a um antígeno, mostrando suas evoluções temporais, assim como as células e os anticorpos envolvidos nesses processos. As diferenças relacionadas a características como rapidez e magnitude que são encontradas entre os dois tipos de resposta imune também são ilustradas nessa figura.

Figura 2.1: Diagrama ilustrando as respostas imunes primária e secundária, explicitando suas diferenças.



Fonte: Elaborada pela autora com base em Abbas *et al.* (2019, p. 631).

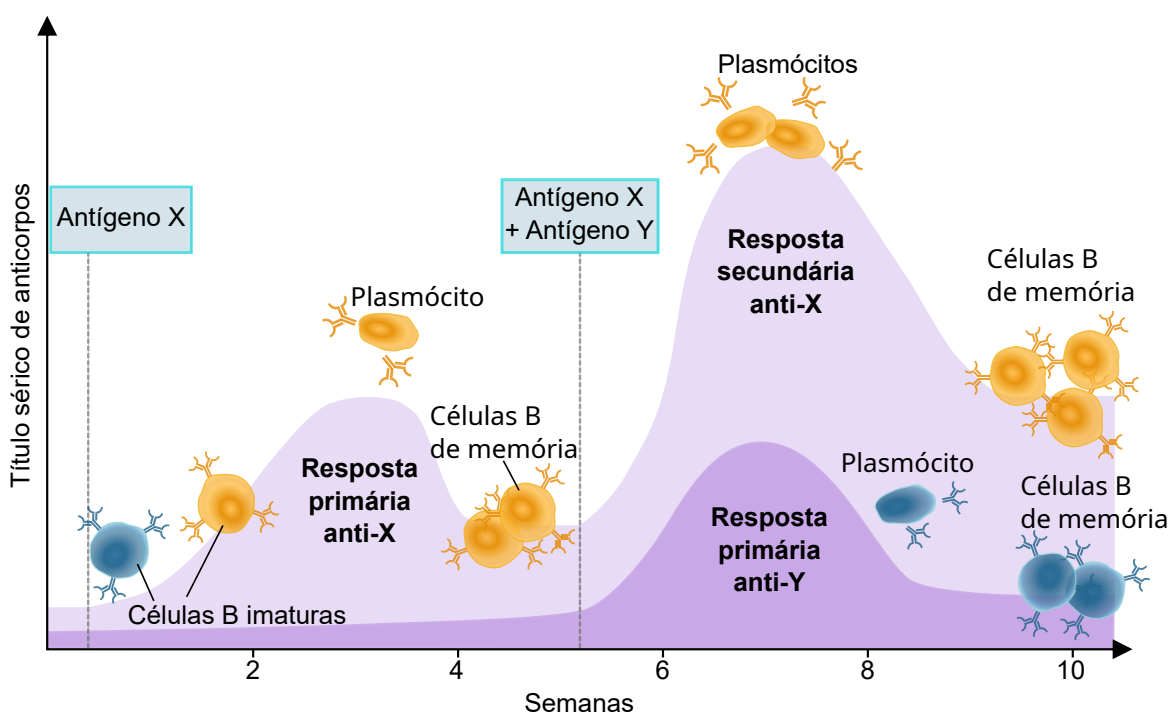
Não reatividade ao próprio (autotolerância)

Em condições normais, o sistema imune adaptativo tem a habilidade de reconhecer, reagir a e eliminar muitos antígenos estranhos ao organismo, ao mesmo tempo que evita reagir de forma prejudicial a antígenos próprios. A ausência de resposta imunológica também é conhecida como tolerância. A tolerância a antígenos próprios, ou autotolerância, é mantida por diversos mecanismos, como a eliminação de linfócitos que expressam receptores específicos para antígenos próprios, a inativação de linfócitos autorreativos, ou a supressão dessas células através da ação de células regulatórias. Anormalidades na manutenção ou na indução de autotolerância levam a respostas imunes contra antígenos próprios, o que pode resultar em distúrbios chamados de doenças autoimunes.

A Fig. 2.2 ilustra as propriedades de especificidade e memória do sistema imune

adaptativo. Considera-se que X e Y são dois antígenos diferentes e que as células em laranja são anti-X e as células em azul são anti-Y. A especificidade é demonstrada pelo fato de esses diferentes antígenos ativarem células B diferentes, induzindo a produção de anticorpos diferentes. Já a memória é demonstrada pelo fato de a resposta secundária ao antígeno X ser maior e mais rápida que a primária.

Figura 2.2: Diagrama exemplificando as propriedades do sistema imune adaptativo de especificidade e memória.



Fonte: Elaborada pela autora com base em Abbas *et al.* (2019, p. 38).

2.3 CÉLULAS E OUTROS COMPONENTES DO SISTEMA IMUNE

A seguir, são brevemente descritas as células e moléculas envolvidas na resposta imune humana que são relevantes para este trabalho.

Células apresentadoras de antígenos

O começo da resposta imune adaptativa requer a captura de antígenos, que em seguida são apresentados para linfócitos específicos. As células responsáveis por esse processo são chamadas de células apresentadoras de antígenos (*antigen-presenting cells*

ou APCs). Células dendríticas são consideradas as APCs mais efetivas na ativação de células T imaturas (ou *naïve*) e na iniciação da resposta das células T. Macrófagos e células B também atuam como APCs, mas geralmente para células T CD4+ ativadas anteriormente em vez de para células T imaturas.

Linfócitos T e B

Os linfócitos T são considerados as células da imunidade mediada por células e fazem o reconhecimento de antígenos. Diferentes tipos de células T ajudam fagócitos a destruir microrganismos ou matam células infectadas. Esses linfócitos não produzem anticorpos e possuem uma especificidade restrita para antígenos. As células T são divididas em populações funcionalmente distintas, sendo as mais bem definidas as células T auxiliares (T CD4+ ou, ainda, T *helper*) e as células T citotóxicas (T CD8+ ou, ainda, T *killer*). As células T CD4+ funcionam através da secreção de citocinas e do uso de moléculas de membrana, que ativam outras células que matam microrganismos, enquanto as células T CD8+ produzem moléculas que matam células infectadas diretamente.

Linfócitos imaturos migram para órgãos linfoides secundários, onde são ativados pelos antígenos e se proliferam, o que leva a uma maior quantidade de clones com uma especificidade antigênica. A rápida expansão clonal dos linfócitos específicos é necessária para acompanhar a habilidade de rápida replicação dos microrganismos. Durante a proliferação, os linfócitos estimulados se diferenciam em células efetoras (ou maduras), que têm a função de eliminar o antígeno. Muitas das células efetoras migram para as regiões de infecção nos tecidos, enquanto algumas permanecem nos órgãos linfoides secundários.

A imunidade humoral é mediada por anticorpos, que são produzidos pelos linfócitos B. Como visto anteriormente, a ativação dos linfócitos resulta na sua proliferação e eventual diferenciação. Linfócitos B ativos podem se diferenciar em plasmócitos, que secretam anticorpos, ou em células de memória. A ativação de células B pode ocorrer por mecanismos dependente ou independente de células T, de acordo

com a natureza do antígeno e com o envolvimento de células T CD4+. A maior parte das respostas a antígenos proteicos precisa do auxílio de células T CD4+, que estimulam a ativação e a produção de anticorpos por linfócitos B. Já antígenos multivalentes, como polissacarídeos, conseguem ativar células B sem a ajuda de células T. As respostas independentes de células T são rápidas, mas relativamente simples e consistem em anticorpos IgM de baixa afinidade, em sua maior parte. As respostas dependentes de células T, por sua vez, são mais lentas no seu desenvolvimento, mas resultam em anticorpos de alta afinidade e maior durabilidade, tipicamente dos tipos IgG, IgA e IgE.

Plasmócitos de vida curta e longa

Plasmócitos são células B diferenciadas dedicadas à produção abundante de anticorpos, podendo ser de dois tipos diferentes: de vida curta ou de vida longa. Os plasmócitos de vida curta são gerados durante respostas independentes de células T e também no começo de respostas dependentes de células T, possuindo uma vida útil de aproximadamente três dias. Essas células produzem principalmente anticorpos IgM. Já os plasmócitos de vida longa são gerados em respostas dependentes de células T e podem continuar a secretar anticorpos por décadas após o antígeno não estar mais presente no organismo. Dessa forma, esses anticorpos podem prover uma proteção imediata caso o antígeno seja encontrado novamente depois.

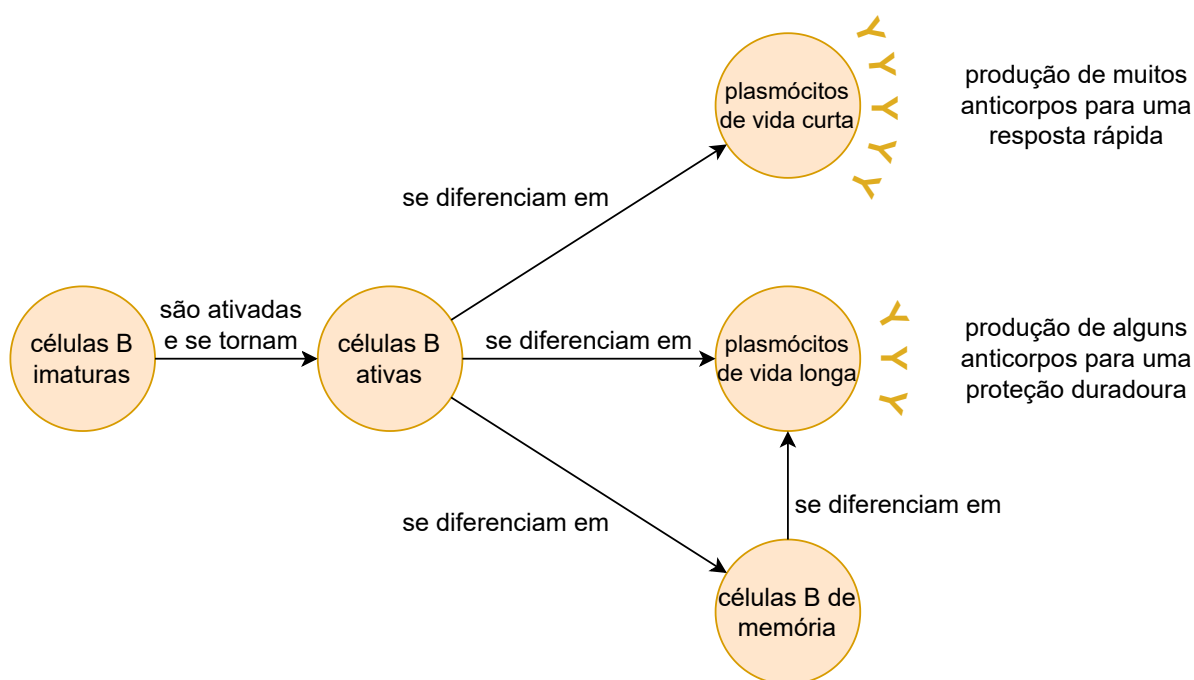
Células B de memória

Gerados a partir da diferenciação de células B, na maioria das vezes durante respostas imunes dependentes de células T, os linfócitos B de memória são capazes de sobreviver por longos períodos em um estado de repouso, mesmo por muitos anos após a eliminação de um antígeno. Além disso, eles são responsáveis por respostas rápidas e intensificadas à segunda e também às subsequentes exposições a um mesmo antígeno. A frequência das células de memória no organismo aumenta com a idade, porque indivíduos são continuamente expostos a antígenos estranhos. Outra característica de

células B de memória é a habilidade de, após a ativação por um microrganismo invasor, realizar uma rápida diferenciação, a fim de gerar grandes quantidades de plasmócitos e promover uma proteção mais efetiva.

A Fig. 2.3 ilustra linfócitos B em diferentes estágios, mostrando a geração de células maduras através da ativação de células imaturas e a diferenciação das células maduras em plasmócitos e células de memória. O diagrama também exibe a diferenciação de células B de memória em plasmócitos de vida longa e as diferenças na produção de anticorpos pelos dois tipos de plasmócitos.

Figura 2.3: Diagrama mostrando diferentes estágios de linfócitos B, assim como os processos de ativação e diferenciação relacionados a eles.



Fonte: Elaborada pela autora com base em Sompayrac (2022, p. 98).

Anticorpos

Anticorpos são proteínas produzidas em vertebrados em resposta à exposição a substâncias estranhas, sendo os mediadores da imunidade humoral contra todas as classes de microrganismos. São extremamente diversos e específicos na habilidade de reconhecimento de estruturas moleculares estranhas, possuindo funções efetoras que contribuem para a eliminação desses antígenos. Tanto os receptores de antígenos de

células T quanto os anticorpos são classes de moléculas utilizadas pelo sistema imune adaptativo para reconhecer e responder a antígenos.

Também chamados de imunoglobulinas (Ig), os anticorpos podem ser divididos em cinco classes distintas, com base em diferenças estruturais: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. As diferentes classes de anticorpos executam diferentes funções efectoras, como, por exemplo, anticorpos IgG, que realizam, entre outras funções, a opsonização (preparo de microrganismos para ingestão por fagócitos), e anticorpos IgM, que promovem a ativação do sistema complemento.

2.4 INFECÇÃO POR VÍRUS

Os vírus são microrganismos obrigatoriamente intracelulares que utilizam tanto os componentes do ácido nucleico quanto o maquinário de síntese proteica de seu hospedeiro para se replicarem. Eles normalmente infectam vários tipos de células através de endocitose mediada por receptores, após se ligarem a moléculas da superfície de células normais. Os vírus podem provocar danos aos tecidos e doenças por meio de diversos mecanismos. A replicação viral interfere na síntese proteica e no funcionamento celular normal e pode levar a danos e até à morte da célula infectada. A eliminação viral pelo sistema imune inato se dá, principalmente, por meio da inibição da infecção por interferons de tipo I (citocinas com habilidade de interferir na replicação viral) ou da morte de células infectadas mediada por células *natural killer* (células cuja função principal é a eliminação de células infectadas, possuindo atividade citotóxica similar à de células T CD8+).

No caso do sistema imune adaptativo, a eliminação viral é mediada por anticorpos que bloqueiam a ligação e a entrada do vírus em células hospedeiras e por células T CD8+, que eliminam a infecção ao causar a morte de células infectadas. Os anticorpos somente são efetivos contra os vírus enquanto esses microrganismos estão em sua fase extracelular, quando as proteínas podem, então, realizar a opsonização de partículas virais, promovendo a sua eliminação por fagócitos. A partir do momento da entrada na célula, o vírus se torna inacessível para os anticorpos. Nessa situação, as células T

CD8+ são responsáveis pelo reconhecimento específico das células infectadas e pelo envio de proteínas citotóxicas, que induzem morte celular, para dentro delas. Esse processo de morte celular programada é chamado de apoptose.

Como visto anteriormente, a COVID-19 é uma doença causada pelo SARS-CoV-2, um coronavírus altamente infeccioso, e é caracterizada principalmente por sintomas do sistema respiratório, muitas vezes com pneumonia, além de afetar diversos outros sistemas de órgãos. Danos irreversíveis e muitas vezes fatais são causados aos pulmões na maior parte dos pacientes, devido às grandes respostas inflamatórias ao vírus que podem ocorrer.

3 MODELO MATEMÁTICO

Este capítulo apresenta o modelo matemático empregado neste trabalho, explicando suas equações, variáveis e parâmetros. Para modelar a interação do coronavírus SARS-CoV-2 com o sistema imunológico humano, é utilizado um sistema formado por 12 equações diferenciais ordinárias, adaptado de Xavier *et al.* (2021). Cada uma das equações representa um elemento diferente envolvido na resposta do sistema imunológico à infecção: vírus (V), células apresentadoras de antígenos imaturas (ou *naïve*, A_p) e maduras (ou efetoras, A_{pm}), células T CD4+ imaturas (T_{hn}) e maduras (T_{he}), células T CD8+ imaturas (T_{kn}) e maduras (T_{ke}), células B (B), plasmócitos de vida curta (P_s), plasmócitos de vida longa (P_l), células B de memória (B_m) e anticorpos (A).

As variáveis do modelo são apresentadas na Tab. 3.1, assim como seus respectivos significados e unidades. Do mesmo modo, são apresentados na Tab. 3.2 os parâmetros considerados nas equações do sistema e seus respectivos significados e unidades. Além disso, o diagrama visto na Fig. 3.1 apresenta as relações entre as populações consideradas no modelo.

Tabela 3.1: Significados e unidades das variáveis do sistema de equações.

Variável	Descrição	Unidade
V	Vírus	(cópias/mL)
A_p	Células apresentadoras de antígenos imaturas	(células/mL)
A_{pm}	Células apresentadoras de antígenos maduras	(células/mL)
T_{hn}	Células T CD4+ imaturas	(células/mL)
T_{he}	Células T CD4+ maduras	(células/mL)
T_{kn}	Células T CD8+ imaturas	(células/mL)
T_{ke}	Células T CD8+ maduras	(células/mL)
B	Células B	(células/mL)
P_s	Plasmócitos de vida curta	(células/mL)
P_l	Plasmócitos de vida longa	(células/mL)
B_m	Células B de memória	(células/mL)
A	Anticorpos	(S/CO)

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

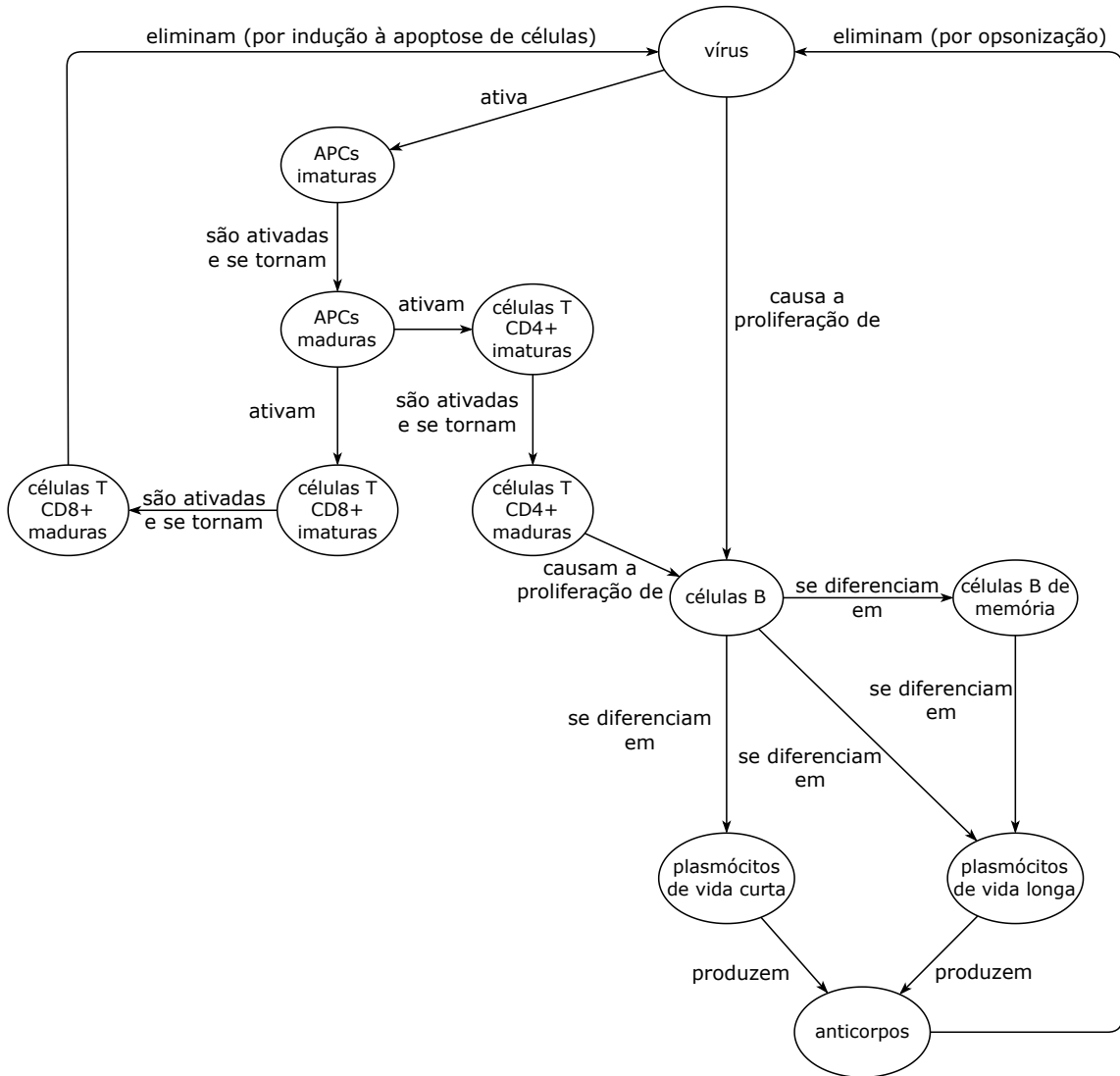
A Eq. (3.1) representa o vírus SARS-CoV-2 (V). O termo $\pi_v V$ representa a multiplicação do vírus no corpo a uma taxa de produção π_v . O termo $\frac{c_{v1} V}{c_{v2} + V}$ representa a eliminação viral realizada pelo sistema imune inato, modelando o crescimento

Tabela 3.2: Significados e unidades dos parâmetros das equações.

Parâmetro	Descrição	Unidade
π_v	Taxa de proliferação do vírus	(dia ⁻¹)
c_{v1}	Taxa de eliminação viral máxima pelo sistema inato	(dia ⁻¹)
c_{v2}	Constante de meia saturação	(cópias/mL)
k_{v1}	Taxa de eliminação do vírus através da opsonização por anticorpos	(dia ⁻¹ (S/CO) ⁻¹)
k_{v2}	Taxa de eliminação do vírus através da indução à apoptose de células infectadas	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
α_{ap}	Taxa de homeostase de APCs	(dia ⁻¹ (pg/mL) ⁻¹)
β_{ap}	Taxa de maturação de APCs	(dia ⁻¹ (cópias/mL) ⁻¹)
c_{ap1}	Taxa de maturação máxima de APCs	(cópias/mL)
c_{ap2}	Constante de meia ativação	(cópias/mL)
δ_{apm}	Taxa de decaimento de APCs maduras	(dia ⁻¹)
α_{th}	Taxa de homeostase de células T CD4+	(dia ⁻¹)
β_{th}	Taxa de ativação de células T CD4+ imaturas	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
π_{th}	Taxa de proliferação de células T CD4+ maduras	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
δ_{th}	Taxa de decaimento de células T CD4+ maduras	(dia ⁻¹)
α_{tk}	Taxa de homeostase de células T CD8+	(dia ⁻¹ (pg/mL) ⁻¹)
β_{tk}	Taxa de ativação de células T CD8+ imaturas	(dia ⁻¹ (pg/mL) ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
π_{tk}	Taxa de proliferação de células T CD8+ maduras	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
δ_{tk}	Taxa de decaimento de células T CD8+ maduras	(dia ⁻¹)
α_b	Taxa de homeostase de células B	(dia ⁻¹)
π_{b1}	Taxa de proliferação de células B por mecanismo independente de células T	(dia ⁻¹ (cópias/mL) ⁻¹)
π_{b2}	Taxa de proliferação de células B por mecanismo dependente de células T	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
β_{ps}	Taxa de diferenciação de células B em plasmócitos de vida curta	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
β_{pl}	Taxa de diferenciação de células B em plasmócitos de vida longa	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
β_{bm}	Taxa de diferenciação de células B em células B de memória	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
δ_{ps}	Taxa de decaimento de plasmócitos de vida curta	(dia ⁻¹)
δ_{pl}	Taxa de decaimento de plasmócitos de vida longa	(dia ⁻¹)
γ_{bm}	Taxa de diferenciação de células B de memória em plasmócitos de vida longa	(dia ⁻¹)
π_{bm1}	Taxa de proliferação de células B de memória	(dia ⁻¹)
π_{bm2}	Limitante da proliferação de células B de memória	(células/mL)
π_{ps}	Taxa de produção de anticorpos por plasmócitos de vida curta	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹ (S/CO))
π_{pl}	Taxa de produção de anticorpos por plasmócitos de vida longa	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹ (S/CO))
δ_a	Taxa de decaimento dos anticorpos	(dia ⁻¹)
A_{p0}	Valor da homeostase de células apresentadoras de antígenos imaturas	(células/mL)
T_{hm0}	Valor da homeostase de células T CD4+ imaturas	(células/mL)
T_{kn0}	Valor da homeostase de células T CD8+ imaturas	(células/mL)
B_0	Valor da homeostase de células B	(células/mL)

Fonte: Elaborada pela autora com base em Bonin (2019).

Figura 3.1: Diagrama ilustrando as relações entre as populações do modelo.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

combinado ao efeito de saturação (Goutelle *et al.*, 2008). Os termos $k_{v1}VA$ e $k_{v2}VT_{ke}$ representam a eliminação viral realizada pelo sistema imune adaptativo através da opsonização por anticorpos e da indução à apoptose das células infectadas pelo vírus, respectivamente. Os parâmetros k_{v1} e k_{v2} são as respectivas taxas de eliminação viral.

$$\frac{d}{dt}V = \pi_v V - \frac{c_{v1}V}{c_{v2} + V} - k_{v1}VA - k_{v2}VT_{ke} \quad (3.1)$$

A Eq. (3.2) representa as células apresentadoras de antígenos imaturas (A_p). O termo

$\alpha_{ap}(A_{p0} - A_p)$ representa a homeostase¹ das APCs, sendo α_{ap} a taxa de homeostase. O termo $\beta_{ap}A_p \frac{c_{ap1}V}{c_{ap2}+V}$ expressa a ativação das células imaturas, que se tornam células maduras. Por isso, esse termo também aparece na Eq. (3.3), com sinal positivo.

$$\frac{d}{dt}A_p = \alpha_{ap}(A_{p0} - A_p) - \beta_{ap}A_p \frac{c_{ap1}V}{c_{ap2} + V} \quad (3.2)$$

A Eq. (3.3) representa as células apresentadoras de antígenos maduras (A_{pm}). O primeiro termo, visto também na Eq. (3.2), denota a dinâmica de maturação de APCs. Já o segundo termo, $\delta_{apm}A_{pm}$, representa o decaimento natural das células apresentadoras maduras, sendo δ_{apm} a taxa de decaimento.

$$\frac{d}{dt}A_{pm} = \beta_{ap}A_p \frac{c_{ap1}V}{c_{ap2} + V} - \delta_{apm}A_{pm} \quad (3.3)$$

A Eq. (3.4) representa a população de células T CD4+ imaturas (ou *naïve*, T_{hn}). O termo $\alpha_{th}(T_{hn0} - T_{hn})$ representa a homeostase dessas células, sendo α_{th} a taxa de homeostase. O termo $\beta_{th}A_{pm}T_{hn}$ expressa a ativação de células T CD4+ imaturas, sendo β_{th} a taxa de ativação. Esse termo aparece também na Eq. (3.5), com sinal positivo.

$$\frac{d}{dt}T_{hn} = \alpha_{th}(T_{hn0} - T_{hn}) - \beta_{th}A_{pm}T_{hn} \quad (3.4)$$

A Eq. (3.5) denota a população de células T CD4+ maduras (ou efetoras, T_{he}). O termo $\pi_{th}A_{pm}T_{he}$ representa a proliferação dessas células, sendo π_{th} a taxa de proliferação. O termo $\delta_{th}T_{he}$ representa o decaimento natural das células, sendo δ_{th} a taxa de decaimento.

$$\frac{d}{dt}T_{he} = \beta_{th}A_{pm}T_{hn} + \pi_{th}A_{pm}T_{he} - \delta_{th}T_{he} \quad (3.5)$$

A Eq. (3.6) representa a população de células T CD8+ imaturas (ou *naïve*, T_{kn}). O termo $\alpha_{tk}(T_{kn0} - T_{kn})$ expressa a homeostase dessas células, sendo α_{tk} a taxa de homeostase. O termo $\beta_{tk}A_{pm}T_{kn}$ representa a ativação de células T CD8+ imaturas,

¹Homeostase, no contexto utilizado neste capítulo, é a manutenção de um equilíbrio do número de células, apesar de mudanças ocorridas durante a resposta à infecção. Esse processo ocorre de modo a garantir também um estado de equilíbrio do sistema imune (Abbas *et al.*, 2021).

sendo β_{tk} a taxa de ativação. Esse termo aparece também na Eq. (3.7), com sinal positivo.

$$\frac{d}{dt}T_{kn} = \alpha_{tk}(T_{kn0} - T_{kn}) - \beta_{tk}A_{pm}T_{kn} \quad (3.6)$$

A Eq. (3.7) representa a população de células T CD8+ maduras (ou efetoras, T_{ke}). O termo $\pi_{tk}A_{pm}T_{ke}$ denota a proliferação dessas células, sendo π_{tk} a taxa de proliferação. O termo $\delta_{tk}T_{ke}$ representa o decaimento natural das células, sendo δ_{tk} a taxa de decaimento.

$$\frac{d}{dt}T_{ke} = \beta_{tk}A_{pm}T_{kn} + \pi_{tk}A_{pm}T_{ke} - \delta_{tk}T_{ke} \quad (3.7)$$

A Eq. (3.8) representa tanto as células B imaturas quanto as maduras, para fins de simplificação do modelo. O termo $\alpha_b(B_0 - B)$ representa a homeostase de células B, sendo α_b a taxa de homeostase. Os termos $\pi_{b1}VB$ e $\pi_{b2}T_{he}B$ representam a proliferação de células B por mecanismos independente e dependente de células T, respectivamente. Os termos $\beta_{ps}A_{pm}B$, $\beta_{pl}T_{he}B$ e $\beta_{bm}T_{he}B$ denotam a diferenciação de células B ativas em plasmócitos de vida curta, plasmócitos de vida longa e células B de memória, respectivamente, com taxas de diferenciação dadas por β_{ps} , β_{pl} e β_{bm} .

$$\frac{d}{dt}B = \alpha_b(B_0 - B) + \pi_{b1}VB + \pi_{b2}T_{he}B - \beta_{ps}A_{pm}B - \beta_{pl}T_{he}B - \beta_{bm}T_{he}B \quad (3.8)$$

A Eq. (3.9) representa os plasmócitos de vida curta (P_s). O primeiro termo é o mesmo visto na Eq. (3.8), agora com sinal positivo. Já o termo $\delta_{ps}P_s$ expressa o decaimento natural dessas células, sendo δ_{ps} a taxa de decaimento.

$$\frac{d}{dt}P_s = \beta_{ps}A_{pm}B - \delta_{ps}P_s \quad (3.9)$$

A Eq. (3.10) representa os plasmócitos de vida longa. O primeiro termo é o mesmo visto na Eq. (3.8), agora com sinal positivo. O termo $\delta_{pl}P_l$ expressa o decaimento natural dessas células, sendo δ_{pl} a taxa de decaimento. O termo $\gamma_{bm}B_m$ denota a diferenciação de células B de memória em plasmócitos de vida longa, sendo γ_{bm} a taxa de diferenciação.

Esse termo aparece também na Eq. (3.11), com sinal negativo.

$$\frac{d}{dt}P_l = \beta_{pl}T_{he}B - \delta_{pl}P_l + \gamma_{bm}B_m \quad (3.10)$$

A Eq. (3.11) representa as células B de memória (B_m). O primeiro termo é o mesmo visto na Eq. (3.8), agora com sinal positivo. O crescimento logístico dessas células é denotado pelo termo $\pi_{bm1}B_m\left(1 - \frac{B_m}{\pi_{bm2}}\right)$, sendo que π_{bm1} representa a taxa de crescimento e π_{bm2} limita o crescimento.

$$\frac{d}{dt}B_m = \beta_{bm}T_{he}B + \pi_{bm1}B_m\left(1 - \frac{B_m}{\pi_{bm2}}\right) - \gamma_{bm}B_m \quad (3.11)$$

Por fim, a Eq. (3.12) representa os anticorpos (A). Os termos $\pi_{ps}P_s$ e $\pi_{pl}P_l$ representam a produção de anticorpos por plasmócitos de vida curta e longa, respectivamente. As respectivas taxas de produção são dadas por π_{ps} e π_{pl} . O termo $\delta_a A$ expressa o decaimento natural dos anticorpos, sendo δ_a a taxa de decaimento.

$$\frac{d}{dt}A = \pi_{ps}P_s + \pi_{pl}P_l - \delta_a A \quad (3.12)$$

4 MÉTODOS

Este capítulo é dividido em duas seções. A seção 4.1 discute a definição de sistemas *stiff* e um método adequado para a resolução de problemas de valor inicial envolvendo sistemas dessa natureza. Além disso, apresenta uma ferramenta baseada no método numérico discutido que é utilizada na implementação do modelo computacional, ilustrando seu funcionamento por meio de um exemplo simples. A seção 4.2 descreve a técnica de evolução diferencial, utilizada para encontrar valores de parâmetros adequados para o sistema em cada um dos cenários considerados. As etapas desse algoritmo também são brevemente discutidas.

4.1 MÉTODO NUMÉRICO

4.1.1 Sistemas *stiff*

Segundo Iserles (2008), um sistema de equações diferenciais ordinárias

$$\mathbf{y}' = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}), \quad t \geq t_0, \quad \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0 \quad (4.1)$$

é considerado *stiff* se for necessária uma diminuição considerável do tamanho do passo de tempo a fim de evitar instabilidade em sua solução numérica através de alguns métodos, mesmo que somente em parte do intervalo de solução.

Sistemas com equações diferenciais ordinárias que modelam múltiplos processos com taxas de evolução amplamente diferentes, muito vistos na prática, normalmente são considerados sistemas *stiff*. Exemplos de sistemas utilizados na modelagem de fenômenos que apresentam variações que ocorrem em escalas de tempo substancialmente diferentes podem ser vistos em áreas de estudo como teoria de controle, cinética de reatores, previsão do tempo, eletrônica e biomatemática (Iserles, 2008). Sendo assim, o modelo matemático visto no Capítulo 3 pode ser considerado *stiff*.

4.1.2 Métodos BDF

A resolução de problemas de valor inicial *stiff* pode ser obtida através do uso de métodos BDF (*Backward Differentiation Formulae*), que são uma classe de métodos lineares de múltiplos passos de alta ordem e boa estabilidade (Cash, 2015).

Os métodos BDF podem ser definidos pela fórmula

$$\sum_{j=0}^k \alpha_j \mathbf{y}_{n+j} = h\beta \mathbf{f}_{n+k}, \quad (4.2)$$

sendo h o tamanho do passo de tempo, $t_n = t_0 + nh$, \mathbf{y}_n a aproximação de $\mathbf{y}(t_n)$, $\mathbf{f}_{n+k} = \mathbf{f}(t_{n+k}, \mathbf{y}_{n+k})$, e α_j e β constantes escolhidas conforme a ordem do método (Ascher e Petzold, 1998; Cash, 2015; Iserles, 2008).

Os métodos BDF de ordem $k = 1$ a $k = 6$ são vistos nas equações a seguir:

$$k = 1, \quad \mathbf{y}_{n+1} - \mathbf{y}_n = h\mathbf{f}_{n+1}, \quad (4.3)$$

$$k = 2, \quad \mathbf{y}_{n+2} - \frac{4}{3}\mathbf{y}_{n+1} + \frac{1}{3}\mathbf{y}_n = \frac{2}{3}h\mathbf{f}_{n+2}, \quad (4.4)$$

$$k = 3, \quad \mathbf{y}_{n+3} - \frac{18}{11}\mathbf{y}_{n+2} + \frac{9}{11}\mathbf{y}_{n+1} - \frac{2}{11}\mathbf{y}_n = \frac{6}{11}h\mathbf{f}_{n+3}, \quad (4.5)$$

$$k = 4, \quad \mathbf{y}_{n+4} - \frac{48}{25}\mathbf{y}_{n+3} + \frac{36}{25}\mathbf{y}_{n+2} - \frac{16}{25}\mathbf{y}_{n+1} + \frac{3}{25}\mathbf{y}_n = \frac{12}{25}h\mathbf{f}_{n+4}, \quad (4.6)$$

$$k = 5, \quad \mathbf{y}_{n+5} - \frac{300}{137}\mathbf{y}_{n+4} + \frac{300}{137}\mathbf{y}_{n+3} - \frac{200}{137}\mathbf{y}_{n+2} + \frac{75}{137}\mathbf{y}_{n+1} - \frac{12}{137}\mathbf{y}_n = \frac{60}{137}h\mathbf{f}_{n+5}, \quad (4.7)$$

$$k = 6, \quad \mathbf{y}_{n+6} - \frac{360}{147}\mathbf{y}_{n+5} + \frac{450}{147}\mathbf{y}_{n+4} - \frac{400}{147}\mathbf{y}_{n+3} + \frac{225}{147}\mathbf{y}_{n+2} - \frac{72}{147}\mathbf{y}_{n+1} + \frac{10}{147}\mathbf{y}_n = \frac{60}{147}h\mathbf{f}_{n+6}. \quad (4.8)$$

O método BDF de ordem $k = 1$, visto na Eq. (4.3), é conhecido como método de Euler implícito (*backward Euler method*).

4.1.3 CVODE

O pacote CVODE (*C Variable-coefficient Ordinary Differential Equation solver*), desenvolvido na linguagem C, é um dos componentes da biblioteca SUNDIALS (*SUite of Nonlinear and Differential/ALgebraic equation Solvers*). Ele pode ser utilizado

na resolução de sistemas de equações diferenciais ordinárias *stiff* e não *stiff* e se baseia nos métodos de Adams e BDF. Dessa forma, o pacote faz uso de métodos de múltiplos passos, com ordem e tamanho de passo variáveis (Gardner *et al.*, 2022; Hindmarsh *et al.*, 2005, 2024).

O CVODE usa os métodos de Adams-Moulton para problemas não *stiff*, variando da ordem 1 a 12. Já para problemas *stiff*, são utilizados os métodos BDF, variando da ordem 1 a 5. A variação do tamanho de passo é realizada de acordo com testes de erro local: em caso de falha no teste, um novo tamanho de passo é computado. Além disso, a ordem do método é ajustada periodicamente, de modo a maximizar o tamanho de passo utilizado (Hindmarsh *et al.*, 2024).

4.1.3.1 Exemplo de utilização do CVODE

Para demonstrar a utilização do pacote CVODE, é apresentado um exemplo simples a seguir. Considera-se o problema de valor inicial *stiff*

$$\frac{dy_1}{dx} = -16y_1 + 12y_2 + 16 \cos(x) - 13 \sin(x), \quad y_1(0) = 1, \quad (4.9)$$

$$\frac{dy_2}{dx} = 12y_1 - 9y_2 - 11 \cos(x) + 9 \sin(x), \quad y_2(0) = 0, \quad (4.10)$$

para o qual a solução exata é dada por $y_1(x) = \cos(x)$, $y_2(x) = \sin(x)$ (Butcher, 2008). A partir dessas informações, a solução numérica para o problema pode ser encontrada através do uso das funcionalidades oferecidas pelo CVODE, conforme visto no código a seguir, desenvolvido em C++.

O Alg. 4.1 apresenta a função f , que define o sistema de equações diferenciais ordinárias conforme visto nas Eqs. (4.9) e (4.10). Essa função é usada pela função *model*, vista no Alg. 4.2. Em *model*, são estabelecidos objetos e configurações necessários para a utilização do *solver* (ferramenta que resolve o sistema de equações aplicando o método numérico definido) disponibilizado pelo CVODE, realizada em seguida. Além disso, os resultados obtidos para cada passo da solução são armazenados em um arquivo .csv passado como parâmetro. Por fim, no Alg. 4.3, é apresentada a função *main*, que cria o

arquivo .csv utilizado e realiza a chamada de *model*.

Algoritmo 4.1: Função que define o sistema de equações diferenciais ordinárias a ser solucionado.

```

1 #include <cvode/cvode.h>
2 #include <nvector/nvector_serial.h>
3 #include <sunlinsol/sunlinsol_dense.h>
4 #include <sunmatrix/sunmatrix_dense.h>
5 #include <fstream>
6 #include <cmath>
7 using namespace std;
8
9 int f(sunrealtype x, N_Vector y, N_Vector ydot, void* user_data)
10 {
11     sunrealtype y1 = NV_Ith_S(y, 0);
12     sunrealtype y2 = NV_Ith_S(y, 1);
13
14     // dy1/dx
15     NV_Ith_S(ydot, 0) = - 16 * y1 + 12 * y2 + 16 * cos(x) - 13 * sin(x);
16
17     // dy2/dx
18     NV_Ith_S(ydot, 1) = 12 * y1 - 9 * y2 - 11 * cos(x) + 9 * sin(x);
19
20     return 0;
21 }

```

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Algoritmo 4.2: Função que utiliza o *solver* do CVODE e obtém a solução numérica do sistema considerado.

```

1 void model (ofstream& csv_file)
2 {
3     SUNContext suncctx;
4     sunrealtype x0, xf;
5     N_Vector y;
6     SUNMatrix A;

```



```

7   SUNLinearSolver LS;
8   void* cvode_mem;
9   int retval;
10  int NEQ = 2; // numero de equacoes
11  sunrealtype RTOL = 1.0e-4; // tolerancia relativa
12  sunrealtype ATOL = 1.0e-4; // tolerancia absoluta
13
14  // valores inicial e final de x
15  x0 = 0.0;
16  xf = 20.0;
17
18  retval = SUNContext_Create(SUN_COMM_NULL, &sunctx);
19
20  y = N_VNew_Serial(NEQ, sunctx);
21
22  //condicoes iniciais
23  NV_Ith_S(y, 0) = 1;
24  NV_Ith_S(y, 1) = 0;
25
26  cvode_mem = CVodeCreate(CV_BDF, sunctx);
27
28  retval = CVodeInit(cvode_mem, f, x0, y);
29
30  retval = CVodeSStolerances(cvode_mem, RTOL, ATOL);
31
32  A = SUNDenseMatrix(NEQ, NEQ, sunctx);
33
34  LS = SUNLinSol_Dense(y, A, sunctx);
35
36  retval = CVodeSetLinearSolver(cvode_mem, LS, A);
37
38  sunrealtype x = x0;
39  sunrealtype dx = 0.1;
40
41  csv_file << x << "," << NV_Ith_S(y, 0) << "," << NV_Ith_S(y, 1) << "\n";

```

```

42
43  while(x < xf)
44  {
45      sunrealtype tret;
46      retval = CNode(cnode_mem, x + dx, y, &tret, CV_NORMAL);
47
48      if (retval == CV_SUCCESS)
49      {
50          x = tret;
51          csv_file << x << "," << NV_Ith_S(y, 0) << "," << NV_Ith_S(y, 1) << "\n";
52      }
53  }
54
55  N_VDestroy(y);
56  CNodeFree(&cnode_mem);
57  SUNLinSolFree(LS);
58  SUNMatDestroy(A);
59  SUNContext_Free(&sunctx);
60
61  return;
62 }

```

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Algoritmo 4.3: Função que cria o arquivo .csv para armazenar resultados e realiza a chamada de *model*.

```

1  int main()
2  {
3      ofstream csv_file("resultado.csv");
4      csv_file << "x,y1,y2\n";
5
6      model(csv_file);
7      csv_file.close();
8
9      return 0;

```

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

O arquivo de resultados obtido após a execução do código apresentado anteriormente foi utilizado para gerar o gráfico visto na Fig. 4.1b. Também é apresentado, na Fig. 4.1a, o gráfico obtido a partir da solução exata fornecida por Butcher (2008), para fins de comparação. Ambos os gráficos foram gerados utilizando-se a linguagem Python.

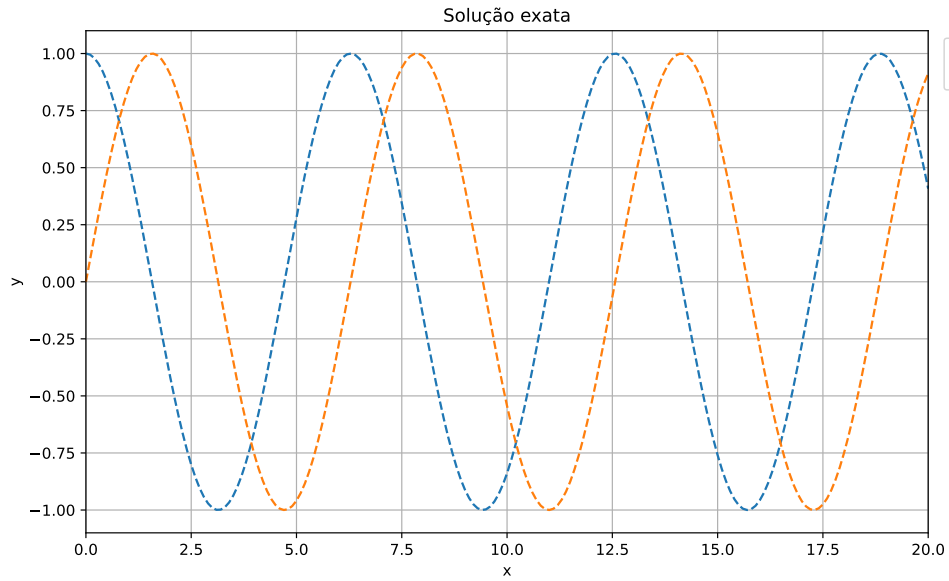
Ao se comparar os gráficos apresentados, pode-se concluir que o resultado obtido pelo CVODE para o problema de valor inicial *stiff* considerado é bastante semelhante ao observado para a sua solução exata.

4.2 EVOLUÇÃO DIFERENCIAL

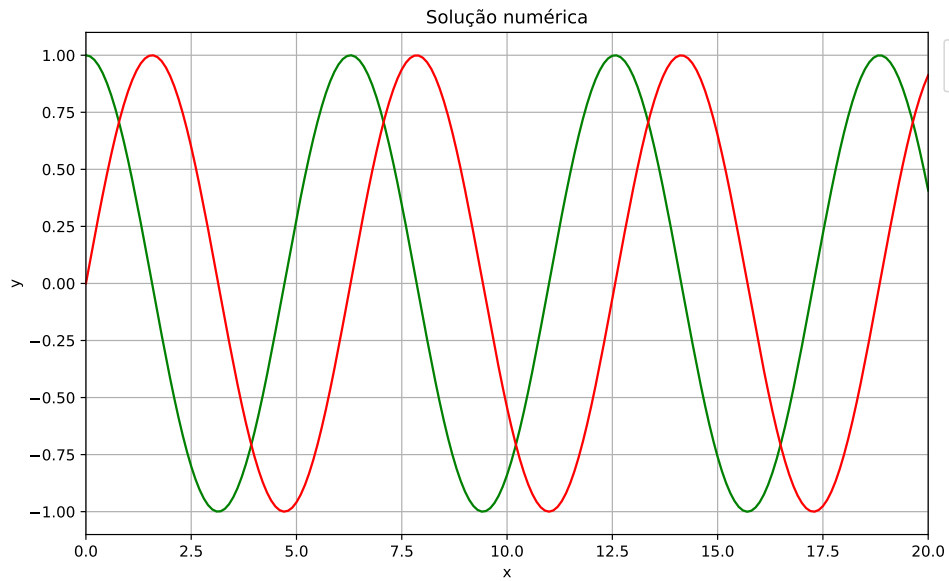
O algoritmo de evolução diferencial (ED) é um método estocástico baseado em populações e utilizado em processos de otimização global. Geralmente, um problema de otimização está relacionado a uma função objetivo, que modela os objetivos do problema ao mesmo tempo que incorpora restrições que sejam apropriadas para ele. O valor da função objetivo deve, então, ser minimizado ou maximizado, dependendo do problema. Na maior parte dos casos, a função objetivo define o problema de otimização como um problema de minimização (Storn e Price, 1997; Storn, 2008). Esta seção se restringe a problemas dessa natureza.

O problema abordado neste trabalho envolve a otimização da escolha de valores para um determinado conjunto de parâmetros p das equações utilizadas, de modo a obter, a partir da resolução do sistema, resultados que possuam um comportamento o mais próximo possível do apresentado por dados provenientes da literatura. São considerados os dados experimentais das populações de células T CD4+ maduras, células T CD8+ maduras, vírus e anticorpos. Sendo assim, tem-se um problema de minimização do erro entre os dados experimentais e a solução numérica obtida para um dado conjunto p de parâmetros. A função objetivo associada a esse problema é

Figura 4.1: Gráficos gerados para a solução exata e para a solução numérica.



(a) Gráfico obtido para a solução exata $y_1(x) = \cos(x)$, $y_2(x) = \sin(x)$.



(b) Gráfico obtido a partir da resolução do problema de valor inicial pelo *solver* do CVODE.

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

dada por

$$\min O(p) = \omega_{T_{he}} \frac{\|T_{he} - \overline{T_{he}}\|}{\|T_{he}\|} + \omega_{T_{ke}} \frac{\|T_{ke} - \overline{T_{ke}}\|}{\|T_{ke}\|} + \omega_V \frac{\|V - \overline{V}\|}{\|V\|} + \omega_A \frac{\|A - \overline{A}\|}{\|A\|}, \quad (4.11)$$

sendo T_{he} relacionado aos dados e $\overline{T_{he}}$ relacionado ao resultado do sistema, para células T CD4+ maduras. O mesmo vale para os termos envolvendo células T CD8+ maduras

(T_{ke}) , vírus (V) e anticorpos (A). Além disso, cada ω_* representa o peso considerado para o erro em relação aos dados associado a cada uma das populações em questão (T_{he} , T_{ke} , V e A).

Na implementação da evolução diferencial, é mantido um par de populações de vetores, ambas as quais contêm N_p vetores preenchidos com D valores de parâmetros. A população corrente é composta por vetores $\mathbf{x}_{i,G}$ que sejam adequados como pontos de partida (Price *et al.*, 2005). A Eq. (4.12) representa os vetores correntes, sendo j o índice relativo à posição de um parâmetro dentro do vetor, i o índice que identifica o vetor na população e G o índice que indica a qual geração o vetor pertence.

$$\begin{aligned}\mathbf{x}_{i,G} &= (x_{j,i,G}), \quad j = 0, 1, \dots, D - 1; \quad i = 0, 1, \dots, N_p - 1; \\ G &= 0, 1, \dots, G_{max}.\end{aligned}\tag{4.12}$$

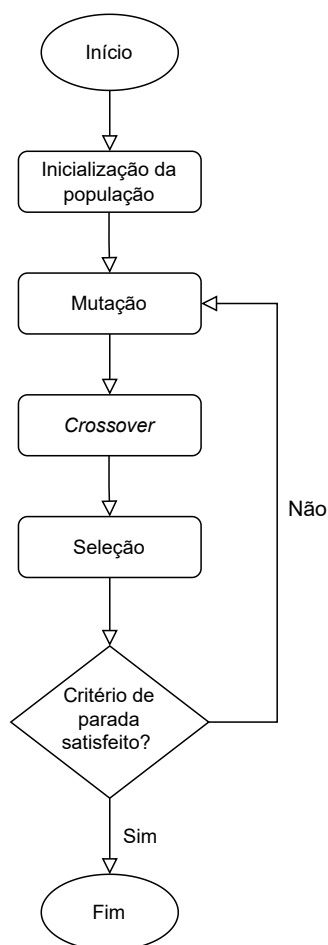
Após a inicialização da ED, vetores escolhidos aleatoriamente passam por um processo de mutação, produzindo uma população intermediária com vetores mutantes $\mathbf{v}_{i,G}$, representados na Eq. (4.13). Posteriormente, uma população de teste, formada por vetores de teste $\mathbf{u}_{i,G}$, representados na Eq. (4.14), é produzida a partir de um processo de recombinação de cada vetor da população corrente com um vetor mutante. Durante esse processo, os vetores de teste sobrescrevem a população de vetores mutantes (Price *et al.*, 2005).

$$\begin{aligned}\mathbf{v}_{i,G} &= (v_{j,i,G}), \quad j = 0, 1, \dots, D - 1; \quad i = 0, 1, \dots, N_p - 1; \\ G &= 0, 1, \dots, G_{max}.\end{aligned}\tag{4.13}$$

$$\begin{aligned}\mathbf{u}_{i,G} &= (u_{j,i,G}), \quad j = 0, 1, \dots, D - 1; \quad i = 0, 1, \dots, N_p - 1; \\ G &= 0, 1, \dots, G_{max}.\end{aligned}\tag{4.14}$$

Podem ser destacadas quatro etapas principais da evolução diferencial: inicialização, mutação, *crossover* e seleção. Um diagrama que exhibe o funcionamento geral do algoritmo é mostrado na Fig. 4.2. A seguir, as etapas citadas são explicadas de maneira resumida, com base em Price *et al.* (2005).

Figura 4.2: Diagrama ilustrando a estrutura básica do algoritmo de evolução diferencial.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Inicialização

Antes da inicialização da população, faz-se necessária a especificação dos limites inferior e superior para o valor de cada um dos parâmetros considerados. Em seguida, um gerador de números aleatórios atribui a cada parâmetro um valor contido em sua faixa de valores correspondente, especificada pelos limites estabelecidos previamente. Essa atribuição de valor é feita para todos os parâmetros de todos os vetores $\mathbf{x}_{i,G}$ da população corrente. Para a definição do valor a ser atribuído a um parâmetro, é utilizada uma distribuição uniforme pelo gerador de números aleatórios.

Mutação

Após a inicialização, uma população com N_p vetores de teste é criada pela ED através dos processos de mutação e recombinação. O mecanismo de mutação diferencial adiciona a um vetor uma diferença de vetores multiplicada por um fator de escala, gerando um vetor mutante como resultado. A Eq. (4.15) mostra esse processo, em que são combinados três vetores correntes diferentes, escolhidos aleatoriamente, na formação de um vetor mutante. O fator de escala F é um número real positivo que controla a taxa de evolução da população e seu valor geralmente está contido no intervalo $(0, 1]$, embora não haja um limite superior para ele.

$$\mathbf{v}_{i,G} = \mathbf{x}_{r0,G} + F \cdot (\mathbf{x}_{r1,G} - \mathbf{x}_{r2,G}) \quad (4.15)$$

O índice do vetor base, $r0$, aqui considerado como sendo um índice escolhido aleatoriamente e diferente do índice i , pode ser determinado de diversas maneiras. Considerando que sejam distintos entre si e diferentes dos índices $r0$ e i , os índices dos vetores utilizados na diferença vetorial, $r1$ e $r2$, são também selecionados aleatoriamente uma vez a cada vetor mutante.

Crossover

A evolução diferencial também realiza o *crossover* uniforme, em complemento à estratégia de mutação apresentada. Também conhecido como recombinação discreta, esse processo copia valores de parâmetros de vetores correntes, $\mathbf{x}_{i,G}$, e mutantes, $\mathbf{v}_{i,G}$, para fazer a construção dos vetores de teste, $\mathbf{u}_{i,G}$. Para isso, a cada vetor de teste a ser construído são associados outros dois vetores: um corrente e um mutante. O usuário define um valor para a probabilidade de *crossover* Cr , de modo a controlar a quantidade de valores de parâmetros que são copiados do vetor mutante na construção do vetor

de teste. A Eq. (4.16) ilustra esse processo de recombinação.

$$\mathbf{u}_{i,G} = u_{j,i,G} = \begin{cases} v_{j,i,G} & \text{se } rand_j(0, 1) \leq Cr \text{ ou } j = j_{rand} \\ x_{j,i,G} & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (4.16)$$

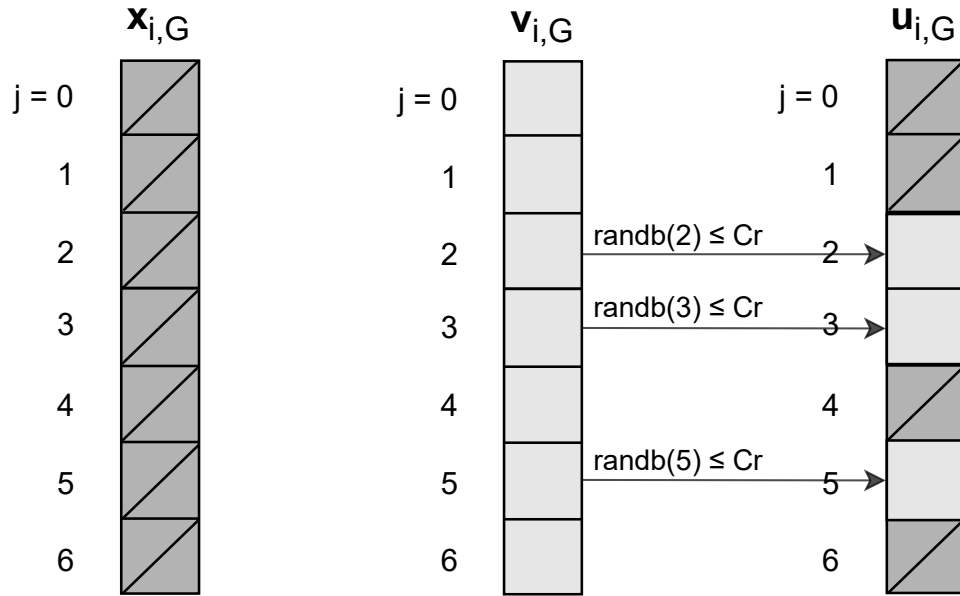
Para determinar qual vetor, corrente ou mutante, serve como origem para cada valor de parâmetro, a saída de um gerador de números aleatórios uniforme, $rand_j(0, 1)$, é comparada à probabilidade de *crossover* Cr . Caso o número aleatório gerado seja menor do que ou igual a essa probabilidade, o parâmetro do vetor de teste é originado do vetor mutante $\mathbf{v}_{i,G}$. Caso contrário, o parâmetro é copiado do vetor corrente $\mathbf{x}_{i,G}$. Além disso, a fim de garantir que o vetor $\mathbf{u}_{i,G}$ construído não seja uma duplicata de $\mathbf{x}_{i,G}$, o parâmetro de índice j_{rand} , escolhido aleatoriamente, é copiado para o vetor de teste a partir do vetor mutante $\mathbf{v}_{i,G}$.

A Fig. 4.3 mostra um exemplo do processo de *crossover* para vetores de tamanho $D = 7$. Nessa figura, o vetor corrente ($\mathbf{x}_{i,G}$, vetor de índice i da população corrente na geração G) fornece os valores de parâmetros das posições 0, 1, 4 e 6 ao vetor de teste ($\mathbf{u}_{i,G}$), enquanto o vetor mutante ($\mathbf{v}_{i,G}$) fornece os valores de parâmetros das posições 2, 3 e 5 ao vetor de teste. Isso ocorre porque, para as posições 2, 3 e 5, a saída do gerador de números aleatórios ($randb(j)$, sendo j o índice correspondente à posição) é um valor menor do que ou igual à probabilidade de *crossover* (Cr) definida.

Seleção

Se o valor da função objetivo f de um vetor de teste $\mathbf{u}_{i,G}$ for menor do que ou igual ao valor dessa função para o seu vetor corrente associado $\mathbf{x}_{i,G}$ (ou vetor alvo), este é substituído por aquele na geração seguinte. Senão, o vetor alvo permanece na população corrente por pelo menos mais uma geração. Esse processo é ilustrado

Figura 4.3: Ilustração do processo de *crossover*, considerando $D = 7$ parâmetros.



Fonte: Elaborada pela autora com base em Storn e Price (1997, p. 345).

pela Eq. (4.17).

$$\mathbf{x}_{i,G+1} = \begin{cases} \mathbf{u}_{i,G} & \text{se } f(\mathbf{u}_{i,G}) \leq f(\mathbf{x}_{i,G}) \\ \mathbf{x}_{i,G} & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (4.17)$$

Após o estabelecimento da nova população, repete-se o processo de mutação, *crossover* (recombinação) e seleção até que o valor ótimo da função objetivo seja encontrado, ou até que um critério de parada preestabelecido seja satisfeito. Um exemplo disso seria o número de gerações atingindo um número máximo, G_{max} , determinado de antemão.

Características da implementação utilizada

As etapas descritas anteriormente dizem respeito à versão do algoritmo conhecida como *rand/1/bin*, considerada a implementação clássica da evolução diferencial. A versão *rand/1/bin* tem esse nome pois, na etapa de mutação, o vetor base é escolhido aleatoriamente (*rand*) e uma diferença vetorial (1) é adicionada a ele, enquanto na etapa de *crossover* o número de valores de parâmetros copiados do vetor mutante segue uma

distribuição binomial (*bin*). Neste trabalho, entretanto, é utilizada a versão *best/1/bin*, que se diferencia da versão clássica na escolha do vetor base utilizado no processo de mutação. O algoritmo *best/1/bin* sempre seleciona como vetor base o melhor vetor encontrado (*best*) até o momento em que essa escolha é feita. Sendo assim, o vetor base sempre possui o menor valor encontrado para a função objetivo f na população corrente (Price *et al.*, 2005). A Eq. (4.18) ilustra a etapa de mutação para a estratégia *best/1/bin*.

$$\mathbf{v}_{i,G} = \mathbf{x}_{best,G} + F \cdot (\mathbf{x}_{r1,G} - \mathbf{x}_{r2,G}) \quad (4.18)$$

Além disso, o critério de parada adotado neste trabalho é dado por

$$\sigma(O(p)) \leq atol + tol \cdot |\overline{O(p)}|, \quad (4.19)$$

sendo $\sigma(O(p))$ o desvio-padrão da função objetivo para a população, *atol* e *tol* as tolerâncias absoluta e relativa para a convergência, respectivamente, e $|\overline{O(p)}|$ o valor médio absoluto da função objetivo para a população (Fatigate *et al.*, 2023).

5 RESULTADOS

Este capítulo é dividido em três seções. A seção 5.1 apresenta informações a respeito dos dados da literatura utilizados, definindo seus artigos de origem, a maneira como foram extraídos e alguns detalhes sobre a sua organização e o seu uso. A seção 5.2 mostra os diferentes cenários definidos para o trabalho, detalhando-os e denotando algumas características dos resultados que são apresentados em suas subseções. Dessa forma, são expostos gráficos e tabelas obtidos a partir da resolução do modelo matemático, assim como descrições a respeito de cada um dos resultados apresentados. Por fim, na seção 5.3, faz-se uma discussão mais aprofundada dos resultados, com base em comparações realizadas entre as diferentes populações e entre os diferentes cenários. Além disso, são destacadas algumas limitações do modelo.

5.1 DADOS DA LITERATURA UTILIZADOS

Neste trabalho, são considerados dados experimentais retirados da literatura para as populações de células T CD4+ maduras, células T CD8+ maduras, vírus e anticorpos ao longo do tempo após o início de uma infecção por COVID-19. Zhang *et al.* (2020) apresenta informações coletadas a partir de pacientes que são classificadas em categorias diferentes, de acordo com a severidade do caso da doença. Segundo a classificação adotada, casos brandos (ou *mild*) apresentaram febre e manifestações radiológicas de pneumonia; casos severos (ou *severe*) apresentaram falta de ar e sinais de expansão de opacidade em vidro fosco¹ nos pulmões dentro de 2 dias após a admissão do paciente; e casos críticos (ou *critical*) apresentaram síndrome do desconforto respiratório agudo e precisaram de ventilação mecânica ou de oxigenação de membrana extracorpórea. Entre as informações apresentadas por Zhang *et al.* (2020), estão as concentrações de linfócitos T CD4+ e CD8+ maduros em pacientes durante a hospitalização, que são utilizadas neste trabalho.

Informações relativas à carga viral provenientes de amostras de saliva da orofaringe

¹A opacidade em vidro fosco é definida como a presença de um aumento na densidade pulmonar em uma tomografia computadorizada de alta resolução. Ela pode refletir a presença de diferentes doenças pulmonares (Cozzi *et al.*, 2021).

posterior de pacientes hospitalizados são apresentadas em To *et al.* (2020) e utilizadas para a população de vírus neste trabalho. Por fim, Long *et al.* (2020) apresenta informações relativas às respostas de anticorpos contra o vírus SARS-CoV-2 em pacientes hospitalizados, considerando os tipos IgM e IgG. Esses dados são utilizados em conjunto neste trabalho, formando a população de anticorpos (ou seja, A é a soma dos valores de IgM e IgG).

Todos os dados considerados são organizados em arquivos .csv² contendo a média (ou a mediana) e o desvio-padrão (ou o intervalo de confiança) para cada dia dos intervalos de tempo associados a eles. Para as populações de anticorpos e de células T CD4+ e CD8+ maduras, são considerados intervalos de confiança e medianas, enquanto para a população de vírus são considerados desvios-padrão e médias. Vale observar que todos os dados experimentais utilizados foram extraídos de seus respectivos artigos utilizando-se a ferramenta WebPlotDigitizer³.

5.2 CENÁRIOS

Para a realização das simulações computacionais, são considerados três cenários diferentes, de acordo com a classificação dos dados para as populações de células T CD4+ e CD8+ maduras, vista em Zhang *et al.* (2020): caso brando, caso severo e caso crítico. Assim, os conjuntos de dados utilizados para as populações de linfócitos mudam conforme o cenário. Para as populações de vírus e de anticorpos, no entanto, os conjuntos utilizados são os mesmos para os três cenários. Para cada caso, são apresentadas tabelas com os valores usados para os parâmetros e para as condições iniciais do sistema de equações, além de uma tabela com o conjunto de parâmetros considerado no processo de evolução diferencial e os valores de limites superiores e inferiores relacionados. Também são apresentados gráficos com os resultados obtidos a partir do modelo para as populações de células T CD4+ maduras, células T CD8+ maduras, vírus e anticorpos, em comparação aos respectivos dados da literatura. Para o vírus e para os anticorpos, são considerados valores em escala logarítmica: \log_{10} e

²Arquivos disponíveis em: https://github.com/ruyfreis/covid19_model/tree/main/data.

³Disponível em: <https://automeris.io/>.

\log_2 , respectivamente.

Observa-se que os dados experimentais dizem respeito a informações coletadas de pacientes somente após a sua hospitalização, o que explica o fato de o seu ponto de partida nos gráficos não ser no dia zero da simulação. Além disso, em cada um dos gráficos, os pontos em laranja indicam as medianas (ou as médias, no caso da população de vírus) e as barras verticais indicam os intervalos de confiança (ou os desvios-padrão, no caso da população de vírus) associados aos dados. Para a função objetivo a ser minimizada, vista na Eq. (4.11), os valores considerados para os pesos em todos os cenários são: $\omega_{T_{he}} = 0,26$, $\omega_{T_{ke}} = 0,38$, $\omega_V = 0,23$ e $\omega_A = 0,13$. Os pesos apresentados foram normalizados para que o seu somatório fosse igual a 1. Ademais, os quatro valores foram escolhidos de maneira empírica, com base na dificuldade de realização do ajuste observada para cada população. Sendo assim, quanto maior a dificuldade observada para o ajuste em relação a uma população, maior o valor dado ao peso correspondente. A equação utiliza a norma euclidiana no cálculo das distâncias entre os dados e os resultados numéricos encontrados.

O modelo matemático foi implementado na linguagem de programação C++, sendo utilizado o pacote CVODE para a resolução dos sistemas de equações diferenciais ordinárias. Utilizou-se também uma biblioteca que implementa o algoritmo de evolução diferencial⁴. A compilação dos códigos foi realizada usando o GCC (*GNU Compiler Collection*) 13.2.0. Além disso, os gráficos obtidos a partir dos resultados do modelo foram gerados utilizando Python 3.12.3 e a biblioteca Matplotlib. As simulações foram executadas em um computador com Ubuntu 24.04 (utilizado através do Windows Subsystem for Linux 2), um processador Intel(R) Core(TM) i5-5200U e 8 GB de memória RAM.

5.2.1 Caso brando

Para o caso brando, é considerado um conjunto de 14 parâmetros e 1 condição inicial durante o processo de evolução diferencial. Esses parâmetros e essa condição

⁴Disponível em: https://github.com/ruyfreis/differential_evolution.

inicial, bem como os limites inferiores e superiores utilizados para seus valores, são apresentados na Tab. 5.1. A Tab. 5.2 apresenta os valores adotados para as condições iniciais do sistema, sendo o valor de V_0 proveniente do resultado da evolução diferencial. Por último, a Tab. 5.3 mostra os valores atribuídos aos parâmetros do sistema, incluindo os valores para os parâmetros vistos na Tab. 5.1, também obtidos a partir da evolução diferencial.

Tabela 5.1: Parâmetros utilizados na evolução diferencial para o caso brando, junto a seus valores mínimos e máximos considerados.

Parâmetro	Valor Mínimo	Valor Máximo
V_0	$5,7780 \times 10^4$	$1,0978 \times 10^6$
π_v	$1,5016 \times 10^{-2}$	$2,8530 \times 10^{-1}$
β_{tk}	$8,9368 \times 10^0$	$1,6980 \times 10^2$
k_{v1}	$8,9024 \times 10^{-8}$	$1,6915 \times 10^{-6}$
k_{v2}	$9,0168 \times 10^{-8}$	$1,7132 \times 10^{-6}$
β_{ap}	$7,7182 \times 10^3$	$1,4665 \times 10^5$
δ_{apm}	$3,1544 \times 10^7$	$5,9934 \times 10^8$
π_{tk}	$3,4997 \times 10^0$	$6,6494 \times 10^1$
δ_{tk}	$5,5271 \times 10^{-3}$	$1,0501 \times 10^{-1}$
π_{pl}	$1,4918 \times 10^2$	$2,8345 \times 10^3$
δ_a	$1,1302 \times 10^7$	$2,1475 \times 10^8$
α_{tk}	$6,2297 \times 10^{-3}$	$1,1836 \times 10^{-1}$
β_{th}	$8,4279 \times 10^0$	$1,6013 \times 10^2$
π_{th}	$1,1686 \times 10^1$	$2,2203 \times 10^2$
δ_{th}	$1,5387 \times 10^{-2}$	$2,9236 \times 10^{-1}$

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Em seguida, são apresentados os gráficos obtidos a partir do modelo. As Figs. 5.1 e 5.2 apresentam a evolução das populações de células T CD4+ e CD8+ maduras ao longo do tempo, respectivamente. Além disso, a Fig. 5.3 mostra a população do vírus ao longo do tempo, enquanto a Fig. 5.4 apresenta a evolução temporal da população de anticorpos. Analisando os resultados, pode-se dizer que o comportamento qualitativo da solução do modelo matemático condiz com o que é observado para os dados utilizados, de maneira geral.

Para as células T CD4+ maduras, a Fig. 5.1 mostra que, segundo os dados, a mediana da concentração aumenta ao longo do tempo, dando sinais de estabilização a partir do

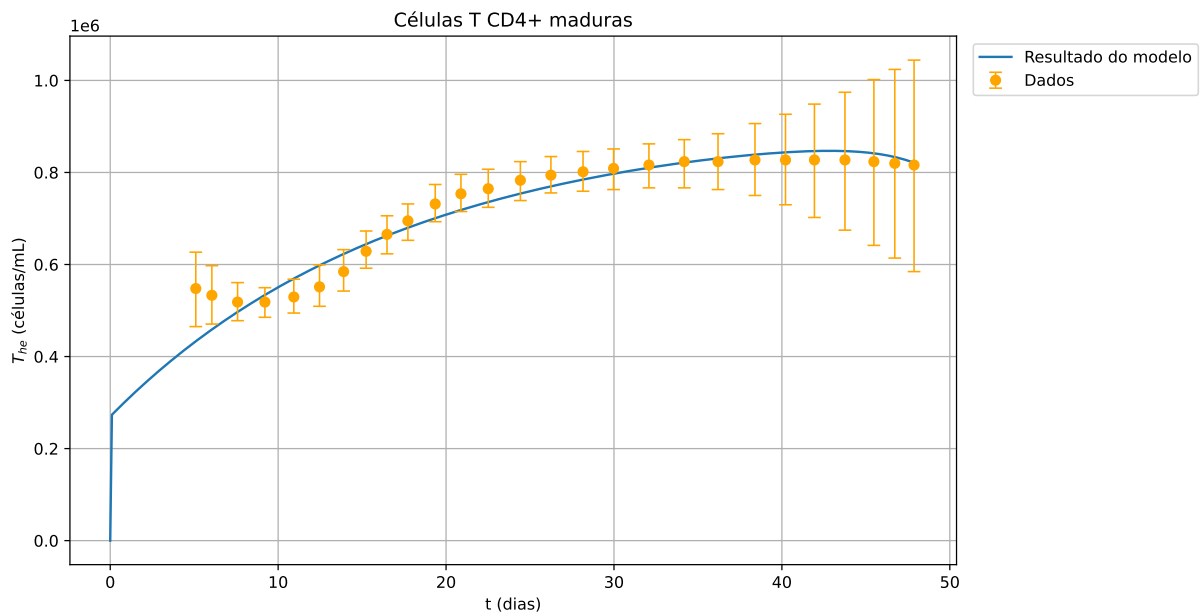
Tabela 5.2: Valores das condições iniciais das variáveis do sistema para o caso brando.

Parâmetro	Valor	Unidade
V_0	$3,8447 \times 10^5$	(cópias/mL)
A_{p0}	$1,0 \times 10^6$	(células/mL)
A_{pm0}	0,0	(células/mL)
T_{hm0}	$1,0 \times 10^6$	(células/mL)
T_{he0}	0,0	(células/mL)
T_{kn0}	$5,0 \times 10^5$	(células/mL)
T_{ke0}	0,0	(células/mL)
B_0	$2,5 \times 10^5$	(células/mL)
P_{s0}	0,0	(células/mL)
P_{i0}	0,0	(células/mL)
B_{m0}	0,0	(células/mL)
A_0	0,0	(S/CO)

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

trigésimo dia de infecção. O resultado do modelo é capaz de capturar o comportamento geral de crescimento da concentração desses linfócitos, encontrando-se dentro da maior parte dos intervalos de confiança apresentados pelos dados da literatura.

Figura 5.1: Gráfico da população de células T CD4+ maduras ao longo do tempo para o caso brando.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Para as células T CD8+ maduras, conforme visto na Fig. 5.2, os dados também

Tabela 5.3: Valores dos parâmetros do sistema de equações diferenciais para o caso brando.

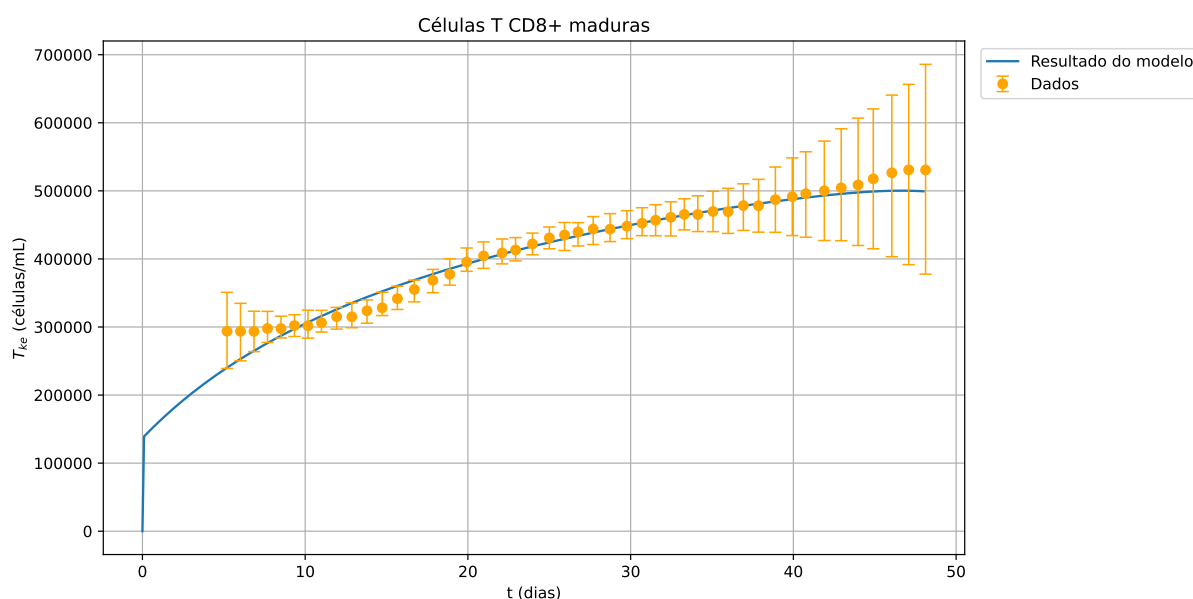
Parâmetro	Valor	Unidade
π_v	$2,8683 \times 10^{-2}$	(dia ⁻¹)
c_{v1}	$1,1258 \times 10^{-9}$	(dia ⁻¹)
c_{v2}	$6,0000 \times 10^{-1}$	(cópias/mL)
k_{v1}	$9,2652 \times 10^{-7}$	(dia ⁻¹ (S/CO) ⁻¹)
k_{v2}	$7,0636 \times 10^{-7}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
α_{ap}	$2,5999 \times 10^{-1}$	(dia ⁻¹ (pg/mL) ⁻¹)
β_{ap}	$1,0259 \times 10^5$	(dia ⁻¹ (cópias/mL) ⁻¹)
c_{ap1}	$4,0826 \times 10^0$	(cópias/mL)
c_{ap2}	$4,8549 \times 10^5$	(cópias/mL)
δ_{apm}	$4,2412 \times 10^8$	(dia ⁻¹)
α_{th}	$2,1700 \times 10^{-1}$	(dia ⁻¹)
β_{th}	$1,1144 \times 10^2$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
π_{th}	$1,2320 \times 10^2$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
δ_{th}	$1,3234 \times 10^{-1}$	(dia ⁻¹)
α_{tk}	$7,5835 \times 10^{-2}$	(dia ⁻¹ (pg/mL) ⁻¹)
β_{tk}	$1,3030 \times 10^2$	(dia ⁻¹ (pg/mL) ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
π_{tk}	$2,7494 \times 10^1$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
δ_{tk}	$4,9948 \times 10^{-2}$	(dia ⁻¹)
α_b	$3,5800 \times 10^2$	(dia ⁻¹)
π_{b1}	$8,9800 \times 10^{-5}$	(dia ⁻¹ (cópias/mL) ⁻¹)
π_{b2}	$1,2700 \times 10^{-8}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
β_{ps}	$6,0000 \times 10^{-6}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
β_{pl}	$5,0000 \times 10^{-6}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
β_{bm}	$1,0000 \times 10^{-6}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
δ_{ps}	$2,5000 \times 10^0$	(dia ⁻¹)
δ_{pl}	$3,5000 \times 10^{-1}$	(dia ⁻¹)
γ_{bm}	$9,7500 \times 10^{-4}$	(dia ⁻¹)
π_{bm1}	$8,1117 \times 10^0$	(dia ⁻¹)
π_{bm2}	$3,7965 \times 10^3$	(células/mL)
π_{ps}	$4,0041 \times 10^4$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹ (S/CO))
π_{pl}	$2,5121 \times 10^3$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹ (S/CO))
δ_a	$1,8720 \times 10^8$	(dia ⁻¹)

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

apresentam um crescimento da mediana da concentração ao longo do tempo. Esse comportamento é replicado pelo resultado do modelo, que fica muito próximo da mediana dos dados em diversos pontos, encontrando-se dentro da maior parte dos intervalos de confiança apresentados.

Para a população de vírus, observa-se que, de acordo com os dados da literatura,

Figura 5.2: Gráfico da população de células T CD8+ maduras ao longo do tempo para o caso brando.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

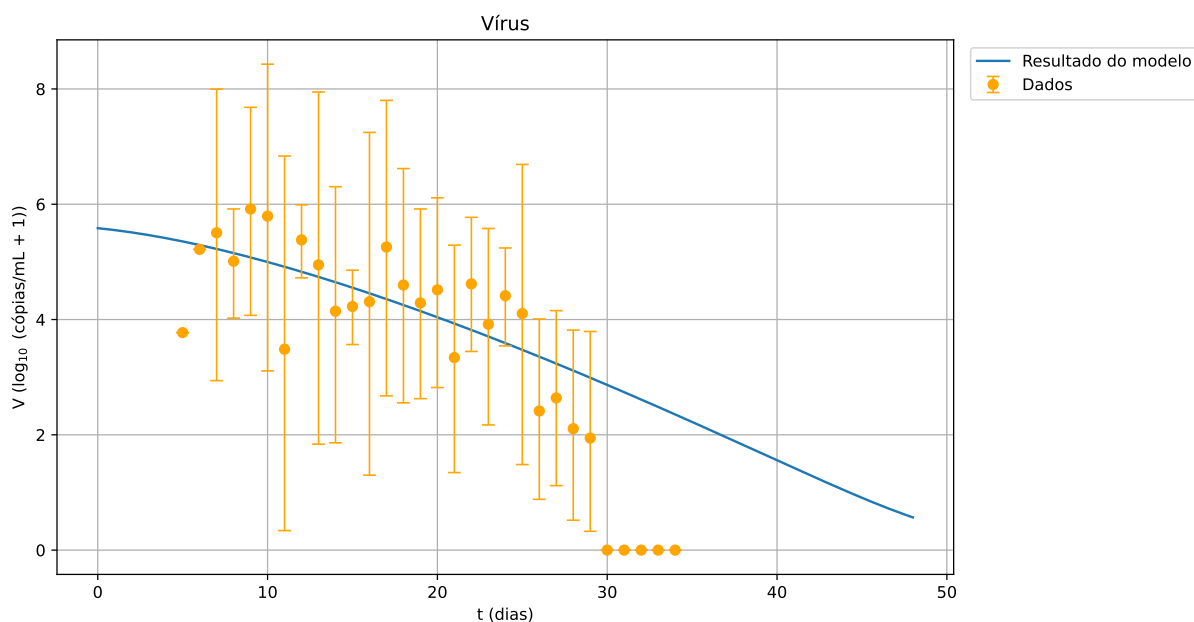
a média da concentração no organismo apresenta uma tendência de diminuição ao longo do tempo, chegando, por volta do trigésimo dia, a um valor consideravelmente mais baixo que o visto nos dias iniciais da infecção. A Fig. 5.3 mostra que o resultado do modelo reproduz esse comportamento de queda da concentração, encontrando-se dentro de todos os desvios-padrão apresentados.

Por último, para os anticorpos, pode-se observar, a partir dos dados, um aumento na mediana da população ao longo dos dias. O resultado do modelo exibe um comportamento similar de subida, passando por dentro de todos os intervalos de confiança associados aos dados experimentais.

5.2.2 Caso severo

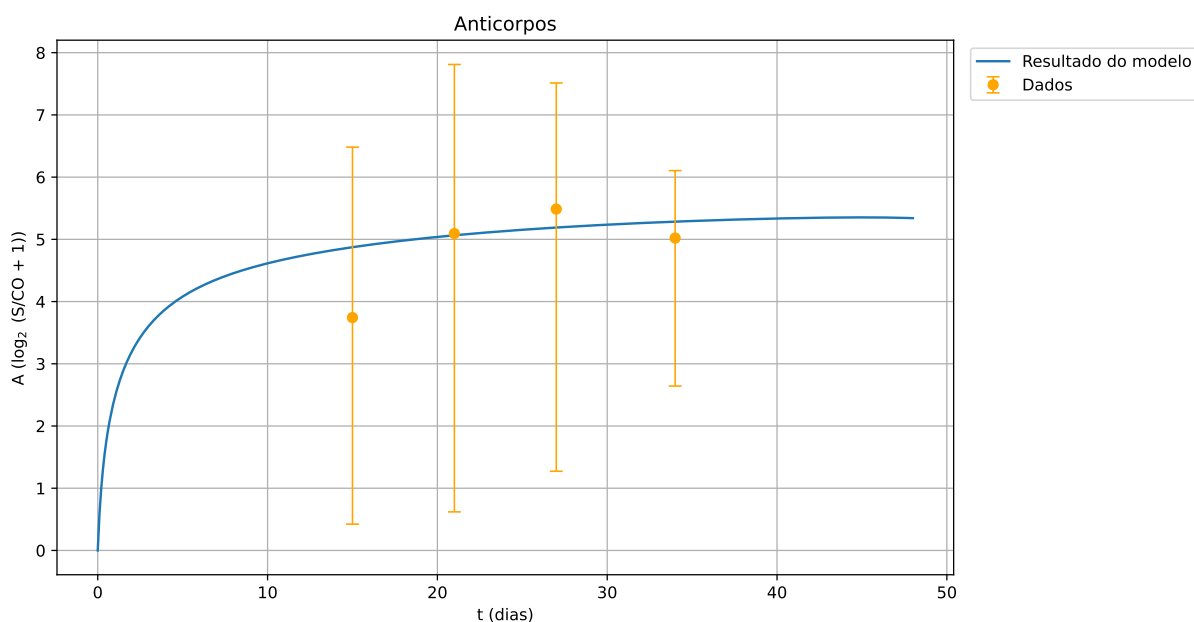
Para o caso severo, é considerado um conjunto de 14 parâmetros e 1 condição inicial durante o processo de evolução diferencial. A Tab. 5.4 apresenta esses parâmetros e essa condição inicial, assim como os limites inferiores e superiores para seus valores. Na Tab. 5.5, são mostrados os valores utilizados para as condições iniciais do sistema, sendo o valor de V_0 proveniente do resultado da evolução diferencial. Já a Tab. 5.6 apresenta os valores dos parâmetros do sistema de equações, incluindo os valores para

Figura 5.3: Gráfico da população de vírus ao longo do tempo para o caso brando.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Figura 5.4: Gráfico da população de anticorpos ao longo do tempo para o caso brando.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

os parâmetros vistos na Tab. 5.4, também obtidos a partir da evolução diferencial.

Em seguida, os gráficos obtidos a partir do modelo são apresentados. A evolução das populações de células T CD4+ e CD8+ maduras ao longo do tempo é ilustrada nas Figs. 5.5 e 5.6, respectivamente. Já a Fig. 5.7 mostra a evolução no tempo da população de vírus, e a Fig. 5.8 mostra essa evolução para a população de anticorpos. Assim como

Tabela 5.4: Parâmetros utilizados na evolução diferencial para o caso severo, junto a seus valores mínimos e máximos considerados.

Parâmetro	Valor Mínimo	Valor Máximo
V_0	$1,1144 \times 10^5$	$2,1174 \times 10^6$
π_v	$9,6237 \times 10^{-3}$	$1,8285 \times 10^{-1}$
β_{tk}	$6,1255 \times 10^0$	$1,1639 \times 10^2$
c_{ap1}	$8,0449 \times 10^{-2}$	$1,5285 \times 10^0$
k_{v2}	$5,1072 \times 10^{-8}$	$9,7037 \times 10^{-7}$
β_{ap}	$8,7013 \times 10^3$	$1,6533 \times 10^5$
δ_{apm}	$1,0062 \times 10^7$	$1,9117 \times 10^8$
π_{tk}	$6,2040 \times 10^{-1}$	$1,1788 \times 10^1$
δ_{tk}	$2,2616 \times 10^{-3}$	$4,2971 \times 10^{-2}$
c_{ap2}	$1,6211 \times 10^6$	$3,0801 \times 10^7$
δ_a	$1,1170 \times 10^7$	$2,1223 \times 10^8$
α_{tk}	$9,0992 \times 10^{-4}$	$1,7289 \times 10^{-2}$
β_{th}	$2,2639 \times 10^0$	$4,3013 \times 10^1$
π_{th}	$2,3646 \times 10^0$	$4,4928 \times 10^1$
δ_{th}	$4,1012 \times 10^{-3}$	$7,7923 \times 10^{-2}$

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Tabela 5.5: Valores das condições iniciais das variáveis do sistema para o caso severo.

Parâmetro	Valor	Unidade
V_0	$1,6366 \times 10^6$	(cópias/mL)
A_{p0}	$1,0 \times 10^6$	(células/mL)
A_{pm0}	0,0	(células/mL)
T_{hm0}	$1,0 \times 10^6$	(células/mL)
T_{he0}	0,0	(células/mL)
T_{kn0}	$5,0 \times 10^5$	(células/mL)
T_{ke0}	0,0	(células/mL)
B_0	$2,5 \times 10^5$	(células/mL)
P_{s0}	0,0	(células/mL)
P_{i0}	0,0	(células/mL)
B_{m0}	0,0	(células/mL)
A_0	0,0	(S/CO)

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

na subseção 5.2.1, é possível notar, ao se analisar os resultados, que a solução do modelo matemático possui um comportamento qualitativo correspondente ao observado para os dados utilizados, de modo geral.

Tabela 5.6: Valores dos parâmetros do sistema de equações diferenciais para o caso severo.

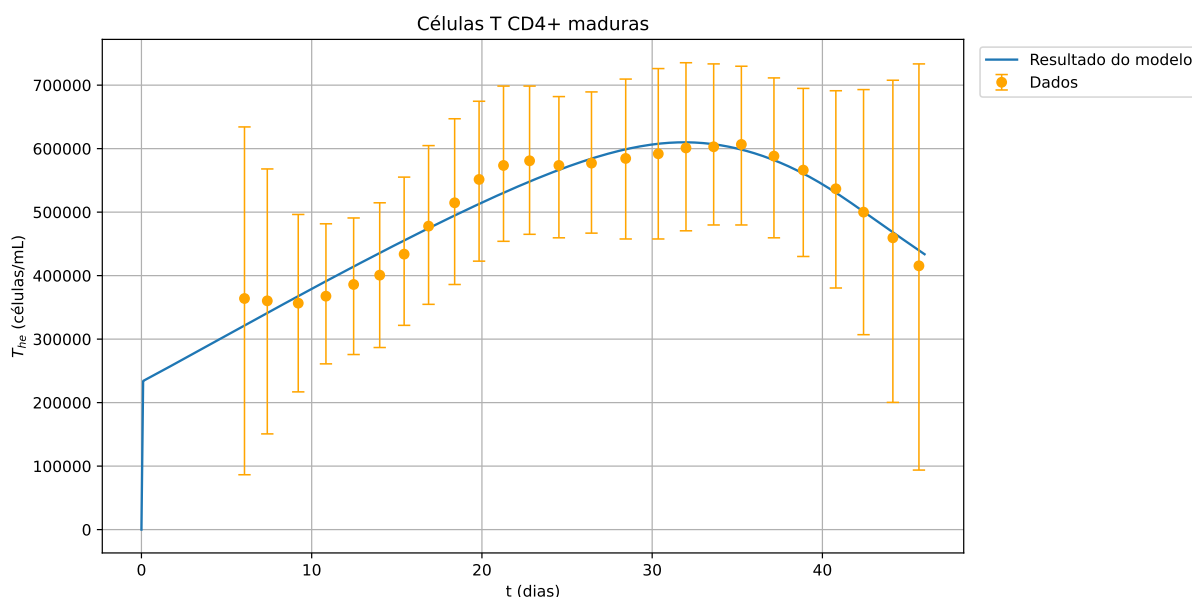
Parâmetro	Valor	Unidade
π_v	$1,6895 \times 10^{-2}$	(dia ⁻¹)
c_{v1}	$1,1258 \times 10^{-9}$	(dia ⁻¹)
c_{v2}	$6,0000 \times 10^{-1}$	(cópias/mL)
k_{v1}	$8,9368 \times 10^{-7}$	(dia ⁻¹ (S/CO) ⁻¹)
k_{v2}	$7,5329 \times 10^{-7}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
α_{ap}	$1,0373 \times 10^{-1}$	(dia ⁻¹ (pg/mL) ⁻¹)
β_{ap}	$1,2021 \times 10^5$	(dia ⁻¹ (cópias/mL) ⁻¹)
c_{ap1}	$1,1797 \times 10^{-1}$	(cópias/mL)
c_{ap2}	$1,8840 \times 10^7$	(cópias/mL)
δ_{apm}	$8,4049 \times 10^7$	(dia ⁻¹)
α_{th}	$2,1700 \times 10^{-1}$	(dia ⁻¹)
β_{th}	$1,6255 \times 10^1$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
π_{th}	$4,3853 \times 10^1$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
δ_{th}	$6,3894 \times 10^{-2}$	(dia ⁻¹)
α_{tk}	$1,2081 \times 10^{-2}$	(dia ⁻¹ (pg/mL) ⁻¹)
β_{tk}	$5,0688 \times 10^1$	(dia ⁻¹ (pg/mL) ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
π_{tk}	$3,8017 \times 10^0$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
δ_{tk}	$2,3070 \times 10^{-2}$	(dia ⁻¹)
α_b	$3,5800 \times 10^2$	(dia ⁻¹)
π_{b1}	$8,9800 \times 10^{-5}$	(dia ⁻¹ (cópias/mL) ⁻¹)
π_{b2}	$1,2700 \times 10^{-8}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
β_{ps}	$6,0000 \times 10^{-6}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
β_{pl}	$5,0000 \times 10^{-6}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
β_{bm}	$1,0000 \times 10^{-6}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
δ_{ps}	$2,5000 \times 10^0$	(dia ⁻¹)
δ_{pl}	$3,5000 \times 10^{-1}$	(dia ⁻¹)
γ_{bm}	$9,7500 \times 10^{-4}$	(dia ⁻¹)
π_{bm1}	$8,1117 \times 10^0$	(dia ⁻¹)
π_{bm2}	$3,7965 \times 10^3$	(células/mL)
π_{ps}	$4,0041 \times 10^4$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹ (S/CO))
π_{pl}	$2,0041 \times 10^3$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹ (S/CO))
δ_a	$1,0543 \times 10^8$	(dia ⁻¹)

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Para as células T CD4+ maduras, os dados da literatura apresentam, na Fig. 5.5, um crescimento inicial da mediana da concentração, que se torna menos acentuado a partir de por volta do vigésimo dia após o início da infecção. A partir do trigésimo quinto dia, aproximadamente, essa mediana demonstra um comportamento de queda. Com respeito ao resultado do modelo, observa-se que, de maneira geral, o crescimento

apresentado pelos dados é replicado, assim como a tendência de queda a partir de um certo ponto, que, por sua vez, é reproduzida de maneira bem próxima ao comportamento da mediana. Além disso, esse resultado se encontra dentro de todos os intervalos de confiança associados aos dados experimentais.

Figura 5.5: Gráfico da população de células T CD4+ maduras ao longo do tempo para o caso severo.

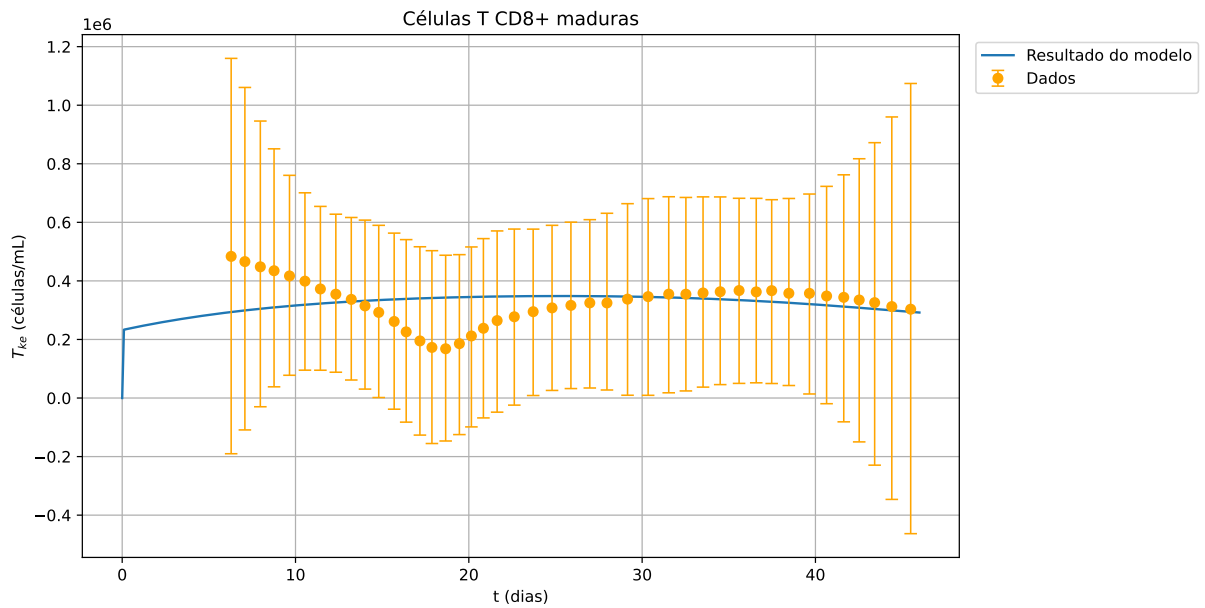


Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Para as células T CD8+ maduras, como visto na Fig. 5.6, os dados mostram uma queda inicial da mediana da concentração até por volta do vigésimo dia após o início da infecção, a partir do qual é apresentado um crescimento, que aparenta começar a se estabilizar após o trigésimo dia e entrar em queda novamente a partir de por volta do quadragésimo dia. Já o resultado obtido pelo modelo não replica o comportamento de queda inicial, apresentando, em vez disso, um crescimento que caminha rapidamente para uma estabilização. A partir de por volta do trigésimo dia após o início da infecção, esse resultado passa a ser próximo do comportamento da mediana observado. Apesar da diferença citada, o resultado se encontra dentro de todos os intervalos de confiança apresentados.

Para a população de vírus, como visto anteriormente, os dados indicam uma queda significativa da média da concentração ao longo do tempo. A Fig. 5.7 mostra que o resultado obtido pelo modelo reproduz esse comportamento de queda, passando por

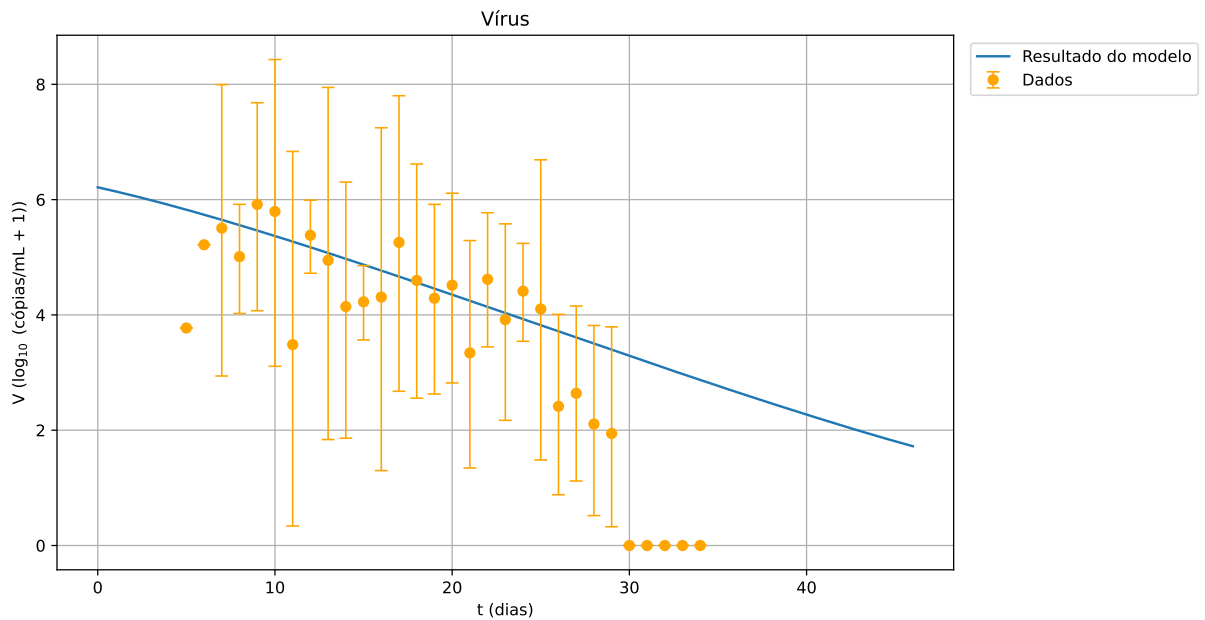
Figura 5.6: Gráfico da população de células T CD8+ maduras ao longo do tempo para o caso severo.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

dentro de quase todos os desvios-padrão apresentados.

Figura 5.7: Gráfico da população de vírus ao longo do tempo para o caso severo.

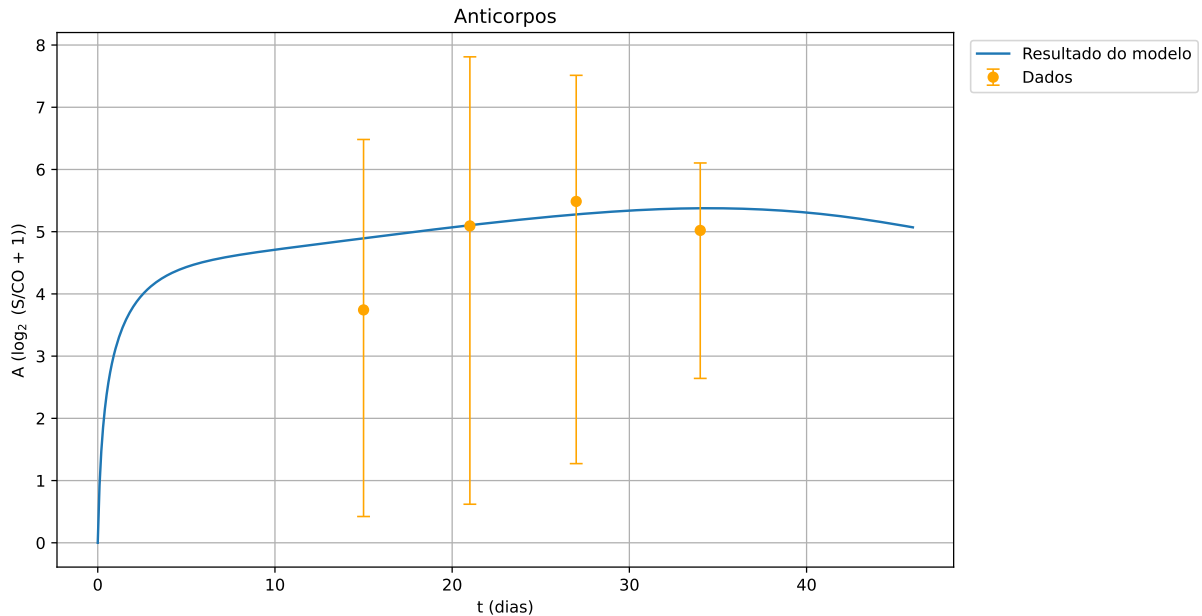


Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Para os anticorpos, por fim, observa-se novamente que os dados experimentais indicam um crescimento da mediana da população ao longo do tempo. Esse comportamento também é adotado pelo resultado do modelo, que, além disso,

encontra-se dentro de todos os intervalos de confiança associados aos dados, como visto na Fig. 5.8.

Figura 5.8: Gráfico da população de anticorpos ao longo do tempo para o caso severo.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

5.2.3 Caso crítico

Para o caso crítico, é considerado um conjunto de 11 parâmetros e 1 condição inicial durante o processo de evolução diferencial. Os parâmetros e a condição inicial em questão são apresentados na Tab. 5.7, assim como os limites inferiores e superiores que são considerados para seus valores. Os valores das condições iniciais das variáveis do sistema são apresentados na Tab. 5.8, sendo o valor de V_0 proveniente do resultado da evolução diferencial. Por fim, os valores dados aos parâmetros do sistema de equações são mostrados na Tab. 5.9, incluindo os valores para os parâmetros vistos na Tab. 5.7, também obtidos a partir da evolução diferencial.

Em seguida, são apresentados os gráficos gerados com base no modelo. A evolução ao longo do tempo das populações de células T CD4+ e CD8+ maduras é ilustrada, respectivamente, pelas Figs. 5.9 e 5.10. A população de vírus, por sua vez, tem a sua evolução temporal mostrada na Fig. 5.11, enquanto a Fig. 5.12 apresenta a população de anticorpos ao longo do tempo. Novamente, a partir da análise dos resultados obtidos,

Tabela 5.7: Parâmetros utilizados na evolução diferencial para o caso crítico, junto a seus valores mínimos e máximos considerados.

Parâmetro	Valor Mínimo	Valor Máximo
V_0	$6,5780 \times 10^5$	$1,2498 \times 10^7$
π_v	$1,5875 \times 10^{-4}$	$3,0163 \times 10^{-3}$
β_{tk}	$3,1257 \times 10^0$	$5,9388 \times 10^1$
k_{v2}	$6,1249 \times 10^{-7}$	$1,1637 \times 10^{-5}$
β_{ap}	$7,9444 \times 10^4$	$1,5094 \times 10^6$
δ_{apm}	$1,1026 \times 10^7$	$2,0950 \times 10^8$
π_{tk}	$4,6828 \times 10^{-2}$	$8,8974 \times 10^{-1}$
δ_{tk}	$2,4499 \times 10^{-4}$	$4,6548 \times 10^{-3}$
δ_a	$3,8076 \times 10^7$	$7,2344 \times 10^8$
α_{tk}	$3,5693 \times 10^2$	$6,7818 \times 10^3$
π_{th}	$9,8889 \times 10^{-1}$	$1,8789 \times 10^1$
δ_{th}	$7,9295 \times 10^{-3}$	$1,5066 \times 10^{-1}$

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Tabela 5.8: Valores das condições iniciais das variáveis do sistema para o caso crítico.

Parâmetro	Valor	Unidade
V_0	$7,2274 \times 10^5$	(cópias/mL)
A_{p0}	$1,0 \times 10^6$	(células/mL)
A_{pm0}	0,0	(células/mL)
T_{hm0}	$1,0 \times 10^6$	(células/mL)
T_{he0}	0,0	(células/mL)
T_{kn0}	$5,0 \times 10^5$	(células/mL)
T_{ke0}	0,0	(células/mL)
B_0	$2,5 \times 10^5$	(células/mL)
P_{s0}	0,0	(células/mL)
P_{I0}	0,0	(células/mL)
B_{m0}	0,0	(células/mL)
A_0	0,0	(S/CO)

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

é possível concluir, de maneira geral, que o comportamento qualitativo da solução do modelo matemático está em concordância com o que é visto para os dados da literatura considerados.

Para as células T CD4+ maduras, conforme visto por meio dos dados experimentais na Fig. 5.9, há uma tendência inicial de queda da mediana da concentração, substituída,

Tabela 5.9: Valores dos parâmetros do sistema de equações diferenciais para o caso crítico.

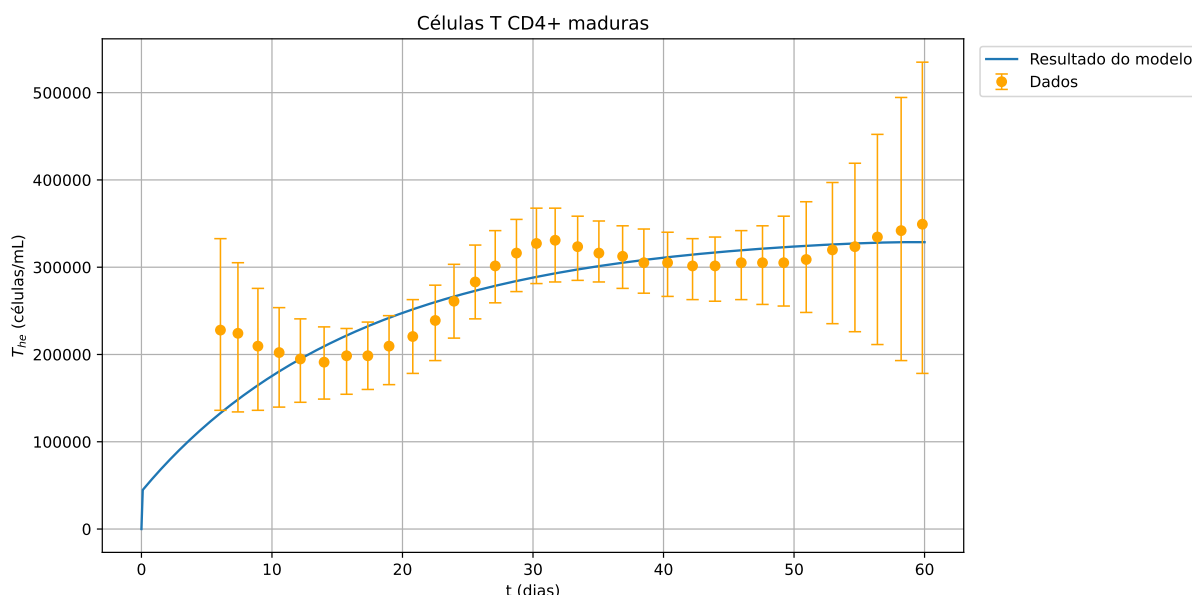
Parâmetro	Valor	Unidade
π_v	$5,7001 \times 10^{-4}$	(dia ⁻¹)
c_{v1}	$1,1258 \times 10^{-1}$	(dia ⁻¹)
c_{v2}	$6,0000 \times 10^{-1}$	(cópias/mL)
k_{v1}	$8,9368 \times 10^{-5}$	(dia ⁻¹ (S/CO) ⁻¹)
k_{v2}	$1,1651 \times 10^{-6}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
α_{ap}	$5,1378 \times 10^{-1}$	(dia ⁻¹ (pg/mL) ⁻¹)
β_{ap}	$1,3548 \times 10^6$	(dia ⁻¹ (cópias/mL) ⁻¹)
c_{ap1}	$7,2874 \times 10^0$	(cópias/mL)
c_{ap2}	$9,2035 \times 10^6$	(cópias/mL)
δ_{apm}	$1,8347 \times 10^8$	(dia ⁻¹)
α_{th}	$2,1700 \times 10^{-1}$	(dia ⁻¹)
β_{th}	$7,6477 \times 10^0$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
π_{th}	$1,8671 \times 10^1$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
δ_{th}	$1,0954 \times 10^{-1}$	(dia ⁻¹)
α_{tk}	$4,8726 \times 10^2$	(dia ⁻¹ (pg/mL) ⁻¹)
β_{tk}	$3,4262 \times 10^0$	(dia ⁻¹ (pg/mL) ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
π_{tk}	$6,7469 \times 10^{-2}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
δ_{tk}	$4,1096 \times 10^{-3}$	(dia ⁻¹)
α_b	$3,5800 \times 10^2$	(dia ⁻¹)
π_{b1}	$8,9800 \times 10^{-5}$	(dia ⁻¹ (cópias/mL) ⁻¹)
π_{b2}	$1,2700 \times 10^{-8}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
β_{ps}	$6,0000 \times 10^{-6}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
β_{pl}	$5,0000 \times 10^{-6}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
β_{bm}	$1,0000 \times 10^{-6}$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹)
δ_{ps}	$2,5000 \times 10^0$	(dia ⁻¹)
δ_{pl}	$3,5000 \times 10^{-1}$	(dia ⁻¹)
γ_{bm}	$9,7500 \times 10^{-4}$	(dia ⁻¹)
π_{bm1}	$8,1117 \times 10^0$	(dia ⁻¹)
π_{bm2}	$3,7965 \times 10^3$	(células/mL)
π_{ps}	$4,0041 \times 10^4$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹ (S/CO))
π_{pl}	$1,4197 \times 10^4$	(dia ⁻¹ (células/mL) ⁻¹ (S/CO))
δ_a	$3,8668 \times 10^8$	(dia ⁻¹)

Fonte: Elaborada pela autora (2025).

após o décimo dia, por um crescimento que dá sinais de estabilização por volta do trigésimo quinto dia a partir do início da infecção. Após o quinquagésimo dia, volta-se a observar um crescimento da mediana da concentração. Quanto ao resultado do modelo, pode-se perceber uma tendência de crescimento que, embora não corresponda exatamente ao comportamento visto para a mediana dos dados, é qualitativamente

similar, também apresentando magnitudes parecidas. Além disso, a curva se encontra dentro da maior parte dos intervalos de confiança apresentados.

Figura 5.9: Gráfico da população de células T CD4+ maduras ao longo do tempo para o caso crítico.

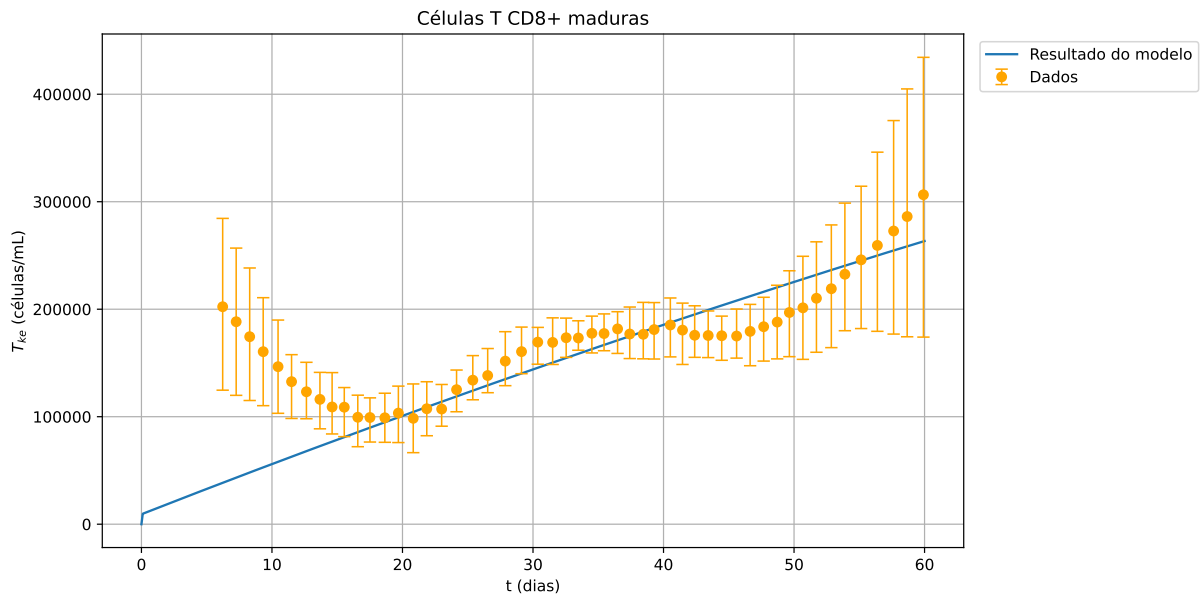


Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Para as células T CD8+ maduras, os dados indicam, na Fig. 5.10, uma queda inicial na mediana da concentração até o vigésimo dia após o início da infecção, a partir do qual ocorre um crescimento que aparenta começar a se estabilizar após o trigésimo dia. Após o quadragésimo quinto dia, o comportamento de crescimento dessa mediana é retomado. O resultado obtido pelo modelo, embora apresente uma tendência geral de crescimento da concentração das células a valores relativamente próximos da mediana, não consegue capturar a queda inicial vista para os dados. Apesar disso, é possível observar que esse resultado se encontra dentro de grande parte dos intervalos de confiança apresentados.

Para a população de vírus, assim como observado nas subseções 5.2.1 e 5.2.2, os dados indicam uma queda considerável na média da concentração ao longo dos dias. A Fig. 5.11 mostra que a curva gerada pela solução do modelo também apresenta um comportamento de queda de concentração, embora leve um número maior de dias para atingir os níveis mais baixos alcançados pela média dos dados experimentais. Vale observar que o resultado se encontra dentro da maior parte dos desvios-padrão

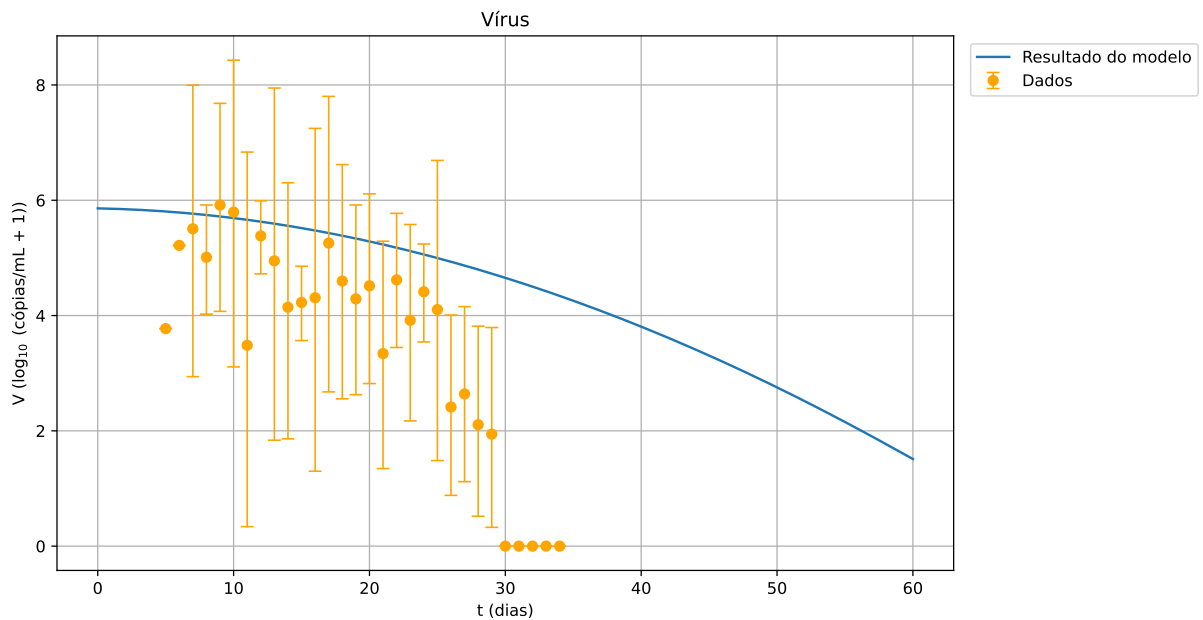
Figura 5.10: Gráfico da população de células T CD8+ maduras ao longo do tempo para o caso crítico.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

considerados.

Figura 5.11: Gráfico da população de vírus ao longo do tempo para o caso crítico.

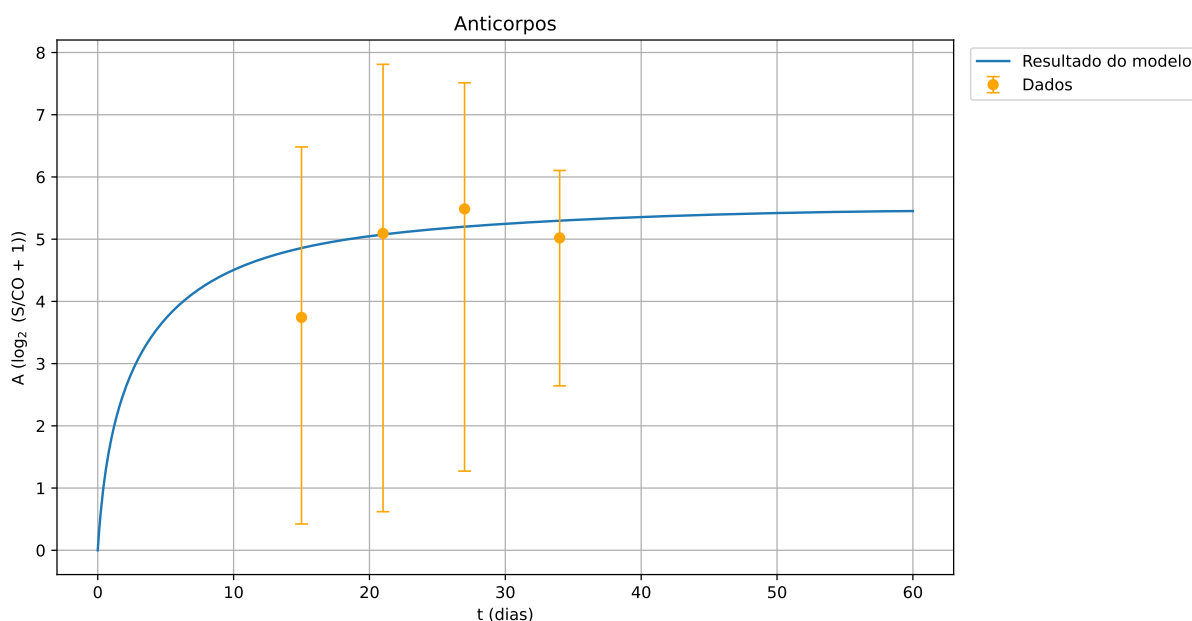


Fonte: Elaborada pela autora (2025).

Por fim, para os anticorpos, a Fig. 5.12 mostra, assim como visto nas subseções 5.2.1 e 5.2.2, que a mediana da população presente nos dados da literatura possui uma tendência de crescimento ao longo do tempo. No caso do resultado do modelo, o

comportamento de crescimento é replicado, e a curva obtida se encontra dentro de todos os intervalos de confiança utilizados.

Figura 5.12: Gráfico da população de anticorpos ao longo do tempo para o caso crítico.



Fonte: Elaborada pela autora (2025).

5.3 DISCUSSÃO

Como notado anteriormente, os resultados apresentados para os três cenários se encontram, de maneira geral, em concordância com o que é observado na literatura. Esta seção busca realizar mais análises a respeito desses resultados, fazendo algumas considerações com base na comparação entre os comportamentos das diferentes populações para um mesmo cenário. Ademais, são feitas comparações entre os diferentes cenários a fim de possivelmente depreender mais informações a respeito da relação entre a severidade de um caso da doença e os comportamentos das populações destacadas neste capítulo. Por fim, são apontadas algumas das limitações do modelo computacional utilizado.

Para os três cenários, observa-se que a concentração de células T CD4+ maduras é maior que a concentração de células T CD8+ maduras ao longo de todo o intervalo de tempo considerado, o que pode indicar uma tendência de maior proliferação de

linfócitos T CD4+ durante a infecção. Os resultados obtidos também mostram que a quantidade de anticorpos em cada caso cresce rapidamente até uma certa magnitude e, em seguida, aparenta uma relativa estabilização. Além disso, conforme as quantidades de linfócitos T e de anticorpos aumentam, a população de vírus diminui, assim como esperado de uma resposta imune, em geral.

Para o caso brando, os linfócitos T CD4+ e CD8+ maduros apresentam um crescimento em concentração mais acentuado até o dia 30, quando a concentração de vírus se encontra em seu nível mais baixo até então. A partir desse dia, o crescimento nas concentrações dos linfócitos passa a ter uma intensidade menor e a queda da concentração do vírus aparenta se intensificar, o que sugere que as quantidades de linfócitos alcançadas são suficientes para uma eliminação viral eficiente.

No caso severo, embora os ritmos de crescimento de concentração dos dois tipos de linfócitos considerados sejam diferentes, percebe-se que, próximo ao dia 30, ambas as populações estão em suas quantidades mais altas desde o início da infecção. Em seguida, suas concentrações apresentam uma diminuição, também em ritmos diferentes. Enquanto isso, a concentração de vírus sofre uma queda que, após o trigésimo dia, ainda demora para chegar a um nível parecido com o mais baixo apresentado pela média dos dados logo antes desse mesmo dia. Essa situação pode estar relacionada à queda da quantidade de linfócitos percebida no mesmo período, visto que essas células são essenciais no processo de combate a uma infecção.

Para o caso crítico, o crescimento da concentração das células T CD4+ e CD8+ maduras não se dá a níveis muito altos durante o intervalo de 60 dias apresentado. Pode-se sugerir uma grande interferência desse comportamento na eliminação viral, visto que a concentração de vírus se mantém relativamente alta por vários dias mesmo durante a queda apresentada, que se acentua justamente durante o período em que as quantidades de linfócitos T crescem aos seus maiores valores ilustrados, entre os dias 30 e 60 após o início da infecção.

Finalmente, outra observação que pode ser feita a partir da comparação dos resultados obtidos para os três cenários é sobre uma possível correlação entre a

severidade do caso de COVID-19 e as concentrações de linfócitos T presentes no organismo. De maneira geral, nota-se que tanto as concentrações de células T CD4+ maduras quanto as de células T CD8+ maduras são maiores para casos de menor severidade. Ou seja, os casos brandos apresentam concentrações de linfócitos mais altas que os casos severos, que, por sua vez, apresentam concentrações mais altas que os casos críticos. Por consequência, as concentrações de vírus aparentam ser mais altas em casos de maior severidade, também demorando um tempo maior para atingir os mesmos níveis mais baixos vistos em casos menos severos.

Limitações

Observa-se que o modelo computacional utilizado neste trabalho apresenta algumas limitações que são advindas das simplificações adotadas e podem causar um impacto nos resultados obtidos. Uma dessas simplificações está relacionada à falta de variação em parte dos conjuntos de dados experimentais utilizados. Isso pode ocasionar uma distorção na caracterização dos comportamentos das populações de acordo com os três cenários, visto que, para diferentes conjuntos de dados relativos a linfócitos T CD4+ e CD8+ maduros, são feitos ajustes considerando sempre uma mesma evolução temporal tanto para o vírus quanto para os anticorpos.

Outras simplificações capazes de afetar os resultados numéricos podem ser apontadas, como o fato de o modelo não considerar variáveis como idade e comorbidade nas análises, além de não levar em conta a população de citocinas (proteínas que são produzidas e secretadas por diferentes tipos de células, sendo responsáveis pela mediação de reações imunes e inflamatórias (Abbas *et al.*, 2021)). Uma condição inflamatória sistêmica potencialmente fatal, conhecida como tempestade de citocinas, ocorre devido à secreção de grandes quantidades de citocinas inflamatórias por células imunes, estando associada a infecções pelo SARS-CoV-2 (Abbas *et al.*, 2021). Dessa forma, o modelo utilizado não captura o efeito que a tempestade de citocinas pode ter em casos de maior severidade da doença.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho apresentou um modelo computacional para simular a resposta do sistema imune humano ao coronavírus SARS-CoV-2, tomando como base o modelo visto em Xavier *et al.* (2021). Sua validação foi feita utilizando dados provenientes de diferentes artigos, que ilustravam o comportamento das populações de células T CD4+ maduras, células T CD8+ maduras, vírus e anticorpos ao longo do tempo durante uma infecção por COVID-19. Os dados experimentais relativos aos linfócitos T foram divididos em três cenários diferentes, correspondendo a níveis de severidade de casos da doença distintos: brando, severo e crítico. Essa mesma divisão em três cenários foi adotada para os experimentos computacionais realizados, mantendo, em todas as situações, os mesmos conjuntos de dados para as populações de vírus e de anticorpos. Foram aplicadas a técnica de evolução diferencial no ajuste de valores de parâmetros e a classe de métodos numéricos BDF na resolução do sistema de equações diferenciais. Sendo assim, para cada um dos cenários, foram gerados gráficos mostrando a evolução temporal dos resultados numéricos para as quatro populações citadas, visando reproduzir a partir do modelo os comportamentos vistos na literatura.

Observa-se que, para o primeiro cenário apresentado, referente ao caso brando, os resultados obtidos foram bastante condizentes com o que os dados experimentais das quatro populações ilustram, possuindo comportamentos muito próximos ao da mediana exibida para os linfócitos T, principalmente. Quanto ao segundo cenário, referente ao caso severo, também são obtidos resultados concordantes para as populações de vírus e anticorpos, destacando-se, além disso, a boa aproximação obtida para as células T CD4+ maduras. Entretanto, em relação à população de células T CD8+ maduras, nota-se uma dificuldade do resultado em reproduzir mais de perto o comportamento da mediana.

Por fim, para o terceiro cenário, referente ao caso crítico, percebe-se que resultados mais congruentes com o que os dados experimentais exibem são vistos para as células T CD4+ maduras e para os anticorpos. Já para as células T CD8+ maduras e para o vírus, são notadas discrepâncias maiores em relação ao comportamento visto na literatura.

O resultado para os linfócitos T CD8+ não é capaz de reproduzir o comportamento dos dados de maneira mais rigorosa, principalmente no seu início. O resultado para a população de vírus, por sua vez, diferencia-se mais do que é visto para os dados na metade final do intervalo considerado, embora replique o comportamento de queda esperado.

Apesar das diferenças observadas nos resultados obtidos para os três cenários, pode-se perceber que todas as curvas se encontram dentro de pelo menos grande parte dos intervalos de confiança (ou desvios-padrão) relacionados aos dados. Sendo assim, o modelo computacional utilizado foi capaz de gerar resultados que expressam, para as populações consideradas e para os níveis de severidade distintos, comportamentos qualitativos que, de maneira geral, estão de acordo com o que é exibido pelos dados da literatura, tal como pretendido.

6.1 TRABALHOS FUTUROS

Os dados experimentais utilizados neste trabalho, como observado anteriormente, só foram divididos em três cenários para as populações de células T CD4+ e CD8+ maduras. Dessa forma, sugere-se, para trabalhos futuros, utilizar conjuntos de dados separados de acordo com os diferentes cenários para todas as populações consideradas, bem como uma quantidade maior de dados. Além disso, com o intuito de melhorar os resultados dos ajustes, podem ser aplicadas as técnicas de quantificação de incertezas e de análise de sensibilidade para investigar mais a fundo a influência dos valores dos parâmetros do sistema nos resultados numéricos que são obtidos pelo modelo computacional.

REFERÊNCIAS

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pillai, S., 2019. *Imunologia Celular e Molecular*, 9ª Edição. Elsevier.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pillai, S., jul. 2021. *Cellular and molecular immunology*, 10ª Edição. Elsevier - Health Sciences Division, Philadelphia, PA.
- Ascher, U. M., Petzold, L. R., jan. 1998. *Computer Methods for Ordinary Differential Equations and Differential-Algebraic Equations*. Society for Industrial and Applied Mathematics. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1137/1.9781611971392>
- Barai, M. K., Dhar, S., mar. 2021. COVID-19 Pandemic: Inflicted Costs and Some Emerging Global Issues. *Global Business Review* 25 (3), 812–831. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0972150921991499>
- Bonin, C. R. B., 2019. *Modelagem Computacional da Resposta Imune à Vacina Contra Febre Amarela*. Tese de doutorado, Universidade Federal de Juiz de Fora, Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional.
- Bonin, C. R. B., Fernandes, G. C., dos Santos, R. W., Lobosco, M., mai 2018. A qualitatively validated mathematical-computational model of the immune response to the yellow fever vaccine. *BMC Immunology* 19 (1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12865-018-0252-1>
- Butcher, J. C., mar. 2008. *Numerical methods for ordinary differential equations*, segunda Edição. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ.
- Cash, J. R., 2015. *Backward Differentiation Formulae*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 97–101. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-540-70529-1_94
- Chakraborty, A. K., 2017. A Perspective on the Role of Computational Models in Immunology. *Annual Review of Immunology* 35, 403–439. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055325>

- Cozzi, D., Cavigli, E., Moroni, C., Smorchkova, O., Zantonelli, G., Pradella, S., Miele, V., abr. 2021. Ground-glass opacity (GGO): a review of the differential diagnosis in the era of COVID-19. *Japanese Journal of Radiology* 39 (8), 721–732. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11604-021-01120-w>
- Fatigate, G. R., Lobosco, M., Reis, R. F., abr. 2023. A 3D Approach Using a Control Algorithm to Minimize the Effects on the Healthy Tissue in the Hyperthermia for Cancer Treatment. *Entropy* 25 (4), 684. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/e25040684>
- Gardner, D. J., Reynolds, D. R., Woodward, C. S., Balos, C. J., 2022. Enabling new flexibility in the SUNDIALS suite of nonlinear and differential/algebraic equation solvers. *ACM Transactions on Mathematical Software (TOMS)* 48 (3), 1–24.
- Goutelle, S., Maurin, M., Rougier, F., Barbaut, X., Bourguignon, L., Ducher, M., Maire, P., nov. 2008. The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 22 (6), 633–648. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-8206.2008.00633.x>
- Hindmarsh, A. C., Brown, P. N., Grant, K. E., Lee, S. L., Serban, R., Shumaker, D. E., Woodward, C. S., 2005. SUNDIALS: Suite of nonlinear and differential/algebraic equation solvers. *ACM Transactions on Mathematical Software (TOMS)* 31 (3), 363–396.
- Hindmarsh, A. C., Serban, R., Balos, C. J., Gardner, D. J., Reynolds, D. R., Woodward, C. S., 2024. User Documentation for CVODE. V7.0.0. Disponível em: <https://sundials.readthedocs.io/en/latest/cvode>
- Iserles, A., nov. 2008. Cambridge texts in applied mathematics: A first course in the numerical analysis of differential equations series number 44, segunda Edição. Cambridge texts in applied mathematics. Cambridge University Press, Cambridge, England.

Long, Q.-X., Liu, B.-Z., Deng, H.-J., Wu, G.-C., Deng, K., Chen, Y.-K., Liao, P., Qiu, J.-F., Lin, Y., Cai, X.-F., Wang, D.-Q., Hu, Y., Ren, J.-H., Tang, N., Xu, Y.-Y., Yu, L.-H., Mo, Z., Gong, F., Zhang, X.-L., Tian, W.-G., Hu, L., Zhang, X.-X., Xiang, J.-L., Du, H.-X., Liu, H.-W., Lang, C.-H., Luo, X.-H., Wu, S.-B., Cui, X.-P., Zhou, Z., Zhu, M.-M., Wang, J., Xue, C.-J., Li, X.-F., Wang, L., Li, Z.-J., Wang, K., Niu, C.-C., Yang, Q.-J., Tang, X.-J., Zhang, Y., Liu, X.-M., Li, J.-J., Zhang, D.-C., Zhang, F., Liu, P., Yuan, J., Li, Q., Hu, J.-L., Chen, J., Huang, A.-L., abr. 2020. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Medicine* 26 (6), 845–848. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>

Mathieu, E., Ritchie, H., Rodés-Guirao, L., Appel, C., Gavrillov, D., Giattino, C., Hasell, J., Macdonald, B., Dattani, S., Beltekian, D., Ortiz-Ospina, E., Roser, M., 2020a. Coronavirus (COVID-19) Cases. Our World in Data. Disponível em: <https://ourworldindata.org/covid-cases>

Mathieu, E., Ritchie, H., Rodés-Guirao, L., Appel, C., Gavrillov, D., Giattino, C., Hasell, J., Macdonald, B., Dattani, S., Beltekian, D., Ortiz-Ospina, E., Roser, M., 2020b. Coronavirus (COVID-19) Deaths. Our World in Data. Disponível em: <https://ourworldindata.org/covid-deaths>

Mathieu, E., Ritchie, H., Rodés-Guirao, L., Appel, C., Gavrillov, D., Giattino, C., Hasell, J., Macdonald, B., Dattani, S., Beltekian, D., Ortiz-Ospina, E., Roser, M., 2020c. COVID-19 Pandemic. Our World in Data <https://ourworldindata.org/coronavirus>.

Merrill, S. J., jul. 1998. Computational models in immunological methods: an historical review. *Journal of Immunological Methods* 216 (1–2), 69–92. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-1759\(98\)00071-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-1759(98)00071-4)

Price, K. V., Storn, R. M., Lampinen, J. A., 2005. *Differential Evolution: A Practical Approach to Global Optimization*. Natural Computing Series. Springer, London, England.

- Sompayrac, L. M., nov. 2022. *How the Immune System Works*, 7ªEdição. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ.
- Storn, R., 2008. *Differential Evolution Research – Trends and Open Questions*. Springer Berlin Heidelberg, p. 1–31. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-68830-3_1
- Storn, R., Price, K., 1997. *Differential Evolution – A Simple and Efficient Heuristic for Global Optimization over Continuous Spaces*. *Journal of Global Optimization* 11 (4), 341–359. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1008202821328>
- To, K. K.-W., Tsang, O. T.-Y., Leung, W.-S., Tam, A. R., Wu, T.-C., Lung, D. C., Yip, C. C.-Y., Cai, J.-P., Chan, J. M.-C., Chik, T. S.-H., Lau, D. P.-L., Choi, C. Y.-C., Chen, L.-L., Chan, W.-M., Chan, K.-H., Ip, J. D., Ng, A. C.-K., Poon, R. W.-S., Luo, C.-T., Cheng, V. C.-C., Chan, J. F.-W., Hung, I. F.-N., Chen, Z., Chen, H., Yuen, K.-Y., mai 2020. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 20 (5), 565–574. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., Gao, G. F., fev. 2020. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet* 395 (10223), 470–473. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
- WHO, ago. 2023a. Coronavirus disease (COVID-19). Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19)), acesso em 05 de fevereiro de 2025.
- WHO, 2023b. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponível em: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>, acesso em 05 de fevereiro de 2025.
- WHO, mai 2023c. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. Disponível em:

[https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic), acesso em 06 de fevereiro de 2025.

WHO, 2025a. COVID-19 cases — WHO COVID-19 dashboard. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>, acesso em 05 de fevereiro de 2025.

WHO, 2025b. COVID-19 deaths — WHO COVID-19 dashboard. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>, acesso em 05 de fevereiro de 2025.

Xavier, M. P., Pompei, L. T., de O. Vieira, A. C. G., de Paula, M. A. M., Bonin, C. R. B., Reis, R. F., Pigozzo, A. B., Quintela, B. d. M., Dos Santos, R. W., Lobosco, M., Modelling the Human Immune System Response to the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine. In: 2021 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM), dez. 2021. IEEE, p. 3327–3333. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1109/BIBM52615.2021.9669278>

Zhang, X., Tan, Y., Ling, Y., Lu, G., Liu, F., Yi, Z., Jia, X., Wu, M., Shi, B., Xu, S., Chen, J., Wang, W., Chen, B., Jiang, L., Yu, S., Lu, J., Wang, J., Xu, M., Yuan, Z., Zhang, Q., Zhang, X., Zhao, G., Wang, S., Chen, S., Lu, H., mai 2020. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature* 583 (7816), 437–440. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>