

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE ENGENHARIA & INSTITUTO DE CIÊNCIAS
EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM
COMPUTACIONAL

João Vítor Costa de Oliveira

Modelo Matemático para a Caracterização da Resposta Imune Inata em
Infecções por *Brucella spp.*

Juiz de Fora

2025

João Víctor Costa de Oliveira

Modelo Matemático para a Caracterização da Resposta Imune Inata em
Infecções por *Brucella spp.*

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

Orientador: Prof. D.Sc. Marcelo Lobosco

Coorientadores:

Prof. D.Sc. Carlos Cristiano Hasenclever Borges

Prof. D.Sc. Leonardo Augusto de Almeida

Juiz de Fora

2025

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

de Oliveira, João Víctor Costa.

Modelo Matemático para a Caracterização da Resposta Imune Inata em Infecções por *Brucella* spp. / João Víctor Costa de Oliveira. -- 2025.

86 p. : il.

Orientador: Marcelo Lobosco

Coorientadores: Carlos Cristiano Hasenclever Borges, Leonardo Augusto de Almeida

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2025.

1. Brucelose. 2. Modelagem Matemática. 3. Imunologia Computacional. 4. *Brucella* spp.. I. Lobosco, Marcelo, orient. II. Borges, Carlos Cristiano Hasenclever, coorient. III. de Almeida, Leonardo Augusto, coorient. IV. Título.

João Vítor Costa de Oliveira

Modelo Matemático para a Caracterização da Resposta Imune Inata em Infecções por *Brucella spp.*

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

Aprovada em 24 de setembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Lobosco - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Carlos Cristiano Hasenclever Borges

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Leonardo Augusto de Almeida

Universidade Federal de Alfenas

Prof. Dr. Bernardo Martins Rocha

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dr.^a Cláudia Pio Ferreira

Universidade Estadual Paulista

Prof. Dr. Alexandre Bittencourt Pigozzo

Universidade Federal de São João del Rei

Juiz de Fora, 23/09/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Lobosco, Professor(a)**, em 25/09/2025, às 09:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Augusto de Almeida, Usuário Externo**, em 25/09/2025, às 20:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Bittencourt Pigozzo, Usuário Externo**, em 26/09/2025, às 13:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bernardo Martins Rocha, Professor(a)**, em 27/09/2025, às 10:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Cristiano Hasenclever Borges, Professor(a)**, em 08/10/2025, às 07:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **claudia pio ferreira, Usuário Externo**, em 08/10/2025, às 18:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2635784** e o código CRC **FFE6ABA0**.

Dedico este trabalho aos meus pais: sem eles eu
não seria nada!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, expresso minha profunda gratidão aos meus pais, Agenor e Márcia, pelo apoio inabalável ao longo de toda a minha jornada acadêmica, por nunca terem deixado de acreditar em mim, sempre estarem lá para me levantar quando caia e sempre me oferecerem todo o suporte necessário para continuar minha carreira: papai, seu abraço da sorte me ajudou a abrir várias portas, e me ajudou a passar em provas que nem eu acreditava que passaria; mamãe, o menino que você alfabetizou e que te acordava no meio da noite com gritos de felicidade quando o código rodava tá se tornando o pesquisador que sempre desejou ser. Vocês são meus parâmetros de como devo ser sempre gentil sem esperar nada em troca. Amo vocês imensamente!

À minha família, cujo suporte foi fundamental nos momentos mais desafiadores da minha vida, em especial aos meus avós, Lêda e Manoel, e ao meu tio, Marcelo, que tanto cuidou de mim nas noites em que minha mãe estava na faculdade.

Sou imensamente grato aos professores do Departamento de Mecânica Aplicada e Computacional e do Departamento de Ciência da Computação, em especial aos professores Bernardo Martins, Elson Toledo, Flávia Bastos, Rodrigo Weber, Ruy Freitas Reis, Joventino Campos, José Camata, Bárbara Quintela, Luciana Brugiolo e Stênio Soares, cuja presença e orientação marcaram de maneira significativa a minha formação. Ao Grupo de Educação Tutorial da Engenharia Computacional, que se tornou minha segunda casa ao longo de dois anos na universidade, serei para sempre leal.

Aos amigos que fiz durante a jornada, que me ensinaram que às vezes para dar um passo para frente eu tinha que dar um “salto mortal com um duplo *twist* carpado”, e deixar que o *Storm* assumisse o controle. Foram as mensagens de carinho, apoio e preocupação que fizeram, especialmente nas últimas semanas, a construção deste trabalho possíveis: que as amizades que realmente cultivei aqui se mantenham para todo o sempre!

Expresso também minha gratidão ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, à Universidade Federal de Juiz de Fora e à Fundação

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro concedido, que foi fundamental para a realização deste trabalho.

Em especial, dedico esse trabalho a mim, por mais estranho que possa parecer, pois em certos momentos a minha própria cabeça desafiou o resto do corpo e me botou para fazer o que era necessário. Ao João do futuro: Nunca se esqueça que quando as coisas estavam difíceis e **você** estava sobrecarregado emocionalmente e fisicamente, quando **você** estava sem esperanças, quando **você** estava com medo, quando ninguém notou nada, mesmo você querendo desistir, **foi você quem se deu mais forças para continuar!** Essa é a maior definição de coragem, então nunca desista!

Por último, mas não menos importante, agradeço à minha equipe de orientação. Marcelo Lobosco, que tantas vezes me tranquilizou quando estava com medo de não conseguir terminar as tarefas e me fez enxergar saídas que eu nem imaginava para problemas que estava tendo, que aceitou me orientar nesse projeto e tem sido mais do que um orientador acadêmico para mim durante esses anos; Carlos Cristiano, que me dava o empurrão que eu precisava pra testar as coisas mais malucas no meu código, e que me auxiliou durante todo o meu processo de entrada no mestrado; e Leonardo Augusto, que aceitou o convite para entrar nessa jornada doida conosco, e me impeliu a aprender um pouco mais de Biologia a cada dia. Lembrarei para sempre do constante apoio e orientação ao longo do desenvolvimento deste trabalho e de todos que o precederam. A cada dia sob a orientação de vocês, sinto-me impelido a me tornar um pesquisador melhor, mais completo e comprometido.

*“Three lights are lit, but the fourth one’s out
I can tell ’cause it’s a bit darker than the last night’s bout
I forgot about the drought of light bulbs in this house
So I head out down a route I think is heading south
But I’m not good with directions and I hide behind my
mouth
I’m a pro at imperfections and I’m best friends with my
doubt
And now that my mind’s out and now I hear it clear and
loud
I’m thinking: Wow, I probably should’ve stayed inside my
house”. (The Judge, Twenty One Pilots)*

RESUMO

Este trabalho apresenta o desenvolvimento e a análise de um modelo matemático para descrever a resposta imune inata à infecção por *Brucella spp.*, um patógeno intracelular de importância veterinária e zoonótica. O modelo proposto considera as principais populações celulares e moleculares envolvidas no processo infeccioso, incluindo bactérias, citocinas e macrófagos, bem como a dinâmica do tecido infectado. A formulação foi discretizada pelo Método dos Volumes Finitos (MVF) e implementada computacionalmente para simulações espaço-temporais em uma dimensão. Foram conduzidas análises de sensibilidade para identificar parâmetros relevantes, além de ajustes paramétricos baseados em dados experimentais de citocinas *ex vivo*. A robustez do modelo foi ainda avaliada por meio da quantificação de incertezas relacionadas à distribuição espacial dos vasos sanguíneos. Os resultados obtidos reproduzem qualitativamente o ciclo típico da resposta imune inata, com fases de ativação celular, eliminação bacteriana e recuperação tecidual, evidenciando a consistência biológica e o potencial preditivo da abordagem. Conclui-se que o modelo fornece uma base sólida para estudos futuros envolvendo a resposta imunológica à brucelose e pode ser expandido para incluir a resposta adaptativa, ampliando sua aplicabilidade em estratégias de prevenção e controle da doença. Palavras-chave: brucelose; modelagem matemática; imunologia computacional; *brucella spp.*.

ABSTRACT

This work presents the development and analysis of a mathematical model describing the innate immune response to infection by *Brucella spp.*, an intracellular pathogen of veterinary and zoonotic importance. The proposed model incorporates the main cellular and molecular populations involved in the infectious process, including bacteria, cytokines, macrophages, and the dynamics of infected tissue. The formulation was discretized using the Finite Volume Method (FVM) and implemented computationally to enable spatio-temporal simulations in one dimension. Sensitivity analyses were performed to identify key parameters, followed by parameter fitting based on *ex vivo* cytokine data. The robustness of the model was further assessed through uncertainty quantification associated with the spatial distribution of blood vessels. The results qualitatively reproduce the characteristic cycle of the innate immune response, with stages of cell activation, bacterial clearance, and tissue recovery, highlighting both the biological consistency and predictive potential of the approach. We conclude that the model provides a solid foundation for future studies of the immune response to brucellosis and can be extended to incorporate the adaptive response, enhancing its applicability in disease prevention and control strategies.

Keywords: brucellosis; mathematical modeling; computational immunology; *brucella spp.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Potencial de transmissão zoonótica entre diferentes subespécies de <i>Brucella</i> . As subespécies conectadas por setas vermelhas não apresentam potencial zoonótico conhecido, enquanto aquelas conectadas por setas verdes possuem risco de transmissão ao homem. Adaptado de Khan e Zahoor [23].	17
Figura 2 – Ilustração da convecção e difusão de um corante em um fluido.	28
Figura 3 – Convenções utilizadas na derivação da Equação Geral do Transporte.	30
Figura 4 – Volume de Controle P em um domínio unidimensional Ω discretizado pelo Método dos Volumes Finitos. Adaptado de Versteeg e Malalasekera [52].	43
Figura 5 – Esquema do domínio unidimensional Ω discretizado pelo Método dos Volumes Finitos. Adaptado de Versteeg e Malalasekera [52].	50
Figura 6 – Resultados do experimento biológico <i>ex vivo</i> para a citocina IFN- γ [12].	52
Figura 7 – Resultados do experimento biológico <i>ex vivo</i> para a citocina TNF- α [12].	53
Figura 8 – Sensibilidade para cada uma das populações do modelo, para os parâmetros selecionados, ρ_i (A), ρ_e (B), τ_b (C), $c_{r,b}$ (D), $c_{m,b}$ (E), $c_{b,Th}$ (F), $c_{r,c}$ (G), γ_m (H), ω_c (I), M_{max} (J).	62
Figura 9 – Resultados do ajuste do modelo para a citocina IFN- γ	67
Figura 10 – Resultados do ajuste do modelo para a citocina TNF- α	68
Figura 11 – Distribuição espacial da população de bactérias ao longo do tempo.	69
Figura 12 – Distribuição espacial da citocina reguladora de entrada de células de defesa.	70
Figura 13 – Distribuição espacial da citocina pró-inflamatória.	70
Figura 14 – Distribuição espacial dos macrófagos <i>naïve</i>	71
Figura 15 – Distribuição espacial dos macrófagos ativos.	71
Figura 16 – Evolução da fração de tecido saudável ao longo da simulação.	72

Figura 17 – Impacto da incerteza da posição dos vasos sanguíneos para cada população do modelo ao longo de 6 semanas. As incertezas para a população de bactérias (A), macrófago ativo (B), citocina pró-inflamatória(C), macrófago *naïve* (D), citocina reguladora(E) e tecido saudável(F) são apresentadas ao longo de 6 semanas de simulação. A linha sólida apresenta o valor médio e a parte sombreada os desvios observados. 74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Cenário para o experimento da Análise de Sensibilidade.	57
Tabela 2 – Cenário para o ajuste do modelo pelo experimento <i>ex-vivo</i>	65
Tabela 3 – Valor de todos os parâmetros do modelo, com valores ajustados e os escolhidos empiricamente.	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CFL	Condição de Courant–Friedrichs–Lewy
CFU	Unidade Formadora de Colônias
DE	Evolução Diferencial
EDO	Equação Diferencial Ordinária
EDP	Equação Diferencial Parcial
FOPUS	Esquema de <i>Upwind</i> de Primeira Ordem
gcc	<i>GNU Compiler Collection</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IL	Interleucina
<i>iViS</i>	<i>in vitro-in silico</i>
MDF	Método das Diferenças Finitas
MEF	Método dos Elementos Finitos
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
MVF	Método dos Volumes Finitos
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PCE	<i>Polynomial Chaos Expansion</i> (Expansão por Caos Polinomial)
PRRs	Receptores de Reconhecimento de Padrões
SA	Análise de Sensibilidade
SaDE	Evolução Diferencial Auto-Adaptativa
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UQ	Quantificação de Incertezas

SUMÁRIO

1	Introdução	16
1.1	Revisão Bibliográfica	18
2	Fundamentação Teórica	22
2.1	Equações Diferenciais Parciais	22
2.1.1	Definições formais	23
2.1.2	Condições de Contorno e Inicial	24
2.2	Leis de Fick e Difusão	25
2.2.1	Primeira Lei de Fick	26
2.2.2	Segunda Lei de Fick	26
2.3	Equação do Transporte	27
2.3.1	Problema fundamental e definições	27
<i>2.3.1.1</i>	<i>Equação da Continuidade</i>	<i>28</i>
<i>2.3.1.2</i>	<i>Fluxo escalar</i>	<i>29</i>
2.3.2	Derivação da Equação Geral do Transporte	29
2.3.3	Forma Diferencial e Integral	30
2.4	Introdução aos mecanismos de defesa	31
2.4.1	Visão geral do sistema imune inato	32
2.4.2	Visão geral do processo de resposta imune inata	34
2.4.3	Limitações do sistema imune inato	35
2.5	<i>Brucella spp.</i>	35
3	Métodos	38
3.1	Modelo Matemático	38
3.1.1	Dinâmica das Bactérias	39
3.1.2	Dinâmica das Citocinas	39
3.1.3	Dinâmica dos Macrófagos <i>Naïve</i>	40
3.1.4	Dinâmica dos Macrófagos Ativos	40
3.1.5	Dinâmica do Tecido	41
3.2	Método Numérico	42
3.2.1	Método dos Volumes Finitos	43
<i>3.2.1.1</i>	<i>Problemas de Difusão</i>	<i>43</i>
<i>3.2.1.2</i>	<i>Problemas de Transporte</i>	<i>45</i>

3.2.1.3	Problemas reativos	46
3.3	Aplicação do MVF no Modelo Matemático da Brucelose	47
3.3.1	Discretização das Bactérias	48
3.3.2	Discretização das Citocinas	48
3.3.3	Discretização dos Macrófagos Naïve	48
3.3.4	Discretização dos Macrófagos Ativos	49
3.3.5	Discretização do Tecido	49
3.3.6	Condição de Contorno de Neumann de Fluxo Nulo	49
3.4	Dados experimentais	50
3.5	Geração dos tecidos com as devidas propriedades	51
3.6	Análise de Sensibilidade	54
3.7	Ajuste de Parâmetros	56
3.8	Quantificação de Incertezas	58
3.9	Implementação e Ambiente Computacional	59
4	Experimentos, resultados e discussões	61
4.1	Experimento 1: Análise de Sensibilidade	61
4.2	Experimento 2: Ajuste dos parâmetros do modelo utilizando os dados experimentais das citocinas IFN- γ e TNF- α <i>ex-vivo</i>	64
4.3	Experimento 3: Quantificação de Incertezas	73
4.4	Discussão	75
5	Conclusões, limitações e trabalhos futuros	78
	REFERÊNCIAS	80

1 Introdução

A brucelose, infecção causada pela bactéria do gênero *Brucella*, é uma zoonose de alta contagiosidade que afeta diversas espécies animais e representa um risco significativo para a saúde humana. Caracterizada por um longo período de incubação que pode evoluir para uma condição crônica e debilitante, a doença é endêmica em vastas regiões da América do Sul e Central, Ásia, Oriente Médio e África, com menor prevalência em países da Europa e América do Norte, onde é mais controlada.

Essa bactéria Gram-negativa e intracelular facultativa infecta hospedeiros específicos, como ovinos e caprinos (*B. melitensis* e *B. ovis*), suínos (*B. suis*), caninos (*B. canis*), mamíferos marinhos (*B. ceti*) e, notavelmente, bovinos, zebuínos e bubalinos (*B. abortus*). O potencial zoonótico varia entre as espécies, sendo *B. melitensis* a de maior risco, seguida por *B. abortus* e *B. suis* com risco moderado, e *B. canis* com baixo risco. A espécie *B. ovis* não é considerada zoonótica. A diversidade de espécies e seu potencial zoonótico, ilustrados na Figura 1, ressaltam a complexidade epidemiológica da doença e os desafios de seu controle em nível populacional [23].

Apesar de controlada em muitos países desenvolvidos, a brucelose permanece um desafio sanitário em nações em desenvolvimento. No Brasil, por exemplo, todos os estados reportaram casos da doença em rebanhos nos últimos anos. Contudo, o avanço no entendimento da doença enfrenta barreiras. Historicamente, doenças bacterianas como a brucelose tendem a receber menor atenção em pesquisas quando comparadas a doenças virais. Além disso, lacunas críticas de conhecimento persistem, especialmente sobre o comportamento da bactéria em indivíduos assintomáticos, o surgimento de cepas resistentes a antibióticos e seus sofisticados mecanismos de evasão imune e sobrevivência intracelular. Tais mecanismos são difíceis de serem observados com precisão apenas por meio de experimentação *in vitro* ou em modelos animais tradicionais, como roedores.

Para superar essas limitações, a busca por abordagens alternativas tem se intensificado. Embora a experimentação animal tenha sido um pilar na pesquisa imunológica, preocupações éticas, diferenças fisiológicas entre espécies e a

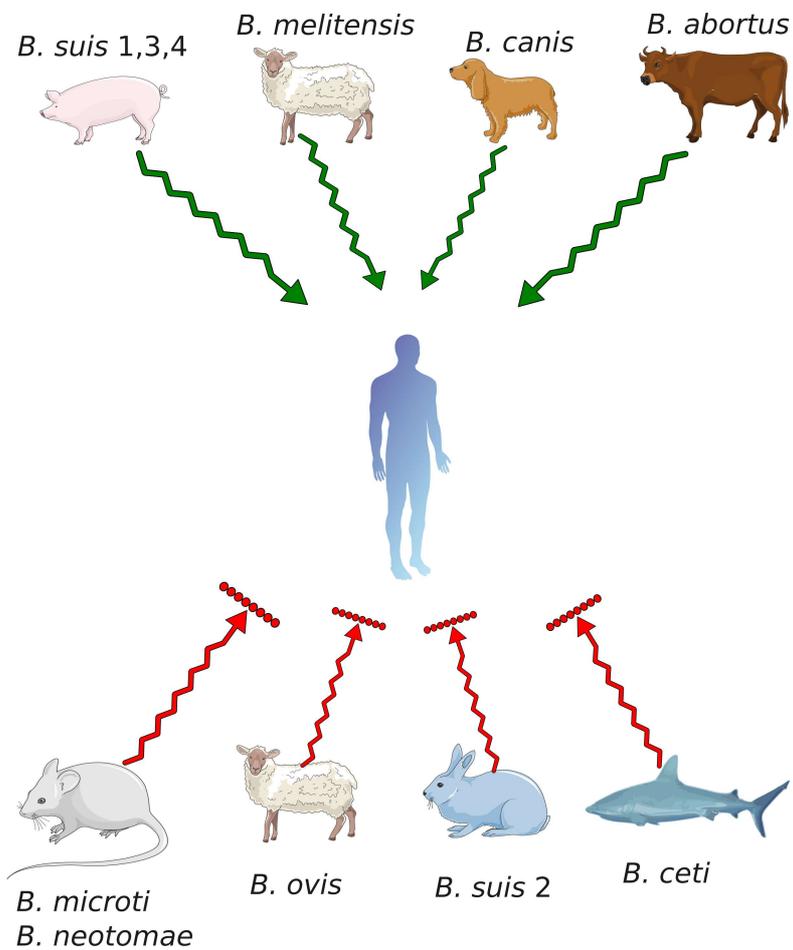


Figura 1 – Potencial de transmissão zoonótica entre diferentes subespécies de *Brucella*. As subespécies conectadas por setas vermelhas não apresentam potencial zoonótico conhecido, enquanto aquelas conectadas por setas verdes possuem risco de transmissão ao homem. Adaptado de Khan e Zahoor [23].

necessidade de modelos mais preditivos impulsionaram o desenvolvimento de novas estratégias. Nesse contexto, a modelagem matemático-computacional, especialmente por meio de modelos *in vivo-in silico* (iViS), surge como uma ferramenta poderosa. Essa abordagem permite simular interações complexas entre patógeno e sistema imune, reduzindo a dependência de testes em animais e facilitando a obtenção de dados que seriam inviáveis de coletar experimentalmente. Simulações computacionais permitem, por exemplo, analisar a dinâmica espaço-temporal das células imunes e quantificar fatores que influenciam o curso da doença, revelando novos alvos para tratamentos e vacinas.

Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo investigar, por meio de modelagem matemático-computacional, os mecanismos da resposta imune inata durante a infecção por *Brucella spp.*, buscando compreender de que maneira processos como a produção de citocinas, o recrutamento e a maturação de macrófagos influenciam a dinâmica da infecção. A proposta é gerar conhecimento que auxilie na identificação de possíveis alvos para estratégias terapêuticas e vacinais, ampliando a compreensão dos mecanismos de evasão e persistência do patógeno. Nesse sentido, busca-se avaliar o papel do recrutamento e da maturação de macrófagos no controle da carga bacteriana, partindo da hipótese de que atrasos nesses processos podem favorecer a persistência da *Brucella spp.* Por fim, objetiva-se quantificar a contribuição da produção de citocinas reguladoras e pró-inflamatórias na dinâmica espaço-temporal da infecção, com a hipótese de que desequilíbrios na produção dessas moléculas podem comprometer de forma significativa a capacidade do sistema imune inato de controlar a doença.

1.1 Revisão Bibliográfica

Os modelos matemáticos de brucelose descritos na literatura têm como foco principal, em sua maioria, a avaliação no nível populacional, descrevendo estratégias de controle como vacinação, isolamento de animais infectados e vigilância epidemiológica. Apesar dos avanços nesse campo, ainda não existem descrições que explorem diretamente a dinâmica da resposta imune dentro do hospedeiro frente à infecção por *Brucella*, foco do presente trabalho. Em geral, os estudos concentram-se em rebanhos bovinos e populações de bisões, avaliando os efeitos

de intervenções em áreas endêmicas e livres da doença [1, 2, 18, 51, 57]. Predominam modelos determinísticos, como as formulações do tipo SIR ou SEIV, e, em menor escala, variantes estocásticas como o *Scenario Tree Modeling*. Esses trabalhos reforçam o papel do número reprodutivo básico, com $R_0 < 1$ levando à erradicação e $R_0 > 1$ sustentando a manutenção endêmica, além de indicarem que estratégias baseadas na redução de contato e no tratamento ampliado são as mais eficazes para o controle [51]. Tais resultados são úteis para estabelecer métricas análogas em nível intra-hospedeiro, como limiares de parâmetros que determinam a eliminação bacteriana, mas também evidenciam uma lacuna: ainda faltam modelos mecanicistas que explicitem células inatas, citocinas e a heterogeneidade espacial necessárias para compreender a persistência da *Brucella* no organismo.

Paralelamente, a imunologia computacional tem avançado na representação formal das interações entre patógenos e hospedeiros. Em infecções pulmonares por *Streptococcus pneumoniae*, demonstrou-se que o equilíbrio inicial entre macrófagos e neutrófilos pode definir a gravidade da doença [45]; estudos adicionais investigaram a dinâmica de migração de neutrófilos em tecidos [33] ou recorreram a equações diferenciais parciais para distinguir entre respostas agudas e crônicas, revelando a formação de granulomas e o papel de células regulatórias [50]. Nesse mesmo campo, Pigozzo *et al.* [34] propuseram um modelo mecanicista baseado em EDPs para descrever a resposta inata desencadeada por lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano, incorporando difusão, quimiotaxia, ativação de macrófagos e regulação por citocinas anti-inflamatórias. De forma complementar, Adimy *et al.* [4] desenvolveram um sistema de EDOs para investigar como a imunidade passiva materna pode favorecer a ocorrência de dengue hemorrágica em lactentes, explorando a competição entre funções de neutralização e de aumento da infecção mediadas por anticorpos, e reproduzindo o intervalo crítico em que a queda desses anticorpos coincide com maior suscetibilidade à doença severa. Embora tratem de patógenos distintos, esses trabalhos fundamentam algumas das escolhas de modelagem aqui adotadas, como a compartimentalização explícita de macrófagos em repouso e maduros, a representação da maturação e recrutamento dessas células e a inclusão de citocinas regulatórias e pró-inflamatórias com difusão e acoplamentos não lineares. A diferença central é que, enquanto Adimy *et al.* focam em um vírus e no fenômeno

de Ampliação Dependente de Anticorpos (ADE), aqui busca-se representar uma bactéria intracelular capaz de evasão imune e persistência crônica, privilegiando o papel dos macrófagos e o impacto de atrasos em sua maturação no curso da infecção.

Modelos que acoplam processos locais representados por EDPs a descrições sistêmicas via EDOs mostram ainda que a resposta inata isolada não é suficiente para erradicar o antígeno, enquanto a inclusão da adaptativa garante a eliminação em cerca de vinte dias, com a ativação de macrófagos e a migração de anticorpos emergindo como determinantes [37]. Nesse sentido, embora o presente trabalho enfatize a fase inata, ele prepara o terreno para futuros acoplamentos com a resposta adaptativa e já quantifica como atrasos de recrutamento ou maturação de macrófagos podem prolongar a permanência bacteriana. Além disso, outras metodologias computacionais têm se consolidado como ferramentas de apoio à modelagem. O uso de redes de correlação parcial, por exemplo, permitiu analisar dados complexos e identificar alterações sutis em estados imunológicos, como a depleção de células B após vacinação com BCG intravenosa em primatas [53]. Modelos baseados em agentes, como o C-ImmSim [9], possibilitaram simulações em nível molecular da interação entre receptores linfocitários e epítomos, aplicando-se tanto à investigação de haplótipos de MHC quanto à avaliação de vacinas adenovirais [39, 47]. Também se destacam estudos quantitativos sobre apresentação de antígenos, que mostraram rotas distintas entre macrófagos (pinocitose) e linfócitos B (endocitose mediada por receptores), estimando-se que poucas centenas de complexos antígeno-MHC já são suficientes para ativar linfócitos T, enquanto milhares garantem a resposta máxima [22]. Mais recentemente, redes neurais informadas por física (*Physics-Informed Neural Networks*) foram aplicadas a dinâmicas inflamatórias, atingindo erros mínimos e desempenho superior a métodos numéricos tradicionais em EDOs [15]. Tais redes têm potencial de substituir emuladores clássicos, como a Expansão em Caos Polinomial [55], em análises de quantificação de incerteza.

Ainda nesse panorama, surgem modelos tridimensionais que incorporam aspectos hidromecânicos da inflamação. Um exemplo é a formulação de EDPs que descrevem interações entre bactérias, neutrófilos e o campo de pressão intersticial em tecidos, associando a formação de edema ao aumento da permeabilidade vascular

e ao acúmulo de fluidos [14]. Finalmente, esforços de acoplamento multissistêmico, como o modelo de Passos *et al.* [31], que integrou sistemas imune e cardiovascular para investigar os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 e mostrou como tempestades de citocinas impactam diretamente a função cardíaca, ilustram o potencial dessas abordagens em capturar a complexidade de interações intersistêmicas. Para o caso da brucelose, a analogia recai sobre a persistência crônica e a modulação imune: a modelagem aqui proposta representa o primeiro passo necessário para compreender os mecanismos iniciais de evasão e persistência bacteriana, constituindo uma base sólida para acoplamentos mais amplos.

A estrutura deste trabalho está organizada da seguinte forma: o Capítulo 2 apresenta a base teórica utilizada, abordando as leis de Fenômenos de Transporte que fundamentam o modelo, bem como uma revisão detalhada do Sistema Imune Inato e da dinâmica da infecção pela *Brucella spp.*. O Capítulo 3 trata do equacionamento matemático, descrevendo os processos biológicos representados em cada termo e as simplificações adotadas. Em seguida, são apresentados o método numérico empregado para a resolução do modelo, os dados experimentais extraídos da literatura utilizados para o ajuste, o algoritmo de geração das malhas, além dos procedimentos metodológicos referentes à Análise de Sensibilidade, ao Ajuste de Parâmetros e à implementação computacional necessária para assegurar a reprodutibilidade dos resultados.

Na sequência, o Capítulo 4 expõe os cenários simulados, os resultados obtidos e as respectivas discussões, destacando a relevância dos achados e suas implicações para a compreensão da brucelose. Por fim, o Capítulo 5 sintetiza as principais conclusões do estudo, discute suas limitações e aponta possíveis direções para pesquisas futuras.

2 Fundamentação Teórica

Neste capítulo são apresentadas definições, conceitos e formulações teóricas necessárias para a compreensão do modelo matemático desenvolvido no capítulo seguinte. A primeira parte aborda os fundamentos matemáticos e físicos, iniciando com uma revisão de Equações Diferenciais Parciais (EDPs), seguida pela definição das Leis de Fick e do processo de difusão, culminando na formulação da Equação do Transporte. A segunda parte apresenta conceitos biológicos relevantes: uma visão geral do Sistema Imune Inato, destacando seus principais mecanismos de defesa, e uma revisão sobre a bactéria estudada neste trabalho, *Brucella spp.*, enfatizando seu processo de infecção, potencial zoonótico e a resposta imune desencadeada.

2.1 Equações Diferenciais Parciais

A descrição matemática de fenômenos naturais frequentemente envolve relações complexas, que não podem ser expressas de forma simples ou com as ferramentas disponíveis no momento da observação. Isaac Newton¹, por exemplo, desenvolveu o que chamou de “método das fluxões” (hoje conhecido como Cálculo Diferencial e Integral) para formular matematicamente suas observações, que mais tarde se consolidariam como as Leis do Movimento e da Gravitação Universal [30]. Com a evolução do cálculo, tornou-se possível expressar a física de problemas observáveis de maneira mais rigorosa, e as Equações Diferenciais passaram a ser amplamente utilizadas para descrever relações entre grandezas físicas e responder questões de difícil solução direta. Um exemplo clássico decorre da Segunda Lei de Newton, que relaciona força, massa e aceleração. Como a aceleração é a derivada da velocidade no tempo (ou, equivalentemente, a segunda derivada da posição), essa relação pode ser expressa por uma equação diferencial. Problemas desse tipo eram recorrentes nos estudos de Newton e de outros cientistas da época, que necessitavam de ferramentas para tratar grandezas que variam continuamente.

Com o tempo, percebeu-se que nem todos os problemas poderiam ser descritos por funções de variável única. Assim, surgiram dois grandes grupos:

¹ Considerado um dos fundadores do Cálculo Diferencial e Integral e da Mecânica Clássica. Viveu entre 1643 e 1727.

as Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs), que envolvem derivadas de funções de uma variável independente, e as Equações Diferenciais Parciais (EDPs), que envolvem funções dependentes de múltiplas variáveis independentes. Como este trabalho emprega EDPs em sua formulação, a seguir são apresentados conceitos básicos dessa ferramenta matemática.

2.1.1 Definições formais

Uma Equação Diferencial Parcial pode ser definida como uma identidade que relaciona variáveis independentes, dependentes e suas derivadas parciais [49]. Recebe esse nome por envolver funções que dependem de mais de uma variável independente. Formalmente, uma EDP linear pode ser representada, na notação de Leibniz², da seguinte forma:

$$A \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + B \frac{\partial^2 u}{\partial x \partial y} + C \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + D \frac{\partial u}{\partial x} + E \frac{\partial u}{\partial y} + Fu = G,$$

em que A , B , C , D , E , F e G são constantes, x e y são variáveis independentes e u é a variável dependente. Essa forma genérica auxilia na classificação das EDPs, que pode ser feita em quatro categorias principais:

- **Parabólicas**, quando $B^2 - 4AC = 0$, associadas a processos difusivos;
- **Hiperbólicas**, quando $B^2 - 4AC > 0$, associadas à propagação de ondas;
- **Elípticas**, quando $B^2 - 4AC < 0$, associadas a problemas estacionários; e
- **Mistas**, que podem envolver características tanto de ondas quanto de difusão.

Embora EDPs mistas frequentemente sejam não lineares, é importante destacá-las, dado seu papel na modelagem de fenômenos físicos complexos.

Além de seu uso teórico, EDPs são amplamente aplicadas como ferramentas de modelagem em Física, Química, Biologia e Engenharias. Como raramente admitem soluções analíticas, recorrem-se a operadores vetoriais para simplificar

² Embora seja a mais utilizada, não é a única notação existente; há também a notação de Newton.

notações e generalizar o número de dimensões. Dois operadores são de uso recorrente neste trabalho:

$$\nabla u = \text{grad}(u) = \frac{\partial u}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial u}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial u}{\partial z} \hat{k}, \quad (2.1)$$

e

$$\nabla \cdot \mathbf{U} = \text{div}(\mathbf{U}) = \frac{\partial U_x}{\partial x} + \frac{\partial U_y}{\partial y} + \frac{\partial U_z}{\partial z}, \quad (2.2)$$

em que u é uma função escalar, \mathbf{U} é um campo vetorial e \hat{i} , \hat{j} , \hat{k} são os vetores unitários cartesianos. O operador gradiente (Eq. (2.1)) transforma uma função escalar em um vetor, indicando a direção e intensidade do crescimento da grandeza. Já o operador divergente (Eq. (2.2)) transforma um vetor em uma função escalar, quantificando a intensidade de fontes ou sumidouros, ou seja, a dispersão da grandeza. A combinação desses operadores define o *Laplaciano*, dado por

$$\nabla^2 u = \Delta u = \nabla \cdot (\nabla u) = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2}.$$

Embora o Laplaciano seja relevante em muitas aplicações, neste trabalho ele será utilizado de forma simplificada devido ao método numérico empregado.

2.1.2 Condições de Contorno e Inicial

A resolução de EDPs gera, em geral, uma família de soluções [49]. Para selecionar uma solução única e fisicamente significativa, é necessário impor restrições derivadas do contexto físico, conhecidas como condições de contorno e condições iniciais.

Seja a EDP definida em um domínio Ω : todas as fronteiras (contornos) desse domínio devem estar associadas a uma condição de contorno, que pode assumir três formas principais [49]:

- **Dirichlet**: especifica o valor da função no contorno;
- **Neumann**: especifica o valor da derivada da função no contorno; e

- **Robin:** combina linearmente o valor da função e de sua derivada no contorno.

Uma condição de Neumann com valor nulo é denominada *condição de fluxo nulo* e tem ampla aplicação em modelos biológicos, como o proposto neste trabalho. Já a condição inicial define o valor da função em um tempo t_0 , ou seja, no estado inicial do sistema.

2.2 Leis de Fick e Difusão

De forma análoga ao que Newton fez ao formalizar as observações de Johannes Kepler, estabelecendo uma teoria matemática para descrever fenômenos físicos, o fisiologista alemão Adolf Eugen Fick formulou, em 1855, as leis que levam seu nome. A partir de ideias pré-existentes e de seus próprios experimentos, Fick introduziu um rigor matemático para descrever processos de difusão [16, 17].

No século XIX, o entendimento dos fenômenos de transporte despertava crescente interesse em Física, Química e Biologia. A noção de que partículas se movem aleatoriamente e tendem a ocupar uniformemente o espaço já era conhecida, mas faltava uma descrição quantitativa. Enquanto Joseph Fourier formulava as Leis de Condução de Calor [7], Fick identificou uma analogia entre a propagação do calor e a difusão de substâncias em solução. Sua contribuição, fortemente inspirada em Fourier, revolucionou as Ciências Naturais e as Engenharias, abrindo caminho para aplicações práticas e teóricas em diversas áreas, inclusive na Fisiologia, ao estudar a difusão de gases pelas membranas pulmonares e o transporte de nutrientes no organismo.

De modo geral, as Leis de Fick descrevem a difusão: o movimento espontâneo de partículas de regiões de maior concentração para regiões de menor concentração, até que seja atingida a homogeneidade do meio [16, 17]. Uma analogia cotidiana é o espalhamento de uma gota de leite em um copo de café.

Como a difusão constitui um processo fundamental para os modelos discutidos neste trabalho, a seguir apresentam-se as Leis de Fick e suas formulações matemáticas, que servirão de base para a derivação da Equação Geral do Transporte.

2.2.1 Primeira Lei de Fick

A Primeira Lei de Fick estabelece a relação entre o gradiente de concentração de uma substância e seu fluxo difusivo. Define que o soluto se desloca da região de maior para a de menor concentração, seguindo o gradiente. Matematicamente, pode ser escrita como

$$J = -\Gamma \nabla \phi, \quad (2.3)$$

em que

- J representa o fluxo difusivo, isto é, a quantidade de soluto que atravessa uma unidade de área por unidade de tempo;
- Γ é o coeficiente de difusão; e
- ϕ representa a concentração do soluto.

2.2.2 Segunda Lei de Fick

A Segunda Lei de Fick descreve a variação da concentração em função do tempo. Inspirada na formulação de Fourier para a condução do calor, assume uma seção transversal constante e é expressa como

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \Gamma \nabla^2 \phi, \quad (2.4)$$

em que

- t denota o tempo; e
- $\frac{\partial}{\partial t}$ indica a derivada parcial em relação ao tempo, ou seja, a taxa transiente de variação.

Tanto a Eq. (2.3) quanto a Eq. (2.4) incluem o coeficiente de difusão, que pode ser uma constante, uma função do espaço (ou, mais raramente, do tempo) ou depender de outras grandezas, como temperatura e pressão. A literatura oferece

valores consolidados de coeficientes de difusão para diferentes meios, determinados experimentalmente [7, 52].

2.3 Equação do Transporte

Ao contrário das Leis de Fick ou das Leis de Newton, a Equação Geral do Transporte não é atribuída a um único cientista. Trata-se de uma formulação consolidada e generalizada de princípios de conservação, desenvolvidos e aplicados a diferentes fenômenos ao longo dos séculos. Sua expressão matemática descreve essencialmente o princípio da conservação de uma propriedade (massa, quantidade de movimento, energia, entre outras) em um sistema. A percepção de que as diversas leis de conservação poderiam ser expressas de forma unificada ocorreu entre os séculos XIX e XX, acompanhando o desenvolvimento da mecânica dos fluidos, da termodinâmica e da física estatística. Entre as leis que podem ser descritas pela Equação Geral do Transporte encontram-se: a conservação de energia (Primeira Lei da Termodinâmica [11], Lei de Fourier da Condução de Calor e Equação do Calor [7]), a conservação de quantidade de movimento (Leis de Newton [30], Equações de Navier–Stokes [46]) e a conservação de massa (Lei de Lavoisier [26]).

O uso da Equação Geral do Transporte é amplo, abrangendo Mecânica dos Fluidos, Engenharia Térmica, Engenharia Química, Biomedicina, Meteorologia, Oceanografia e diversas outras áreas. Sua versatilidade decorre do fato de poder descrever o transporte de qualquer propriedade escalar. Como essa equação servirá de base para a modelagem de uma das dinâmicas abordadas neste trabalho, torna-se necessário apresentar sua dedução, ressaltando os princípios que a fundamentam.

2.3.1 Problema fundamental e definições

Antes da formulação da Equação Geral do Transporte, algumas definições devem ser estabelecidas. Considera-se um Volume de Controle (VC), definido arbitrariamente e com dimensões tão pequenas quanto possível. A Figura 2 ilustra, em duas dimensões, um VC com dimensões dx e dy .

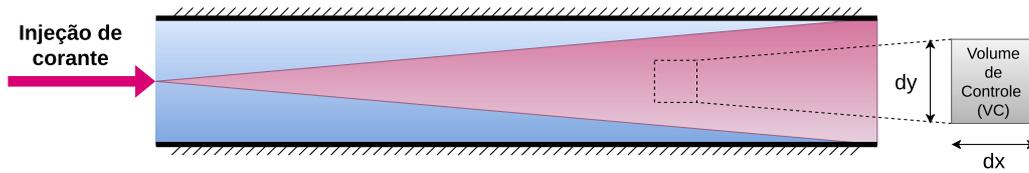


Figura 2 – Ilustração da convecção e difusão de um corante em um fluido.

A Figura 2 também exemplifica a injeção de um corante em um fluido, problema clássico para ilustrar os processos de convecção e difusão que compõem a Equação Geral do Transporte. Embora a formulação esteja associada inicialmente à mecânica dos fluidos, seus conceitos aplicam-se a qualquer contexto em que se utilizem princípios de conservação.

2.3.1.1 Equação da Continuidade

A Equação da Continuidade estabelece que a taxa de variação de uma grandeza escalar em um VC é dada pelo balanço entre os fluxos de entrada e saída, acrescido dos termos de geração ou consumo no interior do volume [7]. Em termos matemáticos, tem-se:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \nabla \cdot J + S, \quad (2.5)$$

em que:

- ϕ é a grandeza escalar considerada;
- $\frac{\partial \phi}{\partial t}$ representa a variação transiente de ϕ ;
- J é o fluxo associado à grandeza; e
- S representa a taxa de geração ou consumo de ϕ .

A Eq. (2.5) é conhecida como Equação da Continuidade.

2.3.1.2 Fluxo escalar

O termo fluxo descreve o movimento de uma entidade (substância química, célula, partícula, etc.) em um meio. Neste trabalho, adota-se a noção de *fluxo escalar*, composto por duas contribuições: um movimento dirigido (convecção) e um movimento aleatório de regiões de maior para menor concentração (difusão). Assim, genericamente:

$$\mathbf{J} = J_{convecção} + J_{difusão}, \quad (2.6)$$

em que os dois componentes são definidos como

$$J_{convecção} = \mathbf{v}\phi, \quad (2.7)$$

e

$$J_{difusão} = -\Gamma\nabla\phi, \quad (2.8)$$

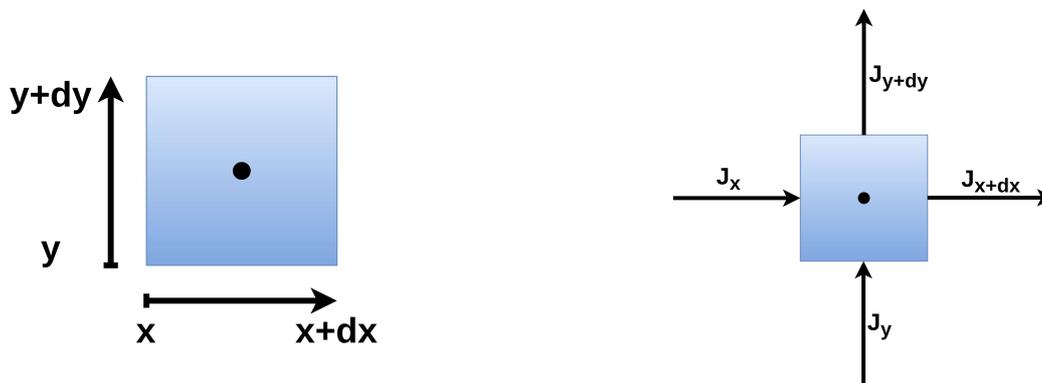
sendo \mathbf{v} o vetor velocidade (componente convectiva) e Γ o coeficiente de difusão (componente difusiva).

2.3.2 Derivação da Equação Geral do Transporte

Para derivar a Equação Geral do Transporte, considera-se um *VC* estático com a convenção mostrada na Figura 3, que apresenta a nomenclatura das fronteiras e fluxos.

A dedução segue o princípio da conservação, mostrando separadamente os termos convectivo, difusivo e de geração/consumo. Assim, obtém-se a formulação geral:

$$\underbrace{\frac{\partial\phi}{\partial t}}_{\text{termo transiente}} = \underbrace{\nabla \cdot \vec{v}\phi}_{\text{termo convectivo}} - \underbrace{\nabla \cdot \Gamma\nabla\phi}_{\text{termo difusivo}} + \underbrace{S}_{\text{termo fonte-sumidouro}}. \quad (2.9)$$



(a) Nomenclatura das fronteiras do volume.

(b) Nomenclatura dos fluxos.

Figura 3 – Convenções utilizadas na derivação da Equação Geral do Transporte.

2.3.3 Forma Diferencial e Integral

Um aspecto central para a aplicação numérica da Eq. (2.9) é a possibilidade de expressá-la em suas formas diferencial e integral. A forma diferencial pode ser escrita como:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \nabla \cdot (\Gamma \nabla \phi) - \nabla \cdot (\mathbf{v} \phi) + S_\phi. \quad (2.10)$$

Nesta formulação, o termo difusivo representa a tendência de uniformização da grandeza ϕ no meio, enquanto o termo convectivo descreve o transporte líquido no VC [52]. Essa convenção de sinais será essencial para a compreensão da equação de quimiotaxia de Patlak–Keller–Segel [6, 32], utilizada posteriormente neste trabalho.

Integrando a Eq. (2.10) em um volume de controle (VC), obtém-se:

$$\int_{VC} \frac{\partial \phi}{\partial t} dV = \int_{VC} \nabla \cdot (\Gamma \nabla \phi) dV - \int_{VC} \nabla \cdot (\mathbf{v} \phi) dV + \int_{VC} S_\phi dV. \quad (2.11)$$

Pelo Teorema de Gauss (ou Teorema da Divergência), que relaciona o fluxo de um campo vetorial em uma superfície fechada com a divergência desse campo no volume delimitado [5], tem-se:

$$\int_{VC} \nabla \cdot \mathbf{u} dV = \int_A \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} dA,$$

em que \mathbf{n} é o vetor normal unitário à superfície A . Aplicando esse teorema à Eq. (2.11), obtém-se:

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(\int_{VC} \phi dV \right) = \int_A (\Gamma \nabla \phi) \cdot \mathbf{n} dA - \int_A (\mathbf{v} \phi) \cdot \mathbf{n} dA + \int_{VC} S_\phi dV.$$

Como a Eq. (2.10) descreve um processo transiente, é necessário integrar também no tempo, obtendo:

$$\int_{\Delta t} \frac{\partial}{\partial t} \left(\int_{VC} \phi dV \right) dt = \int_{\Delta t} \int_A (\Gamma \nabla \phi) \cdot \mathbf{n} dA - \int_{\Delta t} \int_A (\mathbf{v} \phi) \cdot \mathbf{n} dA + \int_{\Delta t} \int_{VC} S_\phi dV. \quad (2.12)$$

Assim, a Eq. (2.10) é denominada *Forma Diferencial*, enquanto a Eq. (2.12) é chamada de *Forma Integral* da Equação Geral do Transporte [52].

2.4 Introdução aos mecanismos de defesa

O conceito de “imunidade” deriva do latim *immunitas*, originalmente empregado para indicar privilégios de isenção concedidos a determinados grupos sociais na Roma antiga [3]. Com o desenvolvimento da biomedicina, o termo passou a caracterizar a capacidade do organismo em resistir a agentes infecciosos, por meio de mecanismos mediados por células e moléculas especializadas do sistema de defesa.

De forma geral, a “resposta imune” pode ser entendida como o conjunto de processos desencadeados frente à presença de microrganismos ou de estruturas moleculares anômalas, independentemente de os desfechos assumirem caráter protetor ou patológico. A imunologia, enquanto disciplina científica, dedica-se à análise desses fenômenos, investigando tanto os fatores que os desencadeiam quanto os mecanismos celulares e moleculares que os sustentam. Esse campo, além de propor modelos conceituais, busca reproduzir experimentalmente as respostas

observadas, permitindo maior compreensão de sua dinâmica e aplicabilidade em contextos clínicos e experimentais [3].

Para fins de sistematização, é usual distinguir entre duas modalidades principais de defesa: os mecanismos inatos, de caráter inespecífico e imediatamente disponíveis, e os mecanismos adaptativos, dotados de especificidade e memória imunológica [3]. Embora essa compartimentalização seja útil em termos pedagógicos (e frequentemente aplicada em modelagens computacionais que exploram a interação com diferentes patógenos), a realidade biológica evidencia uma atuação integrada. Estudos experimentais demonstram que tais processos ocorrem de maneira interdependente, ainda que em escalas temporais distintas: poucas horas para os mecanismos inatos e alguns dias para a ativação plena da resposta adaptativa.

A defesa inata corresponde à primeira barreira contra a infecção, englobando tanto estruturas físicas, como epitélios e mucosas, quanto fatores solúveis, como peptídeos antimicrobianos, e um conjunto de células efetoras, entre elas fagócitos (macrófagos e neutrófilos), células dendríticas, linfócitos inatos, mastócitos e *natural killers* [3]. Essa linha de proteção inicial, apesar de inespecífica, é capaz de controlar de forma eficiente muitos episódios infecciosos em seus estágios iniciais. Em contrapartida, a defesa adaptativa é ativada de forma mais tardia e distingue-se pela elevada precisão na detecção de antígenos, além da capacidade de gerar memória imunológica [3]. Por meio de linfócitos T e B, bem como da produção de anticorpos, essa resposta confere não apenas a eliminação do patógeno primário, mas também proteção de longa duração contra reinfecções [3].

De maneira integrada, o sistema de defesa do hospedeiro é capaz de reconhecer e neutralizar estruturas não próprias, ao mesmo tempo em que preserva a tolerância a componentes do próprio organismo. Essa discriminação entre o próprio e o estranho constitui um princípio fundamental para a manutenção da homeostase imunológica, equilibrando eficácia protetora e prevenção de reações autoimunes.

2.4.1 Visão geral do sistema imune inato

Por apresentar um caráter genérico, as respostas do sistema imune inato são invariáveis, de modo que exposições subsequentes ao mesmo patógeno resultam em reações essencialmente idênticas [3]. Essa característica também implica em

uma limitação: os receptores do sistema inato não são capazes de distinguir variações sutis entre microrganismos pertencentes ao mesmo grupo taxonômico, o que restringe a especificidade de sua atuação [3].

Os principais componentes desse sistema incluem as barreiras epiteliais, que atuam como obstáculos físicos à entrada de microrganismos; células sentinelas residentes nos tecidos, responsáveis pela detecção inicial de invasores; leucócitos circulantes, ou glóbulos brancos, que migram rapidamente para os sítios de infecção; e proteínas plasmáticas que participam diretamente do combate a patógenos microbianos. Em conjunto, esses elementos desempenham papel central na indução da inflamação e na defesa contra vírus [3].

O processo inflamatório caracteriza-se pela migração de leucócitos e proteínas plasmáticas para o local da infecção, promovendo o acúmulo de mediadores e células efetoras no tecido afetado. Além de atuar contra microrganismos invasores, a inflamação também é desencadeada em resposta a células danificadas, contribuindo para a contenção do dano tecidual e para o início da reparação [3].

As células do sistema imune inato exercem funções essenciais tanto como barreira inicial à infecção quanto como agentes ativos na eliminação de patógenos. Através do reconhecimento de padrões moleculares conservados em microrganismos (PAMPs - Padrões Moleculares Associados aos Microorganismos) e pelos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), essas células são capazes de ativar vias de sinalização que culminam na produção de citocinas pró-inflamatórias e de proteínas antivirais [3]. Esses mediadores desempenham papel fundamental na contenção inicial da infecção e na coordenação de respostas subsequentes, estabelecendo a base para a integração com os mecanismos do sistema imune adaptativo.

Entre os principais efetores da imunidade inata destacam-se os monócitos, que circulam no sangue periférico e, ao migrarem para os tecidos, diferenciam-se em macrófagos [3]. Esses últimos apresentam elevada plasticidade funcional, podendo assumir perfis distintos conforme o microambiente inflamatório. Os macrófagos exercem papel central no controle inicial da infecção, atuando tanto na fagocitose de microrganismos quanto na orquestração da resposta inflamatória por meio da secreção de mediadores solúveis [3].

A ativação dessas células é acompanhada pela produção de citocinas pró-

inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o interferon gama (IFN- γ). O TNF- α induz a ativação endotelial, aumentando a expressão de moléculas de adesão e promovendo o recrutamento de leucócitos adicionais para o foco infeccioso. Além disso, participa na indução da febre e no aumento da permeabilidade vascular. Já o IFN- γ , produzido sobretudo por células *natural killer* e linfócitos T auxiliares do tipo 1, potencializa a atividade microbicida dos macrófagos, promovendo o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e de óxido nítrico, fundamentais para a eliminação intracelular de patógenos. Assim, a interação entre monócitos/macrófagos e citocinas pró-inflamatórias constitui um eixo essencial para o êxito da resposta imune inata [3].

2.4.2 Visão geral do processo de resposta imune inata

O desencadeamento da resposta imune inata inicia-se com a entrada do patógeno no tecido, geralmente por ruptura de barreiras epiteliais. Células sentinelas, como macrófagos residentes e células dendríticas, reconhecem padrões moleculares associados a patógenos por meio de receptores de reconhecimento de padrões. Esse contato promove a ativação celular imediata e o início da produção de mediadores inflamatórios.

Em seguida, moléculas como TNF- α , IL-1 e quimiocinas induzem alterações endoteliais que facilitam a migração de neutrófilos e monócitos circulantes para o local da infecção. Os neutrófilos, primeiros leucócitos recrutados, exercem atividade fagocítica intensa e liberam produtos microbicidas que contribuem para a eliminação rápida dos invasores. Posteriormente, os monócitos infiltrados diferenciam-se em macrófagos, reforçando a fagocitose e sustentando a resposta inflamatória [3].

Simultaneamente, células *natural killer* reconhecem células infectadas e secretam IFN- γ , intensificando a ativação de macrófagos e promovendo maior eficiência na destruição intracelular dos microrganismos. A resposta inata culmina na contenção inicial do patógeno, associada à produção de mediadores antivirais, como o interferon tipo I, e no estabelecimento de um ambiente inflamatório que favorece a ativação subsequente da imunidade adaptativa [3].

2.4.3 Limitações do sistema imune inato

Apesar de sua rapidez e eficácia inicial, a imunidade inata apresenta limitações intrínsecas. Por basear-se no reconhecimento de padrões moleculares conservados, não distingue com precisão microrganismos intimamente relacionados, nem gera memória imunológica duradoura. Assim, exposições subsequentes ao mesmo patógeno resultam em respostas essencialmente idênticas, sem ganho de eficiência. Além disso, embora os mecanismos efetores possam eliminar grande parte das infecções iniciais, muitos patógenos desenvolveram estratégias para evadir ou resistir às ações da imunidade inata, tornando indispensável a participação da resposta adaptativa para a resolução completa e duradoura da infecção [3].

2.5 *Brucella spp.*

O gênero *Brucella* compreende cocobacilos Gram-negativos intracelulares facultativos, responsáveis pela brucelose, uma zoonose de importância global que afeta tanto a saúde animal quanto a humana [43]. As diferentes espécies apresentam preferência por hospedeiros naturais específicos, como bovinos, caprinos, ovinos e suínos, mas algumas também possuem reconhecido potencial zoonótico, representando risco de transmissão ao homem por contato direto com animais infectados ou pelo consumo de produtos de origem animal contaminados.

Nos hospedeiros naturais, a infecção tende a assumir caráter crônico, sustentando o ciclo epidemiológico sem provocar mortalidade imediata, mas ocasionando perdas reprodutivas significativas, como abortos e infertilidade em bovinos e pequenos ruminantes. Essa adaptação ilustra a capacidade da *Brucella* em equilibrar persistência e resposta imune, garantindo sua manutenção em populações animais [23].

Um dos principais determinantes do sucesso da infecção é a evasão do sistema imunológico. Após fagocitose por macrófagos ou células dendríticas, a bactéria sobrevive em um compartimento intracelular denominado vacúolo contendo *Brucella* (BCV), que bloqueia a fusão fagolisossômica e protege o microrganismo da degradação [43]. Além disso, a *Brucella* reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, modula a apoptose de células hospedeiras infectadas e altera a

expressão de genes relacionados a vias de defesa [43]. Em conjunto, essas estratégias favorecem a sobrevivência intracelular, atenuam a resposta inflamatória inicial e permitem o estabelecimento de uma infecção persistente.

A resposta imune envolve a integração entre mecanismos inatos e adaptativos. Inicialmente, receptores de reconhecimento de padrão detectam componentes bacterianos e ativam células fagocíticas, mas a modulação exercida pelo patógeno reduz a eficácia dessa etapa. A resposta adaptativa, particularmente mediada por linfócitos T CD4⁺ do subtipo Th1, é decisiva: essas células secretam IFN- γ , que potencializa a atividade microbicida dos macrófagos e intensifica a apresentação antigênica via MHC. Linfócitos T CD8⁺ também contribuem, eliminando células infectadas e restringindo a disseminação bacteriana. Paralelamente, a resposta humoral participa com a produção de anticorpos específicos, que promovem opsonização e facilitam a fagocitose. Apesar disso, a capacidade da *Brucella* de remodelar o perfil de citocinas e persistir em nichos intracelulares impede sua completa eliminação, favorecendo infecções crônicas associadas a manifestações clínicas variadas no homem, como febre recorrente, artrite e complicações neurológicas ou cardiovasculares [54, 56].

No homem, a brucelose manifesta-se predominantemente como uma doença febril que inicialmente parece benigna, caracterizada pela febre ondulante, que pode persistir por semanas ou meses [23]. Os sintomas iniciais incluem febre intermitente, suores noturnos, fadiga, anorexia e perda de peso. Em casos crônicos, podem ocorrer manifestações localizadas, como osteoartrite, espondilite, orquite e hepatomegalia. Complicações graves, embora menos frequentes, incluem endocardite, principal causa de mortalidade associada à doença, e manifestações neurológicas, como meningite e meningoencefalite. A natureza inespecífica dos sintomas clínicos frequentemente dificulta o diagnóstico diferencial, resultando em atrasos terapêuticos que favorecem a cronificação da infecção. A transmissão ocorre principalmente pela ingestão de laticínios não pasteurizados, pela inalação de aerossóis contaminados (em laboratórios ou abatedouros) ou pelo contato direto com fluidos de animais infectados, explicando sua prevalência em regiões rurais e em ocupações de risco [23].

Modelos murinos são amplamente utilizados para investigar esses mecanis-

mos, permitindo análise detalhada da dinâmica celular e molecular da infecção. Experimentos em roedores, como ratos e camundongos, possibilitam estudar o recrutamento e a maturação de células apresentadoras de antígenos, a produção de citocinas e a eficácia de vacinas experimentais. Contudo, esses modelos apresentam limitações: ratos e camundongos não são hospedeiros naturais da *Brucella* e não reproduzem integralmente o quadro clínico observado em bovinos ou pequenos ruminantes. Ainda assim, constituem ferramentas fundamentais para o avanço do conhecimento sobre a patogênese da brucelose e para o desenvolvimento de estratégias profiláticas e terapêuticas [8].

3 Métodos

O presente capítulo descreve o método adotado nesta dissertação, desde as escolhas de discretização até as estratégias computacionais usadas para resolver o sistema de equações diferenciais parciais. Detalha-se também o desenvolvimento do modelo matemático proposto neste trabalho, sua formulação e a fundamentação teórica subjacente. Serão apresentados, de forma integrada, os métodos de discretização espacial e temporal e os aspectos práticos da implementação que asseguram a reprodutibilidade dos resultados.

3.1 Modelo Matemático

Após as bases teóricas expostas no Capítulo 2, apresentamos aqui uma formulação baseada nos princípios dos fenômenos de transporte para descrever a resposta imune inata espacial frente à infecção bacteriana em estudo. A proposta corresponde a um sistema de seis equações diferenciais parciais que acopla, as dinâmicas do patógeno, das citocinas (pró-inflamatórias e reguladoras), dos macrófagos nas formas *naïve* e ativada, e do tecido saudável. Uma versão preliminar e simplificada deste modelo, considerando apenas uma citocina que atua simultaneamente como mediadora pró-inflamatória e fator de recrutamento celular, foi publicada anteriormente [13].

A seguir são expostas as equações governantes do modelo. A apresentação está organizada em seis subseções, cada uma dedicada à população correspondente; em cada subseção a equação é detalhada termo a termo e são explicitadas as simplificações adotadas para a construção do modelo.

Em todas as equações do modelo empregaram-se condições de contorno de Neumann homogêneas, impondo fluxo nulo nas fronteiras do domínio, escolha alinhada a formulações consolidadas na literatura [33, 37] e que representa de modo simples a barreira física do tecido, além de garantir conservação de massa no interior do domínio [7, 20].

3.1.1 Dinâmica das Bactérias

A Eq. (3.1) descreve a evolução espaço-temporal da população bacteriana no tecido:

$$\begin{cases} \frac{\partial [B]}{\partial t} &= \nabla \cdot (D_b \nabla [B]) + \tau_b [B] - c_{m_b} [B] [M_A], \text{ em } \Omega \times T, \\ (D_b \nabla [B]) \cdot \mathbf{n} &= 0, \text{ em } \partial\Omega \times T, \\ [B](\cdot, 0) &= [B]_0, \text{ em } \Omega \times T. \end{cases} \quad (3.1)$$

O termo difusivo $\nabla \cdot (D_b \nabla [B])$ modela a dispersão das bactérias no tecido, onde $[B]$ denota sua concentração e D_b é o coeficiente de difusão. O termo $\tau_b [B]$ representa o crescimento populacional, assumido exponencial, o que incorpora reprodução e morte natural em um único parâmetro efetivo. Já $c_{m_b} [B] [M_A]$ expressa a eliminação bacteriana por macrófagos ativos ($[M_A]$), sendo c_{m_b} o coeficiente que quantifica a eficiência desse processo.

3.1.2 Dinâmica das Citocinas

A Eq. (3.2) modela as citocinas pró-inflamatórias, enquanto a Eq. (3.3) descreve as citocinas reguladoras de entrada celular:

$$\begin{cases} \frac{\partial [I]}{\partial t} &= \nabla \cdot (D_c \nabla [I]) + \rho_i [B] [T_H] - \omega_c [I], \text{ em } \Omega \times T, \\ (D_c \nabla [I]) \cdot \mathbf{n} &= 0, \text{ em } \partial\Omega \times T, \\ [I](\cdot, 0) &= [I]_0, \text{ em } \Omega \times T, \end{cases} \quad (3.2)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial [E]}{\partial t} &= \nabla \cdot (D_c \nabla [E]) + \rho_e [B] [M_R] - \omega_c [E], \text{ em } \Omega \times T, \\ (D_c \nabla [E]) \cdot \mathbf{n} &= 0, \text{ em } \partial\Omega \times T, \\ [E](\cdot, 0) &= [E]_0, \text{ em } \Omega \times T. \end{cases} \quad (3.3)$$

Foram adotados os mesmos coeficientes de difusão e degradação natural (D_c, ω_c) para ambas as citocinas. Assim, os termos difusivos $\nabla \cdot (D_c \nabla [I])$ e $\nabla \cdot$

$(D_c \nabla[E])$ descrevem sua dispersão no tecido, enquanto $\omega_c[I]$ e $\omega_c[E]$ correspondem ao decaimento natural.

A principal diferença reside na produção: as citocinas pró-inflamatórias são sintetizadas pela interação entre bactérias e tecido saudável, modelada por $\rho_i[B][T_H]$; já as citocinas reguladoras de entrada resultam da ativação de macrófagos *naïve* em resposta à presença bacteriana, descrita por $\rho_e[B][M_R]$.

3.1.3 Dinâmica dos Macrófagos *Naïve*

A Eq. (3.4) representa a dinâmica espaço-temporal dos macrófagos *naïve* no tecido:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial [M_R]}{\partial t} = \nabla \cdot (D_r \nabla [M_R] - \chi [M_R] \nabla [I]) + c_{r_c} [E] (M_{max} - [M_R]) \\ \quad - c_{r_b} [B] [M_R] - \omega_r [M_R], \text{ em } \Omega \times T, \\ (D_r \nabla [M_R]) \cdot \mathbf{n} = 0, \text{ em } \partial\Omega \times T, \\ [M_R](\cdot, 0) = [M_R]_0, \text{ em } \Omega \times T. \end{array} \right. \quad (3.4)$$

A difusão natural é dada por $\nabla \cdot (D_r \nabla [M_R])$, enquanto $-\nabla \cdot (\chi [M_R] \nabla [I])$ modela a quimiotaxia induzida por gradientes de citocinas pró-inflamatórias, conforme o modelo de Patlak–Keller–Segel [6, 21, 32], sendo χ o coeficiente de sensibilidade quimiotática.

O termo $c_{r_c} [E] (M_{max} - [M_R])$ representa o recrutamento de macrófagos *naïve*, limitado pela capacidade máxima M_{max} , em resposta a citocinas reguladoras de entrada. Embora o modelo não especifique espacialmente os vasos sanguíneos, assume-se que o recrutamento ocorre apenas nas regiões em que estes estão presentes.

3.1.4 Dinâmica dos Macrófagos Ativos

A Eq. (3.5) descreve a evolução dos macrófagos ativos no tecido:

$$\begin{cases} \frac{\partial [M_A]}{\partial t} & = \nabla \cdot (D_m \nabla [M_A]) + c_{r_b} [B] [M_R] - \omega_m [M_A], \text{ em } \Omega \times T, \\ (D_m \nabla [M_A]) \cdot \mathbf{n} & = 0, \text{ em } \partial\Omega \times T, \\ [M_A](\cdot, 0) & = [M_A]_0, \text{ em } \Omega \times T. \end{cases} \quad (3.5)$$

O termo $\nabla \cdot (D_m \nabla [M_A])$ modela a difusão dos macrófagos ativos. Sua ativação é descrita por $c_{r_b} [B] [M_R]$, que representa a diferenciação de macrófagos *naïve* na presença bacteriana. O termo $\omega_m [M_A]$ corresponde à morte natural desta população.

Adotou-se um único parâmetro de morte natural para macrófagos *naïve* e ativos, assumindo, como simplificação, que a ativação não altera esta taxa biológica.

3.1.5 Dinâmica do Tecido

A Eq. (3.6) representa a evolução do tecido saudável sob a ação da infecção bacteriana:

$$\begin{cases} \frac{\partial [T_H]}{\partial t} & = \mu_t \left(\frac{K_{ts} - [T_H]}{K_{ts}} \right) [T_H] - c_{b_Th} [T_H] [B], \text{ em } \Omega \times T, \\ [T](\cdot, 0) & = [T]_0, \text{ em } \Omega \times T. \end{cases} \quad (3.6)$$

O termo $\mu_t \left(\frac{K_{ts} - [T_H]}{K_{ts}} \right) [T_H]$ corresponde ao crescimento logístico do tecido saudável, limitado pela capacidade de suporte K_{ts} . Já $c_{b_Th} [T_H] [B]$ representa o dano tecidual provocado pela infecção, proporcional à disponibilidade de tecido saudável $[T_H]$ e à concentração de bactérias $[B]$.

Assumiu-se que $[T_H] \in (0, 1)$, de modo que esta variável represente a fração de tecido viável, enquanto para as outras populações assumiu-se um domínio nos reais positivos.

3.2 Método Numérico

Modelos matemáticos, como os discutidos no Capítulo 1 e o proposto neste trabalho (Seção 3.1), raramente admitem soluções exatas devido à ausência de ferramentas analíticas adequadas, sobretudo quando a complexidade do sistema aumenta. Nesse cenário, métodos numéricos oferecem uma alternativa prática e confiável, ainda que produzam apenas soluções aproximadas.

Entre os esquemas disponíveis para a discretização espacial de equações diferenciais parciais, três abordagens destacam-se pelo amplo uso: o Método dos Elementos Finitos (FEM), o Método das Diferenças Finitas (FDM) e o Método dos Volumes Finitos (FVM). Cada técnica apresenta vantagens específicas, dependendo do tipo de equação e da geometria do domínio. O FEM é indicado para geometrias complexas e malhas não estruturadas; o FDM é eficiente em domínios retangulares, especialmente em problemas dominados por processos difusivos ou de difusão-reação; já o FVM mostra-se mais robusto em equações com termos advectivos ou convectivos, que frequentemente geram instabilidades numéricas, como nos modelos de quimiotaxia do tipo Patlak-Keller-Segel [21, 32].

Dado que o modelo aqui proposto inclui explicitamente um termo advectivo associado à quimiotaxia descrita por Patlak-Keller-Segel (Eq. (3.4)), optou-se pelo uso do Método dos Volumes Finitos para a discretização espacial, em consonância com aplicações semelhantes reportadas na literatura [41]. Para o avanço temporal, adotou-se um esquema explícito de primeira ordem. Essa escolha equilibra custo computacional e estabilidade: embora métodos implícitos ou de ordem superior possam aumentar a precisão, o ganho não justificaria o acréscimo no tempo de simulação neste caso específico.

Assim, esta seção descreve em detalhe a formulação unidimensional do Método dos Volumes Finitos aplicada às três classes de equações presentes no modelo: difusão-reação, difusão-advectação e reação pura. Ao final, apresenta-se a aplicação prática do método ao modelo desenvolvido, com a discretização das equações segundo os princípios estabelecidos.

3.2.1 Método dos Volumes Finitos

3.2.1.1 Problemas de Difusão

Considera-se inicialmente a forma genérica da equação de difusão em um domínio unidimensional:

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial \psi}{\partial x} \right) + r_\psi, \quad (3.7)$$

em que ψ representa a variável de interesse (por exemplo, uma população), D o coeficiente de difusão e r_ψ o termo da reação, incluindo fontes e sumidouros.

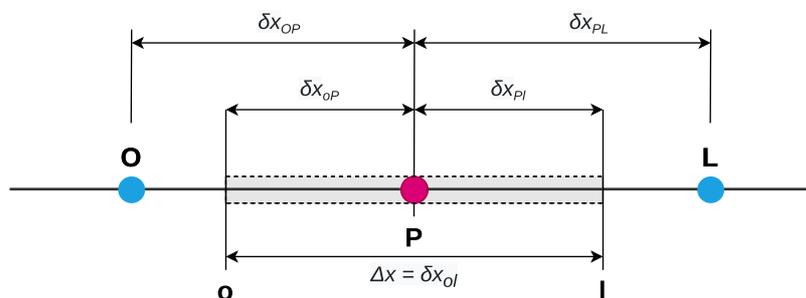


Figura 4 – Volume de Controle P em um domínio unidimensional Ω discretizado pelo Método dos Volumes Finitos. Adaptado de Versteeg e Malalasekera [52].

Integrando a Eq. (3.7) sobre o volume de controle da Figura 4, como foi feito para se obter a Eq. (2.12), obtêm-se

$$\int_{\Delta V} \frac{\partial \psi}{\partial t} dV = \int_{\Delta V} \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial \psi}{\partial x} \right) dV + \int_{\Delta V} r_\psi dV. \quad (3.8)$$

Aplicando o Teorema Fundamental do Cálculo ao termo difusivo e aproximando os demais termos, resulta em:

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} \Delta V = \left(D \frac{\partial \psi}{\partial x} A \right) \Big|_l - \left(D \frac{\partial \psi}{\partial x} A \right) \Big|_o + \bar{r}_\psi \Delta V, \quad (3.9)$$

em que A é a área da seção transversal da face, ΔV o volume de controle e \bar{r}_ψ o valor médio do termo reacional.

As derivadas nas faces leste (l) e oeste (o) podem ser aproximadas por diferenças centradas entre os pontos vizinhos L e O :

$$\left(D \frac{\partial \psi}{\partial x} A\right) \Big|_l \approx D \frac{\psi_L - \psi_P}{\frac{\delta_{ol} + \delta_{ol+1}}{2}} A_l, \quad (3.10)$$

$$\left(D \frac{\partial \psi}{\partial x} A\right) \Big|_o \approx D \frac{\psi_P - \psi_O}{\frac{\delta_{ol} + \delta_{ol-1}}{2}} A_o, \quad (3.11)$$

onde A_l e A_o são as áreas das faces leste e oeste, respectivamente, e D é a constante de difusão.

Adotando discretização uniforme, com pontos igualmente espaçados, tem-se $\Delta x = \delta_{ol} = \delta_{oP} = \delta_{Pl}$, $A_o = A_l = \Delta A$ e $\Delta V = \Delta A \Delta x$. Assim, os fluxos difusivos podem ser escritos como:

$$\phi_L = \psi_L - \psi_P, \quad (3.12)$$

$$\phi_O = \psi_P - \psi_O. \quad (3.13)$$

Substituindo em (3.9), resulta:

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} \Delta A \Delta x = \frac{D}{\Delta x} \cdot (\phi_L - \phi_O) + \bar{r}_\psi \Delta A \Delta x. \quad (3.14)$$

O termo transiente é aproximado por diferenças progressivas no tempo:

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} \approx \frac{\psi_P^{n+1} - \psi_P^n}{\Delta k}, \quad (3.15)$$

em que n denota o instante atual, $n + 1$ o próximo passo temporal e Δk o tamanho do passo.

Substituindo (3.15) em (3.14), obtém-se:

$$\frac{\psi_P^{n+1} - \psi_P^n}{\Delta k} \Delta A \Delta x = \frac{D}{\Delta x} \cdot (\phi_L - \phi_O) + \bar{r}_\psi \Delta A \Delta x. \quad (3.16)$$

Isolando ψ_P^{n+1} , e simplificando os termos ΔA , chega-se à forma explícita da equação de difusão discretizada pelo Método dos Volumes Finitos em 1D:

$$\psi_P^{n+1} = \frac{D}{\Delta x^2} \Delta k \cdot (\phi_L^n - \phi_O^n) + \bar{r}_\psi^n \Delta k + \psi_P^n. \quad (3.17)$$

3.2.1.2 Problemas de Transporte

Inicialmente, considera-se a forma genérica da equação de transporte em um domínio unidimensional:

$$\frac{\partial \eta}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial \eta}{\partial x} + v \eta \right) + r_\eta, \quad (3.18)$$

em que η representa a variável de interesse (população), D o coeficiente de difusão, \mathbf{v} a velocidade associada ao transporte advectivo e r_η o termo reacional, que agrega fontes e sumidouros.

De forma análoga ao tratamento do termo difusivo, aplica-se o Teorema Fundamental do Cálculo ao gradiente e aproximam-se os demais termos, resultando em:

$$\frac{\partial \eta}{\partial t} \Delta V = \left[\left(D \frac{\partial \eta}{\partial x} - \mathbf{v} \eta \right) A \right]_l - \left[\left(D \frac{\partial \eta}{\partial x} - \mathbf{v} \eta \right) A \right]_o + \bar{r}_\eta, \quad (3.19)$$

em que A corresponde à área da seção transversal da face do volume de controle, ΔV ao volume do controle e \bar{r}_η ao valor médio do termo reacional.

Assim como realizado para a equação de difusão, as derivadas nas faces leste (l) e oeste (o) podem ser aproximadas por diferenças centradas entre os pontos nodais vizinhos L e O , conforme as Eqs. (3.10) e (3.11). O termo transiente, por sua vez, é aproximado por uma diferença progressiva no tempo, de acordo com a Eq. (3.15).

Para completar a discretização da Eq. (3.19), é necessário aproximar o termo advectivo $\mathbf{v} \eta$ nas faces leste e oeste. Uma estratégia simples, mas eficaz, consiste no uso do esquema de *Upwind*. Considerando que o fluxo advectivo neste trabalho é significativo, mas não excessivamente elevado (uma característica típica das

quimiotaxias do tipo Patlak-Keller-Segel) optou-se pela utilização do esquema *First-Order Upwind Scheme* (FOU) [52]. Esse esquema garante estabilidade numérica, evitando oscilações na solução, ao mesmo tempo em que mantém baixo custo computacional em comparação com métodos de ordem superior. O FOU é definido pelas expressões:

$$\eta_l = \begin{cases} \eta_P & \text{se } v_l > 0, \\ \eta_L & \text{se } v_l < 0, \end{cases} \quad (3.20)$$

e

$$\eta_o = \begin{cases} \eta_O & \text{se } v_o > 0, \\ \eta_P & \text{se } v_o < 0, \end{cases} \quad (3.21)$$

em que η_l e η_o representam os valores aproximados da variável transportada nas faces leste e oeste, respectivamente.

Por fim, aplicando as mesmas simplificações adotadas na discretização difusiva (malha uniforme, áreas constantes e volume de controle unidimensional), obtém-se a forma explícita da equação de transporte discretizada pelo Método dos Volumes Finitos, adotando a mesma notação de fluxo difusivo utilizada nas Eqs. (3.12) e (3.13):

$$\eta_P^{n+1} = \frac{D}{\Delta x^2} \Delta k (\phi_L^n - \phi_O^n) + \frac{\mathbf{v}^n}{\Delta x} \Delta k (\eta_l^n - \eta_o^n) + \bar{r}_\psi^n. \quad (3.22)$$

3.2.1.3 Problemas reativos

Considera-se agora o caso particular de uma equação puramente reativa, em que não há contribuição de termos difusivos ou advectivos. A forma genérica dessa equação em um domínio unidimensional pode ser escrita como:

$$\frac{\partial \zeta}{\partial t} = r_\zeta, \quad (3.23)$$

em que ζ representa a variável de interesse (por exemplo, a população celular ou a fração de tecido) e r_ζ corresponde ao termo reacional, englobando simultaneamente processos de produção (fontes) e remoção (sumidouros).

Integrando a Eq. (3.23) em um volume de controle ΔV , tem-se:

$$\int_{\Delta V} \frac{\partial \zeta}{\partial t} dV = \int_{\Delta V} r_{\zeta} dV. \quad (3.24)$$

Assumindo que a variação de ζ e do termo de reação é aproximadamente uniforme dentro do volume de controle, pode-se escrever:

$$\frac{\partial \zeta}{\partial t} \Delta V = \bar{r}_{\zeta} \Delta V, \quad (3.25)$$

em que \bar{r}_{ζ} representa o valor médio do termo reacional no volume de controle.

Para discretizar o termo transiente no tempo, adota-se novamente a aproximação por diferença progressiva, como feito na Eq. (3.15). Substituindo em (3.25), obtém-se:

$$\frac{\zeta_P^{n+1} - \zeta_P^n}{\Delta k} \Delta V = \bar{r}_{\zeta}^n \Delta V. \quad (3.26)$$

Simplificando a expressão, chega-se à forma explícita final da equação puramente reativa discretizada pelo Método dos Volumes Finitos em um volume de controle unidimensional:

$$\zeta_P^{n+1} = \zeta_P^n + \bar{r}_{\zeta}^n \Delta k. \quad (3.27)$$

Essa expressão evidencia que, na ausência de transporte difusivo ou advectivo, a evolução temporal da variável em cada ponto do domínio depende unicamente da taxa local de reação, com o passo de tempo Δk modulando a contribuição de fontes e sumidouros ao longo da simulação.

3.3 Aplicação do MVF no Modelo Matemático da Brucelose

Uma vez definido o método numérico, torna-se necessário aplicá-lo às equações governantes do modelo. Esta seção descreve em detalhe a aplicação do Método dos Volumes Finitos (MVF) nas Eqs. (3.1), (3.2), (3.3), (3.4), (3.5) e (3.6).

3.3.1 Discretização das Bactérias

A Eq. (3.1) segue um padrão difusivo-reativo. Assim, aplica-se diretamente a forma discreta da equação de difusão (Eq. (3.17)), resultando em:

$$[B]_P^{n+1} = \frac{D_b}{\Delta x^2} \Delta k \left(\phi_{B_L}^n - \phi_{B_O}^n \right) + \Delta k \left(\tau_b [B]_P^n - c_{mb} [B]_P^n [M_A]_P^n \right). \quad (3.28)$$

3.3.2 Discretização das Citocinas

As Eqs. (3.2) e (3.3), que regem a dinâmica das citocinas, também apresentam natureza difusivo-reativa. Aplicando novamente a Eq. (3.17), obtêm-se:

$$[I]_P^{n+1} = \frac{D_c}{\Delta x^2} \Delta k \left(\phi_{I_L}^n - \phi_{I_O}^n \right) + \Delta k \left(\rho_i [B]_P^n [T_H]_P^n - \omega_c [I]_P^n \right), \quad (3.29)$$

para a citocina pró-inflamatória, e

$$[E]_P^{n+1} = \frac{D_c}{\Delta x^2} \Delta k \left(\phi_{E_L}^n - \phi_{E_O}^n \right) + \Delta k \left(\rho_e [B]_P^n [M_R]_P^n - \omega_c [E]_P^n \right), \quad (3.30)$$

para a citocina reguladora de entrada.

3.3.3 Discretização dos Macrófagos Naïve

A Eq. (3.4) é a única a incluir um termo advectivo, associado ao processo de quimiotaxia do tipo Patlak-Keller-Segel, que direciona os macrófagos *naïve* para regiões com maior concentração de citocinas pró-inflamatórias. Nesse caso, a velocidade de advecção não é constante, pois depende do gradiente de concentração de $[I]$.

A discretização do termo advectivo utiliza o esquema FOU, adaptado para a quimiotaxia:

$$M_{R_i} = \begin{cases} M_{R_P} & \text{se } \frac{\phi_{I_i}}{\Delta x} > 0, \\ M_{R_L} & \text{se } \frac{\phi_{I_i}}{\Delta x} < 0, \end{cases} \quad (3.31)$$

e

$$M_{R_o} = \begin{cases} M_{R_o} & \text{se } \frac{\phi_{I_o}}{\Delta x} > 0, \\ M_{R_p} & \text{se } \frac{\phi_{I_o}}{\Delta x} < 0, \end{cases} \quad (3.32)$$

em que ϕ_{I_l} e ϕ_{I_o} representam os fluxos de citocinas pró-inflamatórias nas faces leste e oeste, responsáveis pela determinação da velocidade de quimiotaxia:

$$v_l = \frac{\phi_{I_l}}{\Delta x}, \quad v_o = \frac{\phi_{I_o}}{\Delta x}. \quad (3.33)$$

Substituindo esses termos em (3.34), obtém-se:

$$[M_R]_P^{n+1} = \frac{D_r}{\Delta x^2} \Delta k (\phi_{R_L} - \phi_{R_O}) - \chi \Delta k \left(\frac{v_l}{\Delta x} M_{R_l}^n + \frac{v_o}{\Delta x} M_{R_o}^n \right). \quad (3.34)$$

3.3.4 Discretização dos Macrófagos Ativos

A Eq. (3.5), que descreve a dinâmica dos macrófagos ativos, é novamente difusivo-reativa. Aplicando a Eq. (3.17), obtém-se:

$$[M_A]_P^{n+1} = \frac{D_m}{\Delta x^2} \Delta k (\phi_{A_L}^n - \phi_{A_O}^n) + \Delta k (c_{r_b} [B]^n [M_R]^n - \omega_m [M_A]^n). \quad (3.35)$$

3.3.5 Discretização do Tecido

A Eq. (3.6), que rege a evolução do tecido saudável, não possui termos difusivos nem advectivos. Sua discretização, portanto, segue a formulação puramente reativa (Eq. (3.27)):

$$[T_H]_P^{n+1} = \Delta k \left(\mu_t \frac{K_{ts} - [T_H]^n}{K_{ts}} [T_H]^n - c_{b_{Th}} [T_H]^n [B]^n \right). \quad (3.36)$$

3.3.6 Condição de Contorno de Neumann de Fluxo Nulo

No presente modelo, o domínio unidimensional possui fronteiras A e B (Figura 5), onde se adota a condição de Neumann homogênea de fluxo nulo, conforme descrito na Seção 3.1.

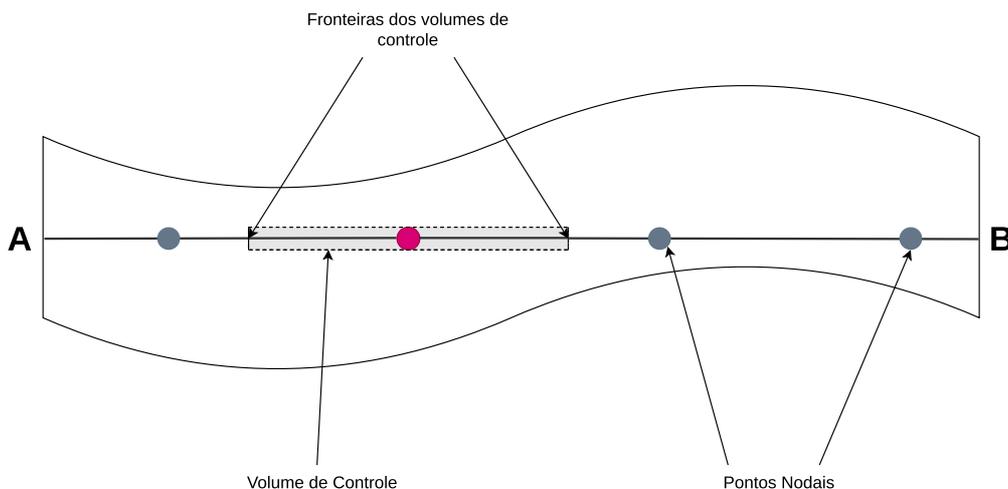


Figura 5 – Esquema do domínio unidimensional Ω discretizado pelo Método dos Volumes Finitos. Adaptado de Versteeg e Malalasekera [52].

No contexto do MVF, essa condição é tratada diretamente nos fluxos: basta verificar se o fluxo ocorre dentro do domínio ou nas fronteiras. Para uma população genérica ψ , a condição é representada por:

$$\phi_L = \begin{cases} 0 & \text{se } P = B, \\ \psi_L - \psi_P & \text{se } P \neq B, \end{cases} \quad (3.37)$$

$$\phi_O = \begin{cases} 0 & \text{se } P = A, \\ \psi_P - \psi_O & \text{se } P \neq A, \end{cases} \quad (3.38)$$

assegurando a implementação da condição de fronteira com fluxo nulo.

3.4 Dados experimentais

Para a calibração do sistema de equações desenvolvido neste trabalho, foram utilizados dados experimentais reportados na literatura sobre a infecção pela subespécie *Brucella abortus* [12]. Como discutido na Seção 2.5, trata-se de um patógeno de reconhecido potencial zoonótico, responsável por impactos relevantes na saúde pública e na economia pecuária.

Os dados experimentais foram obtidos a partir de um estudo em que camundongos da linhagem 129Sv/Ev, tanto selvagens quanto com *knockout* do gene da citocina anti-inflamatória IL-10 (*IL-10 KO*), foram infectados por via intraperitoneal com 10^3 unidades formadoras de colônia da cepa virulenta *B. abortus* 2308 [12]. Após a infecção, os animais foram acompanhados e sacrificados em diferentes pontos temporais (1, 2, 3 e 6 semanas), quando amostras do baço foram coletadas. Nesses tecidos, quantificaram-se as citocinas IFN- γ , TNF- α e IL-17, tanto no soro quanto em sobrenadantes de culturas de esplenócitos estimulados *ex vivo*, utilizando ensaios imunoenzimáticos. O estudo mostrou que a ausência de IL-10 promove uma resposta pró-inflamatória exacerbada, resultando em maior produção dessas citocinas e eliminação mais eficiente da bactéria.

Neste trabalho, as citocinas IFN- γ e TNF- α foram incorporadas diretamente à formulação matemática, representando, respectivamente, o papel de mediadora pró-inflamatória e de recrutadora de células de defesa teciduais [3]. Seus valores experimentais foram extraídos manualmente dos gráficos do estudo [12], empregando a ferramenta *WebPlotDigitizer*¹.

Como as medidas originais estavam expressas em concentrações volumétricas (pg/mL), foi necessária a conversão para as unidades unidimensionais utilizadas no modelo (pg/mm). Para isso, considerou-se: (i) o volume médio do baço de camundongos *IL-10 KO*, reportado em diferentes estudos como aproximadamente $450mm^3$ [10, 19, 24, 25, 28, 38, 44]; (ii) a equivalência $1pg/mL = 10^{-3}pg/mm^3$; e (iii) a densidade da água como $1g/mL$. Aplicando uma regra de três simples aos valores extraídos, obteve-se o fator de conversão 0,05882, que compatibilizou as unidades experimentais com as dimensões do modelo matemático.

Os dados convertidos, já ajustados à escala do modelo, estão apresentados nas Figuras 6 e 7, com os respectivos intervalos de confiança.

3.5 Geração dos tecidos com as devidas propriedades

A representação computacional do baço do camundongo foi realizada por meio de malhas unidimensionais de comprimento unitário, discretizadas em pontos

¹ <https://automeris.io>

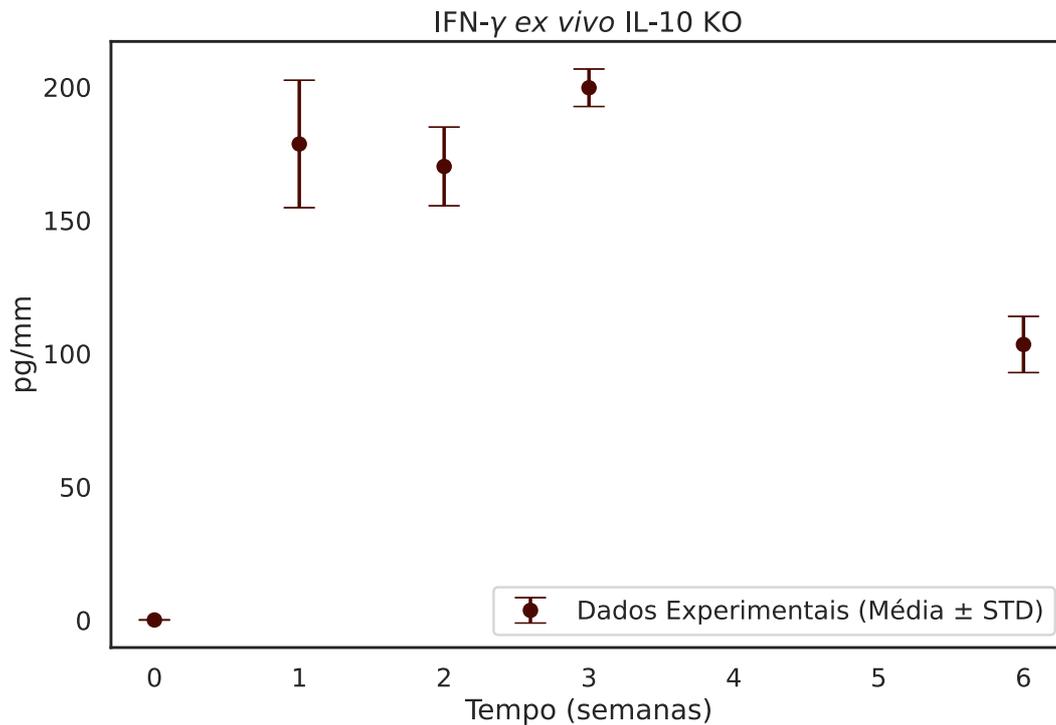


Figura 6 – Resultados do experimento biológico *ex vivo* para a citocina IFN- γ [12].

igualmente espaçados, seguindo o Método dos Volumes Finitos. Esse comprimento foi normalizado para 1, de modo a simplificar a análise numérica sem perda de generalidade. A cada ponto do domínio foi associado um tipo de região do tecido: vasos sanguíneos (bv), vasos linfáticos (lv) ou tecido puro.

A proporção entre esses elementos foi estabelecida de acordo com informações disponíveis na literatura sobre a composição estrutural do baço [10, 19, 24, 25, 28, 38, 44]. Assim, definiu-se que aproximadamente 15% dos pontos da malha corresponderiam a vasos sanguíneos e 2% a vasos linfáticos, enquanto o restante do domínio seria ocupado por tecido puro. Essa proporção foi escolhida de forma a refletir, ainda que de maneira simplificada, a distribuição relativa desses componentes no órgão.

O processo de descrição das propriedades do tecido foi feito de maneira estocástica. Cada ponto da malha é sorteado de acordo com um número aleatório extraído de uma distribuição uniforme no intervalo (0, 1). Caso o valor sorteado

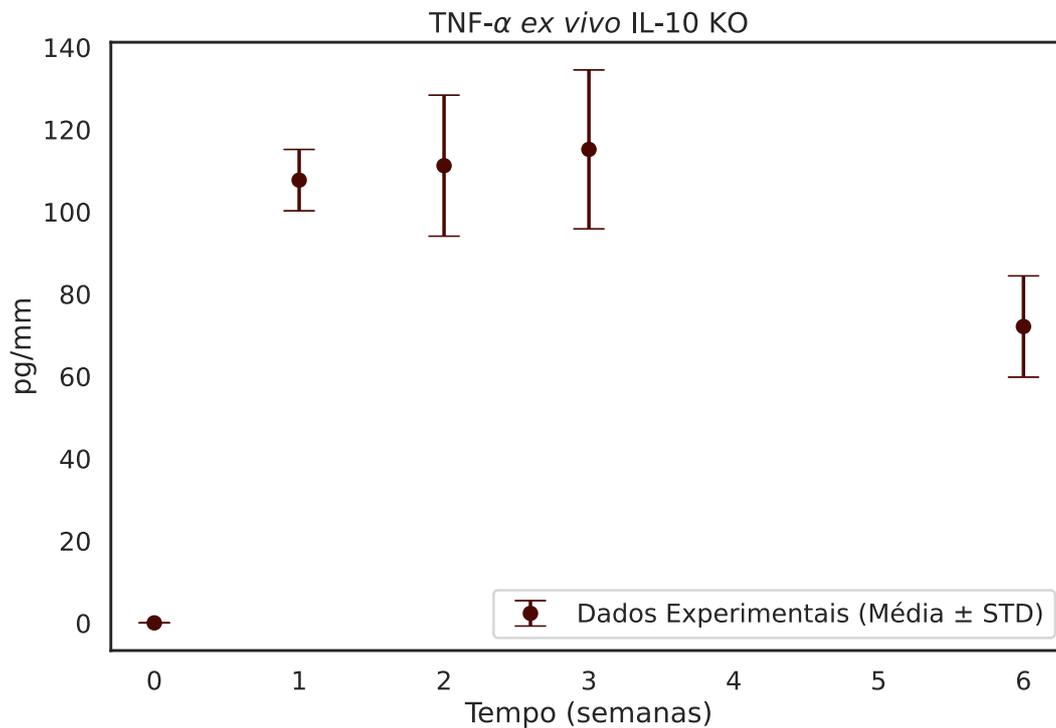


Figura 7 – Resultados do experimento biológico *ex vivo* para a citocina TNF- α [12].

seja menor que o limite definido para a proporção de vasos sanguíneos, o ponto é classificado como tal; se o valor estiver entre esse limite e o correspondente aos vasos linfáticos, o ponto recebe essa classificação; nos demais casos, é atribuído como tecido puro. Esse procedimento é resumido no Algoritmo 1.

Dessa forma, o método proposto permite construir malhas 1D representativas do baço, nas quais as proporções estruturais globais são preservadas, mas a posição relativa dos elementos varia aleatoriamente. Essa abordagem torna possível avaliar tanto o comportamento médio do modelo quanto sua sensibilidade à heterogeneidade espacial, aspecto essencial para análises de robustez e quantificação de incertezas, que será realizada em um experimento posterior.

Algoritmo 1: GERAÇÃO DAS PROPRIEDADES DO TECIDO.

Entrada: $tamanho$, $prop_bv$, $prop_lv$
Saída: Malha Base para o Problema

```

1 início
2   Malha  $\leftarrow$  vetor( $tamanho$ )
3   limite_bv  $\leftarrow$  0 +  $prop\_bv$ 
4   limite_lv  $\leftarrow$  limite_bv +  $prop\_lv$ 
5   para cada ponto  $\in$  Malha faça
6     rnd  $\leftarrow$  prng( $U(0; 1)$ )
7     se rnd < limite_bv então
8       | Malha[ponto]  $\leftarrow$  0
9     fim
10    senão se rnd < limite_lv então
11      | Malha[ponto]  $\leftarrow$  1
12    fim
13    senão
14      | Malha[ponto]  $\leftarrow$  2
15    fim
16  fim
17 fim
18 retorna Malha

```

3.6 Análise de Sensibilidade

A técnica de *Polynomial Chaos Expansion* (PCE) foi empregada como base para a análise de sensibilidade e para o cálculo dos índices de Sobol. O PCE consiste em aproximar a saída do modelo por meio de uma combinação linear de polinômios ortogonais, cujos coeficientes são determinados a partir de amostras do espaço paramétrico. Essa formulação permite reduzir de forma significativa o custo computacional de análises baseadas apenas em simulações diretas, além de fornecer estimativas precisas das medidas de sensibilidade global [27].

O número mínimo de amostras necessárias para a construção de um PCE depende do número de variáveis de entrada d e da ordem máxima do polinômio p . O total de coeficientes a serem ajustados é dado por

$$N_{\text{coef}} = \binom{d+p}{p} = \frac{(d+p)!}{d! p!}. \quad (3.39)$$

Para que todos os coeficientes sejam identificados, o número de amostras N deve satisfazer

$$N \geq N_{\text{coef}}. \quad (3.40)$$

Esse valor corresponde a um sistema exatamente determinado, conhecido como regressão quadrada. Entretanto, em aplicações práticas, recomenda-se adotar $N > N_{\text{coef}}$, de forma a garantir maior estabilidade numérica e reduzir o impacto de ruídos. Usualmente, valores de duas a três vezes N_{coef} são suficientes para obter aproximações robustas.

No presente trabalho, foram considerados $d = 16$ parâmetros e construída uma expansão polinomial de grau $p = 4$, o que resultaria em $N_{\text{coef}} = \binom{20}{4} = 4.845$ coeficientes. Para a estimação do modelo, foram utilizadas $N = 30.524$ amostras, o que representa aproximadamente 6,3 vezes o número mínimo necessário, assegurando assim elevado excedente de estabilidade. As amostras foram geradas a partir de uma sequência de Sobol, tendo como referência os intervalos de variação apresentados na Tabela 1. O PCE construído foi do tipo esparsa por *Least Angle Regression (LARS)*, de modo a reduzir a dimensionalidade efetiva do problema, e apresentou raiz do erro quadrático médio (RMSE) máxima de apenas 2%, confirmando a qualidade da aproximação obtida. Se faz importante destacar que a quantidade emulada pelo PCE correspondeu à soma final de cada população ao longo do intervalo de tempo analisado, o que permitiu avaliar diretamente os impactos globais de cada parâmetro na dinâmica do sistema.

A malha utilizada neste experimento foi construída a partir do Algoritmo 1, seguindo o Método dos Volumes Finitos em uma dimensão, com discretização espacial de $\Delta x = 1/100$ pontos. Como o sistema modelado envolve termos advectivos resolvidos de forma explícita, foi necessário atentar para a condição de estabilidade numérica de Courant-Friedrichs-Lewy (CFL) [52], expressa pela Eq. (3.41):

$$\frac{u \Delta k}{\Delta x} \leq C_{\text{max}}, \quad (3.41)$$

em que u corresponde à velocidade característica máxima do sistema e C_{max} assume tipicamente o valor 1 para métodos explícitos. Tendo em vista que o valor de u poderia variar de maneira significativa durante a simulação, adotou-se um passo temporal $\Delta k = 10^{-5}$, de modo a garantir a estabilidade do esquema sem introduzir erros relevantes de truncamento [29].

As condições iniciais foram estabelecidas com uma carga infecciosa de 10^3 CFU para a população bacteriana e $1,96 \times 10^2$ macrófagos não ativados por milímetro, valores compatíveis com a proporção de células de defesa descrita para baços de animais *IL-10 KO*. As demais populações iniciaram com valores nulos, à exceção do tecido saudável, definido como 1,00 em todo o domínio. O intervalo de simulação compreendeu o período de $t = 0$ até $t = 6$ semanas.

3.7 Ajuste de Parâmetros

O ajuste de parâmetros é o processo de encontrar valores numéricos para os parâmetros de um modelo matemático ou computacional, de forma que suas saídas sejam capazes de reproduzir adequadamente dados experimentais ou comportamentos desejados, ou seja, desejamos otimizar uma função objetivo que mede a discrepância entre os resultados produzidos pelo modelo e os dados experimentais. Diversos algoritmos podem ser usados para este fim, como o SaDE (Self-Adaptive Differential Evolution) [35]. O SaDE é uma extensão do algoritmo de Evolução Diferencial (DE) [48], voltada para problemas de otimização contínua. Sua principal característica é a auto-adaptação: tanto os parâmetros de controle (fator de mutação e taxa de cruzamento) quanto as estratégias de evolução são ajustados dinamicamente ao longo das gerações, de acordo com seu desempenho histórico. Esse mecanismo de aprendizado estatístico confere ao SaDE maior robustez, reduzindo a necessidade de calibração manual e ampliando a capacidade de explorar eficientemente espaços de busca complexos e multimodais [36]. A função objetivo utilizada para o ajuste foi a minimização do erro calculado pela norma L^2 entre os dados experimentais das Fig. 6 e 7, e os resultados retornados pelo modelo [29]. A norma em questão é dada pela fórmula

$$\|u - u_h\|_{L^2} \approx \left(\sum_{i=1}^N (u(x_i) - u_h(x_i))^2 \Delta x \right)^{1/2}, \quad (3.42)$$

Parâmetro	Limite inferior	Valor Central	Limite superior
D_b	$1,000 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/h$	$2,000 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/h$	$3,000 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/h$
D_r	$1,600 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/h$	$3,200 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/h$	$4,800 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/h$
D_m	$1,600 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/h$	$3,200 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/h$	$4,800 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/h$
D_c	$1,900 \times 10^{-2} \text{ mm}^2/h$	$3,800 \times 10^{-2} \text{ mm}^2/h$	$5,700 \times 10^{-2} \text{ mm}^2/h$
ρ_i	$1,000 \times 10^{-3} \text{ (mm} \cdot \text{pg)/(CFU} \cdot \text{cel} \cdot \text{h)}$	$2,000 \times 10^{-3} \text{ (mm} \cdot \text{pg)/(CFU} \cdot \text{cel} \cdot \text{h)}$	$3,000 \times 10^{-3} \text{ (mm} \cdot \text{pg)/(CFU} \cdot \text{cel} \cdot \text{h)}$
ρ_e	$5,000 \times 10^{-4} \text{ (mm} \cdot \text{pg)/(CFU} \cdot \text{cel} \cdot \text{h)}$	$1,000 \times 10^{-3} \text{ (mm} \cdot \text{pg)/(CFU} \cdot \text{cel} \cdot \text{h)}$	$1,500 \times 10^{-3} \text{ (mm} \cdot \text{pg)/(CFU} \cdot \text{cel} \cdot \text{h)}$
χ_{ri}	$1,000 \times 10^{-2} \text{ mm}^3/(\text{pg} \cdot \text{h})$	$2,000 \times 10^{-2} \text{ mm}^3/(\text{pg} \cdot \text{h})$	$3,000 \times 10^{-2} \text{ mm}^3/(\text{pg} \cdot \text{h})$
τ_b	$5,500 \times 10^{-3} \text{ h}^{-1}$	$1,100 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$	$1,650 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$
$c_{r,b}$	$5,000 \times 10^{-4} \text{ mm}/(\text{CFU} \cdot \text{h})$	$1,000 \times 10^{-3} \text{ mm}/(\text{CFU} \cdot \text{h})$	$1,500 \times 10^{-3} \text{ mm}/(\text{CFU} \cdot \text{h})$
$c_{m,b}$	$7,500 \times 10^{-4} \text{ mm}/(\text{cel} \cdot \text{h})$	$1,500 \times 10^{-3} \text{ mm}/(\text{cel} \cdot \text{h})$	$2,250 \times 10^{-3} \text{ mm}/(\text{cel} \cdot \text{h})$
$c_{b,Th}$	$5,000 \times 10^{-4} \text{ mm}/(\text{CFU} \cdot \text{h})$	$1,000 \times 10^{-3} \text{ mm}/(\text{CFU} \cdot \text{h})$	$1,500 \times 10^{-3} \text{ mm}/(\text{CFU} \cdot \text{h})$
$c_{r,c}$	$1,400 \times 10^{-3} \text{ mm}/(\text{pg} \cdot \text{h})$	$2,800 \times 10^{-3} \text{ mm}/(\text{pg} \cdot \text{h})$	$4,200 \times 10^{-3} \text{ mm}/(\text{pg} \cdot \text{h})$
μ_t	$1,000 \times 10^{-1} \text{ h}^{-1}$	$2,000 \times 10^{-1} \text{ h}^{-1}$	$3,000 \times 10^{-1} \text{ h}^{-1}$
γ_m	$5,000 \times 10^{-4} \text{ h}^{-1}$	$1,000 \times 10^{-3} \text{ h}^{-1}$	$1,500 \times 10^{-3} \text{ h}^{-1}$
ω_c	$2,250 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$	$4,500 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$	$6,750 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$
M_{max}	$5,000 \times 10^1 \text{ cel}$	$1,000 \times 10^2 \text{ cel}$	$1,500 \times 10^2 \text{ cel}$

Tabela 1 – Cenário para o experimento da Análise de Sensibilidade.

onde u representa os valores experimentais considerados como referência e u_h corresponde aos valores previstos pelo modelo no mesmo conjunto de pontos x_i .

O sistema matemático a ser ajustado pelo SaDE apresenta um número elevado de parâmetros ajustáveis (16 no total), constituindo um desafio para a realização do ajuste. Para reduzir a dimensionalidade do problema, foram

aproveitados os resultados do experimento de Análise de Sensibilidade (Seção 3.6), combinados com conhecimento prévio sobre o comportamento do sistema.

O processo de ajuste foi conduzido com uma população inicial de 256 indivíduos, gerados via amostragem de Sobol [42], de modo a garantir maior cobertura do espaço de busca. As avaliações foram realizadas em paralelo (duas por núcleo da CPU), otimizando o uso dos recursos computacionais. A discretização espacial seguiu a malha gerada pelo Algoritmo 1, baseada no Método dos Volumes Finitos em uma dimensão, com $N_x = 100$ pontos. Novamente deve-se destacar que a restrição de Courant-Friedrichs-Lewy (CFL) [52](Eq. (3.41)). Considerando que, durante o processo de ajuste, o valor de u poderia variar de forma significativa, optou-se por adotar um passo de tempo $\Delta k = 10^{-5}$, assegurando a estabilidade numérica sem incorrer em erros de truncamento decorrentes do uso de passos demasiadamente pequenos [29].

As condições iniciais do sistema foram definidas como 10^3 CFU para as bactérias e $1,96 \times 10^2$ cel/mm para macrófagos não ativos, valores compatíveis com a proporção de células de defesa observada no baço de animais *IL-10 KO*. Todas as demais populações foram inicializadas com valor nulo, exceto o tecido saudável, que foi definido com valor inicial 1,00 em todos os pontos do domínio. As simulações foram conduzidas no intervalo de $t = 0$ a $t = 6$ semanas, e os valores utilizados no ajuste foram obtidos a partir da integração temporal das populações de citocinas pró-inflamatórias e reguladoras de entrada de células de defesa, considerando os pontos de observação experimental (1, 2, 3 e 6 semanas). Esse procedimento permitiu estabelecer uma correspondência direta entre os resultados numéricos e os dados experimentais.

3.8 Quantificação de Incertezas

A quantificação de incerteza (UQ) é um método voltado para analisar como variações ou incertezas inerentes aos parâmetros de entrada, às condições iniciais ou até mesmo à estrutura de um modelo impactam seus resultados. Em vez de considerar apenas um cenário determinístico, a UQ permite caracterizar a variabilidade das previsões e avaliar sua confiabilidade, fornecendo não apenas valores médios, mas também intervalos de confiança e medidas de robustez. Essa abordagem é

especialmente relevante em sistemas biológicos complexos, nos quais pequenas mudanças estruturais ou funcionais podem levar a respostas significativamente diferentes.

Com o intuito de avaliar a influência da distribuição espacial dos vasos sanguíneos sobre a dinâmica do sistema, foi conduzido um experimento adicional no qual diferentes malhas foram utilizadas, alterando a posição relativa dos vasos. Essa análise buscou investigar se a localização dos vasos poderia modificar significativamente a resposta imune simulada, tanto em termos quantitativos quanto qualitativos, e avaliar a robustez do modelo diante dessa heterogeneidade estrutural.

A partir do Algoritmo 1, foram geradas cento e vinte e nove malhas adicionais, além da malha original previamente utilizada. Esse valor foi escolhido por ter sido o primeiro que apresentou uma convergência nos resultados. Como a posição dos vasos sanguíneos e linfáticos é definida a partir de uma proporção pré-estabelecida, mas distribuída aleatoriamente ao longo do domínio, essa proporção nem sempre foi mantida exatamente, apresentando variações de até aproximadamente 3%. Assim, além da variação espacial das posições, também foi considerada como fonte de incerteza a pequena flutuação na proporção relativa de vasos no tecido.

Todas as malhas geradas seguiram uma discretização espacial unidimensional baseada no MVF, com $N_x = 100$ pontos. De forma consistente com os experimentos anteriores, a necessidade de garantir estabilidade numérica frente à condição de CFL levou à adoção de um passo de tempo $\Delta k = 10^{-4}$ horas.

Para a UQ, o método utilizado foi o de Monte Carlo. Esse procedimento consiste em realizar múltiplas simulações independentes a partir de diferentes amostras dos parâmetros de entrada, geradas segundo suas distribuições de probabilidade [42]. A repetição do modelo em larga escala permite aproximar estatisticamente médias, variâncias e outros momentos de interesse das saídas, fornecendo estimativas robustas da incerteza associada às predições.

3.9 Implementação e Ambiente Computacional

O simulador utilizado foi implementado em linguagem C. Nos estudos apresentados nas Seções 4.1 e 4.2, sua execução foi acompanhada por *scripts*

auxiliares escritos em `Python`, conforme detalhado nas respectivas seções. Todos os códigos em `C` foram compilados com o GNU GCC versão 13.2.0, utilizando a *flag* de otimização `-O3`. Para os *scripts* em `Python`, foi criado um ambiente virtual via `Anaconda`², configurado com `Python` versão 3.11.11. A geração dos gráficos foi realizada por meio de um *script* em `Python`, utilizando as bibliotecas `Matplotlib` e `Seaborn`.

A implementação do método para ajuste de parâmetros foi realizada em `Python`, utilizando a biblioteca `Distributed Evolutionary Algorithms by Python (DEAP)`³ para a construção do SaDE. Partindo do algoritmo original descrito na literatura [36], foram necessárias adaptações para adequar sua aplicação ao problema aqui estudado, entre as quais: substituição de algumas estratégias de recombinação por alternativas menos agressivas; definição de uma probabilidade mínima de escolha para cada estratégia, evitando que determinadas opções fossem permanentemente descartadas após falhas iniciais; inclusão de mecanismos de *restart* do processo evolutivo; e adição de um novo critério de parada, baseado na homogeneização da população.

Todas as simulações foram executadas em um sistema SMP com Linux (kernel 4.18.0-513.9.1.el8_9), equipado com dois processadores AMD EPYC 7713, totalizando 128 núcleos físicos e 503 GB de memória principal. Cada núcleo dispõe de 64 KB de *cache* de dados *L1*, 64 KB de *cache* de instrução *L1* e 512 KB de *cache* unificado *L2*, além de compartilhar 32 MB de *cache* *L3* com outros sete núcleos.

² <https://www.anaconda.com>

³ <https://deap.readthedocs.io/en/master/>

4 Experimentos, resultados e discussões

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos a partir dos experimentos realizados. Para fins de organização, os experimentos foram divididos em três grupos. O primeiro experimento apresenta a análise de sensibilidade global do modelo matemático proposto ao longo da Seção 3.1. O segundo experimento apresenta os resultados do ajuste de parâmetros do modelo aos dados experimentais apresentados na Seção 3.4. Por fim, o último experimento apresenta a quantificação de incertezas para um cenário do modelo.

4.1 Experimento 1: Análise de Sensibilidade

O primeiro experimento consistiu na avaliação da influência relativa dos parâmetros do modelo por meio de uma análise de sensibilidade global. Para tal, foram empregados os índices de Sobol totais, obtidos com o auxílio da biblioteca UQpy, considerando o horizonte temporal de seis semanas de simulação.

Os índices de Sobol e a análise de sensibilidade dos parâmetros fornecidos na Tabela 1 são mostrados na Fig. 8 (quadros *A* a *J*).

Os resultados obtidos revelaram que os parâmetros difusivos (D_b , D_c , D_m e D_r) e de quimiotaxia (χ) apresentaram índices de Sobol muito baixos ao longo de todo o período analisado, sugerindo que a heterogeneidade espacial associada à difusão e advecção tem papel secundário na evolução macroscópica das populações modeladas, e, por esse motivo, seus resultados não foram incluídos neste trabalho. Esse comportamento pode ser explicado pelo fato da dinâmica global do sistema ser fortemente governada pelas taxas de crescimento bacteriano e pelas interações celulares, enquanto a difusão atua apenas como mecanismo de redistribuição espacial. Além disso, o uso da integração do domínio, avaliando apenas a quantidade final em cada espaço de tempo, e o uso de condição de Neumann de fluxo nulo também podem ter influenciado a pouca sensibilidade do modelo aos parâmetros difusivos.

Em contraste, os parâmetros associados às taxas de produção e interação mostraram-se altamente relevantes. Observa-se que ρ_i e ρ_e (Figuras 8-A e 8-B), responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias e reguladoras, atingem

Índice de Sobol Total — variáveis selecionadas

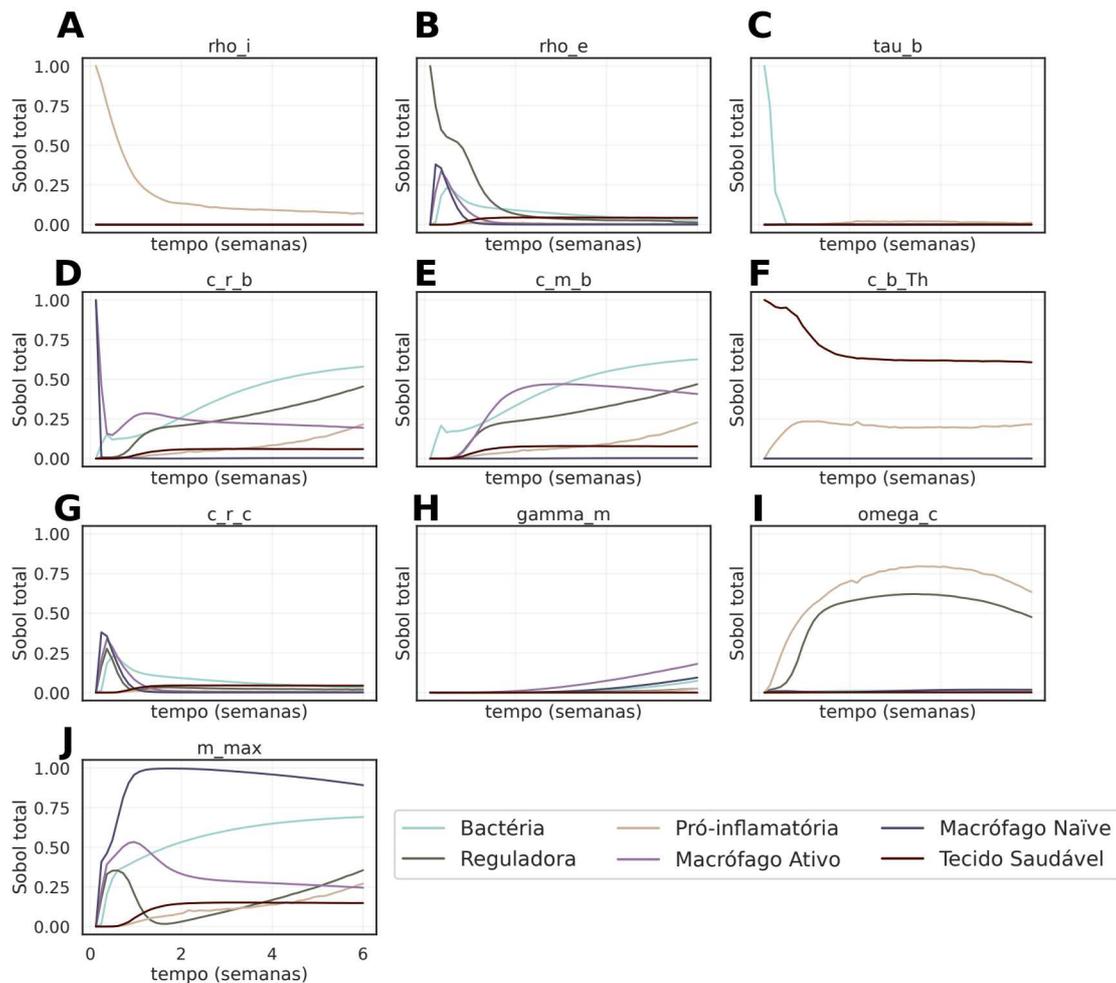


Figura 8 – Sensibilidade para cada uma das populações do modelo, para os parâmetros selecionados, ρ_i (A), ρ_e (B), τ_b (C), $c_{r,b}$ (D), $c_{m,b}$ (E), $c_{b,Th}$ (F), $c_{r,c}$ (G), γ_m (H), ω_c (I), M_{max} (J).

valores de sensibilidade superiores a 0,8 em determinados instantes, destacando-se como determinantes para a amplitude da resposta imune. Em análises de Sobol, a importância relativa não é definida por um limiar fixo, mas pela comparação entre parâmetros. O limiar de 0,8 citado anteriormente foi utilizado apenas como referência heurística para destacar contribuições dominantes, não como critério excludente. Assim, da mesma forma, τ_b , $c_{r,b}$ e $c_{m,b}$ (Figuras 8-C, 8-D e 8-E) também apresentaram elevada contribuição, refletindo a importância do recrutamento e da ativação dos macrófagos na contenção da infecção. Esses resultados estão em consonância com o papel central dessas populações celulares no controle de patógenos intracelulares, como a *Brucella spp.*

No caso do parâmetro $c_{b,Th}$ (Figura 8-F), observou-se influência intermediária, principalmente durante a fase de pico da infecção (entre a segunda e a terceira semana), sugerindo que a ativação de células auxiliares desempenha papel modulador, embora não dominante. O parâmetro $c_{r,c}$ (Figura 8-G), por sua vez, apresentou relevância notável em diferentes estágios da simulação, evidenciando a sensibilidade do sistema à intensidade de sinalização das citocinas reguladora. Esse achado reforça a necessidade de uma formulação cuidadosa para os termos de recrutamento, que modulam diretamente a resposta imune inata.

Parâmetros relacionados à degradação e capacidade celular, como μ_t , exibiram contribuições bem pequenas, motivo pelo qual suas contribuições também não foram apresentadas na Figura 8. Já os parâmetros γ_m e ω_c (Figuras 8-H e 8-I) apresentaram uma sensibilidade não desprezível. Enquanto o parâmetro γ_m (Figura 8-H) teve uma sensibilidade crescente ao longo da simulação, alcançando valores próximos a 25%, o parâmetro ω_c (Figura 8-I), manteve sensibilidade alta, próxima dos 75%, para as populações de citocinas, o que já era esperado, devido ao seu papel no modelo. O parâmetro M_{max} (Figura 8-J) apresentou impacto principalmente na evolução da população de macrófagos, modulando a saturação do sistema, mas sem alterar de forma decisiva as demais variáveis. Assim, sua influência pode ser considerada relevante apenas em contextos específicos de densidade celular elevada.

De maneira geral, a análise de sensibilidade dos parâmetros em questão permitiu concluir que a dinâmica do modelo é fortemente dependente de um conjunto

restrito de parâmetros associados à produção de citocinas e à ativação/recrutamento de células de defesa, enquanto parâmetros puramente difusivos ou de degradação exercem influência secundária.

4.2 Experimento 2: Ajuste dos parâmetros do modelo utilizando os dados experimentais das citocinas IFN- γ e TNF- α *ex-vivo*

Nesta seção são apresentados os resultados do processo de ajuste de parâmetros do sistema proposto. Para tal, foi necessário aplicar o método numérico previamente descrito e empregar um algoritmo populacional de otimização, a Evolução Diferencial Auto-Adaptativa (SaDE) (Seção 3.7).

Tendo por base os resultados apresentados na seção anterior, foram selecionados apenas os 6 parâmetros mais influentes, considerados prioritários para ajuste. A Tabela 2 apresenta o cenário inicial utilizado no algoritmo SaDE, indicando os parâmetros ajustados e os limites de variação (inferior e superior) adotados. Esses limites foram definidos a partir de pequenas variações em torno dos valores centrais da Tabela 1, fundamentados em análises anteriores sobre a dinâmica do modelo.

Deve-se observar que o número de parâmetros ajustados excede o número de pontos de dados experimentais (cinco instantes de tempo). Tal escolha foi motivada pela necessidade de ajustar conjuntamente duas citocinas, o que inerentemente impõe restrições adicionais ao processo de ajuste. Para mitigar os riscos de *overfitting*, o procedimento de ajuste adotou diversas estratégias de regularização e validação. Primeiramente, foi estabelecido um intervalo de variação dos parâmetros mais restrito (Tabela 2), fundamentado em valores biologicamente plausíveis. Adicionalmente, implementou-se a penalização implícita mediante a norma L_2 , a qual favorece soluções mais parcimoniosas com menor erro global, em detrimento de ajustes excessivamente pontuais aos dados de treinamento. Por fim, realizou-se uma verificação qualitativa dos resultados para assegurar que a dinâmica temporal simulada seja fisiologicamente condizente com as tendências descritas nos experimentos biológicos, ao invés de focar na otimização estritamente numérica do erro. Não obstante as medidas implementadas para reduzir a propensão ao *overfitting*, a sua ocorrência não pode ser completamente descartada devido à limitação inerente do conjunto de dados experimentais.

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
ρ_i	$3,000 \times 10^{-4} (mm \cdot pg)/(CFU \cdot cel \cdot h)$	$4,000 \times 10^{-3} (mm \cdot pg)/(CFU \cdot cel \cdot h)$
ρ_e	$1,000 \times 10^{-4} (mm \cdot pg)/(CFU \cdot cel \cdot h)$	$2,000 \times 10^{-3} (mm \cdot pg)/(CFU \cdot cel \cdot h)$
τ_b	$5,500 \times 10^{-3} h^{-1}$	$2,040 \times 10^{-2} h^{-1}$
$c_{r,b}$	$2,250 \times 10^{-4} mm/(CFU \cdot h)$	$3,000 \times 10^{-3} mm/(CFU \cdot h)$
$c_{m,b}$	$4,200 \times 10^{-4} mm/(cel \cdot h)$	$5,600 \times 10^{-3} mm/(cel \cdot h)$
ω_c	$6,750 \times 10^{-3} h^{-1}$	$9,000 \times 10^{-2} h^{-1}$

Tabela 2 – Cenário para o ajuste do modelo pelo experimento *ex-vivo*.

Os resultados do processo de ajuste estão apresentados nas Figuras 9 e 10, que comparam as curvas obtidas numericamente com os dados experimentais das citocinas IFN- γ (pró-inflamatória) e TNF- α (reguladora de entrada de células de defesa), respectivamente. Nas figuras, os pontos triangulares representam a resposta do modelo ajustado, enquanto os pontos circulares, acompanhados de barras de erro, correspondem às medições experimentais, incluindo seus intervalos de confiança.

Como o objetivo principal deste experimento foi a calibração paramétrica, a Tabela 3 reúne os valores finais estimados pelo algoritmo SaDE para os parâmetros selecionados, resultantes do processo de ajuste. Adicionalmente são apresentados os valores para os demais parâmetros, estes estimados.

Observando primeiramente os resultados mostrados na Figura 10 para a citocina reguladora de entrada de células de defesa, nota-se que a calibração dos parâmetros foi plenamente efetiva. O modelo matemático conseguiu reproduzir com erro mínimo os valores obtidos na semana 6 de infecção, enquanto os resultados das semanas intermediárias (1, 2 e 3) permaneceram dentro da faixa de confiança experimental, ainda que com pequenas variações. Além da proximidade quantitativa, o comportamento qualitativo também foi capturado: a citocina reguladora

Parâmetro	Valor	Origem do Valor
D_b	$2,000 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/h$	Empírico
D_r	$3,200 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/h$	Empírico
D_m	$3,200 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/h$	Empírico
D_c	$3,800 \times 10^{-2} \text{ mm}^2/h$	Empírico
ρ_i	$1,391 \times 10^{-3} (\text{mm} \cdot \text{pg})/(\text{CFU} \cdot \text{cel} \cdot h)$	Ajustado
ρ_e	$5,000 \times 10^{-4} (\text{mm} \cdot \text{pg})/(\text{CFU} \cdot \text{cel} \cdot h)$	Ajustado
χ_{ri}	$2,000 \times 10^{-2} \text{ mm}^3/(\text{pg} \cdot h)$	Empírico
K_{TH}	$1,000 \text{ cel/mm}$	-
τ_b	$1,1727 \times 10^{-2} h^{-1}$	Ajustado
$c_{r,b}$	$3,4266 \times 10^{-2} \text{ mm}/(\text{CFU} \cdot h)$	Ajustado
$c_{m,b}$	$2,4969 \times 10^{-2} \text{ mm}/(\text{cel} \cdot h)$	Ajustado
$c_{b,Th}$	$1,000 \times 10^{-3} \text{ mm}/(\text{CFU} \cdot h)$	Empírico
$c_{r,c}$	$2,800 \times 10^{-3} \text{ mm}/(\text{pg} \cdot h)$	Empírico
μ_t	$2,000 \times 10^{-1} h^{-1}$	Empírico
γ_m	$1,000 \times 10^{-3} h^{-1}$	Empírico
ω_c	$3,8954 \times 10^{-3} h^{-1}$	Ajustado
M_{max}	$1,000 \times 10^2 \text{ cel}$	Empírico

Tabela 3 – Valor de todos os parâmetros do modelo, com valores ajustados e os escolhidos empiricamente.

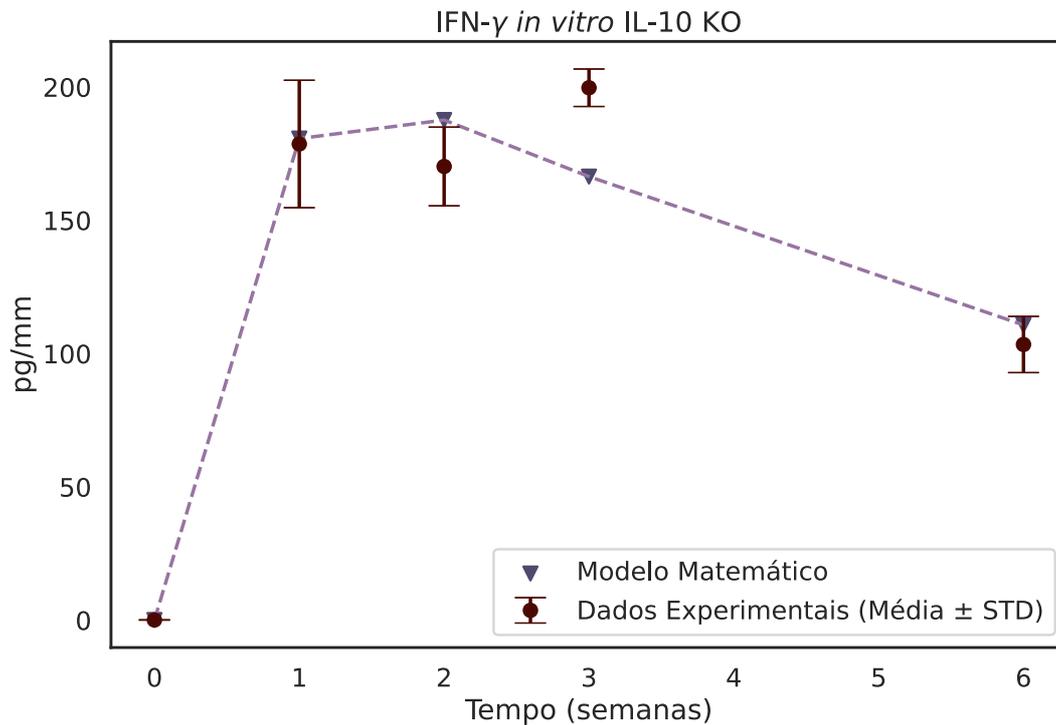


Figura 9 – Resultados do ajuste do modelo para a citocina IFN- γ .

apresenta crescimento inicial nas primeiras semanas, compatível com o auge da infecção, seguido por um declínio no período intermediário, sugerindo que a resposta imunológica já começava a conter o patógeno.

Em contraste, a Figura 9 referente à citocina pró-inflamatória (IFN- γ) revela uma aderência parcial. Embora as semanas 1 e 6 apresentem valores bem ajustados, com erro reduzido e dentro dos intervalos de confiança, o desempenho nas semanas 2 e 3 foi inferior: na segunda semana o valor previsto encosta no limite superior da faixa experimental, e na terceira semana afasta-se de forma significativa do esperado. Esse resultado sugere que o modelo, na forma atual, tende a antecipar ou superestimar o pico de IFN- γ .

Algumas hipóteses podem explicar esse descompasso. A cinética de produção do IFN- γ , representada por um termo bilinear dependente das populações interagentes, pode ter simplificado excessivamente o processo; picos mais tardios e menos acentuados poderiam exigir uma formulação não linear com saturação

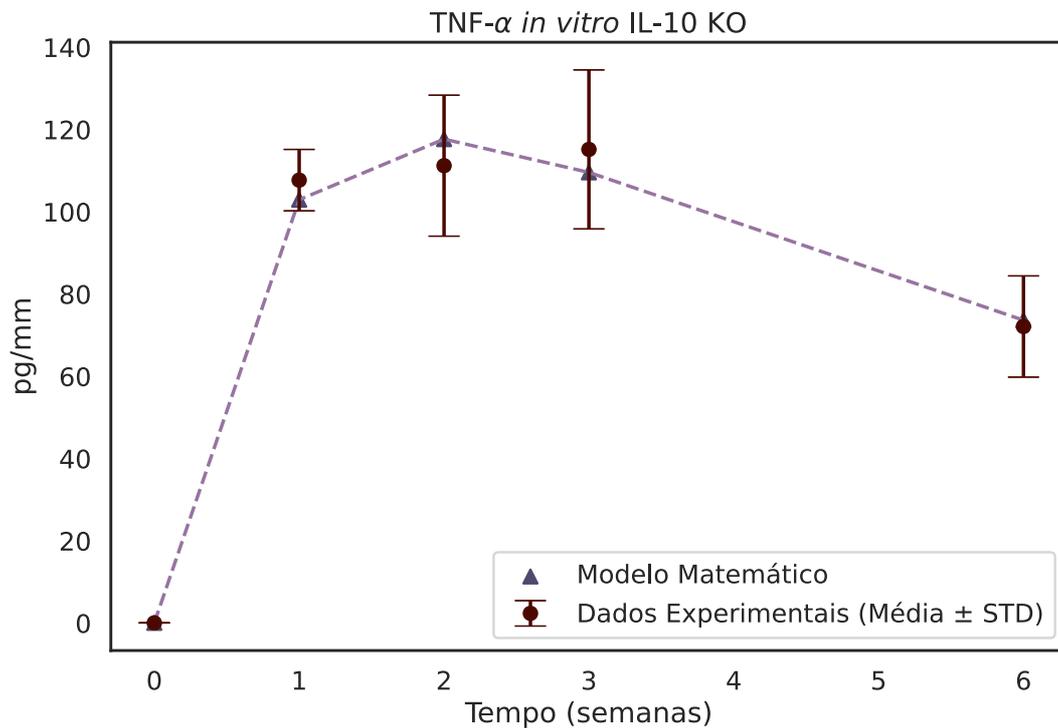


Figura 10 – Resultados do ajuste do modelo para a citocina TNF- α .

(como um termo de Hill), ou ainda a inclusão de um atraso efetivo entre a ativação celular e a secreção detectável. Também é possível que o acoplamento entre a dinâmica de macrófagos e tecido tenha levado a uma ativação demasiadamente rápida das células efetoras, comprimindo temporalmente o pico. Nesse caso, ajustes em parâmetros como o recrutamento celular (c_{r_c}), a quimiotaxia (χ) ou a ativação dos macrófagos (c_{r_b}) poderiam redistribuir a resposta inflamatória entre as semanas dois e três. Outra possibilidade é que a taxa de degradação única assumida para todas as citocinas (ω_c) não reflita as diferenças biológicas conhecidas, uma vez que IFN- γ e TNF- α possuem meias-vidas distintas e rotas de depuração específicas. Permitir taxas diferenciadas, ou incluir termos adicionais de consumo celular, poderia prolongar o platô de IFN- γ sem prejudicar o ajuste do TNF- α . Por fim, não se pode descartar limitações inerentes ao próprio experimento *ex vivo*: como as medições derivaram de sobrenadantes de esplenócitos estimulados, pequenas variações de protocolo, na janela de coleta ou na resposta entre animais podem ter

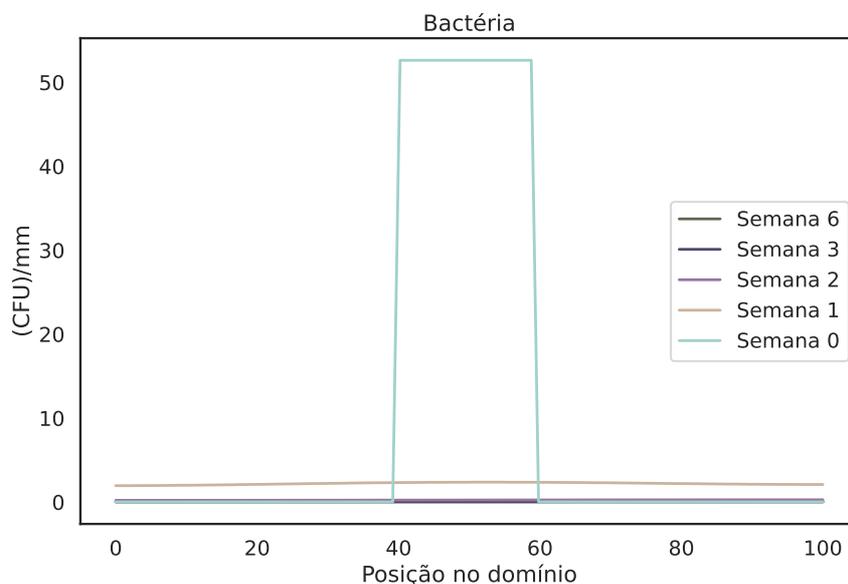


Figura 11 – Distribuição espacial da população de bactérias ao longo do tempo.

introduzido defasagens temporais no pico observado em comparação ao simulado.

Na Figura 11, observa-se a dinâmica da população bacteriana ao longo das semanas de simulação. Após a inoculação inicial (semana 0), verifica-se rápida expansão pelo domínio, atingindo valores máximos já na primeira semana. A partir da segunda semana, entretanto, inicia-se um declínio progressivo, culminando na eliminação completa das bactérias até a sexta semana.

A evolução da citocina reguladora está apresentada na Figura 12. Inicialmente ausente, sua concentração aumenta já na primeira semana, atingindo valores máximos em torno da terceira semana, seguido de declínio gradual até retornar a níveis próximos de zero ao final da simulação.

Comportamento semelhante é observado para a citocina pró-inflamatória (Figura 13). Sua concentração cresce de forma acentuada entre a primeira e a segunda semanas, atingindo pico no intervalo entre a segunda e a terceira semanas. Posteriormente, ocorre redução consistente, estabilizando-se em níveis mais baixos até a sexta semana.

A Figura 14 mostra a evolução dos macrófagos *naïve*. Inicialmente distribuí-

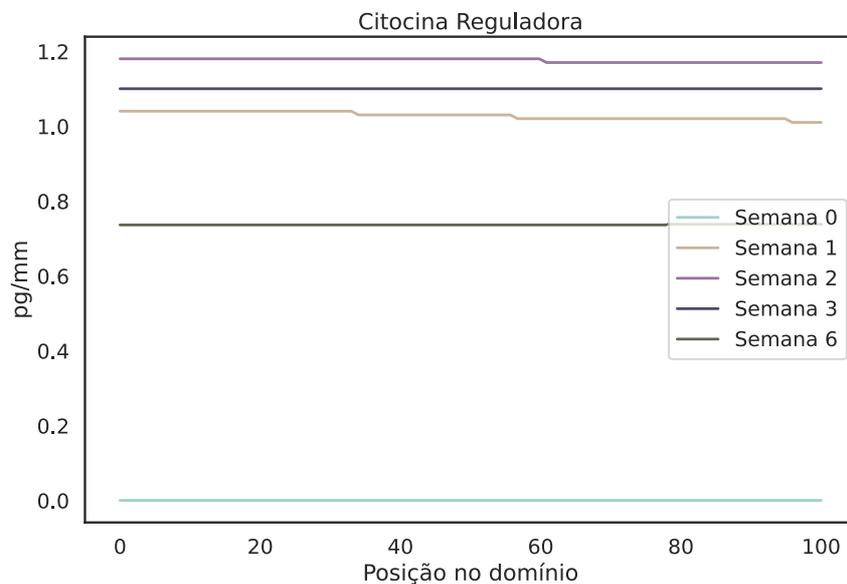


Figura 12 – Distribuição espacial da citocina reguladora de entrada de células de defesa.

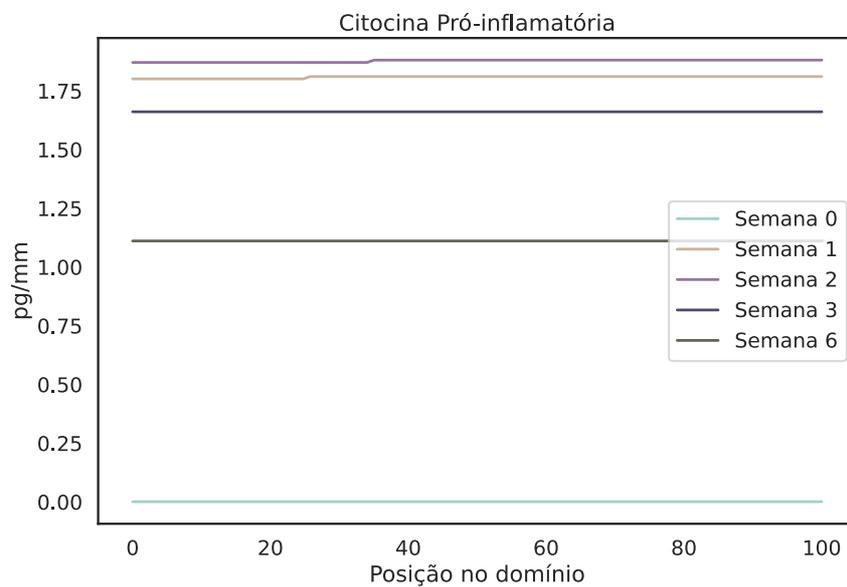


Figura 13 – Distribuição espacial da citocina pró-inflamatória.

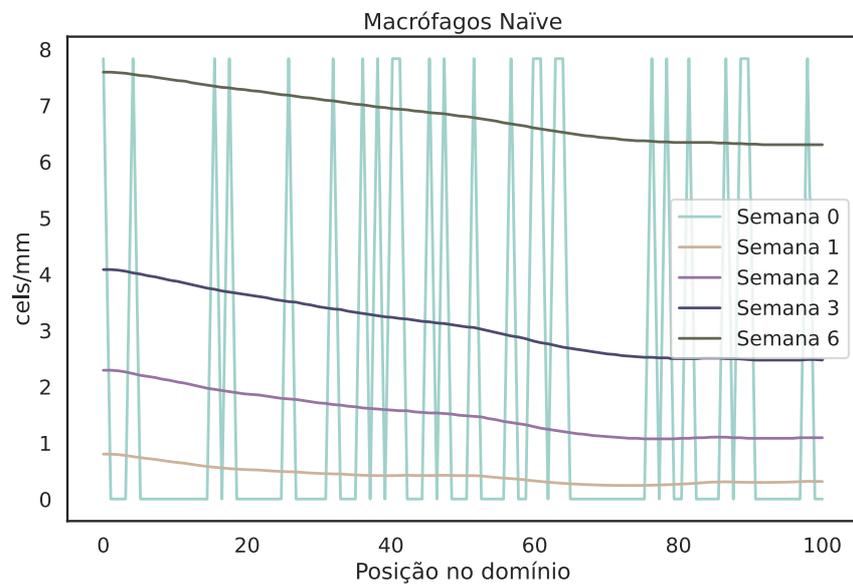


Figura 14 – Distribuição espacial dos macrófagos *naïve*.

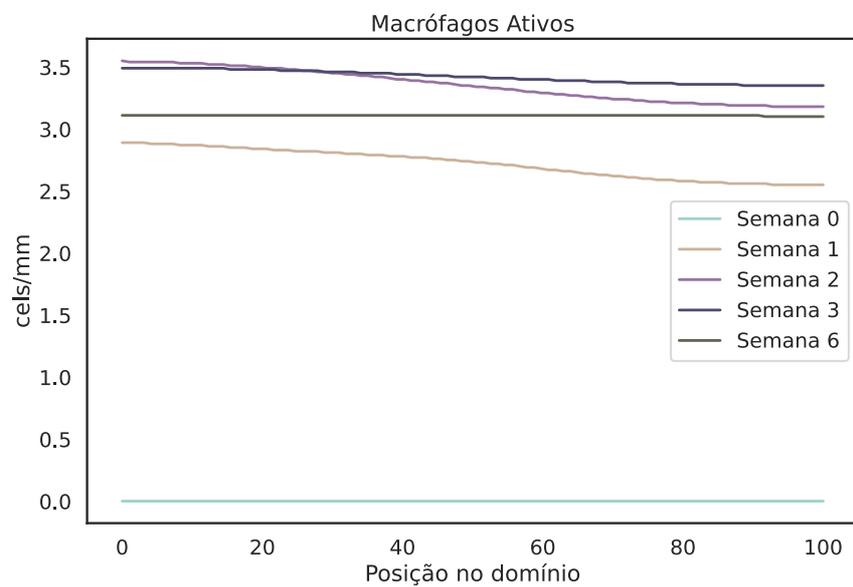


Figura 15 – Distribuição espacial dos macrófagos ativos.

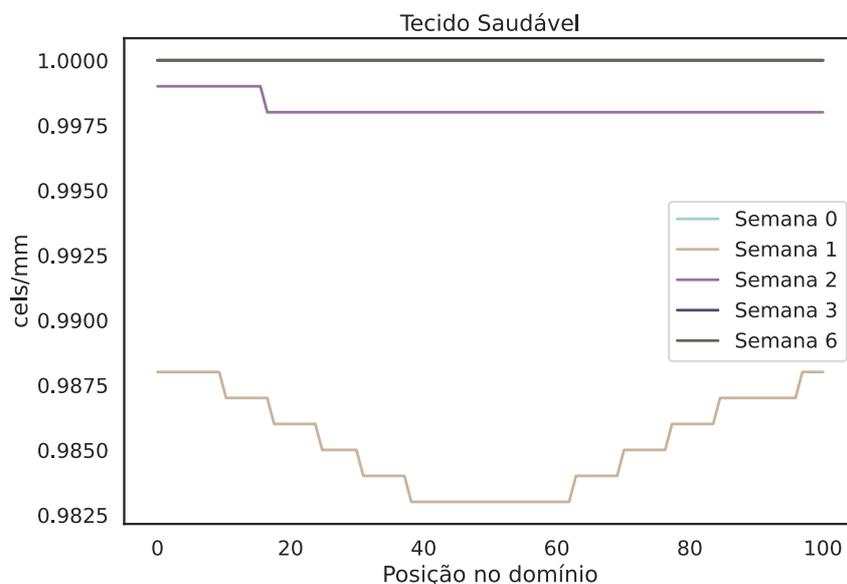


Figura 16 – Evolução da fração de tecido saudável ao longo da simulação.

dos de forma quase homogênea, esses macrófagos apresentam redução progressiva a partir da primeira semana, em decorrência do processo de diferenciação em macrófagos ativos.

Esse comportamento é complementado pelos resultados da Figura 15, que apresenta a dinâmica dos macrófagos ativos. Praticamente ausentes no instante inicial, essas células surgem em quantidade crescente a partir da primeira semana, atingindo valores máximos entre a segunda e a terceira semanas. Após esse período, sua população se estabiliza, mantendo-se em níveis constantes até o final da simulação.

Por fim, a Figura 16 ilustra a evolução do tecido saudável ao longo do processo infeccioso. Apesar da colonização inicial pelas bactérias, a fração de tecido preservado manteve-se elevada, apresentando apenas pequenas flutuações locais. Ao final da simulação, a proporção de tecido saudável retorna a valores próximos aos iniciais, evidenciando recuperação quase completa.

De maneira geral, os resultados obtidos reproduzem qualitativamente o ciclo característico da resposta imune inata: produção inicial de mediadores inflamatórios, ativação celular efetora, eliminação do patógeno e subsequente recuperação tecidual.

A correlação temporal entre o pico da citocina reguladora de entrada, o aumento da população de macrófagos ativos e o declínio bacteriano reforça a coerência biológica do modelo. Além disso, o equilíbrio alcançado entre a eliminação do patógeno e a preservação do tecido sugere que a calibração paramétrica foi adequada, uma vez que não se observou perda substancial de tecido saudável.

Cabe destacar, ainda, a análise da estabilidade numérica. Como discutido na definição do valor de Δk , a condição de CFL constituía preocupação central devido à presença de termos advectivos. Após a execução da simulação, constatou-se um valor máximo de $u = 7,49568858 \times 10^{-1}$, resultando em uma condição de CFL igual a $1,49913772 \times 10^{-4}$. Esse valor não apenas se encontra muito abaixo do limite máximo de 1, como também está distante do valor de referência usualmente adotado na literatura (0,8) [40]. Assim, confirma-se que a escolha do passo de tempo foi adequada, garantindo estabilidade numérica sem comprometer a acurácia dos resultados.

4.3 Experimento 3: Quantificação de Incertezas

Para o experimento final, que avalia a influência da distribuição espacial dos vasos sanguíneos sobre a dinâmica do sistema (Seção 3.8), foram mantidos idênticos os valores dos parâmetros e condições iniciais empregados no estudo descrito da Seção 4.2.

Os resultados do experimento podem ser observados na Figura 17, que apresentam as populações do sistema com os valores médios das simulações e seus respectivos desvios padrões. O maior impacto da variação espacial da posição dos vasos foi observado na população de macrófagos *naïve*. A Figura 17-D mostra que esse efeito torna-se evidente a partir do final da primeira semana, crescendo de forma gradual até o término da simulação, na sexta semana, quando o desvio padrão atinge aproximadamente 180. Esse resultado decorre principalmente do fato de que os macrófagos *naïve* ingressam no tecido apenas nas regiões em que há presença de vasos sanguíneos; assim, alterações na localização desses vasos, bem como pequenas variações em sua quantidade total, influenciam diretamente o fluxo de entrada de células no tecido.

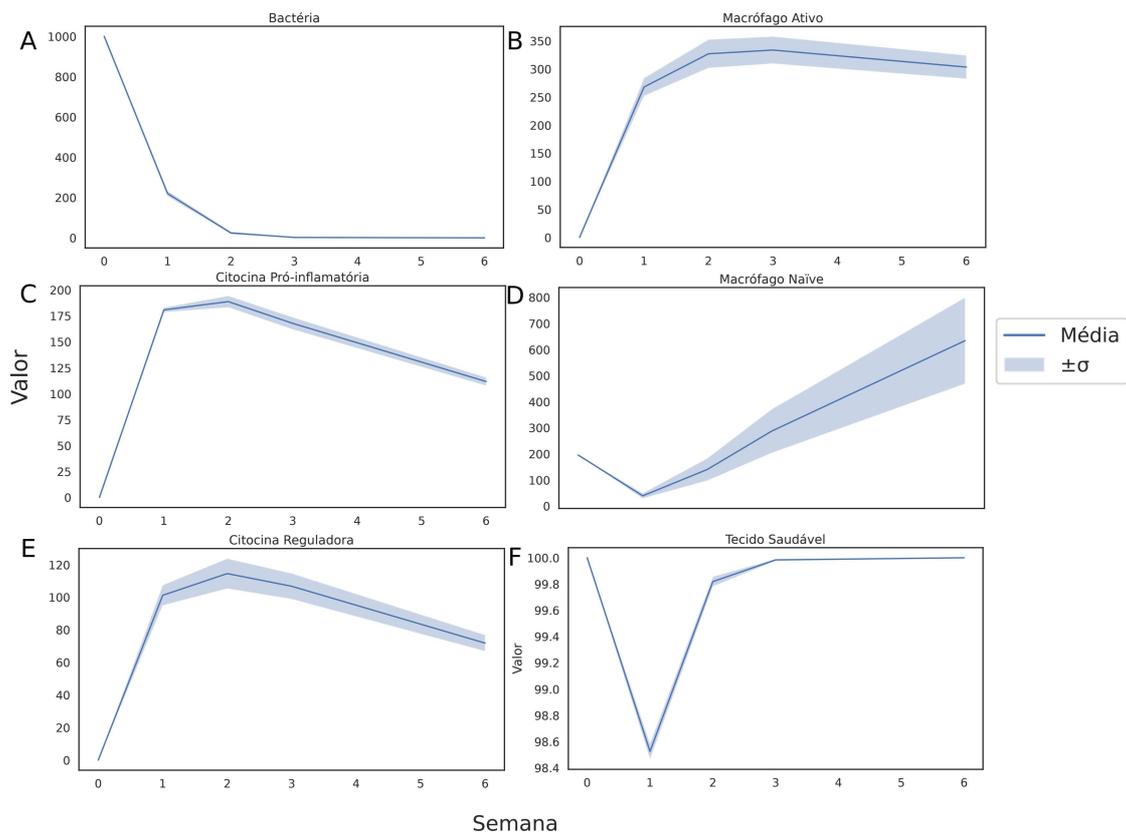


Figura 17 – Impacto da incerteza da posição dos vasos sanguíneos para cada população do modelo ao longo de 6 semanas. As incertezas para a população de bactérias (A), macrófago ativo (B), citocina pró-inflamatória (C), macrófago *naïve* (D), citocina reguladora (E) e tecido saudável (F) são apresentadas ao longo de 6 semanas de simulação. A linha sólida apresenta o valor médio e a parte sombreada os desvios observados.

Curiosamente, essa incerteza não se transfere integralmente para a população de macrófagos ativos, que depende diretamente da presença dos macrófagos *naïve*. Como mostra a Figura 17-B, a variabilidade cresce ao longo da simulação, mas em menor escala, mantendo-se em torno de 50. Esse comportamento pode indicar que, embora a entrada de macrófagos *naïve* seja aumentada pelo maior nível de citocinas reguladoras, a baixa densidade bacteriana após a segunda semana limita a ativação celular, fazendo com que a taxa de maturação não acompanhe o mesmo ritmo do recrutamento.

No caso das bactérias (Figura 17-A), a incerteza associada à variação espacial

dos vasos mostrou-se praticamente nula. Esse resultado indica que, independentemente da configuração vascular, a dinâmica bacteriana é predominantemente governada por fatores de crescimento intrínsecos e pela ação efetora das células imunes já presentes, e não pelo posicionamento relativo dos vasos. Assim, a robustez desse resultado sugere que o controle da carga bacteriana no modelo é pouco sensível à heterogeneidade estrutural do tecido.

As populações de citocinas apresentaram baixa propagação das incertezas. Para a citocina pró-inflamatória (Figura 17-C), o desvio padrão permaneceu próximo de 10, enquanto para a citocina reguladora (Figura 17-E) esse valor se manteve em torno de 20. Esses resultados indicam que, embora a posição dos vasos seja determinante para a entrada de macrófagos, a variação espacial não afeta significativamente a produção e a difusão das citocinas, mantendo estável o ajuste numérico do modelo para esses mediadores.

4.4 Discussão

A interpretação dos resultados obtidos neste capítulo evidencia aspectos relevantes sobre a dinâmica da resposta imune inata frente à infecção por *Brucella abortus*. A análise de sensibilidade revelou que os parâmetros ligados ao crescimento bacteriano e à produção de citocinas desempenham papel determinante no curso da infecção. Essa observação está de acordo com estudos experimentais que destacam a importância do equilíbrio entre replicação do patógeno e ativação inflamatória inicial para o desfecho clínico. O fato de parâmetros difusivos apresentarem menor impacto relativo sugere que, no contexto unidimensional explorado, a evolução local das populações celulares tem maior influência que a dispersão espacial. Esse resultado reforça a noção de que, em fases iniciais da infecção, a regulação da inflamação é mais crítica que a heterogeneidade espacial dos sinais imunológicos.

O ajuste paramétrico frente aos dados *ex vivo* de IFN- γ e TNF- α demonstrou que o modelo é capaz de reproduzir padrões temporais observados biologicamente. O comportamento das curvas simuladas, refletindo ativação inicial, pico inflamatório e posterior declínio, é compatível com descrições experimentais da resposta a *Brucella*. No entanto, as discrepâncias pontuais entre simulação e dados sugerem que mecanismos adicionais participam da regulação dessas citocinas, como a ação de

neutrófilos ou o papel de células dendríticas, não explicitamente representados. Tais diferenças indicam que, embora o modelo capte tendências globais, ainda simplifica processos celulares que modulam a intensidade e a duração da inflamação.

Observou-se ainda a formação de gradientes de citocinas associados ao recrutamento e à maturação de macrófagos, em concordância com evidências experimentais sobre a resposta inata. Diferentemente do que ocorre em infecções *in vivo*, nas quais a *Brucella* pode persistir em nichos intracelulares e estabelecer um quadro crônico, neste trabalho verificou-se a eliminação da população bacteriana ao longo do tempo. Esse resultado deve ser interpretado à luz do contexto experimental e das hipóteses adotadas: a modelagem foi ajustada a dados *ex vivo*, em que a disponibilidade de nutrientes e fatores ambientais é limitada, restringindo a capacidade de manutenção do patógeno. Além disso, conforme apontado na literatura, a ausência de citocinas com função anti-inflamatória no sistema favorece a predominância de sinais pró-inflamatórios, intensificando a resposta imune e contribuindo para a completa eliminação da bactéria. Assim, a soma dessas condições, um ambiente controlado, com recursos finitos e sem moduladores anti-inflamatórios, explica o desfecho observado nas simulações, coerente com o cenário *ex vivo* em que os dados de ajuste foram obtidos.

Embora as Figuras 11 a 16 revelem uma dinâmica espacial que rapidamente tende à homogeneidade, esse comportamento não era o esperado inicialmente. O resultado provavelmente decorre do fato de que os parâmetros do modelo foram ajustados com base em dados *ex vivo*, obtidos em condições experimentais de alta homogeneidade, sem os gradientes típicos do microambiente *in vivo*. Nesse contexto, a difusão estimada a partir de tais dados tende a ser super-representada, levando a um alisamento espacial mais rápido do que ocorreria em tecidos reais, onde a presença de vasos sanguíneos, barreiras extracelulares e anisotropias estruturais impõe heterogeneidade às concentrações de citocinas e células. Assim, mesmo que as simulações não tenham revelado gradientes espaciais pronunciados, a formulação baseada em equações diferenciais parciais permanece conceitualmente necessária, pois garante a capacidade do modelo de representar fenômenos espaciais reais caso parâmetros derivados de experimentos *in vivo* estejam disponíveis. Além disso, essa abordagem fornece uma base flexível para extensões futuras, como o acoplamento

a modelos tridimensionais ou a inclusão de quimiotaxia dependente do tecido.

A análise de incertezas acrescentou uma dimensão crítica à interpretação dos resultados, ao mostrar que diferentes populações respondem de forma desigual à variabilidade paramétrica. Enquanto a população bacteriana apresentou menor dispersão, indicando relativa robustez do sistema frente a flutuações, as citocinas mostraram maior sensibilidade. Esse comportamento ressalta o papel central da regulação inflamatória: pequenas variações nos parâmetros que governam a produção e a difusão de citocinas podem levar a cenários de controle parcial ou falha na contenção do patógeno. Esse achado é consistente com a literatura, que descreve a inflamação como um processo não linear, altamente suscetível a perturbações em seus componentes regulatórios.

Portanto, a visão geral dos resultados mostra que o modelo desenvolvido não apenas reproduz aspectos qualitativos da resposta imune descritos em experimentos, como também permite explorar, em um ambiente controlado, hipóteses sobre os mecanismos que favorecem a persistência da *Brucella*. Ao articular diferentes experimentos numéricos, análise de sensibilidade, ajuste paramétrico, simulação espaço-temporal e avaliação de incertezas, foi possível destacar tanto os fatores que sustentam a robustez da infecção quanto aqueles que representam potenciais alvos para intervenção imunológica.

5 Conclusões, limitações e trabalhos futuros

Neste trabalho foi proposto um modelo matemático novo capaz de representar a resposta imune inata à infecção pela bactéria *Brucella spp.*, com foco na dinâmica entre a população bacteriana, as citocinas pró-inflamatória e reguladora de entrada, os macrófagos (*naïve* e ativos) e o tecido saudável.

Com base em modelos temporais e espaciais disponíveis na literatura, formulou-se um sistema composto por seis equações diferenciais parciais (EDPs), descrevendo a evolução das populações de interesse por meio de abordagens de difusão-reação, transporte e processos puramente reativos.

O primeiro experimento realizado consistiu em uma análise de sensibilidade, cujo objetivo foi identificar os parâmetros mais relevantes para o ajuste do modelo. Apesar da limitação imposta pelo número total de parâmetros (16), a análise permitiu compreender como cada um deles influencia a saída do sistema, destacando em especial os parâmetros relacionados à reprodução e eliminação bacteriana, à produção e ao decaimento de citocinas, bem como às taxas de maturação celular.

Em seguida, o modelo foi calibrado em sua formulação unidimensional utilizando dados experimentais disponíveis na literatura, provenientes de estudos em camundongos *knockout* para a citocina anti-inflamatória IL-10, ao longo de um período de seis semanas. Os resultados mostraram boa adequação, com a dinâmica das citocinas reguladoras de entrada ajustada dentro dos intervalos de confiança experimentais. Ainda que alguns desvios tenham sido observados para a citocina pró-inflamatória IFN- γ , especialmente em momentos intermediários da infecção, o modelo foi capaz de reproduzir satisfatoriamente o comportamento global da resposta imune observada nos experimentos biológicos.

Como a solução do modelo exigiu a construção de malhas com propriedades heterogêneas baseadas em proporções entre vasos sanguíneos e linfáticos, com distribuições aleatórias no domínio, foi conduzido um experimento de quantificação de incertezas para avaliar o impacto da variabilidade na posição dos vasos sanguíneos sobre as diferentes populações modeladas. Os resultados indicaram que a população mais afetada foi a de macrófagos *naïve*, embora essa incerteza não se propague de forma significativa para as populações diretamente acopladas a ela.

Tal comportamento sugere que, embora a posição dos vasos influencie diretamente a quantidade de macrófagos que ingressam no tecido, esse fator não exerce efeito determinante sobre a dinâmica global da resposta imune. Isso se deve ao fato de que os processos subsequentes, como a ativação de macrófagos, produção de citocinas e dano tecidual, dependem fundamentalmente da presença bacteriana no tecido.

Embora o modelo tenha sido validado com base em dados laboratoriais, uma das extensões naturais deste trabalho consiste em sua aplicação como ferramenta de predição da resposta à infecção por *Brucella abortus*. Para isso, seria necessário acoplar ao modelo já ajustado populações de citocinas anti-inflamatórias, possibilitando uma representação mais abrangente da resposta imune. De forma complementar, a integração com um modelo do sistema imune adaptativo permitiria explorar de maneira mais realista os mecanismos de defesa, ampliando o potencial das simulações para o desenvolvimento de novas estratégias de controle e prevenção da brucelose.

Adicionalmente, recomenda-se uma reavaliação dos parâmetros do modelo, aliada a uma nova análise de sensibilidade, com vistas a sua extensão para domínios bidimensionais e tridimensionais. Essa expansão implicaria naturalmente em maior custo computacional, tornando imprescindível o uso de técnicas de paralelização de código, como CUDA, OpenMP e MPI, de modo a viabilizar a execução eficiente das simulações em escalas mais complexas.

REFERÊNCIAS

- 1 S. Abagna, B. Seidu, and C. S. Bornaa, *A mathematical model of the transmission dynamics and control of bovine brucellosis in cattle*, Abstract and Applied Analysis, 2022 (2022), p. 9658567.
- 2 E. Abatih, L. Ron, N. Speybroeck, B. Williams, and D. Berkvens, *Mathematical analysis of the transmission dynamics of brucellosis among bison*, Mathematical Methods in the Applied Sciences, 38 (2015), pp. 3818–3832.
- 3 A. Abbas, A. Lichtman, S. Pillai, and D. Baker, *Cellular and Molecular Immunology*, Elsevier, 2022.
- 4 M. Adimy, P. F. A. Mancera, D. S. Rodrigues, F. L. P. Santos, and C. P. Ferreira, *Maternal passive immunity and dengue hemorrhagic fever in infants*, Bulletin of Mathematical Biology, 82 (2020).
- 5 G. Arfken, G. Arfken, H. Weber, and F. Harris, *Mathematical Methods for Physicists: A Comprehensive Guide*, Elsevier Science, 2013.
- 6 G. Arumugam and J. Tyagi, *Keller-segel chemotaxis models: a review*, Acta Applicandae Mathematicae, 171 (2021), p. 6.
- 7 R. Bird, W. Stewart, and E. Lightfoot, *Transport Phenomena*, Transport Phenomena, Wiley, 2006.
- 8 M. X. Byndloss and R. M. Tsois, *Brucella spp. virulence factors and immunity*, Annu. Rev. Anim. Biosci., 4 (2016), pp. 111–127.
- 9 F. Castiglione and F. Celada, *Immune System Modelling and Simulation*, CRC Press, 1st ed., Apr. 2015.
- 10 J. F. Chmiel, M. W. Konstan, J. E. Knesebeck, J. B. Hilliard, T. L. Bonfield, D. V. Dawson, and M. Berger, *Il-10 attenuates excessive inflammation in chronic pseudomonas infection in mice*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 160 (1999), pp. 2040–2047.
- 11 R. Clausius, *On the moving force of heat, and the laws regarding the nature of heat itself which are deducible therefrom*, The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science, 2 (1851), pp. 102–119.
- 12 P. P. Corsetti, L. A. de Almeida, N. B. Carvalho, V. Azevedo, T. M. Silva, H. C. Teixeira, A. C. Faria, and S. C. Oliveira, *Lack of endogenous il-10 enhances production of proinflammatory cytokines and leads to brucella abortus clearance in mice*, PLoS One, 8 (2013), p. e74729.

- 13 J. V. C. De Oliveira, C. C. H. Borges, L. A. De Almeida, and M. Lobosco, *A mathematical model of the innate immunological response to brucella infection*, in 2024 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM), 2024, pp. 6639–6645.
- 14 J. V. C. de Oliveira, G. R. Fatigate, G. G. Silva, L. N. Cândido, R. F. Reis, B. de Melo Quintela, and M. Lobosco, *Adaptive load balancing for heterogeneous systems: A performance-guided approach for 3D hydro-mechanical modeling of edema formation*, *J. Comput. Appl. Math.*, 472 (2026), p. 116770.
- 15 T. E. Fernandes, R. W. Dos Santos, and M. Lobosco, *Bridging accuracy and efficiency: The role of pinns in immune response simulations*, in 2024 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM), 2024, pp. 6612–6619.
- 16 A. Fick, *On liquid diffusion*, *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 10 (1855), pp. 30–39.
- 17 A. Fick, *Ueber diffusion*, *Annalen der Physik*, 170 (1855), pp. 59–86.
- 18 V. Hénaux and D. Calavas, *Evaluation of the cost-effectiveness of bovine brucellosis surveillance in a disease-free country using stochastic scenario tree modelling*, *PloS one*, 12 (2017), p. e0183037.
- 19 J. P. Justice, Y. Shibata, S. Sur, J. Mustafa, M. Fan, and M. R. Van Scott, *Il-10 gene knockout attenuates allergen-induced airway hyperresponsiveness in c57bl/6 mice*, *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 280 (2001), pp. L363–L368.
- 20 J. Keener and J. Sneyd, *Mathematical Physiology: II: Systems Physiology*, *Interdisciplinary Applied Mathematics*, Springer, 2009.
- 21 E. F. Keller and L. A. Segel, *Traveling bands of chemotactic bacteria: A theoretical analysis*, *Journal of Theoretical Biology*, 30 (1971), pp. 235–248.
- 22 C. Kesmir and R. J. De Boer, *A mathematical model on germinal center kinetics and termination1*, *The Journal of Immunology*, 163 (1999), pp. 2463–2469.
- 23 M. Z. Khan and M. Zahoor, *An overview of brucellosis in cattle and humans, and its serological and molecular diagnosis in control strategies*, *Tropical medicine and infectious disease*, 3 (2018), p. 65.

- 24 S. Y. Kim, J. Park, G. Leite, M. Pimentel, and A. Rezaie, *Interleukin-10 knockout mice do not reliably exhibit macroscopic inflammation: a natural history endoscopic surveillance study*, bioRxiv, (2021).
- 25 R. Kühn, J. Löhler, D. Rennick, K. Rajewsky, and W. Müller, *Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis*, *Cell*, 75 (1993), pp. 263–274.
- 26 H. LeMay, B. Bursten, T. Brown, R. Wilson, C. Murphy, P. Woodward, and M. Stoltzfus, *Chemistry: The Central Science*, Pearson, Incorporated, 2017.
- 27 S. Marelli, N. Lüthen, and B. Sudret, *UQLab user manual – Polynomial chaos expansions*, tech. rep., Chair of Risk, Safety and Uncertainty Quantification, ETH Zurich, Switzerland, 2024. Report UQLab-V2.1-104.
- 28 M. M. Mentink-Kane, A. W. Cheever, M. S. Wilson, S. K. Madala, L. M. Beers, T. R. Ramalingam, and T. A. Wynn, *Accelerated and progressive and lethal liver fibrosis in mice that lack interleukin (il)-10, il-12p40, and il-13r2*, *Gastroenterology*, 141 (2011), pp. 2200–2209.
- 29 T. H. Michael, *Scientific Computing: An Introductory Survey*, The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2nd ed., 2018.
- 30 I. Newton, *Philosophiae Naturalis Principia Mathematica.*, 1687.
- 31 C. R. Passos, A. A. Moreira, R. F. Reis, R. W. Dos Santos, M. Lobosco, and B. M. Rocha, *A coupled model of the cardiovascular and immune systems to analyze the effects of COVID-19 infection*, *BioTech (Basel)*, 14 (2025).
- 32 C. S. Patlak, *Random walk with persistence and external bias*, *Bulletin of Mathematical Biophysics*, 15 (1953), pp. 311–338.
- 33 A. B. Pigozzo, M. Lobosco, and R. W. dos Santos, *Parallel implementation of a computational model of the his using openmp and mpi*, in 2010 22nd International Symposium on Computer Architecture and High Performance Computing Workshops, IEEE, 2010, pp. 67–72.
- 34 A. B. Pigozzo, G. C. Macedo, R. W. d. Santos, and M. Lobosco, *On the computational modeling of the innate immune system*, *BMC Bioinformatics*, 14 Suppl 6 (2013), p. S7.
- 35 A. K. Qin, V. L. Huang, and P. N. Suganthan, *Differential evolution algorithm with strategy adaptation for global numerical optimization*, *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, 13 (2009), pp. 398–417.

- 36 ———, *Differential evolution algorithm with strategy adaptation for global numerical optimization*, IEEE Transactions on Evolutionary Computation, 13 (2009), pp. 398–417.
- 37 B. d. M. Quintela, R. W. dos Santos, and M. Lobosco, *On the coupling of two models of the human immune response to an antigen*, BioMed research international, 2014 (2014), p. 410457.
- 38 G. Rajagopalan, Y. C. Kudva, M. M. Sen, E. V. Marietta, N. Murali, K. Nath, J. Moore, and C. S. David, *Il-10-deficiency unmasks unique immune system defects and reveals differential regulation of organ-specific autoimmunity in non-obese diabetic mice*, Cytokine, 34 (2006), pp. 85–95.
- 39 N. Rapin, O. Lund, M. Bernaschi, and F. Castiglione, *Computational immunology meets bioinformatics: The use of prediction tools for molecular binding in the simulation of the immune system*, PLoS ONE, 5 (2010), p. e9862.
- 40 J. Reddy, N. Anand, and P. Roy, *Finite Element and Finite Volume Methods for Heat Transfer and Fluid Dynamics*, Cambridge University Press, 2022.
- 41 R. F. Reis, *Modelagem Mecânica na Formação de Edemas*, tese de doutorado, Univesidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Julho 2018.
- 42 A. Saltelli, M. Ratto, T. Andres, F. Campolongo, J. Cariboni, D. Gatelli, M. Saisana, and S. Tarantola, *Global Sensitivity Analysis: The Primer*, Wiley, 2008.
- 43 A. K. Sharma, G. K. Gupta, and M. Yadav, eds., *Medical Microbiology*, De Gruyter, Berlin, Boston, 2022.
- 44 B. Siegmund, J. A. Sennello, H. A. Lehr, A. Batra, I. Fedke, M. Zeitz, and G. Fantuzzi, *Development of intestinal inflammation in double il-10- and leptin-deficient mice*, Journal of Leukocyte Biology, 76 (2004), pp. 782–786.
- 45 A. M. Smith, J. A. McCullers, and F. R. Adler, *Mathematical model of a three-stage innate immune response to a pneumococcal lung infection*, Journal of Theoretical Biology, 276 (2011), pp. 106–116.
- 46 G. G. Stokes, *On the theories of the internal friction of fluids in motion, and of the equilibrium and motion of elastic solids*, (2007).
- 47 P. Stolfi, F. Castiglione, E. Mastrostefano, I. Di Biase, S. Di Biase, G. Palmieri, and A. Prisco, *In-silico evaluation of adenoviral covid-19 vaccination protocols: Assessment of immunological memory up to 6 months after the third dose*, Frontiers in Immunology, 13 (2022).

- 48 R. Storn and K. Price, *Differential evolution—a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces*, Journal of global optimization, 11 (1997), pp. 341–359.
- 49 W. A. Strauss, *Partial differential equations: An introduction*, Wiley, 2nd ed ed., 2009.
- 50 B. Su, W. Zhou, K. Dorman, and D. Jones, *Mathematical modelling of immune response in tissues*, Computational and Mathematical Methods in Medicine, 10 (2009), pp. 9–38.
- 51 J. Tumwiine and G. Robert, *A mathematical model for treatment of bovine brucellosis in cattle population*, Journal of Mathematical Modeling, 5 (2017), pp. 137–152.
- 52 H. Versteeg and W. Malalasekera, *An Introduction to Computational Fluid Dynamics: The Finite Volume Method*, Pearson Education Limited, 2007.
- 53 S. Wang, A. J. Myers, E. B. Irvine, C. Wang, P. Maiello, M. A. Rodgers, J. Tomko, K. Kracinovsky, H. J. Borish, M. C. Chao, D. Mugahid, P. A. Darrah, R. A. Seder, M. Roederer, C. A. Scanga, P. L. Lin, G. Alter, S. M. Fortune, J. L. Flynn, and D. A. Lauffenburger, *Markov field network model of multi-modal data predicts effects of immune system perturbations on intravenous bcg vaccination in macaques*, Cell Systems, (2024).
- 54 M. N. Xavier, M. G. Winter, A. M. Spees, K. Nguyen, V. L. Atluri, T. M. A. Silva, A. J. Bäumlner, W. Müller, R. L. Santos, and R. M. Tsois, *Cd4+ t cell-derived il-10 promotes brucella abortus persistence via modulation of macrophage function*, PLOS Pathogens, 9 (2013), pp. 1–17.
- 55 D. Xiu and G. E. Karniadakis, *The wiener–askey polynomial chaos for stochastic differential equations*, SIAM Journal on Scientific Computing, 24 (2002), p. 619–644.
- 56 S. Yingst and D. Hoover, *T cell immunity to brucellosis*, Critical Reviews in Microbiology, 29 (2003), p. 313–331.
- 57 J. Zhang, G.-Q. Sun, X.-D. Sun, Q. Hou, M. Li, B. Huang, H. Wang, and Z. Jin, *Prediction and control of brucellosis transmission of dairy cattle in zhejiang province, china*, Plos one, 9 (2014), p. e108592.