

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE ENGENHARIA
ENGENHARIA COMPUTACIONAL

Gabriela Machado Gazola

**MODELO COMPUTACIONAL PARA ANALISAR O EFEITO DO
FINGOLIMOD NO BLOQUEIO DE MIGRAÇÃO DE CÉLULAS T CD8+
NA ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Juiz de Fora

2025

Gabriela Machado Gazola

**MODELO COMPUTACIONAL PARA ANALISAR O EFEITO DO
FINGOLIMOD NO BLOQUEIO DE MIGRAÇÃO DE CÉLULAS T CD8+
NA ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Faculdade de Engenharia da Universidade
Federal de Juiz de Fora como requisito parcial
à obtenção do título de grau de bacharel em
Engenharia Computacional.

Orientadora: Profa. Dr. Bárbara de Melo Quintela

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Lobosco

Juiz de Fora

2025

Ficha catalográfica elaborada através do Modelo Latex do CDC da UFJF
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Machado Gazola, Gabriela.

MODELO COMPUTACIONAL PARA ANALISAR O EFEITO DO
FINGOLIMOD NO BLOQUEIO DE MIGRAÇÃO DE CÉLULAS T CD8+
NA ESCLEROSE MÚLTIPLA / Gabriela Machado Gazola. – 2025.

39 f. : il.

Orientadora: Bárbara de Melo Quintela

Coorientador: Marcelo Lobosco

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal de
Juiz de Fora, Faculdade de Engenharia. Engenharia Computacional, 2025.

1. esclerose múltipla. 2. fingolimod. 3. modelagem matemática. I. de
Melo Quintela, Barbara, orient. II. Lobosco, Marcelo, coorient. III . Título.

Gabriela Machado Gazola

**MODELO COMPUTACIONAL PARA ANALISAR O EFEITO DO
FINGOLIMOD NO BLOQUEIO DE MIGRAÇÃO DE CÉLULAS T CD8+
NA ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Faculdade de Engenharia da Universidade
Federal de Juiz de Fora como requisito parcial
à obtenção do título de bacharel em
Engenharia Computacional.

Aprovada em 10 de março de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dr. Bárbara de Melo Quintela - Orientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Marcelo Lobosco - Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Ruy Freitas Reis
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Me. Matheus Avila Moreira de Paula
Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas
Gerais

Dedico este trabalho aos meus pais e meus irmãos, por
todo apoio.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Mônica e Hilário, e meus irmãos Lara e Hinácio, pelo apoio incondicional, amor e confiança, sempre me incentivando a seguir em frente, mesmo nos momentos mais desafiadores.

A todos meus familiares pelo suporte e incentivo.

Aos meus amigos, que estiveram ao meu lado tornando a jornada mais leve.

Aos meus professores, especialmente à Barbara e ao Marcelo, que, com seu conhecimento, paciência e dedicação, me orientaram ao longo deste processo. Agradeço pela orientação e por compartilharem suas experiências.

"A mente que se abre a uma nova ideia, jamais voltará ao seu tamanho original."

- Albert Einstein

RESUMO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica do sistema nervoso central caracterizada por processos inflamatórios e neurodegenerativos, que levam à desmielinização e ao comprometimento neuronal. Afeta principalmente adultos jovens e não possui cura, embora os tratamentos atuais possam reduzir a progressão da doença. Neste estudo, investiga-se o impacto do Fingolimod, um modulador do receptor de esfingosina-1-fosfato, que reduz a migração de linfócitos para o sistema nervoso central, minimizando a inflamação associada à EM. A análise é realizada por meio de dados de coorte e modelagens matemáticas, permitindo a simulação dos efeitos do medicamento na dinâmica imunológica da doença. Os resultados indicam que o modelo é capaz de representar as dinâmicas referentes ao bloqueio de migração das células T CD8+. Espera-se que os resultados obtidos contribuam para o aprimoramento das estratégias terapêuticas e auxiliem no desenvolvimento de novas abordagens para o tratamento da EM.

Palavras-chave: esclerose múltipla; fingolimod; modelagem matemática.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system characterized by inflammatory and neurodegenerative processes, leading to demyelination and neuronal impairment. It primarily affects young adults and has no cure, although current treatments can reduce disease progression. This study investigates the impact of Fingolimod, a sphingosine-1-phosphate receptor modulator that reduces lymphocyte migration to the central nervous system, minimizing MS-associated inflammation. The analysis is conducted using cohort data and mathematical modeling, allowing the simulation of the drug's effects on the immune dynamics of the disease. The results indicate that the model can represent the dynamics related to the migration blockade of CD8+ T cells. It is expected that the findings will contribute to improving therapeutic strategies and aid in developing new approaches for MS treatment.

Keywords: multiple sclerosis; fingolimod; mathematical modeling..

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação gráfica do modelo matemático com o bloqueio de migração das células T para o parênquima cerebral. No compartimento do SNC (parênquima cerebral), o objetivo principal é representar a destruição dos oligodendrócitos. A ativação do sistema imunológico adaptativo é representada no compartimento linfonodal.	18
Figura 2 - Concentração de anticorpos, células B, células dendríticas ativas, T <i>helper</i> e T CD4+ no linfonodo.	29
Figura 3 - Concentração de células T CD8+ nas condições sem tratamento 0%, com 55% de bloqueio da migração e com 93% de bloqueio da migração.	30
Figura 4 - Resultado do tratamento dos pacientes do Grupo 1.	32
Figura 5 - Resultado do tratamento dos pacientes do Grupo 2.	32
Figura 6 - Resultado do tratamento dos pacientes do Grupo 3.	33
Figura 7 - Resultado do tratamento dos pacientes do Grupo 4.	33
Figura 8 - Resultado do tratamento dos pacientes do Grupo 5.	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Valores reais dos pacientes nos dias de tratamento	27
Tabela 2	–	Resultados dos parâmetros dos grupos de pacientes.	31
Tabela 3	–	Parâmetros Modelo do linfonodo.	34
Tabela 4	–	Modelo do linfonodo: parâmetros de homeostase.	35
Tabela 5	–	Modelo do parênquima cerebral: parâmetros do modelo.	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EM	Esclerose Múltipla
SNC	Sistema Nervoso Central
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
APC	<i>Antigen-Presenting Cells</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Contextualização	12
1.2	Justificativa	12
1.3	Objetivos	12
1.4	Organização do trabalho	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1	Sistema Imune	14
2.1.1	Sistema Imune Inato	14
2.1.2	Sistema Imune Adaptativo	14
<i>2.1.2.1</i>	<i>Interação entre Imunidade Inata e Adaptativa</i>	<i>15</i>
2.2	Esclerose Múltipla	15
2.3	Modelos Matemáticos - Computacionais	16
2.4	Modelos de Equações Diferenciais	16
2.5	Ajuste de Parâmetros	17
3	MÉTODOS	18
3.1	Modelo Matemático	18
3.1.1	Acoplamento dos modelos	18
3.1.2	Modelo matemático do tecido	19
3.1.3	Modelo Matemático do linfonodo	22
3.2	Evolução Diferencial	25
3.2.1	Configuração dos Parâmetros	25
<i>3.2.1.1</i>	<i>Simulação e Avaliação do Erro</i>	<i>26</i>
4	RESULTADOS	28
4.1	Desenvolvimento da Esclerose Múltipla	28
4.2	Bloqueio de Migração de T CD8+	29
4.3	Ajustes Específicos para pacientes	31
5	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica e incapacitante do sistema nervoso central, caracterizada por processos inflamatórios e neurodegenerativos que levam à desmielinização e ao dano axonal. Walton et al. (20) estimam que mais de 2,8 milhões de pessoas no mundo convivam com a EM, com maior prevalência em mulheres e em indivíduos jovens, geralmente diagnosticados entre 20 e 40 anos de idade. A doença se manifesta de forma heterogênea, com sintomas que podem variar de fadiga, perda de coordenação motora e visão turva a distúrbios cognitivos e paralisia severa. Embora a etiologia exata da EM não seja completamente compreendida, acredita-se que fatores genéticos e ambientais desempenhem um papel importante em sua patogênese (21). Um dos principais alvos da doença é a bainha de mielina, uma camada protetora que envolve as fibras nervosas e facilita a condução dos impulsos elétricos. Quando essa bainha é danificada, a comunicação entre o cérebro e o resto do corpo é comprometida, levando aos sintomas citados observados nos pacientes. Apesar dos avanços no entendimento da doença, ainda não há cura para a EM (22). Os tratamentos atualmente disponíveis, embora eficazes em reduzir a frequência de surtos e retardar a progressão da doença, podem acarretar efeitos colaterais significativos, representando um desafio tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde.

1.2 Justificativa

Nesse contexto, este estudo se justifica pela necessidade de explorar alternativas terapêuticas que sejam mais eficazes e apresentem menor impacto na qualidade de vida dos pacientes. Investigar abordagens inovadoras, como o uso do medicamento Fingolimod, torna-se essencial para ampliar as possibilidades de controle da doença. O Fingolimod é um modulador do receptor de esfingosina-1-fosfato que atua reduzindo a migração de linfócitos para o sistema nervoso central, minimizando o processo inflamatório característico da EM. Estudos recentes desenvolvidos por Song et al. (17) indicam que o uso desse medicamento pode representar uma abordagem eficaz para reduzir os danos causados pela doença, promovendo melhor controle e qualidade de vida aos pacientes afetados.

1.3 Objetivos

Diante disso, o objetivo geral deste trabalho é investigar os impactos do medicamento Fingolimod no contexto da EM, buscando compreender como sua aplicação pode contribuir para atenuar os danos associados à desmielinização e ao comprometimento neuronal, através de simulações baseadas em equações diferenciais. Essa investigação possui como objetivos

específicos uma análise de dados experimentais de pacientes, através do estudo de Song et al. (17), e a utilização das equações de modelagens matemáticas implementadas no trabalho de Paula (19), realizando ajuste de parâmetros que simulam os efeitos do medicamento na dinâmica imunológica da doença. Assim, espera-se fornecer suporte que possam embasar futuras estratégias terapêuticas e contribuir para o avanço no tratamento da EM.

1.4 Organização do trabalho

Este trabalho está estruturado em cinco seções, além desta introdução.

Na seção 2, apresenta-se o referencial teórico, abordando conceitos fundamentais sobre o sistema imunológico, a esclerose múltipla e os modelos matemáticos utilizados para estudar a dinâmica da doença.

A seção 3 descreve o método empregado no estudo, detalhando a formulação matemática do modelo utilizado, as técnicas de ajuste de parâmetros e a implementação computacional realizada para analisar o efeito do Fingolimod no bloqueio da migração de células T CD8+.

Na seção 4, são apresentados e discutidos os resultados obtidos a partir das simulações computacionais, incluindo a avaliação do impacto do tratamento e a validação do modelo por meio da comparação com dados experimentais.

Por fim, na seção 5 traz as conclusões do estudo, destacando as principais contribuições do trabalho, suas limitações e sugestões para pesquisas futuras.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Sistema Imune

O sistema imune é uma rede altamente organizada de células, tecidos e moléculas que tem como principal função proteger o organismo contra uma vasta gama de patógenos, incluindo vírus, bactérias, fungos e parasitas. Além disso, é fundamental na detecção e destruição de células tumorais, e na manutenção da homeostase do organismo. Ele é caracterizado pela sua capacidade de identificar e responder a substâncias estranhas ou anormais, preservando a integridade do organismo (1).

A imunidade pode ser dividida em duas principais categorias: imunidade inata e imunidade adaptativa, cada uma com funções e características distintas, mas interligadas para garantir uma defesa eficaz contra patógenos.

2.1.1 Sistema Imune Inato

O sistema imune inato é a primeira linha de defesa, atuando de forma rápida e não específica contra patógenos. Ele impede a entrada de agentes invasores por meio de barreiras físicas e químicas, como a pele, as mucosas e substâncias antimicrobianas (ácido láctico, enzimas digestivas). Quando um patógeno ultrapassa essas barreiras, células especializadas, como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células *natural killer* (NK), entram em ação, identificando padrões moleculares associados a patógenos por meio de receptores de reconhecimento padrão (PRRs) e iniciando a resposta imune (2).

2.1.2 Sistema Imune Adaptativo

A imunidade adaptativa, também conhecida como imunidade adquirida, tem uma ativação mais lenta, mas altamente específica e capaz de gerar uma memória imunológica. Ela é mediada por células especializadas, os linfócitos, que se dividem em dois tipos principais: linfócitos T e linfócitos B. As células T reconhecem antígenos apresentados por outras células através de moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC, do inglês *Major Histocompatibility Complex*), que são expressas na superfície das células apresentadoras de antígenos (APCs, do inglês *Antigen-Presenting Cells*), como as células dendríticas (1).

As células T podem ser classificadas em duas categorias principais:

- **Células T citotóxicas (CD8+):** Responsáveis por destruir células infectadas ou células tumorais, reconhecendo antígenos apresentados no MHC classe I, uma molécula presente em praticamente todas as células do corpo.

- **Células T auxiliares (CD4+):** Elas não atacam diretamente os patógenos, mas têm um papel crucial na coordenação da resposta imune, ativando outras células do sistema imunológico, incluindo linfócitos B, macrófagos e células T citotóxicas.

A imunidade adaptativa também envolve a formação de uma rede de células de memória, tanto células T quanto B, que garantem que o organismo possa responder de forma mais eficiente e mais rápida se o mesmo patógeno invadir o corpo novamente. Esse é o princípio básico das vacinas, que induzem a formação de células de memória sem causar a doença (1).

2.1.2.1 Interação entre Imunidade Inata e Adaptativa

Os sistemas imune inato e a adaptativo trabalham em conjunto. A imunidade inata ativa a adaptativa, e a adaptativa, por sua vez, aprimora a eficiência da inata, especialmente em infecções subsequentes. Essa colaboração entre os sistemas inato e adaptativo é essencial para garantir uma resposta imunológica eficaz, especialmente em infecções repetidas ou crônicas, onde o sistema imune precisa se adaptar constantemente para vencer os patógenos.

2.2 Esclerose Múltipla

Embora ainda não haja cura para a Esclerose Múltipla (EM), diversos tratamentos ajudam a controlar a progressão da doença, e novas terapias experimentais estão sendo desenvolvidas (5). A maioria desses tratamentos visa suprimir o sistema imunológico para reduzir a inflamação e proteger a bainha de mielina, enquanto outros focam em aliviar sintomas específicos. Como os sinais e sintomas variam entre os pacientes, é necessário um trabalho conjunto de diferentes profissionais de saúde para ajudar no tratamento.

Os medicamentos contra a EM são classificados em três categorias: terapias modificadoras da doença, que previnem recaídas e retardam a incapacidade; terapias de controle de recaídas, que reduzem a gravidade dos surtos; e tratamentos sintomáticos, que tratam problemas como dor e fadiga.

Pesquisas recentes sobre o tratamento da EM têm focado na melhoria do controle do avanço da doença e na reparação dos danos neurológicos. Terapias inovadoras direcionadas para a remielinização, como CVL-1001 e CVL-2001, estão em desenvolvimento. Essas terapias visam proteínas específicas (CYP51 e EBP) essenciais para a produção de mielina e têm mostrado bons resultados em modelos pré-clínicos, estimulando a diferenciação dos oligodendrócitos e ajudando na reparação dos danos causados pela EM (3).

Além disso, há um avanço nos estudos dos inibidores de BTK (*Bruton's tyrosine kinase*), como uma nova abordagem no tratamento da EM (4). Esses inibidores são projetados para bloquear a atividade da enzima BTK, fundamental na ativação de células

B e na resposta inflamatória associada à EM. Ao inibir a BTK, esses medicamentos visam reduzir a inflamação e o dano neural, alterando a progressão da doença e oferecendo uma alternativa para pacientes que não respondem bem às terapias tradicionais.

2.3 Modelos Matemáticos - Computacionais

Modelos matemáticos são ferramentas essenciais para descrever e entender fenômenos complexos em diversas áreas, como biologia, economia e engenharia. No contexto da biologia, eles são muito utilizados para estudar a dinâmica de doenças infecciosas, permitindo a simulação e previsão do comportamento de populações de células, vírus e respostas imunológicas.

Yuan et al. (8) desenvolveram em seu artigo novos modelos estocásticos para analisar a dinâmica de infecções virais, especificamente do HIV-1, e a resposta imunológica nos estágios iniciais da infecção. Outro modelo interessante desenvolvido por Bonin et al. (9) visa desenvolver e validar modelos matemáticos e computacionais para avaliar a resposta imunológica à vacina contra a febre amarela (YFV) durante o desenvolvimento clínico, visando responder a questões sobre doses mínimas, duração da imunidade e segurança em populações específicas. Já o trabalho de Quintela et al. (10) realiza um estudo para desenvolver um esquema para acoplar diferentes modelos matemáticos que simulam a inflamação local e a resposta sistêmica do sistema imunológico, permitindo a análise da dinâmica de células imunes em presença de antígenos.

2.4 Modelos de Equações Diferenciais

Nos últimos anos, vários modelos computacionais foram desenvolvidos para simular a dinâmica da EM, mas poucos consideram dados individuais ou tratamentos específicos. Pappalardo et al. (6) propuseram um modelo computacional inovador que integra dados clínicos e de ressonância magnética para fornecer simulações personalizadas da progressão da doença e da resposta a diferentes terapias.

Lombardo et al. (7) apresenta um modelo de reação-difusão com quimiotaxia para analisar a dinâmica da EM, focando na fase inflamatória inicial da doença. O modelo utiliza 2 equações diferenciais parciais (EDP) e uma equação diferencial ordinária (EDO) para descrever a evolução de macrófagos, citocinas e oligodendrócitos, expandindo modelos anteriores para incluir a esclerose de Baló, uma forma rara e severa da doença. Um modelo amplamente utilizado para investigar essa forma da doença é o proposto por Khonsari and Calvez (11), que desenvolveram um modelo matemático quimiotático para a esclerose concêntrica de Baló, com o objetivo de explorar os mecanismos subjacentes à desmielinização concêntrica.

2.5 Ajuste de Parâmetros

O ajuste de parâmetros em modelos matemáticos é uma etapa essencial para garantir que as simulações representem com precisão os fenômenos reais observados. No caso do modelo de resposta imune à vacina da febre amarela, Bonin et al. (9) ajustaram os parâmetros inicialmente para adultos com base em dados experimentais de níveis médios geométricos de anticorpos. Esse ajuste foi validado em diferentes cenários, como vacinação infantil e revacinação, modificando parâmetros específicos para representar as características biológicas de cada grupo.

De maneira semelhante, no estudo sobre o ciclo de vida do vírus da hepatite C, Quintela et al. (16) utilizaram um modelo multiescala baseado em equações diferenciais para ajustar parâmetros que descrevem a replicação e tradução do RNA viral. Esse ajuste foi realizado com dados experimentais *in vitro* e *in vivo*, utilizando o método *fmincon* de otimização não-linear no MATLAB.

O ajuste de parâmetros em modelos matemáticos, ao qual será utilizado neste trabalho, é um processo fundamental para garantir que as previsões obtidas sejam coerentes com os dados experimentais. Esse ajuste consiste na calibração dos valores dos parâmetros do modelo de forma a minimizar a diferença entre os resultados simulados e os dados observados. Para isso, são utilizados métodos de otimização que buscam encontrar o conjunto de parâmetros que melhor representa o comportamento do sistema estudado. Dependendo da complexidade do modelo e da disponibilidade de dados, podem ser empregados diferentes abordagens, como otimização baseada em gradientes, algoritmos evolutivos ou técnicas bayesianas. Além disso, a validação do ajuste é uma etapa essencial, pois permite verificar se o modelo ajustado é capaz de reproduzir resultados em condições distintas daquelas usadas no treinamento.

3 MÉTODOS

3.1 Modelo Matemático

O modelo matemático, Figura 1, utilizado neste estudo baseia-se no Trabalho de Conclusão de Curso Paula (19), e no artigo do modelo descrito por De Paula et al. (12). Através dos trabalhos citados foram aproveitadas as equações implementadas para que incluísse o termo de tratamento, representado na figura como $(1 - \varepsilon)$, e realizasse os ajustes necessários.

No tecido cerebral, a dinâmica celular é representada por um conjunto de seis equações diferenciais parciais (EDPs), enquanto, no linfonodo, o comportamento das células de defesa é descrito por um sistema de seis equações diferenciais ordinárias (EDOs). A evolução das células no tecido cerebral é analisada tanto no domínio espacial $\vec{x} = (x, y) \in \Omega$ quanto no domínio temporal $t \in I$. Já no linfonodo, a análise concentra-se exclusivamente na dinâmica temporal no intervalo $t \in I^{LN}$.

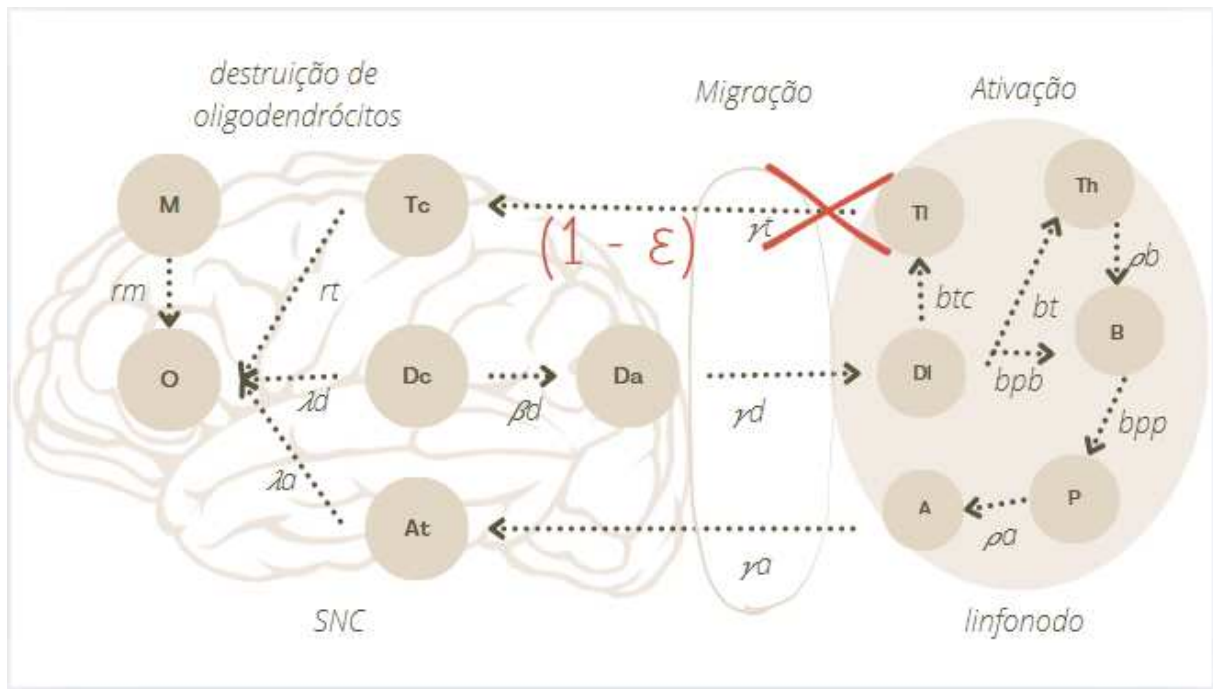


Figura 1 - Representação gráfica do modelo matemático com o bloqueio de migração das células T para o parênquima cerebral. No compartimento do SNC (parênquima cerebral), o objetivo principal é representar a destruição dos oligodendrócitos. A ativação do sistema imunológico adaptativo é representada no compartimento linfonodal.

3.1.1 Acoplamento dos modelos

O modelo adotado neste trabalho é baseado em hipóteses fundamentadas em estudos da literatura sobre o comportamento das células e moléculas no tecido cerebral e no

linfonodo. A migração das células dendríticas ocorre por meio dos espaços perivasculares ¹, enquanto anticorpos e células T CD8+ alcançam o tecido cerebral pelos vasos sanguíneos. A literatura sugere que cerca de 10% do tecido cerebral é composto por vasos sanguíneos e espaços perivasculares (13, 14). Dado o alto grau de complexidade envolvido na representação explícita dos espaços perivasculares, foi adotada uma simplificação em que esses espaços estão adjacentes aos vasos sanguíneos.

Na discretização do modelo, cada vaso sanguíneo e seu respectivo espaço perivascular são representados por quadrados de área $h_x \times h_y$. Assume-se que 10% do tecido cerebral seja formado por vasos sanguíneos, sendo cada um acompanhado por um quadrado adjacente que representa o espaço perivascular. Para identificar a presença desses componentes em pontos específicos, foram definidas as funções $\theta_{BV}(x, y)$ e $\theta_{PV}(x, y)$, que indicam, respectivamente, a presença de vasos sanguíneos e espaços perivasculares. Se o valor dessas funções for 1, o ponto em questão possui a característica correspondente; caso contrário, o valor será 0 (15).

Com base nessas funções, são calculados dois valores que representam as áreas de contato dos vasos sanguíneos (Equação (3.2)) e dos espaços perivasculares (Equação (3.1)):

$$\Sigma_{PV} = \int_{\Omega} \theta_{PV}(x, y) d\Omega, \quad (3.1)$$

$$\Sigma_{BV} = \int_{\Omega} \theta_{BV}(x, y) d\Omega. \quad (3.2)$$

Esses valores são usados nos termos de migração presentes nas equações (3.10), (3.12), (3.17) que descrevem o modelo, permitindo representar a dinâmica do transporte celular e molecular entre os compartimentos do tecido cerebral e do linfonodo. A modelagem matemática aqui proposta, portanto, permite um estudo detalhado da interação entre os elementos do sistema imunológico e os componentes do tecido cerebral, oferecendo uma perspectiva sobre o comportamento da EM.

3.1.2 Modelo matemático do tecido

Neste modelo, assume-se que o gatilho inicial do dano é a ativação da micróglia, sendo esta a única população com condição inicial diferente de zero. Na Figura 1 estão representadas as equações diferenciais parciais da micróglia, oligodendrócitos, células T, células dendríticas ativadas, células dendríticas convencionais e os anticorpos. As equações foram implementadas pelo método de resolução de diferenças finitas.

Micróglia ($M(\vec{x}, t)$)

A dinâmica da micróglia no tecido é descrita pela Equação (3.3):

¹ estruturas cheias de fluido que envolvem pequenos vasos sanguíneos do cérebro

$$\begin{cases} \frac{\partial M(\vec{x}, t)}{\partial t} = d_M \Delta M(\vec{x}, t) - \nabla \cdot (\Psi(M(\vec{x}, t)) \nabla O(\vec{x}, t)) \\ \quad - c_M M(\vec{x}, t) + \mu_M M(\vec{x}, t) (\bar{M} - M(\vec{x}, t)), & \text{em } \Omega \times I, \\ \Psi(M(\vec{x}, t)) = \psi \frac{M(\vec{x}, t)}{\bar{M} + M(\vec{x}, t)}, \\ (\Psi(M(\vec{x}, t)) \nabla O - d_M \nabla M(\vec{x}, t)) \cdot \vec{\eta} = 0, & \text{em } \partial\Omega \times I. \end{cases} \quad (3.3)$$

O primeiro termo da equação representa a difusão da microglia através do tecido. O segundo termo captura a atração da microglia pelo tecido danificado (oligodendrócitos). O terceiro termo representa o declínio natural da microglia. O último termo representa a replicação da microglia a uma taxa proporcional à sua concentração. As moléculas de sinalização não são explicitamente modeladas, mas sua presença é assumida como sendo proporcional às células danificadas.

A condição inicial da micróglia é dada pela Equação (3.4):

$$M(\vec{x}, 0) = \begin{cases} 0.3\bar{M}, & \text{se } (x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 \leq 5, \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad \text{em } \Omega, \quad (3.4)$$

Células T citotóxicas ($T(\vec{x}, t)$)

A migração e dinâmica espacial das células T $CD8^+$ são descritas pela Equação (3.5):

$$\begin{cases} \frac{\partial T(\vec{x}, t)}{\partial t} = d_T \Delta T(\vec{x}, t) - \nabla \cdot (\Psi(T(\vec{x}, t)) \nabla O(\vec{x}, t)) \\ \quad + (1 - \varepsilon) \gamma_T \theta_{BV}(x, y) (T_c^L(t) - T(\vec{x}, t)), & \text{em } \Omega \times I, \\ \Psi(T(\vec{x}, t)) = \psi \frac{T(\vec{x}, t)}{\bar{T}_c + T(\vec{x}, t)}, \\ (\Psi(T(\vec{x}, t)) \nabla O - d_T \nabla T(\vec{x}, t)) \cdot \vec{\eta} = 0, & \text{em } \partial\Omega \times I, \\ T(\vec{x}, 0) = \bar{T}_c \cdot \theta_{BV}(\vec{x}) \frac{1}{\Sigma_{BV}}, & \text{em } \Omega \times I. \end{cases} \quad (3.5)$$

Nesta equação foi incluída a expressão $(1 - \varepsilon)$, como um fator multiplicativo nos termos relacionados à migração de células T, onde ε representa a eficácia do tratamento em bloquear esse processo. Valores de ε próximos de 1 reduzem significativamente a migração, tornando-a praticamente inexistente. Essa abordagem baseia-se em estudos que investigam a eficácia de medicamentos para bloquear a replicação e exportação viral (16).

Oligodendrócitos destruídos ($O(\vec{x}, t)$)

A Equação (3.6) descreve o ataque das células do sistema imune aos oligodendrócitos. A destruição dos oligodendrócitos é modelada por um termo proporcional à concentração

da micróglia $M(\vec{x}, t)$ e das células $T CD8^+$, com coeficientes r_M e r_T representando as taxas de destruição mediadas por essas células. As funções $F(M(\vec{x}, t))$ e $F(T(\vec{x}, t))$ regulam a intensidade do ataque em função da concentração dessas células.

$$\begin{cases} \frac{\partial O(\vec{x}, t)}{\partial t} = (r_M + \lambda_{A_t|M} A_t(\vec{x}, t)) F(M(\vec{x}, t)) (\bar{O} - O(\vec{x}, t)) \\ \quad + r_T F(T(\vec{x}, t)) (\bar{O} - O(\vec{x}, t)), & \text{em } I, \\ F(M(\vec{x}, t)) = \frac{M(\vec{x}, t)^2}{\bar{M} + M(\vec{x}, t)}, \quad F(T(\vec{x}, t)) = \frac{T(\vec{x}, t)^2}{\bar{T}_c + T(\vec{x}, t)}, \\ O(\vec{x}, 0) = 0, & \text{em } \Omega \times I. \end{cases} \quad (3.6)$$

Anticorpos ($A_t(\vec{x}, t)$)

A dinâmica dos anticorpos no tecido cerebral é dada pela Equação (3.7), que leva em consideração a difusão dos anticorpos, o efeito da fagocitose mediada pela micróglia $M(\vec{x}, t)$ e o comportamento de advecção, onde os anticorpos são transportados pelo tecido. A função $F(M(\vec{x}, t))$ também aparece aqui, refletindo a interação entre a micróglia e os anticorpos. O parâmetro γ_{A_t} regula a migração dos anticorpos para a região inflamada.

$$\begin{cases} \frac{\partial A_t(\vec{x}, t)}{\partial t} = d_{A_t} \Delta A_t(\vec{x}, t) - \lambda_{A_t|M} F(M(\vec{x}, t)) A_t(\vec{x}, t) (\bar{O} - O(\vec{x}, t)) \\ \quad + \gamma_{A_t} \theta_{BV}(x, y) (A^L(t) - A_t(\vec{x}, t)), & \text{em } \Omega \times I, \\ F(M(\vec{x}, t)) = \frac{M(\vec{x}, t)^2}{\bar{M} + M(\vec{x}, t)}, \\ \nabla A_t(\vec{x}, t) \cdot \vec{\eta} = 0, & \text{em } \partial\Omega \times I, \\ A_t(\vec{x}, 0) = 0, & \text{em } \Omega. \end{cases} \quad (3.7)$$

Células dendríticas convencionais ($D_C(\vec{x}, t)$)

A Equação (3.8) modela as células dendríticas convencionais que ficam localizadas próximas ao tecido cerebral. Elas são recrutadas após a ativação do sistema imune e seguem um comportamento similar ao das células $T CD8^+$, com uma resposta quimiotática proporcional à concentração de $O(\vec{x}, t)$. A equação também considera a regulação da concentração dessas células de acordo com um valor médio $\bar{D}_C$.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial D_C(\vec{x}, t)}{\partial t} = d_{DC} \Delta D_C(\vec{x}, t) - \nabla \cdot (\Psi(D_C(\vec{x}, t)) \nabla O(\vec{x}, t)) \\ \quad + \mu_D O(\vec{x}, t) (\bar{D}_C - D_C(\vec{x}, t)) - \beta_D O(\vec{x}, t) D_C(\vec{x}, t) \\ \quad - c_{DC} D_C(\vec{x}, t), \quad \text{em } \Omega \times I, \\ \Psi(D_C(\vec{x}, t)) = \psi \frac{D_C(\vec{x}, t)}{\bar{D}_C + D_C(\vec{x}, t)}, \\ (\Psi(D_C(\vec{x}, t)) \nabla O - d_{DC} \nabla D_C(\vec{x}, t)) \cdot \vec{\eta} = 0, \quad \text{em } \partial\Omega \times I, \\ D_C(\vec{x}, 0) = 0, \quad \text{em } \Omega. \end{array} \right. \quad (3.8)$$

Células dendríticas ativadas ($D_A(\vec{x}, t)$)

A ativação das células dendríticas é representada pelo parâmetro β_D , enquanto a homeostase dessas células, garantindo que sua concentração se mantenha próxima ao valor experimental $\bar{D}_C$, é modelada pelo termo $\mu_D O(\vec{x}, t) (\bar{D}_C - D_C(\vec{x}, t))$. Por fim, os valores experimentais $\bar{M}$, $\bar{T}_c$, $\bar{O}$ e $\bar{D}_C$ representam as concentrações médias de micróglia, células $T CD8^+$, oligodendrócitos e células dendríticas, sendo usados como referência nos modelos matemáticos que descrevem esses processos biológicos.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial D_A(\vec{x}, t)}{\partial t} = d_{DA} \Delta D_A(\vec{x}, t) + \beta_D O(\vec{x}, t) D_C(\vec{x}, t) - c_{DA} D_A(\vec{x}, t) \\ \quad + \gamma_D \theta_{PV}(x, y) (D^L(t) - D_A(\vec{x}, t)), \quad \text{em } \Omega \times I, \\ \nabla D_A(\vec{x}, t) \cdot \vec{\eta} = 0, \quad \text{em } \partial\Omega \times I, \\ D_A(\vec{x}, 0) = 0, \quad \text{em } \Omega. \end{array} \right. \quad (3.9)$$

3.1.3 Modelo Matemático do linfonodo

Na Figura 1 no compartimento do linfonodo é representado as equações das células dendríticas, células T citotóxicas, células T helper, células B, plasmócitos e os anticorpos.

Células dendríticas ($D^L(t)$)

Chegando no linfonodo, as células dendríticas (D^L) vão apresentar os antígenos que foram capturados para os linfócitos, conforme descrito nas equações:

$$\frac{dD^L(t)}{dt} = \gamma_D (D^T - D^L(t)) \frac{\Sigma_{PV}}{\Sigma_{LN}} - c_{DL} D^L(t), \quad \text{em } I^{LN}, \quad (3.10)$$

$$D^T = \frac{1}{\Sigma_{PV}} \int_{\Omega} \theta_{PV}(x, y) D_A(\vec{x}, t) d\Omega, \quad D^L(0) = 0. \quad (3.11)$$

As células dendríticas migram do tecido cerebral para o linfonodo com taxa γ_D , conforme a Equação (3.10), relacionada ao último termo da Equação (3.9). O segundo termo indica o decaimento natural das células dendríticas no linfonodo com taxa c_{DL} . O

valor de Σ_{PV} é definido na Equação (3.1) e representa a área do tecido em contato com os espaços perivasculares. A concentração média de células dendríticas ativadas nessa área é descrita na Equação (3.11). Finalmente, Σ_{LN} é a área do linfonodo (15).

Células T citotóxicas ($T_C^L(t)$)

As células $T\ CD8^+$ presentes no tecido são oriundas do linfonodo. A dinâmica das $T\ CD8^+$ é descrita na Equação (3.12):

$$\begin{aligned} \frac{dT_C^L(t)}{dt} = & \alpha_{T_c}(T_C^* - T_C^L(t)) + b_{T_c}(\rho_{T_c}T_C^L(t)D^L(t) - T_C^L(t)D^L(t)) \\ & - c_{T_c}T_C^L(t) - \gamma_T(T_C^L(t) - T_C^T)\frac{\Sigma_{BV}}{\Sigma_{LN}}, \text{ em } I^{LN}, \end{aligned} \quad (3.12)$$

$$T_C^T = \frac{1}{\Sigma_{BV}} \int_{\Omega} \theta_{BV}(x, y)T(\vec{x}, t)d\Omega, T_C^L(0) = 0. \quad (3.13)$$

O primeiro termo da Equação (3.12) representa a homeostase das células $T\ CD8^+$, com taxa α_{T_c} e concentração de equilíbrio T_C^* . O segundo termo descreve a ativação das células $T\ CD8^+$, com taxa b_{T_c} e ρ_{T_c} como número de descendentes por divisão. O último termo estabelece a conexão com a Equação (3.5), modelando a migração entre linfonodo e tecido. A área de contato dos vasos com o tecido, denotada por Σ_{BV} , é definida na Equação (3.2). Já a Equação (3.13) fornece a média da concentração de células $T\ CD8^+$ no tecido adjacente aos vasos. A distribuição espacial dessas células em cada ponto do tecido é descrita por $T(\vec{x}, t)$, conforme estabelecido na Equação (3.5).

Células T helper ($T_H^L(t)$)

Após serem ativadas pelas células dendríticas, as células $T\ CD4^+$ começam seu papel de ativação das células B. Esse mecanismo é descrito na Equação (3.14):

$$\begin{cases} \frac{dT_H^L(t)}{dt} = \alpha_{T_h}(T_H^* - T_H^L(t)) + b_{T_h}(\rho_{T_h}T_H^L(t)D^L(t) - T_H^L(t)D^L(t)) \\ \quad - b_{\rho}T_H^L(t)D^L(t)B(t), & \text{em } I^{LN}, \\ T_H^L(0) = 0. \end{cases} \quad (3.14)$$

O primeiro termo descreve a replicação de células $T\ CD4^+$ para manter a homeostase a uma taxa α_{T_h} , com T_H^* sendo a concentração em equilíbrio. O segundo termo refere-se à ativação das células $T\ CD4^+$, com b_{T_h} como taxa de ativação e ρ_{T_h} o número de descendentes por divisão. O último termo representa o consumo de células $T\ CD4^+$ na ativação de células B.

Células B ($B(t)$)

Com as células $T CD4^+$ ativadas, as células B começam a ser estimuladas e a se diferenciar em plasmócitos produtores de anticorpos, como mostrado na Equação (3.15):

$$\begin{aligned} \frac{dB(t)}{dt} = & \alpha_B(t)(B^* - B(t)) + b_\rho^b(\rho_B T_H^L(t) D^L(t) \\ & - T_H^L(t) D^L(t) B(t)), \text{ em } I^{LN}, B(0) = 0. \end{aligned} \quad (3.15)$$

O primeiro termo modela a homeostase das células B, com uma taxa α_B e concentração de equilíbrio B^* . O segundo termo descreve o estímulo das células B por células dendríticas e $T CD4^+$, com taxa b_ρ^b e ρ_B indicando o número de novas células B geradas.

Plasmócitos ($P(t)$)

Os plasmócitos são criados pela diferenciação de células B estimuladas na presença de células $T CD4^+$ e células dendríticas, como é mostrado na Equação (3.16):

$$\frac{dP(t)}{dt} = \alpha_P(P^* - P(t)) + b_\rho^p \rho_P T_H^L(t) D^L(t) B(t), \text{ em } I^{LN}, P(0) = 0. \quad (3.16)$$

O primeiro termo descreve a manutenção da homeostase dos plasmócitos, com P^* sendo a concentração em equilíbrio e taxa α_P . O último termo, derivado da Equação (3.15), representa o processo de diferenciação.

Anticorpos ($A_t(t)$)

Os anticorpos, produzidos pelos plasmócitos e que posteriormente migrarão para o tecido, estão representados na Equação (3.17):

$$\frac{dA^L(t)}{dt} = \rho_{A^L} P(t) - c_{A^L} A^L(t) - \gamma_{A_t}(A^L(t) - A^T) \frac{\Sigma_{BV}}{\Sigma_{LN}}, \text{ em } I^{LN}, \quad (3.17)$$

$$A^T = \frac{1}{\Sigma_{BV}} \int_{\Omega} \theta_{BV}(x, y) A_t(\vec{x}, t) d\Omega, , A_t(0) = 0. \quad (3.18)$$

Nas equações, o termo $\rho_{A^L} P$ representa a produção de anticorpos pelos plasmócitos, o que ocorre a uma taxa ρ_{A^L} , enquanto $c_{A^L} A^L$ representa o decaimento natural dos anticorpos com taxa c_{A^L} . O último termo descreve a migração entre o linfonodo e o parênquima cerebral, regulada pela taxa γ_{A_t} , e associada à Equação (3.7). A Equação (3.18) fornece a média da população de anticorpos no tecido adjacente aos vasos sanguíneos.

3.2 Evolução Diferencial

A biblioteca **Pagmo** é uma ferramenta para a solução de problemas de otimização em larga escala, oferecendo suporte para algoritmos evolutivos e meta-heurísticas. Neste trabalho, foi utilizada a evolução diferencial autoadaptativa (DE1220), que se destaca por sua eficácia em problemas de otimização não linear e multidimensional.

A configuração da DE1220² no código implementado segue a estrutura da biblioteca **Pagmo** (18), aproveitando suas funcionalidades para a resolução eficiente de problemas de otimização.

O código implementado define um modelo (**MSProblemTCytoParams**) que representa o problema de otimização a ser resolvido. A configuração inicial do algoritmo DE1220 inclui:

- **Tamanho da população:** Definido como 10 indivíduos por ilha.
- **Número de ilhas:** Configurado para 8, permitindo a evolução paralela das populações.
- **Número de gerações:** O arquipélago evolui por 20 gerações.
- **Verbosidade:** Configurada como 1, para imprimir informações durante a execução.

O código utiliza a classe **archipelago**, que representa o conceito de otimização distribuída. As populações evoluem de forma independente em cada ilha, com trocas ocasionais de informações para explorar melhor o espaço de busca.

A função objetivo é a métrica utilizada para avaliar a qualidade de cada solução dentro da população ao longo das gerações. Sua principal função é quantificar o desempenho de cada indivíduo, permitindo a comparação entre as soluções candidatas. Durante o processo evolutivo, novos vetores de solução são gerados por mutação e recombinação, e a função objetivo é aplicada para determinar se a nova solução é melhor que a anterior, garantindo que apenas as melhores sejam preservadas.

Durante a execução, o arquipélago evolui as populações e avalia a aptidão das soluções. Para cada ilha, o menor erro calculado (melhor solução) é registrado.

3.2.1 Configuração dos Parâmetros

Neste trabalho para identificar o valor do parâmetro ε , foi realizado um ajuste utilizando Evolução Diferencial Auto Adaptativa, baseado em dados de tratamento encontrados na literatura (17). A simulação considerou a eficácia do medicamento em bloquear a migração de células T CD8+ durante um período de 360 dias de tratamento

² <https://esa.github.io/pagmo2/docs/cpp/algorithms/de1220.html>

com Fingolimod. Além do parâmetro de eficácia do tratamento (ε), foram ajustados os parâmetros relacionados à dinâmica das células T CD8+: α , γ e Ct , presentes nas Equações (3.5) e (3.12).

Para incorporar o ajuste de parâmetros ao modelo proposto por de Paula (19), foram selecionados, entre os 23 pacientes do estudo de Song et al. (17), aqueles que apresentavam todos os dados necessários. A partir dessa seleção, os pacientes foram agrupados em cinco conjuntos com características similares: o primeiro grupo incluiu os pacientes P18, P7 e P20; o segundo, P14 e P2; o terceiro, P13 e P16; o quarto, P23 e P5; e, por fim, o quinto grupo reuniu os pacientes P11 e P21. Com essa organização, foi possível aplicar a evolução diferencial para ajustar os parâmetros do modelo ao longo do tempo e compará-los com os dados experimentais disponíveis na literatura.

A função *fitness*, implementada no modelo, avalia a qualidade das soluções obtidas com base nos parâmetros otimizados por meio da evolução diferencial (DE). Inicialmente, os parâmetros ajustados incluem ε , α , γ , e Ct . No entanto, para a validação do modelo inicial, a otimização foi focada na variável **StableTcyto**, que representa a concentração estável de células T citotóxicas no sistema. Assim, após o ajuste dos demais parâmetros, eles foram fixados, deixando **StableTcyto** como a única variável livre, permitindo um refinamento mais preciso da resposta a cada tratamento específico dos pacientes. Os seguintes intervalos de parâmetros foram considerados: α [0.0001, 1.0], γ [0.005, 1.0], ε [0.55, 0.99] e Ct [0.001, 0.1].

3.2.1.1 Simulação e Avaliação do Erro

O modelo é inicializado com a função **ModelInitialize**, que recebe os parâmetros configurados, incluindo o **StableTcyto**. Em seguida, o erro entre os valores simulados e os valores reais do paciente é calculado usando a função **RunModel**. Os valores reais são representados por um vetor de sete pontos correspondentes a dias específicos do tratamento, sendo eles divididos em grupos de pacientes, podemos visualizar na Tabela 1 abaixo:

O erro calculado é armazenado como a saída da função **fitness** e serve como métrica de desempenho para a evolução diferencial.

Tabela 1 – Valores reais dos pacientes nos dias de tratamento

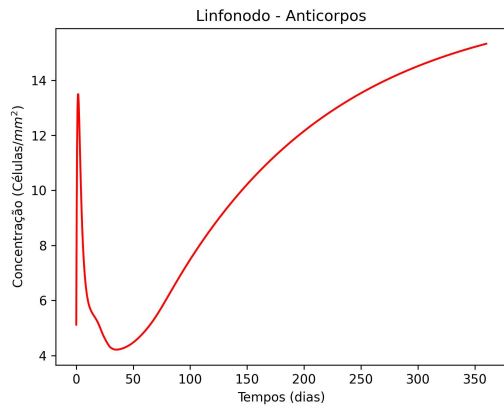
Grupo	Paciente	Valores nos Dias (0, 14, 30, 60, 90, 180, 360)
Grupo 1	Paciente 7	22.81, 0.68, 3.83, 3.11, 1.34, 2.18, 1.44
	Paciente 18	24.38, 2.06, 4.23, 1.28, 3.47, 2.96, 2.65
	Paciente 20	19.76, 2.28, 2.26, 1.32, 2.24, 1.32, 1.11
Grupo 2	Paciente 2	11.89, 0.66, 4.27, 0.87, 1.02, 0.89, 1.04
	Paciente 14	11.57, 1.48, 2.01, 3.98, 3.15, 7.41, 2.56
Grupo 3	Paciente 13	43.70, 4.43, 4.33, 3.40, 1.68, 1.61, 1.44
	Paciente 16	43.19, 1.59, 2.01, 1.78, 5.19, 3.94, 3.27
Grupo 4	Paciente 5	35.07, 6.79, 24.89, 22.19, 15.29, 8.86, 10.55
	Paciente 23	40.10, 24.50, 19.19, 19.72, 0.17, 6.16, 3.66
Grupo 5	Paciente 11	21.39, 7.17, 13.45, 10.42, 5.03, 5.74, 5.59
	Paciente 21	35.07, 6.79, 24.89, 22.19, 15.29, 8.86, 10.55

4 RESULTADOS

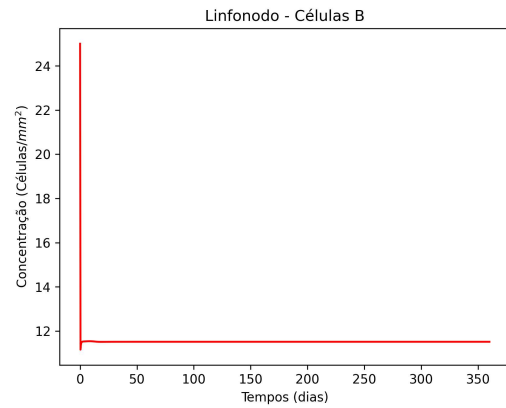
Nesta seção, são apresentados os resultados obtidos a partir da modelagem matemática e das simulações computacionais realizadas para analisar a dinâmica da Esclerose Múltipla e o impacto do Fingolimod no bloqueio da migração de células T CD8+. De início, é explorado o desenvolvimento da doença sem intervenção terapêutica, permitindo compreender a progressão da resposta imunológica e os mecanismos inflamatórios envolvidos. Em seguida, são apresentados os efeitos do tratamento, comparando cenários de bloqueio da migração celular e avaliando sua eficácia na redução da inflamação no tecido cerebral. Além disso, os resultados incluem uma análise individualizada, na qual os parâmetros do modelo foram ajustados para diferentes grupos de pacientes, possibilitando identificar variações na resposta ao tratamento.

4.1 Desenvolvimento da Esclerose Múltipla

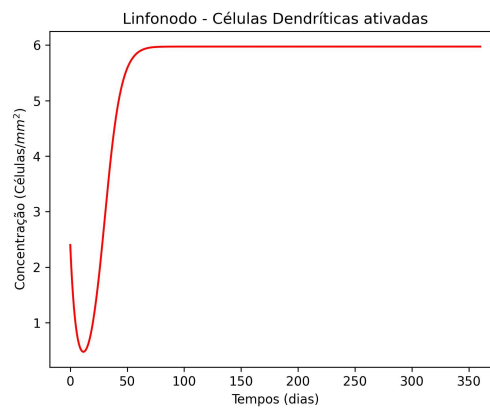
Antes do tratamento, o sistema imunológico do paciente estava comprometido. Embora haja um aumento inicial e estabilização na concentração de anticorpos, as células B, responsáveis pela produção desses anticorpos, apresentaram valores baixos e constantes, indicando uma resposta imunológica adaptativa deficiente. As células dendríticas mostraram uma ativação rápida, mas com estabilização precoce, enquanto as células plasmáticas, responsáveis pela produção contínua de anticorpos, apresentaram uma queda abrupta, sugerindo falha na resposta humoral. Além disso, as células T CD4+ estavam em níveis baixos, prejudicando a coordenação da resposta imunológica. Esses resultados, apresentados na Figura 2, destacam a necessidade de intervenção terapêutica para restaurar a capacidade de defesa do organismo.



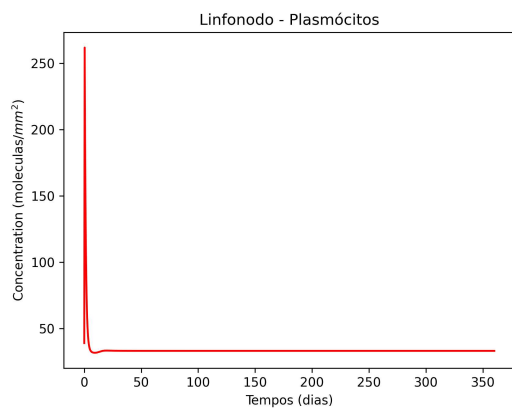
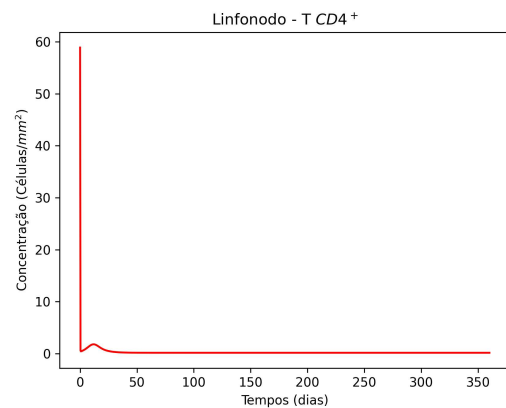
(a) Concentração de anticorpos no linfonodo



(b) Concentração de células B no linfonodo



(c) Concentração de células dendríticas ativadas no linfonodo

(d) Concentração de T *helper* no linfonodo

(e) Concentração de células T CD4 + no linfonodo

Figura 2 - Concentração de anticorpos, células B, células dendríticas ativas, T *helper* e T CD4+ no linfonodo.

4.2 Bloqueio de Migração de T CD8+

Para simular um cenário em que a doença já estivesse estabelecida antes do início do tratamento, foram utilizadas como condições iniciais os valores das variáveis após uma

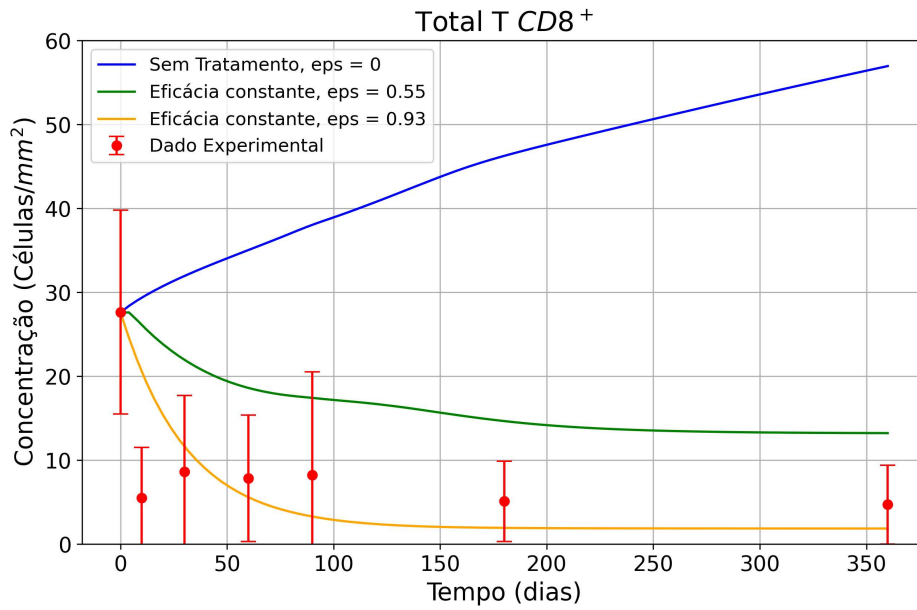


Figura 3 - Concentração de células T CD8+ nas condições sem tratamento 0%, com 55% de bloqueio da migração e com 93% de bloqueio da migração.

simulação de formação de placa. Todos os parâmetros base foram mantidos conforme em Paula (19). A partir dessas condições iniciais, foi realizado um ajuste de parâmetros para estimar a eficácia do tratamento e demais parâmetros, conforme descrito na Seção 2.5.

A Evolução Diferencial retornou os seguintes valores ótimos: γ : 0,947922, ϵ : 0,971843, α : 0,565958 e Ct : 0,078673. Os resultados evidenciam que o bloqueio da migração das células T CD8+ apresenta um efeito expressivo na redução da concentração dessas células no tecido cerebral. Conforme ilustrado na Figura 3, a curva azul, representando o cenário sem tratamento, mostra um crescimento contínuo da população de células T CD8+. Já a curva verde, referente a um bloqueio parcial ($\epsilon = 0,55$), apresenta uma redução moderada na concentração celular, indicando uma resposta inicial ao tratamento. Finalmente, a curva amarela, que representa o bloqueio mais eficaz ($\epsilon = 0,93$), revela uma diminuição significativa, com a estabilização da população de células T CD8+ em níveis baixos.

Esse comportamento é consistente com o esperado, dado que o parâmetro ϵ reflete diretamente a eficácia do bloqueio da migração celular. Os dados experimentais (pontos vermelhos) confirmam a precisão do modelo matemático ajustado, especialmente para o bloqueio mais expressivo. Esses achados são complementares ao estudo de Song et al. (17), reforçando a eficácia do Fingolimod como modulador na redução da migração celular, o que é essencial para reduzir a resposta inflamatória característica da EM.

4.3 Ajustes Específicos para pacientes

Para o estudo de ajustes de parâmetros para cada grupo de pacientes selecionados, obtivemos, através da evolução diferencial, os valores apresentados na Tabela 2. Na Tabela 3 são exibidos os parâmetros do modelo do linfonodo, na Tabela 4 podemos verificar os parâmetros de homeostase do modelo do linfonodo, e por fim na Tabela 5 os valores dos parâmetros do modelo do parênquima cerebral.

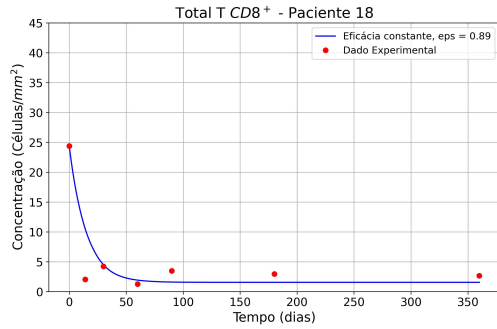
Tabela 2 – Resultados dos parâmetros dos grupos de pacientes.

Grupo 1	ϵ	α	γ	C_t	StableTcyto
P18	0.8908	0.6121	0.8899	0.0652	7.5361
P7	0.8996	0.7019	0.9436	0.0655	7.5361
P20	0.9080	0.8011	0.999	0.0639	7.5361
Grupo 2	ϵ	α	γ	C_t	StableTcyto
P14	0.8913	0.6360	0.8544	0.0706	7.9581
P2	0.8819	0.5911	0.8311	0.0532	7.9581
Grupo 3	ϵ	α	γ	C_t	StableTcyto
P13	0.8633	0.6885	0.8684	0.0850	6.5315
P16	0.8551	0.65221	0.7530	0.0745	6.5315
Grupo 4	ϵ	α	γ	C_t	StableTcyto
P23	0.8127	0.6062	0.8430	0.0678	27.0033
P5	0.8292	0.9708	0.9753	0.0818	27.0033
Grupo 5	ϵ	α	γ	C_t	StableTcyto
P11	0.8836	0.6836	0.9138	0.0659	17.5586
P21	0.8627	0.8761	0.8235	0.0472	17.5586

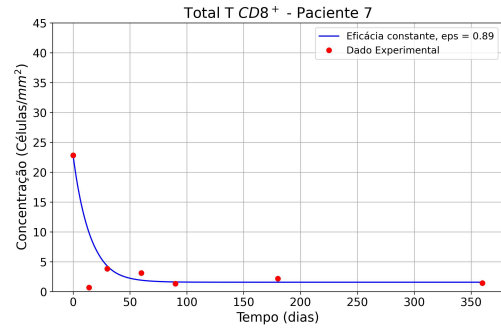
A análise individual dos pacientes, representada nos gráficos do Grupo 1 ao Grupo 5 (Figuras 4 a 8), destaca variações relevantes nos parâmetros ajustados, evidenciando a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas. Por exemplo, os gráficos de tratamento dos pacientes do Grupo 1 (Pacientes 18 e 7, Figura 4) indicam um ajuste eficaz com valores de $\epsilon = 0,89$ e $\alpha = 0,61$, refletindo uma redução sustentada na concentração de células T CD8+ ao longo do tempo. No entanto, as curvas dos pacientes do Grupo 4 (Pacientes 23 e 5, Figura 7) mostram uma maior concentração estável de células T CD8+ (StableTcyto = 27), mesmo com ajustes que incluem $\epsilon = 0,81$ e $C_t = 0,07$.

Essa diferença entre os grupos pode ser explicado pela variedade na resposta imunológica de cada paciente. Além disso, os resultados evidenciam que pacientes com

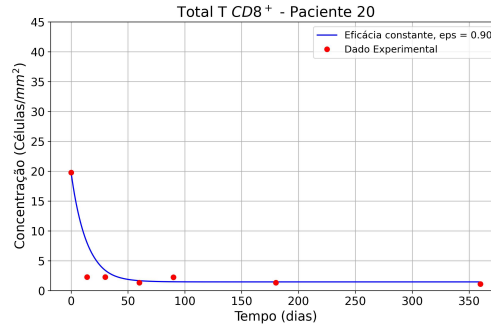
valores mais altos de γ tendem a apresentar uma maior eficácia no bloqueio da migração, como observado no Paciente 7 do Grupo 1 ($\gamma = 0,94$). Essa análise reitera a importância do ajuste preciso dos parâmetros para cada perfil clínico, garantindo que o tratamento seja ajustado de acordo com as características individuais de cada paciente.



(a) Tratamento Paciente 18

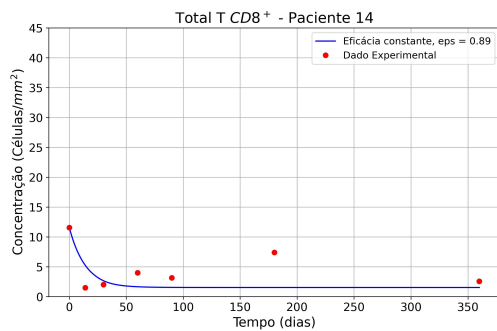


(b) Tratamento Paciente 7

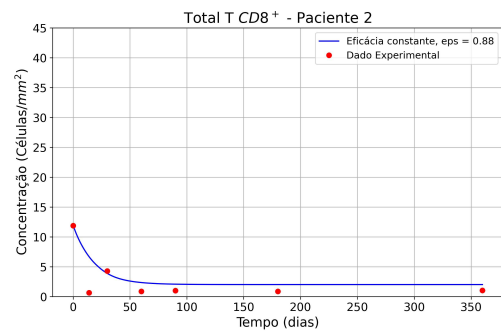


(c) Tratamento Paciente 20

Figura 4 - Resultado do tratamento dos pacientes do Grupo 1.

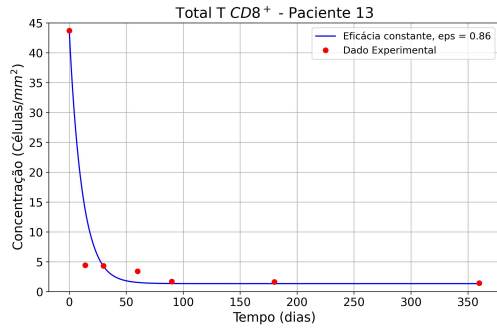


(a) Tratamento Paciente 14

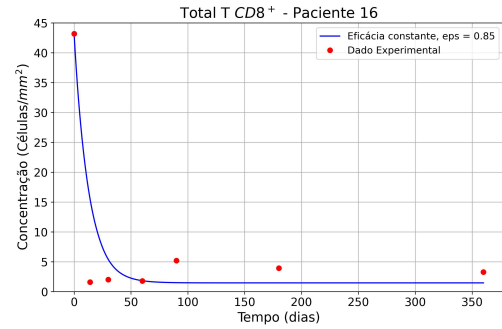


(b) Tratamento Paciente 2

Figura 5 - Resultado do tratamento dos pacientes do Grupo 2.

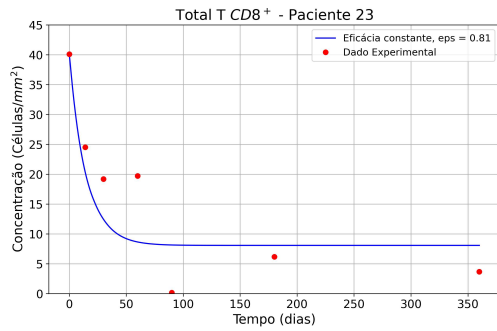


(a) Tratamento Paciente 13

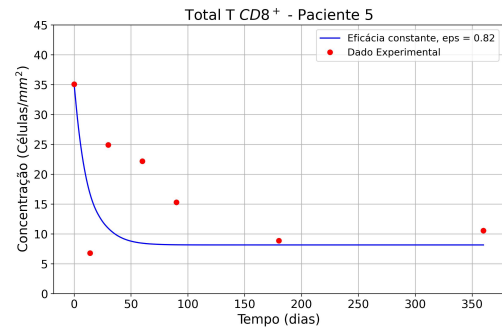


(b) Tratamento Paciente 16

Figura 6 - Resultado do tratamento dos pacientes do Grupo 3.

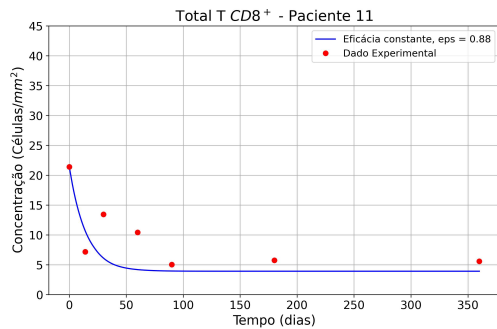


(a) Tratamento Paciente 23

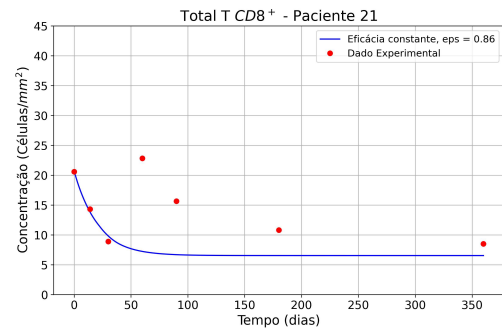


(b) Tratamento Paciente 5

Figura 7 - Resultado do tratamento dos pacientes do Grupo 4.



(a) Tratamento Paciente 11



(b) Tratamento Paciente 21

Figura 8 - Resultado do tratamento dos pacientes do Grupo 5.

Tabela 3 – Parâmetros Modelo do linfonodo.

Nome	Valor	Significado Biológico	Referência
γ_D	$10^{-2} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de migração de células dendríticas (DCs)	(10)
γ_{A_t}	$0.03 \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de migração de anticorpos	(10)
γ_T	$2 \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de migração de células $TCD4^+$	Estimado
b_T	$1.7 \times 10^{-1} \frac{\text{células}}{\text{mm}^2 \cdot \text{dia}}$	Taxa de ativação de células $TCD4^+$	(10)
b_{T_c}	$10^{-3} \frac{\text{células}}{\text{mm}^2 \cdot \text{dia}}$	Taxa de ativação de células $TCD8^+$	Estimado
b_p	0.6	Ativação de células B por células $TCD4^+$	Estimado
b_p^b	$3 \frac{\text{células}}{\text{mm}^2 \cdot \text{dia}}$	Taxa de estimulação de células B	Estimado
b_p^p	$3 \frac{\text{células}}{\text{mm}^2 \cdot \text{dia}}$	Taxa de estimulação de células plasmáticas	Estimado
ρ_T	2.0	Cópias de células $TCD4^+$ criadas por uma única divisão	(10)
ρ_{T_c}	2.0	Cópias de células $TCD8^+$ criadas por uma única divisão	Estimado
ρ_B	$11 \frac{\text{células}}{\text{mm}^2}$	Novas células B criadas devido à estimulação	(10)
ρ_P	3	Novas células plasmáticas criadas devido à estimulação	(10)
ρ_{A_L}	$5.1 \times 10^{-2} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de produção de anticorpos	(10)
c_D	$10^{-1} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de depuração de células dendríticas no linfonodo	Estimado
c_{A_L}	$10^{-1} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de depuração de anticorpos	Estimado
Σ_{LN}	160	Área do linfonodo	(10)

Tabela 4 – Modelo do linfonodo: parâmetros de homeostase.

Nome	Valor	Significado Biológico	Referência
α_{T_h}	$10^{-1} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de homeostase de células $TCD4^+$	(10)
α_{T_c}	$10^{-2} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de homeostase de células $TCD8^+$	Estimado
α_B	$10^{-1} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de homeostase de células B	(10)
α_P	$10^{-1} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de homeostase de células plasmáticas	(10)
T_h^*	$80 \frac{\text{células}}{\text{mm}^2}$	Concentração de homeostase de células $TCD4^+$	(10)
T_c^*	$40 \frac{\text{células}}{\text{mm}^2}$	Concentração de homeostase de células $TCD8^+$	Estimado
B^*	$24 \frac{\text{células}}{\text{mm}^2}$	Concentração de homeostase de células B	(23)
P^*	$2.5 \frac{\text{células}}{\text{mm}^2}$	Concentração de homeostase de células plasmáticas	Estimado

Tabela 5 – Modelo do parênquima cerebral: parâmetros do modelo.

Nome	Valor	Significado Biológico	Referência
μ_M	$4.32 \times 10^{-3} \frac{\text{células}}{\text{mm}^3 \cdot \text{dia}}$	Taxa de origem da microglia	(7)
μ_D	$4.32 \times 10^{-3} \frac{\text{células}}{\text{mm}^3 \cdot \text{dia}}$	Taxa de origem de células dendríticas convencionais	(7)
β_D	$10^{-4} \frac{\text{células}}{\text{mm}^2 \cdot \text{dia}}$	Taxa de ativação de células dendríticas	Estimado
r_M	$5.7 \times 10^{-3} \frac{\text{células}}{\text{mm}^3 \cdot \text{dia}}$	Taxa de fagocitose da microglia	(7)
$\lambda_{A_l, M}$	$5.7 \times 10^{-3} \frac{\text{células}}{\text{mm}^3 \cdot \text{dia}}$	Taxa de fagocitose de oligodendrócitos opsonizados	(7)
r_T	$10^{-1} \frac{\text{células}}{\text{mm}^3 \cdot \text{dia}}$	Taxa de apoptose induzida por células $CD8^+T$	Estimado
c_{DA}	$10^{-1} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de depuração de células dendríticas ativadas	Estimado
c_{DC}	$10^{-1} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de depuração de células dendríticas convencionais	Estimado
c_M	$10^{-1} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de depuração da microglia	Estimado

5 CONCLUSÃO

Este trabalho teve como objetivo desenvolver e analisar um modelo computacional para representar o efeito da terapia no bloqueio da migração de células T CD8+ na esclerose múltipla. Utilizando equações diferenciais para descrever a dinâmica imunológica no tecido cerebral e no linfonodo, o modelo foi ajustado com base em dados experimentais por meio da Evolução Diferencial Autoadaptativa, implementada com a biblioteca **Pagmo**. Os experimentos computacionais permitiram avaliar a eficácia do medicamento Fingolimod na redução da migração celular e seu impacto na progressão da doença.

Os resultados deste estudo destacam a importância dos modelos matemático-computacionais na compreensão das dinâmicas imunológicas envolvidas na esclerose múltipla e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes para a doença. A partir da análise detalhada do modelo proposto e dos ajustes de parâmetros realizados, foi possível avaliar com precisão o impacto do medicamento Fingolimod no bloqueio da migração de células T CD8+, um dos principais alvos no controle da inflamação característica da doença.

O bloqueio da migração de células T CD8+ demonstrou ser uma abordagem eficaz, como mostrado nas simulações. O parâmetro ε , que representa a eficácia do bloqueio, apresentou valores próximos de 1 nas condições de maior sucesso terapêutico, indicando que a redução da concentração dessas células no tecido cerebral é diretamente proporcional à eficácia do tratamento.

Além disso, a análise individualizada dos pacientes mostrou a diversidade nas respostas ao tratamento, destacando a importância de abordagens personalizadas. Esses resultados reforçam a necessidade de considerar as especificidades de cada paciente ao planejar intervenções terapêuticas.

Por fim, como trabalhos futuros, espera-se de início um maior refinamento do modelo para maior precisão, além da aplicação a outros tratamentos imunológicos, possibilitando a adaptação do modelo a diferentes contextos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

- 1 CHAPLIN, David D. An introduction to immunology and immunopathology. **Allergy, Asthma Clinical Immunology**, BioMed Central, v. 14, n. 49, 2018. Disponível em: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-018-0278-1>. Acesso em: 10 set. 2024.
- 2 SOMPAYRAC, L. M. *How the Immune System Works*. 4th ed. Wiley-Blackwell, 2019.
- 3 WEXLER, Marisa. *ACTRIMS 2024: 2 treatments to aid remyelination in MS nearing clinical trials*. Multiple Sclerosis News Today, 6 mar. 2024. Disponível em: <https://multiplesclerosisnewstoday.com>. Acesso em: 16 set. 2024.
- 4 ALVAREZ, Enrique. *The evolving landscape of treatments for multiple sclerosis in 2024*. Neurology Live, 14 fev. 2024. Disponível em: <https://www.neurologylive.com>. Acesso em: 16 set. 2024.
- 5 Multiple Sclerosis News Today. Multiple Sclerosis Overview. Disponível em: <https://multiplesclerosisnewstoday.com/multiple-sclerosis-overview/>. Acesso em: 17 set. 2024.
- 6 Pappalardo, F., De Masi, R., Sanchez, M., et al. (2020). The Potential of Computational Modeling to Predict Disease Course and Treatment Response in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. **Cells**, **9**(3), 586. ISSN 2073-4409. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/3/586>.
- 7 Lombardo, M. C., et al. (2017). Demyelination patterns in a mathematical model of multiple sclerosis. **Journal of Mathematical Biology**, **75**(2), 373–417. ISSN 0303-6812, 1432-1416. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00285-016-1087-0>.
- 8 Yuan, Y., & Allen, L. J. S. (2011). Stochastic models for virus and immune system dynamics. **Mathematical Biosciences**, **234**(2), 84–94. ISSN 0025-5564. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2011.08.007>.
- 9 Bonin, C. R. B., Fernandes, G. C., de Menezes Martins, R., et al. (2020). Validation of a yellow fever vaccine model using data from primary vaccination in children and adults, re-vaccination and dose-response in adults and studies with immunocompromised individuals. **BMC Bioinformatics**, **21**(Suppl 17), 551. <https://doi.org/10.1186/s12859-020-03845-3>.
- 10 Quintela, B. de M., dos Santos, R. W., Lobosco, M. (2014). On the Coupling of Two Models of the Human Immune Response to an Antigen. **BioMed Research International**, 2014, 410457, 19 pages. <https://doi.org/10.1155/2014/410457>.
- 11 Khonsari, R. H., & Calvez, V. (2007). The Origins of Concentric Demyelination: Self-Organization in the Human Brain. **PLOS ONE**, **2**(1), e150. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000150>.
- 12 De Paula, M. A. M., Quintela, B. M., & Lobosco, M. (2023). On the use of a coupled mathematical model for understanding the dynamics of multiple sclerosis. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, **428**, 115163. <https://doi.org/10.1016/j.cam.2023.115163>.

- 13 Jessen, N. A., Munk, A. S. F., Lundgaard, I., & Nedergaard, M. (2015). The Glymphatic System: A Beginner's Guide. **Neurochemical Research**, **40**(12), 2583–2599. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6>.
- 14 Louveau, A., Smirnov, I., Keyes, T. J., Eccles, J. D., Rouhani, S. J., Peske, J. D., Derecki, N. C., Castle, D., Mandell, J. W., Lee, K. S., Harris, T. H., & Kipnis, J. (2015). Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. **Nature**, **523**(7560), 337–341. <https://doi.org/10.1038/nature14432>.
- 15 Quintela, B. de M., dos Santos, R. W., & Lobosco, M. (2014). On the coupling of two models of the human immune response to an antigen. **BioMed Research International**, **2014**, 410457. <https://doi.org/10.1155/2014/410457>.
- 16 Quintela, B. M., Conway, J. M., Hyman, J. M., Guedj, J., dos Santos, R. W., Lobosco, M., Perelson, A. S. (2018). A new age-structured multiscale model of the hepatitis C virus life-cycle during infection and therapy with direct-acting antiviral agents. *Frontiers in Microbiology*, *9*, 601. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00601>.
- 17 Song, Z.-Y., Yamasaki, R., Kawano, Y., Sato, S., Masaki, K., Yoshimura, S., Matsuse, D., Murai, H., Matsushita, T., Kira, J.-i. (2015). Peripheral blood T cell dynamics predict relapse in multiple sclerosis patients on fingolimod. *PLOS ONE*, *10*(4), e0124923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124923>.
- 18 ESA Advanced Concepts Team. DE1220 Algorithm. Disponível em: <<https://esa.github.io/pagmo2/docs/cpp/algorithms/de1220.html>>. Acesso em: 14 jan. 2025.
- 19 Matheus Ávila Moreira de Paula. *Modelo Matemático Acoplado da Resposta Imune para Estudo de Desmielinização na Esclerose Múltipla*. TCC, Universidade Federal de Juiz de Fora, 2022.
- 20 Walton, C., King, R., Rechtman, L., et al. *Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition*. Multiple Sclerosis Journal, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>.
- 21 Dobson, R., Giovannoni, G. *Multiple sclerosis – A review*. European Journal of Neurology, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.13923>.
- 22 Compston, A., Coles, A. *Multiple sclerosis*. The Lancet, 2008. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61111-1).
- 23 Ellrichmann, G., Bolz, J., Peschke, M., Duscha, A., Hellwig, K., Lee, D.-H., Linker, R. A., Gold, R., & Haghikia, A. (2019). Contagens periféricas de células B CD19+ e intervalos de infusão como substitutos para terapia de depleção de células B a longo prazo em esclerose múltipla e neuromielite óptica/transtornos do espectro da neuromielite óptica. *Journal of Neurology*, *266*(1), 57–67. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9092-4>