

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
FACULDADE DE ENGENHARIA E INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
BACHARELADO EM ENGENHARIA COMPUTACIONAL

Acoplamento de modelos matemáticos de  
equações diferenciais para representar o  
impacto do envelhecimento na resposta  
imunológica

Thaís de Souza Marins

JUIZ DE FORA  
JANEIRO, 2023

# Acoplamento de modelos matemáticos de equações diferenciais para representar o impacto do envelhecimento na resposta imunológica

THAÍS DE SOUZA MARINS

Universidade Federal de Juiz de Fora  
Faculdade de Engenharia e Instituto de Ciências Exatas  
Departamento de Ciência da Computação  
Bacharelado em Engenharia Computacional

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. D.Sc. Bárbara de Melo Quintela

JUIZ DE FORA  
JANEIRO, 2023

# ACOPLAMENTO DE MODELOS MATEMÁTICOS DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS PARA REPRESENTAR O IMPACTO DO ENVELHECIMENTO NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

Thaís de Souza Marins

MONOGRAFIA SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO FACULDADE DE ENGENHARIA E INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA, COMO PARTE INTEGRANTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE BACHAREL EM ENGENHARIA COMPUTACIONAL.

Aprovada por:

Prof<sup>a</sup>. D.Sc. Bárbara de Melo Quintela  
Universidade Federal de Juiz de Fora

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

Prof. D.Sc. Joventino de Oliveira Campos  
Universidade Federal de Juiz de Fora

JUIZ DE FORA  
06 DE JANEIRO, 2023

## Resumo

Imunossenescência é o nome dado às alterações no sistema imunológico provocadas pelo processo de envelhecimento. A resposta inflamatória também se altera e os níveis de cortisol se elevam com os anos. Essas alterações tornam o corpo mais suscetível a desenvolver doenças e pode reduzir a eficácia de vacinas. Portanto, compreender o impacto do envelhecimento ajuda a simular as diversas maneiras que o sistema imune pode ser submetido e assim agir para aumentar a expectativa e a qualidade de vida. Neste trabalho, foi realizado o acoplamento de dois modelos matemáticos de equações diferenciais ordinárias. O primeiro, representa a ativação do sistema imunológico inato, em resposta a bactéria *Staphylococcus aureus*, em dias. O segundo, representa as dinâmicas da glicose no organismo, em minutos. O cortisol afeta variáveis presentes em ambos os modelos (citocinas pró e anti-inflamatórias e absorção de glicose), por isso o acoplamento exigiu a orquestração com conversão das unidades das variáveis compartilhadas entre eles. O cortisol atinge o pico pela manhã e decai ao longo do dia, e para essa simulação o modelo da glicose foi utilizado para representar três refeições diárias. Além disso, o trabalho também utiliza dados experimentais como condição inicial para o cortisol, e junto com a glicose foi possível representar a influência deles na dinâmica do Fator de Necrose Tumoral Alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ ) e na interleucina 10 (IL-10). O modelo proposto é capaz de reproduzir a influência do aumento de concentrações de cortisol na resposta do sistema imunológico, através da regulação das citocinas pró- e anti-inflamatórias.

**Palavras-chave:** Modelagem Matemática, Simulação Computacional, Imunossenescência, Cortisol, Envelhecimento.

# Abstract

Immunosenescence is the name given to the changes in the immune system caused by the aging process. The inflammatory response also changes and cortisol levels rise with age. These changes make the body more susceptible to developing diseases and may reduce the effectiveness of vaccines. Therefore, understanding the impact of aging helps to simulate the various ways that the immune system can be subjected and thus act to increase life expectancy and quality of life. In this work, two ordinary differential equation mathematical models were coupled. The first, represents the activation of the innate immune system in response to *Staphylococcus aureus* bacteria, in days. The second represents the dynamics of glucose in the body, in minutes. Cortisol affects variables present in both models (pro- and anti-inflammatory cytokines and glucose uptake), so the coupling required orchestration with conversion of the units of the variables shared between them. Cortisol peaks in the morning and decays throughout the day, and for this simulation the glucose model was used to represent three daily meals. In addition, the work also uses experimental data as initial condition for cortisol, and together with glucose it was possible to represent their influence on the dynamics of Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF- $\alpha$ ) and interleukin 10 (IL-10). The proposed model is able to reproduce the influence of increased cortisol concentrations on the immune system response, through the regulation of pro- and anti-inflammatory cytokines.

**Keywords:** Mathematical Modeling, Computer Simulation, Immunosenescence, Cortisol, Aging.

## Agradecimentos

Este trabalho vai muito além da contribuição científica. Ele representa toda minha trajetória até aqui, todos os momentos que vivi, as decisões que tomei, os tombos que levei e principalmente, a minha gratidão por todas as pessoas que me ajudaram a levantar.

Por isso, agradeço aos meus pais por todo apoio, incentivo e amor. Minha mãe, Rubiamara, que sempre me encorajou a seguir o que o meu coração manda. Obrigada por ser mãe, melhor amiga e por alegrar meus momentos de estresse com um bom café ao som das suas preferida dos anos 80. Ao meu pai, Márcio, que tem o super-poder de tornar todos os momentos mais leves com seu bom humor e carisma. Obrigada por ser presente, pai.

Ao meu irmão, Mateus, que sempre foi fonte de inspiração e incentivo. Obrigada por ter sido o meu primeiro melhor amigo, e principalmente por se manter nesse cargo por tanto tempo. Obrigada, família, por entenderem minhas ausências e por todo apoio emocional durante essa árdua jornada. Eu amo muito vocês!

Ao meu namorado, Vinícius, que acompanhou toda minha trajetória acadêmica, sempre me apoiando e aconselhando. Obrigada por ser meu companheiro por tanto tempo.

À minha professora e orientadora, Bárbara, agradeço por toda ajuda durante a execução do presente trabalho. Obrigada por me inspirar, por me ajudar em diversos aspectos da vida, por tornar nossas reuniões momentos prazerosos e divertidos, por me proporcionar oportunidades incríveis, e principalmente por acreditar em mim mesmo quando eu não acreditei. **Muito obrigada!**

Ademais, agradeço a todos os meus amigos. Aos que viveram a experiência universitária comigo, estudando, ajudando, comemorando as pequenas conquistas e tornando a experiência universitária muito mais prazerosa. E também aos que não estavam presentes no meu dia-a-dia mas fizeram questão de se fazerem presentes na minha vida. Muito obrigada, jamais me esquecerei de vocês!

Ao Grupo de Educação Tutorial da Engenharia Computacional, muito obrigada

por ter sido uma das melhores experiências acadêmicas que vivi e pela oportunidade de conhecer pessoas tão inspiradoras.

Por último, mas não menos importante, agradeço à Universidade Federal de Juiz de Fora pela oportunidade de receber um ensino gratuito e de qualidade, a todos os professores que compartilharam seus conhecimentos e que tiveram paciência comigo, e meu muito obrigada a todos os servidores que sempre colaboraram para meu bem estar na instituição. À todos os incentivos socioeconômicos da UFJF, que foram essenciais para minha permanência estudantil, e por todas as atividades extracurriculares que tive a oportunidade de participar e que contribuíram para minha formação acadêmica e pessoal. Obrigada!

*Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo.  
Todos nós sabemos alguma coisa. Todos  
nós ignoramos alguma coisa. Por isso  
aprendemos sempre. - Paulo Freire*

# Conteúdo

<b>Lista de Figuras</b>	<b>6</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>7</b>
1.1 Justificativa . . . . .	8
1.2 Objetivos . . . . .	9
1.2.1 Objetivo Geral . . . . .	9
1.2.2 Objetivos Específicos . . . . .	9
1.3 Estrutura do trabalho . . . . .	10
<b>2 Fundamentação Teórica</b>	<b>11</b>
2.1 O Sistema Imune . . . . .	11
2.1.1 Sistema Imunológico Inato . . . . .	12
2.2 Sistema Endócrino . . . . .	17
2.2.1 Metabolismo . . . . .	22
2.3 Imunologia Computacional . . . . .	23
2.4 Trabalhos Correlatos . . . . .	25
<b>3 Métodos</b>	<b>28</b>
3.1 Modelo de Equações Diferenciais Proposto . . . . .	28
3.2 Modelo Células - Citocinas (MCC) . . . . .	29
3.3 Modelo Glicose-Insulina (MGI) . . . . .	32
3.4 Acoplamento dos modelos . . . . .	34
3.5 Implementação Computacional . . . . .	35
<b>4 Resultados e Discussões</b>	<b>40</b>
4.1 Validação do Modelo de Citocinas . . . . .	41
4.2 Influência do Cortisol na Resposta Imune (24h) . . . . .	42
4.3 Influência do Cortisol na Resposta Imune ao longo do tempo . . . . .	45
4.4 Desempenho e Escalabilidade . . . . .	47
<b>5 Considerações Finais</b>	<b>48</b>
<b>6 Trabalhos Futuros</b>	<b>49</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>50</b>



## Lista de Figuras

2.1	Diagrama esquemático do processo de Fagocitose. Adaptado de (SOM-PAYRAC, 2019) . . . . .	14
2.2	Localização das principais glândulas endócrinas do corpo humano (YOUNG, 2022). . . . .	18
2.3	Efeito do cortisol no corpo humano (FARIA, 2009). . . . .	19
3.1	Representação do Modelo Glicose Insulina. Adaptado de (ULUSEKER et al., 2018). . . . .	32
3.2	Acoplamento de modelos. . . . .	35
3.3	Diagrama esquemático da orquestração dos modelos multiescala. A) Simula 1 dia para cada década e executa o calculo da glicose a cada vez; B) Executa o cálculo da glicose apenas uma vez e utiliza os mesmos valores para todos os dias dentro da mesma década para o numero de dias de simulação do sistema imune que for desejado. . . . .	36
4.1	Variação do Cortisol com a idade. Adaptado de Miller et al. (2016). . . . .	40
4.2	Variação do Cortisol em indivíduos de meia-idade e idosos. Representação baseada em (MILLER et al., 2016) . . . . .	41
4.3	Comparação da concentração de citocinas, com e sem influência do Cortisol em um período de 24 horas de simulação. . . . .	42
4.4	Dinâmica do Cortisol sem influência da Glicose . . . . .	42
4.5	Ingestão de Glicose representando 3 refeições principais . . . . .	43
4.6	Cortisol com influência da glicose . . . . .	43
4.7	Variação do Cortisol por décadas . . . . .	44
4.8	Variação do Cortisol no TNF . . . . .	44
4.9	Variação do Cortisol simulado considerando as décadas como 1 semana . . . . .	45
4.10	Variação do $TNF - \alpha$ simulando cada década como 1 semana . . . . .	46
4.11	Variação da concentração da bactéria <i>S. aureus</i> simulando cada década como 1 semana . . . . .	46
4.12	Variação da concentração da bactéria <i>S. aureus</i> simulando cada década como 1 semana . . . . .	47

# 1 Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a parcela da população mundial de idosos, pessoas com 60 anos ou mais, aumentará de 1 bilhão em 2020, para 1,4 bilhão até 2030 e 2,1 bilhões até 2050 (WHO, 2022). O fato é que as pessoas estão vivendo por mais tempo, mas isso não significa que vidas longas são mais saudáveis. Portanto, compreender melhor o processo de envelhecimento e suas consequências se torna uma necessidade, já que espera-se uma longevidade com o máximo de qualidade de vida.

O envelhecimento pode ser definido como um processo natural da redução gradativa da funcionalidade do organismo, o termo Senescência abrange de forma geral todo esse impacto (AGONDI et al., 2012). O corpo humano é extremamente complexo e possui um conjunto de sistemas que atuam juntos para o seu funcionamento adequado. Dentre esses sistemas, um dos mais importantes por ser responsável pela defesa contra invasores é o Sistema Imune (ou Sistema Imunológico). Este é subdividido em Sistema Imunológico Inato e o Adaptativo que atuam como mecanismos na proteção do corpo. O avanço da idade é acompanhado pelo progressivo declínio das funções desse sistema e consequentemente ao aumento da suscetibilidade à doenças crônicas, infecções e redução da resposta vacinal. Esse fenômeno é denominado Imunossenescência e é uma grande preocupação para o futuro da população mundial (BOSCH; PHILLIPS; LORD, 2013).

Durante a Assembleia Geral das Nações Unidas (ONU) de 2020, os anos de 2021 até 2030 foram declarados como a década para o Envelhecimento Saudável. Em busca de melhorar a qualidade de vida dos idosos, a década da ONU está sendo liderada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2020a). Nesse cenário onde compreende-se a importância do tema, muitos estudos estão sendo realizados. Há pesquisas que relacionam a Imunossenescência com as consequências do estresse crônico e aos hormônios do estresse, visto que o aumento dos níveis de cortisol em relação a idade é entendido como um dos principais determinantes para as alterações imunológicas durante o envelhecimento (BAUER, 2008).

A modelagem matemática-computacional é destaque como ferramenta de pesquisa

na área de bioinformática e biologia computacional. Ela proporciona maiores possibilidades para explorar a área de estudo e melhorar a compreensão de sistemas complexos como o sistema imunológico (MARCHUK; ROMANYUKHA, 2010). A partir da interdisciplinaridade entre a medicina, matemática e computação, essa ferramenta permite que mais simulações e experimentos sejam realizados sem a necessidade de estudos *in vitro*, por exemplo. Com ela é possível verificar várias hipóteses, representar os sistemas do corpo humano e fenômenos interessantes como a Imunossenescência que será abordada nesse trabalho (ROMANYUKHA et al., 2018).

Por se tratar de um método tão poderoso, um grande exemplo de seu uso foi durante a pandemia do coronavírus (COVID-19), que foi declarada pela OMS em Março de 2020 devido à rápida disseminação geográfica do vírus (WHO, 2020b). Os recursos de saúde de todo o mundo foram afetados, a corrida em busca de vacinas e formas que pudessem cessar a contaminação se tornou objetivo mundial. Com isso, a modelagem matemática-computacional foi fundamental para o estudo da dinâmica de propagação da doença.

Com a situação pandêmica a preocupação com os idosos aumentou, pois as estatísticas comprovaram que pessoas com a idade mais avançada são as mais suscetíveis à forma grave da doença. Como a Imunossenescência é o fenômeno relacionado à vulnerabilidade do sistema imunológico, ela foi diretamente relacionada aos altos índices de mortes da população idosa por COVID-19 no mundo, reforçando a relevância do assunto e a importância de entender as consequências do processo de envelhecimento. Assim, a proposta deste trabalho de conclusão de curso (TCC) é apresentar o acoplamento de modelos matemáticos que representem o impacto do envelhecimento no sistema imunológico inato, analisando a elevação dos níveis de cortisol com o passar dos anos e considerando a influência da ingestão de glicose nesse processo. A hipótese que a Imunossenescência está relacionada ao hormônio do estresse também será abordada no decorrer do trabalho.

## 1.1 Justificativa

A compreensão do impacto do processo de envelhecimento no Sistema Imunológico humano é de suma importância para que se possa prospectar melhorias da saúde no fu-

turo. Utilizar modelos matemáticos-computacionais como ferramenta nesse processo traz diversas vantagens, como já foi mencionado. Muitos modelos têm sido apresentados para a representação do sistema imune, a modelagem do fenômeno em questão também já foi apresentada de diferentes maneiras, porém a abordagem considerando o hormônio cortisol e a ingestão de glicose ainda não foi considerada. Com isso, a proposta deste trabalho traz possibilidades de aplicações para facilitar a compreensão de várias doenças e mudanças no organismo, como a diabetes *mellitus* (DM), o descontrole hormonal, o estresse crônico e a menopausa por exemplo. Assim, entende-se que com esse TCC haverá grande contribuição científica para a área de pesquisa, facilitando a compreensão de sistemas complexos do corpo humano.

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Objetivo Geral

O objetivo geral do presente trabalho é obter uma implementação computacional de um modelo matemático capaz de representar as dinâmicas da resposta imune inata a uma infecção por bactéria com influência do aumento do cortisol ao longo dos anos, considerando que este também possui picos ao longo do dia seguindo o aumento de glicose após as principais refeições.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

- (a) Realizar a implementação do modelo matemático de resposta imune inata e citocinas e reproduzir os principais resultados obtidos em (TALAEI et al., 2021b);
- (b) Inserir a equação para representar a influência do crescimento dos níveis de cortisol na resposta do sistema imune inato, pela regulação das citocinas pró- e anti-inflamatórias baseado na tese (PRITCHARD-BELL, 2016);
- (c) Realizar acoplamento do modelo matemático proposto de citocinas + cortisol ao modelo matemático de dinâmica da glicose no organismo (ULUSEKER et al., 2018) para representar os picos de glicose após as principais refeições;

- (d) Simular o comportamento da resposta imune a uma mesma infecção por bactéria considerando dados experimentais de cortisol para décadas de 35-45, ... 85-95 anos (MILLER et al., 2016).

## 1.3 Estrutura do trabalho

O presente trabalho está estruturado em 6 Capítulos.

1. Introdução, onde o tema do trabalho é apresentado, bem como a motivação, a justificativa e os objetivos propostos;
2. Fundamentação Teórica, onde a base conceitual relacionada ao tema do trabalho é explorada. Apresenta os elementos importantes do sistema imune inato, do sistema endócrino, da imunologia computacional além de trabalhos correlatos;
3. Métodos, onde a metodologia geral da realização do trabalho é apresentada. A descrição dos modelos matemáticos-computacionais utilizados, das ferramentas e estratégias de implementação feitas;
4. Resultados e Discussões, onde são apresentados os resultados das simulações realizadas e as discussões sobre eles;
5. Considerações Finais, onde o trabalho é sintetizado e as considerações de todo o seu desenvolvimento e resultados obtidos são feitas;
6. Trabalhos Futuros, onde é apresentado sugestões de evolução do presente trabalho.

## 2 Fundamentação Teórica

### 2.1 O Sistema Imune

O corpo humano está constantemente em exposição a vários microorganismos. Muitos deles causam doenças e são denominados patógenos, alguns exemplos são os vírus, fungos e bactérias. Por isso, o ser humano possui um complexo sistema de defesa chamado Sistema Imunológico (Sistema Imune), cujo objetivo é defender o organismo de possíveis patógenos (SOMPAYRAC, 2019).

O estudo sobre esse sistema é chamado Imunologia e é de extrema importância, visto que este é um dos sistemas mais importantes do corpo humano e que há diversas doenças que provocam alterações de seu funcionamento. Nas chamadas “doenças auto-imunes”, o Sistema Imunológico do indivíduo ataca as células saudáveis do próprio organismo, ao invés dos patógenos. Cada doença possui níveis de gravidade diferentes, alguns exemplos a serem citados são a esclerose múltipla, a artrite reumatóide, e a diabetes *mellitus* tipo 1. (JANEWAY, 2014).

Os processos de defesa que compõem esse grande sistema são subdivididos em dois conjuntos, o Sistema Imunológico Inato e o Sistema Imunológico Adaptativo. Todos os animais nascem com o Sistema Inato, que é considerado como a primeira linha de defesa do organismo, ele também é conhecido como Sistema Inespecífico por atacar todos os patógenos da mesma forma. Já o Adaptativo (ou Adquirido), se desenvolve ao longo dos anos à medida que o corpo combate os patógenos. Diferente do Sistema Inato, ele reconhece as características específicas de cada microrganismo e por isso é chamado de Específico (SOMPAYRAC, 2019).

No presente trabalho foi abordado o Sistema Imunológico inato, dessa forma os próximos capítulos apresentarão os elementos desse sistema que foram necessários para a representação no modelo matemático de (TALAEI et al., 2021b) e apresentado na seção 3.2. Na seção 2.2 será apresentado o Sistema Endócrino, detalhando os componentes importantes para a compreensão do modelo matemático proposto neste TCC.

### 2.1.1 Sistema Imunológico Inato

Como mencionado, o objetivo do sistema imunológico é proteger o organismo contra doenças. Esse processo de defesa é chamado de resposta imune e possui dois tipos, a resposta inata e a adaptativa (SOMPAYRAC, 2019). As duas são importantes para garantir uma boa resposta imunológica, mas visando o desenvolvimento do trabalho, o foco deste capítulo será detalhar o Sistema Inato.

Esse sistema também é conhecido como natural ou nativo e possui uma resposta rápida às invasões de agentes estranhos, como bactérias, vírus e demais patógenos, isso porque é a primeira linha de defesa do organismo. Diferente da resposta adaptativa, a Inata existe desde o nascimento do indivíduo, sem necessidade de exposição prévia com invasores para evoluir. É conhecida como inespecífica por tratar os patógenos da mesma forma, e difere também por não possuir memória imunológica para futuras invasões do mesmo agente (SOMPAYRAC, 2019).

Esse sistema é ativado rapidamente em resposta a uma ameaça. Ele visa proteger o organismo de forma imediata até que o sistema adaptativo possa ser ativado, já que é mais lento. O Sistema Imune Inato é formado por mecanismos que trabalham em conjunto para a proteção do corpo (ABBAS et al., 2015). Podem ser separados em:

#### 1. Barreiras físicas e químicas:

O corpo humano possui várias barreiras naturais que colaboram para impedir a entrada de invasores, tais como a pele, os pelos, os cílios, as lágrimas, o suco gástrico, o muco, a saliva, o suor, entre outros. Elas são de extrema importância para o combate dos patógenos, mas quando não são suficientes outros componentes passam a atuar para conter o invasor.

#### 2. Células imune inatas:

Várias células especializadas compõem o sistema em questão. Elas reconhecem e atacam os patógenos realizando a fagocitose, por isso os neutrófilos e os macrófagos são classificados como fagócitos. O processo de fagocitose será detalhada a seguir, na seção 2.1.1.

#### 3. Sistema Complemento:

Um conjunto de diferentes proteínas e demais fluidos corporais que juntas destroem os invasores para defender o organismo. Também sinalizam que o ataque está acontecendo para outros elementos do sistema imunológico.

A imunologia está em constante evolução. Por se tratar do estudo de um sistema tão complexo como o Imunológico, muitas questões ainda não possuem respostas. Por tempos os imunologistas focaram no Sistema Imune Adaptativo, por acreditarem que era mais interessante, mas foi justamente estudando sobre esse Sistema que compreendeu-se como o papel da resposta rápida do Sistema Inato é importante tanto por agir imediatamente, quanto para sinalizar e ativar o Sistema Adaptativo (SOMPAYRAC, 2019).

Por ser um assunto complexo e com muitos detalhes, o objetivo deste capítulo é mostrar o funcionamento de forma mais generalizada, focando nos elementos principais usados para o acoplamento dos modelos matemáticos que serão apresentados no Capítulo 3.

### **Leucócitos e Macrófagos**

Os leucócitos, popularmente conhecidos como glóbulos brancos, são células produzidas pela medula óssea que atuam na defesa do organismo. Elas circulam pelo corpo por estarem presentes no sangue, sua principal característica é a capacidade de migrar dos vasos sanguíneos para o tecido quando é sinalizado que há uma ameaça que precisa ser combatida (ABBAS et al., 2015). O nome dado a esse processo de migração é *diapedese*.

Há diferentes tipos de leucócitos e cada um possui sua função no sistema imune. Os neutrófilos são responsáveis pela defesa contra infecções bacterianas, os linfócitos produzem anticorpos, os eosinófilos atuam contra parasitas, os basófilos possibilitam a dilatação dos vasos sanguíneos e os monócitos são responsáveis por realizar a fagocitose de invasores e será o foco desta seção (ABBAS et al., 2015).

Os monócitos são leucócitos que ao sair da medula óssea entram na corrente sanguínea e percorrem o corpo. Quando necessário são atraídos para o tecido e ao migrarem se transformam em Macrófagos. Analisando a etimologia do termo Macrófago temos do grego a junção de "*Makros*", que significa "grande", "longo" e o



termo "*Phago*" que significa "comer", "ingerir"(NUNES, 2018). Partindo do nome dado a essa importante célula do Sistema Imune Inato, compreende-se que os Macrófagos possuem como principal função "comer", sendo classificados como fagócitos por realizar o processo chamado de *fagocitose*.

O processo de fagocitar corresponde a forma que o patógeno é tratado pelo macrófago, o primeiro passo ao encontrar o invasor é envolvê-lo em uma bolsa chamada *fagossomo* e levar para o interior da célula, como se estivesse engolido o invasor. Dentro do Macrófago essa bolsa se funde com o *lisossomo* que consiste em outra vesícula contendo enzimas e substâncias químicas capazes de destruir o patógeno. Essas enzimas são limitadas dentro de vesículas por serem muito agressivos, caso fossem liberadas fora da bolsa poderiam matar o próprio Macrófago (SOMPAYRAC, 2019). O processo de fagocitose pode ser compreendido melhor na figura 2.1.

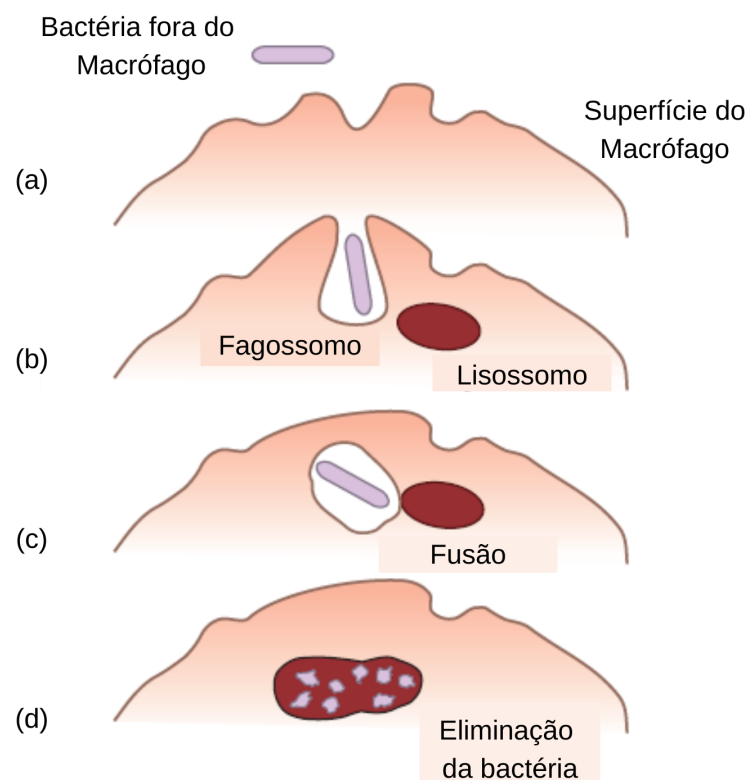


Figura 2.1: Diagrama esquemático do processo de Fagocitose. Adaptado de (SOMPAYRAC, 2019)

É por esse processo que os Macrófagos atuam para defender o corpo contra invasores. Além dessa defesa eles também são importantes para o processo de cicatrização e

coletam o que o corpo não precisa mais, como é o caso das células mortas. Os Neutrófilos também são classificados como fagócitos, mas diferente dos Macrófagos, eles possuem vida curta. São consideradas uma das células mais importantes do sistema imune, por constituírem a maior população de leucócitos presentes no sangue e por atuar na defesa primária das reações inflamatórias. A morte programada dessa célula consiste em um processo chamado *apoptose* e é necessária para garantir que não haja danos aos tecidos saudáveis (ABBAS et al., 2015).

É interessante ressaltar que os Macrófagos podem estar em três estados: hiperativados, ativados ou em repouso. Os macrófagos hiperativados estão em estado de prontidão, eles crescem e aumentam a taxa de fagocitose, nesse estado que eles produzem e liberam o TNF. Quando estão ativados, significa que estão preparados para defender o organismo de agentes invasores, seria como um estado de alerta de que algo está errado. Com os Macrófagos em repouso acontece o contrário, eles não estão preparados para combater patógenos, estão espalhados pelo corpo garantindo a manutenção dos tecidos e realizando demais atividades de coletores, mas estão prontos para se tornarem ativos e passarem a atuar na defesa contra as ameaças (SOMPAYRAC, 2019).

Para reconhecer os invasores, os Macrófagos utilizam seus receptores de reconhecimento de padrões (PRRs). Alguns desses receptores identificam os padrões moleculares associados a patógenos, chamados de PAMPs. Um grande exemplo é a molécula LPS, chamada também de lipopolissacarídeo que é identificada na parede celular de algumas bactérias do tipo Gram-negativas. Durante a resposta imune há a liberação de citocinas e quimiocinas pelos macrófagos e neutrófilos. Elas atuam como sinalizadores de que há uma invasão e é preciso recrutar mais células para ajudar a combater. São muito importantes para a comunicação e proteção do corpo e serão detalhadas na seção seguinte (SOMPAYRAC, 2019).

### **Resposta inflamatória e Citocinas**

A resposta inflamatória consiste em uma estratégia natural do corpo para combater patógenos. Ao acontecer uma invasão as células do sistema imune inato serão ati-

vadas produzindo e secretando proteínas denominadas citocinas. Elas atuam como sinalizadores que convocando mais células para migrarem para o tecido para agir na defesa do organismo e são importantes por regulas as células do sistema imune (MONTE, 2010). As citocinas podem ser classificadas como quimiocinas, interleucinas (IL), linfocinas, inteferons (IFN) e fator de necrose tumoral (TNF). Além dessa classificação há as citocinas pró-inflamatórias, que promovem a inflamação, e as anti-inflamatórias que reduzem a inflamação. Para o desenvolvimento do trabalho foram considerados o Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ) e as interleucinas IL-6, IL-8 e IL-10 (ABBAS et al., 2015).

– **TNF- $\alpha$**

O Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória produzida por células do sistema imunológico como macrófagos ativados estimulados pelos PAMPs, por exemplo. O TNF colabora na ativação de mais células do sistema imune, é capaz de destruir células infectada por vírus e até células tumorais (SOMPAYRAC, 2019).

– **IL-6**

A Interleucina-6 atua como mediadora no processo da resposta inflamatória aguda. Em geral ela é considerada como pró-inflamatória, mas também pode gerar efeitos anti-inflamatórios. Isso vai depender da situação do organismo e da quantidade de produção da citocina.

– **IL-8**

A Interleucina-8 também é classificada como quimioatrativa, ou sejam, ajuda a atrair mais células do sistema imune para a inflamação. a IL-8 é uma citocina pró-inflamatória e pode ser produzida por células tumorais, colaborando para o aumento de tumores.

– **IL-10**

A Interleucina-10 é classificada como anti-inflamatória. Ela Colabora para cessar a inflamação local suprimindo as atividades das células principais do sistema imune e assim inibindo a produção de citocinas inflamatórias como o

TNF.

Como já foi mencionado algumas vezes nesse trabalho, é de conhecimento geral que o Sistema Imunológico é complexo e extremamente detalhado. Os termos apresentados até agora já permitem uma melhor compreensão do primeiro modelo matemático usado, detalhado na seção 4.1. Um dos objetivos deste TCC é reproduzir os resultados obtidos pelos artigos de referência, portanto é interessante compreender um pouco melhor sobre os diferentes tipos de patógenos que podem atacar o corpo humano. O presente trabalho representa a resposta contra a bactéria *Staphylococcus aureus* conforme abordado em (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014) e (TALAEI et al., 2021b).

Essa bactéria é do tipo gram-positiva e pode gerar diferentes tipos de infecções, podendo ser desde infecções mais simples como furúnculos ou mais graves como a pneumonia e a sepse. A *S. aureus* se destaca em infecções hospitalares, sendo de tratamento complicado por se tornar resistente a certos medicamentos (CHMEL; PERSON; TECSON-TUMANG, 1982). Por isso, uma das estratégias escolhidas para entender melhor como esse invasor atua no corpo humano é com o uso de uma modelagem matemática-computacional que represente a infecção e consequentemente o comportamento do sistema imunológico.

## 2.2 Sistema Endócrino

O estudo sobre o Sistema Endócrino é chamado de endocrinologia. Nesta seção será apresentada de forma breve a estrutura desse sistema que é composto por diferentes tipos de glândulas e órgãos que liberam hormônios no corpo (ARAGÃO, 2021).

O corpo humano possui dois tipos de glândulas: exócrina e endócrina. Exemplos de glândulas endócrinas são a tireoide, hipófise, as glândulas sexuais, o pâncreas e as glândulas adrenais (Figura 2.2). Elas produzem os hormônios que atuam de diferentes formas no organismo e nesse trabalho destaca-se o hormônio Cortisol, também conhecido como hormônio do estresse (FARIA, 2009).

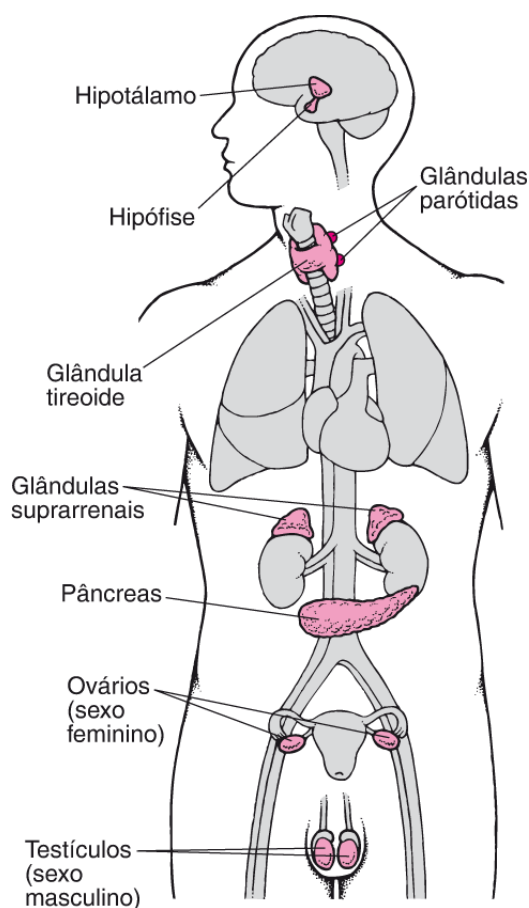


Figura 2.2: Localização das principais glândulas endócrinas do corpo humano (YOUNG, 2022).

### Cortisol

O Cortisol é um hormônio produzido pelas glândulas supra-renais (adrenais) que se encontram acima dos rins. Os hormônios produzidos no córtex dessas glândulas são chamados de corticóides e o Cortisol é um corticóide que regula a glicose, por isso é classificado como *glicocorticóide*, tendo efeito oposto ao da Insulina (FARIA, 2009). Além disso, inibe as respostas inflamatórias (Figura 2.3). Por essas funções já se compreende a importância desse hormônio para o corpo humano, visto que ele atua justamente garantindo energia necessária para as células (ENDOCRINOLOGY, 2022).

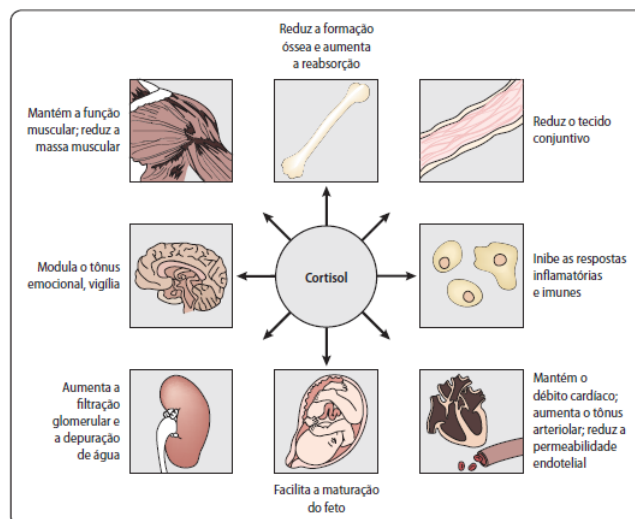


Figura 2.3: Efeito do cortisol no corpo humano (FARIA, 2009).

No entanto, o Cortisol também é conhecido como hormônio do estresse, justamente por ter como principal função, preparar o corpo para uma ação de alerta ou alarme. Diferente do que se pensa inicialmente, o estresse é um conceito mais amplo do que as frustrações do cotidiano e pode ser benéfico. Pode-se considerar que o estresse consiste em qualquer situação ameaçadora para a sobrevivência. O agente estressor pode ser classificado como agudo ou crônico, se diferenciam quanto ao tempo de duração, o agudo dura por pouco tempo enquanto o crônico permanece por muitos dias (TANNO; MARCONDES, 2002). Os estressores podem ser separados em:

- **Químicos**

Que envolvem o contato de substâncias químicas como venenos, álcool, medicamentos, entre outros.

- **Físicos**

Os físicos são relacionados a condições que atingem o corpo fisicamente, como exemplo pode-se citar a realização de esportes radicais, falta de sono, alterações climáticas repentinas (frio e calor).

- **Psicológicos** Estressores psicológicos são relacionados a atividades que ocasionam mudanças comportamentais, como quando se participa de uma entrevista de emprego, ao apresentar um trabalho de conclusão de curso para a banca

avaliadora, quando há discussão de relacionamento e até preocupações financeiras.

- **Sociais** Já os estressores sociais, ocorrem no ambiente social que a pessoa convive, incluindo preconceitos, pobreza, problemas relacionados ao ambiente de trabalho, entre outros.

Como já foi mencionado, o processo de estresse é natural e benéfico para o corpo humano quando está em fase aguda, mas quando é classificado como crônico gera efeitos negativos para a saúde mental e física. Doenças cardíacas, mentais, digestivas, cardíacas, entre várias outras podem acontecer pelo alto nível de cortisol no corpo, assim como a redução da resposta imune (FARIA, 2009). A abordagem do presente trabalho parte deste ponto, pois sabe-se pela literatura que a idade está relacionada ao estresse e que em idosos a concentração de glicocorticóides como o Cortisol aumentam (MILLER et al., 2016).

Têm-se o conhecimento sobre a Imunossenescência e como o sistema imunológico dos idosos são mais fragilizados quando comparado ao de jovens. Portanto, compreender melhor essa relação entre o hormônio do estresse e o sistema imunológico ao longo dos anos serviu de motivação para o desenvolvimento do trabalho.

O sistema Endócrino também é um sistema bem complexo e além das glândulas e hormônios, é preciso apresentar os demais elementos que foram usados para representar o sistema matematicamente e nas simulações *in silico*.

### Glucagon

O Glucagon atua no aumento dos níveis de açúcar no sangue, pois estimula o fígado a realizar a conversão de glicogênio para glicose, podendo gerar hiperglicemia no indivíduo. Também conhecido como hormônio da "inanição", ele é produzido pelo pâncreas e liberado quando o nível de glicemia no sangue está baixo, buscando manter o corpo em homeostase atuando de forma oposta a insulina (DEAN; VUGUIN; CHARRON, 2019).

### Insulina

A Insulina, assim como o Glucagon, também é um hormônio produzido pelo pâncreas cujo objetivo é regular os níveis de açúcar no sangue, mas atuam de forma diferente. Enquanto o Glucagon estimula o aumento desse nível, a Insulina é responsável por diminuí-lo. Ela estimula células musculares e o fígado a realizar o processo de conversão da glicose para glicogênio, além de permitir que as células absorvam a glicose do sangue de forma mais rápida. Esse hormônio é de extrema importância para o organismo, pessoas diagnosticadas com diabetes possuem problemas com o funcionamento ou a produção da Insulina, para isso precisam realizar esse processo de equilíbrio injetando ou ingerindo a insulina, para evitar níveis anormais de glicemia no sangue (ARAGÃO, 2021).

### **Glicose**

Os termos “glicose” e “glicemia” já apareceram algumas vezes neste trabalho, mas o que de fato consistem esses termos e como eles se relacionam? Bem, de forma simples entende-se que a glicemia é o nome dado a concentração de glicose no sangue e glicose é um tipo de açúcar definido como principal fonte de energia para o corpo (FONSECA; VALENTE, 2006). O transporte da glicose pelo corpo depende de proteínas transportadoras (GLUTs) e ela podem ser separadas por regiões do corpo, como glicose estomacal, intestinal, plasmática, glicose no fígado, no tecido muscular e adiposo, a glicose intersticial e a ingestão de glicose geral (MACHADO, 1998). Cada alimento possui uma quantidade de glicose, uma medida chamada índice glicêmico (IG) analisa o impacto da ingestão desses alimentos quanto ao aumento das concentrações de glicemia no sangue. Os alimentos são classificados com baixo índice glicêmico, como a aveia e com alto índice glicêmico como o doce de leite por exemplo. Pessoas portadoras de diabetes precisam realizar dietas baseadas nesses índices para manterem o equilíbrio do organismo evitando problemas de hipo e hiperglicemia (NOAL; DENARDIN, 2015).

### **GLUT4**

Como já mencionado, o transporte da glicose é realizada pelas proteínas transportadoras. Os tecidos adiposos, a musculatura esquelética e cardíaca contém a GLUT4.



Essa proteína é ativada em resposta à Insulina e tem como principal função intensificar a captação de glicose pelas células (MACHADO, 1998).

### **Grelina, Leptina e Incretina**

A Grelina e a Leptina são hormônios que, assim como a Insulina, são fundamentais para a homeostase energética do organismo. A Grelina está relacionada ao outro hormônio importantíssimo, chamado hormônio do crescimento (GH) e é conhecida como “hormônio da fome”. Majoritariamente produzida pelo estômago, os níveis de Grelina aumentam para estimular a ingestão de alimentos e consequentemente aumentar a glicemia no sangue (KORBONITS, 2004). Já a Leptina atua regulação de quantidade de gordura do corpo e na sensação de saciedade, pois ela limita o apetite (JANE, 2001). A Incretina é um hormônio liberado em resposta ao aumento de glicemia no sangue pela ingestão de alimentos. Tem várias funções no organismo, mas destaca-se o estímulo de produção de Insulina colaborando na regulação do metabolismo (NAUCK; MEIER, 2018).

Com a apresentação mais detalhada sobre os principais elementos do sistema endócrino, entende-se que a maior parte dos alimentos ingeridos no corpo se transformam em energia e que o corpo está sempre visando manter os níveis de gordura e glicemia equilibrados pelo bem estar do indivíduo. Sendo assim, para finalizar o entendimento dos sistemas abordados nesse trabalho será apresentado um termo muito utilizado no cotidiano e de importância vital para os seres humanos, o metabolismo.

#### **2.2.1 Metabolismo**

Comentários sobre metabolismo rápido e lento são comuns quando o assunto é relacionado a condicionamento físico, mas o que de fato é o metabolismo e qual é a sua função? O chamado metabolismo celular é o conjunto de reações químicas que acontecem no meio celular, visando manter a vitalidade do corpo atuando na produção de energia. Ele pode ser classificado em metabolismo anabólico, quando a célula possui energia suficiente e o catabólico onde o corpo precisa de energia e envolve a quebra de moléculas para realizar a liberação. O corpo precisa de energia para desempenhar suas funções biológicas

e esse conjunto de reações químicas que caracterizam o metabolismo são reguladas por enzimas e hormônios como os citados nesse trabalho. Outros vários fatores influenciam no metabolismo como a idade, a genética, os níveis de estresse, a alimentação, as atividades físicas, entre outros. Por ter tantas influências diferentes, há pessoas que queimam mais calorias do que outras que acumulam mais gorduras, assim surgiram as classificações de metabolismo rápido e lento. Analisando o metabolismo com o conceito do trabalho é possível fazer discussões interessantes sobre o impacto do estresse e no metabolismo com a idade. Isso será detalhado no capítulo de resultados (FERNANDES, 2021).

## 2.3 Imunologia Computacional

Como já foi apresentado, o sistema imunológico humano é bastante complexo e por isso o estudo sobre o seu funcionamento segue em constante avanço. Com o aumento do desempenho computacional e o avanço na área de tecnologia, criou-se um ambiente multidisciplinar que revolucionou a forma de estudo do sistema imunológico. Essa combinação de ferramentas é extremamente poderosa e melhorou a compreensão do funcionamento dos mecanismos da resposta imune e da comunicação entre os elementos que compõem esse sistema. Sendo isso possível a partir da integração de grandes conjuntos de dados, formalismo matemático, redes multiescalas, entre outras estratégias de estudo (BASSAGANYA-RIERA, 2016). A imunologia computacional, portanto, objetiva utilizar de elementos computacionais e matemáticos para representar o funcionamento do sistema imune, permitindo a realização de simulações em diversos cenários.

A modelagem computacional integra essas grandes áreas de estudo e pode ser realizada de diferentes formas. Com o rápido avanço tecnológico, houve o progresso de ferramentas e técnicas computacionais (como o uso de inteligências artificiais, o aprendizado de máquina e *BigData*) entre as áreas da Medicina, Biologia, Computação, Engenharia e Estatística (WODARZ, 2007). Dessa forma, os modelos computacionais podem ser classificados em tipos específicos, como, por exemplo, os baseados em equações diferenciais ordinárias (EDOs), equações diferenciais parciais (EDPs), equações estocásticas, entre outros tipos de equações matemáticas. Um outro tipo de modelagem bastante utilizado para a representação de interações entre elementos são os modelos baseados em

agentes (ABMs). Estes modelos são usados, geralmente, para representar e simular fenômenos de alta complexidade e multiescala. Assim como a tecnologia está em constante avanço, as técnicas e ferramentas usadas para a modelagem computacional também estão (BASSAGANYA-RIERA, 2016).

Nessa seção serão apresentados trabalhos importantes na área da Imunologia Computacional que abordam diferentes técnicas de modelagem. Durante o início dos anos 1950, Alan Hodgkin e Andrew Huxley escreveram o modelo Hodgkin-Huxley, que permitiu descobertas sobre o funcionamento dos mecanismos iônicos envolvidos na excitação e inibição da membrana das células nervosas (HODKIN, 1952). O trabalho foi tão relevante que Hodgki, Huxley e John Eccles (neurofisiologista renomado que também era da equipe) foram laureados com o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 1963 (THE NOBEL PRIZE, 1963). O modelo fenomenológico postulado nesse estudo, consiste em um conjunto de Equações Diferenciais Ordinárias não-lineares que descrevem de forma quantitativa a propagação do potencial de ação ao longo do axônio gigante da lula. Os axônios são responsáveis por conduzir os impulsos elétricos até as demais células, o mais comprido da lula é chamado de axônio gigante e consiste em uma das maiores células animais já conhecidas, por isso se torna ideal para experimentos (ROQUE, 2021). O trabalho relaciona conceitos clássicos da Física e da Fisiologia, apresentando uma análise da membrana e dos canais iônicos como circuitos elétricos (HODKIN, 1952). Por ser um estudo tão renomado, ele é utilizado como referência em muitas pesquisas de neurociência até nos dias atuais.

Outro notável trabalho mais recente foi proposto por (PAPPALARDO; PENNISI; MOTTA, 2010), que apresentaram um modelo baseado em agentes (ABM). Os autores construíram uma modelagem computacional denominada *Universal Immune System Simulator* (UISS) capaz de simular a dinâmica do sistema imunológico. Esse modelo foi utilizado para vários estudos de doenças incluindo sobre a evolução da Esclerose Múltipla (EM), uma doença progressiva que acontece pela desregulação do sistema imune (PAPPALARDO et al., 2020).

A tese de (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014) é um exemplo de acoplamento de diferentes modelos matemáticos. O trabalho aborda a interação do sistema

imunológico com a presença da bactéria *S. aureus* no pulmão. O modelo de Equações Diferenciais Parciais (EDPs) representa a inflamação no tecido e o modelo de Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) representa a resposta sistêmica do organismo. Este estudo se destaca pela contribuição na área da Imunologia Computacional ao apresentar possibilidades diferentes de representação da resposta imune a doenças infecciosas, utilizando modelagem matemática-computacional. Dessa forma, o trabalho pode ser usado como ferramenta de auxílio para imunologistas. Esse modelo foi atualizado para incluir também a dinâmica de citocinas e é um dos modelos utilizados no presente trabalho (TALAEI et al., 2021b).

Os estudos apresentados nessa seção mostram a importância da Imunologia Computacional e citam aplicações utilizando técnicas distintas de modelagem. Além desses trabalhos, vale ressaltar demais pesquisas que abordam questões atuais de biologia e contribuem para o estado da arte do tema.

O trabalho de (AMITAI et al., 2017) apresenta um modelo de dinâmica populacional para compreender como as células do sistema imunológico funcionam nos centros germinativos. Trabalhos que se destacam na abordagem do uso de modelos multiescalas são: (LEHNERT; FIGGE, 2017) que modela o processo de ligação anticorpo-antígeno comparando modelos de EDOs e ABM, (QUINTELA et al., 2018) que utiliza um modelo baseado por idade para estudar a dinâmica do vírus da Hepatite C, (ZITZMANN; KADERALI, 2018) que também aborda o estudo da dinâmica viral com o uso de modelo baseado na idade e (CARRUTHERS et al., 2018) que apresenta um modelo estocástico para prever o risco de infecção laboratorial. Além das pesquisas apresentadas, destaca-se o trabalho de (THAKRE et al., 2018), que visa compreender melhor a dinâmica da infecção por malária, o de (MARCHUK; ROMANYUKHA, 2010) que apresenta um modelo matemático e a função homeostática do sistema imune, e por fim, o estudo de estratégias de cura do HIV por (HERNANDEZ-VARGAS, 2017) .

## 2.4 Trabalhos Correlatos

Na seção 2.3 foi apresentado o conceito de Imunologia Computacional e diferentes trabalhos da área. O objetivo foi apresentar estudos que submetessem o sistema imuno-

lógico a vários cenários utilizando estratégias diferentes de modelagem, visando elucidar fenômenos biológicos. Na presente seção, serão destacados as principais referências para a realização do acoplamento matemático proposto por esse TCC.

Antes de apresentar os estudos que inspiraram a realização do presente trabalho, vale ressaltar que o uso de modelos matemáticos-computacionais vão além de pesquisas na grande área da Biologia, eles também são explorados na Ecologia de Populações, investigando os comportamentos entre as complexas populações de organismos (WODARZ, 2007). Dessa forma fica mais evidente o quão relevante é essa ferramenta. Para esse TCC destaca-se o entendimento de como funciona o Sistema Imunológico Humano, apresentado na seção 2.1, e sua interação ao longo dos anos com o Sistema Endócrino, apresentado na seção 2.2.

O Modelo Células-Citocinas do presente trabalho tem como principal referência o estudo de (TALAEI et al., 2021b). Como foi apresentado, muitos tipos de modelos matemáticos já foram desenvolvidos para representar sistemas do corpo humano, como o sistema imunológico. Grandes exemplos são os trabalhos de (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014) e de (BRADY et al., 2016), que serviram de referência para (TALAEI et al., 2021b) cujo objetivo foi criar um modelo mais abrangente relacionando os níveis de citocina em resposta a bactéria *S. aureus*. Esse modelo surgiu a partir do acoplamento dos modelos propostos por (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014) e (BRADY et al., 2016) e utiliza Equações Diferenciais Parciais (EDPs) para modelagem celular e Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) para a modelagem das citocinas, as simulações realizadas nesse trabalho apresentam novas interpretações da resposta imune às infecções de patógenos. O método do desenvolvimento do trabalho foi validar o modelo utilizando dados de dois experimentos, o primeiro mensurou as concentrações de citocinas no sangue ao ser induzidas por PAMPs de *S. aureus*, enquanto o segundo experimento mediu as citocinas de células endoteliais humanas removidas e induzidas por uma dose baixa da bactéria. Os resultados das simulações realizadas, comparadas com os dados experimentais, mostram que com a multiplicação das bactérias há também o aumento das concentrações de citocinas resultando em um mesmo nível de crescimento bacteriano e de resposta imune. Também foram realizadas análises de sensibilidades que validaram os estudos *in silico*.

No presente trabalho de conclusão de curso, a equação do hormônio Cortisol foi incluída no Modelo Células-Citocinas com base na tese de (PRITCHARD-BELL, 2016) que aborda o problema de Hiperglicemia de Estresse (HE). Essa doença é caracterizada pelos altos níveis de glicemia oriunda da desregulação metabólica. Com o intuito de compreender a dinâmica do metabolismo e prever fatores biológicos da hiperglicemia e do estresse, um modelo matemático foi proposto. O modelo de Equações Diferenciais Ordinárias representa os principais mediadores metabólicos da resposta inflamatória agindo sobre os efeitos mediados pela insulina e realizando as oscilações nos níveis de glicemia. Dessa forma o estudo modela as alterações no metabolismo ocasionadas pelas citocinas e hormônios após a infusão de LPS. O trabalho utilizou dados de experimentos *in vivo* para calibrar o modelo matemático. Essa modelagem pode ser utilizada em sistemas para estimar o estado metabólico de pacientes, possibilitando o fornecimento de tratamentos mais especializados com o controle da insulina e da glicose.

O Modelo Glicose Insulina é o segundo modelo do presente trabalho, ele foi baseado no estudo de (ULUSEKER et al., 2018) que propõe um modelo de circuito fechado multinível de homeostase da glicose. Na seção 2.2 desse trabalho foi possível compreender a importância do sistema endócrino para o corpo humano. Nesse estudo, o modelo em malha fechada apresentado é composto por Equações Diferenciais Ordinárias que descrevem a dinâmica da glicose, dos hormônios reguladores e representam, em minutos, as relações entre eles no contexto metabólico. As simulações foram feitas para o cenário onde há regulação normal da glicose (NGR) e para o caso da diabetes *mellitus* tipo (DM2). A estratégia de modelagem escolhida fundiu dois níveis fisiológicos diferentes, o órgão e o celular. Segundo os autores, o modelo representou perfeitamente os mecanismos moleculares, permitindo avaliar o comportamento dos adipócitos e demonstrar a utilidade desse tipo de modelo para a modelagem da homeostase da glicose.

## 3 Métodos

### 3.1 Modelo de Equações Diferenciais Proposto

As equações que contém derivadas são chamadas de equações diferenciais e quando são utilizadas para descrever fenômenos físicos passam a ser chamadas de modelos matemáticos (BOYCE; DIPRIMA, 2011).

O modelo matemático final proposto por este trabalho, possui 24 equações diferenciais ordinárias que foram obtidas a partir do acoplamento de modelos já existentes. Para melhorar a compreensão do trabalho eles foram separados em duas partes, o Modelo Células-Citocinas (MCC) e o Modelo Glicose-Insulina (MGI). O primeiro foi apresentado por (TALAEI et al., 2021a) e faz a representação dos principais elementos do sistema imune inato. Possui equações representando os Macrófagos Ativados ( $M_A$ ), Macrófagos em Repouso ( $M_R$ ), as interleucinais pró- e anti-inflamatórias ( $IL - 6$ ,  $IL - 8$ ,  $IL - 10$ ), o Fator de Necrose Tumoral ( $TNF - \alpha$ ) além da representação da Bactéria *S. aureus*( $A$ ).

Já o Modelo Glicose-Insulina foi proposto por (ULUSEKER et al., 2018). Consiste em um modelo maior, composto por 16 equações que descrevem o funcionamento da glicose e dos principais hormônios que interagem para a homeostase dela no organismo: Glicose Estomacal ( $S$ ), Glicose Intestinal ( $L$ ), Glicose no Sangue ( $G$ ), a concentração de Insulina ( $I$ ), de Incretina ( $W$ ), de Glucagon( $E$ ), a Glicose hepática ( $C$ ), Glicose no tecido muscular ( $M$ ), no tecido adiposo ( $A$ ), a concentração de Leptina ( $Y$ ), de Grelina( $Q$ ), a ingestão de Glicose ( $H$ ), a Insulina Intersticial ( $II$ ), a Glicose Intersticial ( $IG$ ) e dos transportadores ( $G4m$  e  $GLUT4$ ). Esse modelo projeta as interações em regiões diferentes do corpo como o intestino, músculo, fígado e tecido adiposo. A principal equação de interesse desse modelo para o TCC é a que representa a ingestão de Glicose ( $H$ ) pois ela que permite obter a variação de glicose ao longo do dia.

O acoplamento proposto nesse TCC foi baseado no trabalho de (PRITCHARD-BELL, 2016) e será detalhada na seção 3.4. Foram incluídos alguns elementos importantes que realizam a comunicação entre os modelos, como a equação do hormônio Cortisol

(*COR*) no Modelo Células-Citocinas, que totalizou o modelo com 8 equações. O modelos completo e os detalhes do acoplamento são apresentados a seguir.

## 3.2 Modelo Células - Citocinas (MCC)

Como já foi introduzido, o Modelo Células-Citocinas proposto por (TALAEI et al., 2021b) visa prever os níveis de citocinas na resposta a bactéria *S. aureus* propondo uma compreensão mais completa sobre o a resposta imune do organismo e dessa forma colaborando com estudos na área. Neste modelo como na literatura constam sete variáveis, e para o desenvolvimento do presente trabalho foi incluído o cortisol como oitava variável.

- Bactéria *S. aureus*:  $A(t)$ ;
- Macrófagos Ativados:  $M_A(t)$ ;
- Macrófagos em Repouso:  $M_R(t)$ ;
- Interleucina-6 (pró-inflamatória):  $IL - 6(t)$ ;
- Interleucina-8 (pró-inflamatória):  $IL - 8(t)$ ;
- Interleucina-10 (anti-inflamatório):  $IL10 - (t)$ .
- Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  :  $TNF - \alpha$ ;
- Hormônio Cortisol:  $COR(t)$ .

Para a regulação das citocinas são utilizadas as funções sigmoidais abaixo, sendo  $H_Y^U(X)$  para regulações pra cima e  $H_Y^D(X)$  para regulações pra baixo. Essas equações são incluídas em todas EDOs de citocinas do modelos, visando representar a relação entre elas. O  $X$  representa a regulação da citocina  $Y$  acendente  $U$  ou decrescente  $D$ .

$$H_Y^U(X) = \frac{X^h}{\eta_{YX}^h + X^h} \quad ou \quad H_Y^D(X) = \frac{\eta_{YX}^h}{\eta_{YX}^h + X^h}$$



O modelo prevê a concentração ( $pg/mm^3$ ) do patógeno ( $A$ ) ao longo do tempo. A equação 1 modela a taxa de crescimento e declínio da bactéria, representando o primeiro termo como crescimento logístico,  $k_A$  representando a capacidade de transporte da bactéria. A taxa de declínio é representada no segundo termo pelo coeficiente  $\mu_A$  que representa o declínio natural da bactéria e descreve a fagocitose da interação da bactéria e do macrófago ativado  $M_A$ .

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

A equação 2 representa a resposta dos Macrófagos Ativados  $M_A(t)$  em relação à bactéria. O primeiro termo representa a ativação dos macrófagos considerando a influência das citocinas  $IL - 10$  e  $TNF - \alpha$ , com as taxas  $\gamma_{MA}$  e  $k_{MTNF}$ , Já o segundo termo representa a taxa de decaimento de  $M_A$ .

$$\frac{dM_A}{dt} = (\gamma_{MA} + k_{MTNF} \cdot H_M^U(TNF) \cdot H_M^D(IL10)) \cdot M_R \cdot A - \mu_{MA} \cdot M_A \quad (2)$$

A equação 3 representa os Macrófagos em repouso. O primeiro termo representa a ativação de macrófagos na taxa de ativação ( $\gamma_{MA}$ ) em resposta a bactéria considerando a taxa  $k_{MTNF}$  com influência do  $TNF - \alpha$  e da  $IL - 10$ . O segundo termo representa a ativação do macrófago na taxa MA. O segundo termo representa a taxa de influxo constante do  $M_R$ .

$$\begin{aligned} \frac{dM_R}{dt} = & - (\gamma_{MA} + k_{MTNF} \cdot H_M^U(TNF) \cdot H_M^D(IL10)) \cdot M_R \cdot A \\ & + \mu_{MR} \cdot M_R \left(1 - \frac{M_R}{M_{R\_MAX}}\right) \end{aligned} \quad (3)$$

A equação 4 representa a Interleucina 6  $IL6(t)$ . O primeiro termo relaciona regulações positivas e negativas com o  $TNF - \alpha$  e a  $IL - 10$ , respectivamente. Essas alterações afetam a produção de  $IL - 6$  com a taxa  $k_{IL6TNF}$ . O segundo termo representa o decaimento natural da citocina com a taxa  $K_{IL6}$ .

$$\begin{aligned} \frac{dIL6}{dt} = & (k_{IL6M} + k_{IL6TNF} \cdot H_{IL6}^U(TNF)) \cdot H_{IL6}^D(IL6) \cdot H_{IL6}^D(IL10) \cdot M_A \\ & - k_{IL6} \cdot (IL6 - q_{IL6}) \end{aligned} \quad (4)$$

A equação 5 representa a ativação da interleucina 8  $IL8(t)$ . O primeiro termo relaciona regulações positivas e negativas com o  $TNF - \alpha$  na taxa  $k_{IL8TNF}$  e a  $IL - 10$  em uma taxa  $K_{IL8M}$ , respectivamente estimulando o crescimento da  $IL - 8$  na taxa proporcional aos macrófagos ativados. O segundo termo representa o decaimento natural da  $IL - 8$ .

$$\begin{aligned} \frac{dIL8}{dt} = & (k_{IL8M} + k_{IL8TNF} \cdot H_{IL8}^U(TNF)) H_{IL8}^D(IL10) \cdot M_A \\ & - k_{IL8} \cdot (IL8 - q_{IL8}) \end{aligned} \quad (5)$$

A equação 6 representa a interleucina 10. O primeiro termo descreve a regulação positiva devido a  $IL - 6$  com uma taxa  $K_{IL10IL6}$  e a concentração média de macrófagos ativados pela taxa  $K_{IL10M}$ . O segundo termo descreve a taxa de decaimento natural da  $IL - 10$ .

$$\frac{dIL10}{dt} = (k_{IL10M} + k_{IL10IL6} \cdot H_{IL10}^U(IL6)) \cdot M_A - k_{IL10} \cdot (IL10 - q_{IL10}) \quad (6)$$

A equação 7 representa o Fator de necrose tumoral- $\alpha$ . O primeiro termo representa as interações de regulação negativa que as citocinas  $IL - 6$  e  $IL - 10$  possuem com crescimento de  $TNF - \alpha$  com a taxa  $K_{TNFM}$ . O segundo termo representa a interação do  $COR$  com o  $TNF - \alpha$ . O terceiro termo descreve o decaimento natural do  $TNF - \alpha$ .

$$\begin{aligned} \frac{dTNF}{dt} = & k_{TNF} \cdot H_{TNF}^D(IL6) \cdot H_{TNF}^D(IL10) \cdot M_A - k_{lt} \cdot COR \cdot \left(1 - \frac{COR}{COR + kmct}\right) \\ & - k_{TNF} \cdot (TNF - q_{TNF}) \end{aligned} \quad (7)$$

A equação 8 é a última do Modelo Células-Citocinas e representa o hormônio Cortisol  $COR$ . Baseada na tese (PRITCHARD-BELL, 2016), a equação possui dois termos. O primeiro relaciona o crescimento do hormônio com relação ao  $TNF - \alpha$  e a glucose ( $gluc$ ). O segundo termo representa o decaimento do Cortisol a uma taxa  $kcd$ .

$$\frac{dCOR}{dt} = k_{tc} \cdot \left(\frac{TNF}{TNF + km_{tc}}\right) \cdot (C_{max} - COR) \cdot gluc - k_{cd} \cdot COR \quad (8)$$

### 3.3 Modelo Glicose-Insulina (MGI)

O Modelo Glicose-Insulina foi extraído do trabalho (ULUSEKER et al., 2018). Foram selecionadas 16 equações diferenciais propostas pelos autores para realizar o acoplamento nesse TCC. Nessa seção o objetivo é apresentar a equação que tornou possível o acoplamento dos modelos, mais detalhes podem ser encontrados na referência.

Como já foi apresentado, esse trabalho representa a glicose em diferentes lugares no organismo, além dos hormônios (Figura 3.1).

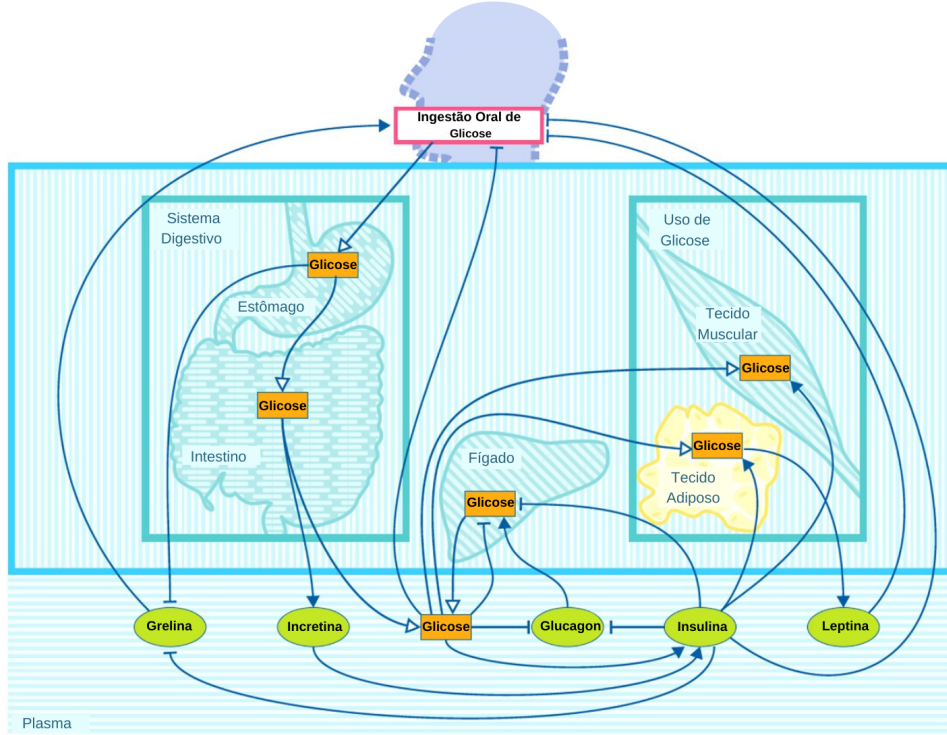


Figura 3.1: Representação do Modelo Glicose Insulina. Adaptado de (ULUSEKER et al., 2018).

A equação 9 descreve a dinâmica da glicose no estômago ( $S(t)$ ).

$$\frac{dS(t)}{dt} = b_9 \cdot H(t) - b_8 \cdot S(t) \quad (9)$$

A equação 10 descreve a dinâmica da glicose intestinal ( $L(t)$ ).

$$\frac{dL(t)}{dt} = b_8 \cdot S(t) - b_{10} \cdot L(t) \quad (10)$$

A equação 11 descreve a dinâmica da glicose no sangue ( $G(t)$ ).

$$\frac{dG(t)}{dt} = f \frac{b_{10} \cdot L(t)}{v} + f \frac{b_5 \cdot C(t)}{v} - b_1 \cdot G(t) - b_3 \cdot I(t) \cdot G(t) \quad (11)$$

A equação 12 descreve a concentração de insulina no organismo ( $I(t)$ ).

$$\frac{dI(t)}{dt} = b_4 \cdot G(t) + cW(t) \cdot G(t) - b_2 \cdot I(t) \quad (12)$$

A equação 13 descreve a concentração de incretina ( $W(t)$ ).

$$\frac{dW(t)}{dt} = b_6 \cdot L(t) - b_7 \cdot W(t) + s \quad (13)$$

A equação 14 descreve a concentração de glucagon ( $E(t)$ ).

$$\frac{dE(t)}{dt} = c_0 + \frac{c_1}{c_2 + I(t) \cdot e} \cdot (G_e - G(t)) \cdot u \cdot (G_e - G(t)) - c_3 \cdot E(t) \quad (14)$$

Sendo a Função Degrau (ou de Heaviside) representada por:

$$u(G_e - G(t)) = \begin{cases} 1, G_e - G(t) \geq 0 \\ 0, G_e - G(t) < 0 \end{cases}$$

A equação 15 descreve a dinâmica da glicose hepática ( $C(t)$ ).

$$\frac{dC(t)}{dt} = b_{23} - b_{25} \cdot I(t) \cdot e - b_{22} \cdot G(t) + b_{21} \cdot E(t) - b_5 \cdot C(t) \quad (15)$$

A equação 16 descreve a dinâmica da glicose no tecido muscular ( $M(t)$ ).

$$\frac{dM(t)}{dt} = 0.1 \cdot \frac{v}{f} \cdot b_3 \cdot G(t) \cdot I(t)e - b_{27} \cdot M(t) \quad (16)$$

A equação 17 descreve a dinâmica da glicose no tecido adiposo ( $A(t)$ ).

$$\frac{dA(t)}{dt} = k_8 \cdot GLUT4m(t) \cdot \frac{Gt_A(t)}{KmG4 + Gt_A(t)} + GLUT1 \cdot \frac{Gt_A(t)}{KmG1 + Gt_A(t)} - k_{gluc} \cdot A(t) \quad (17)$$

A equação 18 descreve a concentração de leptina ( $Y(t)$ ).

$$\frac{dY(t)}{dt} = b_{13} \cdot A(t) \cdot Fat - b_{14} \cdot Y(t) \quad (18)$$

A equação 19 descreve a concentração de grelina ( $Q(t)$ ).

$$\frac{dQ(t)}{dt} = b_{12} \cdot \exp^{-IS(t)} \cdot \exp^{-mI(t)} - b_{11} \cdot Q(t) \quad (19)$$

A equação 20 é uma das mais importantes do Modelo Glicose-Insulina, ela é utilizada para orquestrar os modelos e tornar o acoplamento possível. Essa EDO descreve a dinâmica da ingestão da glicose ( $H(t)$ ).

$$\frac{dH(t)}{dt} = \frac{b_{17} \cdot Q(t)}{b_{18} \cdot Y(t) + 1} \cdot \exp^{-rI(t)} - b_{19} \cdot G(t) \cdot H(t) - b_9 \cdot H(t) - kc2g \cdot COR \quad (20)$$

A equação 21 descreve a concentração de insulina intersticial ( $INS_A(t)$ ).

$$\frac{dINS_A(t)}{dt} = -p_{2U} \cdot INS_A(t) + p_{2U} \cdot (I(t) - I_b) \quad (21)$$

A equação 22 descreve a dinâmica da glicose intersticial ( $Gt_A(t)$ ).

$$\frac{dGt_A(t)}{dt} = -q_1 \cdot Gt_A(t) + q_2 \cdot (G(t) - G_b) \quad (22)$$

A equação 23 representa o transportador de glicose4 dentro do citosol do adipócito ( $GLUT4m(t)$ ).

$$\frac{dmGLUT4m(t)}{dt} = k_{7a} \cdot GLUT4(t) \cdot AS160\_T642P(t) - k_{7b} \cdot GLUT4m(t) \quad (23)$$

A equação 24 representa o transportador de glicose 4 na membrana celular ( $GLUT4(t)$ ).

$$\frac{dmGLUT4(t)}{dt} = -k_{7a} \cdot GLUT4(t) \cdot AS1600\_T642P(t) + k_{7b} \cdot GLUT4m(t) \quad (24)$$

### 3.4 Acoplamento dos modelos

Para realizar o acoplamento dos modelos apresentados foi preciso uma orquestração bastante cuidadosa, visto que cada modelo representa sistemas complexos em diferentes

escalas temporais. A Figura 3.4 apresenta as variáveis envolvidas no acoplamento. O Modelo Células-Citocinas (MCC), descrito na seção 3.2, é apresentado em dias e o Modelo Glicose Insulina (MGI), descritos na seção 3.3, em minutos. A interação entre os modelos apresenta como o Cortisol ( $COR$ ) afeta o  $TNF - \alpha$  e é afetado por ele e pela Glicose, apresentada como  $EGP$  na Figura. Esta relação é apresentada matematicamente nas Equações (7), (8) e (20).

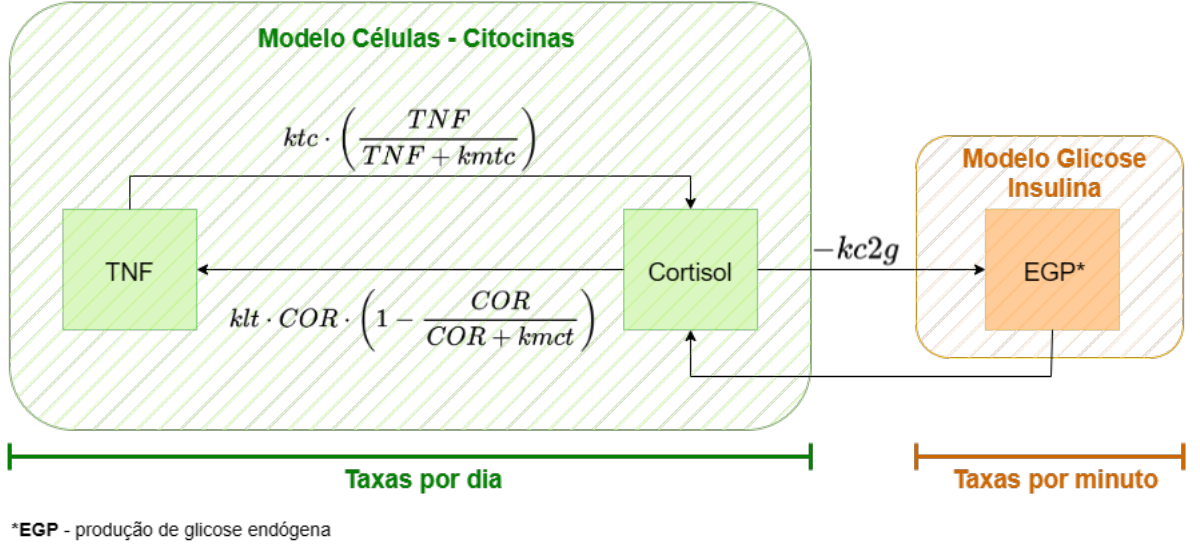


Figura 3.2: Acoplamento de modelos.

A orquestração foi realizada com conversão das variáveis compartilhadas entre os modelos, e as concentrações foram simuladas durante 24 horas após a introdução da bactéria *S. aureus*. O Modelo Glicose Insulina foi simulado por 12h para representar 3 refeições principais enquanto o Modelo Células-Citocinas foi simulado por 24h.

### 3.5 Implementação Computacional

O acoplamento realizado culminou em um modelo de 24 Equações Diferenciais Ordinárias. Para realizar a implementação computacional desse modelo e simular os cenários desejados foi utilizada a linguagem Python na versão 3.10.7. Essa linguagem de programação foi escolhida por ser de alto nível e possuir várias vantagens como: sintaxe simples; robustez; fácil portabilidade (permitindo seu uso em diversos sistemas operacio-

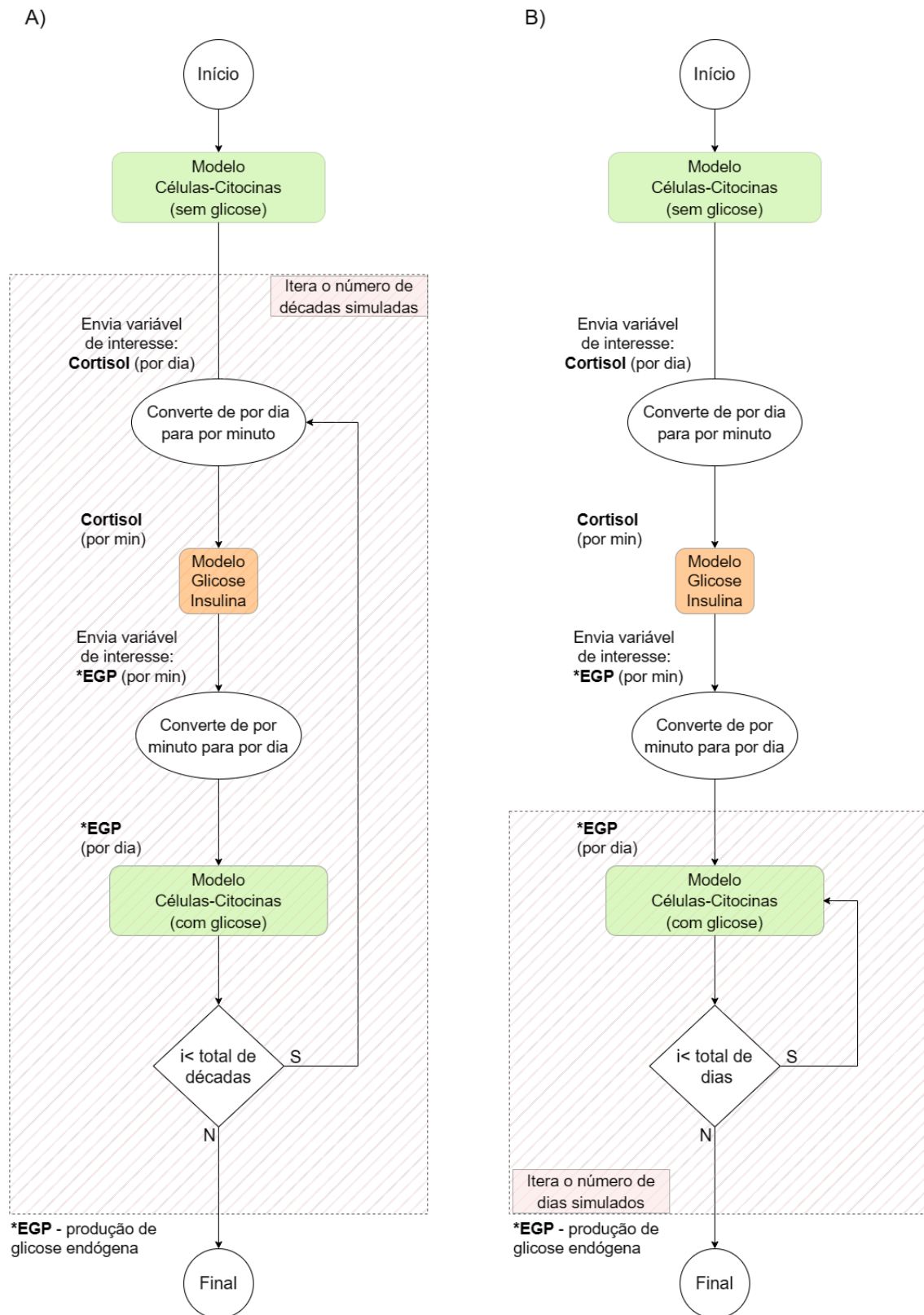


Figura 3.3: Diagrama esquemático da orquestração dos modelos multiescala. A) Simula 1 dia para cada década e executa o cálculo da glicose a cada vez; B) Executa o cálculo da glicose apenas uma vez e utiliza os mesmos valores para todos os dias dentro da mesma década para o número de dias de simulação do sistema imune que for desejado.

nais) e principalmente por possuir uma gama de bibliotecas pré-instaladas extremamente poderosas que foram utilizadas nos *scripts* desse TCC.

A Figura 3.3 apresenta o diagrama da orquestração do acoplamento de modelos para dois tipos de simulação que foram implementados. Foi realizado a criação de um programa principal para intermediar o processo de conversão das variáveis de interesse e de comunicação entre os modelos. Um arquivo Python foi criado para implementar o Modelo Células-Citocinas e outro para implementar o Modelo Glicose Insulina, todos com suas respectivas equações e parâmetros necessários. Com o intuito de organizar a implementação, foi criado um arquivo auxiliar para o processamento dos resultados obtidos e para gerar os gráficos. A Figura 3.3.A) apresenta os passos para simular as dinâmicas de cortisol afetando o sistema imune por 1 dia para cada década. Nesse caso, o modelo de glicose é atualizado a cada iteração e o valor inicial do cortisol é buscado em um arquivo e varia também a cada década. Já a Figura 3.3.B) apresenta os passos para simular as dinâmicas de cortisol afetando o sistema imune por 1 semana. Nesse caso, o modelo de glicose é executado apenas uma vez e o modelo de Células-Citocinas considera que os valores de glicose se repetem para cada dia de simulação do sistema imune. Para simular o efeito de varias décadas nesse caso é necessário outro laço. O código-fonte está disponibilizado em repositório público do *GitHub*<sup>1</sup>.

Para resolver o sistema de Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) foram utilizadas funções do módulo `scipy.integrate` que utilizam vários métodos de integração numérica. Nesse trabalho foi escolhido o uso do método de *Runge-Kutta* proposto no século XIX pelos matemáticos germânicos Carl David Runge e Martin Wilhelm Kutta, consiste em um método iterativo que utiliza aproximações sucessivas para calcular a solução do problema proposto. O método clássico de *Runge-Kutta* possui alguns defeitos, isso estimulou o desenvolvimento de métodos de *Runge-Kutta adaptativos* no que se destaca o utilizado por esse trabalho, o *Runge-Kutta Fehlberg* (RKF) de quinta ordem. Ele foi desenvolvido por Erwin Fehlberg nos anos de 1960 e a ordem atribuída a esse método representa a precisão da solução, visto que ela aumenta à medida que o número de iterações cresce (BOYCE; DIPRIMA, 2011).

---

<sup>1</sup><https://github.com/thaistudandoo/TCC-ThaisMarins.git>



Compreendida a forma de solução do sistema de EDOs e o método escolhido, serão exploradas a seguir as funções utilizadas para solução no *script*. Para o Método Glicose Insulina foi usada a função `odeint` do módulo `scipy.integrate`. Essa função é utilizada para estimar a solução de EDOs a partir de um conjunto de condições iniciais e utiliza vários métodos de integração numérica, inclusive o *Runge-Kutta Fehlberg* de quinta ordem.

Listagem 3.1: Assinatura da função `odeint`

```
scipy.integrate.odeint(func, y0, t, args=(), Dfun=None,
    col_deriv=0, full_output=0, ml=None, mu=None, rtol=None,
    atol=None, tcrit=None, h0=0.0, hmax=0.0, hmin=0.0, ixpr
    =0, mxstep=0, mxhnil=0, mxordn=12, mxords=5, printmessg
    =0, tfirst=False)
```

Apesar de possuir muitos parâmetros, serão destacados os utilizados no *script*, visto que os demais são mais específicos e utilizados para controlar a precisão e o comportamento do método escolhido. O retorno dessa função é um *array* com a solução da equação para cada valor de "t".

Os parâmetros principais da função `odeint` são:

- **func:** Função que define o sistema de EDOs.
- **y0:** Vetor de condições iniciais das variáveis dependentes.
- **t:** Vetor com os valores do tempo que a solução deve ser calculada.
- **args:** Argumentos adicionais para a função `func`.

Para solucionar o conjunto de equações do Método Células-Citocinas foi usada a função `solve_ivp` que também pertence ao módulo `scipy.integrate`. Ambas funções usadas para solucionar os modelos utilizaram o mesmo método de integração, o *Runge-Kutta Fehlberg* de quinta ordem. A diferença é que a `odeint` é uma função de integração por etapas, ou seja, resolve a EDO dividindo o intervalo de integração em etapas e integrando passo a passo enquanto `solve_ivp` é uma função de integração por valor inicial que busca encontrar a solução da EDO no intervalo todo de uma só vez. A `solve_ivp`

também se destaca por ser uma função mais nova e avançada, sendo capaz de resolver além de Equações Diferenciais Parciais de primeira ordem como a `odeint` se limita, ela também possui suporte para solução de Equações Diferenciais Parciais de qualquer ordem incluindo tipos diferentes de problemas.

Listagem 3.2: Assinatura da função `solve_ivp`

```
scipy.integrate.solve_ivp (fun , t_span , y0 , method='RK45' , _  
    t_eval=None , _dense_output=False , _events=None , _vectorized=  
    False , _args=None , **options )
```

Replicando a apresentação feita para a `odeint` serão explicitados os parâmetros mais relevantes da função e que foram utilizados para implementação deste trabalho. São eles:

- ***fun***: Função que define o sistema de EDOs;
- ***t\_span***: Intervalo de tempo que a solução deve ser calculada;
- ***y0***: Vetor de condições iniciais;
- ***args***: Argumentos adicionais para a função *func*;
- ***t\_eval***: Vetor com valores que a solução deve ser avaliada.

Com o uso dessas duas funções foi possível de todas as equações que compõem o modelo proposto por esse trabalho, permitindo a realização das simulações. Além dessas funções, foram usadas bibliotecas conhecidas da linguagem Python. As bibliotecas `numpy` e `math` tornaram possível a manipulação matemática das EDOs, a biblioteca `pandas` e a biblioteca `csv` auxiliaram na manipulação dos dados experimentais e das soluções das equações, por fim, a biblioteca `matplotlib` permitiu gerar os gráficos para análise dos resultados das simulações. O capítulo 4 apresentará os resultados obtidos nesse trabalho, bem como a explicação de quais simulações foram realizadas e levantar discussões relevantes sobre o que se esperava e o que foi alcançado.

## 4 Resultados e Discussões

Miller et al. (2016) apresentam dados compilados a partir de 15 estudos de campo, totalizando 104.623 amostras de cortisol salivar de quase 18000 indivíduos variando o sexo e a idade. Esse trabalho oferece valores de referência essenciais do Cortisol salivar e descobriu que os níveis matinais chegam a ser dez vezes maiores do que os noturnos. Esse estudo colaborou com a compreensão do funcionamento do Cortisol e de seu impacto ao longo do dia, resultando em uma importante ferramenta para diferentes estudos, como o presente trabalho.

Uma das análises dos dados realizada compreendeu a dinâmica da variação do Cortisol pela idade, como apresentado na figura 4.1. Nela é possível observar que os níveis de Cortisol são muito baixo em bebês, fazendo com que o aumento dos níveis do hormônio aconteça de forma lenta. Durante a adolescência os níveis sobem e após esse período os níveis só voltam a subir por volta dos 45 anos de idade.

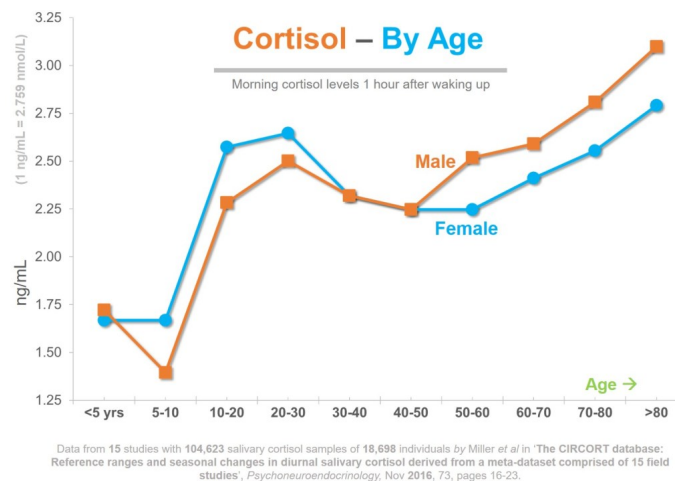


Figura 4.1: Variação do Cortisol com a idade. Adaptado de Miller et al. (2016).

Com essa análise foi possível explorar o resultado do estudo sobre a influência de diversos fatores. Variando o sexo, por exemplo, se torna perceptível a mudança de comportamento dos níveis do hormônio para homens e mulheres ao longo do tempo. Outro ponto destaque é o rápido avanço dos níveis em indivíduos idosos. Esse dado

trouxe questionamentos presentes da literatura que relacionam a alteração do Cortisol com o envelhecimento do sistema imune, questionamento que motivou a execução do presente trabalho. A figura 4.2 apresenta a mesma variação dos níveis de Cortisol, mas nesse caso focada nos indivíduos adultos, de meia-idade e idosos. Para a realização de todas as simulações desse TCC foram considerados os valores de cortisol a partir da década de 40-50 anos.

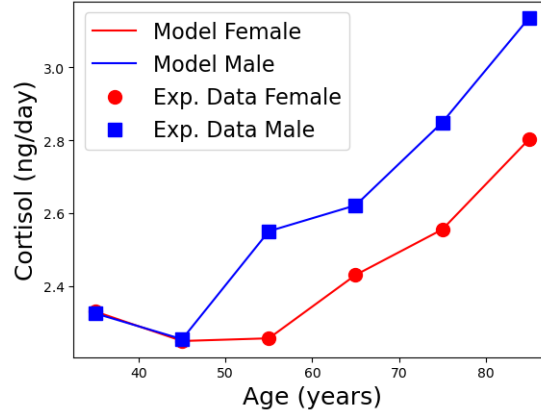


Figura 4.2: Variação do Cortisol em indivíduos de meia-idade e idosos. Representação baseada em (MILLER et al., 2016)

## 4.1 Validação do Modelo de Citocinas

Para validar a implementação do modelo de células-citocinas, primeiramente este foi implementado conforme descrito no trabalho de (TALAEI et al., 2021b) e os resultados foram reproduzidos no presente trabalho para poder ser analisado em demais cenários. Sendo assim a Figura 4.3.A) apresenta o comportamento das citocinas  $TNF - \alpha$ ,  $IL - 6$ ,  $IL - 8$  e  $IL - 10$  considerando a introdução da bactéria em 24 horas sem a influência de cortisol conforme apresentado na referencia. Já a Figura 4.3.B) apresenta as citocinas após acoplamento dos modelos considerando a influência do Cortisol.

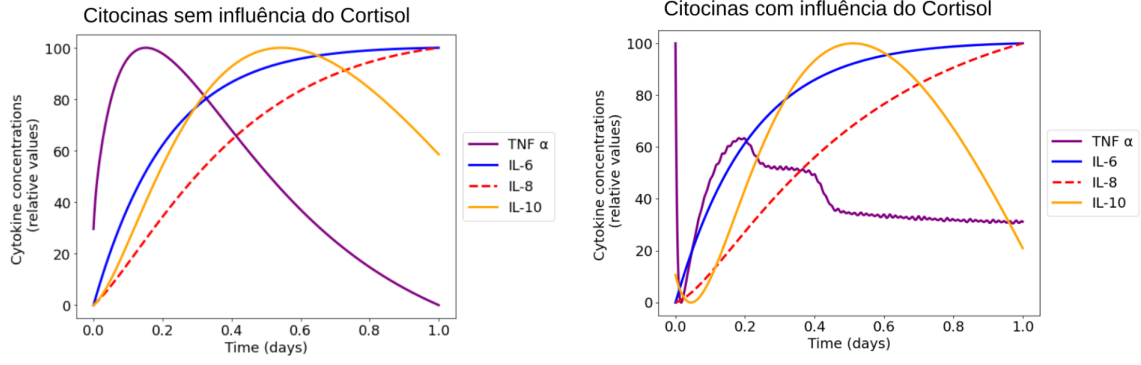


Figura 4.3: Comparação da concentração de citocinas, com e sem influência do Cortisol em um período de 24 horas de simulação.

Realizando a comparação entre os dois cenários simulados, duas citocinas são mais alteradas como era esperado. O  $TNF - \alpha$  e a  $IL - 10$  atingem seu pico de concentração durante o período das primeiras 24 horas em ambos os casos, mas quando há influência do Cortisol o pico do  $TNF - \alpha$  ocorre no início da simulação e o comportamento da  $IL - 10$  também é afetado. As demais citocinas presentes no modelo,  $IL - 6$  e  $IL - 8$ , diferenciam por continuarem a crescer para além do período de um dia.

## 4.2 Influência do Cortisol na Resposta Imune (24h)

Considerando a simulação do modelo Células-citocinas, adicionando o cortisol ainda sem a influencia do modelo da glicose, vemos que a equação representa o fato que o cortisol atinge o pico no início da manhã e decai ao longo do dia (Figura 4.4).

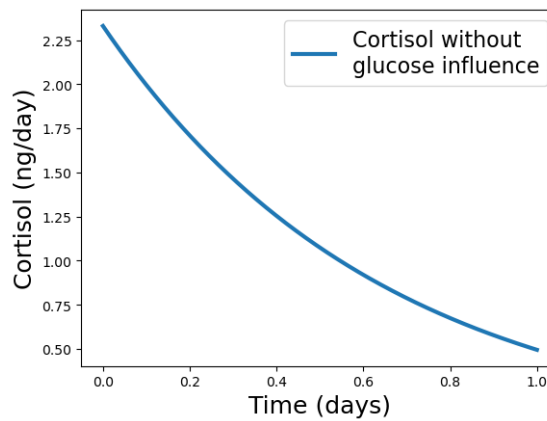


Figura 4.4: Dinâmica do Cortisol sem influência da Glicose

O Modelo Glicose-Insulina foi simulado por 12 horas para obter os três picos para a ingestão de glicose, representando as 3 refeições principais como mostra a Figura 4.5.

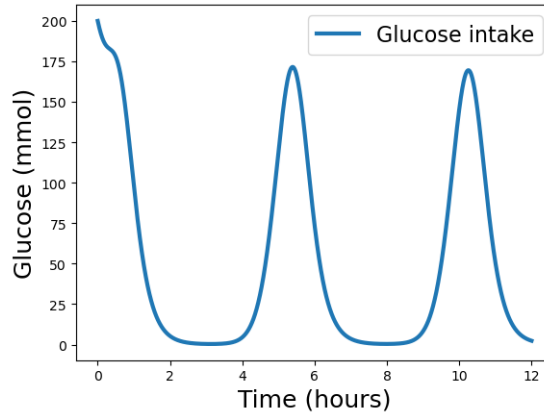


Figura 4.5: Ingestão de Glicose representando 3 refeições principais

Considerando a influência da Glicose no período de 12h o comportamento do cortisol é alterado. Após o acoplamento, o novo modelo é capaz de representar o aumento nos níveis do Cortisol após cada refeição (Figura 4.6).

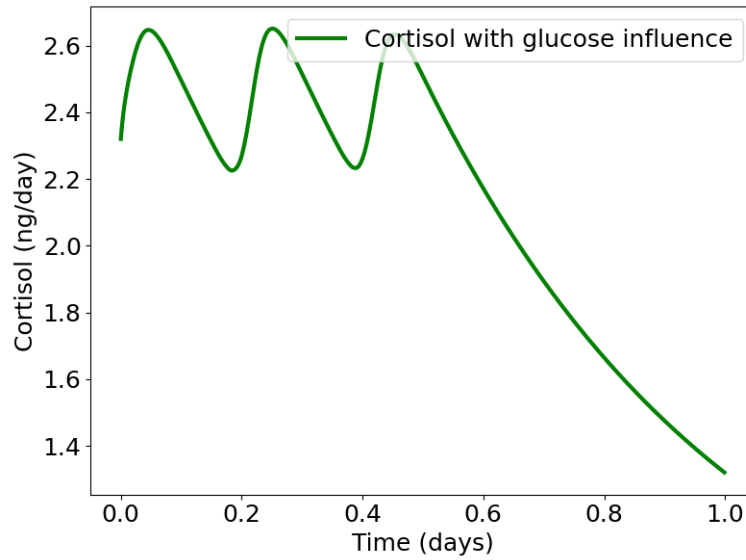


Figura 4.6: Cortisol com influência da glicose

Como apresentado na seção 3.4, no processo de acoplamento dos modelos foram realizadas algumas modificações para aproximar às condições dos dados experimentais *in vitro* apresentado por Miller et al. (2016). Considerando os dados do grande aumento dos níveis de Cortisol em indivíduos idosos como condição inicial, foi feita a simulação

do comportamento do hormônio com influência da Glicose para as décadas de 40 a 80. Utilizando o acoplamento de modelos proposto e representando cada décadas como um dia (Figura 4.7).

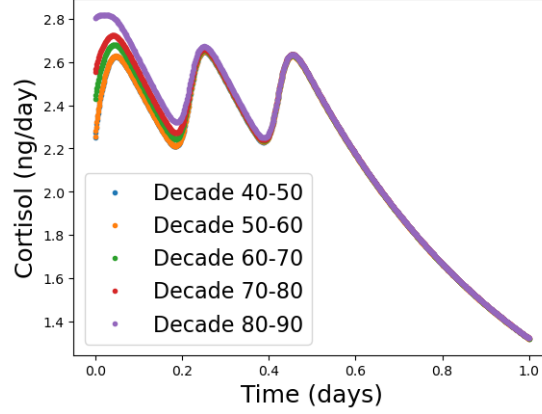


Figura 4.7: Variação do Cortisol por décadas

Os dados experimentais de Miller et al. (2016) foram utilizados como condições iniciais, mostrando que quando mais velhos o indivíduo, maior é a presença do Cortisol em seu organismo. No mesmo cenário, a Figura 4.8 mostra a influência da Glicose e do Cortisol na dinâmica do  $TNF - \alpha$  considerando o processo de envelhecimento. Com o aumento das concentrações de Cortisol um efeito negativo na resposta imunológica é apresentada, visto que este hormônio regula as citocinas pró-inflamatórias, como o é o caso do  $TNF - \alpha$  que apresenta um crescimento de concentração durante o processo de envelhecimento.

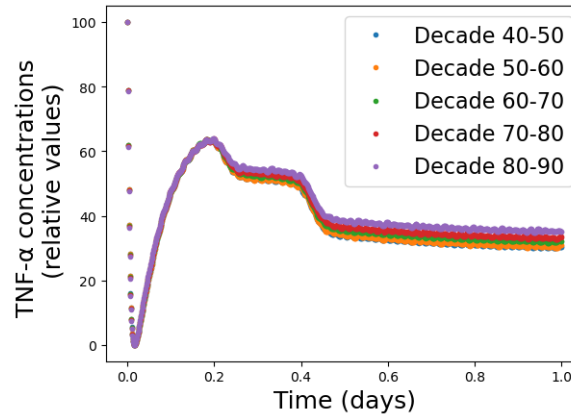


Figura 4.8: Variação do Cortisol no TNF

Nesse cenário simulamos apenas um dia de resposta imune. Mas caso fosse neces-

sário simular vários dias, o modelo de glicose deveria ser executado novamente a cada dia. Para melhorar o desempenho dessa simulação pensando em simular a resposta imune a longo prazo foi proposta uma orquestração diferente apresentada a seguir.

### 4.3 Influência do Cortisol na Resposta Imune ao longo do tempo

Para compreender a influência do Cortisol na Resposta Imune ao longo do tempo foram realizadas simulações em um cenário diferente do apresentado na seção (4.2). A orquestração dos modelos para esse caso foi apresentado na Figura 3.4 B). Neste cenário, cada década é simulada por 7 dias considerando também os dados experimentais de Miller et al. (2016) para cada década como condição inicial para a simulação. A principal diferença dessa simulação para a apresentada anteriormente é que nesta o modelo da glicose é executado apenas uma vez para cada década enquanto observamos a reposta imune por vários dias. Assumimos que a dinâmica da glicose é a mesma durante a década toda. Dessa forma o resultado obtido pode ser observado na Figura 4.9.

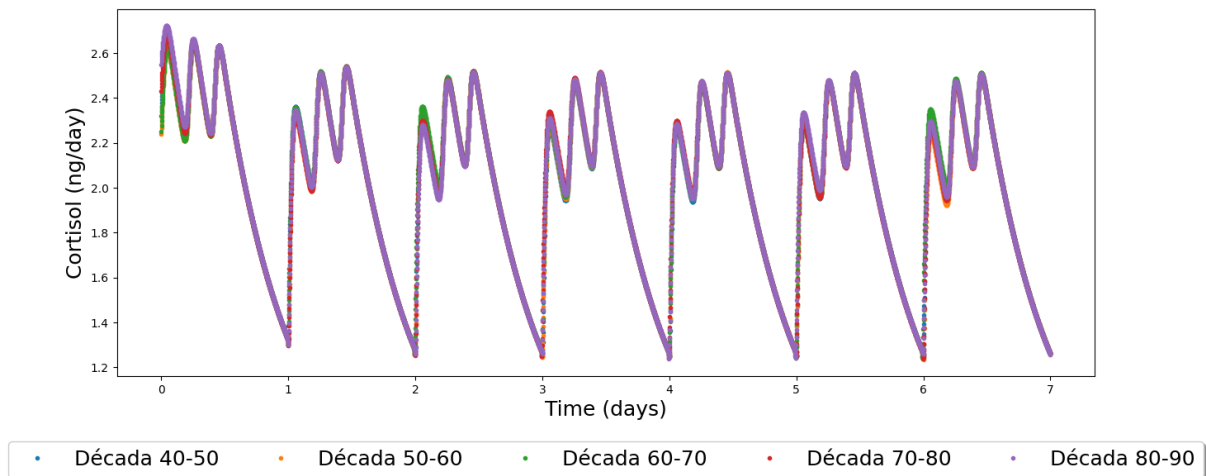


Figura 4.9: Variação do Cortisol simulado considerando as décadas como 1 semana

Este cenário simula o Modelo Glicose Insulina para 1 dia e replica esse resultado para o restante da semana, considerando as 3 refeições principais. Assim como observado na Figura 4.6 o hormônio Cortisol atinge seu pico após cada ingestão de glicose, e esse comportamento fica evidente para essa simulação também. Apesar de não apresentar



grandes alterações entre as décadas é possível observar que a década 80-90 apresenta um nível maior do hormônio, o que era esperado.

A Figura 4.10 apresenta o comportamento do  $TNF - \alpha$  no mesmo cenário. Esse resultado obtido apresenta as variações da citocina ao passar do tempo com picos maiores no início de cada dia acompanhando os picos de cortisol. Após a eliminação da bactéria no primeiro dia (Figura 4.11) a concentração de citocina mantém oscilação com valores mais baixos.

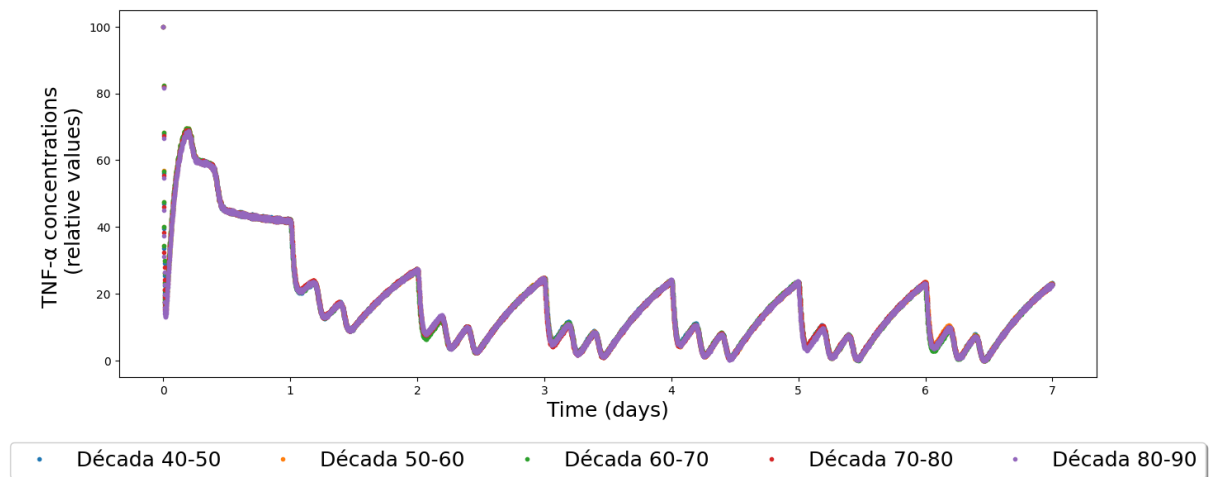


Figura 4.10: Variação do  $TNF - \alpha$  simulando cada década como 1 semana

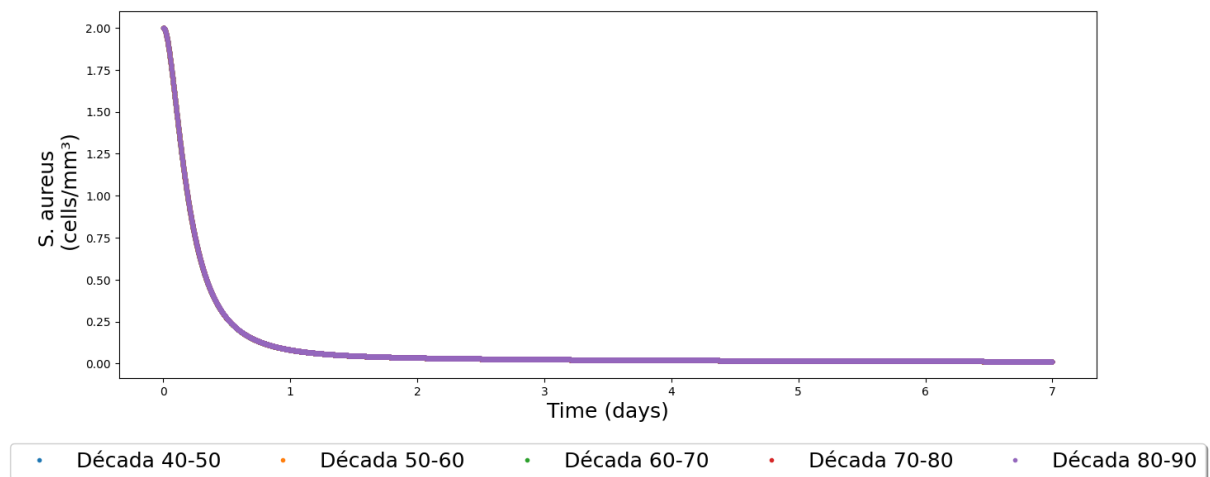


Figura 4.11: Variação da concentração da bactéria *S. aureus* simulando cada década como 1 semana

Por se tratar da resposta inata a um patógeno, é um comportamento compreensível pois a partir do dia 2 o sistema aparenta ter atingido um valor de equilíbrio enquanto no

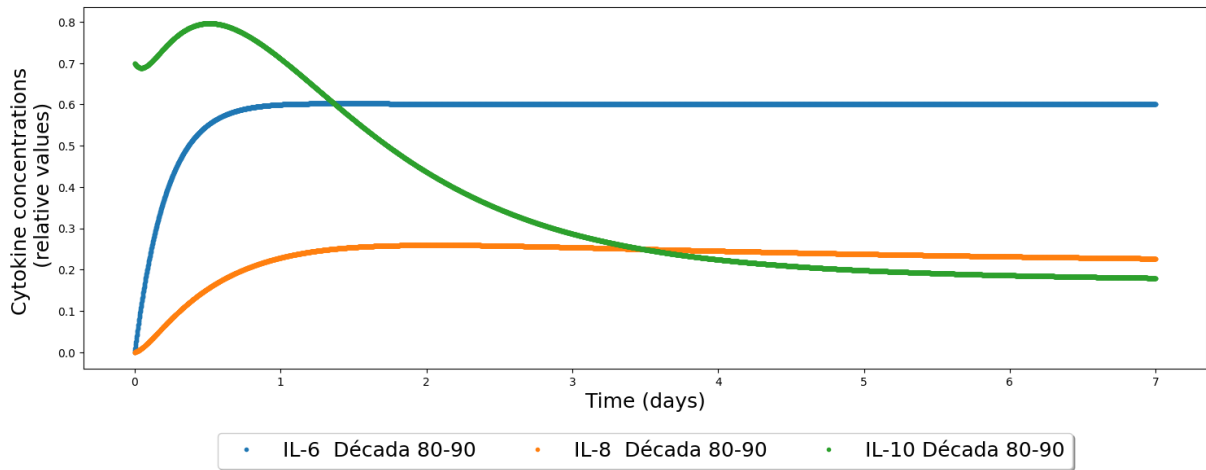


Figura 4.12: Variação da concentração da bactéria *S. aureus* simulando cada década como 1 semana

dia 1 os níveis estavam mais altos pela resposta ao patógeno.

## 4.4 Desempenho e Escalabilidade

Até o momento foram simulados e apresentados resultados de uma resposta imune em um período de 7 dias que levam da ordem de minutos para serem executadas em uma máquina com processador Intel(R) Core(TM) i5-3230M CPU @ 2.60GHz 2.60 GHz, memória RAM de 6,00 GB e sistema operacional Windows 10 64bits.

No entanto, novas simulações e ajustes ainda são necessários para representar melhor a influência do cortisol ao longo do tempo. O modelo desenvolvido permite que sejam simulados períodos maiores de tempo para representar reinfecções pelo mesmo patógeno ao longo dos anos. Sendo assim, o desempenho e a escalabilidade devem ser levados em consideração. O segundo cenário apresentado foi proposto visando realizar simulações de mais longo prazo reduzindo o custo computacional de ter que simular o modelo de dinâmica de glicose a cada dia.

## 5 Considerações Finais

O trabalho atingiu o objetivo proposto de obter um modelo que representa a variação do cortisol ao longo de um dia sob influência da glicose e sua influência ao longo de vários dias na resposta imune a uma bactéria. Foi possível simular o comportamento dos níveis de Cortisol durante o processo de envelhecimento compreendendo o impacto que o aumento dos níveis desse hormônio fazem em relação a resposta imunológica inata. Esse estudo abordou questionamentos pertinentes da literatura relacionando o fenômeno da Imunossenescência com os altos níveis de estresse, abrindo caminho para estudos futuros.

Os objetivos específicos propostos também foram alcançados com a reprodução dos resultados principais do estudo de Talaei et al. (2021b), bem como o acoplamento desse modelo matemático de Equações Diferenciais Ordinárias que representa a resposta imune inata ao modelo que representa elementos importantes do sistema endócrino, como a Glicose e a Insulina (ULUSEKER et al., 2018). Além de incluir nesse acoplamento a equação para representar a influência do crescimento dos níveis de Cortisol baseado na tese de Pritchard-Bell (2016).

O novo modelo acoplado proposto neste trabalho teve uma versão inicial apresentada no formato de pôster na conferência “*Healthy Masters*” em Portugal em Novembro de 2022.

## 6 Trabalhos Futuros

O tema proposto pelo presente trabalho é bastante amplo e pode ser muito explorado. Este TCC mostrou de forma geral a relação entre os principais elementos dos sistemas envolvidos, mas novas simulações de cenários distintos e alterações no modelo matemático se destacam como trabalhos futuros.

Como foi observado nas simulações realizadas, o Cortisol também afeta outras citocinas como a  $IL - 10$ . Essa relação deve ser incorporada ao modelo para aproximar aprimorar ainda mais a capacidade de representação do modelo.

Em trabalhos futuros também sugerimos realizar a análise de sensibilidade dos parâmetros utilizados no modelo, quantificação de incertezas, além de simulações em períodos maiores de tempo, representando a resposta imunológica ao longo de semanas ou meses, por exemplo, para cada década. Além de incluir reinfecções pelo mesmo patógeno, ou modificações do modelo para representar o comportamento do sistema imune em co-infecções. Neste trabalho nos limitamos a representar a resposta imune inata mas as citocinas influenciam também a resposta específica então novas adaptações do modelo incluindo o sistema específico conforme apresentado em Quintela, Santos e Lobosco (2014) também podem ser contribuições futuras.

Simulações maiores requerem maior poder computacional, estudar sobre formas de paralelização dos *scripts* e realizar comparações de *solvers* também proporcionaria um engrandecimento do trabalho.

## Bibliografia

ABBAS, A. K. et al. *Imunologia Celular e Molecular*. 8a ed. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. OCLC: 7420471197. ISBN 978-85-352-8320-4.

AGONDI, R. C. et al. Imunossenescência / immunosenescence. 2012. Disponível em: <<http://www.sbai.org.br/revistas/vol355/Imunossenescencia.pdf>>.

AMITAI, A. et al. A Population Dynamics Model for Clonal Diversity in a Germinal Center. *Frontiers in Microbiology*, v. 8, p. 1693, set. 2017. ISSN 1664-302X. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2017.01693/full>>.

ARAGÃO. *Sistema Endócrino*. 2021. Disponível em: <[https://cesad.ufs.br/ORBI/public/uploadCatalogo/16212515102012Elementos\\_de\\_Anatomia\\_Humana\\_Aula\\_9.pdf](https://cesad.ufs.br/ORBI/public/uploadCatalogo/16212515102012Elementos_de_Anatomia_Humana_Aula_9.pdf)>.

BASSAGANYA-RIERA, J. (Ed.). *Computational immunology: models and tools*. Amsterdam ; Boston: Elsevier/Academic Press, 2016. OCLC: ocn913923135. ISBN 978-0-12-803697-6.

BAUER, M. E. Chronic Stress and Immunosenescence: A Review. *Neuroimmunomodulation*, v. 15, n. 4-6, p. 241–250, 2008. ISSN 1021-7401, 1423-0216. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/156467>>.

BOSCH, J. A.; PHILLIPS, A. C.; LORD, J. M. (Ed.). *Immunosenescence*. New York, NY: Springer New York, 2013. ISBN 978-1-4614-4775-7 978-1-4614-4776-4. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-4776-4>>.

BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno. 2011.

BRADY, R. et al. Personalized mathematical model predicting endotoxin-induced inflammatory responses in young men. set. 2016.

CARRUTHERS, J. et al. A Novel Stochastic Multi-Scale Model of Francisella tularensis Infection to Predict Risk of Infection in a Laboratory. *Frontiers in Microbiology*, v. 9, p. 1165, jul. 2018. ISSN 1664-302X. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.01165/full>>.

CHMEL, H.; PERSON, A.; TECSON-TUMANG, F. Studies on multi-antibiotic resistant strains of staphylococcus aureus. *Infection*, v. 10, n. 3, p. 173–176, maio 1982. ISSN 0300-8126, 1439-0973. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/BF01640771>>.

DEAN, E. D.; VUGUIN, P. M.; CHARRON, M. J. Glucagon: The Name Says It All, or Not! *Endocrinology*, v. 160, n. 5, p. 1359–1361, maio 2019. ISSN 1945-7170. Disponível em: <<https://academic.oup.com/endo/article/160/5/1359/5434898>>.

ENDOCRINOLOGY. *Adrenal Hormones* — *endocrine.org*. 2022. <<https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/hormones-and-endocrine-function/adrenal-hormones>>. [Accessed 02-Dez-2022].

FARIA, M. S. *Fisiologia humana*. Florianópolis: UFSC, CED, LANTEC, 2009. OCLC: 817193558. ISBN 978-85-61485-13-9.

FERNANDES, R. P. M. INTRODUÇÃO AO METABOLISMO. 2021.

FONSECA, A. S.; VALENTE, S. A. Correlation between dizziness and impaired glucose metabolism. *REVISTA BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA*, 2006.

HERNANDEZ-VARGAS, E. A. Modeling Kick-Kill Strategies toward HIV Cure. *Frontiers in Immunology*, v. 8, p. 995, ago. 2017. ISSN 1664-3224. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00995/full>>.

HODKIN. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. 1952.

JANE, R. The Role of Leptin in Human Physiology and Pathophysiology. v. 50, 2001.

JANEWAY, I. de. Murphy; tradução: Denise C. Machado, Gaby Renard, Lucien Peroni Gualdi; revisão técnica: Denise C. Machado. - 8. ed. - Dados eletrônicos. - Porto Alegre : Artmed, 2014. 2014.

KORBONITS, M. Ghrelin? a hormone with multiple functions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, v. 25, n. 1, p. 27–68, abr. 2004. ISSN 00913022. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091302204000032>>.

LEHNERT, T.; FIGGE, M. T. Dimensionality of Motion and Binding Valency Govern Receptor–Ligand Kinetics As Revealed by Agent-Based Modeling. *Frontiers in Immunology*, v. 8, p. 1692, nov. 2017. ISSN 1664-3224. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.01692/full>>.

MACHADO, U. F. Transportadores de glicose. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 42, n. 6, p. 413–421, dez. 1998. ISSN 0004-2730. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27301998000600003&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27301998000600003&lng=pt&tlng=pt)>.

MARCHUK, G. I.; ROMANYUKHA, A. A. Mathematical modelling and the homeostatic function of the immune system. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*, v. 25, n. 6, jan. 2010. ISSN 0927-6467, 1569-3988. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/rjnamm.2010.035/html>>.

MILLER, R. et al. The CIRCORT database: Reference ranges and seasonal changes in diurnal salivary cortisol derived from a meta-dataset comprised of 15 field studies. *Psychoneuroendocrinology*, v. 73, p. 16–23, nov. 2016. ISSN 03064530. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453016304231>>.

MONTE, C. R. *Imunologia*. 2010. Disponível em: <<https://uab.ufsc.br/biologia/files/2020/08/Imunologia.pdf>>.

NAUCK, M. A.; MEIER, J. J. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 20, p. 5–21, fev. 2018. ISSN 14628902. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.13129>>.

NOAL, D. T.; DENARDIN, C. C. IMPORTÂNCIA DA RESPOSTA GLICÊMICA DOS ALIMENTOS NA QUALIDADE DE VIDA. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 12, n. 1, p. 60, maio 2015. ISSN 1808-0804. Disponível em: <<https://www.revistas.ufg.br/REF/article/view/33793>>.

NUNES, M. d. R. *Glossário Etimológico de Biologia : Uma Ferramenta para o ensino e aprendizado significativo da Terminologia Científica da Biologia*. 2018. Disponível em: <<https://repositorio.furg.br/handle/1/8963>>.

PAPPALARDO, F.; PENNISI, M.; MOTTA, S. Universal immune system simulator framework (uiss). In: *Proceedings of the First ACM International Conference on Bioinformatics and Computational Biology*. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery, 2010. (BCB '10), p. 649–650. ISBN 9781450304382. Disponível em: <<https://doi.org/10.1145/1854776.1854900>>.

PAPPALARDO, F. et al. The Potential of Computational Modeling to Predict Disease Course and Treatment Response in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *Cells*, v. 9, n. 3, p. 586, mar. 2020. ISSN 2073-4409. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/9/3/586>>.

PRITCHARD-BELL, A. Mathematical modeling in systems medicine: New paradigms for glucose control in critical care. p. 142, 2016.

QUINTELA, B. d. M. et al. A New Age-Structured Multiscale Model of the Hepatitis C Virus Life-Cycle During Infection and Therapy With Direct-Acting Antiviral Agents. *Frontiers in Microbiology*, v. 9, p. 601, abr. 2018. ISSN 1664-302X. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.00601/full>>.

QUINTELA, B. d. M.; SANTOS, R. W. dos; LOBOSCO, M. On the Coupling of Two Models of the Human Immune Response to an Antigen. *BioMed Research International*, v. 2014, p. 1–19, 2014. ISSN 2314-6133, 2314-6141. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/410457/>>.

ROMANYUKHA, A. A. et al. Mathematical Modeling of Immunosenescence: Scenarios, Processes, and Limitations. In: FULOP, T. et al. (Ed.). *Handbook of Immunosenescence*. Cham: Springer International Publishing, 2018. p. 1–21. ISBN 978-3-319-64597-1. Disponível em: <[http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-64597-1\\_8-1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-64597-1_8-1)>.

ROQUE, A. O Modelo de Hodgkin-Huxley. 2021.

SOMPAYRAC, L. *How the Immune System Works*. [S.l.]: Wiley Blackwell, 2019.

TALAEI, K. et al. The Role of the Human Immune System in the Aging Process: a Mathematical Model of Cell and Cytokine Activation. *Innovation in Aging*, v. 5, n. Supplement\_1, p. 676–676, dez. 2021. ISSN 2399-5300. Disponível em: <[https://academic.oup.com/innovateage/article/5/Supplement\\_1/676/6467437](https://academic.oup.com/innovateage/article/5/Supplement_1/676/6467437)>.

TALAEI, K. et al. A Mathematical Model of the Dynamics of Cytokine Expression and Human Immune Cell Activation in Response to the Pathogen *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, p. 711153, nov. 2021. ISSN 2235-2988. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.711153/full>>.

TANNO, A. P.; MARCONDES, F. K. Estresse, ciclo reprodutivo e sensibilidade cardíaca às catecolaminas. *Revista Brasileira de Ciência do Solo*, v. 38, n. 3, set. 2002. ISSN 0100-0683. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322002000300004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322002000300004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

THAKRE, N. et al. Examining the Reticulocyte Preference of Two *Plasmodium berghei* Strains during Blood-Stage Malaria Infection. *Frontiers in Microbiology*, v. 9, p. 166, fev. 2018. ISSN 1664-302X. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.00166/full>>.

THE NOBEL PRIZE. *The nobel prize in physiology or medicine 1963*. 1963. Disponível em: <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1963/ceremony-speech/>>.

ULUSEKER, C. et al. A closed-loop multi-level model of glucose homeostasis. *PLOS ONE*, v. 13, n. 2, p. e0190627, fev. 2018. ISSN 1932-6203. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0190627>>.

WHO. *Decade of Healthy Ageing (2021-2030)* — *who.int*. 2020. <<https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N20/363/87/PDF/N2036387.pdf?OpenElement>>. [Accessed 12-Dec-2022].

WHO. *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020* — *who.int*. 2020. <<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>>. [Accessed 12-Dec-2022].

WHO. *Ageing and health* — *who.int*. 2022. <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health#:~:text=By%202050%2C%20the%20world's%20population,2050%20to%20reach%20426%20million.>> [Accessed 12-Dec-2022].

WODARZ, D. *Killer cell dynamics: mathematical and computational approaches to immunology*. New York, NY: Springer, 2007. (Interdisciplinary applied mathematics, v. 32). ISBN 978-0-387-30893-7.

YOUNG, J. W. F. *Glândulas endócrinas*. 2022. <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-hormonais-e-metab%C3%B3licos/biologia-do-sistema-end%C3%B3crino/gl%C3%A2ndulas-end%C3%B3crinas>>. [Accessed 12-Dec-2022].

ZITZMANN, C.; KADERALI, L. Mathematical Analysis of Viral Replication Dynamics and Antiviral Treatment Strategies: From Basic Models to Age-Based Multi-Scale Modeling. *Frontiers in Microbiology*, v. 9, p. 1546, jul. 2018. ISSN 1664-302X. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.01546/full>>.