

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI

Rodrigo José Zonzin Esteves

**Um modelo computacional para a simulação da
resposta imune na Diabetes Tipo 1**

São João del-Rei

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI

Rodrigo José Zonzin Esteves

**Um modelo computacional para a simulação da resposta
imune na Diabetes Tipo 1**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Departamento de Ciência da Computa-
ção como requisito parcial para a obtenção
de grau de Bacharel em Ciência da Compu-
tação pela Universidade Federal de São João
del-Rei.

Orientador: Alexandre Bittencourt Pigozzo

Universidade Federal de São João del-Rei – UFSJ

Bacharelado em Ciência da Computação

São João del-Rei

2025

Rodrigo José Zonzin Esteves

Um modelo computacional para a simulação da resposta imune na Diabetes Tipo 1

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Ciência da Computação como requisito parcial para a obtenção de grau de Bacharel em Ciência da Computação pela Universidade Federal de São João del-Rei.

Trabalho aprovado. São João del-Rei, 17 de agosto de 2025:

Alexandre Bittencourt Pigozzo
Orientador

Professor
Convidado 1

Professor
Convidado 2

São João del-Rei
2025

Agradecimentos

*“Não vos amoldeis às estruturas deste mundo,
mas transformai-vos pela renovação da mente,
a fim de distinguir qual é a vontade de Deus:
o que é bom, o que Lhe é agradável, o que é perfeito.
(Bíblia Sagrada, Romanos 12, 2)*

Resumo

Segundo a [3.1-3.2]NBR6028:2003, o resumo deve ressaltar o objetivo, o método, os resultados e as conclusões do documento. A ordem e a extensão destes itens dependem do tipo de resumo (informativo ou indicativo) e do tratamento que cada item recebe no documento original. O resumo deve ser precedido da referência do documento, com exceção do resumo inserido no próprio documento. (...) As palavras-chave devem figurar logo abaixo do resumo, antecedidas da expressão Palavras-chave:, separadas entre si por ponto e finalizadas também por ponto.

Palavras-chaves: latex. abntex. editoração de texto.

Abstract

This is the english abstract.

Key-words: latex. abntex. text editoration.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Fagocitose de uma célula por um macrófago. Retirado de Sompayrac (2012)	14
Figura 2 – Possíveis estados de um macrófago. Retirado de Sompayrac (2012) . . .	15
Figura 3 – Neutrófilo identificando sinalizadores para ação citotóxica. Retirado de Sompayrac (2012)	15
Figura 4 – Célula B se ligando a um antígeno por meio de seus receptores BCRs e esquema de uma de uma IgG. Retirado de Sompayrac (2012)	16
Figura 5 – Processo de modelagem de acordo com Moghadas and Jaber-Douraki (2019)	18
Figura 6 – Diferentes comportamentos possíveis para os termos da EDO	22
Figura 7 – Diagrama do modelo proposto. MELHORAR ESSA IMAGEM DEPOIS	27
Figura 8 – Evolução das populações G , I , B em caso de homeostase	32
Figura 9 – Evolução das populações G , I , B em caso de estresse glicêmico	33
Figura 10 – Evolução das populações G , I , β e T_E . Cenário diabético.	34
Figura 11 – Impacto da taxa de ativação s_E no desenvolvimento da T1D	35

Lista de tabelas

Tabela 1 – Comparação de modelos para T1D e principais aspectos considerados .	26
Tabela 2 – Parâmetros utilizados para demonstrar a homeostase das populações G , I e B	31
Tabela 3 – Parâmetros utilizados para a simulação do cenário patogênico	33

Lista de abreviaturas e siglas

T1D	Type 1 Diabetes (Diabetes Tipo 1)
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Doença por Coronavírus 2019)
EDO	Equação Diferencial Ordinária
EDP	Equação Diferencial Parcial
AC	Cellular Automata (Autômato Celular)
APC	Antigen Presenting Cells (Células apresentadores de antígenos)
NK	Natural killers

Sumário

1	Introdução	11
2	Referencial Teórico	13
2.1	O Sistema Imune e a Diabetes	13
2.1.1	Sistema Imune Inato	13
2.1.2	Sistema Imune Adaptativo	15
2.1.3	Diabetes Tipo 1	17
2.2	Modelagem Matemática	18
2.2.1	Equações Diferenciais Ordinárias	20
2.2.2	Modelos Matemáticos sobre Diabetes	23
3	Metodologia	27
3.1	Construção do Modelo	27
3.2	Análise de Estabilidade	28
3.3	Implementação e métodos para a simulação numérica	28
4	Resultados	31
4.1	Análise Qualitativa	31
4.2	Comparação com Dados Experimentais	34
5	Conclusão	36
	Referências	37

1 Introdução

A Diabetes Tipo 1 (T1D) é uma doença autoimune que compromete a regulação dos níveis de glicose devido à debilidade da produção de insulina. As causas e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na T1D ainda não são completamente conhecidos, mas já se sabe que o desequilíbrio autoimune faz com que os linfócitos T, células do sistema imunológico, ataquem as células β pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina.

A incidência de T1D no organismo humano é fator de comorbidade para diversas doenças. Uma revisão de literatura por [Shahid et al. \(2021\)](#) para trabalhos publicados em Inglês no PubMed demonstrou que a T1D está associada a um risco elevado de desenvolvimento de cânceres pancreático, hepático, endometrial, no cólon e nos seios. De maneira similar, a T1D é responsável por desequilibrar as fases inflamatórias, proliferativas e de remodelação em processos cicatrizatórios, levando a riscos de necrose e amputação de membros machucados ([Dasari et al., 2021](#)). Um estudo realizado pelo Hospital Universitário de Medicina da Prefeitura de Kyoto, no Japão, demonstrou que o risco de COVID-19 grave foi maior em pacientes com diabetes tratado, diabetes não tratado e diabetes relacionado à COVID-19 em comparação aos pacientes sem diabetes ([Ushigome et al., 2022](#)).

Além disso, estudos indicam que a incidência de T1D no mundo tem aumentado. Nos Estados Unidos, observou-se, entre 2000 e 2018, um aumento de 17,1% para 27,3% na proporção de adultos hospitalizados em decorrência da Diabetes ([Zhang et al., 2022](#)). Na Turquia, estudos revelam que a prevalência de T1D em crianças é de 10,4/100 000 para meninos e 11,3/100 000 para meninas, o que revela uma prevalência estatisticamente significativa para o público feminino turco ([Yeşilkaya et al., 2017](#)). No caso do público infantil italiano, na região da Apulia, foi observado uma taxa de hospitalização de 25,7/100 000 para homens e 24,4/100 000 para mulheres ([Fortunato et al., 2016](#)).

No Brasil, sabe-se que até 2021 cerca de 564 mil pessoas viviam com T1D e um aumento entre 60% e 107% é esperado até 2040 ([Gregory et al., 2022](#)). Além disso, um estudo pela Universidade de São Paulo em Bauru revelou que a incidência da T1D aumentou de 2,8/100 000 em 1987 para 25,6/100 000 em 2013 em indivíduos com menos de 14 anos, a uma taxa anual de 3,1% ([Negrato et al., 2017](#)). Já em Passo Fundo, no Rio Grande do Sul, foi estimado uma incidência de 12/100 000 para indivíduos menores de 15 anos de idade em 1996 ([Lisbôa et al., 1998](#)).

Atualmente, a principal abordagem terapêutica para o tratamento da T1D é a administração de insulina. No entanto, estudos demonstram que o acesso a esse medicamento tem se consolidado como uma preocupante questão de saúde pública mundial: apenas 1

em cada 2 pacientes conseguem acesso à insulinoterapia. Em grande parte, esse cenário ocorre pois apenas três multinacionais (Eli Lilly, Novo Nordisk e Sanofi) controlam cerca de 90% da produção mundial de insulina, deturpando a formação de preços em mercados do Sul Global (Beran et al., 2021). Além disso, a falta de políticas públicas tem se mostrado como um importante obstáculo ao acesso à insulina. O caso mais emblemático é o dos Estados Unidos, onde a ausência de uma política nacional e os preços proibitivos no mercado privado representam um estresse rotineiro na vida dos portadores de T1D (Willner et al., 2020). Em um estudo realizado em treze países de baixa e média renda, apenas o Brasil, o Quirguistão e o Paquistão (países onde o acesso à insulina é gratuito) atingiram a meta da ONU para a disponibilidade do medicamento (Ewen et al., 2019).

Além disso, a Modelagem Computacional é uma área clássica da Computação e tem sido empregada em diferentes áreas de estudo. No aspecto biológico, em analogia às expressões *in vivo* e *in vitro*, cunhou-se o termo *in silico*, que alude a simulações computacionais de processos naturais ou laboratoriais. Essa abordagem é vantajosa no sentido de possibilitar experimentos mais complexos, diminuir custos e tempo de pesquisa, simular cenários dinâmicos e multivariados, além de testar hipóteses pré-laboratoriais. Nesse sentido, as Equações Diferenciais têm sido a principal ferramenta de modelagem nas ciências e engenharias pois a formulação matemática de um problema do mundo real ocorre por meio de um raciocínio intuitivo sobre as mudanças que ocorrem em um sistema de interesse e/ou em leis físicas retiradas de dados experimentais. Muitas vezes, portanto, os modelos matemáticos envolvem uma equação desconhecida, suas derivadas e suposições acerca da dinâmica do sistema (Stewart, 2013, p. 525). Exemplificando esse processo, o trabalho de Ramadan et al. (2021) apresenta o método dos elementos finitos para investigar o dinâmica termomecânica no processo de frenagem de aviões Boeing 737-400, validando o método com dados experimentais. O levantamento de Prabhu et al. (2011) aponta publicações sobre computação científica em áreas como astrofísica, química, geociências, música, engenharias, sociologia, política e outras áreas de conhecimento, o que demonstra o potencial interdisciplinar da área.

De modo geral, este trabalho propõe um modelo computacional baseado em Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) para simular a resposta imune na T1D. O estudo se volta para as principais células e moléculas envolvidas na dinâmica patológica a fim de estabelecer os diferentes cenários para o comportamento da doença. De forma específica, os objetivos deste trabalho são i) explorar os principais mecanismos imunológicos envolvidos na T1D, ii) revisar modelos matemáticos presentes na literatura, iii) construir um modelo que envolva a resposta imune, iv) simular diferentes cenários fisiológicos e patológicos e v) validar o modelo proposto.

2 Referencial Teórico

Para o desenvolvimento deste trabalho, buscou-se compreender como o domínio imunológico se relaciona com o processo de modelagem matemática. Para isso, a Seção 2.1 apresenta uma visão geral sobre os aspectos biológicos relacionados à diabetes e a Seção 2.2 discorre sobre abordagens possíveis para a modelagem matemática da T1D, incluindo uma breve revisão de trabalhos anteriores.

2.1 O Sistema Imune e a Diabetes

O Sistema Imune humano (SI) é formado por uma complexa e dinâmica rede de agentes químicos e biológicos, em diferentes níveis de especificidade espaço-temporal, a fim de proteger a saúde e a homeostase do corpo contra agentes invasores. A principal função do SI é identificar e combater agentes patológicos que possam comprometer esse equilíbrio homeostático. Para causar um dano considerável, esses agentes precisam transpor a barreira física, como pele e mucosas, que constitui a primeira estratégia de defesa do organismo. De forma mais específica e didática, o SI é subdividido em sistema inato e sistema adaptativo.

2.1.1 Sistema Imune Inato

A segunda linha de defesa é constituída pelo Sistema Imune Inato e ela está presente independentemente da ocorrência de um evento que demande resposta imunológica. A primeira estratégia de combate específico aos patógenos, portanto, é exercida por células e proteínas abundantemente distribuídas no organismo. Seus principais componentes são as proteínas de complemento, as células fagocitárias e as células *natural killers* (NKs). As proteínas de complemento representam uma barreira química presente no sangue e nos tecidos. As proteínas presentes em maior quantidade são as C3, e variações suas como a C3b são altamente reativas a grupos de aminas e hidroxilas, podendo neutralizar patógenos por meio de danos à sua estrutura química.

Uma vez que um microrganismo tenha atravessado as barreiras físicas e químicas, as células especializadas serão as próximas responsáveis pela resposta imunológica. A célula fagocitária mais conhecida é o macrófago, sendo responsável por identificar e eliminar os patógenos encontrados em diferentes tipos de tecidos do corpo. A identificação de patógenos ocorre por meio de sinalizadores químicos presentes na superfície externa da membrana plasmática dos macrófagos. Após a identificação do agressor, a célula engolfa o patógeno, por meio da extensão de sua membrana plasmática, e o transfere até

os seus lisossomos. Essas organelas são compostas por enzimas que provocam a lise dos componentes celulares, causando a eliminação do patógeno. A Figura 1 representa um macrófago identificando e fagocitando uma bactéria.



Figura 1 – Fagocitose de uma célula por um macrófago. Retirado de [Sompayrac \(2012\)](#)

Os macrófagos existem em três estados: inativos, ativos e hiperativos. Macrófagos inativos atuam na coleta de células mortas presentes nos tecidos e representam a maior parte dessa população celular. Entretanto, alguns tipos de sinalizações químicas podem transformá-los em macrófagos ativos. A principal delas é a citocina interferon gamma ($\text{IFN-}\gamma$), produzida por células NK e células T *helper*. Os macrófagos ativos atuam mais especificamente que os macrófagos inativos e expressam fragmentos de moléculas de classe II do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC, do inglês *Major Histocompatibility Complex*) do patógeno. Essas moléculas codificam genes do agente intruso e sua expressão pelos macrófagos auxiliam as células T *helper* no desencadeamento da resposta imune adaptativa. Dessa forma, os macrófagos desse estado atuam como boas Células Apresentadoras de Antígenos (APCs, do inglês *Antigen Presenting Cells*) e razoáveis agentes eliminadores. No terceiro estágio, os macrófagos são ativados por sinalizadores específicos dos patógenos, como lipossacarídeos bacteriais e carboidratos como a manose, que compõe a parede celular de patógenos comuns. Nesse estado, os macrófagos cessam a sua proliferação, aumentam de tamanho e adaptam a suas funções celulares para intensificar o potencial tóxico, aumentando a quantidade de lisossomos, por exemplo. Macrófagos hiperativados também produzem e secretam o fator de necrose Tumoral (TFN, do inglês *Tumoral Necrosis Factor*), uma citocina capaz de matar células tumorais e células infectadas por vírus, além de atrair a ação do sistema adaptativo. A Figura 2 apresenta uma alegoria dos possíveis estados dessas células.

Além dos macrófagos, são componentes celulares da resposta imune inata os neutrófilos, os eosinófilos, os mastócitos e as NK. Os neutrófilos são células de vida curta (entre algumas horas e dias) e alta toxicidade, presentes na corrente sanguínea. De acordo

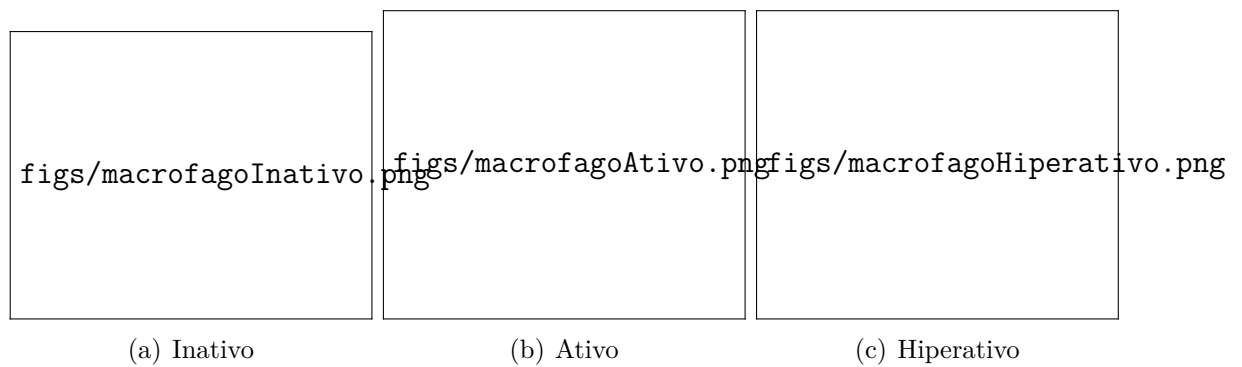


Figura 2 – Possíveis estados de um macrófago. Retirado de [Sompayrac \(2012\)](#)

com [Barardi et al. \(2010\)](#), essas células representam de 90% a 95% da massa de granulócitos e estão presentes na proporção de 4 000 a 10 000 células/mm³ de sangue, podendo chegar ao volume de 20 000 células/mm³ em uma infecção. Os neutrófilos chegam aos tecidos-alvo por intermédio de sinalizadores químicos liberados por outras células. Eles abandonam a corrente sanguínea por meio de capilares venosos e após exercerem seu papel citotóxico sofrem apoptose, um processo de morte celular programada. De fato, a massa de neutrófilos e outras células mortas forma uma secreção espessa e branco-amarelada, o pus, um sinalizador de atuação do sistema imune. A Figura 3 representa um neutrófilo no processo de identificação dos sinalizadores químicos interleucina 1 (IL-1) e TNF para o abandono da corrente sanguínea e posterior ação imunológico.

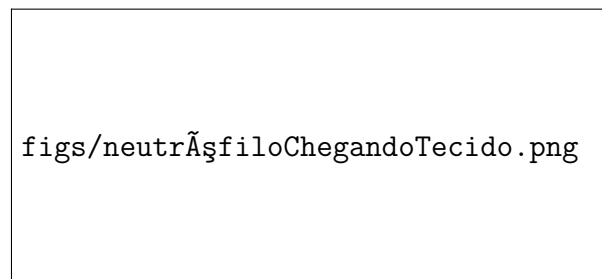


Figura 3 – Neutrófilo identificando sinalizadores para ação citotóxica. Retirado de [Sompayrac \(2012\)](#)

2.1.2 Sistema Imune Adaptativo

O Sistema Adaptativo é uma estratégia imunológica selecionada evolutivamente para os vertebrados. Outras classes do reino animal, como os insetos e os crustáceos, possuem apenas o aparato do SI inato.

Os anticorpos são proteínas especiais que medeiam o contato entre os antígenos, *i.e.* a partícula ou molécula que provocou a resposta imune, e as células que destroem o agente patológico. A imunoglobulina G (IgG) forma cerca de $\frac{3}{4}$ do volume de anticorpos no sangue, mas também estão presentes as IgA, IgD, IgE e IgM, além de suas subclasses.

Dessa forma, uma das funções dos anticorpos é marcar o agente invasor para a fagocitose, sendo este processo chamado de opsonização.

As imunoglobulinas são produzidas pelas células B com uma ampla variedade de especificidade antigênica, produzindo cerca de 100 milhões de possíveis anticorpos (Barardi et al., 2010; Sompayrac, 2012). Por meio dos BCR (B Cell Receptor), as células B se ligam aos epítopos¹ dos antígenos para a identificação e produção de anticorpos. Essas células são produzidas à medida que o organismo demanda a resposta imunológica e obedecem ao princípio da seleção clonal para replicar as células que irão produzir os antígenos de uma infecção corrente. Outra função das células B é apresentar esses antígenos às células T para que elas exerçam seu papel citotóxico. A Figura 4 apresenta uma célula B em contato com um antígeno e um anticorpo, resultado desse contato.

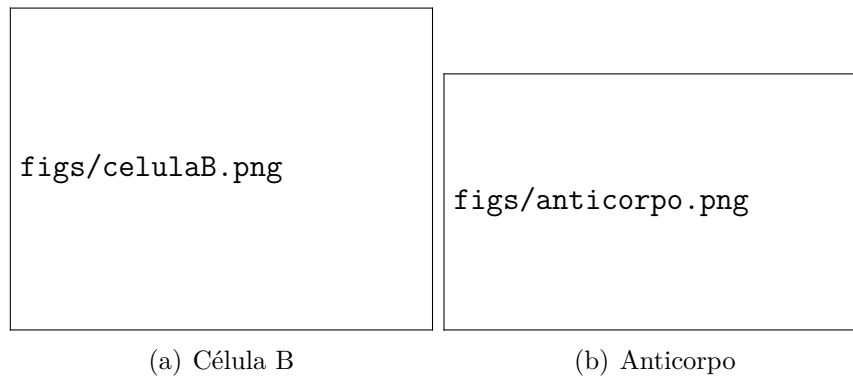


Figura 4 – Célula B se ligando a um antígeno por meio de seus receptores BCRs e esquema de uma de uma IgG. Retirado de Sompayrac (2012)

As células T (ou linfócitos T) existem em 3 tipos: células T citotóxicas (também chamadas de *killers* ou efetoras), células T auxiliares (ou *helpers*) e células T regulatórias. De modo geral, as células T maturam no timo e passam por um processo de seleções negativa e positiva. Nesse processo, células que reconhecem moléculas de Classe I do MHC em sua superfície expressam apenas as moléculas CD8+, células que reconhecem a Classe II do MHC expressam moléculas CD4+ e células que não reconhecem nenhum MHC morrem por apoptose. As moléculas CD4 e CD8 são marcadores de superfície celular e definem o papel citológico desses linfócitos: as células CD4+ funcionam como células T *helpers* e as células CD8+ como células T efetoras. No sangue periférico humano, a proporção de células *helpers* e efetoras é de 2:1, mas pode aumentar consideravelmente em condições de imunodeficiência ou infecções (Barardi et al., 2010). As células T auxiliares funcionam como direcionadoras da resposta imune, sendo a principal fonte das citocinas do sistema imune.

Para exercerem sua função citotóxica, as células T efetoras dependem da apresentação dos antígenos-alvo a fim de se tornarem ativas. De forma geral, o processo de

¹ A menor porção de antígeno com potencial de gerar a resposta imune

ativação das células T se desencadeia i) pelo processamento e apresentação de fragmentos gênicos dos antígenos na superfície das APCs, ii) reconhecimento dos antígenos via Classe II do MHC para células CD4+, iii) apresentação dos fragmentos proteicos dos antígenos via Classe I do MHC para as células CD8+ e coestimulação via APCs e iv) proliferação e ação efetora. A ação citotóxica das células T efetoras ocorre por meio da interação específica com as células-alvo. Neste contato, os linfócitos liberam perforinas, proteínas formadora de poros que levam à lise osmótica da célula, e granzimas, que entram nas células por canais da membrana plasmática e se ligam a nucleases que provocam a apoptose celular. Outro mecanismo de citotoxicidade é pela interação do ligante Fas (FasL) com a molécula Fas da célula-alvo, resultando em alterações bioquímicas que levam à apoptose celular. Por fim, as células T regulatórias formam a terceira população possível de linfócitos e têm como atribuição prevenir que o sistema imune sobreireaja à condição patológica ou à autoimunidade. De acordo com [Sompayrac \(2012\)](#), uma subespécie das células CD4+ é selecionada no timo por um mecanismo ainda não conhecido e forma o conjunto de células T regulatórias naturais (nTregs). Cerca de 5% das células CD4+ em circulação são células T regulatórias e é hipotetizado que o mecanismo de ação das nTregs ocorre por meio do enfraquecimento do co-estímulo realizado pelas APCs na ativação das células T efetoras. Dessa forma, a supressão da ativação das T efetoras é específica ao antígeno reconhecido pelas nTregs e enfraquece o aumento da população citotóxica. Além das nTregs, as células T regulatórias induzidas (iTregs) atuam para conter a sobreireação a antígenos externos, sendo que o seu mecanismo de ação ocorre por meio da produção de citocinas que desestimulam a resposta imune àquele antígeno.

2.1.3 Diabetes Tipo 1

A T1D é caracterizada pela destruição das células β , células pancreáticas produtoras de insulina, por meio da ação autoimune de células T. Fatores genéticos, ambientais e imunológicos estão envolvidos no desenvolvimento da T1D, mas ainda não se conhece a causa exata para o desenvolvimento da doença. Estudos revelam que o histórico familiar não é preponderante para o diagnóstico da T1D, e apenas 10-15% dos pacientes têm parentes de primeiro ou segundo grau com o desenvolvimento da patologia ([Paschou et al., 2018](#)). De todo modo, mais de 50 *loci* gênicos relacionados à T1D já foram identificados e a maior parte deles estão relacionados ao MHC. Esses genes se relacionam com a expressão de moléculas na superfície das células imunológicas e respondem pela identificação dos autoantígenos responsáveis pela autoimunidade.

[Zajec et al. \(2022\)](#) apresenta uma extensa revisão de literatura e afirma que os genes DR3-DQ2 e DR4-DQ8, relacionados à classe II do MHC, estão bem estabelecidos como os maiores fatores de risco para a T1D, estando presentes em 90% dos indivíduos acometidos com a doença. Além desses, outros genes foram identificados em importantes processos

da patologia: ERBB3 atua na modulação da apresentação de antígenos, HIP14 opera na regulação da apoptose das células β e na secreção de insulina e o CTLA4 influencia a proliferação de Tregs e a regulação da autoimunidade.

Em geral, a pesquisa tradicional em Imunologia empregou esforços para compreender em detalhes os componentes individuais do sistema, como as células e órgãos envolvidos na resposta imune.

2.2 Modelagem Matemática

Na prática científica, a modelagem matemática se tornou uma das principais ferramentas para a investigação de fenômenos naturais (Sayama, 2015). Por meio da observação de dados experimentais e da verificação de pressupostos teóricos, pode-se formular soluções quantitativas para fenômenos físicos, sociais, biológicos, econômicos, geográficos etc.

De acordo com Moghadas and Jaber-Douraki (2019), o processo de modelagem segue etapas de construção, análise e validação. Uma vez que suposições são feitas a partir de dados observados, o processo de modelagem é iterativo. À medida que novos dados permitem uma compreensão mais aprofundada do fenômeno em estudo, o refinamento do modelo se torna conveniente. A Figura 5 representa o ciclo de modelagem.

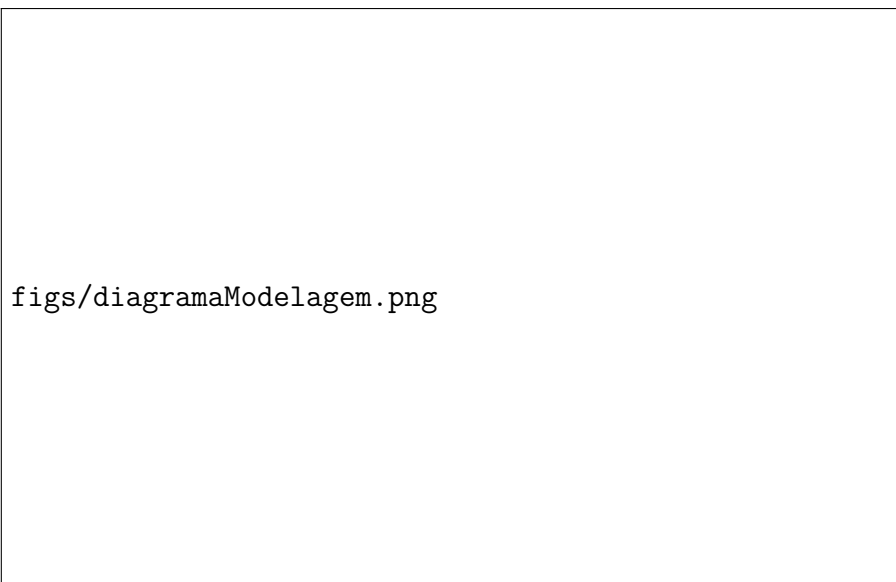


Figura 5 – Processo de modelagem de acordo com Moghadas and Jaber-Douraki (2019)

Além disso, é interessante discutir as possíveis classificação de modelos. Eles podem ser i) determinísticos ou estocásticos, ii) dinâmicos ou estáticos, iii) discretos ou contínuos e iv) empíricos ou mecanicistas. A diferença entre modelos estocásticos ou determinísticos reside na presença ou não de aleatoriedade, respectivamente. O método de Doob-Gillespie

é uma instância de um modelo estocástico e simula a solução de um sistema de equações a partir de ensaios aleatórios sobre as variáveis do modelo. Por outro lado, métodos baseados em Equações de Diferenças ² representam um modelo determinístico, pois, para o mesmo conjunto de parâmetros, sempre se obtém o mesmo resultado. Modelos dinâmicos se distinguem dos estáticos, pois estes são invariáveis em relação ao tempo, enquanto aqueles consideram a evolução do próprio sistema ao longo do tempo. Redes Complexas são um exemplo apropriado de modelos dinâmicos, já que novos nós e novas relações podem se formar à medida que o tempo passa, modificando a topologia, morfismos e a distribuição de atributos na rede (Diestel, 2017; Barabási, 2012). Um exemplo de modelo discreto são as Redes Bayesianas, que utilizam grafos para a representação de conhecimento incerto e tornam mais eficiente o cálculo da probabilidade conjunta de um sistema (Marques and Dutra, 2002). Por fim, modelos mecanicistas buscam traduzir matematicamente a dinâmica subjacente ao fenômeno. As Equações Diferenciais representam o principal exemplo para essa abordagem, pois são capazes de descrever os fenômenos complexos a partir de expressões construídas sobre termos simplificados (Sayama, 2015). As abordagens empíricas não buscam equacionar o fenômeno em si, mas a resposta do modelo às condições iniciais e parâmetros. As Redes Neurais são o exemplo de modelo empírico que melhor traduzem esse aspecto: apesar de serem eficientes nas tarefas de regressão e classificação, a compreensão do significado dos pesos de suas camadas é, em geral, inviável (Geron, 2019).

A Mecânica Clássica Newtoniana é um exemplo histórico que ilustra o processo de desenvolvimento de modelos matemáticos. Para descrever a relação entre uma força F e uma aceleração \vec{a} , Newton precisou formular uma linguagem matemática suficientemente robusta: o cálculo diferencial (Halliday and Resnick, 2016). Por honestidade histórica, cabe lembrar que essa abordagem foi simultaneamente desenvolvida por Leibniz, do outro lado do Mar do Norte. Com essa linguagem, foi possível formular o comportamento de fenômenos mecânicos como o movimento, a aplicação de força, o atrito e a gravitação.

Posteriormente, o Cálculo foi utilizado por Maxwell no estudo do Eletromagnetismo, descrevendo campos eletromagnéticos por meio de Equações Diferenciais Parciais (EDPs). A Mecânica Relativística, que estuda o comportamento físico em altas escalas, também é descrita por meio do Cálculo. A Quântica, que descreve o comportamento de sistemas físicos em nível subatômico, também utiliza essa formulação, e a Equação de Schrödinger exemplifica o uso: $i\hbar \frac{d|\Psi\rangle}{dt} = H|\Psi\rangle$, representando um modelo exponencial sobre um estado quântico (Susskind and Friedman, 2014).

Além do escopo físico, modelos matemáticos estão presentes em contextos geográficos. Um trabalho chileno propõe um modelo de equações diferenciais parciais (EDPs)

² A literatura em língua inglesa apresenta o termo “Difference Equations”, que difere do caso contínuo “Differential Equations”. A escolha da tradução do termo tem como objetivo sinalizar essa diferença.

para modelar a propagação do fogo (Bürger et al., 2020). As EDPs são capazes de capturar aspectos topográficos, atmosféricos e de espalhamento do calor por meio de termos de advecção, difusão e reação. Além disso, um trabalho em Moçambique utilizou autômatos celulares (ACs) para modelar o processo de urbanização na capital Maputo (Arsanjani et al., 2018). Autômatos são objetos matemáticos capazes de operar uma função de transição δ sobre entradas e estados anteriores, modelando estruturas discretas não lineares. Autômatos Celulares, por sua vez, consistem na disposição de vários autômatos em uma grade regular, onde uma mesma função de transição atua sobre todos os elementos da grade, permitindo uma modelagem espaço-temporal dos objetos de interesse. Complementando essa abordagem, trabalhos posteriores utilizaram modelos híbridos de Redes Neurais e ACs para descrever com maior precisão o processo de mudança de uso e cobertura do solo nos casos de urbanização (Esteves et al., 2024).

2.2.1 Equações Diferenciais Ordinárias

Uma Equação Diferencial Ordinária (EDO) é uma equação onde as incógnitas são funções. A solução de uma EDO consiste no conjunto de todas as funções que satisfazem sua expressão.

$$\frac{dy}{dt} = f(y, t) \quad (2.1)$$

A Equação 2.2 apresenta um exemplo de EDO linear de primeira ordem, onde k e m são constantes reais.

$$\frac{dy}{dt} = ky + m \quad (2.2)$$

Se $k = 0$, a EDO é dada em termos constantes.

$$\frac{dy}{dt} = m \quad (2.3)$$

A solução para a Equação 2.3 é trivial, bastando tomar a integral em relação a t nos dois termos da equação.

$$\int \frac{dy}{dt} dt = \int m dt \quad (2.4)$$

Retirando a constante da integral, obtém-se

$$y(t) = m \int dt \quad (2.5)$$

A Equação 2.6 apresenta a solução geral para a EDO com $k = 0$. Na literatura, esse resultado é conhecido como modelo constante, e representa um crescimento linear. Para

$C \in R$, todas são funções $y(t)$ são soluções da EDO. Ex: $y(t) = mt$, $y(t) = mt + 1$, $y(t) = mt - 120$.

$$y(t) = mt + C \quad (2.6)$$

O caso geral de uma EDO linear de primeira ordem é dada pela Equação 2.7 (Santos, 2016).

$$\frac{dy}{dt} + p(t)y = q(t) \quad (2.7)$$

Tomando o fator integrante $\mu(t) = e^{\int p(t)dt}$ e o multiplicando pela Equação 2.7, obtém-se

$$\mu(t) \frac{dy}{dt} + \mu(t)p(t)y = \mu(t)q(t) \quad (2.8)$$

Como $\frac{d\mu(t)}{dt} = \mu(t)p(t)$, a substituição leva à Equação 2.9.

$$\mu(t) \frac{dy}{dt} + \frac{d\mu}{dt}y = \mu(t)q(t) \quad (2.9)$$

Observando-se ainda que o lado esquerdo consiste na derivada de um produto³, a derivada da expressão $\lambda = \mu(t)y(t)$ em relação a t faz obter a Equação 2.10.

$$\frac{d\lambda}{dt} = \mu(t)q(t) \quad (2.10)$$

Integrando-se os dois termos da expressão, como na Equação 2.4, obtém-se:

$$\lambda = \mu(t)y(t) = \int \mu(t)q(t)dt \quad (2.11)$$

como $\mu(t)$ é uma função do tipo $f(t) = e^t$, $\mu(t) \neq 0 \forall t \in R$, permite-se a reescrita do resultado como

$$y(t) = \frac{1}{\mu(t)} \left(\int \mu(t)q(t)dt + C \right) \quad (2.12)$$

No exemplo inicial, a Equação 2.2 é do caso geral, de forma que $p(t) = -k \Rightarrow \mu(t) = e^{\int p(t)dt} = e^{-kt}$ e $q(t) = m$. Utilizando-se o resultado da Equação 2.12 é possível obter

$$y(t) = \frac{1}{e^{-kt}} \left(\int e^{-kt}m dt + C \right) \quad (2.13)$$

O que leva ao resultado.

$$y(t) = e^{kt}C - \frac{m}{k}, \quad C \in R \quad (2.14)$$

³ $(f \cdot g)' = f'g + fg'$

A solução particular $y(t_0) = y_0$ é chamada Problema do Valor Inicial (PVI). Para o caso em tela, $C = m/k$ e a solução é dada pela Equação 2.15.

$$y(t) = \frac{m}{k}(e^{kt} - 1) \quad (2.15)$$

O modelo 2.2 incorpora dois termos cuja análise é relevante: um de crescimento constante, $+m$, e um de crescimento proporcional à variável, $+ky$, de natureza exponencial. Isso implica que, a cada intervalo de tempo dt , a variável $y(t)$ é incrementada em m unidades (crescimento constante) e em ky unidades (crescimento proporcional ao valor atual de y).

A construção de modelos matemáticos complexos se faz pela inclusão de termos mais simples nas EDOs das variáveis em estudo, buscando-se traduzir matematicamente o mecanismo subjacente ao fenômeno em estudo. Por exemplo, no caso anterior, se $m < 0$, ter-se-á uma reta estritamente decrescente, contrabalanceando o crescimento exponencial de ky , se este termo for crescente, *i.e.* $k > 0$.

Além de termos constantes e exponenciais, comportamentos de saturação, onde o incremento de uma variável tem pouco ou nenhum efeito após se atingir um limiar máximo, podem ser necessários para a modelagem de determinados fenômenos. O modelo logístico traduz esse comportamento (Moghadas and Jaber-Douraki, 2019). Outros modelos podem ser encontrados em Santos (2016) em aplicações como dinâmica populacional, decaimento radioativo, Lei de Resfriamento de Newton, reações químicas, circuitos elétricos etc.

A Figura 6 exemplifica algumas curvas possíveis para os termos de uma EDO.

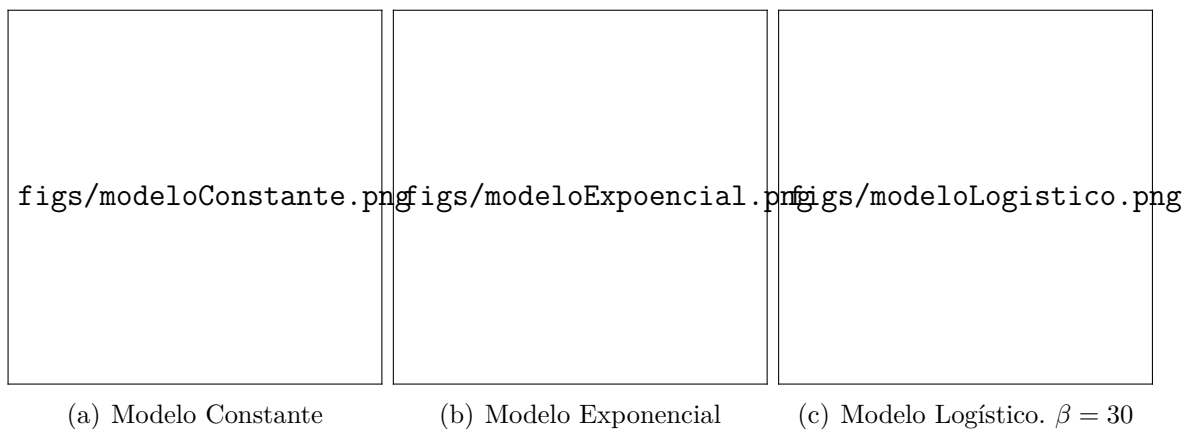


Figura 6 – Diferentes comportamentos possíveis para os termos da EDO

2.2.2 Modelos Matemáticos sobre Diabetes

A literatura em modelos matemáticos para a T1D é rica, e diversos trabalhos focaram em diferentes aspectos da dinâmica fisiopatológica. [Bolie \(1961\)](#) desenvolveu um modelo mínimo para avaliar a regulação dos níveis normais de glicose sanguínea (Equação 2.16).

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = p - \alpha x + \beta y \\ \frac{dy}{dt} = q - \gamma x - \delta y \end{cases} \quad (2.16)$$

onde x e y representam os desvios em relação à média fisiológica das concentrações de insulina e glicose, respectivamente. COMPLETAR A EXPLICAÇÃO DESSE MODELO. LER MELHOR DEPOIS

Outro trabalho buscou representar a dinâmica da glicose e da insulina no organismo humano por meio de um modelo de EDOs compartimentado ([Bergman et al., 1981](#)). O trabalho ainda avaliou a resposta do modelo em relação aos dados de dezoito indivíduos (saúdáveis e diabéticos). A Equação 2.17 apresenta o modelo proposto.

$$\begin{cases} \frac{dG}{dt} = (P_1 - X)G - P_1 G \\ \frac{dX}{dt} = P_2 X + P_3 I \\ \frac{dI}{dt} = \gamma(G - h) - nI \end{cases} \quad (2.17)$$

A variável $G(t)$ representa a concentração de glicose, $I(t)$ a concentração de insulina plasmática e $X(t)$ a concentração de “insulina remota”, isto é, que se acumula nas regiões não pancreáticas. O coeficiente P_1 representa a taxa de decaimento da glicose independentemente da presença de insulina. Esse comportamento autorregulatório é chamado de “*glucose effectiveness*”. Já a taxa P_2 representa o crescimento da insulina no compartimento remoto, isto é, acumulado nas regiões não pancreáticas. A taxa P_3 representa a excreção da insulina plasmática para acúmulo no compartimento remoto. Na EDO da insulina plasmática, a taxa de secreção é proporcional, por um valor γ , ao grau no qual a glicose excede um limiar h . Além disso, há uma taxa n de decaimento natural da insulina.

Em outro trabalho, [Al Ali et al. \(2022\)](#) buscou estabelecer a relação entre a insulina plasmática (I), a glicose (G_L) e o hormônio do crescimento (G_H). O principal aspecto deste trabalho consiste na inclusão de um termo I_0 , que denota a administração subcutânea de insulina. Atualmente, a administração de insulina é o único tratamento eficaz para a T1D. As EDOs do modelo são apresentadas na Equação 2.18.

$$\begin{cases} \frac{dI}{dt} = \frac{\psi I_0 I}{1+I} - \delta I \\ \frac{dG_L}{dt} = a - (b + cI)G_L + cG_H \\ \frac{dG_H}{dt} = \rho - wG_H \end{cases} \quad (2.18)$$

O nível de insulina no sangue é representado por meio de uma constante de absorção ψ para o produto das insulinas plasmáticas (I) e administrada (I_0). Além disso, a concentração de insulina cai a uma taxa δ devido ao consumo dessa molécula pelos tecidos do organismo. Os níveis de glicose têm um incremento fisiológico a uma taxa a , por meio da alimentação, por exemplo, e da ação do GH na supressão da atuação da insulina – o impacto dessa relação é controlado por um fator c . Uma taxa de degradação b também é apresentada no modelo e a glicose é produzida na presença de insulina à taxa c . A produção do G_H é constante em ρ e seu decaimento ocorre a uma taxa w .

A complexidade biológica do fenômeno já havia sido estendida por [Topp et al. \(2000\)](#), onde o modelo proposto βIG , inclui as células β na dinâmica insulina-glicose. Essa inclusão se faz necessária pois as células β são as responsáveis por produzir a insulina pancreática e, por conseguinte, manter os níveis de glicose em um patamar homeostático (Equação 2.19).

$$\begin{cases} \frac{dG}{dt} = a - (b + cI)G \\ \frac{dI}{dt} = \frac{d\beta G^2}{e + G^2} - fI \\ \frac{d\beta}{dt} = (-g + hG - iG^2)\beta \end{cases} \quad (2.19)$$

Neste modelo, a representa uma produção hepática fisiológica de glicose, b representa a sua degradação natural (independente da insulina) e c é um parâmetro que representa a atuação da insulina na diminuição da concentração da glicose. Para a segunda EDO, d representa a taxa de produção de insulina a partir das células β , que também depende da presença de glicose, e e representa um parâmetro de ajuste na saturação do efeito da glicose. A degradação natural da insulina ocorre a uma taxa f da concentração corrente. Para a terceira EDO, a taxa h retrata a produção de células β na presença de glicose, ao passo que i representa um limiar de tolerância à glicose e g o seu decaimento natural.

Combinando os dois modelos, [Al Ali et al. \(2022\)](#) propõe o sistema da Equação 2.20 e apresenta quatro variáveis: células β , insulina, glicose e G_H .

$$\begin{cases} \frac{d\beta}{dt} = (hG_L - iG_L^2 - g)\beta \\ \frac{dI}{dt} = \frac{d\beta G_L^2}{e + G_L^2} - fI \\ \frac{dG_L}{dt} = a - (b + cI)G_L + cG_H \\ \frac{dG_H}{dt} = \rho - wG_H \end{cases} \quad (2.20)$$

Os resultados experimentais obtidos indicam que o modelo sem células β (Equação 2.18) foi mais eficaz em representar episódios graves, como hiperglicemia e hipoglicemia, enquanto o modelo com as quatro variáveis teve um desempenho mais ajustado aos dados homeostáticos.

Incluindo a dinâmica autoimune, [Shtylla et al. \(2019\)](#) desenvolveu um modelo unicompartmentado para a T1D com cinco populações principais: macrófagos, células β , células dendríticas, células T e insulina/glicose. Para traduzir a especialização de algumas células nos diferentes momentos da resposta imune, doze EDOS são utilizadas conforme a Equação 2.21. COMPLETAR A EXPLICAÇÃO DESSE ARTIGO TAMBÉM.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dM}{dt} = J + (k + b)M_a - cM - f_M M(B_a + B_n) - e_1 M(M + M_a) \\ \frac{dM_a}{dt} = f_M M(B_a + B_n) - kM_a - e_2 M_a(M + M_a) \\ \frac{dB}{dt} = \alpha_B K_1(G)B - \delta_B B - \eta K_2(E, R)B - W(B, t) \\ \frac{dB_a}{dt} = \hat{\delta}_B B + \hat{\eta} K_2(E, R)B + \hat{W}(B, t) - dB_a - B_a(f_M M + f_{M_a} M_a + f_{tD}(D_{ss} - D) + f_D D) \\ \frac{dB_n}{dt} = dB_a - B_n(f_M M + f_{M_a} M_a + f_D D) - f_{tD}(D_{ss} - D) \\ \frac{dG}{dt} = R_0 - (G_0 + S_I I)G \\ \frac{dI}{dt} = \sigma_I \frac{G^2}{G^2 + G I^2} B - \delta_I I \\ \frac{dD}{dt} = f_{tD} B_n(D_{ss} - D - tD) + f_{tD} B_N tD - b_{DE} ED - \mu_D D \\ \frac{dtD}{dt} = f_{tD} B_a(D_{ss} - D - tD) + f_{tD} B_N tD - b_{IR} R tD - \mu_D tD \\ \frac{dE}{dt} = a_E \left(\frac{T_{naive}}{Q_{spleen}} - E \right) + b_P \frac{DE}{\theta_D + D} - r_{am} E + b_E DE m - \mu_E ER \\ \frac{dR}{dt} = a_R \left(\frac{T_{naive}}{Q_{spleen}} - R \right) + b_P \frac{tDR}{\theta_D + tD} - r_{am} R + b_R tDE m - \mu_R ER \\ \frac{dE_m}{dt} = r_{am}(E + R) - (a_{E_m} + B_E D + b_R tD)E_m \end{array} \right. \quad (2.21)$$

Em um trabalho anterior, [Magombedze et al. \(2010\)](#) estuda a regulação imune em um modelo mais simplificado, com seis variáveis. Estão presentes as populações de macrófagos (M), macrófagos ativos (M_a), antígenos (A), células T patogênicas (T), células β (B) e células T regulatórias (T_{Reg}), conforme a Equação 2.22.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dM}{dt} = a + (b + k)M_a - cM - gMA \\ \frac{dM_a}{dt} = gMA - kM_a \\ \frac{dA}{dt} = lM_a + qBT - mA \\ \frac{dT}{dt} = s_T + sM_a T - s_2 T_{Reg} T - \mu_T T \\ \frac{dB}{dt} = s_B - qBT - \mu_B B \\ \frac{dT_{Reg}}{dt} = s_{Reg} - \gamma_c T_{Reg} + s_3 M_a T_{Reg} - \mu_T T_{Reg} \end{array} \right. \quad (2.22)$$

A principal característica adotada por esse modelo é a dinâmica entre as populações T e T_{Reg} . Aponta-se que as células T regulatórias são ativadas mediante o estímulo de citocinas por parte das APCs em seus receptores CD137 ([Irie et al., 2007](#)). Esse fato é matematicamente traduzido por meio do terceiro termo da EDO de T_{Reg} ($+s_3 M_a T_{Reg}$), representando a ativação das células T regulatórias em razão do estímulo induzido por

macrófagos ativos M_a . Além disso, as células T regulatórias CD8+ promovem a supressão das células T efetoras por meio de ação citotóxica, isto é, promovendo a apoptose das T efetoras por meio da liberação de perforinas e granzimas em suas membranas celulares (Barardi et al., 2010). No modelo, esse comportamento é expresso por meio do termo $-s_2 T_{Reg} T$ na EDO de T .

A Tabela 1 resume os principais aspectos nos modelos de simulação da T1D em consideração.

Modelo	Nº. Variáveis	Foco	Limitações
Bolie (1961)	2	Dinâmica entre glicose e insulina.	
Bergman et al. (1981)	3	Dinâmica entre glicose e diferentes tipos de insulina.	Ausência das células β e das variáveis imunológicas.
Al Ali et al. (2022)	3	Relação entre o hormônio G_H , a glicose e a insulina.	Ausência das células β , dos processos imunológicos na T1D.
Topp et al. (2000)	3	Introdução das células β na investigação da T1D.	Ausência das variáveis imunológicas.
Al Ali et al. (2022)	4	Extensão do modelo anterior, incluindo as células β	Ausência das variáveis imunológicas.
Shtylla et al. (2019)	12	Associação de células do sistema imune inato e adaptativo, glicose, insulina e células beta	Sensibilidade dos parâmetros.
Magombedze et al. (2010)	6	Relação entre o sistema imune inato e adaptativo e células β	Ausência de insulina e glicose.

Tabela 1 – Comparação de modelos para T1D e principais aspectos considerados

3 Metodologia

Para cumprir os objetivos deste trabalho, o modelo proposto consiste em um sistema de cinco EDOs, representando a relação das principais células e moléculas envolvidas na T1D (glicose, insulina e células β) e das principais células do sistema imune (células T efectoras e regulatórias).

3.1 Construção do Modelo

A Figura 7 apresenta o diagrama da relação entre as populações em análise. As linhas tracejadas indicam um comportamento de supressão e as linhas contínuas denotam um impacto positivo.

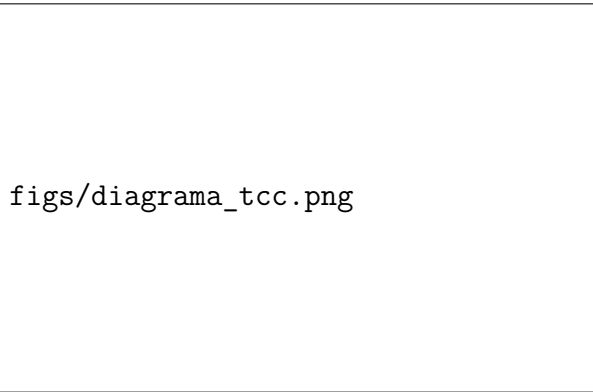


Figura 7 – Diagrama do modelo proposto. MELHORAR ESSA IMAGEM DEPOIS

A Equação 3.1 apresenta a modelagem da concentração de glicose ao longo do tempo. A constante R_G representa um termo de crescimento linear atribuído à dieta, à quebra de glicogênio e aos outros mecanismos de suprimento fisiológico de glicose. O termo $-k_G IG$ representa a supressão da glicose por parte da insulina, o principal regulador dessa molécula de acordo com Norton et al. (2022). O último termo, $-\mu_G$, representa a *glucose effectiveness*, um transporte de glicose sem a mediação de insulina, e funciona como um decaimento natural da molécula no modelo (Ahrén and Pacini, 2021).

$$\frac{dG}{dt} = R_G - k_G IG - \mu_G G \quad (3.1)$$

A Equação 3.2 representa o comportamento da insulina. Nesse caso, o primeiro termo expressa a produção de insulina por parte das células β , que também depende da disponibilidade de glicose, conforme Zhao et al. (2017). Essa produção ocorre a uma taxa s_I e é modulada pela concentração de glicose, normalizando o impacto de G . Trabalhos

anteriores utilizaram a mesma estratégia de modelagem, conforme discutido na Seção 2.2.2. O termo $-\mu_I$ representa o processo de degradação da insulina, que ocorre por meio da remoção e/ou inativação do hormônio (Duckworth et al., 1998).

$$\frac{dI}{dt} = \frac{s_I B G^2}{1 + G^2} - \mu_I I \quad (3.2)$$

Já a Equação 3.3 exprime a concentração das células β ao longo do tempo. O primeiro termo representa a produção de novas células β na presença da glicose. O termo $-k_G B T_E$ representa a ação das células T efetoras na destruição de células β . Esse termo é regulado por um denominador $1 + \alpha_E T_E + \alpha_{1R} T_{reg}$, onde a constante α_E representa um grau de saturação das células T_E e α_{1R} busca representar um controle das células T regulatórias no sítio de ação da resposta imunológica. Por fim, $-\mu_B$ representa um coeficiente de degradação natural na variável. $B_{naive} = 1000$.

$$\frac{dB}{dt} = \frac{\alpha_B G B}{1 + \sigma_B B + \sigma_I I} - \frac{k_B B T_E}{1 + \alpha_R T_E} - \mu_B B \quad (3.3)$$

A Equação 3.4 representa a dinâmica das células T efetoras. Uma taxa de conversão S_E representa a diferenciação de células T, representadas pela diferença entre T_{naive} e as atuais células T_E , em mais células T efetoras. O termo $-m u_E T_E T_{reg}$ representa a ação das células T regulatórias no controle da resposta autoimune (T_E).

$$\frac{dT_E}{dt} = s_E (T_{naive} - T_E) - \mu_E T_E T_{reg} \quad (3.4)$$

Por fim, a Equação 3.5 representa o comportamento das células T regulatórias. O termo $s_R T_E$ representa a atração da resposta regulatória pela presença de células T efetoras. O termo $1 + \alpha_{2R}$ impede um crescimento muito acentuado das células T_{reg} no caso de um crescimento muito intenso de T_E . Por fim, $-\mu_R$ representa uma taxa de degradação das células T_{reg} .

$$\frac{dT_{reg}}{dt} = \frac{s_R T_E}{1 + \alpha_{2R} T_{reg}} - \mu_R T_{reg} \quad (3.5)$$

3.2 Análise de Estabilidade

3.3 Implementação e métodos para a simulação numérica

Conforme introduzido no Capítulo 2, as soluções analíticas para as Equações Diferenciais que modelam grande parte dos problemas do mundo real não podem ser obtidas na prática. Isso ocorre devido à complexidade das resoluções, sobretudo para equações altamente não lineares.

Para contornar essa limitação, segundo [Burden et al. \(2016\)](#), duas abordagens podem ser adotadas. A primeira consiste em simplificar a equação a fim de se obter soluções exatas do modelo simplificado e, a partir dessas soluções, aproximar o resultado para a equação original. A outra abordagem consiste em aproximar os resultados da equação original em pontos específicos do seu domínio. Essa aproximação pode ser feita tão precisamente quanto o desejado e métodos de interpolação podem complementar o resultado para pontos não calculados. Além da resolução de uma única equação, a segunda abordagem também é capaz de resolver sistemas de equações, tornando-a o principal procedimento adotado para problemas de modelagem.

Para as simulações computacionais, uma função de interesse $y(t)$ será calculada em um conjunto de N pontos discretos $\{x_n\}$, definidos em um intervalo fechado $[a, b]$ por

$$x_n = x_0 + nh, \quad n \in \{0, 1, \dots, N\} \quad (3.6)$$

onde $x_0 = a$, $x_n = b$ e $N = (b-a)/h$. Esse conjunto de pontos é, em geral, igualmente espaçado e forma o que se conhece por malha de pontos. Por simplicidade, adota-se a notação $y_n = y(x_n)$ para os pontos de cálculo. A constante h é chamada de tamanho do passo e define a distância entre cada ponto aproximado da função.

Além de pontos em um espaço unidimensional, pode-se utilizar malhas em domínios no R^n . [Cumming et al. \(2010\)](#) utilizou duas dimensões para modelar a cicatrização de feridas na superfície da pele por meio de EDPs. Em outro trabalho, para a simulação da eletrofisiologia cardíaca, foi utilizado uma malha tridimensional para calcular as imagens de um modelo de reação-difusão ([Campos et al., 2016](#)).

Seguindo com a formulação matemática, os métodos de Runge-Kutta são os mais utilizados para se obter a solução de equações diferenciais. A Equação 3.7 apresenta o método geral para R estágios.

$$y_{n+1} - y_n = h\phi(x_n, y_n, h) \quad (3.7)$$

onde

$$\begin{aligned} \phi(x_n, y_n, h) &= \sum_{r=1}^R c_r k_r \\ k_1 &= f(x, y) \\ k_r &= f\left(x + a_r h, y + h \sum_{s=1}^{r-1} b_{rs} k_s\right) \\ a_r &= \sum_{s=1}^{r-1} b_{rs}, \quad r \in \{2, 3, \dots, R\} \end{aligned}$$

Para se obter métodos de Runge-Kutta de determinada ordem, deve-se determinar as constantes c_r , a_r e b_{rs} por meio da expansão da função $\phi(x, y, h)$. Para $R = 4$, um

sistema de 11 equações e 13 incógnitas é obtido, tornando infinito os número de métodos de Runge-Kutta de 4ª ordem (RK4). Esse processo é tratado em detalhes em trabalhos como o de Bertoldi (2006) e de Burden et al. (2016). A Equação 3.8 apresenta um dos métodos RK4 mais utilizados.

$$y_{n+1} - y_n = \frac{h}{6} (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad (3.8)$$

e k_1, k_2, k_3 e k_4 são dados pelas expressões que seguem

$$\begin{aligned} k_1 &= f(x_n, y_n) \\ k_2 &= f\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_1\right) \\ k_3 &= f\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_2\right) \\ k_4 &= f(x_n + h, y_n + hk_3) \end{aligned}$$

Métodos como o RK4 são suficientes para resolver PVI de primeira ordem, mas a solução de sistemas de equações diferenciais demanda ajustes para a sua aplicação.

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = f_1(t, y_1, y_2, \dots, y_n) \\ \frac{dy_2}{dt} = f_2(t, y_1, y_2, \dots, y_n) \\ \vdots \\ \frac{dy_n}{dt} = f_n(t, y_1, y_2, \dots, y_n) \end{cases} \quad (3.9)$$

Um sistema de n equações, como o da Equação 3.9 pode ser reescrito pela relação vetorial da Equação 3.10.

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}) \quad (3.10)$$

onde se tem os vetores $\frac{d\mathbf{y}}{dt} = (\frac{dy_1}{dt}, \frac{dy_2}{dt}, \dots, \frac{dy_n}{dt})$, $\mathbf{y} = (y_1, y_2, \dots, y_n)$ e $\mathbf{f} = (f_1, f_2, \dots, f_n)$. Admitindo-se uma condição inicial $\mathbf{y}(x_0) = \mathbf{y}_0$ e condições de existência e unicidade conforme em Bertoldi (2006), a Equação 3.8 pode ser aplicada diretamente.

Para as simulações computacionais deste trabalho, o método RK4 foi utilizado por meio da biblioteca SciPy, em Python. Esta escolha se justifica pois a biblioteca é construída sobre o ambiente NumPy e consiste de diversos utilitários de computação científica, como algoritmos para otimização, integração numérica, interpolação, problemas de autovalores, equações diferenciais etc. Além da facilidade de implementação, alguns módulos da biblioteca são escritos em linguagens de baixo nível, como Fortran, C e C++, contornando algumas limitações de desempenho do Python (Virtanen et al., 2020). Há ainda suporte para processamento paralelo, incluindo multiprocessamento em memória compartilhada e GPU.

4 Resultados

As simulações numéricas realizadas para a solução do modelo proposto permitiram uma análise qualitativa (Seção 4.1) e, posteriormente, sua validação por meio de dados experimentais obtidos em trabalhos anteriores (Seção 4.2).

4.1 Análise Qualitativa

Em primeira análise, a Tabela 2 apresenta os parâmetros calibrados para a avaliação do modelo em homeostase sem a presença dos fenômenos imunológicos. Neste caso, a atuação das células T efetoras e regulatórias foram desconsideradas, focando-se apenas na dinâmica entre a glicose, insulina e as células β . Para desconsiderar a ação das células T, basta tomar $s_E = 0$ e $s_R = 0$ nas EDOs 3.4 e 3.5, respectivamente. A inutilização das populações T_E e T_{reg} torna desnecessário a definição dos demais parâmetros.

Parâmetro	Valor
R_G	1
k_G	0.008
μ_G	0.01125
s_I	0.01
μ_I	0.8
α_B	0.4
μ_B	0.3

Tabela 2 – Parâmetros utilizados para demonstrar a homeostase das populações G , I e B

A Figura 8 apresenta as curvas obtidas durante as simulações de homeostase. Como se observa, todas as populações permaneceram estacionárias, com leves variações em torno de um equilíbrio global. A Figura 8(c) esclarece esse comportamento: a concentração de células β flutua em uma banda entorno de $B = 990$ devido à compensação mútua dos termos $\alpha_B G(B_{naive} - B)$ e $-\mu_B B$. Já a análise da Glicose, demonstra um comportamento assintótico em torno de $G \approx 80$.

Em complemento à análise de homeostase, buscou-se analisar a resposta do modelo a um cenário de estresse glicêmico em um indivíduo saudável. Para esse propósito, substituiu-se o parâmetro R_G por uma função gaussiana $\hat{R}_G(t)$, definida pela Equação 4.1. Essa modelagem busca intensificar o impacto do parâmetro R_G na EDO da Glicose até um pico, seguido de uma redução paulatina ao patamar anterior.

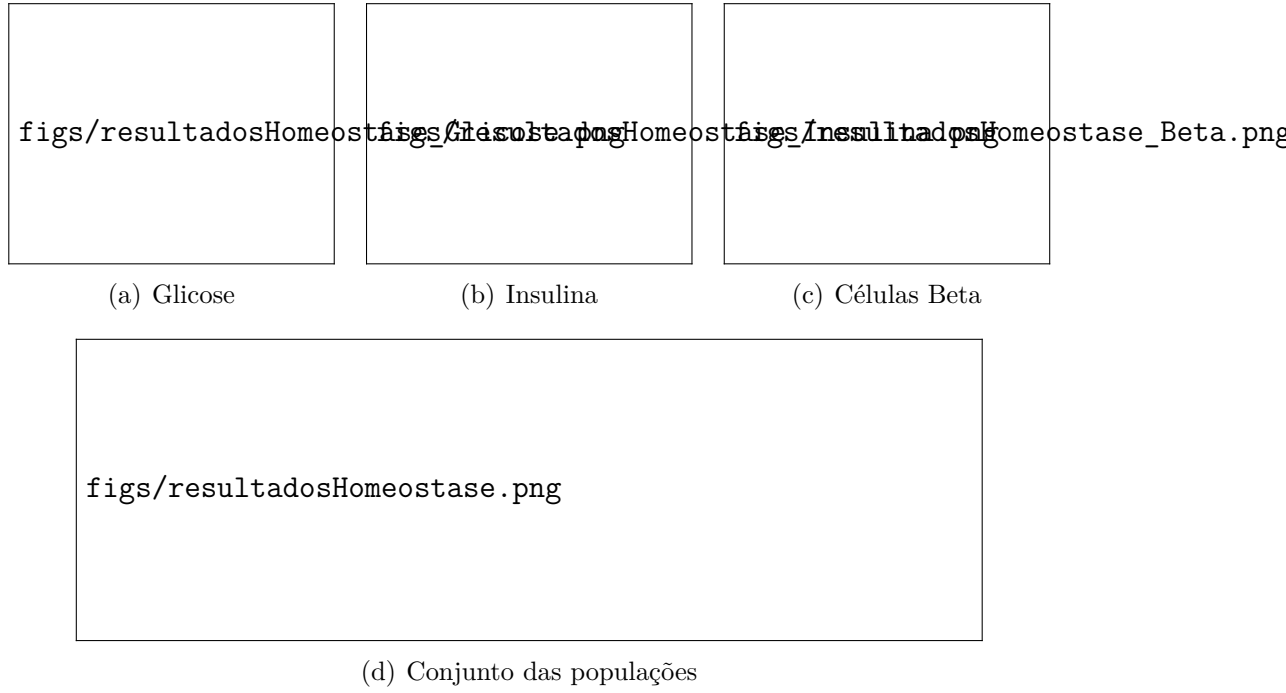


Figura 8 – Evolução das populações G , I , B em caso de homeostase

$$\hat{R}_G(t) = R_G e^{-\left(\frac{t-50}{50}\right)^2} \quad (4.1)$$

Conforme se observa na Figura 9(a), há um aumento intenso da concentração de glicose para $50 < t < 100$. Isso ocorre devido à maior taxa de crescimento do termo constante na EDO de G neste intervalo.

Além disso, observa-se a presença do *feedback* positivo da glicose na insulina. Do ponto de vista fisiológico, o aumento descomedido da concentração de glicose desencadeia a secreção de insulina como mecanismo de compensação para a reparação do equilíbrio glicêmico. O modelo proposto reproduz esse comportamento de maneira acurada (Figura 9(b)), evidenciando uma resposta fisiológica proporcional ao excesso de glicose. Com a normalização da glicemia, a secreção de insulina é interrompida e o sistema retorna gradualmente ao estado de equilíbrio.

Para simular a presença da T1D, introduziu-se o efeito das células T efetoras, que fora desconsiderado nos cenários anteriores. A Tabela 3 apresenta os parâmetros base para se avaliar a presença da diabetes.

Conforme discutido, as células T atacam as células β , que produzem insulina, e levam ao descontrole glicêmico. A Figura 10 apresenta a simulação do caso base.

Qualitativamente, constata-se que as equações propostas retratam o comportamento biológico esperado. No cenário em questão, as células T patogênicas crescem até o limiar de $T_E = 370$, matando as células β . Logo após a morte dessas células, a insulina

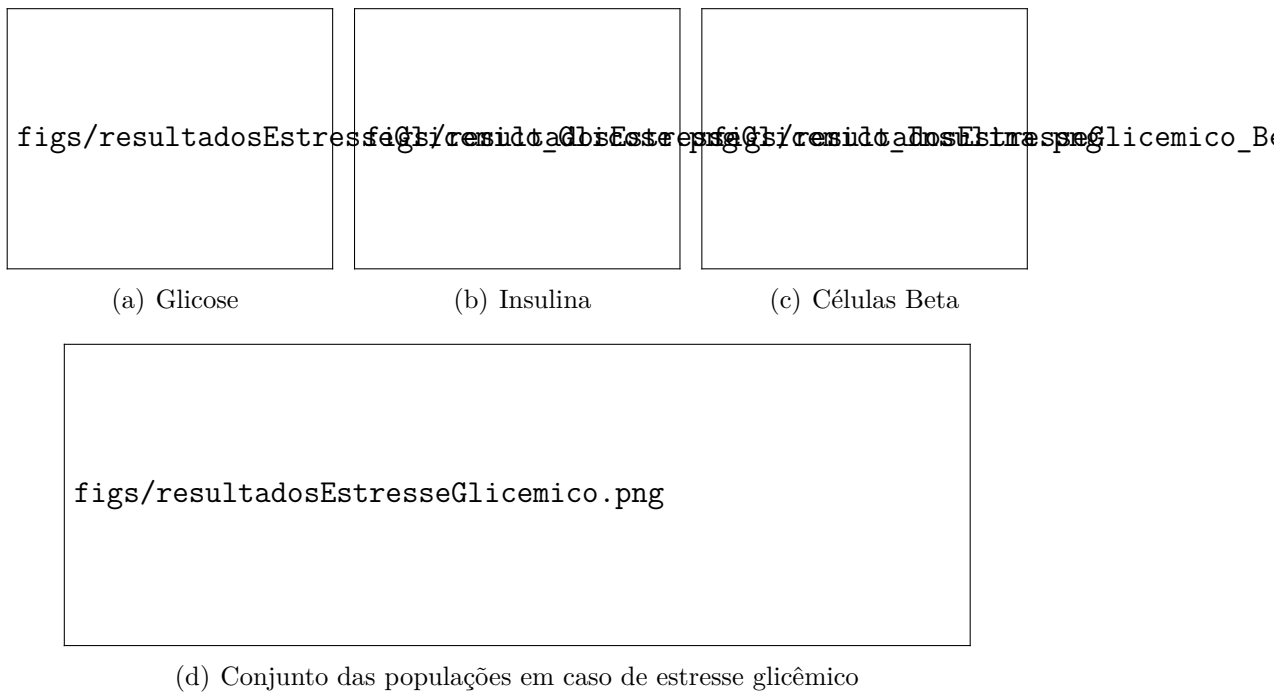


Figura 9 – Evolução das populações G , I , B em caso de estresse glicêmico

Parâmetro	Valor
R_G	5
k_G	0.005
μ_G	0.01125
s_I	0.008
μ_I	0.6
α_B	0.25
μ_B	0.2
σ_I	0.2
σ_B	0.15
k_B	0.95
α_R	0.001
s_E	0.0005
μ_E	0.001

Tabela 3 – Parâmetros utilizados para a simulação do cenário patogênico

atinge o ponto $I = 0$ e ocorre o descontrole glicêmico, ou seja, $G \geq 200$ por um longo período.

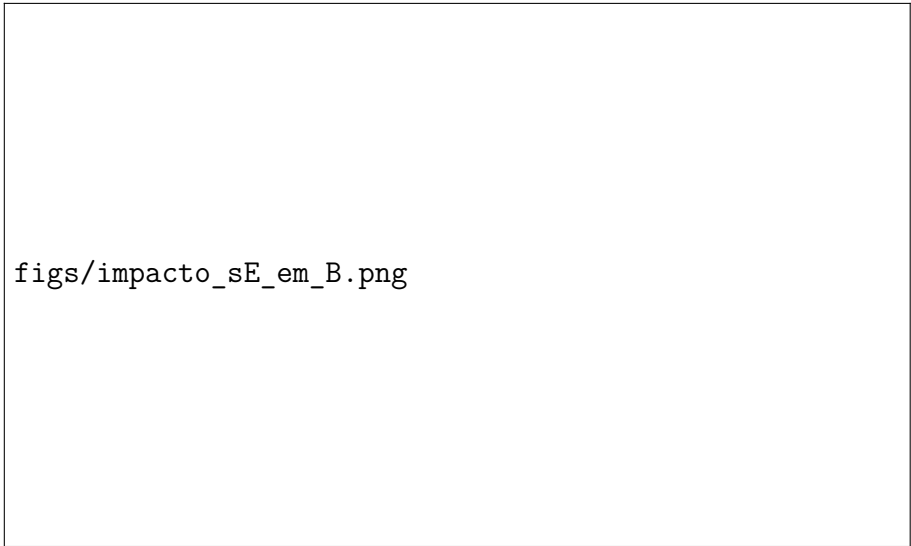
A Figura 11 apresenta o impacto da taxa de ativação de células T efetoras a partir de células T *naive*. Quanto maior a taxa, espera-se que mais rapidamente as células β serão prejudicadas, comprometendo o equilíbrio fisiológico.



Figura 10 – Evolução das populações G , I , β e T_E . Cenário diabético.

Conforme as simulações realizadas, taxas entre 0.00001 e 0.0001 foram capazes de induzir dano na população de células β , mas não foram capazes de matar toda a sua população. De fato, até uma tendência de recuperação foi observada para essa faixa de valores, o que demonstraria uma possível estratégia terapêutica para certos limiares de dano pancreático. Taxas maiores que 0.0005 até 0.005 foram capazes de exaurir toda a população das células produtoras de insulina.

4.2 Comparação com Dados Experimentais



figs/impacto_sE_em_B.png

Figura 11 – Impacto da taxa de ativação s_E no desenvolvimento da T1D

5 Conclusão

Referências

- Ahrén, B. and Pacini, G. (2021). Glucose effectiveness: Lessons from studies on insulin-independent glucose clearance in mice. *Journal of Diabetes Investigation*, 12(5):675–685. Citado na página 27.
- Al Ali, H., Daneshkhah, A., Boutayeb, A., Malunguza, N. J., and Mukandavire, Z. (2022). Exploring dynamical properties of a type 1 diabetes model using sensitivity approaches. *Mathematics and Computers in Simulation*, 201:324–342. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 26.
- Al Ali, H., Daneshkhah, A., Boutayeb, A., and Mukandavire, Z. (2022). Examining type 1 diabetes mathematical models using experimental data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(2):737. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 26.
- Arsanjani, J. J., Fibæk, C. S., and Vaz, E. (2018). Development of a cellular automata model using open source technologies for monitoring urbanisation in the global south: The case of maputo, mozambique. *Habitat International*, 71. Citado na página 20.
- Barabási, A.-L. (2012). *Network Science*. Online, november 2012 edition. Citado na página 19.
- Barardi, C. R. M., Carobrez, S. G., and Pinto, A. R. (2010). Imunologia. Material didático em pdf, Universidade Federal de Santa Catarina. Universidade Aberta do Brasil. Disponível em: <https://uab.ufsc.br/biologia/files/2020/08/Imunologia.pdf>. Citado 3 vezes nas páginas 15, 16 e 26.
- Beran, D., Lazo-Porras, M., Mba, C. M., and Mbanya, J. C. (2021). A global perspective on the issue of access to insulin. Citado na página 12.
- Bergman, R. N., Phillips, L. S., and Cobelli, C. (1981). Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *The Journal of Clinical Investigation*, 68(6):1456–1467. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 26.
- Bertoldi, N. M. (2006). *Cálculo Numérico*. Universidade de São Paulo – Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação. Citado na página 30.
- Bolie, V. W. (1961). Coefficients of normal blood glucose regulation. *Journal of applied physiology*, page 783–788. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 26.

- Burden, R. L., Faires, D. J., and Burden, A. M. (2016). *Análise Numérica*. Cengage Learning, 10 edition. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 30.
- Bürger, R., Gavilán, E., Inzunza, D., Mulet, P., and Villada, L. M. (2020). Exploring a convection–diffusion–reaction model of the propagation of forest fires: Computation of risk maps for heterogeneous environments. *Mathematics*, 8. Citado na página 20.
- Campos, J., Oliveira, R., dos Santos, R., and Rocha, B. (2016). Lattice boltzmann method for parallel simulations of cardiac electrophysiology using gpus. *J. Comput. Appl. Math.*, 295(C):70–82. Citado na página 29.
- Cumming, B. D., McElwain, D. L., and Upton, Z. (2010). A mathematical model of wound healing and subsequent scarring. *Journal of the Royal Society Interface*, 7(42):19–34. Citado na página 29.
- Dasari, N., Jiang, A., Skochdopole, A., Chung, J., Reece, E. M., Vorstenbosch, J., and Winocour, S. (2021). Updates in diabetic wound healing, inflammation, and scarring. *Seminars in Plastic Surgery*, 35(3):153–158. Citado na página 11.
- Diestel, R. (2017). *Graph Theory*. Graduate Texts in Mathematics, Berlin, 5 edition. Citado na página 19.
- Duckworth, W. C., Bennett, R. G., and Hamel, F. G. (1998). Insulin degradation: progress and potential. *Endocrine Reviews*, 19(5):608–624. Citado na página 28.
- Esteves, R. J. Z., Velastegui-Montoya, A., Pujatti, M. A. S., Silvestre, L. J., and Pereira, M. D. A. (2024). Land use and land cover change analysis in brazilian urban centres: an approach using cellular automata and neural networks. *The International Archives of the Photogrammetry, Remote Sensing and Spatial Information Sciences*, XLVIII-3-2024:155–161. Citado na página 20.
- Ewen, M., Joosse, H. J., Beran, D., and Laing, R. (2019). Insulin prices, availability and affordability in 13 low-income and middle-income countries. *BMJ Global Health*, 4. Citado na página 12.
- Fortunato, F., Cappelli, M. G., Vece, M. M., Caputi, G., Delvecchio, M., Prato, R., and Martinelli, D. (2016). Incidence of type 1 diabetes among children and adolescents in italy between 2009 and 2013: The role of a regional childhood diabetes registry. *Journal of Diabetes Research*, 2016. Citado na página 11.
- Geron, A. (2019). *Hands-On Machine Learning with Scikit-Learn, Keras, and TensorFlow: Concepts, Tools, and Techniques to Build Intelligent Systems*. O’Reilly Media, Inc., 2nd edition. Citado na página 19.

- Gregory, G. A., Harding, J. L., et al. (2022). Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 10(10):741–760. Citado na página 11.
- Halliday, D. and Resnick, R. (2016). *Fundamentos de Física: volume 1*. LTC, Rio de Janeiro, 10 edition. Citado na página 19.
- Irie, J., Wu, Y., Kachapati, K., Mittler, R., and Ridgway, W. (2007). Modulating protective and pathogenic cd4+ subsets via cd137 in type 1 diabetes. *Diabetes*, 56:186–196. Citado na página 25.
- Lisbôa, H. R., Graebin, R., Butzke, L., and Rodrigues, C. S. (1998). Incidence of type 1 diabetes mellitus in passo fundo, rs, brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 31. Citado na página 11.
- Magombedze, G., Nduru, P., Bhunu, C. P., and Mushayabasa, S. (2010). Mathematical modelling of immune regulation of type 1 diabetes. *BioSystems*, 102:88–98. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 26.
- Marques, R. L. and Dutra, I. (2002). Redes bayesianas: o que são, para que servem, algoritmos e exemplos de aplicações. *Coppe Sistemas-Universidade Federal do Rio de Janeiro*. Citado na página 19.
- Moghadas, S. M. and Jaber-Douraki, M. (2019). *Mathematical Modelling: a graduate textbook*. Wiley, Hoboken. Citado 3 vezes nas páginas 7, 18 e 22.
- Negrato, C. A., Lauris, J. R. P., Saggioro, I. B., Corradini, M. C. M., Borges, P. R., Crês, M. C., Junior, A. L., Guedes, M. F. S., and Gomes, M. B. (2017). Increasing incidence of type 1 diabetes between 1986 and 2015 in bauru, brazil. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 127. Citado na página 11.
- Norton, L., Shannon, C., Gastaldelli, A., and DeFronzo, R. A. (2022). Insulin: The master regulator of glucose metabolism. *Metabolism*, 129:155142. Citado na página 27.
- Paschou, S. A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G. P., and Kanaka-Gantenbein, C. (2018). On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. Citado na página 17.
- Prabhu, P., Kim, H., Oh, T., Jablin, T. B., Johnson, N. P., Zoufaly, M., Raman, A., Liu, F., Walker, D., Zhang, Y., Ghosh, S., August, D. I., Huang, J., and Beard, S. (2011). A survey of the practice of computational science. In *SC '11: Proceedings of 2011 International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis*, pages 1–12. Citado na página 12.
- Ramadan, E. M., Hussien, A. E., Youssef, A. M., and El-Badia, T. M. A. (2021). Numerical simulation of temperature field in a c/c composite multidisk brake during aircraft

- braking. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 1172:012004. Citado na página 12.
- Santos, R. J. (2016). *Introdução às Equações Diferenciais Ordinárias*. Imprensa Universitária da UFMG, Belo Horizonte, 1 edition. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 22.
- Sayama, H. (2015). *Introduction to the Modeling and Analysis of Complex Systems*. Open SUNY Textbooks - State University of New York, New York, 1 edition. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 19.
- Shahid, R. K., Ahmed, S., Le, D., and Yadav, S. (2021). Diabetes and cancer: Risk, challenges, management and outcomes. Citado na página 11.
- Shtylla, B., Gee, M., Do, A., Shabahang, S., Eldevik, L., and de Pillis, L. (2019). A mathematical model for dc vaccine treatment of type i diabetes. *Frontiers in Physiology*. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 26.
- Sompayrac, L. (2012). *How the Immune System Works*. Wiley-Blackwell, 4 edition. Citado 5 vezes nas páginas 7, 14, 15, 16 e 17.
- Stewart, J. (2013). *Cálculo, Volume 2*. Cengage Learning, São Paulo, 7 edition. Tradução: EZ2 Translate. Título original: *Calculus: Early Transcendentals*. ISBN 978-85-221-1463-4. Citado na página 12.
- Susskind, L. and Friedman, A. (2014). *Quantum Mechanics: the theoretical minimum*. Basic Books, New York, 1 edition. Citado na página 19.
- Topp, B., K, K. P., de Vries, G., Miura, M., and DT, F. (2000). A model of beta-cell mass, insulin, and glucose kinetics: pathways to diabetes. *Journal of Theoretical Biology*, 206:605–619. Citado 2 vezes nas páginas 24 e 26.
- Ushigome, E., Hamaguchi, M., Sudo, K., Kitagawa, N., Kondo, Y., Imai, D., Hattori, T., Matsui, T., Yamazaki, M., Sawa, T., and Fukui, M. (2022). Impact of untreated diabetes and covid-19-related diabetes on severe covid-19. *Heliyon*, 8. Citado na página 11.
- Virtanen, P., Gommers, R., Oliphant, T. E., Haberland, M., Reddy, T., Cournapeau, D., Burovski, E., Peterson, P., Weckesser, W., Bright, J., van der Walt, S. J., Brett, M., Wilson, J., Millman, K. J., Mayorov, N., Nelson, A. R. J., Jones, E., Kern, R., Larson, E., Carey, C. J., Polat, İ., Feng, Y., Moore, E. W., VanderPlas, J., Laxalde, D., Perktold, J., Cimrman, R., Henriksen, I., Quintero, E. A., Harris, C. R., Archibald, A. M., Ribeiro, A. H., Pedregosa, F., van Mulbregt, P., and SciPy 1.0 Contributors (2020). SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python. *Nature Methods*, 17:261–272. Citado na página 30.

- Willner, S., Whittemore, R., and Keene, D. (2020). “life or death”: Experiences of insulin insecurity among adults with type 1 diabetes in the united states. *SSM - Population Health*, 11. Citado na página [12](#).
- Yeşilkaya, E., Cinaz, P., Andıran, N., Bideci, A., Hatun, Sarı, E., Türker, T., Akgül, Saldır, M., Kılıçaslan, H., Açikel, C., and Craig, M. E. (2017). First report on the nationwide incidence and prevalence of type 1 diabetes among children in turkey. *Diabetic Medicine*, 34. Citado na página [11](#).
- Zajec, A., Podkrajšek, K. T., Tesovnik, T., Šket, R., Čugalj Kern, B., Bizjan, B. J., Šmigoc Schweiger, D., Battelino, T., and Kovač, J. (2022). Pathogenesis of type 1 diabetes: Established facts and new insights. Citado na página [17](#).
- Zhang, Y., Bullard, K. M. K., Imperatore, G., Holliday, C. S., and Benoit, S. R. (2022). Proportions and trends of adult hospitalizations with diabetes, united states, 2000–2018. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 187. Citado na página [11](#).
- Zhao, G., Wirth, D., Schmitz, I., and Meyer-Hermann, M. (2017). A mathematical model of the impact of insulin secretion dynamics on selective hepatic insulin resistance. *Nature Communications*, 8. Citado na página [27](#).