

# PROPP - Pesquisa

## Dados do Projeto e do(a) Coordenador do Projeto

<b>Título do Projeto:</b>	Análise Estocástica do Sistema Imunológico na Infecção por SARS-CoV-2 com Apoio de Computação de Alto Desempenho
<b>Referência da Chamada:</b>	(x) BIC/UFJF e PIBIC/CNPq ( ) PIBIC/CNPq AÇÕES AFIRMATIVAS ( ) PROBIC/FAPEMIG ( ) PROBIC-JR/FAPEMIG ( ) Apoio ao Recém-Doutor ( ) Apoio a Grupos de Pesquisa ( ) Apoio à Instalação de Doutores ( ) Cadastro na Propesq
<b>Coordenador do Projeto:</b>	Ruy Freitas Reis
<b>Equipe:</b>	Ruy Freitas Reis (coordenador), Marcelo Lobosco (colaborador) e 1 aluno a ser selecionado
<b>Endereços para contato:</b>	Eletrônico: ruy.reis@ufjf.br Telefônico: (32) 99122-9814
<b>Unidade/Departamento:</b>	Instituto de Ciências Exatas/Departamento de Ciência da Computação
<b>Data:</b>	10 de outubro de 2025

## 1 . Justificativa/Caracterização do Problema

O sistema imunológico desempenha um papel multifacetado na proteção dos organismos contra agentes patogênicos. Além disso, atua na **remoção de células defeituosas, mortas ou outros elementos indesejáveis presentes no organismo**. A compreensão aprofundada desse sistema é essencial para desvendar os mecanismos envolvidos nas doenças e nos processos de defesa biológica. Sua atuação é central não apenas nas **respostas imunes**, mas também na **manutenção da integridade e funcionalidade do organismo** [1].

A **imunologia**, campo científico dedicado ao estudo desse sistema, caracteriza-se por sua complexidade e por conter ainda diversos aspectos pouco compreendidos. Essa condição estimula a contínua investigação, especialmente diante de exceções e fenômenos que desafiam o conhecimento estabelecido. O sistema imunológico humano é composto por três grandes e interconectados subsistemas: o **inato, o adaptativo e o complemento**. O **sistema inato** oferece uma **resposta rápida e inespecífica** contra patógenos, atuando como a primeira linha de defesa. O **sistema adaptativo**, por sua vez, é mais **lento**, porém **altamente específico**, sendo responsável por **respostas direcionadas e pela memória imunológica** — com os linfócitos T e B desempenhando funções centrais. Já o **sistema complemento** é formado por proteínas que potencializam a ação dos dois sistemas anteriores, promovendo processos como **inflamação e destruição de agentes invasores**. A articulação entre esses três componentes garante uma resposta imune robusta e eficaz frente a diferentes tipos de ameaças.

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) [2], as doenças infecciosas continuam a representar um desafio significativo para a saúde pública, tanto nas Américas quanto em escala global. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que enfermidades como dengue, febre amarela, Doença de Chagas, malária, entre outras provocadas por agentes patogênicos, são responsáveis por mais de 17% das infecções registradas no mundo, ocasionando mais de 700 mil óbitos a cada ano [2]. No final de 2019, foi identificado **na China um novo coronavírus, o SARS-CoV-2, cujo rápido alastramento levou a OMS a declarar a pandemia de uma nova enfermidade denominada COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)** [3]. Conforme dados do portal Our World in Data, até março de 2024, mais de 774 milhões de pessoas em todo o mundo haviam sido infectadas e o número de mortes ultrapassava os 7,04 milhões [4]. Embora, em 5 de maio de 2023, a OMS tenha decretado o fim da emergência de saúde pública de importância internacional associada à COVID-19, **o fenômeno ainda suscita uma série de questões em aberto que exigem investigação científica aprofundada, dada a magnitude do impacto vivido globalmente nos últimos anos** [5].

Diversos estudos utilizam ferramentas matemáticas e computacionais para modelar o Sistema Imunológico Humano (SIH) usando técnicas distintas, como **equações diferenciais ordinárias (EDOs)** [6, 7], **equações diferenciais parciais (EDPs)** [8, 9], métodos estocásticos [10, 11], e autômatos celulares [12, 13]. No entanto, poucos trabalhos publicados descrevem com **precisão a dinâmica do SARS-CoV-2** [14, 15], além de alguns estudos não revisados por pares que podem ser encontrados na internet.

Conforme previamente discutido, a **modelagem matemática de sistemas biológicos pode ser estruturada por meio de abordagens determinísticas ou estocásticas**. Na **formulação determinística**, os modelos operam com um conjunto fixo de parâmetros, **resultando em trajetórias únicas e reprodutíveis para o sistema modelado**. Em contraste, os **modelos estocásticos** incorporam **variáveis aleatórias**, permitindo **capturar flutuações inerentes ao sistema e gerar distribuições de resultados sob condições iniciais idênticas** [16]. A modelagem determinística, por depender de parâmetros estimados a partir de médias populacionais ou de condições experimentais controladas, **tende a suprimir a variabilidade interindividual e a estocasticidade biológica**. Assim, **a aplicação de métodos estocásticos torna-se particularmente relevante na modelagem de sistemas imunológicos**, por possibilitar a representação explícita de incertezas paramétricas, heterogeneidade celular e dinâmica aleatória, aspectos fundamentais para uma **caracterização mais precisa e realista da resposta imune**.

De forma geral, os resultados dos experimentos podem variar quando repetidos diversas vezes devido a várias fontes de incerteza, como definições insuficientes, condições experimentais, valores de referência, aproximações e suposições incorporadas ao método e procedimento de medição, entre outros [17]. Por isso, o sistema pode evoluir de maneiras diferentes e não pode ser descrito de forma determinística, resultando em resultados incertos. A incerteza está associada à ideia de dúvida, mas quantificá-la não questiona a validade de uma medição; pelo contrário, aumenta a confiança na validade dos resultados. Portanto, este trabalho visa aprimorar modelos determinísticos existentes no estudo do sistema imunológico humano e em futuras investigações que envolvam indivíduos variados.

Um trabalho desenvolvido pelo coordenador deste projeto utiliza um conjunto de quinze EDOs para modelar não somente o SARS-CoV-2, mas também as células, anticorpos e citocinas [18]. Vale destacar que este trabalho não validou, por meio de dados experimentais, todas as equações presentes no modelo matemático. No entanto, com o avanço dos estudos relacionados à pandemia de COVID-19 no mundo, diversos artigos contendo novos dados experimentais podem ser encontrados na literatura. Destaca-se, por exemplo, um trabalho que analisa dados sobre linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, além das citocinas IL-6 e IL-8, estratificados pelos graus de severidade: assintomático, moderado, severo e crítico [19]. O estudo de Wang *et al.* quantifica os anticorpos IgG e IgM e também classifica os casos em leves e severos [20], enquanto o trabalho de Su *et al.* diferencia pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) daqueles em leitos de enfermaria [21]. Deste modo, esta pesquisa almeja comparar e ajustar o modelo matemático previamente proposto com novos dados experimentais, focando nas populações que ainda não tiveram seus resultados validados. Para isso, serão utilizados métodos de otimização para ajustar os parâmetros do modelo a esses dados, além da aplicação de métodos estocásticos para analisar e quantificar as incertezas associadas aos parâmetros do modelo matemático que descreve a dinâmica do sistema imune em relação ao vírus da COVID-19.

Por fim, o uso de métodos estocásticos baseados em Monte Carlo geralmente aumenta significativamente a demanda por tempo de computação, pois para obter significância estatística é necessário resolver o modelo matemático várias vezes [22]. Para lidar com isso, pode-se utilizar ambientes computacionais de alto desempenho e programar as aplicações de forma a aproveitar todos os recursos disponíveis. Normalmente, são empregadas arquiteturas multiprocessadas, dividindo-se a execução das tarefas entre os núcleos para realizar o processamento em paralelo, reduzindo assim o tempo total de execução proporcionalmente ao número de núcleos utilizados. Entre as arquiteturas usadas para esse propósito, destacam-se os clusters de computadores e os aceleradores, como GPUs (*Graphics Processing Units*), FPGAs (*Field-Programmable Gate Arrays*) e outros hardwares especializados. Esses aceleradores são usados para aumentar a capacidade das unidades centrais de processamento (CPUs, do inglês *Central Processing Units*).

## 2. Objetivos

Este projeto tem como objetivo principal validar, por meio de dados experimentais disponíveis na literatura, o modelo matemático do sistema imunológico frente à infecção por SARS-CoV-2, proposto por Reis *et al.* [18]. A validação será conduzida utilizando dados clínicos e laboratoriais publicados, como os apresentados por Zhang *et al.* [19], Wang *et al.* [20] e Sun *et al.* [21], que fornecem medidas relativas a linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, citocinas (IL-6, IL-8) e títulos de anticorpos (IgG e IgM), estratificados por grau de severidade da COVID-19. Para isso, será utilizada a técnica de evolução diferencial (ED) [23] para calibrar os parâmetros do modelo com base nesses dados experimentais.

Uma vez calibrado, pretende-se analisar a sensibilidade do modelo em relação aos seus parâmetros por meio dos índices de Sobol [24], o que permitirá identificar quais variáveis exercem maior influência sobre os resultados simulados. Além disso, será quantificada a incerteza associada às simulações utilizando o método de Monte Carlo [22], a fim de avaliar a robustez das previsões e a variabilidade intrínseca da resposta imune modelada.

Dado o custo computacional elevado decorrente da resolução estocástica de sistemas compostos por múltiplas equações diferenciais ordinárias (EDOs) — como é o caso do modelo com 15 variáveis e 38 parâmetros proposto em [18] —, será necessária a implementação eficiente do simulador em ambientes de computação de alto desempenho. Essa estratégia permitirá explorar o paralelismo de dados característico do método de Monte Carlo e, assim, otimizar o tempo de execução das simulações em larga escala.

Em suma, este projeto visa integrar técnicas de calibração, análise de sensibilidade e quantificação de incertezas ao estudo computacional do sistema imunológico humano, validando modelos matemáticos complexos com dados reais e ampliando a compreensão dos mecanismos que regem a resposta imune à infecção por SARS-CoV-2.

### 3 . Metodologia e Estratégias de Ação

Neste estudo, será utilizado um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDOs) para modelar a dinâmica do sistema imunológico humano em resposta à infecção pelo SARS-CoV-2. O modelo matemático, conforme descrito por Reis *et al.* [18], é composto por 15 EDOs e 38 parâmetros, representando a evolução temporal de diferentes populações celulares e moleculares: carga viral ( $V$ ), células apresentadoras de antígeno naïve ( $A_p$ ) e maduras ( $A_{pm}$ ), células infectadas ( $I$ ), linfócitos T auxiliares ( $CD4^+$ ) naïve ( $T_{hn}$ ) e efetores ( $T_{he}$ ), linfócitos T citotóxicos ( $CD8^+$ ) naïve ( $T_{kn}$ ) e efetores ( $T_{ke}$ ), células B ( $B$ ), plasmócitos de vida curta ( $P_s$ ) e longa ( $P_l$ ), células B de memória ( $B_m$ ), anticorpos IgM ( $Ig_M$ ) e IgG ( $Ig_G$ ), além de citocinas inflamatórias ( $C$ ). A complexidade desse modelo, com múltiplas interações e não linearidades, torna a calibração a partir de dados experimentais um desafio significativo, exigindo estratégias computacionais robustas.

O primeiro passo metodológico consiste na implementação computacional do modelo, seguida da calibração dos parâmetros por meio da técnica de evolução diferencial (ED), utilizando dados experimentais disponíveis na literatura [19, 20, 21]. Posteriormente, será aplicada a técnica de quantificação de incertezas (QI) com base no método de Monte Carlo [22, 25, 26]. Nessa abordagem, os parâmetros do modelo são tratados como variáveis aleatórias contínuas, descritas por funções de densidade de probabilidade, permitindo investigar a propagação da incerteza até as variáveis de saída do sistema.

Devido ao alto custo computacional das simulações estocásticas associadas ao método de Monte Carlo, será adotada uma estratégia de paralelização para acelerar a resolução do sistema de EDOs. Inicialmente, a paralelização será implementada por meio da API *OpenMP*, apropriada para ambientes com memória compartilhada em processadores multinúcleo. Para maior escalabilidade, também será considerada a utilização da plataforma *CUDA* (*Compute Unified Device Architecture*), que permite explorar as capacidades das Unidades de Processamento Gráfico de Propósito Geral (GP-GPUs) disponíveis em placas *NVIDIA*, viabilizando o processamento massivamente paralelo das simulações. Essa combinação de estratégias visa otimizar o desempenho computacional da aplicação.

A etapa final compreenderá uma análise de sensibilidade global baseada nos índices de Sobol [24]. Esses índices quantificam a contribuição individual de cada parâmetro para a variabilidade dos resultados do modelo. O índice de primeira ordem,  $S_m^i$ , para um dado parâmetro  $p_i$ , é definido como a razão entre a variância da saída  $Y$  quando apenas  $p_i$  é fixado e a variância total de  $Y$  quando todos os parâmetros são considerados. Valores elevados de  $S_m^i$  indicam alta sensibilidade do modelo ao parâmetro correspondente, fornecendo subsídios para simplificação, interpretação biológica e direcionamento de futuras calibrações experimentais.

## 4 . Resultados e os impactos esperados

Este projeto parte da hipótese de que modelos matemático-computacionais são capazes de descrever, com precisão, a complexa resposta do sistema imunológico humano frente à infecção pelo SARS-CoV-2. O objetivo principal é desenvolver uma ferramenta computacional que permita avaliar a robustez desses modelos na simulação da dinâmica imunológica, por meio de análises qualitativas e quantitativas baseadas em dados experimentais disponíveis na literatura. Espera-se, com isso, **contribuir para o aprimoramento da compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na infecção viral e estabelecer fundamentos para a construção de modelos mais acurados e confiáveis.**

Os resultados obtidos serão submetidos à publicação em periódicos científicos de alto impacto nas áreas de física computacional, modelagem matemática e bioengenharia. Também se planeja a apresentação em congressos relevantes, **como IWBBIO, CLAIB, ICCS, o Encontro Nacional de Modelagem Computacional e o CILAMCE**, entre outros eventos que congregam pesquisas em biologia sistêmica, simulação computacional e matemática aplicada. A participação em tais eventos estará condicionada à disponibilidade orçamentária e ao apoio de agências de fomento.

Do ponto de vista da formação de recursos humanos, o projeto contará com a participação direta de um aluno de iniciação científica, cuja capacitação será orientada para o desenvolvimento de competências em programação científica, análise de dados, modelagem matemática e computação de alto desempenho. Espera-se que, ao final do projeto, **o bolsista esteja apto a dar continuidade à formação acadêmica em programas de pós-graduação ou a ingressar em setores especializados do mercado de trabalho.** Além disso, a temática do projeto poderá fomentar a integração com estudantes da Pós-Graduação em Modelagem Computacional da UFJF, contribuindo para o fortalecimento da pesquisa interdisciplinar na instituição.

## 5 . Cronograma

A execução deste projeto seguirá um cronograma **estruturado em seis bimestres, totalizando doze meses de atividades.** As etapas foram planejadas de forma sequencial e complementar, visando garantir o desenvolvimento contínuo e progressivo dos objetivos propostos. O bolsista de iniciação científica será responsável pela execução das atividades, sob orientação direta do coordenador do projeto e com eventual apoio de colaboradores vinculados ao grupo de pesquisa.

Atividades	1º bim.	2º bim.	3º bim.	4º bim.	5º bim.	6º bim.
Estudo acerca do Sistema Imune Humano	X					
Revisão bibliográfica e implementação de modelos matemáticos existentes	X	X				
Estudo e implementação das técnicas de <b>quantificação de incertezas e análise de sensibilidade</b>		X	X			
Implementação da <b>resolução do modelo matemático em ambiente paralelo</b>			X	X		
Validação do <b>modelo matemático com dados da literatura</b>				X	X	
<b>Escrita de artigos para divulgação científica dos resultados</b>					X	X

O cronograma reflete a distribuição temporal das atividades previstas, respeitando a interdependência entre as etapas. A dedicação do bolsista será fundamental para o cumprimento dos prazos estabelecidos e para a qualidade dos produtos científicos esperados ao término do projeto.

## 6 . Orçamento

O Departamento de Ciência da Computação (DCC) da UFJF participa dos programas de pós-graduação em Ciência da Computação (PPGCC)<sup>1</sup> e em Modelagem Computacional (PPGMC)<sup>2</sup>. Este último, por seu caráter interdisciplinar e corpo docente diversificado, oferece um ambiente propício ao desenvolvimento deste projeto. O PPGMC conta com cursos de mestrado e doutorado, além de infraestrutura adequada, como laboratório de computadores e um cluster de alto desempenho. Como o coordenador do projeto é membro permanente do programa, há acesso aos recursos necessários para a execução das atividades planejadas.

As simulações poderão ser implementadas em C/C++ (com o compilador GNU-GCC) e/ou Python, com suporte das ferramentas de visualização GNUPlot<sup>3</sup> e Paraview<sup>4</sup>. Todas as ferramentas são *opensource*, não acarretando custos adicionais. Como os recursos computacionais já estão disponíveis na universidade, os únicos custos previstos referem-se à bolsa de iniciação científica solicitada neste projeto.

O custo de implementação deste projeto será de 12 mensalidades de R\$450,00, perfazendo o total de R\$5.400,00 (cinco mil e quatrocentos reais) por bolsista. Já para o caso o projeto ser aprovado com bolsa PIBIC/CNPq, o custo será de 12 mensalidades de R\$700,00, perfazendo o total de R\$8.400,00 (oito mil e quatrocentos reais) por bolsista.

## 7 . Referências Bibliográficas

- [1] Lauren M Sompayrac. *How the immune system works*. John Wiley & Sons, 2019.
- [2] Organização Pan-Americana da Saúde. Ministros da saúde das américas fazem acordo para fortalecer ações de prevenção às doenças transmitidas por vetores. Disponível em <https://www.paho.org/pt/noticias/25-9-2018-ministros-da-saude-das-americas-fazem-acordo-para-fortalecer-aco-es-prevencao>, 2018. Acessado em 30 maio de 2023.
- [3] Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, Guohui Fan, Jiuyang Xu, Xiaoying Gu, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223):497–506, 2020.
- [4] Hannah Ritchie, Edouard Mathieu, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Esteban Ortiz-Ospina, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Diana Beltekian, and Max Roser. Coronavirus pandemic (covid-19). *Our World in Data*, 2020. <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
- [5] Organização Pan-Americana da Saúde. OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19. Disponível em <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>, 2023. Acessado em 30 maio de 2023.

<sup>1</sup>Acesse <http://www.ufjf.br/pgcc/>

<sup>2</sup>Acesse <http://www.ufjf.br/pgmc/>

<sup>3</sup>Acesse <http://www.gnuplot.info/>

<sup>4</sup>Acesse <https://www.paraview.org/>



- [6] CRB Bonin, Rodrigo Weber dos Santos, GC Fernandes, and Marcelo Lobosco. Computational modeling of the immune response to yellow fever. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 295:127–138, 2016.
- [7] Yoram Vodovotz, Carson C Chow, John Bartels, Claudio Lagoa, Jose M Prince, Ryan M Levy, Rukmini Kumar, Judy Day, Jonathan Rubin, Greg Constantine, et al. In silico models of acute inflammation in animals. *Shock*, 26(3):235–244, 2006.
- [8] Ruy Freitas Reis, Rodrigo Weber dos Santos, Bernardo Martins Rocha, and Marcelo Lobosco. On the mathematical modeling of inflammatory edema formation. *Computers & Mathematics with Applications*, 78(9):2994–3006, 2019.
- [9] Jennifer A Flegg, Helen M Byrne, Mark B Flegg, and DL Sean McElwain. Wound healing angiogenesis: the clinical implications of a simple mathematical model. *Journal of theoretical biology*, 300:309–316, 2012.
- [10] M. P. Xavier, C. R. Bonin, R. W. dos Santos, and M. Lobosco. On the use of gillespie stochastic simulation algorithm in a model of the human immune system response to the yellow fever vaccine. In *2017 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, volume 00, pages 1476–1482, Nov. 2017.
- [11] Larissa de L. e Silva, Maicom P. Xavier, Rodrigo W. dos Santos, Marcelo Lobosco, and Ruy F. Reis. Uncertain quantification of immunological memory to yellow fever virus. In *2020 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, pages 1281–1288, 2020.
- [12] Franco Celada and Philip E Seiden. A computer model of cellular interactions in the immune system. *Immunology today*, 13(2):56–62, 1992.
- [13] Francesco Pappalardo, Giulia Russo, Marzio Pennisi, Giuseppe Sgroi, Giuseppe Alessandro Parasiliti Palumbo, Santo Motta, Davide Maimone, and Ferdinando Chiacchio. Agent based modeling of relapsing multiple sclerosis: A possible approach to predict treatment outcome. In *2018 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, pages 1380–1385. IEEE, 2018.
- [14] Esteban A Hernandez-Vargas and Jorge X Velasco-Hernandez. In-host mathematical modelling of COVID-19 in humans. *Annual reviews in control*, 2020.
- [15] M. Xavier, R. F. Reis, R. W. dos Santos, and M. Lobosco. A simplified model of the human immune system response to the covid-19. In *2020 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, pages 1311–1317, Los Alamitos, CA, USA, dec 2020. IEEE Computer Society.
- [16] Michael Pidd. *Computer simulation in management science*, volume 4. Wiley Chichester, 1998.
- [17] Jailton Carreteiro Damasceno, João Antonio, and Sérgio Pinheiro de Oliveira. Avaliação de dados de medição—guia para a expressão de incerteza de medição, 2008.
- [18] Ruy Freitas Reis, Alexandre Bittencourt Pigozzo, Carla Rezende Barbosa Bonin, Barbara de Melo Quintela, Lara Turetta Pompei, Ana Carolina Vieira, Maicom Peters Xavier, Rodrigo Weber dos Santos, Marcelo Lobosco, et al. A validated mathematical model of the cytokine release syndrome in severe covid-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*, page 680, 2021.
- [19] Xiaonan Zhang, Yun Tan, Yun Ling, Gang Lu, Feng Liu, Zhigang Yi, Xiaofang Jia, Min Wu, Bisheng Shi, Shuibao Xu, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of covid-19. *Nature*, 583(7816):437–440, 2020.

- [20] Yanqun Wang, Lu Zhang, Ling Sang, Feng Ye, Shicong Ruan, Bei Zhong, Tie Song, Abeer N Alshukairi, Rongchang Chen, Zhaoyong Zhang, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to covid-19 severity. *The Journal of clinical investigation*, 130(10):5235–5244, 2020.
- [21] Baoqing Sun, Ying Feng, Xiaoneng Mo, Peiyan Zheng, Qian Wang, Pingchao Li, Ping Peng, Xiaoqing Liu, Zhilong Chen, Huimin Huang, et al. Kinetics of sars-cov-2 specific igm and igg responses in covid-19 patients. *Emerging microbes & infections*, 9(1):940–948, 2020.
- [22] Reuven Y Rubinstein and Dirk P Kroese. *Simulation and the Monte Carlo method*, volume 10. John Wiley & Sons, 2016.
- [23] Rainer Storn and Kenneth Price. Differential evolution—a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces. *Journal of global optimization*, 11(4):341–359, 1997.
- [24] Ilya M Sobol. Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their monte carlo estimates. *Mathematics and computers in simulation*, 55(1-3):271–280, 2001.
- [25] Ruy Freitas Reis, Bárbara de Melo Quintela, Joventino de Oliveira Campos, Johnny Moreira Gomes, Bernardo Martins Rocha, Marcelo Lobosco, and Rodrigo Weber Dos Santos. Characterization of the covid-19 pandemic and the impact of uncertainties, mitigation strategies, and underreporting of cases in south korea, italy, and brazil. *Chaos, Solitons & Fractals*, 136:109888, 2020.
- [26] Ruy Freitas Reis, Rafael Sachetto Oliveira, Bárbara de Melo Quintela, Joventino de Oliveira Campos, Johnny Moreira Gomes, Bernardo Martins Rocha, Marcelo Lobosco, and Rodrigo Weber Dos Santos. The quixotic task of forecasting peaks of COVID-19: Rather focus on forward and backward projections. *Frontiers in public health*, 9:168, 2021.