

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MODELAGEM COMPUTACIONAL

**APLICAÇÃO DE MÉTODOS ESTOCÁSTICOS EM UM MODELO DE
RESPOSTA DO SISTEMA IMUNE HUMANO À VACINA DA FEBRE
AMARELA**

MAICOM PETERS XAVIER

JUIZ DE FORA

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MODELAGEM COMPUTACIONAL

**APLICAÇÃO DE MÉTODOS ESTOCÁSTICOS EM UM MODELO DE
RESPOSTA DO SISTEMA IMUNE HUMANO À VACINA DA FEBRE
AMARELA**

MAICOM PETERS XAVIER

JUIZ DE FORA

2019

**APLICAÇÃO DE MÉTODOS ESTOCÁSTICOS EM UM MODELO DE
RESPOSTA DO SISTEMA IMUNE HUMANO À VACINA DA FEBRE
AMARELA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Lobosco

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Weber dos Santos

JUIZ DE FORA

2019

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Peters Xavier, Maicom.

APLICAÇÃO DE MÉTODOS ESTOCÁSTICOS EM UM MODELO DE RESPOSTA DO SISTEMA IMUNE HUMANO À VACINA DA FEBRE AMARELA / Maicom Peters Xavier. -- 2019.

90 p.

Orientador: Marcelo Lobosco

Coorientador: Rodrigo Weber dos Santos

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2019.

1. Imunologia computacional. 2. Modelagem computacional. 3. Processos estocásticos. 4. Febre Amarela. 5. Resposta Imune. I. Lobosco, Marcelo, orient. II. Weber dos Santos, Rodrigo, coorient. III. Título.

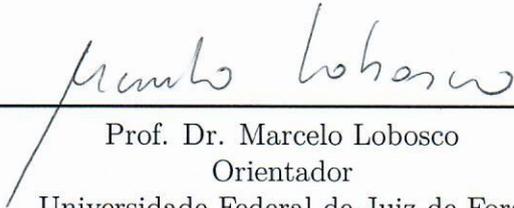
MAICOM PETERS XAVIER

APLICAÇÃO DE MÉTODOS ESTOCÁSTICOS EM UM MODELO DE
RESPOSTA DO SISTEMA IMUNE HUMANO À VACINA DA FEBRE
AMARELA

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO PRO-
GRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MO-
DELAGEM COMPUTACIONAL DA UNI-
VERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE
FORA, COMO REQUISITO PARCIAL
PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MES-
TRE EM MODELAGEM COMPUTACIO-
NAL.

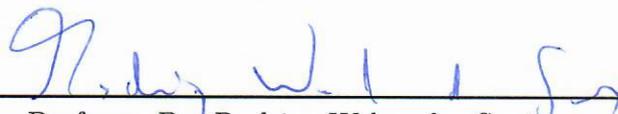
Aprovada em: 04/10/2019

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Marcelo Lobosco
Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora



Professor Dr. Rodrigo Weber dos Santos

Coorientador

Universidade Federal de Juiz de Fora



Professor Dr. Alexandre Bittencourt Pigozzo

Membro externo

Universidade Federal de São João del-Rei



Professor Dr. Ruy Freitas Reis

Membro interno

Universidade Federal de Juiz de Fora

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, por me proporcionar uma vida cheia de realizações e momentos importantes como este.

Agradeço aos meus pais Antônio e Cláudia, por todo amor, carinho e apoio que sempre me ofereceram, tornando a minha caminhada mais tranquila.

Ao meu irmão Micael, por todo amor e por sempre me incentivar na busca pelo conhecimento, sendo meu grande exemplo de dedicação.

À minha cunhada Laís, por ser como uma irmã para mim, me oferecendo suporte e carinho.

À minha querida avó Lourdes, pelas histórias de vida e pela alegria contagiante que transmite a todos.

Aos meus primos André e Escobar, pela amizade, companheirismo e conversas que sempre rendem boas risadas.

Aos amigos que sempre estiveram presentes, compartilhando momentos tristes e felizes. Sem vocês, essa jornada seria muito mais difícil.

Aos muitos amigos que conquistei no PPGMC da UFJF, os quais sempre me auxiliaram nas tarefas rotineiras, além de tornarem meus dias mais leves e descontraídos. Em especial, agradeço à Carla, que além de grande amiga, compartilhou comigo seus conhecimentos e experiências de pesquisa.

Aos meus orientadores, Lobosco e Rodrigo, muito obrigado por todo conhecimento transmitido. Estendo este agradecimento a todos os professores e servidores do PPGMC, por acolher e prestar suporte a todos que ingressam no curso.

Por fim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para esta conquista, o meu muito obrigado.

“Se fosse fácil achar o caminho das pedras
Tantas pedras no caminho não seria ruim”.

Humberto Gessinger

RESUMO

O Sistema Imunológico Humano (SIH), também conhecido como sistema imune, desempenha um papel fundamental na defesa do organismo contra doenças. No entanto, as interações multi-escala entre vários de seus componentes fazem com que a total compreensão dos mecanismos envolvidos na defesa do corpo seja uma tarefa complexa. Dentre as ferramentas que podem ser empregadas para melhor entender estes mecanismos destaca-se a modelagem matemática-computacional, a qual tenta replicar o comportamento do sistema imune frente a diversas situações por meio de simulações computacionais. Uma importante área relacionada ao funcionamento do sistema imune ainda não totalmente compreendida é a resposta à vacinação. Apesar de alguns indivíduos desenvolverem imunidade contra a doença para o qual são vacinados, em outros casos os pacientes não desenvolvem imunidade. Isso ocorre mesmo com as vacinas mais eficazes, como a usada contra a Febre Amarela (FA): segundo estudos clínicos, essa apresenta uma taxa de soroconversão entre 95% e 98%, ou seja, a cada 100 pessoas que recebem a vacina da FA, cerca de 95 a 98 delas geram memória imunológica, garantindo sua proteção contra a referida doença. Neste trabalho, é desenvolvido um modelo matemático-computacional simplificado capaz de reproduzir qualitativamente os mecanismos associados à formação de imunidade decorrente da vacinação contra a FA. Em seguida, são empregados métodos estocásticos a este modelo, com o intuito de se obter respostas variadas, porém condizentes com a realidade, as quais métodos tradicionais baseados em métodos determinísticos não conseguem reproduzir.

Palavras-chave: imunologia computacional; modelagem computacional; processos estocásticos; febre amarela; resposta imune.

ABSTRACT

The Human Immune System (HIS) plays a key role in defending the body against diseases. However, the multi-scale interactions among several of its components make the complete understanding of the mechanisms involved in body defense a very complex task. Mathematical and computational modeling is a tool that can be used for better understanding these mechanisms. This tool aims to mimic the immune system behavior under distinct conditions using, for this purpose, computational simulations. An important area related to the immune system that is not fully understood is its response to vaccination. Despite some individuals develop immunity against disease for which they were vaccinated, in other cases they don't. This may happen even with the most effective vaccines, such as the Yellow Fever (YF) one: according to clinical studies, it represents a seroconversion rate between 95% to 98%, which means, for every 100 individuals who receive the YF vaccine, about 95 to 98 of them will generate immunological memory, ensuring their protection against the disease. In this work, a simplified computational mathematical model capable of qualitatively simulating the mechanisms related to the generation of immunity due to the YF vaccination is developed. Thereafter, stochastic methods are employed to simulate distinct answers that may happen after vaccination. Some of the answers cannot be obtained with the use of deterministic methods.

keywords: computational immunology; computational modeling; stochastic processes; yellow fever; immune response.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Processo de diferenciação dos linfócitos B e produção de anticorpos. Adaptado de Sompayrac (2015).	20
Figura 2 – Representação das principais partes de um anticorpo. Adaptado de Sompayrac (2015).	21
Figura 3 – Exemplo SIR obtido pela simulação do modelo determinístico (EDOs).	27
Figura 4 – Exemplo da aplicação de processos estocásticos no modelo genérico. Adaptado de Feinberg (2019).	29
Figura 5 – Processo aleatório de escolha da reação que ocorrerá.	34
Figura 6 – Modelo SIR obtido pela simulação dos modelos determinístico (EDOs - curvas com linhas mais espessas) e estocástico (Gillespie - curvas com linhas mais finas).	35
Figura 7 – Diferenças básicas entre os tipos de arquiteturas empregadas para executar aplicações paralelas. Adaptado de Pacheco (2011).	38
Figura 8 – Aplicação de ruído na equação referente à população Infectada (I) do modelo SIR, com $\sigma = 0,005$	51
Figura 9 – Aplicação de ruído na equação referente à população Infectada (I) do modelo SIR, com $\sigma = 0,005$	52
Figura 10 – Aplicação de ruído na equação referente à população Infectada (I) do modelo SIR, com $\sigma = 0,1$	53
Figura 11 – Aplicação de ruído na equação referente à população Infectada (I) do modelo SIR, com $\sigma = 0,0$	54
Figura 12 – Evolução qualitativa do vírus da FA inoculado no organismo por meio de vacina.	57
Figura 13 – Evolução qualitativa dos anticorpos frente a vacina contra a FA.	58
Figura 14 – Evolução qualitativa dos anticorpos frente a vacina da FA para 4000 dias de simulação.	59
Figura 15 – Comportamento do vírus da FA frente a variação da dose inicial da vacina.	60
Figura 16 – Comportamento dos anticorpos frente a variação da dose inicial da vacina.	61
Figura 17 – Variando a taxa de replicação viral (C_1), mantendo $V_0 = 10$ PFU/ml.	63
Figura 18 – Variando a taxa de replicação viral (C_1), mantendo $V_0 = 10$ PFU/ml.	64
Figura 19 – Resultados para a variação da taxa de neutralização viral por parte dos anticorpos (C_2), mantendo $V_0 = 10$ PFU/ml.	65
Figura 20 – Resultados para a variação da taxa de neutralização viral por parte dos anticorpos (C_2), mantendo $V_0 = 10$ PFU/ml.	66

Figura 21 – Aplicação de ruído ao modelo determinístico na equação do vírus da FA, adotando $\sigma = 0,1$. Compara-se a resposta do modelo determinístico (curva em azul) com uma amostra das simulações do modelo estocástico por adição de ruído (curvas em cinza).	68
Figura 22 – Aplicação de ruído ao modelo determinístico na equação do vírus da FA, adotando $\sigma = 0,1$. Compara-se a resposta do modelo determinístico (curva em azul) com uma amostra das simulações do modelo estocástico por adição de ruído (curvas em cinza).	69
Figura 23 – Aplicação de ruído ao modelo determinístico na equação do vírus da FA, adotando $\sigma = 0,5$. Compara-se a resposta do modelo determinístico (curva em azul) com uma amostra das simulações do modelo estocástico por adição de ruído (curvas em cinza).	70
Figura 24 – Aplicação de ruído ao modelo determinístico na equação do vírus da FA, adotando $\sigma = 0,5$. Compara-se a resposta do modelo determinístico (curva em azul) com uma amostra das simulações do modelo estocástico por adição de ruído (curvas em cinza).	71
Figura 25 – Aplicação de ruído no modelo determinístico (equação do vírus da FA), adotando $\sigma = 1,6$. As curvas em cinza e vermelho representam algumas simulações do modelo estocástico por adição de ruído. Destaca-se pela curva em vermelho a não produção de anticorpos. A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico.	72
Figura 26 – Aplicação de ruído no modelo determinístico (equação do vírus da FA), adotando $\sigma = 1,6$. As curvas em cinza e vermelho representam algumas simulações do modelo estocástico por adição de ruído. Destaca-se pela curva em vermelho a rápida eliminação do vírus. A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico.	73
Figura 27 – Modelo estocástico apresentando mesma resposta do modelo determinístico.	74
Figura 28 – Comportamento dos vírus para o modelo estocástico utilizando Algoritmo de Gillespie, considerando uma dose padrão da vacina da FA ($V_0 = 10$ PFU/ml). A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico, enquanto que as curvas em cinza e vermelho, representam uma amostra das simulações do modelo baseado no Algoritmo de Gillespie. Destaca-se a curva em vermelho, que representa a evolução da viremia vacinal que resultou na não soroconversão de um indivíduo.	75

Figura 29 – Comportamento dos anticorpos para o modelo estocástico utilizando Algoritmo de Gillespie, considerando uma dose padrão da vacina da FA ($V_0 = 10$ PFU/ml). A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico, enquanto que as curvas em cinza e vermelho, representam uma amostra das simulações do modelo baseado no Algoritmo de Gillespie. Destaca-se a curva em vermelho, que representa a não sorovonversão de um indivíduo.	76
Figura 30 – Comportamento dos vírus para o modelo estocástico utilizando Algoritmo de Gillespie, considerando uma dose da vacina da FA com concentração de vírus menor que a padrão ($V_0 = 1$ PFU/ml). A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico, enquanto que as curvas em cinza e vermelho, representam uma amostra das simulações do modelo baseado no Algoritmo de Gillespie. Destaca-se a curva em vermelho, que representa a evolução da viremia vacinal que resultou na não sorovonversão de um indivíduo.	77
Figura 31 – Comportamento dos anticorpos para o modelo estocástico utilizando Algoritmo de Gillespie, considerando uma dose da vacina da FA com concentração de vírus menor que a padrão ($V_0 = 1$ PFU/ml). A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico, enquanto que as curvas em cinza e vermelho, representam uma amostra das simulações do modelo baseado no Algoritmo de Gillespie. Destaca-se a curva em vermelho, que representa a não sorovonversão de um indivíduo.	78
Figura 32 – Comportamento dos vírus para o modelo estocástico utilizando Algoritmo de Gillespie, considerando uma dose da vacina da FA com concentração de vírus maior que a padrão ($V_0 = 20$ PFU/ml). A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico, enquanto que as curvas em cinza e vermelho, representam uma amostra das simulações do modelo baseado no Algoritmo de Gillespie. Destaca-se a curva em vermelho, que representa a evolução da viremia vacinal que resultou na não sorovonversão de um indivíduo.	79
Figura 33 – Comportamento dos anticorpos para o modelo estocástico utilizando Algoritmo de Gillespie, considerando uma dose da vacina da FA com concentração de vírus maior que a padrão ($V_0 = 20$ PFU/ml). A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico, enquanto que as curvas em cinza e vermelho, representam uma amostra das simulações do modelo baseado no Algoritmo de Gillespie. Destaca-se a curva em vermelho, que representa a não sorovonversão de um indivíduo.	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros e valores.	43
Tabela 2 – Valores iniciais das populações.	43
Tabela 3 – Aceleração	56
Tabela 4 – Valores de sensibilidade no <i>Chaospy</i>	62

LISTA DE ABREVEAÇÕES E SIGLAS

BA	Células B ativas
BM	Células B de memória
BN	Células B <i>naive</i>
EDOs	Equações Diferenciais Ordinárias
EDPs	Equações Diferenciais Parciais
FA	Febre Amarela
Ig	Imunoglobulina
MMC	Modelagem Matemática Computacional
MPI	<i>Message Passing Interface</i>
NK	Células <i>Natural Killer</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OpenMP	<i>Open Multi-Processing</i>
RDC	República Democrática do Congo
SIH	Sistema Imunológico Humano

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	MOTIVAÇÃO	14
1.2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
2.1	SISTEMA IMUNOLÓGICO HUMANO	17
2.1.1	LINFÓCITOS B	19
2.1.2	ANTICORPOS	20
2.2	VACINA DA FEBRE AMARELA	21
2.3	EQUAÇÕES DIFERENCIAIS E MODELO MATEMÁTICO COMPU- TACIONAL	24
2.4	QUANTIFICAÇÃO DE INCERTEZAS UTILIZANDO A BIBLIOTECA CHAOSPY	27
2.5	APLICAÇÃO DE RUÍDO EM MODELOS MATEMÁTICOS	31
2.6	ALGORITMO DE GILLESPIE	32
2.7	TÉCNICAS DE PARALELIZAÇÃO DE ALGORITMOS	36
3	MATERIAL E MÉTODOS	40
3.1	MODELO MATEMÁTICO - DETERMINÍSTICO	40
3.2	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	44
3.3	MODELOS ESTOCÁSTICOS	45
3.3.1	Adição de Ruído	45
3.3.2	Algoritmo de Gillespie	46
3.4	MODELO COMPUTACIONAL	48
3.4.1	MODELO DETERMINÍSTICO	48
3.4.2	MODELO ESTOCÁSTICO COM RUÍDO	49
3.4.3	IMPLEMENTAÇÃO PARALELA DO MODELO ESTOCÁSTICO DE GILLESPIE	54
4	RESULTADOS	57
4.1	INTRODUÇÃO	57
4.2	MODELO DETERMINÍSTICO	57
4.3	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DO MODELO DETERMINÍSTICO	61
4.4	MODELO ESTOCÁSTICO POR ADIÇÃO DE RUÍDO	67

4.5	MODELO ESTOCÁSTICO BASEADO NO ALGORITMO DE GIL- LESPIE	74
5	DISCUSSÃO	81
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	83
6.1	TRABALHOS FUTUROS	84
	REFERÊNCIAS	85

1 INTRODUÇÃO

O Sistema Imunológico Humano (SIH), também conhecido como sistema imune, apresenta inúmeras interações multiescala entre seus diversos componentes, sendo responsável pela defesa do organismo contra invasores externos. Entende-se como invasores externos quaisquer substâncias estranhas que possam causar algum malefício ao organismo, desde vírus e bactérias, à substâncias tóxicas, nomeados genericamente como antígenos. Porém, a introdução de antígenos no organismo, de forma induzida e com níveis controláveis de infecção, pode promover grandes benefícios, como é o caso das vacinas.

As vacinas são um meio seguro de se induzir uma reação do SIH, pois a mesma inocula antígenos no organismo, de forma controlada, para que seja produzida uma resposta ao agente invasor. Esta resposta envolve a produção de anticorpos, que são proteínas que auxiliam no combate ao antígeno. A produção de anticorpos é a etapa final da resposta desenvolvida por uma parcela do SIH, denominado sistema imune adaptativo. Como o próprio nome sugere, sistema imune adaptativo gera uma resposta específica e adaptada para se combater o antígeno invasor, no intuito de controlar a infecção, de modo a se gerar células de memória associadas a um referido antígeno. Estas células de memória, por sua vez, são responsáveis por acelerar o processo de combate a este mesmo tipo de invasor, caso haja uma reinfecção.

A total compreensão do funcionamento do SIH é uma tarefa complexa devido aos vários fatores que influenciam a resposta imune. Neste contexto, a modelagem computacional pode auxiliar neste desafio, utilizando para isto ferramentas, como por exemplo, equações matemáticas. Um modelo matemático computacional (MMC) faz uso de equações matemáticas para descrever o comportamento de um sistema a ser analisado, utilizando-se de ferramentas computacionais para realizar simulações. Após ser propriamente definido, verificado e validado, o MMC pode ser utilizado para responder diversas questões a respeito do comportamento do sistema avaliado em diferentes cenários.

1.1 MOTIVAÇÃO

Apesar de existir uma vacina segura e eficaz contra a doença, a Febre Amarela (FA) ainda assola muitos países, com surtos e epidemias sendo relatados anualmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Estudos clínicos e modelos matemáticos relacionados à vacina contra a FA vem sendo cada vez mais difundidos pelo mundo, com a intenção de se melhor compreender as relações celulares que proporcionam ou não a imunização do paciente (Bonin, 2019; Xavier *et al.*, 2017; Collaborative Group for Studies on Yellow Fever Vaccines, 2014; Martins *et al.*, 2013b; Martins *et al.*, 2008).

Este trabalho tem a pretensão de desenvolver um modelo matemático de natureza estocástica que seja capaz de representar o comportamento do SIH frente a vacina contra a FA. Apesar de já existir um modelo matemático determinístico que simula o comportamento de algumas populações de células do SIH contra a vacina da FA (Bonin, 2019), a hipótese deste trabalho é que o emprego de um modelo matemático estocástico permite representar algumas situações que o modelo determinístico não consegue, como por exemplo o caso onde o paciente recebe a dose-padrão da vacina contra a FA, mas não produz anticorpos por longos períodos contra a doença.

O trabalho será dividido da seguinte maneira: a Seção 1.2 apresenta a revisão bibliográfica de estudos que se relacionam à pesquisa desenvolvida neste trabalho. O Capítulo 2 revisa brevemente aspectos importantes para a compreensão do trabalho, como o funcionamento do SIH e da vacina contra a FA. Ademais, serão abordados temas como modelagem matemática, análise de sensibilidade de modelos matemáticos, métodos estocásticos e computação de alto desempenho. O Capítulo 3 detalha o modelo matemático determinístico desenvolvido e os experimentos realizados com métodos de estocasticidade. O Capítulo 4 é dedicado a apresentar e discutir os resultados obtidos. Por fim o Capítulo 5 fará algumas considerações sobre o trabalho desenvolvido e apresentará sugestões de aprimoramento do modelo, além de considerar a necessidade de novos estudos clínicos sobre a FA.

1.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta seção apresenta alguns dos trabalhos relacionados ao tema desta dissertação. Alguns desses desenvolvem modelos matemáticos computacionais sobre o comportamento do SIH diante de infecções. Outros trabalhos, por sua vez, abordam estudos sobre a vacina contra a FA.

O trabalho de Pappalardo *et al.* (2014) utiliza EDOs para representar o comportamento de seis populações do SIH: dois tipos de células dendríticas, três tipos de linfócitos T (*naive*, ativos e de memória) e a proteína *Interferon- γ* (responsável por estimular a ativação dos macrófagos e por aumentar a atividade das células *Natural Killer*). A intenção dos autores era estudar o comportamento do SIH frente a uma vacina terapêutica contra o câncer. As células dendríticas foram utilizadas nos experimentos pois elas funcionam como células apresentadoras de antígenos, estimulando assim a produção de linfócitos T. No estudo, vacinas contendo células dendríticas foram injetadas em ratos de laboratório vivos, a fim de se gerar imunidade contra células cancerígenas a partir do estímulo à produção de linfócitos T ativos e de memória. Após gerar um banco de dados a partir destes experimentos, pôde-se desenvolver o modelo matemático computacional capaz de

descrever o comportamento do sistema imunológico dos ratos frente a estas vacinas.

Kirschner e Panetta (1998) propuseram um modelo determinístico sobre a dinâmica entre células tumorais, células imuno-efetoras e a citocina interleucina-2, o qual foi modificado por um trabalho (Caravagna *et al.*, 2010) que substituiu parte do modelo determinístico por um estocástico. A dinâmica de células tumorais e efetoras imunes foi descrita usando uma abordagem estocástica. Com base nas ideias do algoritmo de Gillespie (Gillespie, 1976; Gillespie, 1977), um algoritmo de evolução estocástica foi proposto para simular esse modelo híbrido, que inclui uma EDO e duas equações estocásticas (Yuan; Allen, 2011).

Um modelo determinístico composto por um sistema de EDOs com três populações, células não infectadas, células infectadas e partículas de vírus, foi a base para o desenvolvimento de equações diferenciais estocásticas e modelos de cadeia de Markov de tempo contínuo para descrever a dinâmica do HIV-1 durante os primeiros estágios de sua infecção (Yuan; Allen, 2011). O modelo básico foi então ampliado para incluir alguns fatores da resposta imune.

O modelo de Bonin (2019) é composto por um sistema de 12 EDOs que representam algumas populações importantes no processo da resposta gerada pelo organismo após a vacinação contra a FA. As principais são: vírus da vacina da FA, células apresentadoras de antígeno, células T (CD4+ e T CD8+), plasmócitos de vida curta e vida longa, células B de memória e anticorpos. O modelo conseguiu reproduzir dados clínicos associados ao SIH em diversos tipos de pacientes que receberam doses da vacina, como crianças primovacinadas, indivíduos adultos primovacinados, revacinados, e portadores de doenças autoimunes sob uso de terapia imunomoduladora.

O modelo determinístico proposto neste trabalho baseia-se no sistema de EDOs do modelo proposto por Pappalardo *et al.* (2014). Porém também foram consideradas as respostas obtidas pelo modelo de Bonin (2019) para realizar, de forma qualitativa, os ajustes do modelo. A partir do modelo determinístico, foram implementados os modelos estocásticos, a principal contribuição deste trabalho.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste capítulo serão apresentados importantes conceitos necessários para o entendimento do problema tratado neste trabalho. Os conceitos que serão abordados são: o funcionamento do Sistema Imunológico Humano (SIH) e algumas questões sobre a vacina da Febre Amarela (FA); o Algoritmo de Gillespie; Programação Paralela; Equações Diferenciais Estocásticas; e, por fim, a biblioteca Chaospy, em especial as funcionalidades para realizar a quantificação de incertezas e a análise de sensibilidade.

2.1 SISTEMA IMUNOLÓGICO HUMANO

O SIH é composto por uma complexa rede de células, tecidos e órgãos que se encarregam de realizar a proteção do organismo contra invasores externos, chamados patógenos. Um micro-organismo é considerado um patógeno quando é capaz de causar doença (Levinson, 2016). Esses patógenos podem ser diversos, como vírus, bactérias, fungos e protozoários. Entender todas as interações do SIH com os patógenos não é uma tarefa simples, visto que muitas das relações intracelulares ainda não são bem compreendidas. Sabe-se que o SIH apresenta dois níveis bem definidos de proteção contra a invasão de patógenos externos, o sistema inato e o adaptativo. As células e moléculas responsáveis pela imunidade constituem o sistema imune, e sua resposta coletiva à entrada de substâncias estranhas é denominada resposta imune (Abbas; Lichtman; Pillai, 2015).

A resposta inata a um invasor externo inicia-se com a imposição de barreiras físicas para o bloqueio à invasão. O primeiro nível de bloqueio são os tecidos epiteliais, o trato respiratório, membranas e mucosas (Delves *et al.*, 2017). Quando estas barreiras são rompidas por um patógeno invasor, entra em ação o segundo nível de proteção do sistema inato, que são as células fagocitárias. Essas células desempenham o papel de eliminar patógenos, células infectadas e células mortas através do processo de fagocitose. Os principais fagócitos do SIH são os macrófagos, neutrófilos, monócitos e as células dendríticas (Delves *et al.*, 2017).

Através de *pseudópodes* (prolongamento da membrana plasmática), os fagócitos conseguem englobar células mortas, partículas ou substâncias nocivas à saúde (patógenos), armazenando-as em um fagossomo (vacúolo que se desenvolve no interior da célula). Posteriormente realiza-se a digestão destas partículas através de enzimas e reações químicas liberadas pelo lisossomo, realizando assim o processo de fagocitose. Além de realizarem a fagocitose, algumas células do SIH também secretam diversas substâncias, como citocinas e quimiocinas, que auxiliam no combate aos invasores, recrutando mais células ao ponto onde as substâncias foram secretadas (Xavier, 2013).

Outro tipo de célula que compõe a resposta inata são as células exterminadoras naturais (do inglês, *natural killer* - *NK*). Apesar de fazerem parte da resposta inata, estas células não realizam o processo de fagocitose. Estas células são classificadas como linfócitos, sendo responsáveis por eliminar células tumorais e células infectadas por vírus através do processo denominado apoptose (também conhecido como “suicídio celular”), onde a célula infectada recebe um comando das células NK para se autodestruir (Sompayrac, 2015).

Quando o sistema inato não consegue eliminar completamente a infecção causada pelos patógenos invasores, o sistema imunológico adaptativo começa a desenvolver mecanismos para combatê-los e assim controlar a infecção. Para isto, uma série de reações biológicas são desencadeadas, desde a captura de alguns patógenos pelas células apresentadoras que auxiliarão na ativação dos linfócitos B e T, até a produção de anticorpos específicos para combater os patógenos (Abbas; Lichtman; Pillai, 2015).

Linfócitos são um tipo de leucócito (também conhecidos como glóbulos brancos), porém não apresentam coloração, sendo transparentes. Os linfócitos são classificados em B, T e NK e são produzidos na medula óssea. Eles auxiliam no combate a doenças causadas por patógenos invasores, porém, apesar de gerarem uma resposta específica e eficaz, depende-se muito tempo desde o início da infecção até o momento que se efetive o combate ao patógeno por estas células do sistema adaptativo (Sompayrac, 2015).

Os linfócitos T são subdivididos em TCD4₊ e TCD8₊ (citotóxicas) e tornam-se maduros no timo (órgão linfoide primário, assim como a medula óssea), daí a utilização da sigla “T” para se referir a estes linfócitos. Os TCD4₊ são responsáveis por coordenar a resposta adaptativa e os TCD8₊ se encarregam de eliminar os patógenos por meio da apoptose, assim como as NK. A principal diferença entre estas duas é que as citotóxicas são capazes de reconhecer os patógenos e as NK não, colocando-as em patamares diferentes no SIH. Por este motivo as TCD8₊ compõem o sistema adaptativo e as NK fazem parte do sistema inato (Bonin, 2015).

Os linfócitos B se subdividem em plasmócitos, que são células secretadoras de anticorpos específicos para combater o patógeno invasor, e em células B de memória (BM). As células B de memória se reativam, produzindo plasmócitos, no caso de uma reinfecção pelo mesmo patógeno que serviu de base para a sua produção (Sompayrac, 2015). Deste modo, as respostas subsequentes ao mesmo patógeno são realizadas de forma mais rápida e ordenada, reduzindo os malefícios que podem ser causados ao organismo.

Os anticorpos, por sua vez, são proteínas que se ligam na superfície dos patógenos, facilitando o processo de fagocitose pelas células de defesa do organismo.

Como o intuito deste trabalho é simular uma resposta imune ao vírus da FA pelo sistema adaptativo, tendo como foco os linfócitos B e os anticorpos específicos para o vírus

da FA, será dada nesta seção maior atenção a estes elementos do SIH.

2.1.1 LINFÓCITOS B

Os linfócitos B, as células que produzem anticorpos, foram assim chamadas porque, em pássaros, foram encontradas maduras em um órgão denominado bursa de Fabricius (Abbas; Lichtman; Pillai, 2015). Nos mamíferos, este órgão não existe, sendo que a maturação dos linfócitos B ocorre na medula óssea.

Os linfócitos B são um dos mais importantes componentes na resposta imune adaptativa. Assim como as células T, as células B são produzidas na medula óssea. Durante toda a vida do ser humano, são produzidas diariamente cerca de 1 bilhão de células B (Sompayrac, 2015). Após produzidas, as células B migram para os tecidos linfoides secundários (linfonodos, baço, tonsilas e adenoide), até que sejam ativadas.

Os linfócitos B apresentam dois tipos independentes de ativação para nos proteger de patógenos. Um método de ativação é completamente dependente dos linfócitos TCD4₊ e o outro não é tão dependente destes linfócitos. Porém, em ambos os processos de ativação há a necessidade de um contato da célula B com o epítipo (menor porção de patógeno com potencial de induzir a resposta imune).

Após ativadas, as células B podem se diferenciar em dois tipos de plasmócitos ou em células B de memória. Os plasmócitos, como citado anteriormente, são células secretadoras de anticorpos de dois tipos distintos: os de vida curta e os de vida longa (Figura 1). Os plasmócitos de vida curta migram para a medula óssea ou para o baço e produzem uma grande quantidade de anticorpos específicos para combater o patógeno (Sompayrac, 2015). Os plasmócitos de vida longa são um tipo de célula B de memória que, por sua vez, produzem menos anticorpos mas sobrevivem por um período maior na medula óssea. Desta forma, os plasmócitos de vida longa mantêm a produção de anticorpos do tipo IgG, auxiliando assim no combate a uma reinfecção pelo mesmo patógeno. Os linfócitos B de memória se encarregam de repor a população de plasmócitos de vida longa que morrem com o passar do tempo, além de serem capazes de se reativar, tornando-se plasmócitos de vida curta no caso de uma reinfecção pelo mesmo patógeno (Sompayrac, 2015).

Entretanto, em alguns casos de vacinação, gera-se a resposta imune, porém a produção das células B de memória não ocorre, ou não é suficiente para garantir uma proteção duradoura. Desta forma, o paciente encontra-se vulnerável no caso de uma reexposição ao patógeno após um certo tempo, pois sua produção de anticorpos específicos a este patógeno não se manterá por um longo período de tempo.

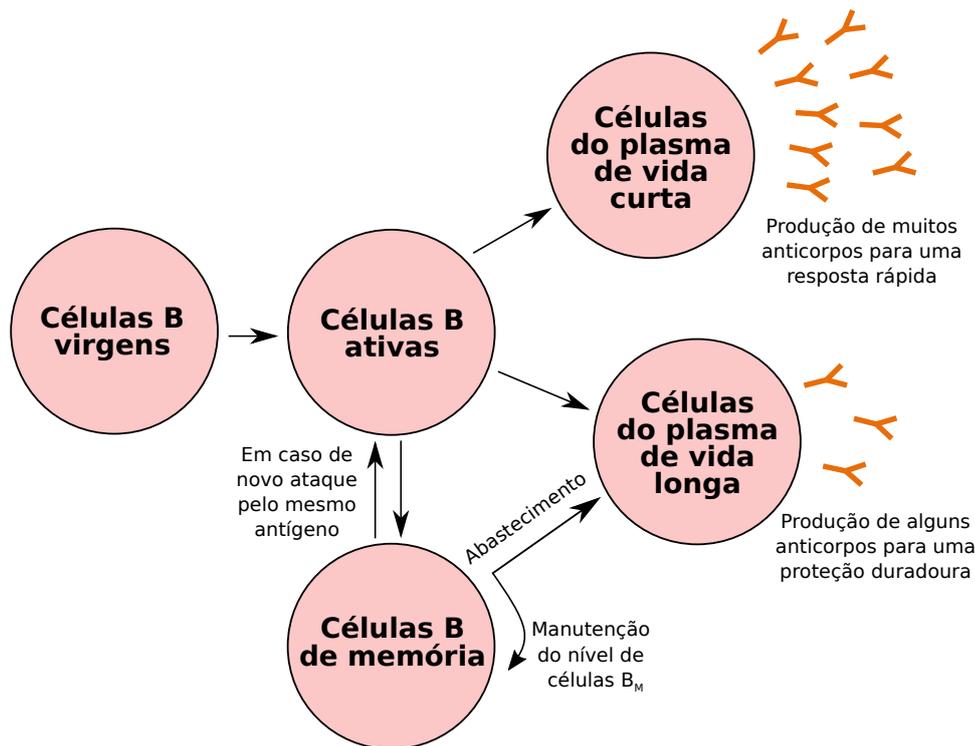


Figura 1 – Processo de diferenciação dos linfócitos B e produção de anticorpos. Adaptado de Sompayrac (2015).

2.1.2 ANTICORPOS

Anticorpos são proteínas e nos humanos também podem ser chamadas de imunoglobulinas (Ig). Estas proteínas circulam pelo plasma sanguíneo ou encontram-se na superfície de células do SIH como, por exemplo, nos macrófagos. As Igs podem ser classificadas como IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, sendo a IgG a de maior concentração no plasma, representando aproximadamente 75% dos anticorpos presentes na corrente sanguínea (Sompayrac, 2015).

Os anticorpos são basicamente formados por quatro cadeias polipeptídicas compostas por aminoácidos. Seu formato é semelhante à letra “Y”, onde seus “braços” compõem as denominadas cadeias leves e sua “base” apresenta as cadeias pesadas (Delves *et al.*, 2017). As cadeias leves dos anticorpos se ligam ao patógeno a fim de facilitar sua fagocitose. Esta região recebe o nome de Fragmento de União ao Antígeno (**Fab**, do inglês *fragment antigen-binding*). As cadeias pesadas, por sua vez, são responsáveis pela diferenciação do anticorpo nos tipos: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. As cadeias pesadas também podem ser classificadas como Fragmento Cristalizable (**Fc**, do inglês *fragment crystallizable*).

O processo do anticorpo fixar-se no patógeno através das cadeias leves, sinalizar sua presença e se ligar ao fagócito, facilitando assim o processo de fagocitose, é chamado de opsonização (Sompayrac, 2015).

De forma alguma os anticorpos são preparados para aniquilar os vírus e bactérias

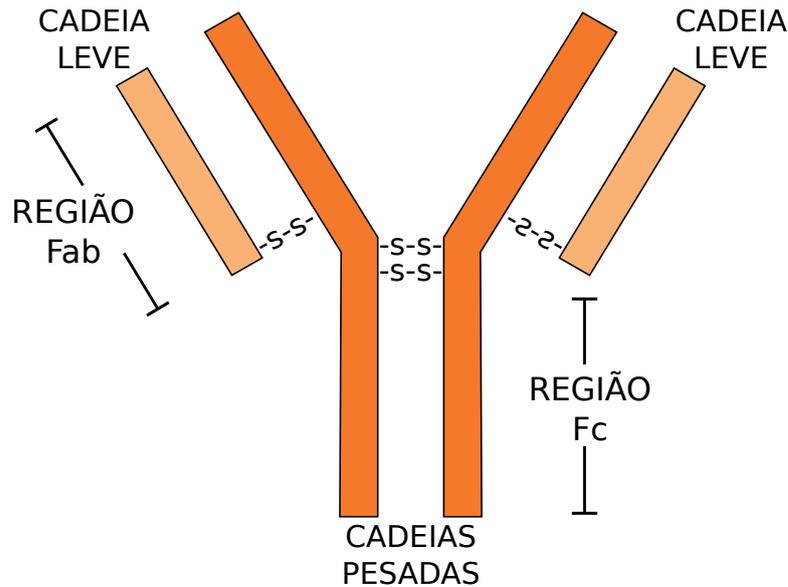


Figura 2 – Representação das principais partes de um anticorpo. Adaptado de Sompayrac (2015).

invasores. No processo de opsonização, os anticorpos se ligam aos patógenos utilizando suas cadeias leves, deixando assim sua cadeia pesada livre para acoplar-se à superfície dos fagócitos. Desta forma, dizemos que o anticorpo neutralizou o vírus ou bactéria e o marcou para que fosse fagocitado mais facilmente.

2.2 VACINA DA FEBRE AMARELA

As vacinas são um meio eficaz e seguro para gerar resposta imune e consequentemente uma memória imunológica, com a finalidade de proporcionar proteção contra determinado patógeno por um longo período. O tratado de Jenner, publicado em 1798, foi um marco na vacinação, pois levou à aceitação geral deste método de indução da imunidade contra doenças infecciosas (Abbas; Lichtman; Pillai, 2015). Por meio da vacinação o indivíduo adquire imunidade de forma ativa, que consiste na injeção do patógeno atenuado (enfraquecido) ou de partes deste no tecido, desencadeando os processos de defesa do SIH. Entretanto, em alguns casos, a memória imunológica pode não ser gerada em alguns indivíduos vacinados, por motivos não totalmente compreendidos. Nos casos onde a memória imunológica é gerada a partir da vacinação, pode-se dizer que o indivíduo apresentou soroconversão, ou seja, o indivíduo apresenta títulos de anticorpos específicos em quantidades satisfatórias para sua proteção contra determinado patógeno, por um certo tempo após ser vacinado.

Para algumas vacinas, como por exemplo a da Hepatite A e a SCRv (Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela), uma única dose é suficiente para proteger o indivíduo por toda a vida (Sompayrac, 2015). Contudo, a maioria das vacinas necessita de doses

reforço, em intervalos de tempo pré-estabelecidos, para manter a imunidade do paciente. Entretanto, para um grupo de vacinas não se tem ainda bem definida a necessidade ou não de doses de reforço, como é o caso da vacina da FA.

A FA é uma doença causada pelo vírus do gênero *Flavivirus* (do latim *flavus*, que significa amarelo), sendo considerada uma doença endêmica presente em algumas regiões da África e América do Sul (Monath *et al.*, 2013). A doença geralmente causa náuseas, febre, dores de cabeça e dores musculares. Na forma mais grave (e rara da doença) podem ocorrer insuficiências hepática e renal, icterícia (olhos e pele amarelados - daí a origem do nome da doença), manifestações hemorrágicas e cansaço intenso. A doença pode apresentar três estágios, sendo o primeiro com duração média de três dias, definido por febre alta, calafrios, intensas dores de cabeça, lombares e musculares, náuseas e vômitos (Bonin, 2015). Após este estágio inicial de infecção, a doença entra em um período de remissão, onde os sintomas se tornam mais brandos, classificando o segundo estágio da doença. Apenas 15% das pessoas infectadas com o vírus da FA desenvolvem o período de intoxicação da doença (terceiro estágio), culminando na forma moderada ou grave da doença (Monath *et al.*, 2013). Neste estágio, caracterizado pela icterícia, ocorre o retorno agudo dos sintomas apresentados no primeiro estágio da doença. Ademais, podem ocorrer bradicardia (ritmo cardíaco lento ou irregular), oligúria (redução da produção de urina) e diátese hemorrágica (tendência para sangramento sem causa aparente ou hemorragias espontâneas) (Bonin, 2015). Os outros 85% que contraem a doença se recuperam completamente, desenvolvendo imunidade permanente (Monath *et al.*, 2013).

Existem dois tipos da doença, sendo classificadas como urbana e silvestre, porém ambas são transmitidas pelo mesmo vírus, apresentando os mesmos sintomas, tendo apenas o agente transmissor como diferença. O mosquito *Aedes* é o responsável pela forma de contágio urbana, sendo também responsável por transmitir outros vírus do gênero *Flavivirus*, como a Dengue, a Chikungunya e a Zika. Já os mosquitos *Haemagogus* e *Sabethes* residem predominantemente nas matas, perto de rios, e são os responsáveis pela transmissão silvestre da FA (Monath *et al.*, 2013). Neste ambiente, os animais que mais sofrem com a doença são os macacos, também classificados na literatura como primatas não humanos (PNH), e os casos de surtos de FA silvestre recebem o nome de epizootia. Este fenômeno é considerado um medidor de risco para a população que vive perto destas áreas, pois quando ocorrem epizootias, as chances de se ter um surto da doença se eleva consideravelmente.

Apesar das campanhas de vacinação e de combate aos agentes transmissores da doença, ainda hoje surtos de FA urbana assolam os países endêmicos. Em 2016, surtos de FA ocorreram na Angola e na República Dominicana do Congo (RDC) (Kraemer *et al.*, 2017). Em outubro daquele ano foram registrados 7.136 casos da doença e 493 mortes

nestes dois países (Vannice; Wilder-Smith; Hombach, 2018). Estes surtos fizeram com se esgotassem as reservas globais de vacina da FA da OMS. Para conseguir vacinar as aproximadamente 10,5 milhões de pessoas que residiam nas áreas de risco, tendo apenas 5,8 milhões de doses da vacina disponíveis em estoque, se fez necessário aplicar doses fracionadas da vacina (1/5 da dose padrão, ou seja, 0,1 ml) na população, salvo crianças e gestantes, que continuaram recebendo a dose padrão. A adoção da técnica de aplicação de doses fracionadas da vacina foi baseada em trabalhos que comprovavam sua eficácia (Campi-Azevedo *et al.*, 2014; Martins *et al.*, 2013a).

A primeira epidemia de FA conhecida no Brasil foi a que irrompeu no Recife, no ano de 1685 (Odair, 1969). Os últimos casos de surto registrados no Brasil ocorreram 2017 e 2018 (Ministério da Saúde, 2017; Ministério da Saúde, 2018). Em 2017 a crescente demanda pela vacina no Brasil, em virtude de surtos de FA concentrados principalmente na região Sudeste, fez com que o Ministério da Saúde adotasse a medida de disponibilizar doses fracionadas da vacina para a população, assim como fora feito em Angola e na RDC. Foram notificados, entre dezembro de 2016 e julho de 2017, 3.564 casos, dos quais 777 foram confirmados e 261 óbitos foram reportadas ao Ministério da Saúde do Brasil (Ministério da Saúde, 2017). No período entre julho de 2017 e junho de 2018 foram 7.518 notificações de casos suspeitos de FA, dos quais 1.376 foram confirmados, levando 483 pessoas à óbito (Ministério da Saúde, 2018). Diante destes fatos, as campanhas de vacinação se intensificaram, além de reforçar as avaliações clínicas para averiguar as causas das mortes de PNH nas áreas onde ocorrem epizootias.

Quanto às recomendações sobre a vacinação, a Bio-Manguinhos/Fiocruz orienta, desde o surto de 2017, que seja administrada uma dose reforço 10 anos após a primeira dose da vacina apenas aos indivíduos que receberam a dose fracionada. Para os indivíduos que receberam a dose padrão, os estudos apontam que a proteção contra o vírus da FA se dá por toda vida da pessoa¹. Antes dos surtos de 2017 e 2018, a Bio-Manguinhos/Fiocruz recomendava a revacinação após 10 anos da primeira dose, a toda população, contrariando as recomendações da OMS desde 2013. Naquele ano a OMS atualizou sua carta de recomendações sobre a vacina da FA baseada em estudos sobre a duração da vacina, posicionando-se ser favorável à administração de apenas uma dose da vacina da FA (OMS, 2013).

Para produção da vacina da FA, são utilizados ovos embrionados de galinha, livres de agentes patogênicos, seguindo as normas estabelecidas pela OMS. O vírus utilizado para a produção da vacina foi isolado em 1927 do paciente ganês Asibi, que sobreviveu à doença, dando início aos estudos que levariam à formulação da primeira vacina da FA

¹ caso tenha ocorrido a soroconversão pelo SIH do indivíduo vacinado

em 1937 (Theiler; Smith, 1937). Ainda hoje as subcepas² do vírus retirado de Asibi são utilizadas em todo o mundo na produção das vacinas da FA. Atualmente existem três tipos de vacina para a FA, sendo elas: a 17DD produzida no Brasil, a 17D-213 produzida na Rússia e a 17D-204 produzida na China, França, Senegal e Estados Unidos (Collins; Barrett, 2017). A dose padrão da vacina (tanto as 17D quanto a 17DD) geralmente é aplicada pela via subcutânea, na região superior do braço, com volume de 0,5 ml (Monath *et al.*, 2013).

Segundo estudos de um grupo de pesquisa da Fiocruz-RJ (Martins *et al.*, 2013b), a 17DD possui soroconversão de cerca de 98%. Apesar de ter alta efetividade e oferecer uma grande cobertura e segurança aos indivíduos vacinados, não se sabe exatamente quais os motivos que levam, em 2% dos indivíduos, ao controle da infecção causada pelo vírus da vacina sem, contudo, gerar memória imunológica.

2.3 EQUAÇÕES DIFERENCIAIS E MODELO MATEMÁTICO COMPUTACIONAL

Nesta seção será apresentada uma breve introdução às Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs), com o intuito de melhor apresentar suas funcionalidades e aplicações.

As primeiras Equações Diferenciais surgiram juntamente com o estudo do cálculo por Isaac Newton (1642-1727) e Gottfried Wilhelm Leibniz (1646-1716) durante o século XVII. Apesar de Newton ter atuado pouco no ramo das equações diferenciais, seu desenvolvimento do cálculo e a elucidação dos princípios básicos da mecânica serviram de base para a aplicação das equações diferenciais no século XVIII, especialmente por Euler (Boyce; DiPrima, 2015).

As equações diferenciais se subdividem em dois tipos: as Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) e as Equações Diferenciais Parciais (EDPs). Ambas podem ser utilizadas para descrever variações temporais, como por exemplo: a concentração de poluentes no ar, a densidade de bactérias de uma cultura, a concentração de um agente químico, entre outros. Além das variações temporais, pode-se analisar estas variações em conformidade com a posição, como por exemplo: a temperatura ao longo de uma chapa de metal sendo aquecida em determinado ponto específico, a massa específica de um bloco não uniforme referente à uma certa porção, dentre outros. Em outras palavras, as equações diferenciais podem ser utilizadas para modelar as mais diferentes condições do dia-a-dia.

Um modelo matemático utiliza-se de uma ou várias equações diferenciais para descrever o comportamento de um sistema real, podendo ser aplicado nas mais diversas áreas do conhecimento, como: Matemática, Economia, Psicologia, Geografia, Engenharias,

² cepa ou estirpe viral é uma denominação biológica para se referir a um grupo de vírus com um ancestral comum que compartilhem semelhanças morfológicas e fisiológicas

etc (Hritonenko; Yatsenko, 1999; Mareschal; Thomas, 2007; Carneiro, 2014; Yamashita, 2018; Soares, 2018a; Soares, 2018b).

Dentre as diferentes técnicas que podem ser utilizadas para se desenvolver um modelo matemático computacional (MMC), a escolha do método a ser implantado depende de qual abordagem o modelo tratará, se será um modelo contínuo ou discreto, além de se definir a importância da evolução temporal/espacial. Neste último quesito, a elaboração de um MMC com Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) possibilita descrever o comportamento do SIH e as interações entre suas células e moléculas ao longo do tempo (Perelson, 1989; Baker; Bocharov; Paul, 1997; Chang; Linderman; Kirschner, 2005; Vodovotz *et al.*, 2006; Bonin *et al.*, 2016; Bonin, 2019). Por outro lado, caso se deseje analisar a evolução espacial do sistema, são utilizadas equações diferenciais parciais (EDPs) (Pettet *et al.*, 1996; Su *et al.*, 2009; Flegg *et al.*, 2012; Pigozzo *et al.*, 2013; Quintela; Santos; Lobosco, 2014; Reis, 2018).

A maior parte das pesquisas encontradas na literatura envolvendo formulação de modelos matemáticos que descrevam o comportamento do SIH utilizam EDOs, agentes e autômatos celulares (Wilson *et al.*, 2007; Pappalardo *et al.*, 2014; Le; Miller; Ganusov, 2015; Bonin *et al.*, 2016; Bonin, 2019).

As EDOs são normalmente utilizadas para descrever o comportamento de um fenômeno ou de um sistema, nos quais a mudança de uma medida ou dimensão é causada pelo próprio processo. A interação entre várias EDOs pode ser classificada como um sistema de EDOs, cujos valores iniciais representam o estado inicial de cada equação. A simples alteração dos valores iniciais de uma EDO pode mudar drasticamente a resposta apresentada pelo modelo, possibilitando assim verificar a relação de influência destes parâmetros sobre o comportamento do sistema como um todo. Por outro lado, as Equações Diferenciais Parciais (EDPs) podem ser utilizadas para descrever espacialmente o comportamento do sistema analisado. Tanto as EDOs quanto as EDPs apenas conseguem descrever o comportamento médio das populações analisadas, não sendo capazes de representar o comportamento de uma parcela mínima (menor porção do sistema em análise). Por exemplo, em um MMC composto por EDOs ou EDPs, projetado para analisar a proliferação bacteriana em uma cultura, não se consegue determinar/observar o comportamento específico de um subconjunto das bactérias iniciais. Para fazer este tipo de análise, ou seja, uma análise individual de cada elemento da população, modelos utilizando agentes ou autômatos celulares podem ser utilizados. Isto porque a evolução da simulação nestes tipos de abordagens verifica individualmente os elementos que compõem o sistema.

O conceito de modelagem computacional surgiu em meados da década de 70 e ganhou respeito e maior representatividade na década de 90. Os modelos matemático-

computacionais desempenham papel fundamental na elaboração e evolução de processos e mecanismos presentes no cotidiano do ser humano moderno. Caminhando juntamente com a evolução dos computadores desde a década de 70, a modelagem computacional impulsionou pesquisas nas mais diversas áreas de conhecimento, desde simulações envolvendo lançamentos de foguetes e satélites artificiais até previsões meteorológicas. O desenvolvimento de modelos matemáticos que descrevem o comportamento de um determinado sistema, aliado ao rápido processamento de dados de um computador, possibilitam que diversas simulações sejam feitas a fim de se observar as condições e alterações do sistema em estudo após certo tempo ou sob condições específicas.

Para ilustrar uma aplicação da modelagem matemática, é apresentado a seguir um modelo epidêmico clássico encontrado na literatura, denominado SIR (Suscetíveis, Infectados, Recuperados). É importante frisar que este exemplo também será utilizado na explicação do modelo estocástico abordado na seção sobre o Algoritmo de Gillespie. O conceito deste modelo gira em torno de uma doença infecciosa que começa a se disseminar em uma determinada população, infectando os indivíduos suscetíveis, sendo que esses, após certo tempo, se recuperam da doença. Portanto, as populações abordadas pelo modelo são as que se encontram infectadas (I) pela moléstia (doença infecciosa genérica - podemos citar como exemplo a gripe transmitida pelo vírus H1N1), as que se encontram suscetíveis (S) a contrair a doença e as que contraíram a doença e se recuperaram (R) após certo tempo:

$$\frac{d}{dt}S = -\beta SI, \quad (2.1)$$

$$\frac{d}{dt}I = \beta SI - \nu I, \quad (2.2)$$

$$\frac{d}{dt}R = \nu I. \quad (2.3)$$

Na Equação 2.1 a constante β representa a taxa de infecção dos indivíduos suscetíveis à doença. Por outro lado, na Equação 2.2 a constante ν representa a taxa de recuperação dos indivíduos que se encontravam doentes.

A evolução das populações envolvidas neste modelo em relação ao tempo (em dias), pode ser observada através do gráfico da Figura 3. Neste exemplo foi considerada uma população total de 100 pessoas, sendo 99 a quantidade inicial de pessoas suscetíveis e apenas 1 pessoa infectada.

Os valores de β e ν utilizados nesta simulação foram, respectivamente, 8×10^{-2} *pessoas*⁻¹ e 7×10^{-1} *pessoas*⁻¹.

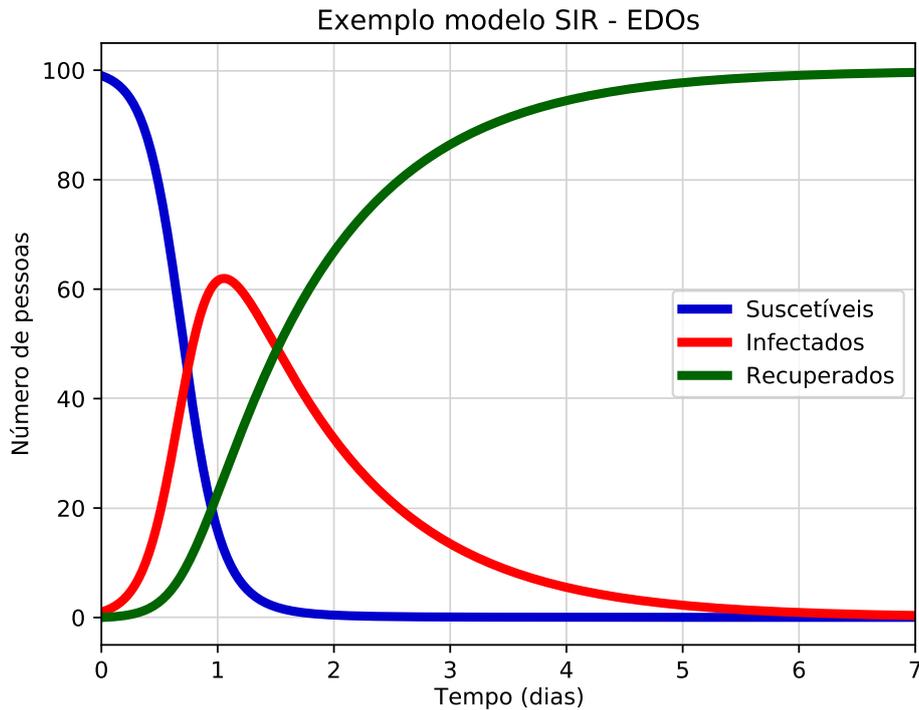


Figura 3 – Exemplo SIR obtido pela simulação do modelo determinístico (EDOs).

Pode-se observar a partir da Figura 3 que a quantidade de pessoas infectadas aumenta drasticamente em apenas um dia após o início da epidemia. No sexto dia a epidemia já se encontra controlada, apesar de todas as pessoas terem sido infectadas.

2.4 QUANTIFICAÇÃO DE INCERTEZAS UTILIZANDO A BIBLIOTECA CHAOSPY

Com a implementação de métodos estocásticos, as incertezas sobre um modelo matemático tendem a aumentar devido à instabilidade provocada pelos ruídos adicionados ao modelo. Dentro desta premissa, e tendo como objetivo a aplicação de métodos estocásticos neste trabalho, algumas ferramentas podem ser utilizadas para quantificar as incertezas que circundam um modelo composto por equações diferenciais.

A biblioteca *Chaospy* foi desenvolvida utilizando a linguagem de programação Python, com o intuito de auxiliar seus usuários na quantificação de incertezas e na análise de sensibilidade de parâmetros que compõem equações matemáticas (Feinberg, 2019).

Um dos métodos mais utilizados para simulações estocásticas é o método de Monte Carlo (MC), que calcula a propagação da incerteza por amostragem dos parâmetros de entrada e suas respectivas distribuições de probabilidade (Campos *et al.*, 2019).

O *Chaospy* é utilizado juntamente com a biblioteca *numpy*³ para analisar a incerteza

³ Biblioteca composta pelas mais diversas funções envolvendo operações matriciais

de modelos matemáticos utilizando simulação de Monte Carlo avançada e expansões não intrusivas do polinômio Caos (Feinberg, 2019).

O conceito de polinômio Caos surgiu em 1938 quando Wiener define o “caos homogêneo” como sendo um espaço de polinômios ortogonais para variáveis aleatórias com distribuição de probabilidade Gaussiana (Silva *et al.*, 2016). Apresentando grande aplicabilidade para equações diferenciais estocásticas devido a sua rápida convergência quando comparado ao método tradicional de Monte Carlo para problemas de baixa dimensão, este método é utilizado para quantificar incertezas e na análise de sensibilidade de modelos estocásticos.

Através da criação de variáveis escalares aleatórias, o *Chaospy* utiliza diferentes distribuições de probabilidade predefinidas para gerar conjuntos de amostras. Após gerados estes conjuntos, o *Chaospy* executa simulações do modelo adotando os valores dos conjuntos e armazena os dados para que sejam posteriormente tratados no polinômio Caos.

Embora o método Monte Carlo seja intuitivo e poderoso, ele converge lentamente e requer um grande número de amostras para alcançar um resultado preciso (Fishman, 2013).

Para que seja gerada uma expansão polinomial Caos de grau d , utilizando N parâmetros variáveis de entrada, é necessária uma quantidade mínima P de amostras, como apresentado na Equação 2.4 (Xiu; Karniadakis, 2002):

$$(P + 1) = \frac{(N + d)!}{N!d!}. \quad (2.4)$$

Para assegurar a convergência da resposta é aconselhável utilizar mais amostras que o valor mínimo P encontrado pela Equação 2.4.

Os parâmetros que serão analisados pelo pacote *Chaospy* podem seguir as mais diversas distribuições de números aleatórios, como por exemplo as distribuições uniforme, normal, gaussiana, triangular, entre outras. No método de geração do Polinômio Caos, as soluções estocásticas são expressas através de um polinômio ortogonal que depende da aleatoriedade das entradas do modelo (Campos *et al.*, 2019).

Para exemplificar a aplicação desta ferramenta de Quantificação de Incertezas, será utilizado um processo de decaimento genérico de uma determinada concentração u ao longo do tempo, ditada pela Equação 2.5 (Feinberg, 2019):

$$u(t) = Ie^{-ct}. \quad (2.5)$$

A constante I representa a concentração inicial do sistema, com valor igual a 1,5,

e c representa uma taxa de decaimento com valor de 0,05. Com o passar do tempo a concentração u decairá, tendendo ao nível zero. Porém, com a variação dos valores de I e c , nos intervalos (1,0 a 2,0) e (0,01 a 0,1) respectivamente, apesar de manter o perfil de decaimento ao longo do tempo, pode-se observar uma diferença nítida nas curvas (Figura 4).

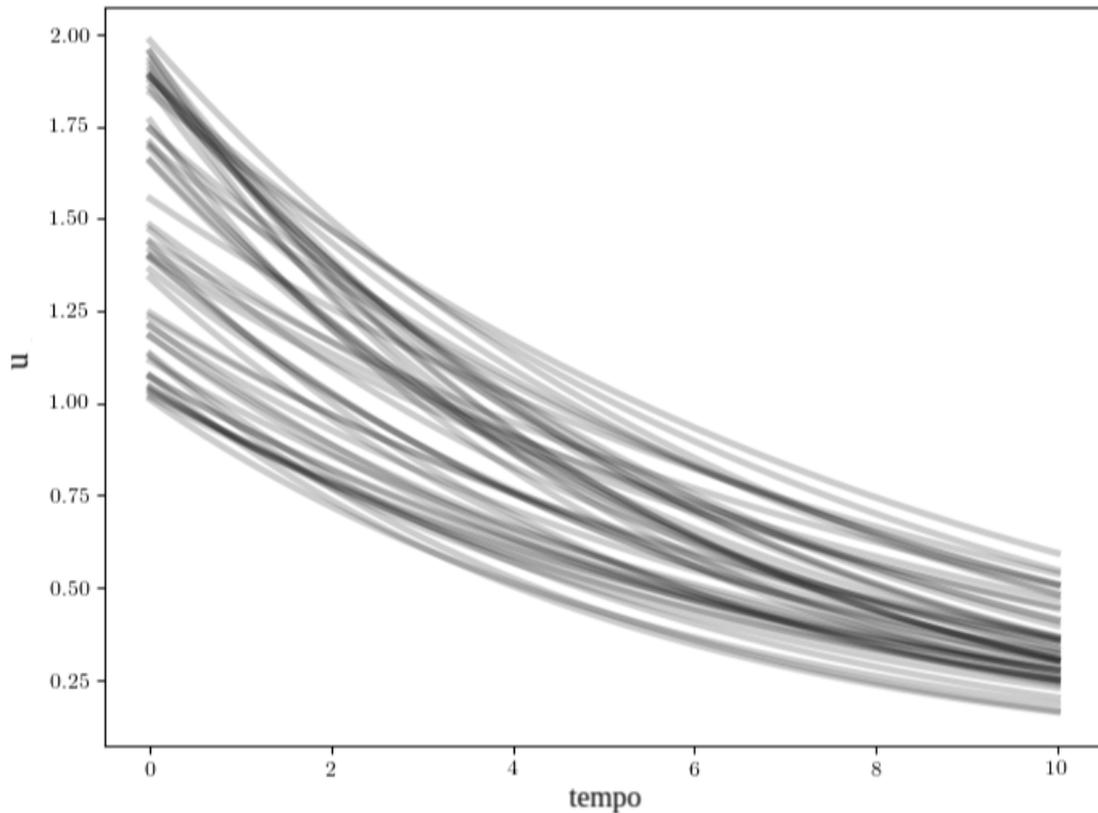


Figura 4 – Exemplo da aplicação de processos estocásticos no modelo genérico. Adaptado de Feinberg (2019).

Desta forma, para se fazer uma análise mais detalhada do comportamento estocástico do sistema como um todo, a quantificação de incertezas destes parâmetros, bem como uma análise de sensibilidade dos mesmos é uma tarefa que envolve conhecimentos estatísticos.

O Algoritmo 2.1 demonstra a utilização da ferramenta *Chaospy* no exemplo da Equação 2.5, a fim de quantificar as incertezas geradas pela variação dos parâmetros I e c . As bibliotecas necessárias para esta aplicação são importadas nas linhas 1, 2 e 3 do algoritmo e a equação utilizada como exemplo é definida nas linhas 5 e 6. Na linha 8 é gerado um vetor contendo 101 valores espaçados igualmente entre 0 e 10, utilizado para representar o tempo na simulação.

```

1 import chaospy as cp
2 import numpy as np
3 from math import factorial
4
5 def model (t, c ,I) :
6     return = I*np.exp(-c*t)
7
8 t = np.linspace (0, 10, 101)
9 I1 = cp.Uniform (1, 2)
10 c1 = cp.Uniform (0, 0.1)
11 distribution = cp.J (I1, c1)
12 d = 2
13 P = factorial(2 + d)/(factorial(2)*factorial(d)) - 1
14
15 samples = distribution.sample (2*P , "M")
16 evals = [model(t, sample[0], sample[1]) for sample in samples.T]
17
18 polynomial_expansion = cp.orth_ttr (d, distribution )
19 model_approx = cp.fit_regression (polynomial_expansion, samples, evals)
20
21 expected = cp.E(model_approx, distribution)
22 deviation = cp.Std(model_approx, distribution)
23
24 print(cp.Sens_m(foo_approx, distribution))

```

Algoritmo 2.1 – Aplicação da ferramenta *Chaospy* no exemplo de decaimento de concentração.

Como dito anteriormente, podem-se utilizar vários tipos de distribuição para se definir a aleatoriedade dos parâmetros que serão variados pelos processos utilizados pela ferramenta *Chaospy*. Neste exemplo, as linhas 9 e 10 apresentam o padrão de distribuição uniforme, utilizado para as variáveis I e c , nos intervalos (1,0 a 2,0) e (0,01 a 0,1) respectivamente. A linha 11 se refere a criação de uma amostra dos parâmetros que serão analisados. Na linha 13 é definido o valor mínimo de amostras que se deve utilizar nas simulações da ferramenta *Chaospy*, para que se gere o polinômio Caos. As amostras então são criadas⁴ na linha 15 e conseqüentemente são utilizadas nas várias execuções da equação definida nas linhas 5 e 6.

Para a criação do polinômio Caos, utiliza-se a função apresentada na linha 18, que gera um polinômio ortogonal de ordem d baseado na distribuição informada. Desta forma, os coeficientes do polinômio Caos são determinados na linha 19, através dos dados da expansão polinomial das amostras geradas. Assim, obtém-se um polinômio que aproxima

⁴ foi utilizado o dobro da quantidade mínima de amostras (P) necessárias, a fim de assegurar a convergência do resultado

a quantidade de interesse sendo possível calcular medidas estatísticas a partir desta aproximação, como a média esperada e desvio padrão (linhas 21 e 22).

Para realizar a análise de sensibilidade dos parâmetros I e c , a biblioteca *Chaospy* utilizam índices de decomposição baseados no método de Sobol ou Transformação de Nataf (Feinberg, 2019).

Na linha 24 do Algoritmo 2.1, foi utilizado o Método de Sobol para análise de sensibilidade de primeira ordem. Este método analisa a variância entre os parâmetros para elencar os mais sensíveis, considerando que os valores absolutos de sensibilidade, atribuídos aos parâmetros analisados, apresentam soma igual a 1. Desta forma, os parâmetros que apresentarem valores de sensibilidade mais próximos de 1 são considerados os mais sensíveis do modelo analisado.

2.5 APLICAÇÃO DE RUÍDO EM MODELOS MATEMÁTICOS

A aplicação de um ruído em modelos matemáticos consiste em causar uma perturbação no sistema, seja ela de forma contínua ou momentânea, com o intuito de gerar variações não previsíveis, gerando assim, uma instabilidade. Baseado neste conceito, existem vários métodos para se produzir ruídos em modelos matemáticos.

De forma geral, a aplicação de um ruído, bem como a estocasticidade de um modelo, pode ser descrita pela Equação 2.6:

$$dX = f(t)dt + \sigma X dW. \quad (2.6)$$

Na Equação 2.6, a parcela $f(t)dt$ representa uma “função desconhecida” em função do tempo, W representa o movimento Browniano ou processo de Wiener⁵ e o termo σx , representa uma função do ruído a ser implementado ao “sinal” $f(t)$ (Wellner, 2003; Limbu, 2012).

Ao se aplicar o ruído em um modelo de EDOs, o modelo deixa de ser determinístico e passa a ser estocástico, alterando assim a forma como deve ser tratado para se obter seu resultado. Para se resolver uma Equação Diferencial Estocástica (EDE), alguns métodos numéricos encontrados na literatura podem ser utilizados, como os métodos de Euler-Maruyama, Ito e Stratonovich (Saito; Mitsui, 1996).

⁵ Expressão genérica utilizada para descrever o comportamento estocástico de um sistema. O movimento Browniano original é o fenômeno que descreve a movimentação aleatória de partículas suspensas em um fluido (líquido ou gás), resultante das colisões entre os átomos/moléculas.

Várias adaptações destes métodos de resolução de EDEs podem ser aplicadas, ajustando os parâmetros para cada situação. Portanto, pode-se dizer que não existe um único método que seja capaz de solucionar qualquer EDE.

O método de Euler-Maruyama (EM) é uma adaptação do método de Euler tradicional (utilizado na resolução numérica de EDOs) associado com a integral de Ito. Assim como no tradicional, o método EM é iterativo e discreto, utilizando os valores do resultado da iteração anterior para calcular o próximo passo, como apresentado na Equação 2.7:

$$Y_{n+1} = Y_n + f(Y_n)\Delta t + G(Y_n)\Delta W_n. \quad (2.7)$$

As iterações deste método consideram $\Delta W_n = [W_{t_{n+1}} - W_{t_n}]$.

Por apresentar um desenvolvimento simples, é considerado o de mais fácil aplicação para resolução de EDEs.

Os métodos de Ito e Stratonovich, apesar de apresentarem algumas similaridades entre si e com o Cálculo Ordinário tradicional, não apresentam fácil manipulação matemática em muitos casos.

2.6 ALGORITMO DE GILLESPIE

Modelos tradicionais contínuos e determinísticos do SIH, como aqueles modelados utilizando EDOs e EDPs, não representam com precisão as interações individuais de células e moléculas, uma vez que se baseiam no comportamento médio de um grande número de indivíduos. Em contraste, o algoritmo de Gillespie permite a simulação discreta e estocástica de um sistema de EDOs que descreve o SIH com um custo computacional reduzido.

A origem do algoritmo veio de reações químicas: o algoritmo foi usado para descrever a colisão de moléculas dentro de um vaso de reação. No entanto, a ideia pode ser generalizada e aplicada a campos distintos, alterando colisões para interações e moléculas para populações.

A questão fundamental implementada pelo algoritmo de Gillespie é: dado um certo sistema no tempo t , onde no tempo $t + \tau$ ocorre uma nova reação, alterando seu estado, qual será a próxima reação a ocorrer? (Gillespie; Hellander; Petzold, 2013).

No algoritmo de Gillespie, toda interação entre células, moléculas e/ou patógenos é explicitamente simulada, mas para isso as EDOs são transformadas em reações químicas equivalentes. Dependendo das características do problema que está sendo simulado, diferenças na representação da quantidade de quaisquer espécies podem existir: o número

absoluto de células, moléculas ou elementos pode ser usado em vez de sua concentração.

Duas formulações diferentes, mas equivalentes, podem ser usadas no algoritmo de Gillespie: o método direto e o método de primeira reação. No método direto, a escolha do passo de tempo τ e da próxima reação são feitas separadamente. Já no dito método de primeira reação, um tempo de reação potencial para cada reação é gerado, e o menor é escolhido, ou seja, são gerados vários τ , sendo um para cada reação.

O termo genérico “reações” será utilizado na explicação do funcionamento dos processos utilizados no algoritmo de Gillespie, para facilitar sua compreensão. Entende-se que estas reações são processos que envolvem a alteração de valores absolutos das populações/moléculas envolvidas no sistema analisado.

Os principais passos utilizados no algoritmo de Gillespie são os seguintes:

- Escolha aleatória de um número real (compreendido entre 0 e 1), denominado *ran*, que será utilizado no cálculo do passo de tempo que será dado após ocorrer a reação (τ);
- Escolha aleatória de um número real (compreendido entre 0 e 1), que definirá qual a próxima reação que ocorrerá no sistema analisado;
- Execução da reação e atualização dos valores absolutos das moléculas/populações envolvidas na reação;
- Avanço no tempo total do sistema $t = t_0 + \tau$;
- Retomada do primeiro passo (*loop*), a menos que não haja mais reações para ocorrer ou que o tempo final de simulação (t_f) seja excedido ($t > t_f$).

Para o cálculo do passo de tempo τ , é considerada a seguinte função:

$$\tau = -\frac{\ln(\text{ran})}{R}. \quad (2.8)$$

Na Equação 2.8 o fato do valor *ran*, utilizado na função *log*, ser um número real compreendido entre 0 e 1, culmina em um resultado negativo. Desta forma, a fim de corrigir este resultado, seu valor é multiplicado por -1. Já o parâmetro *R* representa a soma de todas populações/moléculas das reações envolvidas no sistema (Gillespie, 1976; Gillespie, 1977).

A Figura 5 representa de forma genérica a escolha aleatória das reações que ocorrerão, seguida da atualização das populações envolvidas no processo e do avanço τ no tempo.

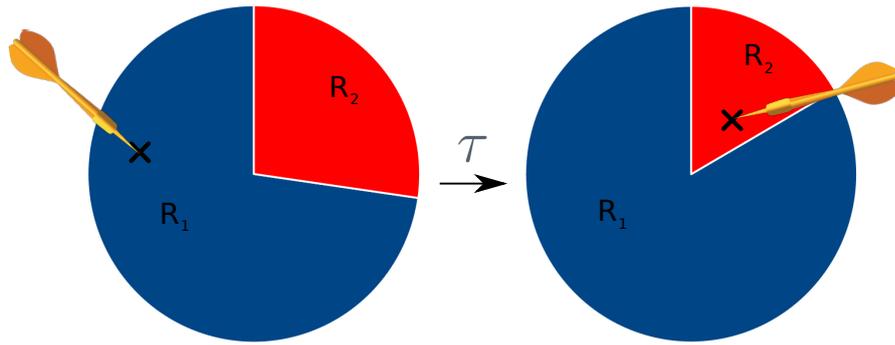


Figura 5 – Processo aleatório de escolha da reação que ocorrerá.

Neste exemplo existem apenas duas reações (R_1 e R_2). No primeiro momento, a probabilidade da reação R_1 ser sorteada é maior, por apresentar simbolicamente um setor circular de maior área quando comparado a R_2 . É então sorteado um número real aleatório compreendido entre 0 e 1 ($ran2$), que definirá qual reação ocorrerá. Com base neste valor, a reação R_1 é então escolhida para ocorrer (representada pelo dardo na Figura 5) e, conseqüentemente, após a atualização do tempo $t = t_0 + \tau$ e das populações, percebe-se que sua probabilidade aumenta ainda mais, em relação ao primeiro cenário. Porém, como o processo de seleção da reação que ocorrerá é aleatório, num segundo instante, outro valor para $ran2$ é sorteado e a reação escolhida para ocorrer é a R_2 (representada pelo dardo).

Para melhor ilustrar a ideia do algoritmo, suponha que desejássemos usar o algoritmo de Gillespie para implementar o modelo SIR. O Algoritmo 1 apresenta seu pseudocódigo.

Algoritmo 1 Implementação do algoritmo de Gillespie para o modelo SIR

```

1: while t < tmax do
2:   if i == 0 then
3:     break;
4:   end if
5:   P1 = beta * s * i;
6:   P2 = nu * i;
7:   P = P1 + P2;
8:   ran = uniformly_distributed_random(0,1);
9:   tn = -log (ran)/P;
10:  t = t + tn;
11:  ran2 = uniformly_distributed_random(0,1);
12:  if ran2 < P1/P then
13:    s = s - 1;
14:    i = i + 1;
15:  else
16:    i = i - 1;
17:    r = r + 1;
18:  end if
19: end while

```

Para cada reação, calcula-se a probabilidade de sua ocorrência (linhas 5-6). Todas as probabilidades são somadas (linha 7), e este valor é usado no cálculo do intervalo da próxima reação (linha 9), bem como na escolha da reação que ocorrerá (linhas 12-17). O segundo valor aleatório sorteado $ran2$ (linha 11) é comparado com a probabilidade normalizada de ocorrência de cada reação; se o valor $ran2$ estiver dentro do intervalo associado a uma determinada reação, as populações afetadas por essa reação serão atualizadas e uma nova iteração será iniciada.

A fim de observar que o comportamento médio de várias simulações utilizando-se do algoritmo de Gillespie para implementar o modelo SIR, foi gerada a Figura 6. Nessa figura, é observada a comparação entre o resultado do modelo de EDOs (Seção 2.3) com o resultado do modelo estocástico.

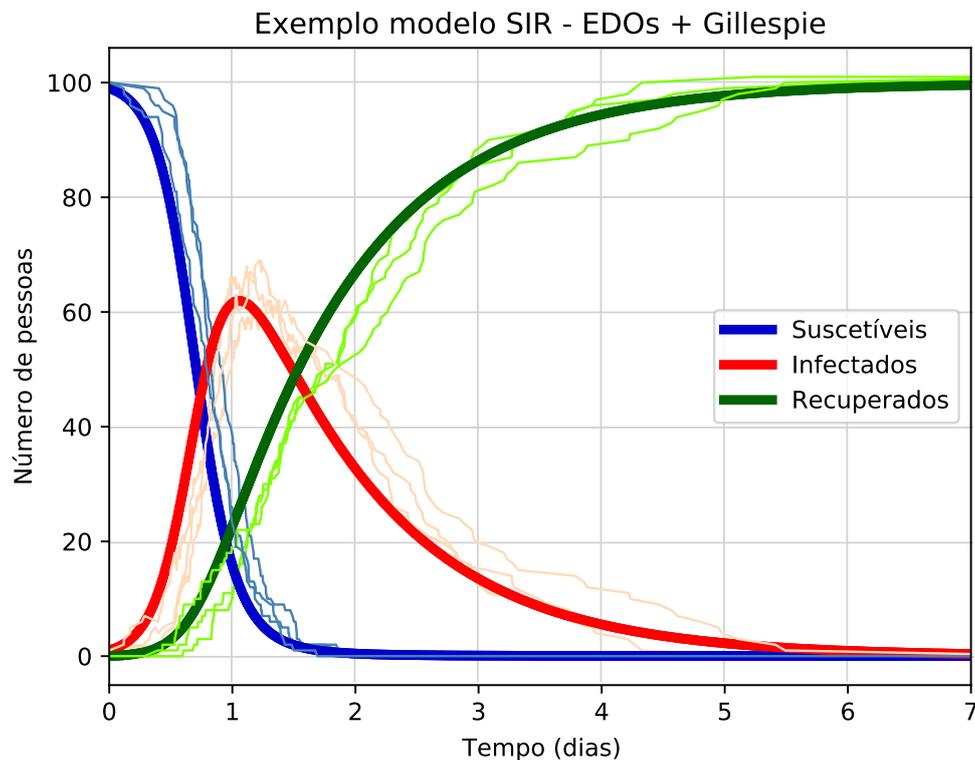


Figura 6 – Modelo SIR obtido pela simulação dos modelos determinístico (EDOs - curvas com linhas mais espessas) e estocástico (Gillespie - curvas com linhas mais finas).

No exemplo da Figura 6 foram realizadas três simulações do modelo SIR baseado no processo de Gillespie. É possível observar que o comportamento médio das curvas se assemelha ao descrito pelo modelo determinístico, tendo como base os mesmos parâmetros utilizados.

Apesar de cada simulação do modelo estocástico (Gillespie) apresentar uma resposta

diferente, percebe-se que o comportamento médio de cada população tende a se aproximar da resposta apresentada pelo modelo determinístico (EDOs).

2.7 TÉCNICAS DE PARALELIZAÇÃO DE ALGORITMOS

O conceito de programação paralela é introduzido, no âmbito da computação, no fim da década de 50. Em abril de 1958 Stanley Gill publicou uma primeira abordagem sobre a utilização da paralelização em computadores (Gill, 1958). No mesmo ano, John Cocke e Daniel Slotnick discutiram o uso de paralelização em problemas envolvendo cálculos numéricos em uma pesquisa desenvolvida pela IBM (*International Business Machines*) (Wilson, 1994). Desde então a computação paralela foi ganhando cada vez mais destaque, com aplicações cada vez mais relevantes.

Entre 1986 e 2002, a evolução anual no desempenho de microprocessadores ficou em torno de 50% (Herlihy; Shavit, 2011). Este significativo progresso gerou uma grande expectativa em torno das novas tecnologias que poderiam ser lançadas a cada ano. Entretanto, desde 2002, a melhoria anual de desempenho dos processadores não ultrapassou a casa dos 20%, considerando uma única unidade de processamento para este levantamento (Pacheco, 2011).

Em 2001, as empresas desenvolvedoras de processadores resolveram investir nos processadores *multicore*, ou seja, processadores que possuem mais do que um único núcleo de processamento. Porém, para aproveitar a totalidade dos recursos disponíveis nesta nova arquitetura, faz-se necessária a adoção de uma forma diferenciada para processar dados, que deve ser adotada pelos desenvolvedores de *softwares*. Isto porque o simples fato de um processador possuir mais núcleos de processamento não melhora automaticamente o desempenho do *software*, pois a maioria das aplicações eram programadas para operar com uma lógica serial, sendo gerenciada por um único processador, ou seja, os processos e dados eram manipulados de forma sequencial. O surgimento de novas arquiteturas paralelas e a necessidade de desenvolvimento de códigos para fazer uso destas impulsionou ainda mais a computação paralela.

Para melhorar o desempenho das diversas tarefas executadas pelos computadores e reduzir o tempo de simulação de algoritmos complexos, técnicas de paralelização foram/vem sendo desenvolvidas. Dentre as diferentes técnicas desenvolvidas para a implementação de versões paralelas das aplicações, pode-se dizer que há uma ramificação que subdivide este segmento da computação de acordo com a arquitetura empregada: memória compartilhada ou memória distribuída (Wilkinson; Allen, 1999). Além do uso de CPUs (Unidades de Processamento Central, do inglês *Central Processing Units*) na computação, também destaca-se o emprego de aceleradores, como GPU (Unidade Gráfica de Processamento, do

inglês *Graphics Processing Unit*), para realizar o processamento de grandes volumes de dados. As principais diferenças entre estes importantes tópicos da computação paralela serão brevemente apresentados a seguir, pois apesar de serem utilizadas técnicas de programação paralela utilizando CPUs neste trabalho, este item não é parte fundamental da pesquisa desenvolvida.

A memória RAM (Memória de Acesso Aleatório, do inglês *Random Access Memory*) nos computadores é basicamente responsável por armazenar e facilitar o acesso às informações que estão sendo processadas pela CPU. Este acesso se dá de forma mais rápida, quando comparamos ao tempo necessário para acessar dados no HDD (Disco Rígido, do inglês *Hard Drive Disk*) ou outros componentes de armazenamento de dados.

Em computação paralela, o termo memória compartilhada é utilizado para descrever um modelo de programação em que a comunicação necessária durante a execução de uma aplicação paralela que executa em múltiplos núcleos de processamento se dá através da memória RAM, cujos conteúdos podem ser acessados simultaneamente por estes múltiplos núcleos (Figura 7 (a)). Já o termo memória distribuída faz referência ao emprego de uma rede composta por várias CPUs e memórias RAM (Figura 7 (b)). Nesta rede, cada CPU possui sua memória RAM exclusiva para armazenar os dados que estão sendo processados, porém o acesso a estes dados só pode ser feito pelas outras CPUs através de troca de mensagens (Pacheco, 2011).

Uma das APIs (interface de programação de aplicativo, do inglês *application programming interface*) utilizadas para se paralelizar um algoritmo que utiliza memória compartilhada é o OpenMP (do inglês *Open Multi-Processing*, ou Multi-processamento aberto). Esta interface é constituída por um conjunto de diretivas de compilador, rotinas implementadas por uma biblioteca, e variáveis de ambiente que influenciam e refletem o comportamento da aplicação durante sua execução. O OpenMP utiliza o conceito de *multithreading* (fluxos de instruções a serem executados pelos processadores), ou seja, múltiplos fluxos de execução da aplicação são criados com o objetivo de que cada um desses execute uma tarefa ou opere em um conjunto de dados distinto. Cada *thread*, a princípio, executa em um processador distinto, em paralelo (Chandra *et al.*, 2001).

Nos casos onde se deseja implementar o processo de paralelização em ambientes distribuídos (memória distribuída), como na Figura 7 (b), um dos padrões mais comumente empregado é o MPI (Interface para Passagem de Mensagem, do inglês *Message Passing Interface*). Esta interface propõe a divisão de tarefas entre as máquinas, de forma que a troca de dados entre elas se dê através de mensagens. Logo, a solicitação ou envio de dados entre as máquinas através da rede se faz através do envio e recebimento de mensagens (Gropp *et al.*, 1999). O acesso/troca de dados através da rede pode ser limitado

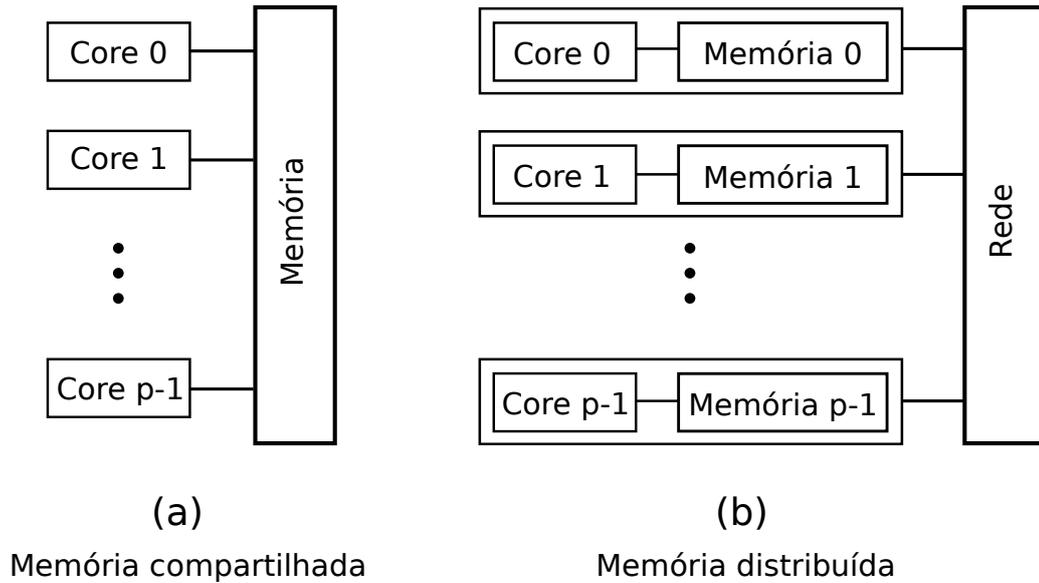


Figura 7 – Diferenças básicas entre os tipos de arquiteturas empregadas para executar aplicações paralelas. Adaptado de Pacheco (2011).

pelo tipo de conexão e o protocolo de comunicação utilizados na rede. Estes limitadores podem interferir no desempenho do algoritmo, ampliando o tempo de execução do mesmo (Pacheco, 2011).

Ao se paralelizar um algoritmo, pretende-se obter uma melhora significativa no que diz respeito ao seu tempo de execução. Pensando neste conceito, pode-se calcular o quão mais rápido um algoritmo é executado quando utiliza n núcleos que trabalham em paralelo, comparado à utilização de apenas um núcleo por vez (processo executado em série, dito sequencial). A aceleração (*speedup*) proporcionada por um algoritmo paralelizado pode ser calculado pela fórmula 2.9:

$$S = \frac{T_{sequencial}}{T_{paralelo}}. \quad (2.9)$$

Nesta fórmula, é utilizada a razão entre o tempo de execução da versão sequencial do algoritmo ($T_{sequencial}$) e de sua versão paralela ($T_{paralelo}$) para verificar o fator de ganho de desempenho (aceleração) obtido com o emprego do paralelismo.

A menos que todas as instruções de um programa sequencial sejam paralelizadas, a aceleração máxima possível será limitada a fração do código que pode ser paralelizada, independentemente do número de núcleos disponíveis (Pacheco, 2011). Pensando neste conceito, o norte-americano Gene Amdahl desenvolveu uma fórmula para calcular a

aceleração que poderia ser obtida:

$$S = \frac{1}{\frac{f}{p} + (1 - f)}. \quad (2.10)$$

A fórmula de Amdhal dada pela Equação 2.10 utiliza o número de processadores (p) empregados e a fração do código passível de paralelização (f) para calcular a aceleração (S) máxima que pode ser alcançada.

Apesar de seu amplo emprego, existem algumas limitações que impedem que todos os algoritmos se beneficiem da programação paralela. O fator mais comum está associado a dependência de dados, ou seja, para que uma computação seja realizada com um dado, faz-se necessário que outro dado tenha sido previamente calculado. Esta situação pode se repetir indefinidamente, impedindo a paralelização de uma seção de código ou mesmo de uma aplicação completa.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Neste capítulo serão apresentados os métodos e ferramentas utilizadas no desenvolvimento deste trabalho, em especial a formulação do modelo matemático para modelar a resposta do SIH à vacina contra a FA. Também será descrito o desenvolvimento do algoritmo computacional utilizado nas simulações.

3.1 MODELO MATEMÁTICO - DETERMINÍSTICO

Nesta seção será apresentado o desenvolvimento do modelo matemático-computacional proposto, que descreve qualitativamente o comportamento de cinco populações: o vírus da FA, os anticorpos específicos para combater este antígeno e três populações de linfócitos B (*naive*, ativas e de memória). Este modelo teve como base um modelo que descreve, a partir de EDOs, o estímulo que uma vacina terapêutica contendo células dendríticas provoca no SIH (Pappalardo *et al.*, 2014). Este estímulo seria responsável por auxiliar no combate a células cancerígenas.

Alguns ajustes foram feitos no modelo utilizado como base, como: células T do modelo original viraram células B (mantendo suas subdivisões em *naive*, ativas e de memória), a vacina com células dendríticas virou vacina contra a FA e, por fim, a proteína *Interferon- γ* foi convertida em anticorpos.

Após definir estas alterações no modelo, se fez necessário adequar as condições iniciais de cada população e as constantes referentes a cada termo do sistema, para que se obtivesse uma resposta qualitativamente aproximada a obtida a partir de testes clínicos (Collaborative Group for Studies on Yellow Fever Vaccines, 2014) e computacionais (Bonin, 2019). Como o modelo é uma simplificação do funcionamento do SIH frente a vacina contra a FA, este apresenta poucas equações e poucos termos, tendo seus parâmetros sido ajustados de forma empírica. Assim, pôde-se analisar a influência de cada parâmetro na resposta do modelo, e posteriormente se utilizou a ferramenta **Chaospy** para confirmar a sensibilidade destes parâmetros.

O modelo determinístico proposto neste trabalho consiste em um sistema de cinco EDOs, cada qual representando o comportamento das populações abordadas (vírus, 3 tipos de linfócitos B e os anticorpos). Neste trabalho, decidiu-se desenvolver um novo modelo em vez de usar um modelo pré-existente (Bonin, 2019) pois a transformação de EDOs em reações equivalentes para aplicação do método estocástico de Gillespie proposto não é trivial. O modelo pré-existente (Bonin, 2019) é composto por 10 equações, cada qual composta de inúmeros termos, o que dificulta a tarefa. Optou-se, assim, por criar um modelo simplificado para facilitar sua implementação com o algoritmo de Gillespie.

A Equação 3.1 representa o desenvolvimento do vírus:

$$\frac{d}{dt}V = C_1V - C_2VA. \quad (3.1)$$

O vírus, quando em contato com uma célula saudável, a infecta para usar o seu mecanismo celular para autorreplicar-se. Os novos vírus produzidos deixam a célula para infectar outras células que estejam nas proximidades. A replicação de vírus se assemelha a um crescimento exponencial, desta forma é representado pelo termo C_1V na Equação 3.1, em que C_1 representa a taxa de crescimento. O termo C_2VA denota a neutralização viral¹ feito com a ajuda de anticorpos neutralizantes, onde C_2 representa a taxa de depuração.

Apesar de não apresentar explicitamente a parcela referente a resposta do sistema inato, sabe-se que o mesmo apresenta importante papel no combate inicial à infecção viral provocada pela vacina da FA, tanto em adultos quanto em crianças (Gandini *et al.* (2011), Luiza-Silva *et al.* (2011), Martins *et al.* (2008)). Desta forma, o modelo considera que a ação do sistema inato está relacionada a reprodução viral, sendo implicitamente capturado pelo modelo na constante C_1 .

O comportamento das células B *naive* é representado pela Equação 3.2:

$$\frac{d}{dt}B_N = C_3(B_{N_0} - B_N) - C_4VB_N. \quad (3.2)$$

O termo $C_3(B_{N_0} - B_N)$ denota a homeostase² de células B *naive* (BN), onde B_{N_0} denota a população inicial e C_3 a taxa de homeostase. Em um cenário de infecção viral, a ativação de células B *naive* é muito importante, pois as células B ativas são uma das responsáveis pela produção dos anticorpos que ajudarão a controlar a infecção. Esta ativação é representada pelo termo C_4VB_N , onde C_4 representa a taxa de ativação.

A Equação 3.3 modela o comportamento das células B ativas:

$$\frac{d}{dt}B_A = C_4VB_N - C_5B_A - C_6B_A. \quad (3.3)$$

O termo C_5B_A denota as células B ativas (BA) que se diferenciam em células B de memória (BM), onde C_5 é a taxa de diferenciação. O termo C_6B_A denota o decaimento natural das células B ativas, ou seja, a morte das células B ativas, onde C_7 é a taxa de decaimento.

¹ Os anticorpos, específicos para o vírus em questão, se ligam a este, impedindo-o de invadir outras células, facilitando assim sua eliminação pelas células do sistema imune em um processo conhecido como opsonização.

² Proliferação e morte (apoptose) das células, mantendo o equilíbrio da população (Tibbetts; Zheng; Lenardo, 2003).

A Equação 3.4 modela as células de memória:

$$\frac{d}{dt}B_M = C_5B_A + C_7B_M \left(1 - \frac{B_M}{B_{Mmax}}\right) - C_8B_M. \quad (3.4)$$

O termo $C_7B_M \left(1 - \frac{B_M}{B_{Mmax}}\right)$ representa a replicação de células B de memória, o que pode garantir uma memória imunológica de longo prazo. Este comportamento é ditado por uma equação de crescimento logístico, tendo um limite superior no crescimento de células de memória definido pela constante B_{Mmax} . C_8 representa a taxa de decaimento natural.

Finalmente, a Equação 3.5 representa a reprodução dos anticorpos e seu decaimento natural:

$$\frac{d}{dt}A = C_9B_A + C_{10}B_M - C_{11}A. \quad (3.5)$$

Os termos C_9B_A e $C_{10}B_M$ representam a produção de anticorpos por células ativas e de memória, respectivamente. As taxas de produção são respectivamente C_9 e C_{10} , tendo C_9 um valor absoluto maior do que C_{10} , respeitando as evidências biológicas encontradas na literatura. O termo $C_{11}A$ refere-se ao decaimento natural dos anticorpos com uma taxa C_{11} .

Como os parâmetros $(C_1, C_2, \dots, C_{11})$, apresentados neste trabalho foram ajustados para representar uma resposta imune à vacina padrão da FA, seus valores, apesar de não corresponderem quantitativamente aos padrões clínicos, são dados em conformidade com as unidades internacionais normalmente utilizadas nos ensaios clínicos. Desta forma, o valor adotado para a dose padrão da vacina 17DD é de 10 PFU/ml, mesmo sabendo que seu valor correto seja de $2,7 \log_{10}$ PFU/ml³. Foi feito este ajuste do valor padrão para a dose da vacina, no intuito de facilitar o processo de calibração o modelo.

Assim como feito para o vírus, adotou-se para os anticorpos uma unidade largamente utilizada nos estudos clínicos. Normalmente a unidade utilizada no meio clínico para quantificar anticorpos é dada em mUI/ml, que significa mili unidades internacionais por mililitro.

As Tabelas 1 e 2 apresentam os valores das constantes $(C_1, C_2, \dots, C_{11})$ e as populações iniciais de cada EDO do sistema, respectivamente.

³ *Plaque forming units per milliliters* - Unidades formadoras de placa por mililitro (Martins *et al.*, 2013b).

Tabela 1 – Parâmetros e valores.

Parâmetro	Descrição	Valor
C_1	Taxa de replicação viral (dia^{-1})	$8,5 \times 10^{-1}$
C_2	Taxa de neutralização do vírus por unidade de anticorpos ($dia^{-1}(mUI/ml)^{-1}$)	$2,5 \times 10^{-3}$
C_3	Taxa de homeostase das células B naive (dia^{-1})	$1,0 \times 10^{-2}$
C_4	Taxa de ativação das células B ($dia^{-1}(PFU/ml)^{-1}$)	$3,5 \times 10^{-4}$
C_5	Taxa de diferenciação das células B_A em B_M (dia^{-1})	$4,5 \times 10^{-3}$
C_6	Taxa de decaimento natural das células B_A (dia^{-1})	$1,7 \times 10^{-1}$
C_7	Taxa de replicação das células B_M (dia^{-1})	3,5
C_8	Taxa de decaimento natural das células B_M (dia^{-1})	$8,5 \times 10^{-5}$
C_9	Taxa de produção de anticorpos pelas células B_A ($dia^{-1}(células/ml)^{-1}(mUI/ml)$)	4,2
C_{10}	Taxa de produção de anticorpos pelas células B_M ($dia^{-1}(células/ml)^{-1}(mUI/ml)$)	$3,6 \times 10^{-1}$
C_{11}	Taxa de decaimento natural dos anticorpos (dia^{-1})	$4,0 \times 10^{-2}$
B_{Mmax}	População máxima dos linfócitos B_M (células/ml)	$5,0 \times 10^1$

Tabela 2 – Valores iniciais das populações.

População	Descrição	Valor inicial
$V \sim V_G$	Vírus	10 PFU/ml
$B_N \sim B_{NG}$	Células B <i>Naive</i>	350 células/ml
$B_A \sim B_{AG}$	Células B Ativas	0 células/ml
$B_M \sim B_{MG}$	Células B de Memória	0 células/ml
$A \sim A_G$	Anticorpos	0 mUI/ml

Os valores de constantes, bem como as concentrações iniciais das populações, foram obtidos de forma empírica, sendo ajustados para representar o comportamento qualitativo do SIH. Como base para o critério de comparação qualitativa, foram utilizados modelos computacionais (Bonin, 2019) e testes clínicos (Collaborative Group for Studies on Yellow Fever Vaccines (2014), Martins *et al.* (2013b)) reportados na literatura.

Como mencionado anteriormente, este modelo adota simplificações para reduzir sua complexidade. As principais simplificações do modelo são apresentadas a seguir, juntamente com as respectivas justificativas para a sua não consideração no modelo:

- Neutralização viral realizada apenas pelos anticorpos, não sendo considerado explicitamente a participação de outras células do sistema imune. Em particular, a parcela referente a neutralização viral por outras células do SIH é considerada implicitamente na taxa de replicação viral C_1 do termo C_1V , na Equação 3.1. Optou-se por não representar explicitamente a participação de outras células durante a neutralização viral devido ao foco deste modelo ser a soroconversão dos indivíduos após a vacinação;
- A não reativação das células B de memória (importantíssima para representar os casos de reinfeção viral por meio natural ou revacinação, apresentada na Figura 1),

pois não está no escopo deste trabalho realizar testes quanto à duração da vacina, tampouco as condições de revacinação.

- No modelo proposto, a produção de anticorpos é realizada pelos linfócitos B ativos e de memória, porém esta produção deveria ser realizada pelos plasmócitos⁴. Como indiretamente os linfócitos B, após ativados, são os responsáveis pela produção de anticorpos, não há um grande conflito com a literatura ao se fazer esta consideração.

3.2 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Ao se desenvolver um modelo matemático, independente do fenômeno ou comportamento que se deseja reproduzir, sempre haverá incertezas que o circundam. Sejam estas incertezas oriundas das simplificações adotadas no modelo ou pela estocasticidade dos parâmetros envolvidos, elas sempre serão um fator a ser considerado na análise dos resultados produzidos pelo modelo. Desta forma, avaliar estas incertezas faz com que o modelo se torne mais confiável, além de se determinar quais termos apresentam maior influência sobre os resultados.

Neste contexto, a ferramenta *Chaospy* apresenta diversos mecanismos e técnicas para avaliar o comportamento e a sensibilidade de modelos matemáticos computacionais.

Baseado no exemplo apresentado na seção 2.4, foi escrito em Python um código que implementa o modelo determinístico apresentado na seção 3.1, para que fossem observados quais os parâmetros mais sensíveis do modelo.

Nesta análise levou-se em consideração, como parâmetro de avaliação, os pontos em que ocorrem os picos de concentrações da viremia e dos anticorpos. Como apresentado na literatura, o pico da viremia da vacina da FA compreende-se entre o terceiro e o sétimo dia após a vacinação (Martins *et al.*, 2013b; Monath *et al.*, 2013). Desta forma, como os parâmetros do modelo determinístico foram ajustados para que o pico da viremia seja apresentado no quinto dia após a vacinação, este foi um dos pontos levados em consideração na análise. O ponto onde a concentração de anticorpos atinge seu valor máximo, segundo o gráfico gerado pela Equação 3.5, é apresentado no décimo sétimo dia da simulação.

Com estes dois pontos bem definidos, foram consideradas distribuições uniformes, variando em 10%⁵, para mais e para menos, cada uma das doze constantes do modelo (C_1, C_2, \dots, C_{11}). Além disto, considerou-se o número mínimo de amostras a serem consideradas pela ferramenta *Chaospy*, conforme definido pela Equação 2.4. Adotando

⁴ Após ativados, os linfócitos B se tornam células de plasma (plasmócitos) que efetivamente produzirão anticorpos ou se tornam células de memória (Sompayrac, 2015).

⁵ Esta limitação na variação se fez necessária pois o modelo apresenta comportamento divergente do esperado quando a taxa C_1 é variada drasticamente.

como parâmetro o exemplo apresentado na seção 2.4, definiu-se o grau do polinômio Caos $d = 2$, obtendo assim a quantidade mínima P de amostras:

$$\begin{aligned} P &= \frac{(N + d)!}{N! d!} - 1 \\ &= \frac{(12 + 2)!}{12! 2!} - 1 \\ &= 90 \end{aligned} \tag{3.6}$$

Entretanto, seguindo as recomendações contidas no tutorial de utilização da ferramenta *Chaospy*, para garantir a convergência da resposta apresentada, adotou-se o dobro do valor indicado pela equação 3.6, ou seja, $P = 180$.

Os resultados obtidos na aplicação deste método serão destacados no próximo capítulo.

3.3 MODELOS ESTOCÁSTICOS

Nesta seção serão abordados os dois métodos estocásticos (Adição de Ruído e o algoritmo de Gillespie), aplicados ao modelo determinístico apresentado na seção 3.1. Ambos os métodos foram testados a fim de se obter uma resposta que represente as condições e porcentagens de soroconversão para a vacina contra a FA, que segundo a literatura varia de 95% a 98% (Martins *et al.*, 2013b).

3.3.1 Adição de Ruído

A adição de ruído a modelos matemáticos é considerada uma eficiente ferramenta quando se pretende gerar estocasticidade. Seja ele um ruído gaussiano ou de outra natureza, sua adição a modelos compostos por EDOs ou EDPs é largamente utilizada nas pesquisas onde se deseja observar o comportamento do modelo frente a uma perturbação (Wellner, 2003; Mukhopadhyay; Bhattacharyya, 2009; d’Onofrio, 2010; Mahrouf; Hattaf; Yousfi, 2017).

Apesar de ser uma perturbação no modelo, a variável σ normalmente é limitada a uma faixa de valores, respeitando um tipo de distribuição aleatória, seja ela uniforme, gaussiana, ou até mesmo sendo um valor fixo real. O ruído pode ser adicionado em uma ou mais equações do modelo, porém a perturbação de vários termos do modelo pode gerar resultados inconclusivos, e conseqüentemente, irrelevantes para o estudo.

Um exemplo de aplicação deste método é apresentado na Seção 3.4, onde se utiliza o modelo SIR como base para avaliar as variações causadas pela adição do ruído.

3.3.2 Algoritmo de Gillespie

Uma versão estocástica do modelo determinístico descrito na seção 3.1 foi implementada usando o algoritmo de Gillespie. A implementação considera um pequeno volume onde a vacina foi inoculada. A cada iteração, o algoritmo de simulação estocástica de Gillespie calcula a probabilidade de uma determinada reação ocorrer neste pequeno volume, limitado a uma reação por iteração.

Não se fez necessária a realização de ajustes nos parâmetros e condições iniciais utilizados no modelo. Naturalmente, a essência estocástica do algoritmo de Gillespie pode produzir resultados muito distintos a partir dos mesmos parâmetros iniciais. Mas espera-se que, com o uso de um grande número de simulações, seus resultados médios sejam semelhantes aos obtidos pelo modelo determinístico (descrito por EDOs).

Como apresentado na seção 2.6, o algoritmo de Gillespie computa a probabilidade, a cada passo de tempo, de uma reação ocorrer. Baseado neste conceito, foram geradas as equações P de probabilidade para cada termo do modelo determinístico.

A Equação 3.7, derivada da Equação 3.1, apresenta a probabilidade de um vírus infectar uma célula e produzir mais vírus:

$$P_V = C_1 V_G. \quad (3.7)$$

Se esta reação for sorteada, uma unidade adicional de vírus é adicionada a simulação.

A Equação 3.8 também é derivada da Equação 3.1 e representa a probabilidade de um vírus ser neutralizado por um anticorpo:

$$P_{V_C} = C_2 A_G V_G. \quad (3.8)$$

Se esta reação for sorteada, uma unidade de vírus é removida da simulação.

A Equação 3.9 representa a probabilidade de células B *naive* gerarem uma nova célula B *naive*, representando a função de homeostase celular:

$$P_{B_{nH}} = C_3 (B_{N_0} - B_{N_G}). \quad (3.9)$$

Essa equação é derivada da Equação 3.2. Uma nova célula B *naive* é adicionada se, após essa reação, a população de células B *naive* estiver abaixo de B_{N_0} .

A Equação 3.10 também é derivada da Equação 3.2 e representa a probabilidade de ativação das células B *naive*:

$$P_{Ba} = C_4 V_G B_{NG}. \quad (3.10)$$

Se esta reação for sorteada, uma célula B *naive* é removida da simulação, enquanto uma nova célula B ativa é adicionada ao sistema.

A Equação 3.11 denota a probabilidade de uma célula B ativa se tornar uma célula de memória:

$$P_{Bm} = C_5 B_{AG}. \quad (3.11)$$

Esta equação é derivada da Equação 3.3. Se esta reação for sorteada, uma célula B ativa é removida da simulação, enquanto que uma nova célula de memória é incluída.

A Equação 3.12 deriva da Equação 3.3, apresentando a probabilidade de um decaimento natural de uma célula B ativa:

$$P_{Ba_D} = C_6 B_{AG}. \quad (3.12)$$

Se esta reação é sorteada, uma célula B ativa é removida da simulação.

A Equação 3.13 denota a probabilidade de uma célula B de memória se replicar, representando a manutenção do nível de linfócitos B de memória, apresentado na Figura 1:

$$P_{Bm_R} = C_7 B_{MG} \left(1 - \frac{B_{MG}}{B_{Mmax}} \right). \quad (3.13)$$

Esta equação deriva da Equação 3.4. Se esta reação é sorteada, uma célula de memória é adicionada na simulação obedecendo um limite de B_{Mmax} , assim como no modelo de EDOs.

A Equação 3.14 deriva da Equação 3.4, apresentando a probabilidade de um decaimento natural de uma célula B de memória:

$$P_{Bm_D} = C_8 B_{MG}. \quad (3.14)$$

Se esta reação é sorteada, uma célula B de memória é removida da simulação.

As Equações 3.15 e 3.16, derivadas da Equação 3.5, representam as probabilidades de uma célula ativa ou de memória, respectivamente, produzirem um anticorpo:

$$P_{ABa} = C_9 B_{AG}, \quad (3.15)$$

$$P_{A_{Bm}} = C_{10}B_{M_G}. \quad (3.16)$$

Se qualquer uma destas reações for sorteada, um anticorpo é adicionado na simulação.

Por fim, a Equação 3.17 denota a probabilidade de decaimento natural de um anticorpo:

$$P_{A_D} = C_{11}A_G. \quad (3.17)$$

Se sorteada, essa reação remove um anticorpo da simulação.

Respeitando a condição de que as populações só podem assumir valores positivos, a simulação será interrompida quando o limite de tempo proposto for atingido ou quando a população de vírus atingir o valor 0, assegurando que a viremia foi controlada pelo SIH.

3.4 MODELO COMPUTACIONAL

Esta seção apresenta as ferramentas utilizadas no desenvolvimento e implementação de algoritmos e técnicas computacionais para os modelos determinísticos e estocásticos abordados neste trabalho.

3.4.1 MODELO DETERMINÍSTICO

Para a resolução do sistema de EDOs, ou seja, o modelo determinístico, um código foi implementado usando a linguagem de programação Python, que inclui bibliotecas para resolver facilmente problemas matemáticos complexos.

A biblioteca escolhida foi a `scipy` (Odeint, 2018). Esta biblioteca possui um pacote chamado `integrate`, sendo que uma das várias funções disponíveis é denominada `odeint`, a qual é utilizada para resolver numericamente EDOs ou sistemas de EDOs. Nesta biblioteca a escolha do método numérico a ser utilizado pela ferramenta é feita automaticamente pela função `odeint`, baseada nas características das equações a serem solucionadas. A função utiliza um esquema adaptativo para a etapa de integração e a ordem de convergência, podendo resolver o sistema de EDOs utilizando as Fórmulas de Diferenciação Regressivas (BDF, do inglês *Backward Differentiation Formula*) ou o método de Adams (LeVeque, 2007). O BDF é usado para equações rígidas⁶, já o método de Adams implícito é usado para os outros tipos de equação.

⁶ Equações rígidas são problemas para os quais métodos explícitos não funcionam (Higham; Trefethen, 1993)

Após definidas as equações do sistema de EDOs e seus valores iniciais, é importante definir o tamanho do passo de tempo que será dado a cada iteração da simulação. Para isto, foi necessário adicionar a biblioteca `numpy` (Linspace, 2019), que contém a função `linspace`. Esta função possibilita a criação de um vetor, com valores igualmente espaçados, definindo-se apenas os seus limites e a quantidade de pontos que se deseja criar. Este parâmetro é fundamental para a função `odeint`, pois além de ditar o passo dado após cada iteração, define a suavidade das curvas geradas na resposta (quanto maior o número de pontos entre os limites do vetor, mais suaves serão as curvas, além de reduzir o erro).

Os experimentos foram realizados utilizando a linguagem Python na versão 2.7.11, no ambiente de desenvolvimento integrado (IDE - *Integrated Development Environment*) `Spyder`.

Para este modelo não se fez necessária a utilização de técnicas de paralelização, uma vez que o algoritmo gerado simulou todo o processo em menos de 1 segundo de execução.

3.4.2 MODELO ESTOCÁSTICO COM RUÍDO

A implementação computacional do modelo estocásticos proposto foi primeiramente realizada com o auxílio da biblioteca `sdeint` (Sdeint, 2018). Assim como a biblioteca `odeint` (Odeint, 2018), apresenta diversas ferramentas para a resolução de equações diferenciais, porém esta implementa rotinas para a resolução de equações estocásticas. A biblioteca `sdeint` verifica as condições iniciais e traça métricas para resolver a equação estocástica proposta, utilizando para este fim os métodos de Ito, Stratonovich, entre outros. Assim como na utilização da biblioteca `odeint`, a `sdeint` necessita de um vetor temporal, gerado através da função `linspace` para ditar o passo de tempo da simulação. Ao verificar as condições iniciais e o tipo de sistema a ser implementado, a biblioteca `sdeint` define qual método melhor se aplica para a resolução da EDE.

Para exemplificar a aplicação do método de adição de ruído à modelos matemáticos, será novamente utilizado o modelo SIR, o qual foi apresentado na Seção 2.3. A perturbação gerada pelo ruído será considerada para a equação que representa a população de infectados (I).

Seguindo os passos de Limbu (2012) para transformar uma EDO em uma EDE, deve-se acrescentar à equação o termo dW , que representa o processo de Wiener, ou movimento Browniano, além de definir a função que conduzirá a parte estocástica da equação. Desta forma, a Equação 2.2 é reescrita para dar origem à Equação 3.19, mantendo-se inalteradas

as outras duas equações do modelo.

$$\frac{d}{dt}S = -\beta SI, \quad (3.18)$$

$$dI = (\beta SI - \nu I)dt + (\sigma I)dW, \quad (3.19)$$

$$\frac{d}{dt}R = \nu I. \quad (3.20)$$

O processo de implementação destas equações é apresentado no pseudocódigo 2, onde o modelo SIR com ruído é simulado considerando um intervalo de 10 dias.

Algoritmo 2 Utilização das ferramentas *sdeint* e *odeint* na resolução do modelo estocástico com adição de ruído.

```

1: Importação das bibliotecas necessárias (numpy, scipy e sdeint);
2: ... inicialização dos parâmetros das constantes e valores iniciais das equações;
3: for  $t_{aux} = 0$ ;  $t_{aux} < 1000$ ;  $t_{aux} ++$  do
4:   definição das equações determinísticas S e R;
5:   ... utilização da função odeint para calcular a evolução das populações S e R, para
   um passo de tempo de 0,01 dia...
6:   definição da equação estocástica I;
7:   ... utilização da função sdeint para calcular a variação gerada em I, considerando
   também o passo de tempo de 0,01 dia...
8:   atualização dos valores das populações S, I e R;
9:   avanço no tempo da simulação em 0,01 dia;
10: end for

```

Foram realizadas algumas simulações a fim de observar como o modelo se comporta frente a perturbação introduzida. Adotou-se, para este exemplo, um σ com valor real fixo, definido entre 0 e 1, tomando primeiramente $\sigma = 0,005$.

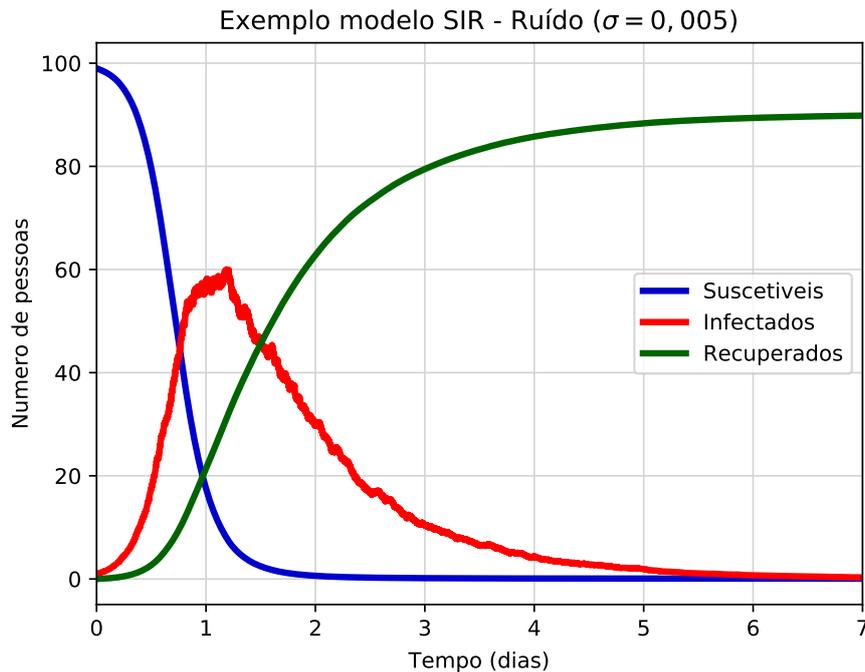


Figura 8 – Aplicação de ruído na equação referente à população Infectada (I) do modelo SIR, com $\sigma = 0,005$.

Apesar de adotar um valor baixo para o ruído ($\sigma = 0,005$), é notória a variação causada no comportamento da população de infectados. Apesar desta perturbação, não se percebem variações drásticas causadas nas outras populações do modelo (S e R), apesar de serem diretamente influenciadas pela quantidade de infectados (I).

Outro fator a ser mencionado é que, com a perturbação, ao final da simulação, quando há a estabilização das populações (após o 6º dia), percebe-se que a população final não é igual à inicial. Entretanto, como o modelo gera variações aleatórias, preservando o mesmo parâmetro $\sigma = 0,005$ e realizando novas simulações, há casos onde a população final supera a população inicial, como apresentado na Figura 9. Desta forma, considerando um modelo fechado, onde não há possibilidade da entrada e saída de indivíduos, estes cenários não caberiam explicação. Porém estas situações condizem com as perturbações provocadas no modelo, devido a estocasticidade.

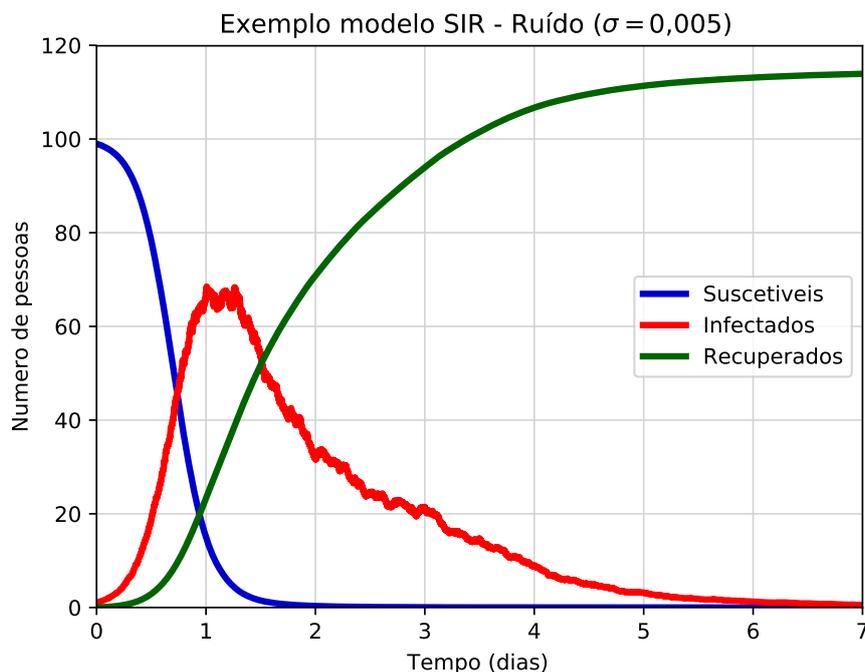


Figura 9 – Aplicação de ruído na equação referente à população Infectada (I) do modelo SIR, com $\sigma = 0,005$.

Mesmo apresentando estas distorções, o modelo com ruído contém algumas das características observadas no modelo determinístico (composto apenas por EDOs), como por exemplo:

- Todos os indivíduos suscetíveis são infectados;
- A população de indivíduos recuperados cresce e se estabiliza;
- A população de indivíduos infectados cresce, mas retorna a zero após um certo tempo.

Adotando agora $\sigma = 0,1$, o modelo com ruído apresenta um comportamento com mais alterações, porém dentro de uma percepção lógica explicável, como apresentado na Figura 10.

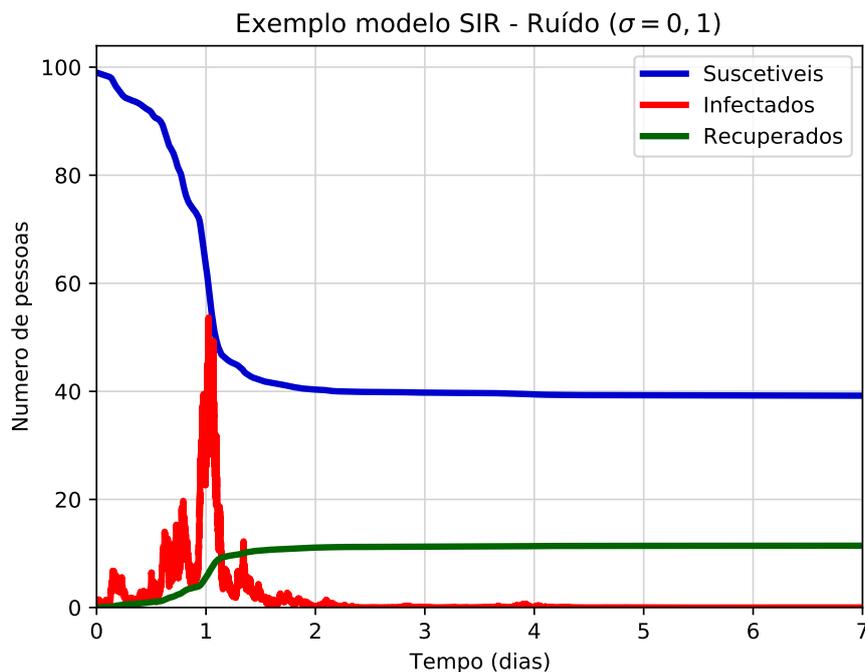


Figura 10 – Aplicação de ruído na equação referente à população Infectada (I) do modelo SIR, com $\sigma = 0,1$.

A Figura 10 apresenta um cenário de grandes variações para os indivíduos infectados, que por sua vez, influencia no comportamento das outras populações. Neste caso, o número de indivíduos suscetíveis infectados foi reduzido, em comparação com os resultados apresentados quando simulado $\sigma = 0,005$. Desta forma, a população não foi completamente infectada, apresentando alguns indivíduos recuperados da infecção. Além disso, ao se estabilizarem as quantidades de indivíduos S e R, percebe-se que ao somar estas populações, não se obtém a quantidade inicial de indivíduos.

Por fim, adotando $\sigma = 0$, observa-se que a resposta obtida (Figura 11) é a mesma do modelo determinístico (Figura 3). Ou seja, sem a presença do ruído, o modelo volta a apresentar comportamento sem estocasticidade.

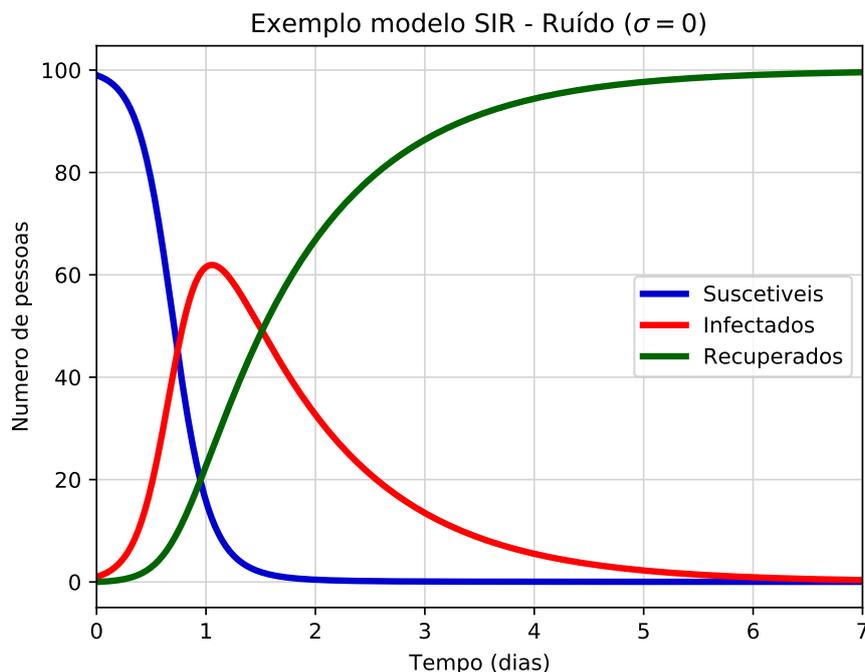


Figura 11 – Aplicação de ruído na equação referente à população Infectada (I) do modelo SIR, com $\sigma = 0,0$.

Com base neste exemplo do SIR, este método de estocasticidade será implementado no modelo da resposta imune para a vacina da FA proposto neste trabalho.

Os resultados das simulações, bem como a implementação do método de adição de ruído ao modelo, serão apresentados na Seção 4.4 do Capítulo 4.

3.4.3 IMPLEMENTAÇÃO PARALELA DO MODELO ESTOCÁSTICO DE GILLESPIE

Esta subseção abordará os métodos de paralelização que foram utilizados com o intuito de melhorar o desempenho obtido nas simulações do código que implementa o modelo estocástico baseado no Algoritmo de Gillespie.

Desta forma, uma versão paralela do código foi escrita na linguagem de programação C, utilizando as interfaces de programação paralela MPI e OpenMP. Embora a execução de uma única simulação seja muito rápida (abaixo de 1 segundo de execução), o código foi paralelizado devido a necessidade de se gerar um grande número de respostas estocásticas para se obter o comportamento médio de uma população.

O MPI foi utilizado para dividir a quantidade total de simulações entre as máquinas utilizadas. Após esta divisão, cada máquina fica responsável por subdividir as simulações entre seus núcleos, sendo que cada tarefa contempla a execução completa de uma simulação. Neste quesito, a diretiva `pragma parallel for` (proveniente da interface OpenMP) foi

utilizada para realizar estas subdivisões das simulações entre cada núcleo.

O pseudocódigo 3 ilustra a paralelização do modelo estocástico.

Algoritmo 3 Implementação paralela do Algoritmo de Gillespie para o modelo de vacinação contra a FA

```
1: ... utilização de MPI para dividir o número total de simulações pelo número de
   máquinas usadas na execução ...
2: #pragma omp parallel for
3: for s = 0; s < quantidade_local_de_simulacoes ; s++ do
4:   while t < tmax do
5:     ... computando as probabilidades (Eq. 9 to 16) ...
6:     ... R = soma de todas as probabilidades ...
7:     ran = distribuição_uniforme_randômica(0,1);
8:     tn = -log (ran)/R;
9:     t = t + tn;
10:    ran2 = distribuição_uniforme_randômica(0,1);
11:    ... atualização das populações de acordo com a reação sorteada pela variável ran2
    ...
12:   end while
13: end for
```

A utilização das técnicas de paralelização MPI e OpenMP foi fundamental para a redução no tempo de simulação, viabilizando a realização de múltiplas simulações para análise dos resultados em curtos intervalos de tempo.

Foram executadas por vez cerca de 3.000 simulações do modelo estocástico baseado no Algoritmo de Gillespie, utilizando máquinas do agregado de computadores⁷ do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora. As máquinas utilizadas para realizar as simulações eram dotadas de processadores *Intel Xeon E5620* 2.40GHz e 12 GB de memória principal, sendo conectadas por uma rede Gigabit Ethernet. A versão OpenMPI 2.1.1 e o compilador *gcc* 4.8.5, foram utilizadas para compilar e simular todos os códigos gerados no *cluster*, operando com a versão 3.10.0 do *kernel* Linux.

Para se avaliar o desempenho das técnicas de paralelização aplicadas ao modelo, utilizou-se como métrica a aceleração (ou *speedup*⁸). Além deste parâmetro, a Tabela 3.4.3

⁷ Também conhecido como *cluster*, trata-se de uma arquitetura composta de dois ou mais computadores independentes, conectados através de uma rede de baixa latência, e que são empregados de forma conjunta no processamento de tarefas, com a finalidade de reduzir o seu tempo de execução.

⁸ Unidade utilizada para se medir o ganho computacional obtido através da paralelização. Seu valor é calculado pela razão entre o tempo de execução do código sequencial pelo tempo de execução do código paralelo.

apresenta a média dos tempos de computação despendidos nas simulações e os desvios padrões, em relação a quantidade de núcleos utilizados nas simulações.

Tabela 3 – Aceleração

Núcleos	Tempo médio de computação (segundos)	Desvio (%)	Aceleração
1	71,5	0,3	-
2	37,2	2,6	1,9
4	19,2	7,2	3,7
8	9,7	2,1	7,4
16	5,0	2,4	14,3
32	2,6	1,4	27,4
64	1,4	8,5	49,6

Nota-se na Tabela 3.4.3 que a aceleração obtida nas simulações não foi linear. Entretanto, houve um significativo ganho computacional através da aplicação das técnicas de paralelização, apesar de não terem sido utilizadas *flags* de otimização do *GCC*.

Destaca-se ainda que, para a coleta dos tempos de computação, não foi levado em conta o tempo de entrada e saída em disco⁹.

⁹ Cada simulação gera um arquivo .txt, contendo as informações referentes a evolução de cada população do modelo ao longo do tempo.

4 RESULTADOS

4.1 INTRODUÇÃO

Nas próximas seções deste capítulo serão apresentados os resultados obtidos a partir dos três modelos propostos, bem como a análise de sensibilidade do modelo determinístico através da ferramenta *Chaospy*.

4.2 MODELO DETERMINÍSTICO

Os resultados obtidos pelo modelo determinístico desenvolvido têm como base a análise qualitativa do comportamento do SIH frente ao vírus da FA, sendo este introduzido no organismo por meio de vacinação.

Os principais resultados que serão analisados neste modelo matemático são os vírus e a criação de anticorpos pelo sistema imune adaptativo, tendo como referência alguns trabalhos encontrados na literatura (Monath *et al.*, 2013; Martins *et al.*, 2013b; Collaborative Group for Studies on Yellow Fever Vaccines, 2014; Bonin, 2019).

As Figuras 12 e 13 apresentam respectivamente a dinâmica das populações de vírus e de anticorpos ao longo do tempo.

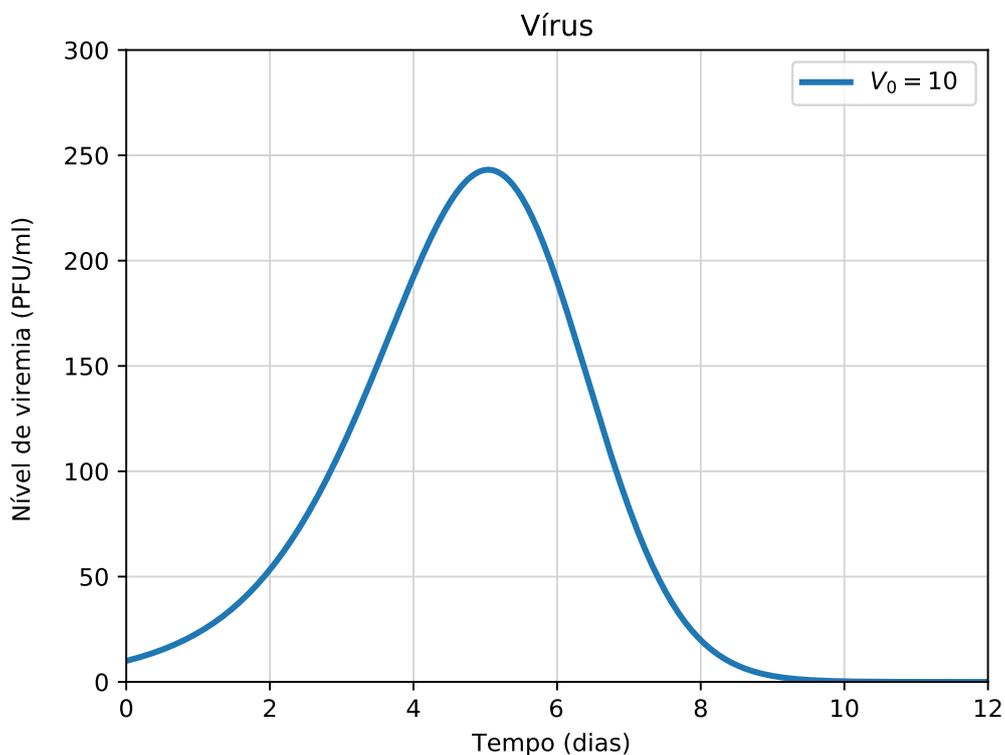


Figura 12 – Evolução qualitativa do vírus da FA inoculado no organismo por meio de vacina.

Na Figura 12 é apresentada a viremia, tendo seu pico, ou seja, onde a infecção viral se encontra em seu ápice, por volta do quinto dia de infecção, o que está qualitativamente de acordo com a literatura, que descreve que o pico ocorre entre o terceiro e o sétimo dia após a vacinação (Martins *et al.*, 2013b; Monath *et al.*, 2013).

Outro ponto a ser analisado é que o modelo conseguiu reproduzir o controle da infecção, eliminando completamente o vírus dentro do período de 10 dias após a vacinação, como também é descrito na literatura (Martins *et al.*, 2013b; Monath *et al.*, 2013).

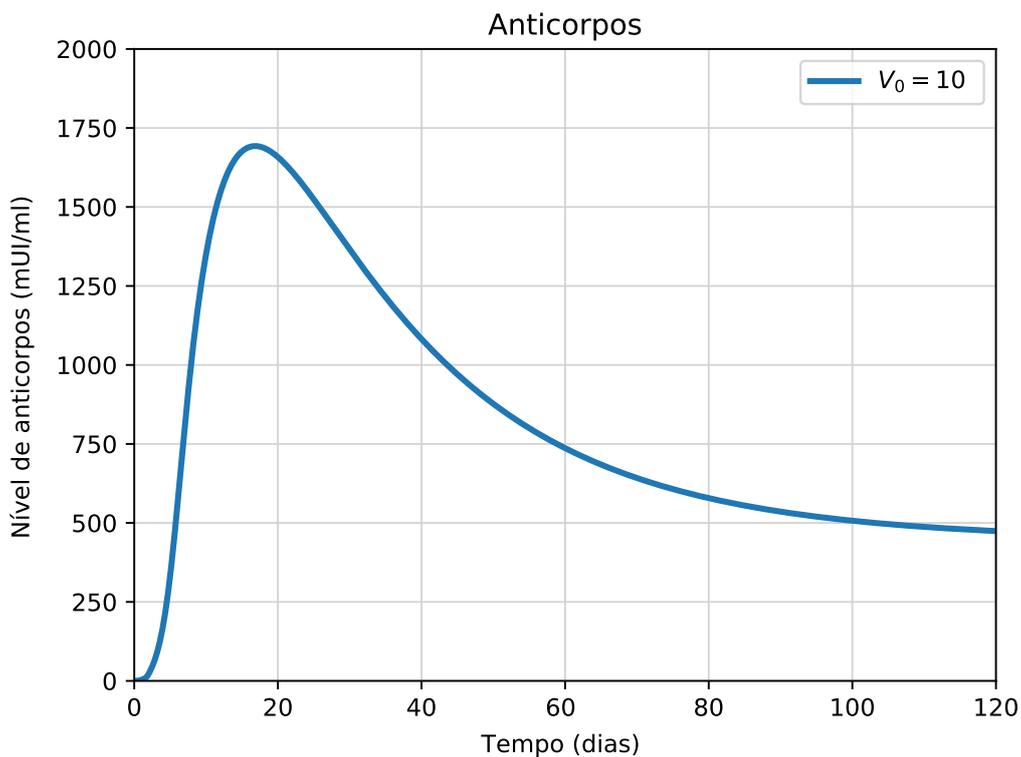


Figura 13 – Evolução qualitativa dos anticorpos frente a vacina contra a FA.

Analisando a Figura 13, que representa o comportamento dos anticorpos gerados pelo SIH, pode-se observar que mesmo após a completa eliminação do vírus (dentro de 10 dias após a vacinação), os anticorpos continuam sendo produzidos de forma crescente (Monath *et al.*, 2013). Somente após o 18º dia de simulação do modelo, o nível de anticorpos começa a decair, porém, praticamente estabiliza-se em um nível diferente de zero próximo do 100º dia da simulação, e apresenta após este dia um decaimento mais suave. O nível de anticorpos se mantém quase que constante após o 100º dia devido a sua manutenção por parte das células B de memória, como apresentado na subseção 2.1.1. Este comportamento configura o quadro característico de soroconversão após a vacinação. Desta forma, pode-se dizer que o modelo conseguiu reproduzir uma resposta imune que assegura uma proteção duradoura contra o vírus da FA, pois houve geração de memória imunológica.

Foi executada apenas uma simulação para este modelo, pois o mesmo é classificado como determinístico, ou seja, independente do número de vezes que seja simulado, usadas as mesmas condições iniciais e constantes, o resultado será sempre o mesmo.

Nas Figuras 12 e 13 simulam-se poucos dias após a vacinação, 10 e 120 dias, respectivamente. Para melhor entender o comportamento dos anticorpos ao longo do tempo, foi adicionalmente simulado um período maior de tempo após a vacinação, equivalente a 4.000 dias. Os resultados da simulação são apresentados na Figura 14.

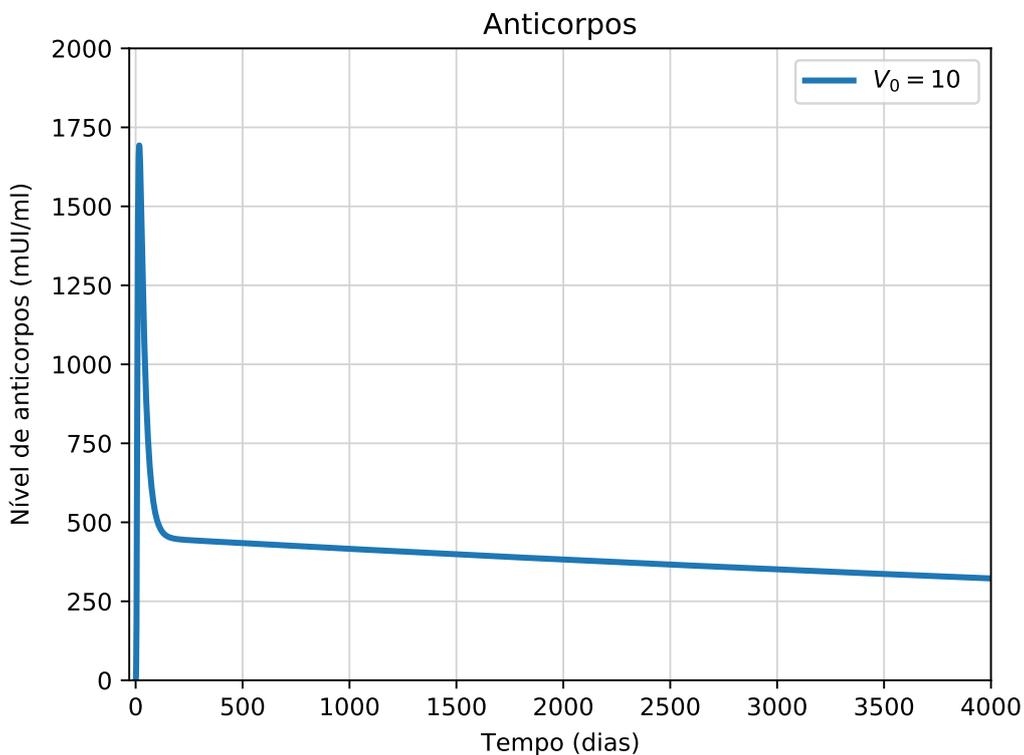


Figura 14 – Evolução qualitativa dos anticorpos frente a vacina da FA para 4000 dias de simulação.

Também foram realizadas simulações no modelo variando a quantidade de vírus presente na vacina, ou seja, variando o valor inicial da população viral. As Figuras 15 e 16 apresentam os resultados de simulações que consideram variações nos valores iniciais da população viral, adotando os valores 1, 5, 10 e 20 PFU/ml.

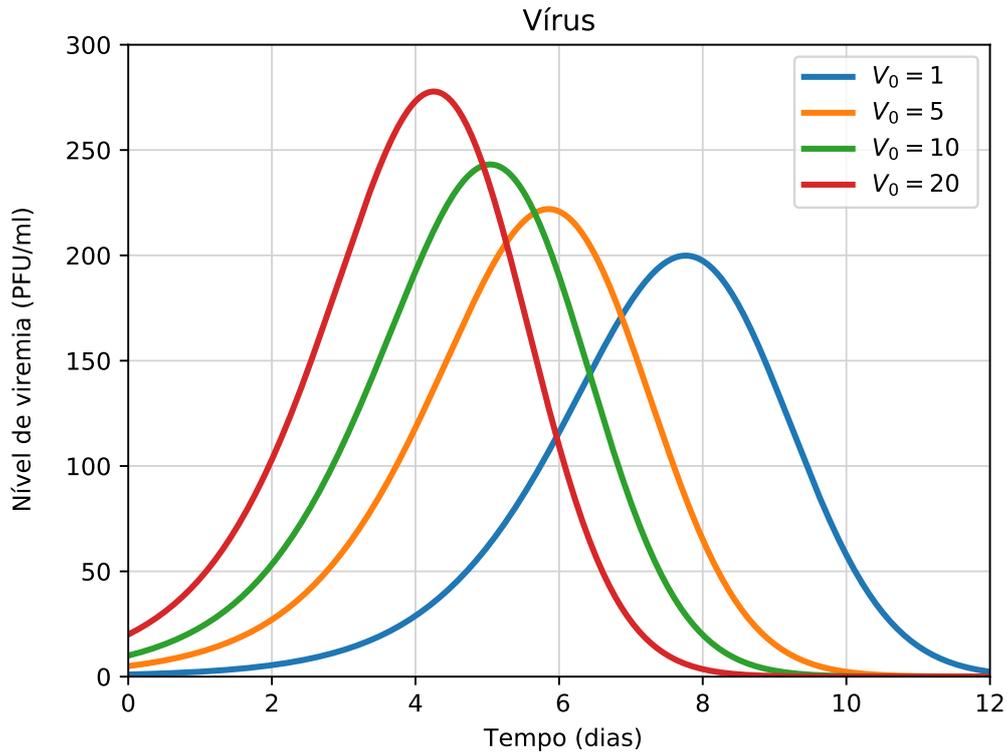


Figura 15 – Comportamento do vírus da FA frente a variação da dose inicial da vacina.

Como pode-se observar na Figura 15, as curvas apresentam um deslocamento ao longo dos dias. Quanto maior a população inicial de vírus, maior é o seu valor máximo, porém a infecção é controlada mais rapidamente pelo SIH. Uma possível explicação para este fenômeno é que, com uma quantidade maior de vírus, células B *naive* se tornam ativas mais rapidamente, levando a um aumento mais rápido na quantidade de anticorpos, o que por sua vez, ajuda na redução mais rápida da viremia. Este comportamento dos anticorpos é observado na Figura 16. Apesar da produção de anticorpos não se alterar de forma brusca, observa-se uma variação tanto no seu valor de pico, quanto no tempo necessário para atingi-lo. A longo prazo, no entanto, a produção de anticorpos não é afetada, já que a mesma é mantida pelas células B de memória.

Outros modelos matemáticos, presentes na literatura e que simulam a resposta do SIH frente a vacinação, também apresentam este tipo de comportamento. No modelo utilizado como base para esta pesquisa (Pappalardo *et al.*, 2015), quando variada a concentração de células dendríticas utilizadas na simulação, sua resposta apresenta deslocamento em relação aos dias da simulação. Outro modelo, também composto por EDOs, que também apresenta este comportamento é o de um estudo que simula a resposta imune contra o vírus Influenza A (Lee *et al.*, 2009).

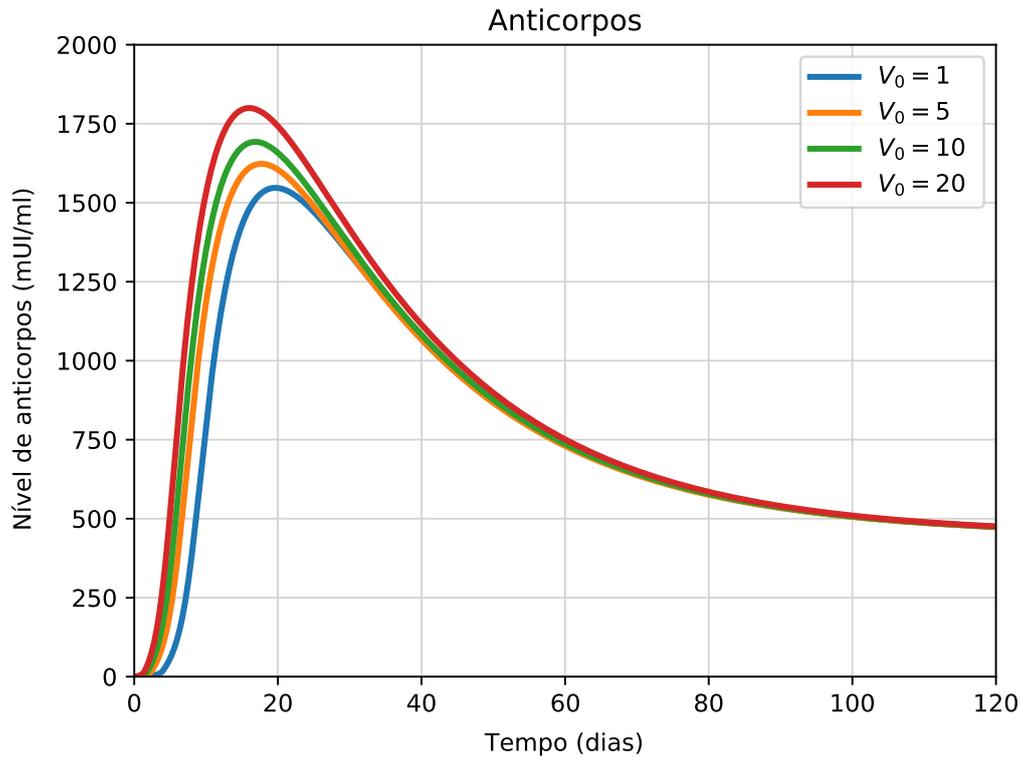


Figura 16 – Comportamento dos anticorpos frente a variação da dose inicial da vacina.

A partir destas análises, decidiu-se avaliar quais parâmetros apresentam maior impacto sobre o modelo. Desta forma, na próxima seção será abordada a resposta obtida através da ferramenta *Chaospy*, a qual foi utilizada para realizar uma análise de sensibilidade do modelo.

4.3 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DO MODELO DETERMINÍSTICO

A análise de sensibilidade de um modelo matemático é uma importante ferramenta para se compreender melhor seus mecanismos de interação. Baseado nessa premissa, fez-se o uso da ferramenta *Chaospy* para que todas as 11 (onze) constantes do modelo determinístico fossem uniformemente variadas em 10% em seus valores considerados padrão, para mais e para menos. O Método de Sobol de primeira ordem foi utilizado para este fim.

Ressalta-se que o polinômio Caos gerado baseia-se nos pontos de pico das populações de vírus e anticorpos, ou seja, no 5º e no 18º dia de simulação, respectivamente. Isto porque deseja-se observar quais parâmetros possuem maior influência sobre estes pontos específicos das curvas analisadas.

Os resultados de sensibilidade obtidos são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Valores de sensibilidade no *Chaospy*

Parâmetro	$Virus_{(s)}$	$Anticorpos_{(s)}$
C_1	$9,941 \times 10^{-1}$	$7,850 \times 10^{-1}$
C_2	$1,951 \times 10^{-3}$	$1,481 \times 10^{-1}$
C_3	3394×10^{-8}	$9,587 \times 10^{-7}$
C_4	$2,226 \times 10^{-3}$	1.133×10^{-2}
C_5	$9,092 \times 10^{-7}$	$3,799 \times 10^{-5}$
C_6	$1,846 \times 10^{-5}$	1.891×10^{-2}
C_7	$1,499 \times 10^{-4}$	$2,911 \times 10^{-4}$
C_8	$3,095 \times 10^{-8}$	$2,817 \times 10^{-7}$
C_9	$1,177 \times 10^{-3}$	$3,102 \times 10^{-2}$
C_{10}	$1,078 \times 10^{-4}$	$3,111 \times 10^{-4}$
C_{11}	$1,402 \times 10^{-6}$	$2,372 \times 10^{-3}$

Como apresentado anteriormente, o método Sobol de primeira ordem classifica os parâmetros analisados de forma que a soma de todas as parcelas seja igual a 1. Sendo assim, os parâmetros que apresentam maior valor são tidos como mais sensíveis ao modelo.

Desta forma, pode-se observar na segunda coluna da Tabela 4, que representa a sensibilidade do modelo referente ao pico da viremia, que o parâmetro mais influente é C_1 . Portanto, este parâmetro, que corresponde à taxa de replicação viral, é tido como o que mais influencia no comportamento desta população, neste aspecto.

Na Figura 17 é realizada então a variação do parâmetro C_1 , mantendo $V_0 = 10$ PFU/ml, a fim de se observar/confirmar esta análise de sensibilidade.

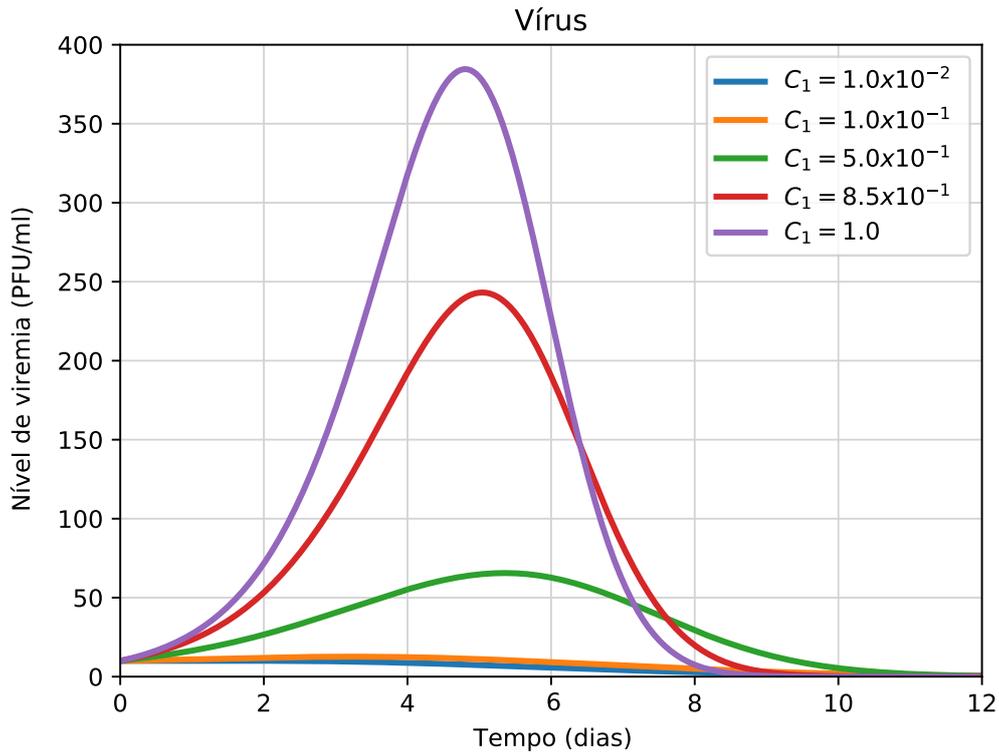


Figura 17 – Variando a taxa de replicação viral (C_1), mantendo $V_0 = 10$ PFU/ml.

Como se pode observar, uma pequena variação na constante C_1 é capaz de gerar grandes alterações quanto à replicação viral.

Um detalhe importante a se frisar é que ao simular $C_1 > 1,2$, a curva viral apresenta reaparecimento do vírus mesmo após o controle da infecção, provocando cenários destoantes dos comportamentos previstos na literatura e apresentando concentrações negativas para algumas populações do modelo. Desta forma, não serão considerados valores de $C_1 > 1,2$ nas simulações.

Apesar de apresentar variações na amplitude dos níveis virais, observa-se na Figura 17 que os valores máximos ainda permanecem entre o terceiro e o sétimo dia após a vacina ser aplicada.

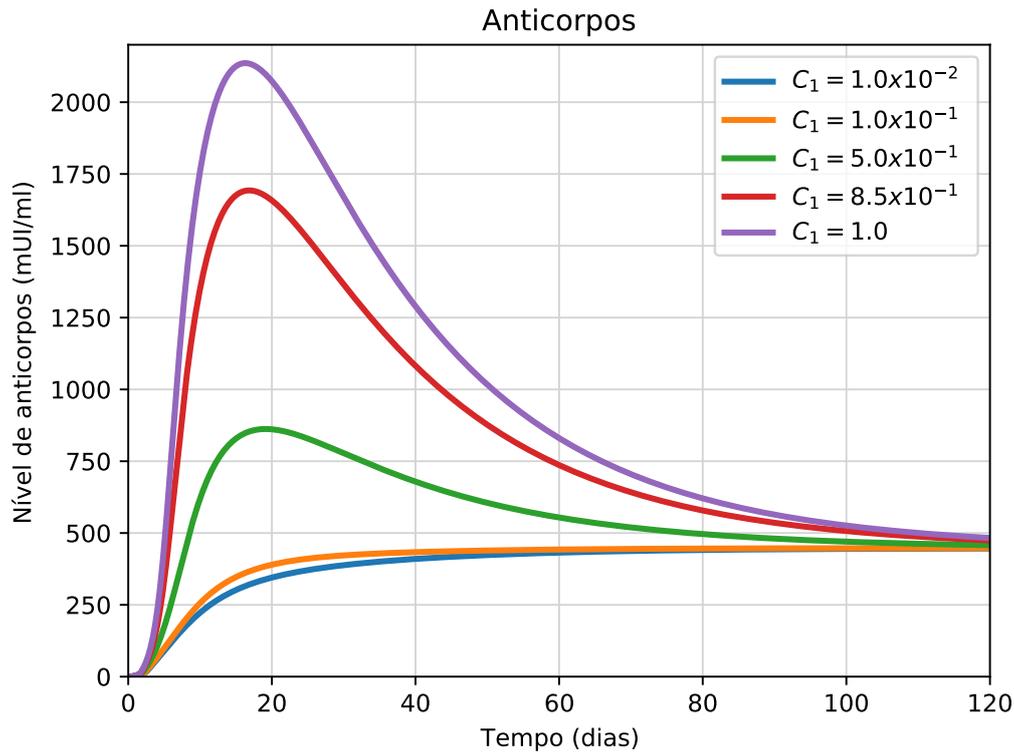


Figura 18 – Variando a taxa de replicação viral (C_1), mantendo $V_0 = 10$ PFU/ml.

A Figura 18, por sua vez, apresenta a variação dos níveis de anticorpos produzidos para auxiliar no controle da infecção viral. Observa-se que há uma grande diferença entre os valores de pico, porém, também é mantida uma produção de anticorpos mesmo após a eliminação completa do vírus do organismo (o que ocorre cerca de 10 dias após a vacinação).

Deve-se frisar que o clareamento viral desempenhado pelo sistema inato é implicitamente representado pela constante C_1 . Deste modo, os resultados anteriores implicam que, caso o sistema inato seja muito eficiente em eliminar o vírus (representado pelas curvas com menores valores de C_1), reduz-se a necessidade de uma grande ativação de células B e, conseqüentemente, de produção de anticorpos.

Outro fator a se observar na Figura 18 é a redução da queda do nível de anticorpos aproximadamente após o 100º dia, configurando a soroconversão e a geração de memória imunológica, independente do nível de viremia apresentado, resultado qualitativamente de acordo com a literatura (Campi-Azevedo *et al.*, 2014).

Retomando a análise de sensibilidade, pode-se perceber que os anticorpos são mais sensibilizados pelos parâmetros C_1 e C_2 , conforme pode ser observado na terceira coluna da Tabela 4. Estes parâmetros correspondem respectivamente às taxas de replicação viral e a

neutralização viral por parte dos anticorpos. Os parâmetros C_9 , C_6 e C_4 , que representam respectivamente a produção de anticorpos pelos linfócitos B ativos, o decaimento natural dos linfócitos B ativos e a ativação dos linfócitos B *naive*, apresentam pouca significância quando comparados aos valores de sensibilidade de C_1 e C_2 . Baseado na literatura, estes parâmetros de fato apresentam influência direta na produção de anticorpos (Sompayrac, 2015). Portanto, acredita-se que a análise destes termos está em consonância com a percepção biológica.

Por já terem sido apresentados os resultados obtidos para a simulação dos impactos da variável C_1 na replicação viral e na produção de anticorpos, será abordada apenas a variação do parâmetro C_2 .

Assim como a variável C_1 , a variável C_2 apresenta limitações quanto a sua variação. O modelo apresentou cenários inesperados para valores de $C_2 < 2,0 \times 10^{-3}$, com concentrações negativas para algumas populações, assim como ocorre para $C_1 > 1,2$. Por este motivo, foram avaliados os impactos da variação da taxa de neutralização viral por parte dos anticorpos, respeitando $C_2 > 2,0 \times 10^{-3}$ por segurança.

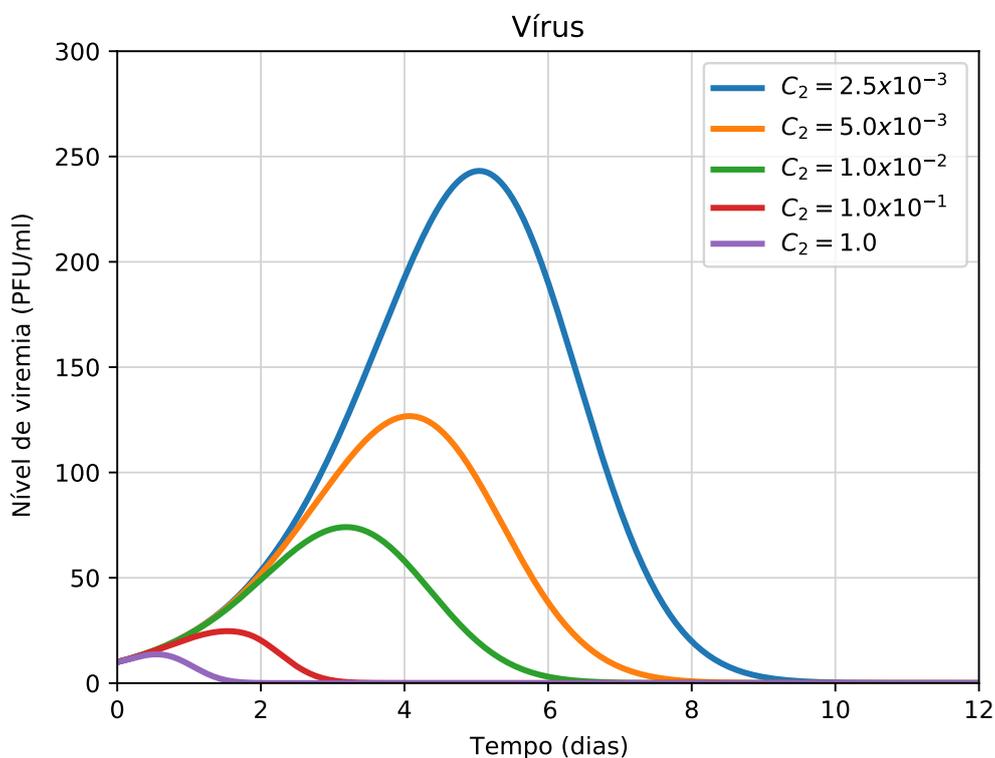


Figura 19 – Resultados para a variação da taxa de neutralização viral por parte dos anticorpos (C_2), mantendo $V_0 = 10$ PFU/ml.

Na Figura 19 observa-se que o aumento do valor associado ao parâmetro C_2 provoca,

além de uma redução no nível de viremia, um clareamento mais rápido. Desta forma, o modelo apresentou resultados condizentes com o que seria esperado, pois quanto maior a taxa de neutralização viral, menor deverá ser a viremia.

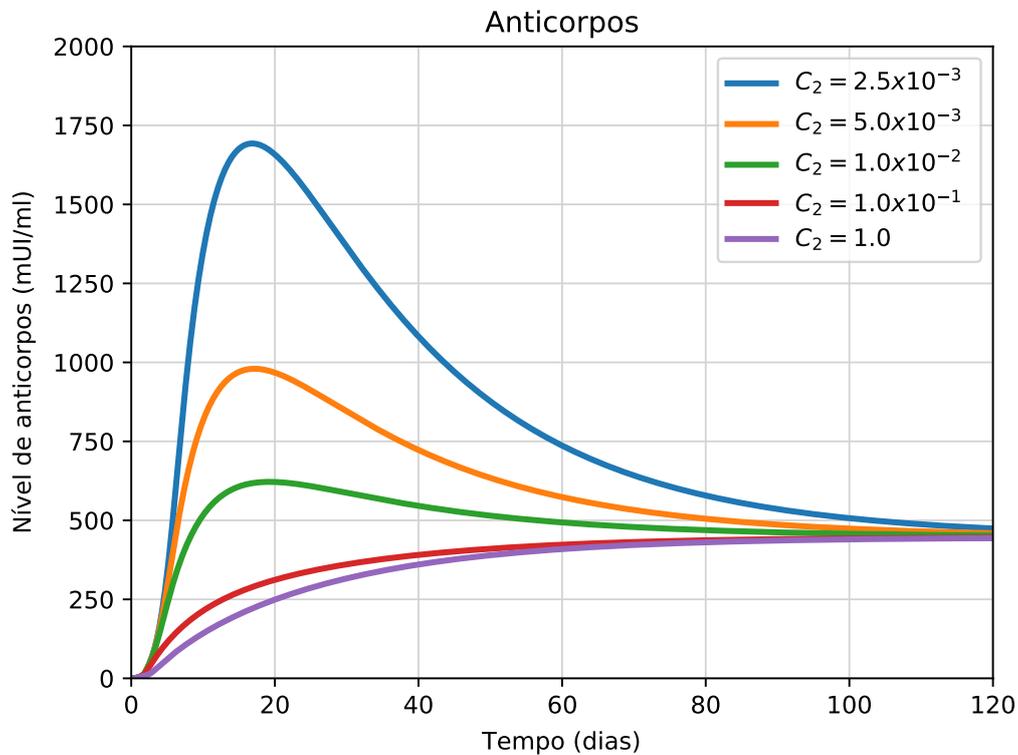


Figura 20 – Resultados para a variação da taxa de neutralização viral por parte dos anticorpos (C_2), mantendo $V_0 = 10$ PFU/ml.

A Figura 19 apresenta a variação nos níveis de anticorpos produzidos em virtude das alterações do valor utilizado para C_2 . Observa-se que a produção de anticorpos a longo prazo se mantém em níveis semelhantes, indicando que em todos os cenários ocorre geração de memória imunológica.

Foram realizados adicionalmente testes envolvendo a variação dos parâmetros C_4 , C_6 e C_9 , porém, em conformidade com a análise de sensibilidade apurada pelo *Chaospy*, estes não impuseram grandes alterações nos resultados do modelo, motivo pelo qual os mesmos serão omitidos deste trabalho.

Apesar do modelo apresentar algumas limitações no que diz respeito aos valores a serem utilizados para C_1 e C_2 , as mesmas não interferem na análise de sensibilidade, uma vez que foram consideradas variações de 10% (para mais e para menos) nos valores dos parâmetros. Admitindo-se esta variação, os valores limitantes que podem ter sido utilizados (de forma aleatória, seguindo uma distribuição uniforme) na formação das amostras

geradas pelo *Chaospy* para criar o polinômio Caos analisado foram, respectivamente, $7,65 \times 10^{-1} \leq C_1 \leq 9,35 \times 10^{-1}$ e $2,25 \times 10^{-3} \leq C_2 \leq 2,75 \times 10^{-3}$.

4.4 MODELO ESTOCÁSTICO POR ADIÇÃO DE RUÍDO

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos a partir da adição de ruído ao modelo determinístico apresentado na seção 3.1. Para tanto, será considerada a análise de sensibilidade realizada pelo *Chaospy*.

Como observado na análise de sensibilidade do modelo determinístico, dois parâmetros, C_1 e C_2 , são considerados os que possuem maior influência no comportamento evolutivo tanto dos vírus, quanto dos anticorpos. Como ambos os parâmetros encontram-se na Equação 3.1, esta é tida como a de maior relevância para este modelo. Logo, a aplicação do ruído será realizada na referida equação a fim de se observar diferentes cenários, tendo como objetivo principal a presença de um cenário onde não haja formação de memória imunológica após o controle da viremia vacinal da FA.

Desta forma, adicionando-se uma parcela estocástica que irá produzir variações em seu comportamento, a equação do vírus é reformulada para o padrão apresentado na Equação 4.1:

$$dV = (C_1V - C_2VA)dt + (\sigma V)dW. \quad (4.1)$$

As demais equações do modelo permanecem inalteradas, além de serem mantidos os mesmos parâmetros para as taxas e valores iniciais de cada população que foram apresentados nas Tabelas 1 e 2.

Fez-se uso das bibliotecas *sdeint* (Sdeint, 2018) e *odeint* (Odeint, 2018), considerando passos de tempo iguais a 0,01 dia em todas as simulações, assim como no modelo SIR, utilizado como exemplo na Seção 3.4.2.

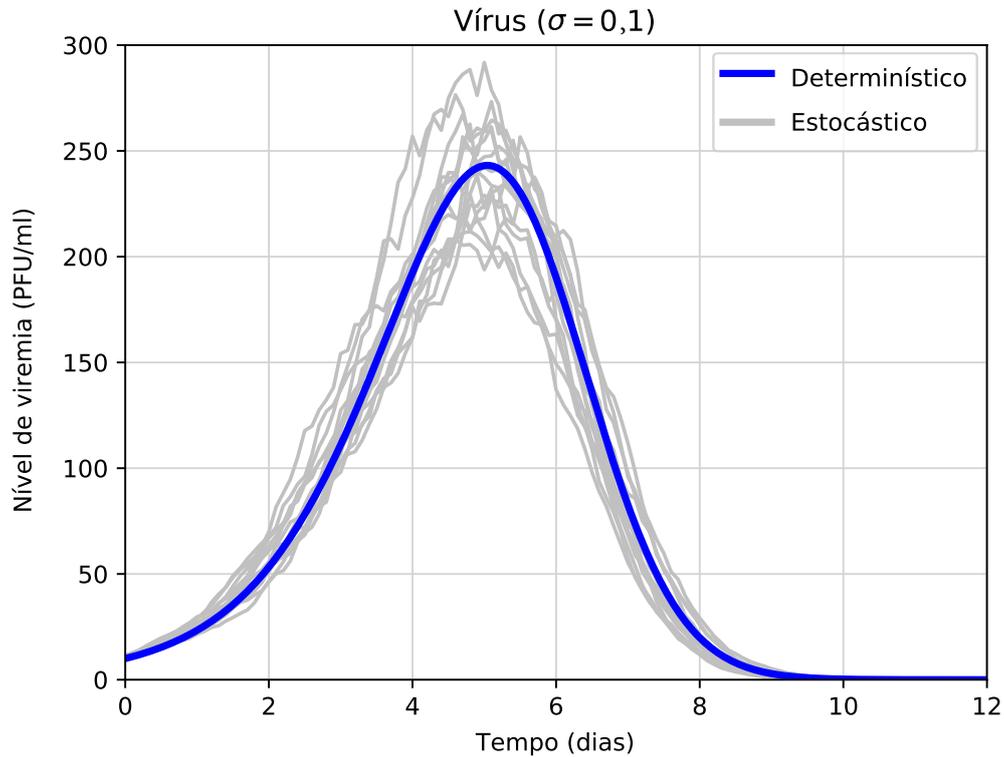


Figura 21 – Aplicação de ruído ao modelo determinístico na equação do vírus da FA, adotando $\sigma = 0,1$. Compara-se a resposta do modelo determinístico (curva em azul) com uma amostra das simulações do modelo estocástico por adição de ruído (curvas em cinza).

Adotando primeiramente $\sigma = 0,1$, foram executadas 15 simulações do modelo com ruído para se verificar as alterações geradas. Observa-se que na Figura 21 as perturbações causadas produziram nítidas alterações nas curvas de viremia (cinza). Mesmo assim todas estas variações giram em torno da resposta apresentada pelo modelo determinístico (azul). Neste caso, apesar de produzir variações no modelo, a evolução do vírus continua apresentando o mesmo comportamento médio apresentado pelo modelo determinístico.

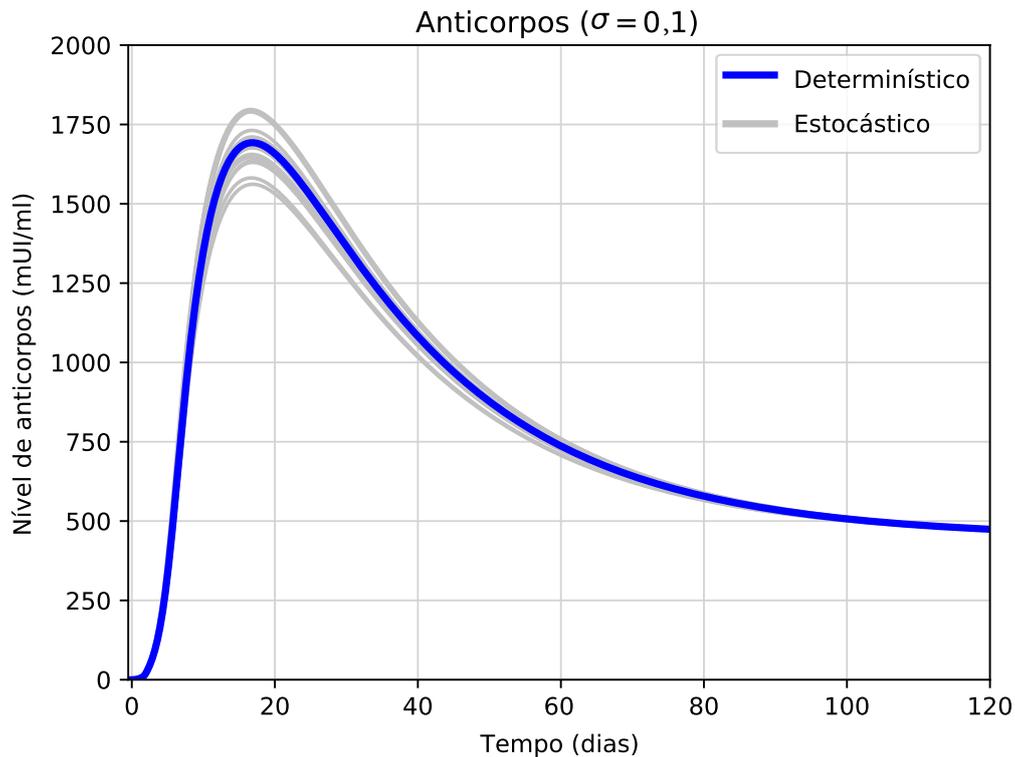


Figura 22 – Aplicação de ruído ao modelo determinístico na equação do vírus da FA, adotando $\sigma = 0,1$. Compara-se a resposta do modelo determinístico (curva em azul) com uma amostra das simulações do modelo estocástico por adição de ruído (curvas em cinza).

Na Figura 22, pode-se observar que as variações apresentadas pelo comportamento do vírus apresentadas na Figura 21 impactam a produção de anticorpos. Isto se deve ao fato de que, por ser uma reação dita “em cascata”, estas variações afetam de alguma forma os anticorpo. Entretanto, os níveis de anticorpos, para as diferentes simulações, não apresentam variações com características de ruído, pois mantêm o mesmo comportamento médio do modelo determinístico.

Considerando agora $\sigma = 0,5$, novas simulações foram executadas e os resultados para os comportamentos do vírus e dos anticorpos são apresentados nas Figuras 23 e 24.

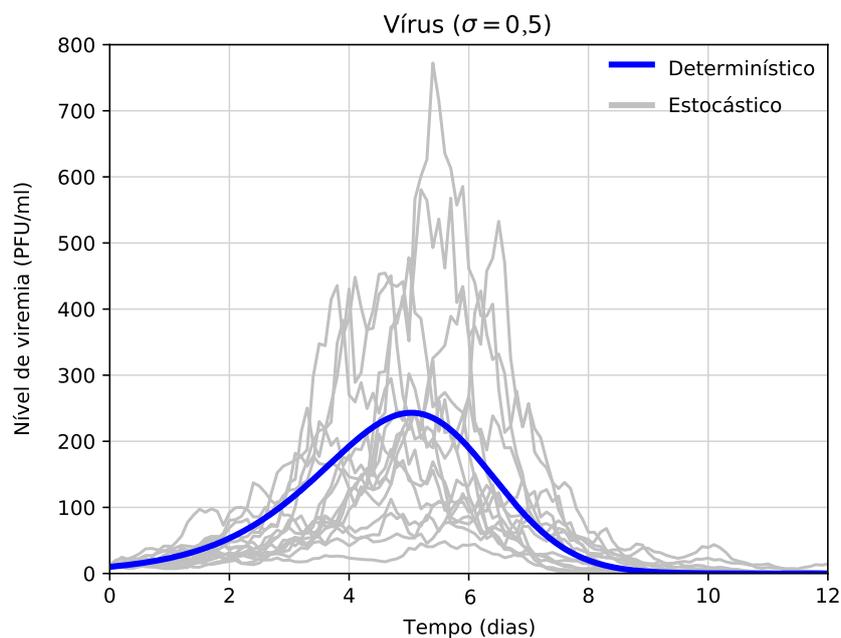


Figura 23 – Aplicação de ruído ao modelo determinístico na equação do vírus da FA, adotando $\sigma = 0,5$. Compara-se a resposta do modelo determinístico (curva em azul) com uma amostra das simulações do modelo estocástico por adição de ruído (curvas em cinza).

Na Figura 23 observa-se que o modelo apresenta elevadas variações nos níveis de viremia (curvas em cinza), mas ainda assim mantém o comportamento médio condizente com o modelo determinístico (curva em azul).

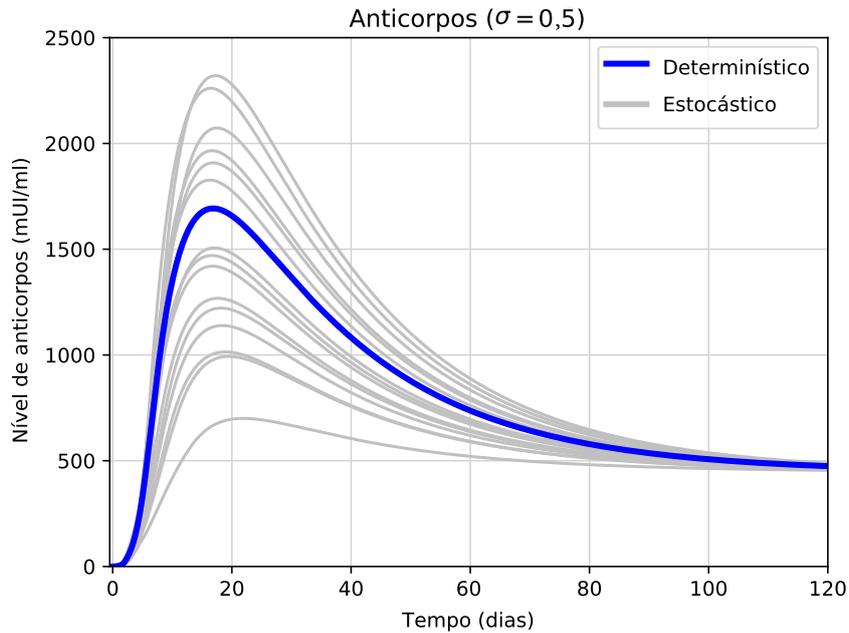


Figura 24 – Aplicação de ruído ao modelo determinístico na equação do vírus da FA, adotando $\sigma = 0,5$. Compara-se a resposta do modelo determinístico (curva em azul) com uma amostra das simulações do modelo estocástico por adição de ruído (curvas em cinza).

Por sua vez a Figura 24 apresenta o comportamento dos níveis de anticorpos, ainda referente à simulação com $\sigma = 0,5$. O modelo reflete, nos níveis de anticorpos, as grandes variações presentes na viremia, porém sua resposta média ainda converge para a resposta determinística, sem apresentar um cenário onde não haja soroconversão.

Foram realizados vários testes variando os valores adotados para σ , mas mantendo os parâmetros originais do modelo determinístico. Nestes testes observou-se que para $\sigma \geq 1,6$, a estocasticidade do modelo produz cenários onde não há soroconversão de indivíduos vacinados, representado pelas curvas em vermelho nas Figuras 25 e 26.

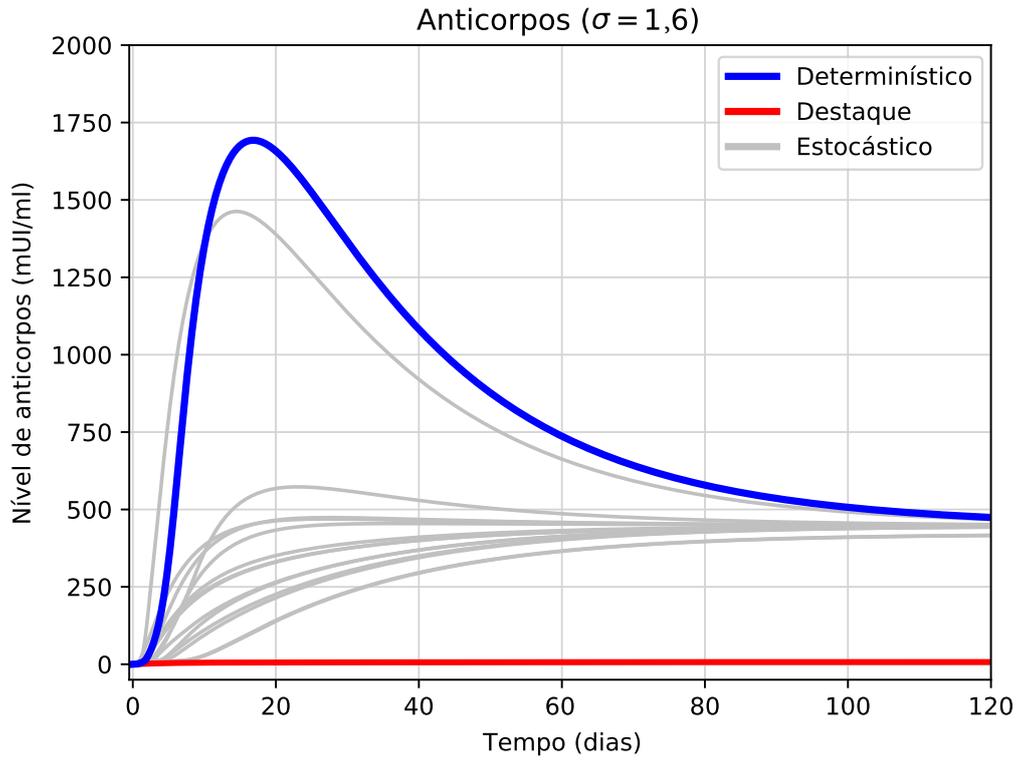


Figura 25 – Aplicação de ruído no modelo determinístico (equação do vírus da FA), adotando $\sigma = 1,6$. As curvas em cinza e vermelho representam algumas simulações do modelo estocástico por adição de ruído. Destaca-se pela curva em vermelho a não produção de anticorpos. A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico.

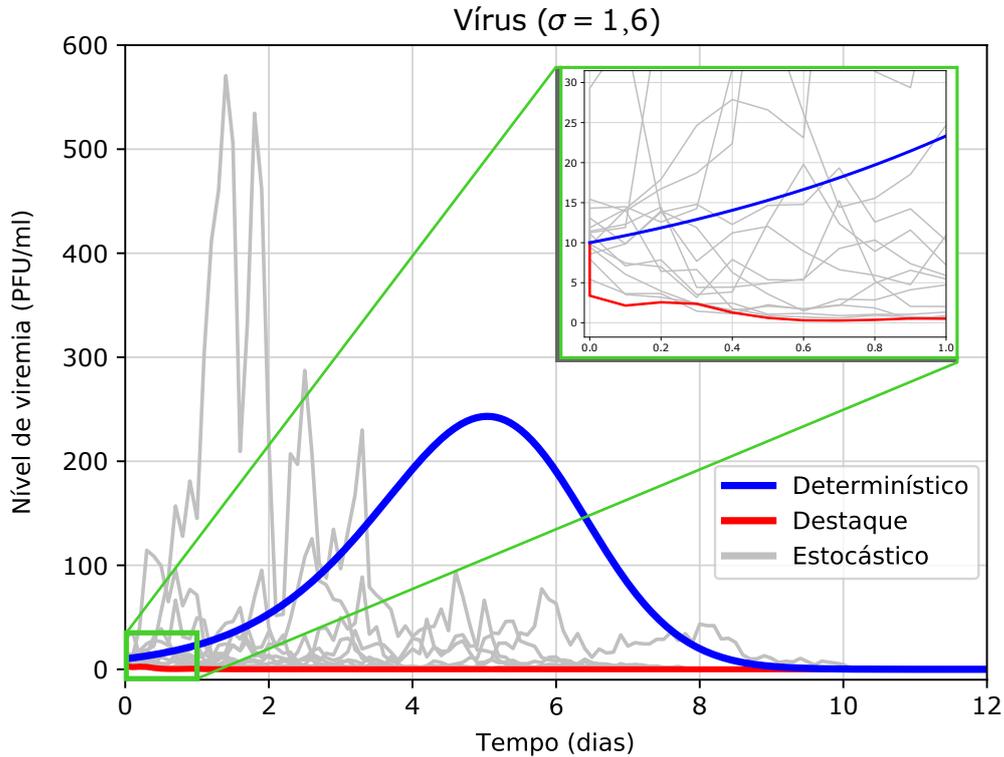


Figura 26 – Aplicação de ruído no modelo determinístico (equação do vírus da FA), adotando $\sigma = 1,6$. As curvas em cinza e vermelho representam algumas simulações do modelo estocástico por adição de ruído. Destaca-se pela curva em vermelho a rápida eliminação do vírus. A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico.

Neste cenário, não há criação de memória imunológica pois o SIH adaptativo sequer chega a ser ativado, devido à não produção de anticorpos. Como pode-se observar na Figura 26, logo após ser injetado, o vírus da vacina da FA não apresenta sinais de replicação, sendo rapidamente eliminado pelo organismo.

Por fim, assim como no exemplo apresentado na Seção 3.4.2, definiu-se $\sigma = 0$, a fim de se verificar que a resposta obtida seja idêntica à observada no modelo determinístico, como apresentado na Figura 27.

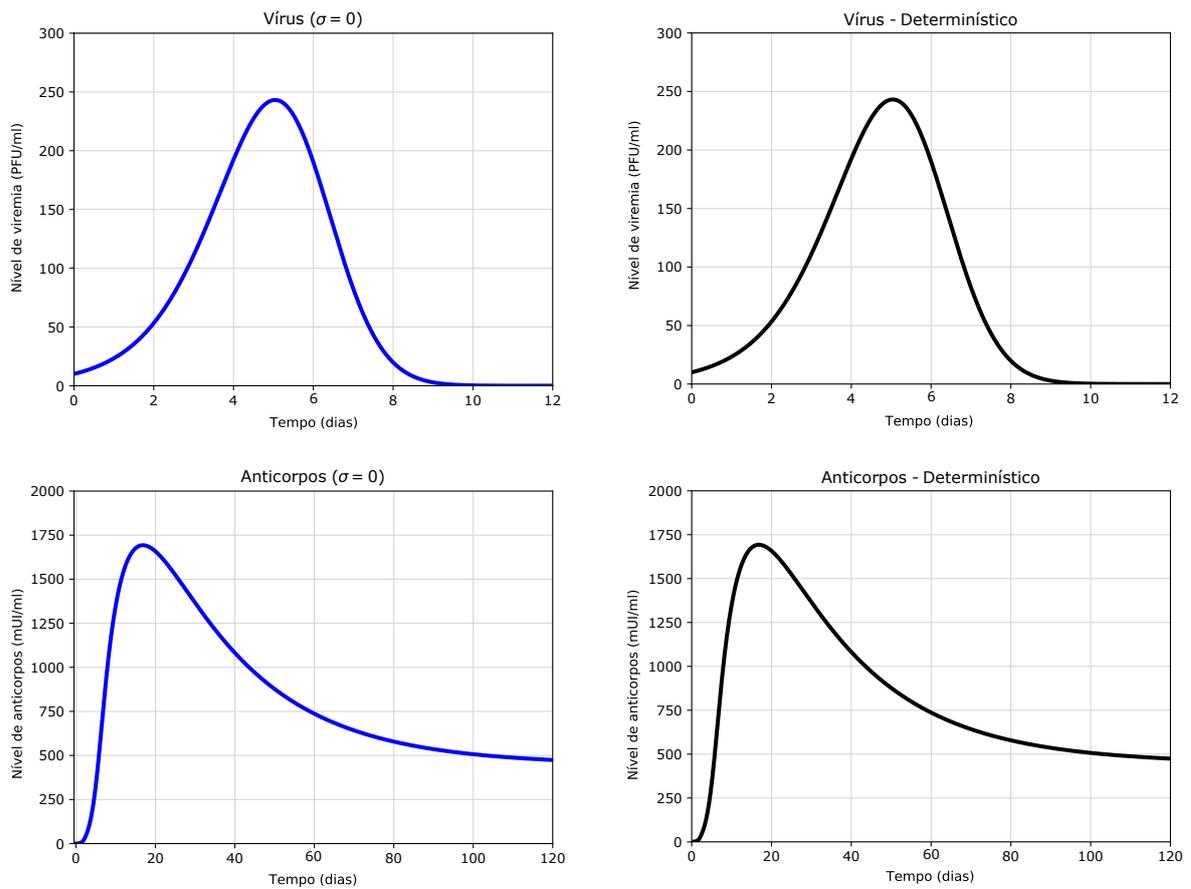


Figura 27 – Modelo estocástico apresentando mesma resposta do modelo determinístico.

Foram realizadas simulações variando-se a concentração inicial do vírus ($V = 1$ e $V = 20$), porém os resultados não apresentaram cenários diferentes dos já apresentados nesta seção. Ou seja, mesmo para pequenas concentrações iniciais da vacina, o modelo somente começa a reproduzir respostas onde não há soroconversão quando considerado $\sigma \geq 1,6$.

4.5 MODELO ESTOCÁSTICO BASEADO NO ALGORITMO DE GILLESPIE

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos a partir da implementação do Algoritmo de Gillespie no modelo determinístico proposto, a fim de se obter um cenário onde haja o controle da viremia por parte do SIH, sem apresentar soroconversão.

Utilizando-se dos mesmos parâmetros apresentados nas Tabela 1 e 2, foram executadas 3.000 (três mil) simulações do modelo de Gillespie apresentado na seção 2.6. Destas simulações, foram escolhidas 10 amostras a fim de se comparar com a resposta do modelo determinístico, como apresentado nas Figuras 28 e 29.

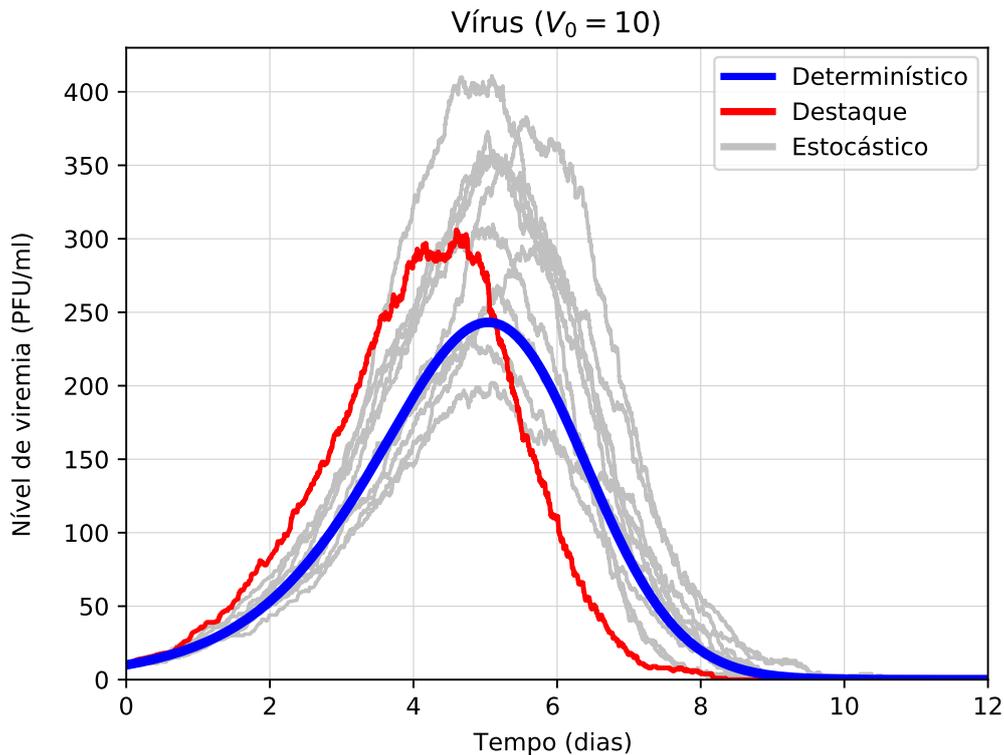


Figura 28 – Comportamento dos vírus para o modelo estocástico utilizando Algoritmo de Gillespie, considerando uma dose padrão da vacina da FA ($V_0 = 10$ PFU/ml). A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico, enquanto que as curvas em cinza e vermelho, representam uma amostra das simulações do modelo baseado no Algoritmo de Gillespie. Destaca-se a curva em vermelho, que representa a evolução da viremia vacinal que resultou na não soroconversão de um indivíduo.

Na Figura 28 estão representadas as curvas para o modelo estocástico (em cinza e vermelho), além da curva produzida pelo modelo determinístico (azul).

Percebe-se que no modelo estocástico distintos níveis de vírus foram representados, sem contudo perder as características fundamentais do modelo determinístico. Tais características são a apresentação de valor máximo de viremia entre o terceiro e o sétimo dia após a vacinação, além do controle da infecção dentro de 10 dias. Estas variações simuladas representam o comportamento qualitativo esperado para a vacina da FA, quando aplicada em um mesmo indivíduo ou em indivíduos diferentes. Isto porque os mecanismos de ativação da resposta imune, além de complexos, são dependentes de vários fatores, não apresentando portanto uma mesma resposta para um mesmo fenômeno.

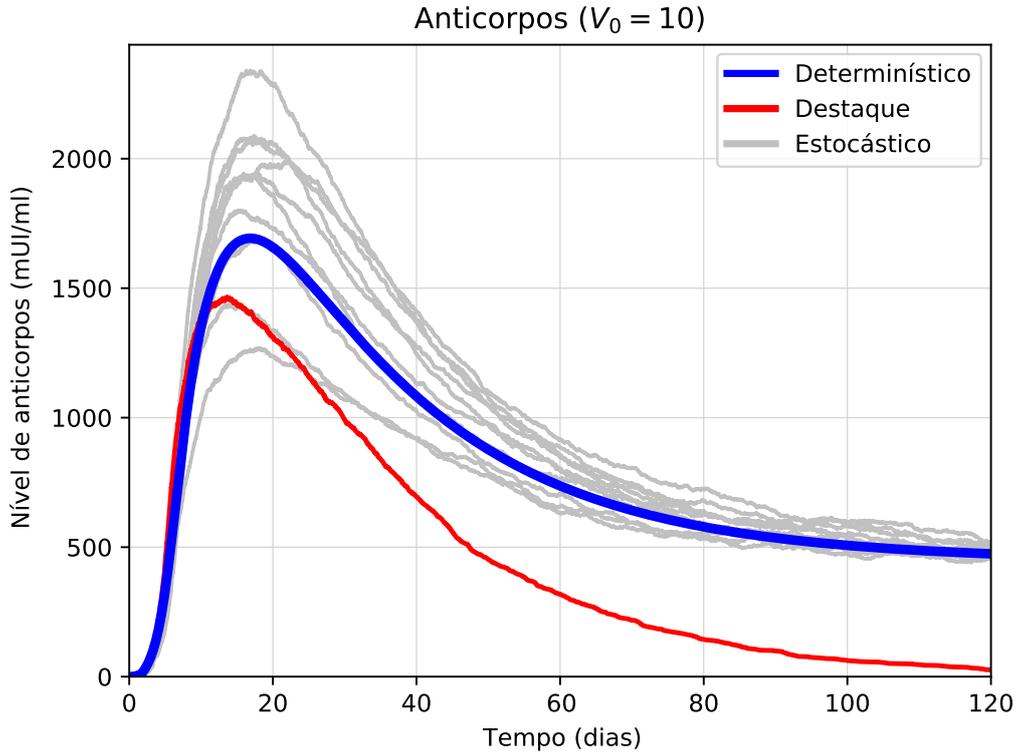


Figura 29 – Comportamento dos anticorpos para o modelo estocástico utilizando Algoritmo de Gillespie, considerando uma dose padrão da vacina da FA ($V_0 = 10$ PFU/ml). A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico, enquanto que as curvas em cinza e vermelho, representam uma amostra das simulações do modelo baseado no Algoritmo de Gillespie. Destaca-se a curva em vermelho, que representa a não sorov conversão de um indivíduo.

A Figura 29 apresenta grandes semelhanças no comportamento de ambos os modelos, tanto o determinístico quanto o estocástico. Observa-se que em ambos os modelos há uma maior concentração de anticorpos entre os dias 10 e 30 de simulação, bem como a presença de um estado estacionário após o 100º dia.

As curvas vermelhas em destaque nas Figuras 28 e 29 representam um indivíduo dentro da amostra que não apresentou sorov conversão. Apesar de apresentar níveis de viremia maiores do que o apresentado no modelo determinístico (em azul na Figura 28) e uma reprodução viral acentuada nos três primeiros dias de simulação, sua viremia teve menor duração.

Ao analisarmos este comportamento pode-se dizer que, para este modelo, a sorov conversão ou não de um indivíduo não está diretamente ligada aos níveis de viremia. Isto porque há indivíduos que apresentam menores níveis de viremia e anticorpos, e ainda sim sorov convertem, gerando memória imunológica.

Considerando a dose padrão da vacina ($V_0 = 10$ PFU/ml), a qual o modelo foi

ajustado, a resposta imune para o modelo estocástico apresentou soroconversão seguida de geração de memória imunológica, em média¹, para 2.840 das 3.000 simulações, ou seja, cerca de aproximadamente 95,7% do total.

A fim de se avaliar os impactos com relação a quantidade inicial de vírus, ou seja, para doses com diferentes concentrações, foram realizadas simulações variando este item, porém mas mantendo-se inalterados os outros parâmetros do modelo.

Desta forma, foram consideradas doses com $V_0 = 1$ PFU/ml e $V_0 = 20$ PFU/ml, também para 3.000 simulações, com seus respectivos resultados apresentados nas Figuras 30, 31, 32 e 33.

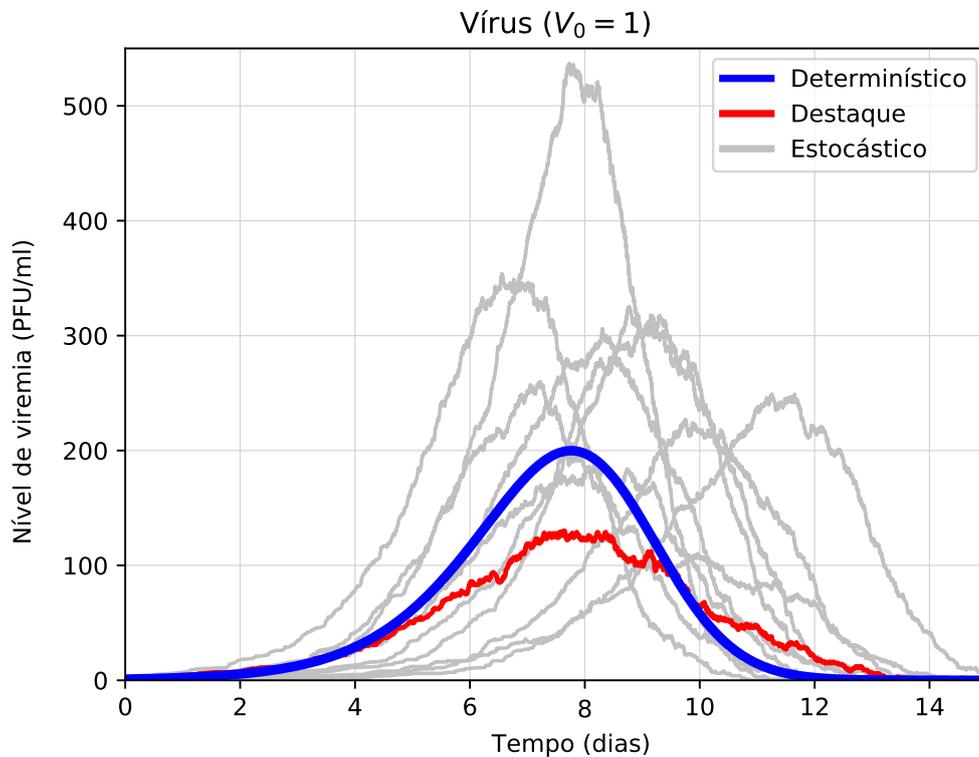


Figura 30 – Comportamento dos vírus para o modelo estocástico utilizando Algoritmo de Gillespie, considerando uma dose da vacina da FA com concentração de vírus menor que a padrão ($V_0 = 1$ PFU/ml). A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico, enquanto que as curvas em cinza e vermelho, representam uma amostra das simulações do modelo baseado no Algoritmo de Gillespie. Destaca-se a curva em vermelho, que representa a evolução da viremia vacinal que resultou na não sorovonversão de um indivíduo.

¹ Foram efetuadas ao menos 5 simulações com grupos de 3.000 indivíduos.

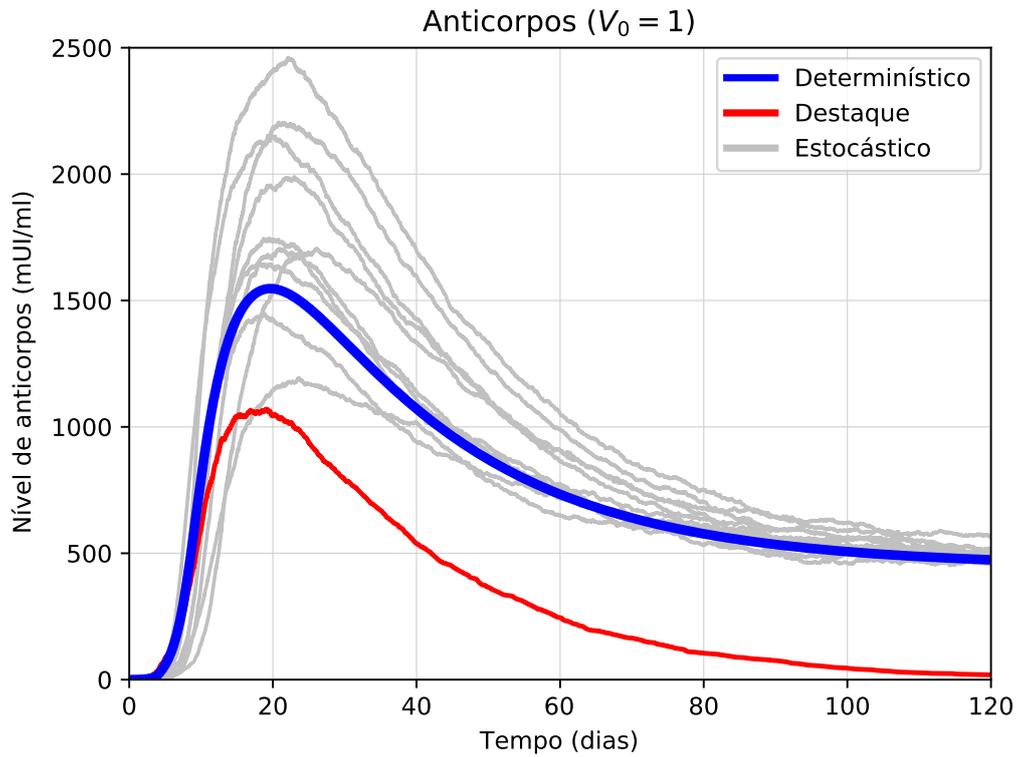


Figura 31 – Comportamento dos anticorpos para o modelo estocástico utilizando Algoritmo de Gillespie, considerando uma dose da vacina da FA com concentração de vírus menor que a padrão ($V_0 = 1$ PFU/ml). A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico, enquanto que as curvas em cinza e vermelho, representam uma amostra das simulações do modelo baseado no Algoritmo de Gillespie. Destaca-se a curva em vermelho, que representa a não sorovversão de um indivíduo.

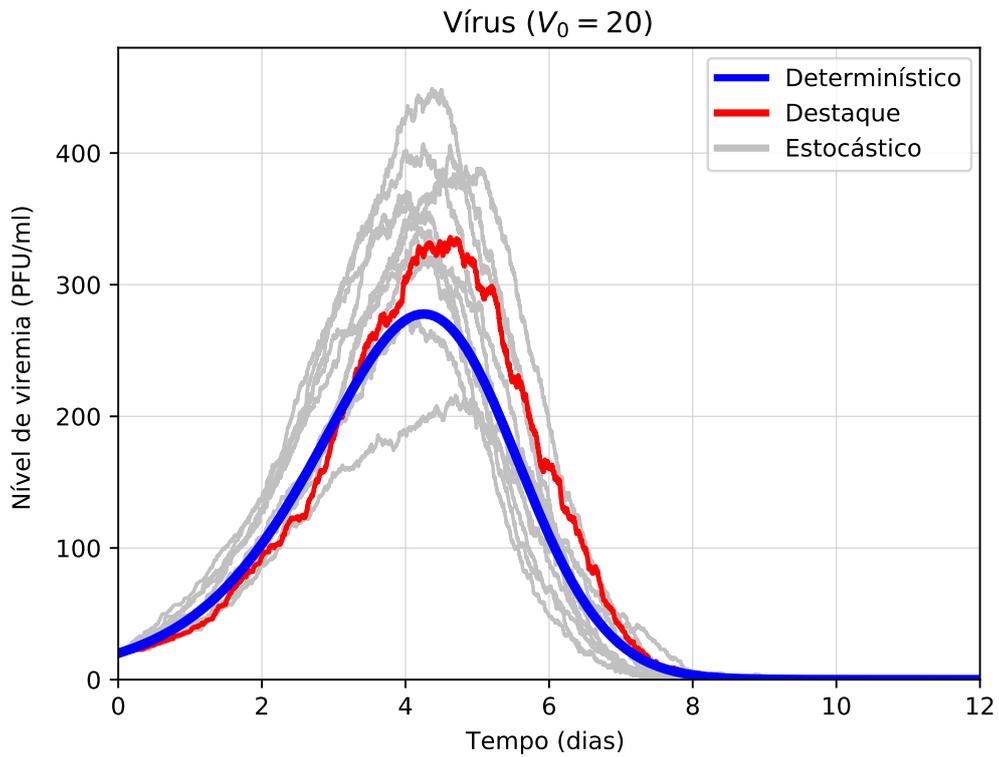


Figura 32 – Comportamento dos vírus para o modelo estocástico utilizando Algoritmo de Gillespie, considerando uma dose da vacina da FA com concentração de vírus maior que a padrão ($V_0 = 20$ PFU/ml). A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico, enquanto que as curvas em cinza e vermelho, representam uma amostra das simulações do modelo baseado no Algoritmo de Gillespie. Destaca-se a curva em vermelho, que representa a evolução da viremia vacinal que resultou na não sorovonversão de um indivíduo.

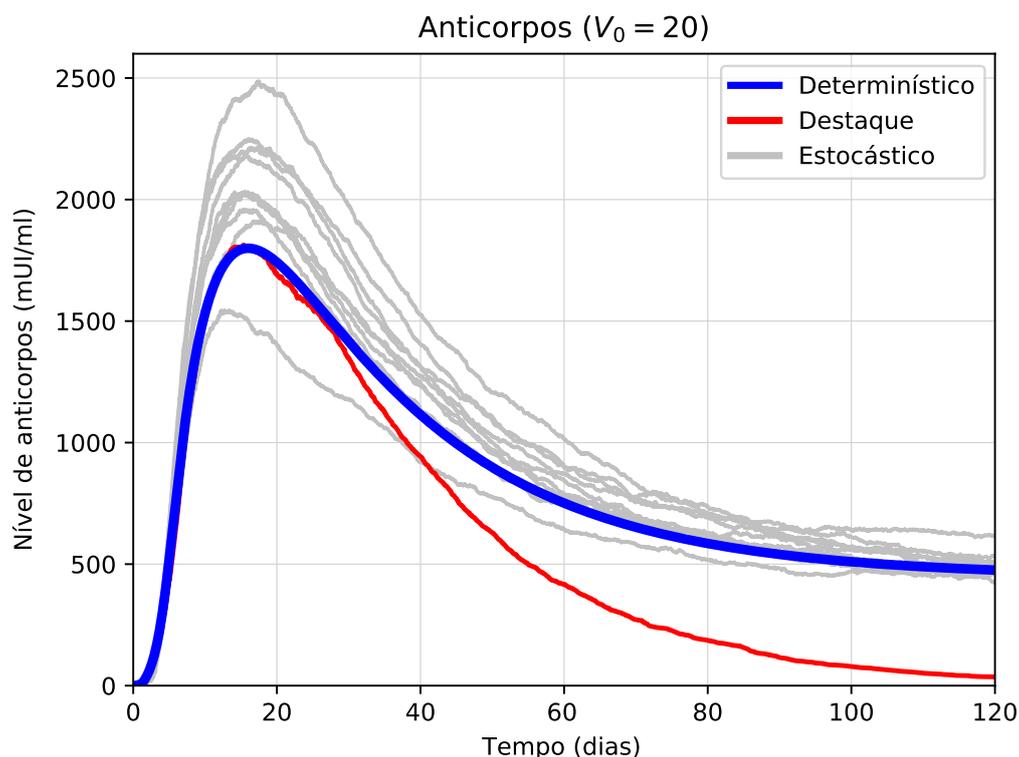


Figura 33 – Comportamento dos anticorpos para o modelo estocástico utilizando Algoritmo de Gillespie, considerando uma dose da vacina da FA com concentração de vírus maior que a padrão ($V_0 = 20$ PFU/ml). A curva em azul representa a resposta do modelo determinístico, enquanto que as curvas em cinza e vermelho, representam uma amostra das simulações do modelo baseado no Algoritmo de Gillespie. Destaca-se a curva em vermelho, que representa a não sorov conversão de um indivíduo.

Nestes resultados, as proporções médias onde não ocorreu geração de memória imunológica foram de 6,1% para os casos onde a concentração inicial da vacina era de $V_0 = 1$ PFU/ml, e de 4,8% para os casos onde $V_0 = 20$ PFU/ml, como apresentado na Tabela 4.5.

Dose (PFU/ml)	Não Soroconverteram	%
$V_0 = 1$	182	6,1%
$V_0 = 10$	160	5,3%
$V_0 = 20$	145	4,8%

Apesar de percentualmente estes valores serem bem próximos, há de se considerar que tomando níveis de população global, esta pequena diferença corresponda a milhões de pessoas.

No próximo capítulo são feitas análises e comparações sobre os resultados obtidos a partir dos modelos propostos, bem como uma tentativa de relacionar os possíveis fatores que influenciam na eficácia da vacina da FA.

5 DISCUSSÃO

Nesta seção serão analisados e comparados os resultados obtidos a partir das simulações dos modelos, tanto determinístico, quanto estocástico, apresentados neste trabalho.

O modelo determinístico foi capaz de representar pontos importantes da resposta imune à vacina da FA, presentes na literatura (Martins *et al.*, 2013b; Monath *et al.*, 2013; Collaborative Group for Studies on Yellow Fever Vaccines, 2014; Bonin, 2019). Dentre os quais, pode-se destacar:

- Presença do pico da viremia entre o terceiro e o sétimo dia após a vacinação;
- Completa eliminação do vírus dentro de 10 dias;
- Soroconversão após a vacinação.

Os modelos estocásticos, por sua vez, também apresentaram relevantes resultados, conseguindo representar diferentes cenários presentes na literatura, como por exemplo a não soroconversão de indivíduos vacinados e diferentes níveis de anticorpos produzidos para uma mesma dose da vacina (Gandini *et al.*, 2011; Luiza-Silva *et al.*, 2011; Monath *et al.*, 2013).

O fato dos modelos estocásticos terem sido capazes de representar cenários onde não ocorre a geração de memória imunológica leva a indagação sobre os motivos que levam a este fim. Três cenários são propostos para tentar explicar este fato:

- Devido a inadequada conservação da vacina, seja por questões logísticas de transporte e/ou armazenamento, ou até mesmo nos processos de produção da vacina, não são garantidas as mesmas quantidades de vírus vivos atenuados. Ou seja, em um mesmo lote de vacina, existem variações na concentração viral presente em cada dose (Martins *et al.*, 2013b; Collaborative Group for Studies on Yellow Fever Vaccines, 2014). Estas variações nas doses e as respectivas respostas imune podem ser observadas nas Figuras 28, 30, 32;
- A dose padrão da vacina (tanto as 17D quanto a 17DD) apresenta volume de 0,5 ml. Porém, em casos de epidemia, como as que ocorreram na RDC (Vannice; Wilder-Smith; Hombach, 2018) e no Brasil (Ministério da Saúde, 2017; Ministério da Saúde, 2018), as autoridades consideram a distribuição de doses fracionadas da vacina, com o intuito de proporcionar cobertura para uma maior quantidade de indivíduos. Normalmente, a dose fracionada apresenta 0,1 ml, com concentração de

vírus atenuado igual à dose padrão. Porém, com o menor volume, menos vírus são inoculados. Esta circunstância indiretamente relaciona-se com o cenário apresentado no item anterior. Este cenário pode ser assemelhado à simulação exibida na Figura 30;

- Como apresentado na literatura ((Gandini *et al.*, 2011; Luiza-Silva *et al.*, 2011; Martins *et al.*, 2008)), o sistema inato desempenha um importante papel no combate à infecção viral. Desta forma, pode se considerar que, dependendo das circunstâncias, o sistema inato seria capaz de eliminar o vírus vacinal da FA, sem que houvesse a ativação completa do sistema imune adaptativo. Neste cenário, a soroconversão provavelmente não ocorreria, prejudicando assim a formação da memória imunológica para a FA. Este cenário é representado na Figura 26.

Como pretendia-se avaliar apenas o comportamento qualitativo do modelo, não foram utilizados dados experimentais para que o mesmo fosse validado quantitativamente. Porém, as características apresentadas, baseadas na literatura (Martins *et al.*, 2013b), comprovam que os modelos conseguem representar, de forma simplificada, uma resposta imune capaz de eliminar a infecção viral simulada, além de representar cenários onde os indivíduos vacinados não soroconvertem. Além disso, o modelo consegue reproduzir a geração de memória imunológica.

6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho foi desenvolvido um modelo matemático composto por EDOs com o intuito de se descrever qualitativamente o comportamento do SIH frente a vacinação da FA. Com base neste modelo, após ajustá-lo para representar qualitativamente a resposta imune para a vacina da FA, seguindo dados presentes na literatura (Bonin, 2019; Martins *et al.*, 2013b; Monath *et al.*, 2013), foram aplicados dois métodos de estocasticidade, a fim de se representar a não soroconversão de uma parte dos indivíduos que recebem a vacina. Este fato é descrito por Martins *et al.* (2013b), que conclui que entre 2 e 5% do indivíduos que recebem a vacina da FA não soroconvertem. Com base neste estudo, o cenário de não soroconversão para a vacina da FA foi reproduzido pelos modelos estocásticos desenvolvidos neste trabalho.

No modelo estocástico obtido a partir do método de adição de ruído, conseguiu-se representar o cenário onde não há soroconversão como se pode observar na Figura 25. Foram realizadas simulações de vacinação com 3.000 indivíduos, porém em média, apenas 30 não soroconvertem. Isto representa apenas 1% da população simulada, e que não condiz com o estudo presente na literatura (Martins *et al.*, 2013b), que serve de base de comparação para este trabalho.

Já no modelo baseado no Algoritmo de Gillespie, o comportamento médio do SIH adaptativo se faz condizente com a literatura para a grande maioria das simulações, quando comparados aos resultados obtidos pelo modelo determinístico. Desta forma, garante-se que apesar da estocasticidade do modelo, as respostas representam qualitativamente a resposta imune à vacina da FA. Para este modelo também foram simuladas a vacinação de populações com três mil indivíduos, onde nestas simulações, em média, 160 indivíduos não geravam memória imunológica, o que representa aproximadamente 5,3% da população total. Neste caso, os resultados obtidos estão alinhados com os resultados apresentados por Martins *et al.* (2013b).

Observa-se que os modelos estocásticos desenvolvidos neste trabalho não apresentam resultados convergentes entre si, com relação ao número de casos onde não há soroconversão de indivíduos para a vacina da FA. Isto pode ser explicado pelo fato que os métodos de estocasticidade em cada modelo possuem focos diferentes. No modelo estocástico com adição de ruído, o ruído é aplicado apenas na equação do vírus, tornando a estocasticidade das outras equações modelo dependentes das variações provocadas na população viral. Enquanto que no modelo baseado no Algoritmo de Gillespie, a estocasticidade não se concentra em apenas uma população, pois todas as equações do modelo estão sujeitas a sofrerem alterações.

Desta forma, baseado nos resultados apresentados na Seção 5 e comparando com os presentes na literatura (Campi-Azevedo *et al.*, 2014; Martins *et al.*, 2013b; Gandini *et al.*, 2011; Luiza-Silva *et al.*, 2011; Martins *et al.*, 2008), acredita-se que realmente existe uma forte relação entre a concentração inicial de vírus na dose da vacina e a probabilidade de soroconversão do paciente.

Novos estudos clínicos devem ser realizados a fim de se melhor compreender as relações que desencadeiam a resposta imune para a vacina da FA.

6.1 TRABALHOS FUTUROS

Como proposta para trabalhos futuros, pretende-se introduzir uma análise contendo dados clínicos de pacientes que receberam a vacina da FA, a fim de se confrontar casos reais com os apresentados nas simulações. Para tanto, se faz necessária a adequação das unidades do modelo.

Estuda-se a possibilidade de introduzir outras células do SIH importantes à resposta imune, como por exemplo as células do sistema inato (dendríticas, macrófagos e *NK*), e células do sistema adaptativo, como as células apresentadoras e as células T (de forma geral). Deve-se destacar que, ao acrescentar mais equações ao sistema, a transformação do modelo determinístico em estocástico, baseado no Algoritmo de Gillespie, torna-se muito mais complexo.

Pretende-se analisar a influência da constante B_{Mmax} no modelo, uma vez que esta limita a quantidade máxima de células B de memória que podem ser produzidas.

Outro ponto a ser considerado é a implementação de outros métodos estocásticos junto ao modelo determinístico proposto neste trabalho, como por exemplo, métodos que envolvam processos Markovianos e Redes de Petri estocásticas.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew HH; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. [S.l.]: Elsevier Brasil, 2015.
- BAKER, CTH; BOCHAROV, GA; PAUL, CAH. Mathematical modelling of the interleukin-2 t-cell system: A comparative study of approaches based on ordinary and delay differential equation. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, Hindawi Publishing Corporation, v. 1, n. 2, p. 117–128, 1997.
- BONIN, CRB; SANTOS, Rodrigo Weber dos; FERNANDES, GC; LOBOSCO, Marcelo. Computational modeling of the immune response to yellow fever. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, Elsevier, v. 295, p. 127–138, 2016.
- BONIN, Carla Rezende Barbosa. **Modelagem matemático-computacional da resposta imune à vacina de febre amarela**. Fevereiro 2015.
- BONIN, Carla Rezende Barbosa. **Modelagem Computacional da Resposta Imune à Vacina Contra Febre Amarela**. Junho 2019.
- BOYCE, William E; DIPRIMA, Richard C. **Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**. 10^a. ed. [S.l.]: GEN-LTC, 2015.
- CAMPI-AZEVEDO, Ana Carolina; ESTEVAM, Paula de Almeida; REIS, Jordana Graziela Coelho-dos; PERUHYPE-MAGALHÃES, Vanessa; VILLELA-REZENDE, Gabriela; QUARESMA, Patrícia Flávia; MAIA, Maria de Lourdes Sousa; FARIAS, Roberto Henrique Guedes; CAMACHO, Luiz Antonio Bastos; FREIRE, Marcos da Silva *et al.* Subdoses of 17dd yellow fever vaccine elicit equivalent virological/immunological kinetics timeline. **BMC infectious diseases**, BioMed Central, v. 14, n. 1, p. 391, 2014.
- CAMPOS, Joventino O.; SUNDNES, Joakim; SANTOS, Rodrigo W. dos; ROCHA, Bernardo M. Effects of left ventricle wall thickness uncertainties on cardiac mechanics. **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, Apr 2019. ISSN 1617-7940.
- CARAVAGNA, Giulio; D'ONOFRIO, Alberto; MILAZZO, Paolo; BARBUTI, Roberto. Tumour suppression by immune system through stochastic oscillations. **Journal of Theoretical Biology**, v. 265, n. 3, p. 336 – 345, 2010.
- CARNEIRO, Anna Cláudia Mancini da Silva. Previsão do consumo de energia elétrica a curto prazo, usando combinações de métodos univariados. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 2014.
- CHANDRA, Rohit; DAGUM, Leo; KOHR, David; MENON, Ramesh; MAYDAN, Dror; MCDONALD, Jeff. **Parallel programming in OpenMP**. [S.l.]: Morgan kaufmann, 2001.
- CHANG, Stewart T; LINDERMAN, Jennifer J; KIRSCHNER, Denise E. Multiple mechanisms allow mycobacterium tuberculosis to continuously inhibit mhc class ii-mediated antigen presentation by macrophages. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, National Acad Sciences, v. 102, n. 12, p. 4530–4535, 2005.

- Collaborative Group for Studies on Yellow Fever Vaccines. Duration of post-vaccination immunity against yellow fever in adults. **Vaccine**, Elsevier, v. 32, n. 39, p. 4977–4984, 2014.
- COLLINS, Natalie D; BARRETT, Alan DT. Live attenuated yellow fever 17d vaccine: a legacy vaccine still controlling outbreaks in modern day. **Current infectious disease reports**, Springer, v. 19, n. 3, p. 14, 2017.
- DELVES, Peter J; MARTIN, Seamus J; BURTON, Dennis R; ROITT, Ivan M. **Essential immunology**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2017.
- D'ONOFRIO, Alberto. Bounded-noise-induced transitions in a tumor-immune system interplay. **Physical Review E**, APS, v. 81, n. 2, p. 021923, 2010.
- FEINBERG, Jonathan. chaospy documentation. 2019.
- FISHMAN, George. **Monte Carlo: concepts, algorithms, and applications**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2013.
- FLEGG, Jennifer A; BYRNE, Helen M; FLEGG, Mark B; MCELWAIN, DL Sean. Wound healing angiogenesis: the clinical implications of a simple mathematical model. **Journal of theoretical biology**, Elsevier, v. 300, p. 309–316, 2012.
- GANDINI, Mariana; REIS, Sonia Regina Nogueira Ignacio; TORRENTES-CARVALHO, Amanda; AZEREDO, Elzinandes Leal; FREIRE, Marcos da Silva; GALLER, Ricardo; KUBELKA, Claire Fernandes. Dengue-2 and yellow fever 17dd viruses infect human dendritic cells, resulting in an induction of activation markers, cytokines and chemokines and secretion of different $\text{tnf-}\alpha$ and $\text{ifn-}\alpha$ profiles. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, SciELO Brasil, v. 106, n. 5, p. 594–605, 2011.
- GILL, Stanley. Parallel programming. **The Computer Journal**, Oxford University Press, v. 1, n. 1, p. 2–10, 1958.
- GILLESPIE, Daniel T. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions. **Journal of Computational Physics**, v. 22, n. 4, p. 403–434, dez. 1976.
- GILLESPIE, Daniel T. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. **J. Phys. Chem.**, v. 81, n. 25, p. 2340–2361, 1977.
- GILLESPIE, Daniel T; HELLANDER, Andreas; PETZOLD, Linda R. Perspective: Stochastic algorithms for chemical kinetics. **The Journal of chemical physics**, AIP, v. 138, n. 17, p. 05B201_1, 2013.
- GROPP, William D; GROPP, William; LUSK, Ewing; SKJELLUM, Anthony. **Using MPI: portable parallel programming with the message-passing interface**. [S.l.]: MIT press, 1999.
- HERLIHY, Maurice; SHAVIT, Nir. **The art of multiprocessor programming**. [S.l.]: Morgan Kaufmann, 2011.
- HIGHAM, Desmond J; TREFETHEN, Lloyd N. Stiffness of odes. **BIT Numerical Mathematics**, Springer, v. 33, n. 2, p. 285–303, 1993.

HRITONENKO, Natali; YATSENKO, Yuri. **Mathematical modeling in economics, ecology and the environment**. [S.l.]: Springer, 1999.

KIRSCHNER, Denise; PANETTA, John Carl. Modeling immunotherapy of the tumor – immune interaction. **Journal of Mathematical Biology**, v. 37, n. 3, p. 235–252, Sep 1998.

KRAEMER, Moritz UG; FARIA, Nuno R; JR, Robert C Reiner; GOLDING, Nick; NIKOLAY, Birgit; STASSE, Stephanie; JOHANSSON, Michael A; SALJE, Henrik; FAYE, Ousmane; WINT, GR William *et al.* Spread of yellow fever virus outbreak in angola and the democratic republic of the congo 2015–16: a modelling study. **The Lancet infectious diseases**, Elsevier, v. 17, n. 3, p. 330–338, 2017.

LE, Dustin; MILLER, Joseph D; GANUSOV, Vitaly V. Mathematical modeling provides kinetic details of the human immune response to vaccination. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, Frontiers, v. 4, p. 177, 2015.

LEE, Ha Youn; TOPHAM, David J; PARK, Sung Yong; HOLLENBAUGH, Joseph; TREANOR, John; MOSMANN, Tim R; JIN, Xia; WARD, Brian M; MIAO, Hongyu; HOLDEN-WILTSE, Jeanne *et al.* Simulation and prediction of the adaptive immune response to influenza a virus infection. **Journal of virology**, Am Soc Microbiol, v. 83, n. 14, p. 7151–7165, 2009.

LEVEQUE, Randall J. **Finite difference methods for ordinary and partial differential equations - steady-state and time-dependent problems**. [S.l.]: SIAM, 2007. I-XV, 1-341 p.

LEVINSON, Warren. **Microbiologia médica e imunologia**. [S.l.]: McGraw Hill Brasil, 2016.

LIMBU, Chandra P. **A Predator-Prey Model In Deterministic And Stochastic Environments**. Dissertação (Mestrado) — Ryerson University, 2012.

LINSPLACE. Linspace’s homepage. February 2019. Disponível em: <<https://docs.scipy.org/doc/numpy/reference/generated/numpy.linspace.html>>.

LUIZA-SILVA, Maria; CAMPI-AZEVEDO, Ana Carolina; BATISTA, Maurício Azevedo; MARTINS, Marina Angela; AVELAR, Renato Sathler; LEMOS, Denise da Silveira; CAMACHO, Luiz Antonio Bastos; MARTINS, Reinaldo de Menezes; MAIA, Maria de Lourdes de Sousa; FARIAS, Roberto Henrique Guedes *et al.* Cytokine signatures of innate and adaptive immunity in 17dd yellow fever vaccinated children and its association with the level of neutralizing antibody. **Journal of Infectious Diseases**, Oxford University Press, v. 204, n. 6, p. 873–883, 2011.

MAHROUF, M; HATTAF, K; YOUSFI, N. Dynamics of a stochastic viral infection model with immune response. **Mathematical Modelling of Natural Phenomena**, EDP Sciences, v. 12, n. 5, p. 15–32, 2017.

MARESCHAL, Denis; THOMAS, Michael SC. Computational modeling in developmental psychology. **IEEE Transactions on Evolutionary Computation**, IEEE, v. 11, n. 2, p. 137–150, 2007.

MARTINS, Marina Ângela; SILVA, Maria Luiza; ELÓI-SANTOS, Silvana Maria; RIBEIRO, José Geraldo Leite; PERUHYPE-MAGALHÃES, Vanessa; MARCIANO, Ana Paula Vieira; HOMMA, Akira; KROON, Erna Geessien; TEIXEIRA-CARVALHO, Andréa; MARTINS-FILHO, Olindo Assis. Innate immunity phenotypic features point toward simultaneous raise of activation and modulation events following 17dd live attenuated yellow fever first-time vaccination. **Vaccine**, Elsevier, v. 26, n. 9, p. 1173–1184, 2008.

MARTINS, RM; MAIA, MDLS; FARIAS, RHG *et al.* A double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study 17dd yellow fever vaccine. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 9, p. 879–88, 2013.

MARTINS, Reinaldo M; MAIA, Maria de Lourdes S; FARIAS, Roberto Henrique G; CAMACHO, Luiz Antonio B; FREIRE, Marcos S; GALLER, Ricardo; YAMAMURA, Anna Maya Yoshida; ALMEIDA, Luiz Fernando C; LIMA, Sheila Maria B; NOGUEIRA, Rita Maria R *et al.* 17dd yellow fever vaccine: a double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. **Human vaccines & immunotherapeutics**, Taylor & Francis, v. 9, n. 4, p. 879–888, 2013.

Ministério da Saúde. **Emergência epidemiológica de febre amarela no Brasil, no período de dezembro de 2016 a julho de 2017**. 2017. Último acesso em 11 de Fevereiro de 2019. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/06/2017_027.pdf>.

Ministério da Saúde. **Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela Brasil – 2017/2018**. 2018. Último acesso em 11 de Fevereiro de 2019. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/outubro/08/Informe-FA.pdf>>.

MONATH, TP; GERSHMAN, M; STAPLES, JE; BARRETT, ADT. Vaccines , in: Plotkin sa, orenstein wa, offit pa, editors. **London: WB Saunders**, p. 870–968, 2013.

MUKHOPADHYAY, B; BHATTACHARYYA, R. A nonlinear mathematical model of virus-tumor-immune system interaction: deterministic and stochastic analysis. **Stochastic Analysis and Applications**, Taylor & Francis, v. 27, n. 2, p. 409–429, 2009.

ODAIR, Franco. História da febre-amarela no brasil. Ministério da Saúde, Nacional de Endemias Rurais, 1969.

ODEINT. **Odeint’s Homepage**. January 2018. Disponível em: <<http://docs.scipy.org>>.

OMS. Vaccines and vaccination against yellow fever: Who position paper–june 2013. **Weekly Epidemiological Record**, v. 88, p. 269–284, 2013.

PACHECO, Peter. **An introduction to parallel programming**. [S.l.]: Elsevier, 2011.

PAPPALARDO, Francesco; FLOWER, Darren; RUSSO, Giulia; PENNISI, Marzio; MOTTA, Santo. Computational modelling approaches to vaccinology. **Pharmacological research**, Elsevier, v. 92, p. 40–45, 2015.

PAPPALARDO, Francesco; PENNISI, Marzio; RICUPITO, Alessia; TOPPUTO, Francesco; BELLONE, Matteo. Induction of t-cell memory by a dendritic cell vaccine: a computational model. **Bioinformatics**, Oxford Univ Press, p. btu059, 2014.

PERELSON, Alan S. Modeling the interaction of the immune system with hiv. In: **Mathematical and statistical approaches to AIDS epidemiology**. [S.l.]: Springer, 1989. p. 350–370.

PETTET, GJ; BYRNE, HM; MCELWAIN, DLS; NORBURY, J. A model of wound-healing angiogenesis in soft tissue. **Mathematical biosciences**, Elsevier, v. 136, n. 1, p. 35–63, 1996.

PIGOZZO, Alexandre Bittencourt; MACEDO, Gilson Costa; SANTOS, Rodrigo Weber Dos; LOBOSCO, Marcelo. On the computational modeling of the innate immune system. **BMC bioinformatics**, BioMed Central, v. 14, n. 6, p. S7, 2013.

QUINTELA, Bárbara de M; SANTOS, Rodrigo Weber dos; LOBOSCO, Marcelo. On the coupling of two models of the human immune response to an antigen. **BioMed research international**, Hindawi Publishing Corporation, v. 2014, 2014.

REIS, Ruy Freitas. Modelagem mecânica da formação de edemas. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 2018.

SAITO, Yoshihiro; MITSUI, Taketomo. Stability analysis of numerical schemes for stochastic differential equations. **SIAM Journal on Numerical Analysis**, SIAM, v. 33, n. 6, p. 2254–2267, 1996.

SDEINT. **Sdeint's Homepage**. June 2018. Disponível em: <<http://docs.scipy.org>>.

SILVA, Michael Dowglas de Gois. Aplicabilidade do polinômio de caos para a análise das oscilações não lineares de um sistema sujeito a flambagem. Universidade Federal de Goiás, 2016.

SOARES, Nielson. Técnicas de aprendizado de máquina não supervisionado para a prevenção de falhas em máquinas de chave. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 2018.

SOARES, Thaís Rossi Lopes. Análise e validação de um modelo termo-hídrico do concreto sob temperaturas elevadas. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 2018.

SOMPAYRAC, Lauren M. **How the immune system works**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2015.

SU, Bo; ZHOU, Wen; DORMAN, KS; JONES, DE. Mathematical modelling of immune response in tissues. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, Taylor & Francis, v. 10, n. 1, p. 9–38, 2009.

THEILER, M.; SMITH, H. H. THE USE OF YELLOW FEVER VIRUS MODIFIED BY IN VITRO CULTIVATION FOR HUMAN IMMUNIZATION. **J. Exp. Med.**, v. 65, n. 6, p. 787–800, May 1937.

TIBBETTS, Michael D; ZHENG, Lixin; LENARDO, Michael J. The death effector domain protein family: regulators of cellular homeostasis. **Nature immunology**, Nature Publishing Group, v. 4, n. 5, p. 404, 2003.

VANNICE, Kirsten; WILDER-SMITH, Annelies; HOMBACH, Joachim. Fractional-dose yellow fever vaccination—advancing the evidence base. **New England Journal of Medicine**, Mass Medical Soc, v. 379, n. 7, p. 603–605, 2018.

VODOVOTZ, Yoram; CHOW, Carson C; BARTELS, John; LAGOA, Claudio; PRINCE, Jose M; LEVY, Ryan M; KUMAR, Rukmini; DAY, Judy; RUBIN, Jonathan; CONSTANTINE, Greg *et al.* In silico models of acute inflammation in animals. **Shock**, LWV, v. 26, n. 3, p. 235–244, 2006.

WELLNER, Jon A. Gaussian white noise models: some results for monotone functions. **Lecture Notes-Monograph Series**, JSTOR, p. 87–104, 2003.

WILKINSON, Barry; ALLEN, Michael. **Parallel programming**. [S.l.]: Prentice hall Upper Saddle River, NJ, 1999.

WILSON, Gregory V. The history of the development of parallel computing. **URL: <http://ei.cs.vt.edu/history/Parallel.html>**, 1994.

WILSON, Jamie N; NOKES, D James; MEDLEY, Graham F; SHOUVAL, Daniel. Mathematical model of the antibody response to hepatitis b vaccines: implications for reduced schedules. **Vaccine**, Elsevier, v. 25, n. 18, p. 3705–3712, 2007.

XAVIER, Micael Peters. Implementação paralela em um ambiente de múltiplas gpus de um modelo 3d do sistema imune inato. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 2013.

XAVIER, M. P.; BONIN, C. R.; SANTOS, R. W. dos; LOBOSCO, M. On the use of gillespie stochastic simulation algorithm in a model of the human immune system response to the yellow fever vaccine. In: **2017 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)**. [s.n.], 2017. v. 00, p. 1476–1482. Disponível em: <doi.ieeecomputersociety.org/10.1109/BIBM.2017.8217880>.

XIU, Dongbin; KARNIADAKIS, George Em. The wiener–askey polynomial chaos for stochastic differential equations. **SIAM journal on scientific computing**, SIAM, v. 24, n. 2, p. 619–644, 2002.

YAMASHITA, William Massayuki Sakaguchi. Modelagem física e computacional da dinâmica populacional do mosquito aedes aegypti. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), 2018.

YUAN, Yuan; ALLEN, Linda JS. Stochastic models for virus and immune system dynamics. **Mathematical biosciences**, Elsevier, v. 234, n. 2, p. 84–94, 2011.