

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

Maicom Peters Xavier

**Coortes Virtuais e Dinâmica de Anticorpos: Uma Abordagem Computacional
para Regimes de Vacinação com ChAdOx1 nCoV-19**

Juiz de Fora

2026

Maicom Peters Xavier

**Coortes Virtuais e Dinâmica de Anticorpos: Uma Abordagem Computacional
para Regimes de Vacinação com ChAdOx1 nCoV-19**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Modelagem Computacional. Área de concentração: Interdisciplinar.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Lobosco

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Weber dos Santos

Juiz de Fora

2026

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

Peters Xavier, Maicom.

Coortes virtuais e dinâmica de anticorpos: uma abordagem computacional para regimes de vacinação com ChAdOx1 nCoV-19 / Maicom Peters Xavier. -- 2026.

109 p.

Orientador: Marcelo Lobosco

Coorientador: Rodrigo Weber dos Santos

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2026.

1. Modelagem Computacional. 2. ChAdOx1 nCoV-19. 3. Sistema imune. 4. Equações diferenciais ordinárias. I. Lobosco, Marcelo, orient. II. Weber dos Santos, Rodrigo, coorient. III. Título.

Maicom Peters Xavier

Coortes Virtuais e Dinâmica de Anticorpos: Uma Abordagem Computacional para Regimes de Vacinação com ChAdOx1 nCoV-19

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

Aprovada em 24 de abril de 2026.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Alexandre Bittencourt Pigozzo
Universidade Federal de São João del-Rei

Profª Drª. Carla Rezende Barbosa Bonin
Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais - Campus Cataguases

Prof. Dr. Helton da Costa Santiago
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Bernardo Martins Rocha
Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 28/04/2026.



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Bittencourt Pigozzo, Usuário Externo**, em 28/04/2026, às 18:52, 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 **Helton da Costa Santiago, Usuário Externo**, em 11/05/2026, às 18:50, 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 **Carla Rezende Barbosa Bonin, Usuário Externo**, em 12/05/2026, 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 **Marcelo Lobosco, Professor(a)**, em 13/05/2026, às 14:44, 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 13/05/2026, às 15:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



AGRADECIMENTOS

A lista de agradecimentos poderia se estender por muitas páginas, contemplando todos aqueles que fizeram parte desta caminhada. Como isso não é possível, registro aqui minha gratidão às pessoas que foram fundamentais ao longo dessa trajetória.

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Antônio e Cláudia, por toda a educação, cuidado e apoio em todas as fases da minha vida (inclusive nos dias atuais). Vocês são os maiores presentes que eu poderia receber, e espero, ao longo da vida, conseguir retribuir todo o amor que sempre me dedicaram.

Ao meu irmão, Micael, por ser uma inspiração tanto no âmbito pessoal quanto profissional, e por ter me incentivado a trilhar os caminhos da Modelagem Computacional, abrindo portas para que eu pudesse me desenvolver em diferentes áreas.

À minha cunhada, Laís, por ser uma irmã para mim, pelo apoio às minhas escolhas e por estar sempre disposta a ouvir, aconselhar e oferecer palavras de incentivo nos momentos em que mais precisei.

À minha namorada, Alice, pela companhia, pelo carinho e pelo incentivo em todos os projetos que me proponho a realizar. Obrigado por estar presente em todas as minhas escolhas, seja nas viagens cuidadosamente planejadas ou nas aventuras de última hora, seja nas conversas diárias que encurtam a distância física e fortalecem ainda mais o nosso vínculo.

Aos meus primos, André e Escobar, pela amizade construída ao longo dos anos e pela certeza de que posso sempre contar com vocês.

Ao grande amigo que tive a felicidade de conhecer recentemente, José Eduardo, por todo o apoio, pelas conversas enriquecedoras e pelos ensinamentos que contribuíram significativamente para o meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus orientadores, Rodrigo Weber e Marcelo Lobosco. Ao Rodrigo, pelas ideias muitas vezes ousadas, e por vezes até malucas, que impulsionaram esta pesquisa e contribuíram para minha formação. Ao Lobosco, pela paciência, pelo apoio incondicional, pela dedicação para que este trabalho nunca estagnasse e pelo acolhimento ao longo de todos esses anos, desde o mestrado até a conclusão do doutorado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da UFJF, por proporcionar um ambiente de aprendizado, colaboração e troca de experiências, contando com professores, pesquisadores e colegas que contribuíram de forma significativa para minha formação acadêmica e profissional.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, fizeram parte desta jornada e contribuíram para que este momento se tornasse possível.

A todos, o meu mais sincero obrigado.

*“Science is a way of thinking
much more than it is a body of
knowledge.”*

*“A ciência é muito mais uma
forma de pensar do que um
conjunto de conhecimentos.”*

Carl Sagan

RESUMO

Este estudo investiga a resposta imune induzida pela vacina ChAdOx1 nCoV-19, abrangendo tanto a imunização primária quanto as doses de reforço. Um modelo matemático foi desenvolvido para simular a dinâmica imunológica sob diferentes esquemas vacinais e calibrado com dados clínicos provenientes de coorte. Para aumentar a robustez das análises, foi construída uma Coorte Virtual composta por mais de 16.000 indivíduos, gerada a partir da amostragem de conjuntos de parâmetros biologicamente plausíveis capazes de reproduzir as trajetórias observadas de anticorpos. Ensaios *in silico* foram realizados para avaliar cinco cenários de vacinação em adultos (18 a 55 anos), incluindo regimes de duas doses e estratégias de reforço administradas entre 8–12, 15–25 e 44–45 semanas, além de um regime com terceira dose adicional. Adicionalmente, foram conduzidas simulações exploratórias com variação sistemática do intervalo entre doses, com o objetivo de identificar regimes que maximizem a duração e a magnitude da resposta imune. As previsões do modelo foram comparadas com dados longitudinais de uma coorte acompanhada por um ano após o reforço, apresentando boa concordância com a cinética observada de anticorpos. A análise da Coorte Virtual permitiu identificar intervalos de dose associados a respostas imunes mais duradouras em regimes de duas e três doses. Esses resultados destacam o potencial da modelagem computacional, aliada ao uso de populações virtuais, como ferramenta para apoiar o planejamento de estratégias vacinais. Adicionalmente, simulações envolvendo doses fracionadas sugerem respostas imunes comparáveis às obtidas com a dose padrão, em concordância com evidências reportadas na literatura.

Palavras-chave: Modelagem matemática da vacinação; ChAdOx1 nCoV-19; Simulação de coortes virtuais; Otimização do intervalo entre doses.

ABSTRACT

This study investigates the immune response induced by the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine, encompassing both primary immunization and booster doses. A mathematical model was developed to simulate the immune dynamics under different vaccination regimens and calibrated using clinical cohort data. To enhance the robustness of the analyses, a Virtual Cohort comprising more than 16,000 individuals was constructed by sampling biologically plausible parameter sets capable of reproducing the observed antibody trajectories. In silico experiments were conducted to evaluate five vaccination scenarios in adults (18–55 years), including two-dose regimens and booster strategies administered at intervals of 8–12, 15–25, and 44–45 weeks, as well as a three-dose regimen. Additionally, exploratory simulations were performed with systematic variation of the inter-dose interval to identify schedules that maximize both the magnitude and duration of the immune response. Model predictions were compared with longitudinal data from a cohort followed for one year after booster administration, showing good agreement with the observed antibody kinetics. The analysis of the Virtual Cohort enabled the identification of dosing intervals associated with more sustained immune responses in both two- and three-dose regimens. These findings highlight the potential of computational modeling, combined with virtual populations, as a tool to support the design of vaccination strategies. Furthermore, simulations involving fractional dosing suggest immune responses comparable to those obtained with the standard dose, in agreement with evidence reported in the literature.

Keywords: Mathematical modeling of vaccination; ChAdOx1 nCoV-19; Virtual cohort simulation; Dose interval optimization.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Principais eventos iniciais da pandemia de COVID-19	17
Distribuição global de casos confirmados de COVID-19 por regiões da OMS	18
Células essenciais do sistema imune inato.	27
Ativação de linfócitos TCD4 ⁺ no sistema imune adaptativo.	29
Ativação de linfócitos B e diferenciação celular após estímulo vacinal.	30
Estrutura do SARS-CoV-2 e processo simplificado da infecção celular.	32
Estrutura da proteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2.	33
Principais plataformas vacinais contra a COVID-19	34
Comparação entre coortes virtuais e gêmeos digitais.	36
Fluxograma do Modelo.	38
Diagrama com as interações entre as 11 populações do modelo.	44
Dinâmica das 11 populações do modelo simulando 500 dias.	56
Simulando 2.000 observações da Coorte Virtual do modelo calibrado.	57
Níveis de anticorpos do modelo calibrado para segunda dose no dia 63.	58
Análise dos índices de Sobol de primeira ordem para o cenário de três doses do modelo, considerando a segunda dose no dia 98 e a terceira no dia 308.	60
Análise dos índices de Sobol de ordem total para o cenário de três doses do modelo, considerando a segunda dose no dia 98 e a terceira no dia 308.	61
Quantificação de incertezas para o modelo com duas doses, considerando a segunda dose no dia 63.	63
Quantificação de incertezas para o modelo com duas doses, considerando a segunda dose no dia 69.	64
Quantificação de incertezas para o modelo com duas doses, considerando a segunda dose no dia 114.	65
Quantificação de incertezas para o modelo com duas doses, considerando a segunda dose no dia 313.	66
Quantificação de incertezas para o modelo com três doses, considerando a segunda dose no dia 98 e a terceira no dia 308.	67
Regime de dosagem otimizado para duas doses da ChAdOx1 nCoV-19.	68
Análise de sensibilidade do limiar de proteção para o regime de duas doses da ChAdOx1 nCoV-19.	69
Regime de dosagem otimizado para três doses da ChAdOx1 nCoV-19.	70
Análise de sensibilidade do limiar de proteção para o regime de três doses da ChAdOx1 nCoV-19.	71
Comparação do modelo para diferentes cenários de doses fracionadas da vacina: DP/DP versus MD/MD.	72

Comparação do modelo para diferentes cenários de doses fracionadas da vacina: DP/DP versus MD/DP.	73
Comparação entre o modelo e dados clínicos para os regimes DP/DP e DP/MD. . .	74
Níveis de anticorpos do modelo para regime de duas doses com acompanhamento superior a um ano utilizando parâmetros calibrados no cenário de 8 a 12 semanas.	96
Níveis de anticorpos do modelo para regime de duas doses com intervalo de 15 a 25 semanas utilizando parâmetros calibrados no cenário de 8 a 12 semanas.	97
Níveis de anticorpos do modelo para regime de duas doses com intervalo de 44 a 45 semanas utilizando parâmetros calibrados no cenário de 8 a 12 semanas.	97
Níveis de anticorpos do modelo para regime de três doses utilizando parâmetros calibrados no cenário de 8 a 12 semanas.	98
Simulando 2.000 observações da Coorte Virtual para o regime de duas doses com acompanhamento superior a um ano.	98
Simulando 2.000 observações da Coorte Virtual para o regime de duas doses com intervalo de 15 a 25 semanas.	99
Simulando 2.000 observações da Coorte Virtual para o regime de duas doses com intervalo de 44 a 45 semanas.	99
Simulando 2.000 observações da Coorte Virtual para o regime de três doses.	100
Análise dos índices de Sobol de primeira ordem para o cenário de duas doses do modelo, considerando a segunda dose no dia 63.	101
Análise dos índices de Sobol de ordem total para o cenário de três doses do modelo, considerando a segunda dose no dia 98 e a terceira no dia 308.	102
Análise dos índices de Sobol de primeira ordem para o cenário de duas doses do modelo, considerando a segunda dose no dia 69.	103
Análise dos índices de Sobol de ordem total para o cenário de duas doses do modelo, considerando a segunda dose no dia 69.	104
Análise dos índices de Sobol de primeira ordem para o cenário de duas doses do modelo, considerando a segunda dose no dia 114.	105
Análise dos índices de Sobol de ordem total para o cenário de duas doses do modelo, considerando a segunda dose no dia 114.	106
Análise dos índices de Sobol de primeira ordem para o cenário de duas doses do modelo, considerando a segunda dose no dia 313.	107
Análise dos índices de Sobol de ordem total para o cenário de duas doses do modelo, considerando a segunda dose no dia 313.	108

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Configuração do algoritmo de Evolução Diferencial (DE) para calibração do modelo.	51
Tabela 2 – Erros relativos e valores de RMSE comparando as simulações do modelo com os dados de IgG da coorte em diferentes cenários de vacinação.	55
Tabela 3 – Valores de base, parâmetros calibrados e valores iniciais do modelo. . .	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADCC	<i>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</i> - Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpos
APCs	<i>Antigen Presenting Cells</i> - Células Apresentadoras de Antígeno
BCRs	<i>B Cells Receptors</i> - Receptores de Células B
ChAdOx1	<i>Chimpanzee Adenovirus Oxford 1</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CV	Coorte Virtual
DE	<i>Differential Evolution</i> - Evolução Diferencial
DP	Dose Padrão - (5×10^{10} partículas/ml)
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> - Ensaio Imunoenzimático
GMT	<i>Geometric Mean Titer</i> - Média Geométrica de Títulos de Anticorpos
IgG	Imunoglobulina do tipo G
MD	Meia Dose ($2,5 \times 10^{10}$ partículas/ml)
nCoV-19	<i>novel Coronavirus 2019</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBMCs	<i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i> - Células Mononucleares do Sangue Periférico
PFF2/PFF3	Peça Facial Filtrante nível 2 ou nível 3
RMSE	<i>Root Mean Square Error</i> - Raiz do Erro Quadrático Médio
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
TPS	Tempo de Proteção Sustentada
UQ	<i>Uncertainty Quantification</i> - Quantificação de Incertezas
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	Introdução	16
1.1	Motivação	16
1.2	Vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)	18
1.3	Revisão da Literatura	21
1.4	Objetivos e Hipótese de Pesquisa	23
1.5	Organização	24
2	Fundamentação Teórica	26
2.1	Sistema Imune Humano - SIH	26
2.1.1	Fundamentos do Sistema Imunológico	26
2.1.2	Dinâmica dos Linfócitos B e Anticorpos	29
2.2	<i>Coronavirus Disease 2019</i> - COVID-19	31
2.2.1	Vacinas contra a COVID-19	34
2.3	Coortes Virtuais	35
3	Métodos	38
3.1	Dados da Coorte e Sua Adaptação Para Uso nas Simulações	39
3.2	Modelo Matemático	40
3.2.1	Hipóteses e Simplificações Adotadas pelo Modelo Matemático	41
3.2.2	Visão Geral do Modelo	43
3.2.3	Dinâmica Viral e da Proteína <i>Spike</i>	45
3.2.4	Ativação das Células Apresentadoras de Antígenos	46
3.2.5	Dinâmica das Células T e B	46
3.2.6	Produção de Anticorpos	48
3.3	Experimentos Realizados	49
3.4	Calibração do Modelo e Geração da Coorte Virtual	50
3.5	Análise de Sensibilidade e Quantificação de Incertezas	52
3.5.1	Implementação Computacional	54
4	Resultados Computacionais	55
4.1	Ajuste dos Parâmetros	55
4.2	Análise de Sensibilidade do Modelo	58
4.3	Quantificação de Incertezas - UQ	62
4.4	Otimização do Intervalo Entre Doses	67
4.5	Avaliação do Modelo em Cenários de Meia-Dose	70
5	Discussão	75
5.1	Discussão dos Resultados Obtidos	75
5.2	Plausibilidade Biológica dos Parâmetros Calibrados	76
5.3	Interpretação dos Regimes Ótimos de Vacinação e suas Implicações	79
5.4	Discussão dos Cenários de Meia-Dose	82

5.5	Limitações do Estudo	83
6	Considerações Finais	86
	REFERÊNCIAS	88
A	APÊNDICE A – Simulações adicionais para diferentes intervalos entre doses: modelo calibrado e Coorte Virtual	96
B	APÊNDICE B – Resultados adicionais da análise de sensibilidade de Sobol	101

1 Introdução

1.1 Motivação

A pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), representou um dos maiores desafios sanitários do século XXI, produzindo impactos profundos e duradouros nos sistemas de saúde, na economia e na dinâmica social em escala global. Desde os primeiros registros da doença no final de 2019, observou-se uma elevada taxa de transmissão. As manifestações clínicas associadas à COVID-19 mostraram-se heterogêneas, variando desde infecções assintomáticas até quadros graves. Entre as formas mais severas destacam-se a pneumonia viral, a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e a falência de múltiplos órgãos. Esses quadros estiveram associados a elevadas taxas de mortalidade, especialmente em populações vulneráveis, incluindo idosos, indivíduos com comorbidades e pessoas com maior risco imunológico ou menor acesso à assistência em saúde. Diante da rápida disseminação internacional e do aumento exponencial de casos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em janeiro de 2020, a COVID-19 como uma emergência de saúde pública de interesse internacional, reconhecendo o potencial da doença em sobrecarregar sistemas de saúde e gerar consequências globais severas (World Health Organization, 2020; YANG *et al.*, 2020).

Os primeiros casos da doença que posteriormente seria denominada COVID-19 foram identificados e notificados em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, inicialmente associados a um agrupamento de pneumonias de etiologia desconhecida. Em janeiro de 2020, a rápida propagação do agente infeccioso, tanto no território chinês quanto internacionalmente, levou à implementação de medidas sanitárias rigorosas, incluindo isolamento social, restrições de mobilidade e intensificação da vigilância epidemiológica (World Health Organization, 2020). A Figura 1 ilustra a sequência dos principais eventos associados à emergência e disseminação inicial da COVID-19.

Apesar desses esforços iniciais, a elevada transmissibilidade do vírus resultou em sua disseminação global em poucas semanas, culminando no reconhecimento da COVID-19 como uma pandemia pela OMS em 11 de março de 2020 (World Health Organization, 2020; HU *et al.*, 2021; HUANG *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020).



Figura 1: – Linha do tempo dos principais eventos associados ao surgimento e à disseminação inicial da COVID-19, desde os primeiros casos de pneumonia de causa desconhecida identificados em Wuhan, China, em dezembro de 2019, até a caracterização da doença como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 e a rápida expansão global observada nos meses seguintes. Destacam-se eventos relevantes, como a identificação do novo coronavírus pela China, a confirmação da transmissão entre humanos, a designação do vírus SARS-CoV-2 pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses*¹ e a declaração de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (*Public Health Emergency of International Concern*) pela OMS. Figura adaptada de HU *et al.* (2021).

No contexto brasileiro, a pandemia de COVID-19 assumiu proporções particularmente severas, refletindo desafios estruturais, sociais e sanitários pré-existentes. Desde a confirmação do primeiro caso no país, em fevereiro de 2020, o Brasil passou a figurar entre as nações mais impactadas pela doença, tanto em número de casos quanto em mortalidade. De acordo com dados consolidados das autoridades de saúde e da OMS, até o encerramento do estado de emergência sanitária global, o Brasil registrou mais de 39 milhões de casos confirmados e mais de 700 mil óbitos associados à COVID-19 (Ministério da Saúde (Brasil), 2020–2025), enquanto, em escala global, os números ultrapassaram 770 milhões de casos confirmados, com mais de 7 milhões de mortes (World Health Organization, 2026). A distribuição global desses casos, bem como a posição do Brasil nesse cenário, pode ser observada na Figura 2, que ilustra a concentração de casos por região da OMS.

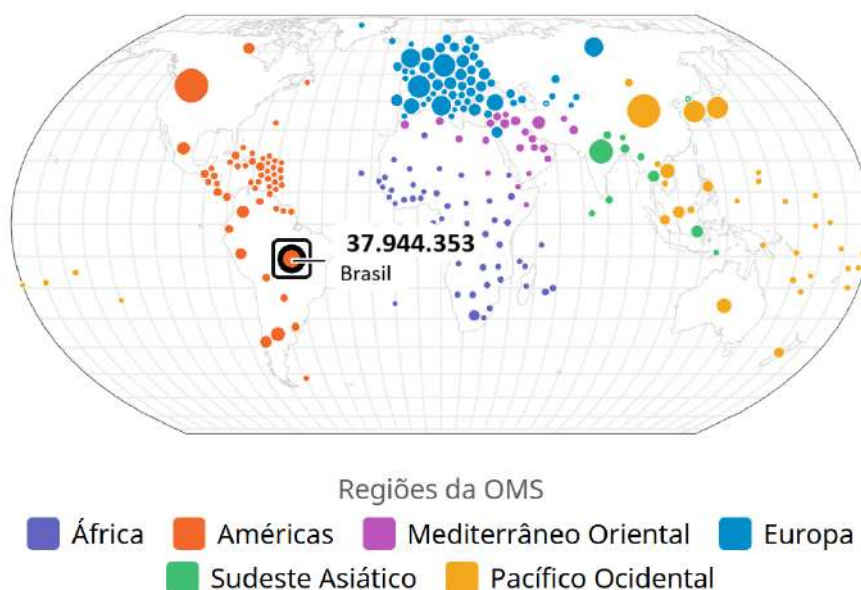


Figura 2: – Mapa mundial ilustrando a distribuição dos casos confirmados de COVID-19 por país. O tamanho de cada círculo é diretamente proporcional ao número acumulado de casos confirmados, de modo que círculos maiores representam países com maior número de casos. As cores indicam as diferentes regiões da OMS. Destaca-se o Brasil, com 37.944.353 casos confirmados registrados até 24 de janeiro de 2026. Figura e dados obtidos do painel de monitoramento da COVID-19 da Organização Mundial da Saúde (World Health Organization (2026)).

1.2 Vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)

Em resposta a esse cenário, a comunidade científica e a indústria farmacêutica mobilizaram esforços em escala global para o desenvolvimento de estratégias profiláticas eficazes, culminando em um processo acelerado de pesquisa, desenvolvimento e aprovação de vacinas. Em um intervalo de aproximadamente 17 meses após o início do surto, a OMS autorizou o uso emergencial de seis vacinas contra a COVID-19, com taxas de eficácia reportadas entre 50% e 95% na prevenção de infecções sintomáticas (FENG *et al.*, 2021). Essas vacinas contemplam diferentes plataformas tecnológicas, incluindo RNA mensageiro (Pfizer–BioNTech e Moderna), vírus inativado (Sinopharm e CoronaVac) e vetores virais não replicantes (Oxford–AstraZeneca e Janssen), refletindo abordagens imunológicas distintas, mas convergentes na indução de proteção clínica relevante. A implementação em larga escala dessas vacinas contribuiu de maneira significativa para a redução de casos graves, hospitalizações e óbitos, alterando substancialmente o curso da pandemia em diversos países.

Entre os imunizantes desenvolvidos durante a pandemia de COVID-19, a vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) destaca-se por ter sido amplamente estudada em diferentes contextos clínicos, fornecendo um conjunto robusto de evidências sobre eficácia, imunogenicidade e regimes de vacinação.

Os ensaios clínicos da vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), desenvolvida pela Universidade de Oxford em parceria com a AstraZeneca, representam um marco na luta contra a pandemia de COVID-19 e um notável exemplo de como eventos inesperados podem levar a descobertas científicas cruciais. Os estudos de fase III, conduzidos de forma multicêntrica e envolvendo milhares de voluntários no Reino Unido, Brasil e África do Sul, foram fundamentais para a aprovação e distribuição global do imunizante (FLAXMAN *et al.*, 2021; VOYSEY *et al.*, 2021, 2023).

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 fundamenta-se em um vetor adenoviral não replicante de chimpanzé (*Chimpanzee Adenovirus Oxford 1* - ChAdOx1), o qual é geneticamente modificado para a transdução da sequência codificante da proteína *spike* (proteína S) do SARS-CoV-2. Esta plataforma vacinal caracteriza-se pela capacidade de deflagrar uma resposta imunológica bifásica, integrando os braços humoral e celular mediante a ativação de linfócitos T auxiliares ($CD4^+$) e citotóxicos ($CD8^+$), concomitantemente à síntese de anticorpos neutralizantes (FOLEGATTI *et al.*, 2020).

Um dos resultados mais surpreendentes e impactantes desses ensaios surgiu de um erro acidental ocorrido no braço do estudo conduzido no Reino Unido. Devido a uma inconsistência na quantificação da concentração viral, um subgrupo de 1.367 participantes recebeu, inadvertidamente, uma primeira dose reduzida seguida por uma dose padrão, regime conhecido como meia dose/dose padrão (MD/DP), com intervalo igual ou superior a 12 semanas entre as aplicações (VOYSEY *et al.*, 2021). Ao analisar os dados de eficácia de um total de 11.636 participantes, os pesquisadores observaram que este grupo MD/DP apresentou uma eficácia de 90,0%, significativamente superior à eficácia de 62,1% registrada no grupo que recebeu duas doses padrão (regime DP/DP) (VOYSEY *et al.*, 2021, 2023). Esse evento de serendipidade científica² foi o ponto de partida para investigações mais aprofundadas sobre os regimes de dosagem e intervalos entre as aplicações.

Análises subsequentes demonstraram que, além da quantidade da dose, o intervalo entre a primeira e a segunda aplicação é uma variável crítica para a magnitude da resposta imune. Observou-se que um intervalo entre a primovacinação e o reforço superior a 12 semanas estava associado a uma eficácia vacinal significativamente mais elevada, atingindo 81,3%, em comparação com 55,1% para intervalos inferiores a 6 semanas (VOYSEY *et al.*, 2021, 2023). Esses resultados indicaram que a otimização temporal da revacinação desempenha papel central na imunogenicidade da vacina, provavelmente devido à maturação das células B de memória e à expansão clonal mais eficiente quando o estímulo secundário ocorre após uma janela imunológica adequada.

Em um outro estudo, FLAXMAN *et al.* (2021) avaliaram participantes que receberam a segunda dose após um intervalo ainda mais prolongado, com mediana de 44 a

² Serendipidade científica é a descoberta de resultados relevantes de forma inesperada, frequentemente associada a erros ou observações acidentais.

45 semanas entre as aplicações. O grupo demonstrou um perfil de segurança favorável e apresentou uma resposta de anticorpos IgG anti-*spike* substancialmente superior à observada em regimes com intervalos mais curtos. Essas evidências confirmaram que tanto o intervalo quanto o regime de dosagem influenciam significativamente a eficácia imunológica da ChAdOx1 nCoV-19, contribuindo para ajustes nas estratégias de vacinação em diversos países.

Além desses estudos, o trabalho conduzido por BARRETT *et al.* (2021) investigou diretamente diferentes esquemas de dosagem da ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), comparando os regimes DP/DP (duas doses padrão) e DP/MD (dose padrão seguida de meia dose). A análise considerou não apenas a eficácia clínica, mas também parâmetros laboratoriais da resposta imune, incluindo títulos de IgG anti-*spike*, neutralização de vírus vivo e neutralização de pseudovírus. Os resultados indicaram que, embora o regime DP/MD apresentasse níveis absolutos de anticorpos ligeiramente inferiores, a resposta imune permaneceu robusta e potencialmente suficiente para conferir proteção contra a COVID-19. Esses achados reforçam a hipótese de que o intervalo entre as doses pode exercer influência mais significativa na resposta imunológica do que a quantidade exata de antígeno administrado.

Evidências adicionais sobre a influência do regime de dosagem foram apresentadas no Projeto Viana, conduzido no Brasil, no município de Viana, no estado do Espírito Santo (VALIM *et al.*, 2022). Nesse estudo observacional, os autores avaliaram a eficácia, segurança e imunogenicidade da administração de meia dose da vacina ChAdOx1 nCoV-19 em comparação com o regime padrão. Os resultados indicaram que a estratégia de dose reduzida foi capaz de induzir resposta imunológica robusta, com níveis significativos de anticorpos anti-*spike* e adequada capacidade de neutralização viral, além de apresentar perfil de segurança favorável. Esses achados sugerem que regimes de dosagem alternativos podem manter níveis relevantes de proteção imunológica, reforçando a importância de investigar quantitativamente a relação entre quantidade de antígeno administrado, intervalos entre doses e magnitude da resposta imune (VALIM *et al.*, 2022). Sendo assim, estudos dessa natureza fornecem evidências empíricas importantes para o desenvolvimento de abordagens de modelagem matemática voltadas à compreensão da dinâmica da resposta imunológica induzida por diferentes estratégias vacinais.

Esses dados clínicos consolidaram uma compreensão mais refinada da relação entre regime vacinal, intervalo entre doses e intensidade da resposta imunológica, motivando o desenvolvimento de modelos matemáticos capazes de representar quantitativamente essas interações.

Apesar dos avanços rápidos no desenvolvimento e na implementação de vacinas contra a COVID-19, permanecem questões fundamentais relacionadas à durabilidade e à qualidade da imunidade induzida ao longo do tempo, particularmente diante do surgimento

contínuo de variantes virais com diferentes perfis de transmissibilidade e escape imunológico. Embora diversos estudos experimentais e clínicos tenham contribuído para o entendimento da resposta imune associada à vacinação, ainda são limitadas as abordagens capazes de integrar, de forma sistemática, a dinâmica temporal da resposta imunológica com a avaliação comparativa de diferentes esquemas vacinais, especialmente no que se refere à definição de intervalos ótimos entre doses e à análise de estratégias de reforço. Além disso, a investigação experimental desses cenários envolve custos elevados, restrições éticas e limitações logísticas, o que dificulta a exploração abrangente de múltiplas combinações de parâmetros em populações heterogêneas.

Nesse contexto, a modelagem matemático-computacional apresenta-se como uma abordagem complementar promissora, ao permitir a representação quantitativa dos processos biológicos envolvidos na resposta imune e a realização de experimentos *in silico* sob condições controladas. O presente trabalho tem como objetivo investigar a dinâmica da resposta humoral induzida pela vacina ChAdOx1 nCoV-19 por meio de uma abordagem matemático-computacional calibrada com dados clínicos. O método desenvolvido permite a construção de uma coorte virtual e a avaliação sistemática do impacto de diferentes esquemas vacinais sobre a produção e a persistência de anticorpos. Com base nessa estrutura, são analisados cenários envolvendo regimes de duas e três doses, bem como diferentes intervalos entre aplicações, visando identificar configurações associadas a respostas imunes mais duradouras. Dessa forma, o estudo contribui para o entendimento quantitativo da resposta à vacinação e fornece subsídios para a análise de estratégias vacinais alternativas.

1.3 Revisão da Literatura

A modelagem matemático-computacional tem desempenhado papel central na investigação da resposta imune a patógenos e vacinas, permitindo a integração de mecanismos biológicos, dados experimentais e variabilidade populacional em um mesmo arcabouço quantitativo (DELISI; BERZOFSKY, 1985; GROOT *et al.*, 2001; KUMAR *et al.*, 2006; DOYTCHINOVA; FLOWER, 2007; DAVIES *et al.*, 2009; HAYNES *et al.*, 2012; TYAGI *et al.*, 2013; DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017; PAPPALARDO *et al.*, 2015; LEE *et al.*, 2008; FLOWER *et al.*, 2010; NANDY; BASAK, 2016; YANG *et al.*, 2019; ALLEMAILEM, 2021; RAPPUOLI, 2000; XAVIER *et al.*, 2020; THOMAS *et al.*, 2022; REIS *et al.*, 2021; XAVIER *et al.*, 2021; MA *et al.*, 2023; XAVIER; SANTOS; LOBOSCO, 2025).

Desde os trabalhos pioneiros de PERELSON (1989) e BAKER; BOCHAROV; PAUL (1997), as equações diferenciais ordinárias (EDOs) consolidaram-se como a principal ferramenta para descrever a dinâmica temporal da resposta imune, incluindo processos como ativação celular, proliferação, diferenciação e produção de anticorpos. Esses modelos têm sido amplamente utilizados para representar a interação entre antígenos, células do sistema imune e imunoglobulinas, permitindo a estimação de parâmetros fisiológicos e a

análise de diferentes esquemas vacinais (CHANG; LINDERMAN; KIRSCHNER, 2005; VODOVOTZ *et al.*, 2006; BONIN *et al.*, 2016, 2017; XAVIER *et al.*, 2021; XAVIER; SANTOS; LOBOSCO, 2025).

A fim de incorporar maior realismo biológico, diferentes extensões desses modelos foram propostas ao longo das últimas décadas. Modelos baseados em equações diferenciais parciais (EDPs) passaram a incluir efeitos espaciais e difusivos (PETTET *et al.*, 1996; SU *et al.*, 2009; FLEGG *et al.*, 2012; PIGOZZO *et al.*, 2013; QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014), enquanto abordagens estocásticas, autômatos celulares e modelos baseados em agentes introduziram mecanismos para representar heterogeneidade celular e variabilidade intrínseca (CHAO *et al.*, 2004; XAVIER *et al.*, 2017; CELADA; SEIDEN, 1992; MORPURGO *et al.*, 1995; KOHLER *et al.*, 2000; BERNASCHI; CASTIGLIONE, 2001; PAPPALARDO *et al.*, 2018). Mais recentemente, o conceito de gêmeos digitais tem sido explorado no contexto biomédico como uma estratégia para a construção de representações virtuais de sistemas fisiológicos, com potencial aplicação em medicina personalizada e otimização de estratégias vacinais (HELGERS *et al.*, 2021; LAUBENBACHER *et al.*, 2022, 2024; WILLCOX; SEGUNDO, 2024).

No campo da vacinologia, essas abordagens têm sido empregadas tanto na identificação de alvos imunogênicos, por meio de estratégias de vacinologia reversa (RAPPUOLI, 2000; DOYTCHINOVA; FLOWER, 2007; FLOWER *et al.*, 2010), quanto na avaliação de regimes de dosagem, intervalos de administração e duração da resposta imune. Aplicações em diferentes doenças infecciosas, como a febre amarela (BONIN *et al.*, 2017; XAVIER *et al.*, 2017; BONIN *et al.*, 2020), evidenciam o potencial da modelagem matemática como ferramenta de apoio à tomada de decisão em saúde pública.

No entanto, a modelagem da resposta imune induzida por vacinas contra o SARS-CoV-2 ainda apresenta limitações relevantes. Estudos recentes têm se concentrado predominantemente na descrição empírica da cinética de anticorpos ou em modelos simplificados. Por exemplo, UWAMINO *et al.* (2023) utilizaram modelos compartimentais e formulações bi-exponenciais para descrever o decaimento de anticorpos após a vacinação com BNT162b2, obtendo boa concordância com dados de curto prazo, mas sem incorporar mecanismos imunológicos de longa duração, como a dinâmica de células B de memória.

De forma semelhante, RHODES *et al.* (2022) investigaram a relação entre dose vacinal e resposta imune por meio de modelos de imunodinâmica baseados em funções sigmóides e exponenciais (RHODES *et al.*, 2019). Embora úteis para estimar regimes de dosagem, esses modelos apresentam baixo nível de detalhamento mecanicista, limitando sua capacidade de representar de forma integrada os múltiplos componentes da resposta imune adaptativa.

De maneira geral, observa-se que os estudos existentes tendem a abordar aspectos específicos da resposta imune, como a cinética de anticorpos ou a relação dose-resposta,

de forma isolada, sem integrar múltiplos mecanismos imunológicos em um mesmo modelo ou sem considerar explicitamente a variabilidade interindividual. Além disso, a avaliação sistemática de diferentes esquemas vacinais, incluindo intervalos entre doses e estratégias de reforço, ainda é limitada, especialmente em análises baseadas em populações heterogêneas.

Nesse contexto, a utilização de coortes virtuais (PAPPALARDO *et al.*, 2015; LEE *et al.*, 2008) surge como uma abordagem promissora, permitindo a geração de populações sintéticas que incorporam variabilidade biológica e possibilitam a realização de experimentos *in silico* em larga escala. Apesar desse potencial, ainda são escassos os estudos que combinam modelos detalhados com coortes virtuais calibradas a dados clínicos para a análise sistemática de estratégias vacinais.

Diante dessas lacunas, este trabalho propõe a integração de um modelo matemático da resposta imune induzida pela vacina ChAdOx1 nCoV-19 (XAVIER; SANTOS; LO-BOSCO, 2025) com a construção de uma coorte virtual calibrada a dados clínicos (FLAX-MAN *et al.*, 2021). O objetivo é investigar, de forma sistemática, o impacto de diferentes regimes de vacinação e intervalos entre doses na dinâmica de anticorpos, contribuindo para o avanço da modelagem imunológica aplicada à vacinologia.

1.4 Objetivos e Hipótese de Pesquisa

A questão científica que orienta este trabalho é: *em que medida a dinâmica da resposta imune humoral induzida por vacinas pode ser explicada e prevista por mecanismos imunológicos fundamentais?* Em particular, busca-se avaliar essa dinâmica quando representada por modelos matemáticos e analisada em nível populacional por meio de coortes virtuais.

A hipótese central deste trabalho é que a dinâmica da resposta humoral induzida pela vacina ChAdOx1 nCoV-19 pode ser explicada por um conjunto reduzido de mecanismos imunológicos fundamentais, como ativação, expansão, diferenciação e decaimento de populações celulares. Esses processos podem ser representados por um modelo de baixa dimensionalidade, sem a necessidade de explicitar todos os componentes celulares e moleculares do sistema imune, como citocinas específicas ou subpopulações celulares detalhadas.

Adicionalmente, hipotetiza-se que parte da variabilidade interindividual observada na resposta de anticorpos possa ser explicada por variações nos parâmetros associados aos mecanismos representados no modelo, sem a necessidade de alterações em sua estrutura. Nesse contexto, a integração do modelo a uma coorte virtual calibrada com dados clínicos constitui uma abordagem promissora para representar tanto o comportamento médio quanto a variabilidade observada na população, além de possibilitar a investigação de diferentes regimes de vacinação.

De forma mais específica, o trabalho investiga as seguintes sub-hipóteses:

- A dinâmica temporal da resposta humoral induzida por vacinas de vetor viral pode ser descrita por um conjunto reduzido de equações diferenciais ordinárias que capturam os principais processos de ativação, expansão, diferenciação e decaimento da resposta imune;
- A variabilidade interindividual observada em dados clínicos está associada, ao menos em parte, a variações nos parâmetros do modelo, sem a necessidade de modificações em sua estrutura;
- Diferentes esquemas de vacinação (intervalos entre doses e administração de reforços) produzem efeitos quantitativamente distintos e previsíveis na magnitude e na persistência da resposta de anticorpos, como consequência da interação entre memória imunológica e cinética de resposta.

O objetivo geral deste trabalho é avaliar se um modelo mecanicista da resposta imune, integrado a uma coorte virtual calibrada com dados clínicos de pacientes que receberam a vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), é capaz de descrever, explicar e prever a dinâmica da resposta humoral sob diferentes regimes de vacinação.

Para atingir esse objetivo, definem-se os seguintes objetivos específicos:

- Avaliar a capacidade do modelo em reproduzir dados clínicos de dinâmica de anticorpos do tipo IgG;
- Investigar o papel da variabilidade interindividual na resposta imune por meio da análise de uma coorte virtual;
- Comparar quantitativamente diferentes esquemas vacinais, analisando seus efeitos sobre a magnitude e a persistência da resposta de anticorpos;
- Analisar o potencial preditivo do modelo na extrapolação de cenários não observados experimentalmente.

Do ponto de vista metodológico, o trabalho baseia-se na construção de um modelo descrito por equações diferenciais ordinárias, calibrado a dados clínicos, e na geração de uma coorte virtual para a realização de simulações *in silico* em larga escala.

1.5 Organização

O presente capítulo apresentou a motivação, revisão da literatura e os objetivos do trabalho. O Capítulo 2 descreve a fundamentação teórica, contemplando as principais

células do Sistema Imunológico Humano, os princípios de modelagem matemática de sistemas biológicos, equações diferenciais aplicadas à dinâmica imunológica e técnicas de otimização utilizadas na calibração de parâmetros, com destaque para o algoritmo de Evolução Diferencial. No Capítulo 3 é apresentado o modelo matemático proposto, incluindo sua formulação, hipóteses adotadas, definição dos parâmetros, procedimentos de calibração e implementação computacional. Os Capítulos 4 e 5 dedicam-se à apresentação e análise dos resultados numéricos, respectivamente. Este último discute os resultados obtidos pelas simulações e suas implicações para as estratégias vacinais. Por fim, o Capítulo 6 reúne as conclusões do trabalho, as principais contribuições obtidas, as limitações identificadas e as perspectivas para pesquisas futuras.

2 Fundamentação Teórica

Este capítulo apresenta os fundamentos teóricos necessários para a compreensão dos principais mecanismos do Sistema Imune Humano (SIH), bem como aspectos relevantes relacionados à COVID-19 e à resposta imunológica induzida pelas vacinas. Os conceitos discutidos ao longo deste capítulo fornecem a base conceitual indispensável para a formulação, interpretação e análise do modelo matemático-computacional desenvolvido neste trabalho, o qual será detalhado no Capítulo 3. A exposição teórica fundamenta-se em referências clássicas e consolidadas da área de imunologia, garantindo consistência científica e coerência com os objetivos propostos.

2.1 Sistema Imune Humano - SIH

Esta seção se dedica a detalhar os pilares teóricos fundamentais para a compreensão do problema abordado nesta pesquisa. Serão examinados os mecanismos do SIH, com ênfase na vacinação contra a COVID-19, mais precisamente sob a análise da vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222).

2.1.1 Fundamentos do Sistema Imunológico

O sistema imunológico constitui uma rede altamente integrada de órgãos, tecidos, células e moléculas especializadas na defesa do organismo contra agentes infecciosos, denominados patógenos, incluindo vírus, bactérias, fungos e protozoários capazes de desencadear processos patológicos (LEVINSON, 2016; SOMPAYRAC, 2019). A compreensão completa das dinâmicas imunes ainda representa um desafio científico, uma vez que múltiplas interações celulares e moleculares, especialmente em nível intracelular, permanecem objeto de investigação. De forma geral, o sistema imunológico organiza-se em dois componentes funcionais interdependentes: a imunidade inata e a imunidade adaptativa, cuja atuação coordenada caracteriza a resposta imune (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A imunidade inata constitui a primeira linha de defesa do organismo e é composta por mecanismos de resposta rápida e inespecífica. Entre esses mecanismos, destacam-se as barreiras físicas e químicas, como os epitélios, o muco e secreções presentes nas superfícies mucosas, que atuam na prevenção da entrada de patógenos (DELVES *et al.*, 2017). Uma vez ultrapassadas essas barreiras, a resposta inata envolve a ativação de diferentes populações celulares, com destaque para os fagócitos, como neutrófilos, macrófagos e monócitos, responsáveis pela internalização e eliminação de microrganismos, bem como pela remoção de detritos celulares. As células dendríticas, além de sua capacidade fagocítica, desempenham papel central na captura e processamento de antígenos, atuando como elo entre a imunidade inata e a adaptativa (DELVES *et al.*, 2017).

O processo de fagocitose inicia-se com o reconhecimento e a internalização do patógeno por meio da emissão de *pseudópodes*, resultando na formação de um fagossomo. Este, por sua vez, funde-se a lisossomos, originando o fagolisossomo, onde ocorre a degradação do material fagocitado por ação de enzimas hidrolíticas e espécies reativas. Paralelamente, células do sistema imune secretam mediadores solúveis, como citocinas e quimiocinas, que regulam a intensidade da resposta inflamatória e promovem o recrutamento de outras células para o sítio de infecção (SOMPAYRAC, 2019).

Outro componente relevante da imunidade inata são as células *Natural Killer* (NK), um subtipo de linfócitos que atua na eliminação de células infectadas por vírus ou transformadas neoplasticamente. Essas células reconhecem alterações na expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e induzem a morte celular por mecanismos citotóxicos, como a liberação de perforinas e granzimas, levando à apoptose das células-alvo (SOMPAYRAC, 2019).

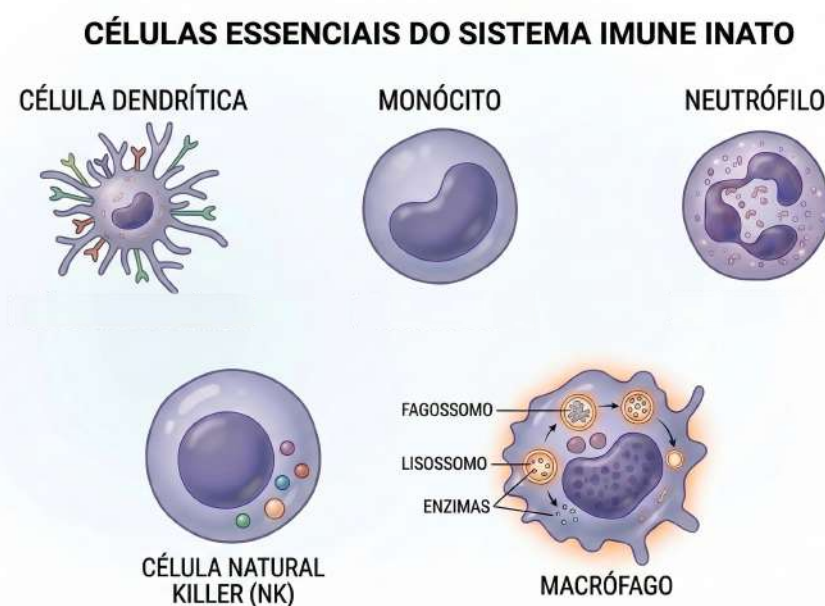


Figura 3: – Representação esquemática de algumas das principais células que compõem o sistema imune inato. Entre elas destacam-se as células dendríticas, responsáveis pela captura e apresentação de antígenos; os monócitos, que circulam no sangue e podem diferenciar-se em macrófagos ou células dendríticas nos tecidos; os neutrófilos, importantes fagócitos nas fases iniciais da resposta inflamatória; e as células *Natural Killer* (NK), especializadas na eliminação de células infectadas ou tumorais. O esquema também ilustra o processo de fagocitose, no qual partículas são internalizadas em fagossomos que posteriormente se fundem com lisossomos, permitindo sua degradação enzimática. Figura gerada com auxílio de inteligência artificial generativa por meio da ferramenta Gemini e validadas pelo autor.

Além das populações celulares, a imunidade inata inclui o sistema complemento, um conjunto de proteínas plasmáticas que, uma vez ativadas em cascata, contribuem diretamente para a eliminação de patógenos por meio de mecanismos como opsonização,

lise celular e amplificação da resposta inflamatória, além de favorecerem a quimiotaxia de células imunes (SOMPAYRAC, 2019). Apesar de sua relevância funcional, o sistema complemento não é explicitamente modelado neste trabalho, uma vez que o foco recai sobre os mecanismos associados à resposta imune humoral.

A imunidade adaptativa é iniciada após o reconhecimento, o processamento e a apresentação de antígenos por células apresentadoras de antígeno, processo que ocorre em paralelo à resposta imune inata (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015). A ativação desse sistema envolve a expansão clonal e a diferenciação de linfócitos específicos, etapas que demandam mais tempo para se estabelecer quando comparadas aos mecanismos efetores da imunidade inata. Em contrapartida, a resposta adaptativa caracteriza-se por elevada especificidade e pela capacidade de gerar memória imunológica, sendo mediada principalmente por linfócitos B e T. Essas características resultam em respostas mais específicas e duradouras frente a exposições subsequentes ao mesmo antígeno (SOMPAYRAC, 2019).

Os linfócitos T subdividem-se principalmente em células TCD4^+ (auxiliares, ou do inglês, *T helper*) e TCD8^+ (citotóxicas, também conhecidas como *T killer*). Conforme apresentado na Figura 4, as células TCD4^+ desempenham papel central na coordenação da resposta imune. Sua ativação ocorre após o reconhecimento de peptídeos antigênicos apresentados por células apresentadoras de antígeno no contexto de moléculas do MHC classe II. Esse reconhecimento é mediado pelo receptor de célula T, em associação com o co-receptor CD4, desencadeando a diferenciação dessas células em linfócitos TCD4^+ efetores capazes de secretar citocinas e promover a ativação de outras populações celulares, incluindo os linfócitos B. As células TCD8^+ participam principalmente da eliminação de células infectadas por meio de mecanismos citotóxicos. Como o foco deste trabalho recai sobre a resposta humoral induzida pela vacinação, apenas a dinâmica associada às células TCD4^+ é representada explicitamente no modelo.

Os linfócitos B, por sua vez, são responsáveis pela mediação da resposta imune humoral. Após ativação, essas células podem diferenciar-se em plasmócitos, especializados na produção de anticorpos, ou em células B de memória, que conferem resposta mais rápida e eficiente em exposições subsequentes ao mesmo antígeno (SOMPAYRAC, 2019). Os anticorpos exercem múltiplas funções efetoras, incluindo neutralização de patógenos, opsonização e ativação do sistema complemento, contribuindo para a eliminação do agente infeccioso.

Considerando que o objetivo deste estudo é modelar a resposta imune humoral induzida por vacinação contra a COVID-19, as seções seguintes concentram-se na dinâmica dos linfócitos B e na produção de anticorpos, elementos centrais do modelo matemático proposto.

APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENO E DIFERENCIAÇÃO TCD4+

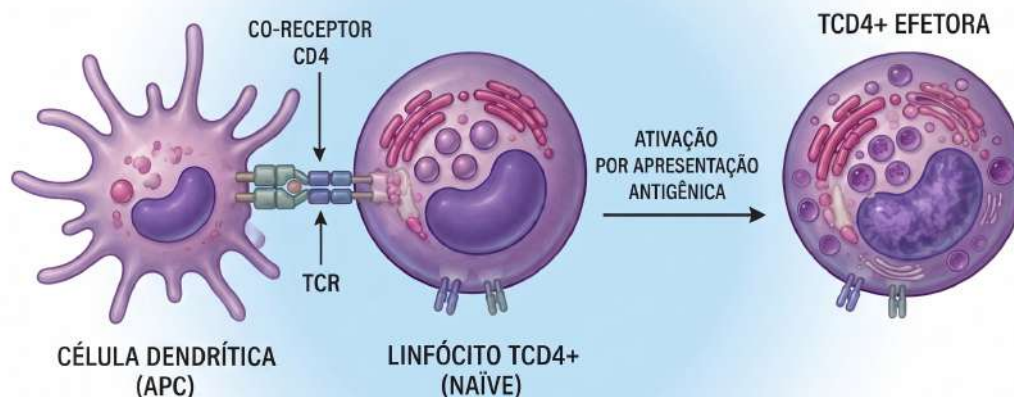


Figura 4: – Representação esquemática da ativação de linfócitos TCD4⁺ no sistema imune adaptativo. Células dendríticas, atuando como células apresentadoras de antígeno (APCs), apresentam peptídeos antigênicos aos linfócitos TCD4⁺ por meio da interação entre o complexo MHC classe II–antígeno, o receptor de célula T (*T-cell receptor* - TCR) e o correceptor CD4. Esse processo promove a ativação e a diferenciação dos linfócitos TCD4⁺ *naïve* em células TCD4⁺ efetoras. Figura gerada com auxílio de inteligência artificial generativa por meio da ferramenta Gemini e validadas pelo autor.

2.1.2 Dinâmica dos Linfócitos B e Anticorpos

A denominação dos linfócitos B tem origem em estudos realizados em aves, nos quais sua maturação ocorre na Bursa de Fabricius. Em mamíferos, incluindo humanos, a maturação dessas células ocorre na medula óssea (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015). Os linfócitos B desempenham papel central na imunidade adaptativa, sendo continuamente produzidos ao longo da vida e distribuídos entre o sangue periférico e órgãos linfoides secundários, como linfonodos e baço, onde permanecem em estado quiescente¹ até o encontro com o antígeno (SOMPAYRAC, 2019).

A Figura 5 apresenta a ativação dos linfócitos B naïve² que se inicia com o reconhecimento específico de epítopos antigênicos³ por meio dos receptores de células B (BCRs). Esse processo pode ocorrer por vias dependentes ou independentes do auxílio de

¹ Refere-se a uma condição fisiológica de repouso celular, caracterizada por baixa atividade metabólica. Nesse estado, os linfócitos permanecem viáveis e funcionalmente competentes, podendo ser rapidamente ativados após o reconhecimento de um antígeno.

² Linfócitos *naïve* são células maduras que ainda não foram expostas ao seu antígeno específico.

³ Epítopos antigênicos são pequenas regiões específicas de um antígeno reconhecidas por receptores do sistema imune.

linfócitos TCD4⁺, sendo a via dependente de células T a mais relevante para a geração de respostas humorais robustas e duradouras. Nessa via, após a ligação do antígeno ao BCR, o linfócito B internaliza, processa e apresenta peptídeos antigênicos em moléculas de MHC de classe II, interagindo com células TCD4⁺ auxiliares, que fornecem sinais coestimuladores essenciais para sua ativação completa (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015; SOMPAYRAC, 2019).

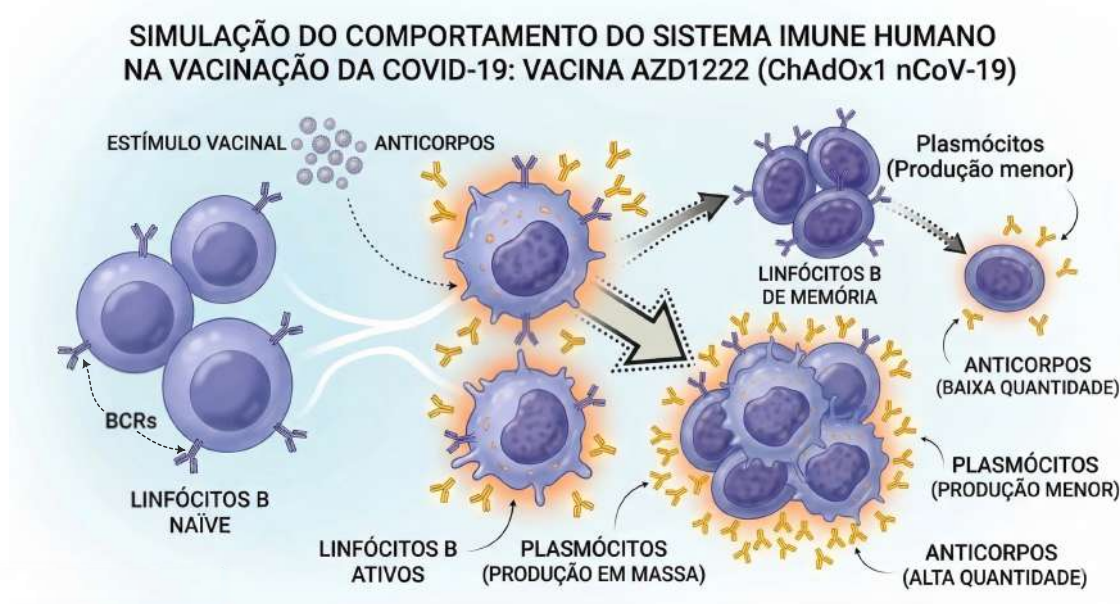


Figura 5: – Representação esquemática do processo de ativação e diferenciação dos linfócitos B após estímulo antigênico. Linfócitos B *naïve* expressam receptores de células B (BCRs), que reconhecem epítopos específicos. Após ativação, frequentemente mediada por interação com linfócitos TCD4⁺, essas células proliferam e se diferenciam em plasmócitos, responsáveis pela produção de anticorpos, e em células B de memória, que sustentam respostas imunes secundárias mais rápidas e eficazes. Figura gerada com auxílio de inteligência artificial generativa por meio da ferramenta Gemini e validadas pelo autor.

Uma vez ativados, os linfócitos B proliferam e se diferenciam em células efectoras e células de memória. As células efectoras correspondem aos plasmócitos, responsáveis pela secreção de anticorpos, podendo ser classificados, do ponto de vista funcional, em plasmócitos de vida curta e de vida longa. Os primeiros estão associados à resposta inicial, enquanto os segundos contribuem para a manutenção prolongada de níveis de anticorpos circulantes. Paralelamente, a formação de células B de memória é fundamental para a resposta imune secundária, permitindo uma resposta mais rápida e intensa em exposições subsequentes ao mesmo antígeno.

No contexto deste trabalho, cujo objetivo é propor um modelo matemático simplificado da resposta imune humoral a partir do estímulo vacinal, assume-se que a produção de anticorpos é realizada por uma população agregada de plasmócitos, sem distinção explícita entre subtipos de vida curta e longa. Essa simplificação permite capturar as principais

dinâmicas da resposta humoral mantendo a tratabilidade do modelo.

É importante destacar que a eficácia da resposta vacinal está diretamente relacionada à geração adequada tanto de plasmócitos quanto de células B de memória. Em alguns casos, a resposta imune induzida pela vacinação pode não resultar na produção sustentada de anticorpos ou na formação eficiente de memória imunológica, o que compromete a duração da proteção. Nesse contexto, a soroconversão refere-se à detecção de níveis mensuráveis de anticorpos específicos no soro após a exposição ao antígeno (por infecção ou vacinação), sendo um indicador de que houve ativação da resposta humoral. Entretanto, a presença de anticorpos detectáveis não implica necessariamente proteção duradoura, a qual depende também da persistência de plasmócitos de vida longa e da formação de células B de memória.

As imunoglobulinas são classificadas em cinco isotipos principais (IgA, IgD, IgE, IgG e IgM), definidos pela estrutura da região constante das cadeias pesadas (α , δ , ϵ , γ e μ , respectivamente). Cada isotipo desempenha funções distintas na resposta imune. Dentre eles, a IgG é o isotipo predominante no soro humano, correspondendo a aproximadamente 75% das imunoglobulinas circulantes (SOMPAYRAC, 2019). A IgG desempenha papel central na neutralização de patógenos e toxinas e está associada à proteção de longo prazo após infecção ou vacinação. Por esse motivo, os níveis de IgG foram adotados neste trabalho como principal indicador da resposta humoral induzida pela vacinação.

2.2 *Coronavirus Disease 2019* - COVID-19

O agente etiológico da COVID-19 é o vírus denominado SARS-CoV-2, sigla derivada do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*. Esse vírus pertence ao gênero *Betacoronavirus*, da família *Coronaviridae*, sendo assim nomeado em função de sua proximidade filogenética com o SARS-CoV, responsável pelo surto de síndrome respiratória aguda grave ocorrido entre 2002 e 2003 (KSIAZEK *et al.*, 2003). O SARS-CoV-2 é um dos coronavírus humanos com capacidade comprovada de causar surtos epidêmicos de grande escala associados a manifestações respiratórias graves, apresentando aproximadamente 80% de similaridade genômica com o SARS-CoV (HU *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2, representado ilustrativamente na Figura 6, é um vírus envelopado de RNA de fita simples de polaridade positiva, com um genoma de aproximadamente 30 kb (quilobases) de comprimento, figurando entre os maiores genomas descritos para vírus de RNA (V'KOVSKI *et al.*, 2021).

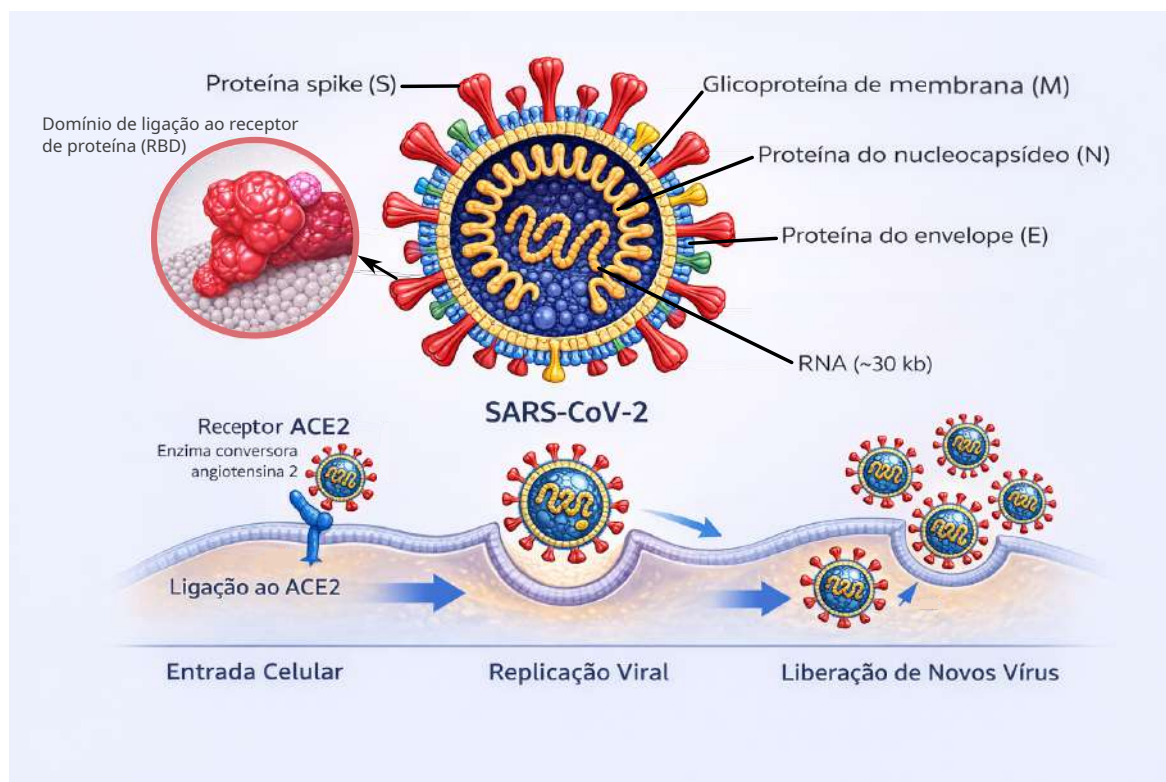


Figura 6: – Representação esquemática da estrutura do SARS-CoV-2 e do processo de infecção celular. O painel superior apresenta os principais componentes estruturais do vírus, incluindo a proteína *spike* (S) e seu domínio de ligação ao receptor (RBD), a proteína de membrana (M), a proteína de envelope (E) e a proteína do nucleocapsídeo (N), associada ao RNA genômico de fita simples de polaridade positiva. O painel inferior ilustra etapas do ciclo viral, incluindo ligação ao receptor ACE2, entrada na célula hospedeira, replicação viral e liberação de novas partículas virais. Figura gerada com auxílio de inteligência artificial generativa por meio da ferramenta Gemini e validadas pelo autor.

O genoma do SARS-CoV-2 codifica inicialmente poliproteínas que são processadas em um conjunto de proteínas não estruturais, responsáveis pela formação do complexo replicase-transcriptase, essencial para a replicação e transcrição do RNA viral. Além dessas, o vírus apresenta quatro proteínas estruturais principais: a proteína *spike* (S), a proteína de envelope (E), a proteína de membrana (M) e a proteína do nucleocapsídeo (N).

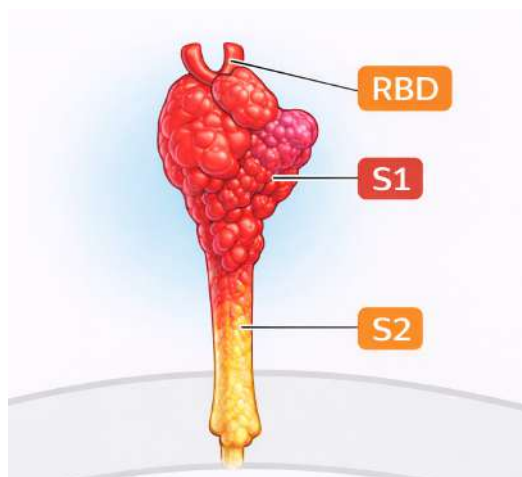


Figura 7: – Representação esquemática da proteína *spike* (S) do SARS-CoV-2, destacando suas principais subunidades funcionais. A subunidade S1 contém o domínio de ligação ao receptor (RBD), responsável pela interação com o receptor ACE2, enquanto a subunidade S2 está associada ao processo de fusão de membranas. Figura gerada com auxílio de inteligência artificial generativa por meio da ferramenta Gemini e validadas pelo autor.

A proteína *spike* (S), representada na Figura 7, é expressa na superfície viral e desempenha papel central na infecção. Sua subunidade S1 contém o domínio de ligação ao receptor (*receptor-binding domain*, RBD), responsável pelo reconhecimento da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), enquanto a subunidade S2 está envolvida na fusão da membrana viral com a membrana da célula hospedeira. Devido a essas funções, a proteína S é considerada o principal determinante da infectividade viral e o principal alvo das vacinas atualmente disponíveis (WALLS *et al.*, 2020; WRAPP *et al.*, 2020).

As proteínas M e E desempenham papéis essenciais na montagem, brotamento⁴ e liberação de novas partículas virais, enquanto a proteína N está associada ao empacotamento do RNA genômico e pode também atuar na modulação da resposta imune do hospedeiro. A interação coordenada entre essas proteínas estruturais é fundamental para a formação de vírions estáveis e infecciosos, sendo, portanto, central para a dinâmica de propagação viral.

A ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*) é uma proteína transmembrana amplamente expressa em diferentes tecidos humanos, incluindo o epitélio respiratório, endotélio vascular e trato gastrointestinal. No contexto da infecção pelo SARS-CoV-2, a ACE2 atua como o principal receptor celular para o vírus. A infecção é iniciada pela ligação do domínio de ligação ao receptor (*Receptor Binding Domain*, RBD), localizado na subunidade S1 da proteína *spike*, à ACE2 presente na superfície celular. Após essa interação, etapas adicionais envolvendo a ativação proteolítica da proteína *spike* por proteases do hospedeiro permitem a fusão das membranas viral e celular, culminando na entrada do vírus na célula hospedeira. Esse processo constitui uma etapa fundamental da

⁴ Processo pelo qual vírus envelopados adquirem seu envelope ao emergirem da célula hospedeira.

infecção e contribui para determinar o tropismo tecidual do SARS-CoV-2.

2.2.1 Vacinas contra a COVID-19

O desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19 ocorreu em tempo recorde, impulsionado por esforços científicos globais e por avanços prévios em biotecnologia e imunologia. Diferentes plataformas tecnológicas foram empregadas com o objetivo comum de induzir resposta imune protetora contra o SARS-CoV-2, particularmente direcionada à proteína *spike* (S), principal antígeno viral envolvido na entrada do vírus nas células hospedeiras.

De forma geral, as vacinas podem ser classificadas em quatro categorias principais: vacinas de RNA mensageiro (mRNA), vacinas de vetor viral não replicante, vacinas de vírus inativado e vacinas de subunidade proteica, conforme ilustrado na Figura 8.

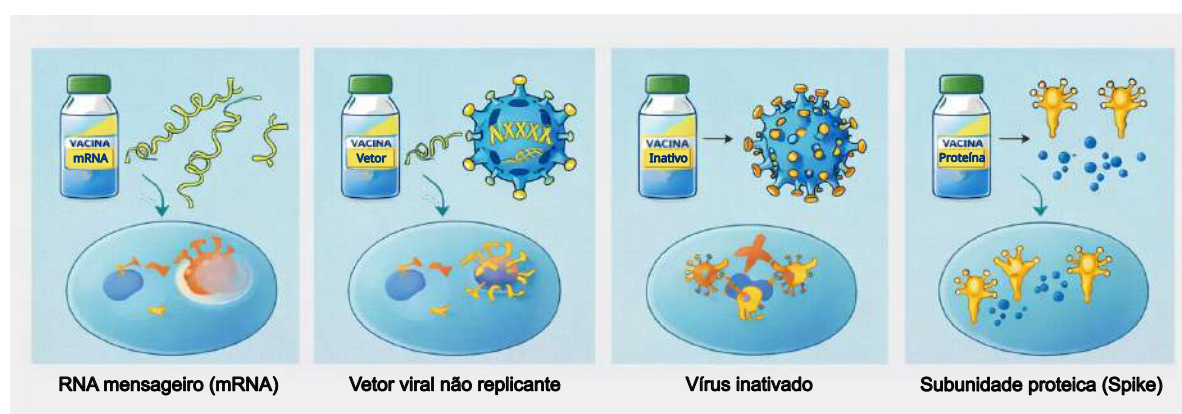


Figura 8: – Representação esquemática das principais plataformas tecnológicas utilizadas no desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19. Figura gerada com auxílio de inteligência artificial generativa por meio da ferramenta Gemini e validadas pelo autor.

As vacinas de mRNA utilizam moléculas sintéticas que codificam a proteína *spike*, levando as células do hospedeiro a expressá-la transitoriamente e induzir respostas humorais e celulares. Já as vacinas de vetor viral não replicante utilizam adenovírus modificados para transportar o gene da *spike*, promovendo sua expressão e ativação da resposta imune adaptativa. Vacinas de vírus inativado empregam partículas virais incapazes de replicação, mas que mantêm sua antigenicidade, enquanto vacinas de subunidade proteica utilizam fragmentos purificados do antígeno viral.

Apesar das diferenças tecnológicas, todas essas plataformas têm como objetivo induzir imunidade protetora por meio da produção de anticorpos neutralizantes e da ativação de linfócitos T, incluindo respostas mediadas por células T CD4+ e CD8+, fundamentais para a coordenação da resposta imune e eliminação de células infectadas.

Neste trabalho, o foco recai sobre vacinas baseadas em vetor adenoviral, em particular a vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222), amplamente utilizada no Brasil durante a fase inicial da pandemia. Essa vacina emprega um adenovírus não replicante

como vetor para a entrega do gene da proteína *spike*, induzindo respostas humorais e celulares de forma integrada.

Com a emergência de variantes do SARS-CoV-2, versões atualizadas dessa plataforma foram propostas, como a vacina AZD2816, desenvolvida para expressar a proteína *spike* da variante Beta (B.1.351). Embora compartilhe o mesmo mecanismo de ação da AZD1222, essa formulação visa ampliar a cobertura imunológica frente a variantes específicas (DOREMALEN *et al.*, 2022).

As vacinas baseadas em vetor viral, particularmente a ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222 ou Vaxzevria), desempenharam papel central nas fases iniciais das campanhas globais de vacinação contra a COVID-19. Contudo, com a emergência de novas variantes do SARS-CoV-2 e o desenvolvimento de plataformas mais facilmente atualizáveis, especialmente as vacinas de mRNA, sua utilização foi progressivamente reduzida. Nesse contexto, a autorização de comercialização da Vaxzevria foi retirada na União Europeia em 2024 a pedido da própria fabricante, acompanhando a diminuição da demanda global e a transição para vacinas atualizadas voltadas às variantes circulantes (European Medicines Agency, 2024). Como consequência, a produção e distribuição global da vacina foram encerradas em maio de 2024. Além disso, versões atualizadas baseadas na mesma plataforma, como a AZD2816, permaneceram restritas principalmente a estudos clínicos e experimentais, sem ampla adoção em programas de vacinação (DOREMALEN *et al.*, 2022).

A diversidade de plataformas e mecanismos de ação impõe desafios significativos à compreensão da cinética da resposta imune ao longo do tempo. Em particular, a duração da imunidade e a necessidade de doses de reforço dependem de fatores como o tipo de vacina, o esquema de administração e as características individuais dos indivíduos vacinados.

A complexidade inerente às diferentes plataformas vacinais, aliada à variabilidade interindividual da resposta imune, torna desafiadora a avaliação sistemática da dinâmica imunológica em estudos clínicos tradicionais. Limitações relacionadas ao tamanho amostral, heterogeneidade dos indivíduos e restrições experimentais dificultam a exploração abrangente de diferentes cenários de vacinação. Nesse contexto, abordagens baseadas em modelagem matemática e simulações *in silico* emergem como ferramentas essenciais. Em particular, a utilização de coortes virtuais permite incorporar variabilidade biológica de forma controlada, viabilizando a análise da resposta imune em nível populacional sob diferentes estratégias vacinais.

2.3 Coortes Virtuais

Nos últimos anos, a integração entre modelagem matemática e biologia computacional tem impulsionado o desenvolvimento de abordagens capazes de representar a variabilidade biológica de forma quantitativa. Entre essas abordagens, destacam-se as *Coortes Virtuais* e os *Digital Twins* (Gêmeos Digitais), que compartilham fundamentos

metodológicos semelhantes, mas diferem em seus objetivos e aplicações. Enquanto as *Coortes Virtuais* são utilizadas para investigar a heterogeneidade em nível populacional por meio da simulação de múltiplos indivíduos artificiais, os *Digital Twins* são projetados para representar digitalmente um indivíduo específico, integrando dados clínicos personalizados, conforme ilustrado na Figura 9.

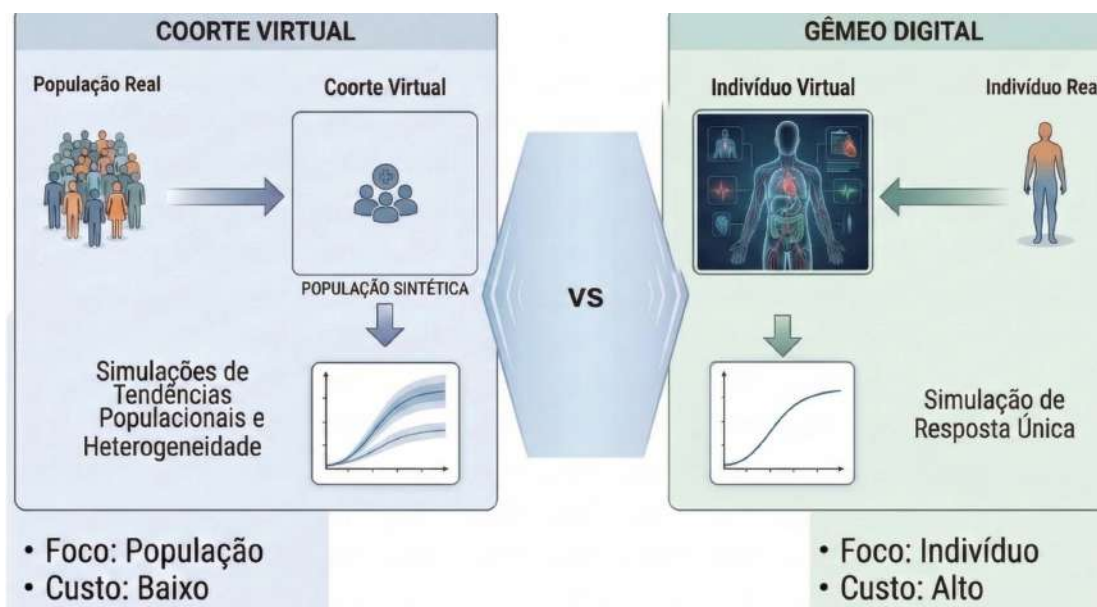


Figura 9: – Representação esquemática da diferença entre coortes virtuais e gêmeos digitais. Coortes virtuais utilizam populações sintéticas derivadas de dados reais para simular tendências populacionais e heterogeneidade entre indivíduos. Já os gêmeos digitais correspondem a modelos computacionais individualizados que reproduzem características de um indivíduo específico, permitindo a simulação de respostas personalizadas a intervenções. Figura gerada com auxílio de inteligência artificial generativa por meio da ferramenta Gemini e validadas pelo autor.

Uma Coorte Virtual (CV, do inglês *Virtual Cohort*) consiste em uma população artificial composta por um grande número de indivíduos virtuais, cada um caracterizado por um conjunto específico de parâmetros fisiológicos e imunológicos (WILLCOX; SEGUNDO, 2024; LAUBENBACHER *et al.*, 2022). Esses parâmetros são tipicamente amostrados a partir de distribuições estatísticas inferidas de dados experimentais e clínicos, de modo que as trajetórias simuladas reproduzam, de forma realista, a variabilidade observada em populações reais. Essa abordagem permite a realização de experimentos *in silico*, nos quais diferentes intervenções, como esquemas vacinais e estratégias terapêuticas, podem ser avaliadas de maneira sistemática, com baixo custo e alta reprodutibilidade.

Por sua vez, os gêmeos digitais correspondem a representações computacionais individualizadas, continuamente calibradas com dados clínicos específicos de um único indivíduo (HELGERS *et al.*, 2021; LAUBENBACHER *et al.*, 2024). Essa abordagem está fortemente associada ao desenvolvimento da medicina personalizada, permitindo a simulação de respostas individuais a intervenções ao longo do tempo.

Dessa forma, enquanto as Coortes Virtuais são particularmente adequadas para a análise de variabilidade interindividual e tendências populacionais, os gêmeos digitais se destacam em contextos que demandam modelagem personalizada e predição individualizada. Ambas as abordagens representam avanços importantes na aplicação de modelos computacionais em biomedicina, sendo complementares no estudo de sistemas biológicos complexos.

3 Métodos

Este capítulo descreve os métodos utilizados para reproduzir os níveis de anticorpos induzidos por diferentes esquemas de vacinação com a ChAdOx1 nCoV-19. A Figura 10 apresenta uma visão geral da abordagem desenvolvida. Inicialmente, os dados de coorte foram obtidos da literatura (FLAXMAN *et al.*, 2021; VOYSEY *et al.*, 2023) e adaptados para utilização nas simulações (Seção 3.1). Em seguida, foi implementada uma adaptação do modelo matemático proposto por BONIN *et al.* (2020), incorporando modificações destinadas à representação da resposta imune induzida pela vacina ChAdOx1 nCoV-19. O modelo resultante foi utilizado para representar *in silico* a dinâmica da resposta imune e os níveis de anticorpos observados após a vacinação.

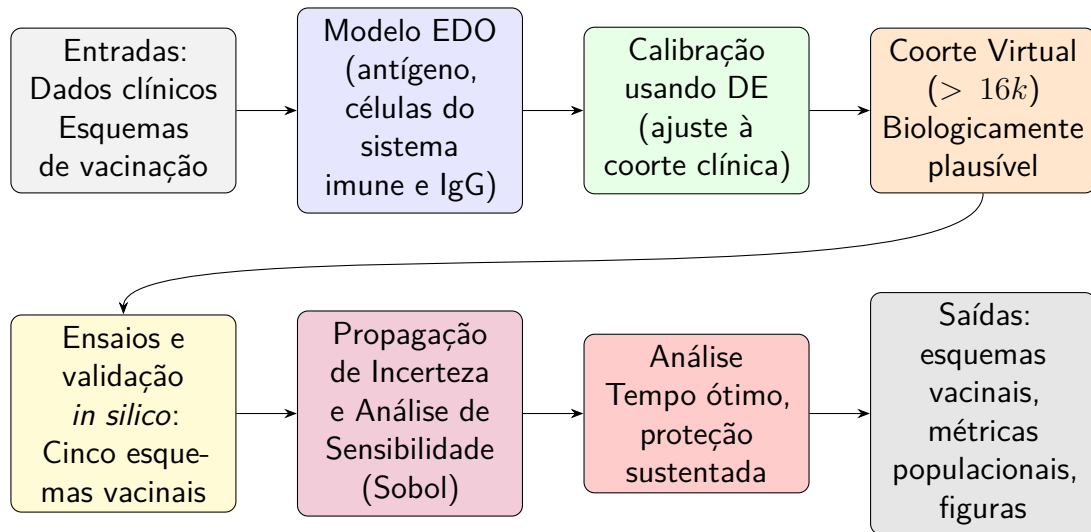


Figura 10: – Fluxo de trabalho do modelo imunológico dentro do hospedeiro, mostrando a integração dos dados clínicos, calibração, geração da coorte virtual, propagação de incerteza, análise de sensibilidade e otimização para identificar esquemas vacinais eficazes.

O modelo foi calibrado para um esquema vacinal representativo reportado na literatura (FLAXMAN *et al.*, 2021; VOYSEY *et al.*, 2023). A calibração utilizou o método de Evolução Diferencial (*Differential Evolution*, DE) (STORN; PRICE, 1997), um algoritmo de otimização que minimiza a discrepância entre as saídas do modelo e os dados de coorte (ver Seção 3.4). Os parâmetros foram variados dentro de limites predefinidos (ver Tabela 3). Foram mantidos todos os conjuntos de parâmetros cujas saídas do modelo apresentaram erro inferior ao limite de aceitação de 5% (ver Seção 3.4). O conjunto de parâmetros que apresentou o melhor ajuste aos dados (isto é, aquele que minimizou o erro relativo entre os níveis de IgG previstos pelo modelo e os dados da coorte clínica) foi adotado como referência. Adicionalmente, todos os conjuntos de parâmetros retidos durante a calibração foram utilizados na construção da CV. Cada conjunto representa um indivíduo virtual e foi posteriormente empregado na simulação dos diferentes esquemas

vacinais considerados neste trabalho, permitindo avaliar a capacidade de generalização do modelo em cenários distintos daquele utilizado na calibração.

Foi realizada uma análise de sensibilidade para identificar os parâmetros mais influentes (Seção 3.5). A incerteza foi propagada perturbando os principais parâmetros ao redor dos valores de melhor ajuste, a fim de avaliar a variabilidade das saídas.

Os resultados serão apresentados no Capítulo 4, que também inclui um ciclo de otimização destinado à identificação de possíveis esquemas de reforço (Seção 4.4).

3.1 Dados da Coorte e Sua Adaptação Para Uso nas Simulações

Este estudo utilizou dados de um estudo de coorte (COV001 e COV002) realizado no Reino Unido (FLAXMAN *et al.*, 2021; VOYSEY *et al.*, 2023), focando em participantes de 18 a 55 anos que receberam uma ou duas doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19 durante a fase 1/2. O estudo de coorte avaliou a reatogenicidade e a imunogenicidade daqueles que aceitaram o convite para uma nova vacinação. Alguns participantes que receberam duas doses da vacina, com um intervalo de 8 a 12 semanas entre a primeira e a segunda dose, foram monitorados por um ano após a segunda dose, confirmando a persistência de anticorpos após esse período (VOYSEY *et al.*, 2023). Notavelmente, indivíduos que haviam recebido apenas uma dose da vacina receberam uma segunda dose tardia, aproximadamente 44–45 semanas após a primeira dose (FLAXMAN *et al.*, 2021). Aqueles que já haviam recebido duas doses da vacina receberam uma terceira dose entre 28–38 semanas após a segunda dose (FLAXMAN *et al.*, 2021). Este trabalho compara os dados obtidos pelo estudo de coorte (FLAXMAN *et al.*, 2021) com os resultados numéricos gerados pelo modelo matemático proposto.

Os dados da coorte expressam os valores de anticorpos em diferentes momentos para distintos intervalos entre doses: 8-12 semanas, 15-25 semanas e 44-45 semanas (FLAXMAN *et al.*, 2021). A coorte de duas doses consistiu em 261 indivíduos para os quais havia dados de imunogenicidade disponíveis. Dentre eles, 115 (44%) receberam a segunda dose com intervalo de 8–12 semanas, 116 (44%) com 15–25 semanas e 30 (11%) com 44–45 semanas (FLAXMAN *et al.*, 2021). Oitenta participantes que já haviam tomado duas doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19 receberam a terceira dose entre 28–38 semanas após a segunda dose (mediana de 30 semanas) (FLAXMAN *et al.*, 2021). O estudo que avaliou a presença de anticorpos IgG (VOYSEY *et al.*, 2023) não especifica o número exato de participantes (entre os 704 incluídos) que receberam ambas as doses padrão com intervalo de 8 a 12 semanas entre elas.

Embora o estudo de coorte de FLAXMAN *et al.* (2021) apresente evidências da ativação de células T após a vacinação, os tipos celulares envolvidos não são especificados. As medidas reportadas correspondem apenas à resposta global de células T, expressa em unidades formadoras de pontos por milhão de células mononucleares do sangue periférico

(PBMCs). Dessa forma, não há distinção entre subpopulações como células T CD4⁺, CD8⁺ ou células T reguladoras. Por esse motivo, embora o modelo inclua células T auxiliares, não é possível realizar uma comparação direta entre essa variável e os dados clínicos disponibilizados da coorte.

A dose padrão da ChAdOx1 nCoV-19 contém 5×10^{10} partículas virais. O modelo requer uma concentração inicial da vacina (partículas por ml) após a inoculação. Essa concentração foi obtida assumindo uma diluição homogênea no fluido corporal total. A quantidade de água corporal varia com a idade, o sexo e a composição corporal, correspondendo tipicamente a 50%–70% da massa corporal (ADOLPH, 1933; SAWKA; CHEUVRONT; CARTER, 2005). Para esse cálculo, foi utilizada a fórmula de Watson (WATSON; WATSON; BATT, 1980), considerando um adulto com altura de 1,70 m e massa corporal de 70 kg. A fração média de água corporal total obtida foi de aproximadamente 0,53. Assim, a concentração inicial do adenovírus considerada no modelo é

$$V_0 = \frac{5 \times 10^{10}}{70 \times 1000 \times 0,53} \approx 1,35 \times 10^6 \text{ partículas ml}^{-1}. \quad (3.1)$$

O estudo de origem (FLAXMAN *et al.*, 2021) reporta medianas, títulos médios geométricos (GMT) e intervalos. Entretanto, medidas de dispersão, como desvio padrão e erro padrão, não são disponibilizadas. Quando informações de dispersão foram necessárias para a calibração do modelo ou para a propagação de incertezas, o desvio padrão foi obtido a partir dos intervalos reportados. Para isso, foi adotado o estimador proposto por Ramirez e Cox (RAMIREZ; COX, 2012), que ajusta a estimativa baseada no intervalo de acordo com o tamanho amostral n :

$$\sigma \approx \frac{\text{intervalo da amostra}}{3\sqrt{\ln n - 1,5}}, \quad (3.2)$$

onde n denota o tamanho da amostra. Ramirez e Cox demonstraram que este estimador tem um desempenho confiável para dados aproximadamente normais com tamanhos de amostra moderados, e também fornecem alternativas para amostras pequenas ou fortemente assimétricas. Embora uma abordagem totalmente Bayesiana representaria um tratamento mais fundamentado, ela está além do escopo deste estudo. Dada a ausência de dispersão reportada e os tamanhos de amostra moderados disponíveis, o estimador baseado no intervalo fornece uma solução adequada e reproduzível para o presente trabalho.

3.2 Modelo Matemático

Para simular a cinética da resposta imune induzida pela vacina ChAdOx1 nCoV-19, foi desenvolvido um modelo mecanicista formulado como um sistema de onze equações diferenciais ordinárias (EDOs). O modelo descreve, de forma integrada, as interações entre

os principais componentes da resposta imune: vetor viral, antígeno, células apresentadoras de antígenos (APCs), células T CD4⁺, células B e suas respostas temporais.

A estrutura do modelo segue a cascata de eventos biológicos associados à imunização: a introdução do vetor adenoviral (V), a expressão da glicoproteína *spike* (S), a ativação e maturação das APCs (A_p e A_{pm}), a ativação de células T CD4⁺ auxiliares *naïve* (T_{hn}) e sua diferenciação em células T *helper* efetoras (T_{he}), seguidas pela ativação de células B *naïve* (B_n) e geração de células B ativas (B_a), plasmócitos secretores de anticorpos (P_c) e células B de memória (B_m). O produto final do modelo é a concentração de anticorpos IgG, um correlato chave da proteção imunológica.

Do ponto de vista conceitual, o modelo adota uma abordagem mecanicista de baixa dimensionalidade, na qual populações celulares e componentes moleculares são representados por variáveis agregadas que descrevem quantidades funcionais efetivas. Assim, cada variável não corresponde necessariamente a uma entidade biológica isolada, mas sim ao efeito combinado de múltiplos processos subjacentes.

Essa escolha implica a não representação explícita de diversos mediadores imunológicos, como citocinas específicas, subpopulações celulares especializadas (por exemplo, células T foliculares auxiliares ou subtipos de células B) e vias de sinalização intracelular. Em vez disso, os efeitos desses componentes são incorporados implicitamente nos termos de ativação, proliferação, diferenciação e decaimento presentes nas equações do modelo.

Nesse contexto, o modelo deve ser interpretado como uma representação funcional da resposta imune, voltada à descrição e predição de observáveis experimentais (em particular, a dinâmica de anticorpos), e não como uma descrição exaustiva de todos os mecanismos moleculares envolvidos. A próxima subseção apresenta as principais hipóteses e simplificações adotadas.

3.2.1 Hipóteses e Simplificações Adotadas pelo Modelo Matemático

A modelagem matemática da resposta imune induzida por vacinação exige a adoção de hipóteses estruturais que permitam representar, de forma tratável, um sistema biológico altamente complexo. O sistema imune envolve múltiplas populações celulares, mediadores solúveis, organização espacial e interações não lineares em diferentes escalas temporais e biológicas. Nesse contexto, o modelo desenvolvido neste trabalho adota uma abordagem mecanística reduzida, orientada à descrição dos principais determinantes da resposta humoral, mantendo um compromisso entre realismo biológico e viabilidade computacional.

O modelo apresentado não inclui explicitamente diversos componentes relevantes do sistema imune, como células do sistema inato (por exemplo, neutrófilos, macrófagos e células NK), cascatas do sistema complemento, produção e dinâmica de citocinas ou processos intracelulares de sinalização. Esses elementos são incorporados de forma indireta nos parâmetros efetivos do modelo. Essa escolha permite reduzir a complexidade estrutural

e garantir a identificabilidade dos parâmetros, com o foco na descrição da resposta humoral em nível sistêmico.

Uma das principais simplificações consiste na representação agregada de populações celulares. Em vez de descrever explicitamente subpopulações específicas, como linfócitos T auxiliares diferenciados (como Th1, Th2, Tfh), células dendríticas com diferentes estados de ativação ou subtipos de células B em distintos estágios de maturação, o modelo considera populações funcionais equivalentes. Essas populações são definidas com base em sua capacidade de reconhecer o antígeno vacinal, proliferar e contribuir para a produção de anticorpos. Dessa forma, processos como ativação, diferenciação e cooperação celular são representados por taxas efetivas, que sintetizam mecanismos subjacentes complexos.

Como consequência dessa representação agregada, mecanismos centrais da resposta adaptativa, como a formação e dinâmica de centros germinativos, não são modelados explicitamente. Processos como seleção clonal, maturação de afinidade e diferenciação em células plasmáticas de curta e longa duração são incorporados de forma implícita nos termos que governam a expansão celular e a produção de anticorpos. Essa escolha reflete tanto a limitação de dados quantitativos diretamente observáveis para esses processos quanto o foco do modelo em desfechos mensuráveis em nível sistêmico.

De maneira análoga, mediadores solúveis, como citocinas e quimiocinas, não são representados como variáveis explícitas. Embora desempenhem papel fundamental na regulação da resposta imune, sua inclusão implicaria um aumento substancial na dimensionalidade do modelo e na incerteza paramétrica. Assim, seus efeitos são incorporados de forma indireta nos termos de ativação, proliferação e regulação celular, que refletem a ação integrada dessas moléculas no microambiente imunológico.

Outra hipótese relevante é a ausência de organização espacial explícita. O modelo assume um sistema bem misturado, no qual as interações entre antígeno, células e anticorpos ocorrem de forma homogênea. Estruturas anatômicas especializadas, como linfonodos, são representadas de forma efetiva por parâmetros cinéticos. Essa abordagem é apropriada quando o interesse principal reside na dinâmica temporal de variáveis globais, como títulos de anticorpos, em vez da organização espacial da resposta imune.

No que se refere à resposta imune celular, o modelo não inclui explicitamente populações como os linfócitos T citotóxicos ($CD8^+$), uma vez que o foco deste trabalho recai sobre a resposta humoral induzida pela vacinação. Dessa forma, os mecanismos citotóxicos mediados por essas células não são representados explicitamente no modelo.

A memória imunológica também é tratada de forma agregada. O modelo não distingue explicitamente entre diferentes compartimentos de memória, como células B de memória e células plasmáticas de longa duração residentes na medula óssea. Em vez disso, a persistência da resposta de anticorpos ao longo do tempo é capturada por parâmetros que governam a longevidade das populações celulares e a taxa de decaimento dos anticorpos.

Essa abordagem permite reproduzir perfis de resposta de longo prazo sem a necessidade de introduzir múltiplos compartimentos adicionais de difícil calibração.

O reconhecimento antigênico é modelado por meio de parâmetros que representam afinidade funcional entre os componentes do sistema imune e o antígeno vacinal. Processos moleculares detalhados, como apresentação antigênica via MHC, interação receptor-ligante e sinalização intracelular, são incorporados em taxas efetivas de ativação. Essa abstração é consistente com a escala de descrição adotada e com os dados disponíveis para calibração.

Por fim, a variabilidade interindividual não é representada por modificações estruturais no modelo, mas sim por meio da variação dos parâmetros que definem cada indivíduo virtual. Dessa forma, diferenças associadas a fatores como histórico imunológico prévio, idade ou condições fisiológicas são refletidas indiretamente na heterogeneidade paramétrica utilizada na construção das coortes virtuais.

Em conjunto, essas hipóteses definem um modelo que busca capturar os mecanismos essenciais da resposta imune humoral induzida por vacinação, ao mesmo tempo em que reconhece explicitamente os limites impostos pela complexidade biológica e pela disponibilidade de dados. Essa estratégia permite construir um modelo capaz de reproduzir dados experimentais e explorar cenários vacinais de forma sistemática, sem recorrer a uma descrição excessivamente detalhada e pouco identificável do sistema imune.

3.2.2 Visão Geral do Modelo

A Figura 11 ilustra as interações entre as principais populações de células imunológicas, presentes no modelo simplificado, envolvidas na resposta à vacina ChAdOx1 nCoV-19, evidenciando a dinâmica entre os componentes virais e as células do sistema imune. As populações representadas em cores correspondem a estados ativos ou diferenciados, incluindo o adenovírus vacinal, a proteína *Spike* e os anticorpos IgG. Já as células em cinza representam estados *naïve*, isto é, células ainda não ativadas. Complementando esse esquema, a Figura 12 apresenta as dinâmicas simuladas dessas populações ao longo do tempo em um cenário com duas doses, sendo a segunda aplicada no dia 63.

Após a administração, a vacina entrega um adenovírus modificado que expressa a proteína *spike* do SARS-CoV-2. Esse vírus é inicialmente capturado por células apresentadoras de antígeno *naïve* (A_p), que então amadurecem, tornando-se células apresentadoras de antígeno ativas (A_{pm}) após o reconhecimento do antígeno. A Figura 12 ilustra o declínio das células *naïve* e o aumento das células maduras.

As células apresentadoras maduras ativam os linfócitos T auxiliares (T_{hn}), que se diferenciam em células efectoras (T_{he}). Essas, por sua vez, ativam os linfócitos B, que passam do estado *naïve* (B_n) para o estado ativo (B_a). As células B ativadas se diferenciam em células plasmáticas (P_c) e células B de memória (B_m). As células plasmáticas são responsáveis pela secreção de imunoglobulina G (*IgG*), enquanto as células B de memória

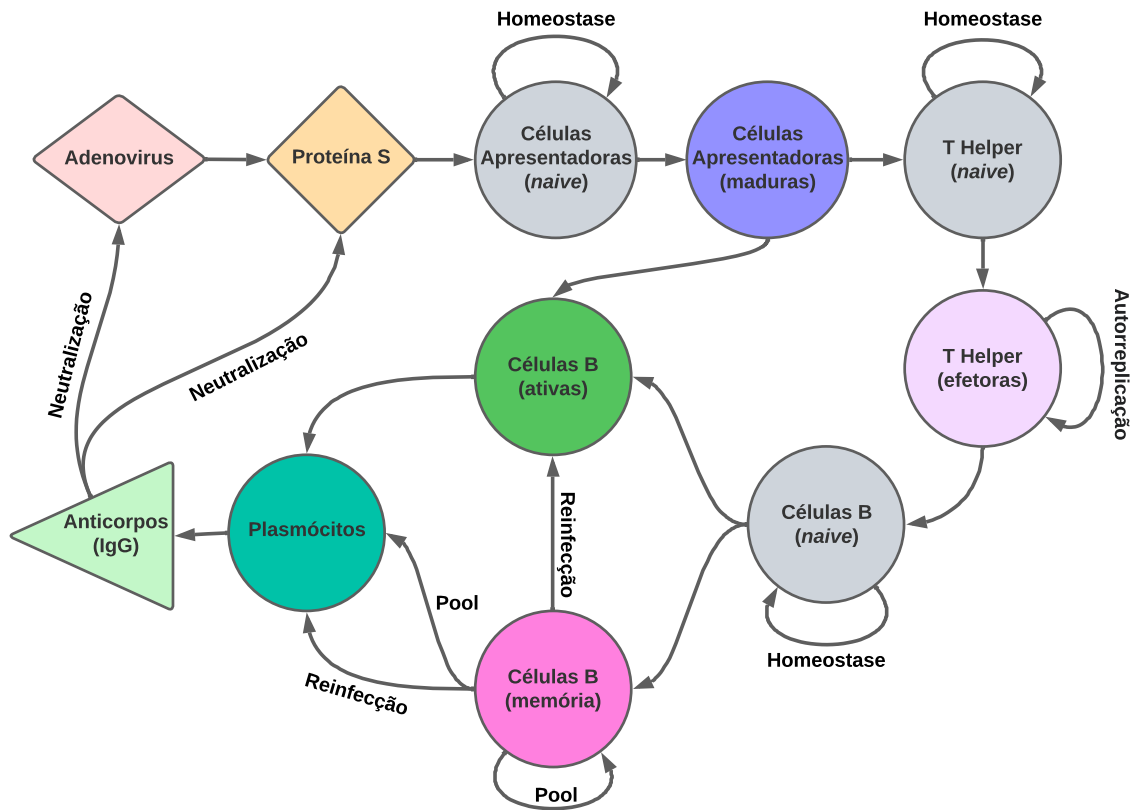


Figura 11: – Diagrama simplificado ilustrando a integração de 11 espécies biológicas no modelo proposto. As setas indicam relações de ativação ou reativação. As populações ativas estão representadas em cores, enquanto as populações *naïve* (não ativadas) são mostradas em cinza.

contribuem para a manutenção da imunidade de longo prazo. Como consequência dessa cascata de ativação e diferenciação celular, observa-se o aumento dos níveis de anticorpos IgG, conforme ilustrado na Figura 12. A mesma figura também evidencia a persistência das células B de memória ao longo do tempo.

O modelo apresentado neste trabalho incorpora processos biológicos essenciais, como homeostase, proliferação celular, neutralização e formação de complexos antígeno-anticorpo. No contexto da modelagem, a neutralização mediada por anticorpos é considerada tanto para o vetor adenoviral quanto para a proteína *spike*. No caso do adenovírus, esse mecanismo representa a redução da disponibilidade do vetor para transduzir células e, consequentemente, expressar o antígeno. Para a proteína *spike*, a neutralização corresponde à remoção do antígeno por meio da formação de complexos antígeno-anticorpo. A representação quantitativa desses processos e da dinâmica das populações imunológicas é apresentada na Figura 12.

Antes de apresentar as equações, é importante destacar que cada termo do modelo deve ser interpretado como uma representação agregada de processos biológicos complexos. Em particular, constantes de taxa não correspondem a mecanismos únicos, mas sim a efeitos

combinados de múltiplas etapas, como reconhecimento antigênico, sinalização intracelular, proliferação celular e interações mediadas por citocinas. Dessa forma, o modelo não busca descrever eventos moleculares específicos, mas capturar o impacto conjunto desses processos sobre a dinâmica das populações celulares e dos níveis de anticorpos.

A seguir, cada componente do modelo é detalhado.

3.2.3 Dinâmica Viral e da Proteína *Spike*

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 utiliza um vetor adenoviral de chimpanzé deficiente em replicação, projetado para expressar a glicoproteína *spike* (DOREMALEN *et al.*, 2020; VOYSEY *et al.*, 2021). Após a administração intramuscular, o vetor viral penetra nas células hospedeiras, levando à produção intracelular da proteína *spike*, que atua como principal antígeno da resposta imune.

No modelo, a variável V representa a carga efetiva de vetor viral disponível para transdução celular, enquanto S representa a concentração efetiva de antígeno *spike* disponível para reconhecimento imunológico.

Como o vetor não se replica, sua dinâmica é descrita por um decaimento ao longo do tempo:

$$\frac{d}{dt}V = -\delta_v V - \delta_{v_{IgG}} V IgG. \quad (3.3)$$

O termo $\delta_v V$ representa a depuração efetiva do vetor viral, agregando processos como degradação, eliminação por mecanismos da imunidade inata, fagocitose e perda da capacidade de transdução. Neste modelo, não é realizada uma distinção explícita entre mecanismos imunológicos e processos físico-químicos de eliminação, sendo todos representados pelo parâmetro efetivo δ_v . Por sua vez, o termo $\delta_{v_{IgG}} V IgG$ descreve a neutralização mediada por anticorpos. Esse termo representa a ligação de anticorpos IgG ao vetor viral e a consequente redução de sua disponibilidade para transduzir células-alvo. O modelo não distingue subclasses de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4), nem representa explicitamente mecanismos efetores específicos associados à ação desses anticorpos.

A dinâmica do antígeno *spike* é descrita por:

$$\frac{d}{dt}S = \alpha_s V - \delta_{s_{IgG}} S IgG - \delta_{s_{Ap}} S A_p. \quad (3.4)$$

O termo $\alpha_s V$ modela a produção de antígeno como proporcional à carga viral efetiva. Os termos de remoção $\delta_{s_{IgG}}$ e $\delta_{s_{Ap}}$ representam, respectivamente, a neutralização mediada por anticorpos e a captação por células apresentadoras de antígenos (APCs). A interação $S A_p$ é interpretada como um processo agregado de reconhecimento, internalização e processamento antigênico, sem distinção explícita entre as vias de apresentação mediadas por MHC I e MHC II. Da mesma forma, a neutralização de S por anticorpos representa

a formação de complexos antígeno-anticorpo e sua subsequente remoção, servindo como uma aproximação dos mecanismos de neutralização observados *in vivo*.

3.2.4 Ativação das Células Apresentadoras de Antígenos

As células apresentadoras de antígenos desempenham papel central na ponte entre imunidade inata e adaptativa. No modelo, distinguem-se duas populações: APCs imaturas (A_p) e APCs maduras (A_{pm}). Essa distinção representa, de forma agregada, o processo de ativação, migração e aumento da capacidade de apresentação antigênica.

A dinâmica das APCs imaturas é dada por:

$$\frac{d}{dt}A_p = \alpha_{ap}(A_{p0} - A_p) - \gamma_{sap}A_pS. \quad (3.5)$$

O termo $\alpha_{ap}(A_{p0} - A_p)$ representa a homeostase¹ da população, enquanto $\gamma_{sap}A_pS$ modela a ativação induzida por antígeno. Esse termo agrega múltiplos sinais biológicos, incluindo reconhecimento por receptores de padrão, sinais inflamatórios e coestimulação, que não são explicitamente modelados.

As APCs maduras são descritas por:

$$\frac{d}{dt}A_{pm} = \gamma_{sap}A_pS - \delta_{apm}A_{pm}. \quad (3.6)$$

Essa população representa células com capacidade efetiva de apresentação antigênica a linfócitos T, incluindo expressão de MHC e moléculas coestimuladoras. O modelo não distingue subtipos celulares (como células dendríticas convencionais ou macrófagos), tratando-os como uma população funcional única.

3.2.5 Dinâmica das Células T e B

A resposta adaptativa é modelada a partir da interação entre APCs e linfócitos T CD4⁺, que regula a ativação através do parâmetro β_{th} na Equação 3.7. Após serem ativadas, as T *helper* efetoras (T_{he}) coordenam a ativação de células B.

As células T *naïve* (T_{hn}) evoluem segundo:

$$\frac{d}{dt}T_{hn} = \alpha_{th}(T_{hn0} - T_{hn}) - \beta_{th}A_{pm}T_{hn}. \quad (3.7)$$

A ativação mediada por APCs agrega processos de apresentação antigênica. Esta população *naïve* também apresenta, assim como as apresentadoras, um termo de homeostase $\alpha_{th}(T_{hn0} - T_{hn})$. Já a população efetora é descrita por:

¹ Homeostase refere-se à manutenção do equilíbrio funcional das populações celulares por meio de processos regulatórios que controlam sua produção, proliferação e morte.

$$\frac{d}{dt}T_{he} = \beta_{th}A_{pm}T_{hn} + \pi_{th}A_{pm}T_{he} - \delta_{the}T_{he}. \quad (3.8)$$

A expansão clonal das células T auxiliares efetoras é representada pela taxa π_{th} . Nesse processo, a proliferação é estimulada pela interação com as (A_{pm}).

A população T_{he} deve ser interpretada como uma representação funcional agregada das células T auxiliares. Em particular, a função de suporte às células B, essencial para a formação de memória imunológica e produção de anticorpos, está incorporada nesse termo, sem distinção explícita entre vias de sinalização ou perfis de citocinas.

No compartimento de células B, o modelo distingue populações *naïve*, ativas e de memória, representando os principais estados funcionais relevantes para a resposta humoral.

$$\frac{d}{dt}B_n = \alpha_{bn}(B_{n0} - B_n) - \beta_{bnba}B_nT_{he} - \beta_{bm}T_{he}B_n - \delta_{bn}B_n. \quad (3.9)$$

A população é mantida por homeostase (α_{bn}) e sofre ativação dependente de células T efetoras, o que leva à diferenciação em células B ativas (B_a) ou de memória (B_m). A transição de B_n para B_a ocorre com taxa β_{bnba} , diretamente dependente da presença de células T efetoras (T_{he}), representando os sinais de coestimulação e suporte mediados por essas células. Uma vez ativadas, as células B_a atuam como precursoras de plasmócitos e podem ser reativadas na presença de antígeno, conforme descrito na Equação (3.10).

$$\frac{d}{dt}B_a = \beta_{bnba}B_nT_{he} + \gamma_{bm_ba}B_mS - \beta_{ba_{pc}}A_{pm}B_a - \delta_{ba}B_a. \quad (3.10)$$

A ativação de células B dependente de células T *helper* efetoras representa, de forma agregada, sinalização por citocinas e seleção clonal, por exemplo. Esses mecanismos são fundamentais para a diferenciação e expansão das células B, mas não são modelados explicitamente.

Os termos na Equação 3.10 representam, respectivamente, a ativação de células B *naïve*, a reativação de células de memória e a diferenciação em plasmócitos estimulada por APCs maduras. A dinâmica das células B de memória (B_m) é modelada pela Equação (3.11):

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}B_m = & \beta_{bm}T_{he}B_n + \frac{B_m}{k_0 + k_1B_m} \left(1 - \frac{B_m}{B_{m_{max}}}\right) - \\ & - \pi_{bm_{pc}}B_mS - \gamma_{bm_ba}B_mS - \rho_{bm_{pc}}B_m - \delta_{bm}B_m. \end{aligned} \quad (3.11)$$

O termo

$$\frac{B_m}{k_0 + k_1B_m} \left(1 - \frac{B_m}{B_{m_{max}}}\right)$$

codifica uma expansão saturável e autolimitada de células B de memória. Quando a população de células B de memória, (*pool*) de memória, é pequena em relação à escala característica, a fração $\frac{B_m}{k_0+k_1B_m}$ é aproximadamente $\frac{B_m}{k_0}$, e o termo comporta-se como um termo de crescimento convencional dependente da densidade (quase exponencial) com taxa efetiva $1/k_0$. À medida que o *pool* de memória aumenta, a fração satura em direção ao valor $1/k_1$, de modo que aumentos adicionais em B_m não elevam proporcionalmente a taxa de produção instantânea; isso modela um limite de processamento (*throughput*) imposto por restrições fisiológicas (por exemplo, nichos de sobrevivência limitados, disponibilidade de citocinas ou recursos metabólicos). O fator multiplicativo $(1 - B_m/Bm_{max})$ introduz uma capacidade de carga explícita, garantindo que o crescimento líquido se anule quando o reservatório de memória atinge Bm_{max} . Juntos, esses fatores produzem um comportamento biologicamente plausível: expansão rápida quando as células B de memória são escassas, crescimento desacelerado à medida que surgem restrições de recursos e uma eventual estabilização da população em um patamar fisiologicamente realista. Outros termos representam a diferenciação em plasmócitos (resposta rápida via $\pi_{bm_{pc}}B_mS$ ou reposição constante via $\rho_{bm_{pc}}B_m$), reativação e decaimento.

Do ponto de vista imunológico, esse comportamento representa a limitação fisiológica na manutenção de células B de memória, associada à disponibilidade de nichos de sobrevivência e sinais de manutenção que não são explicitamente modelados.

3.2.6 Produção de Anticorpos

Os plasmócitos (P_c) representam a população efetora responsável pela secreção de anticorpos. A equação correspondente agrega tanto plasmócitos de curta quanto de longa duração, sem distinção explícita entre esses subtipos. Além disso, o modelo não diferencia subclasses de IgG nem mecanismos efetores como ativação do complemento ou citotoxicidade dependente de anticorpos, focando exclusivamente na dinâmica quantitativa dos títulos de anticorpos.

$$\frac{d}{dt}P_c = \beta_{ba_{pc}}A_{pm}B_a + \pi_{bm_{pc}}B_mS + \rho_{bm_{pc}}B_m - \delta_{pc}P_c. \quad (3.12)$$

Essas células se originam tanto de células B ativas quanto de células B de memória, e sua população decresce naturalmente com taxa δ_{pc} . Do ponto de vista imunológico, essa formulação representa de forma agregada os processos de diferenciação e manutenção das células produtoras de anticorpos, sem distinguir explicitamente entre subtipos celulares ou os diferentes sinais envolvidos em sua formação e sobrevivência.

Por fim, a dinâmica dos anticorpos IgG é dada por:

$$\frac{d}{dt}IgG = \pi_{pc}P_c - \delta_{IgG}IgG. \quad (3.13)$$

Nesta equação, o termo π_{pc} representa a taxa de produção de imunoglobulina G pelas células plasmáticas (P_c), refletindo a secreção contínua de anticorpos na circulação. Por sua vez, o termo δ_{IgG} representa a taxa de decaimento dos anticorpos, incorporando processos como degradação natural, depuração e perda de função ao longo do tempo. Do ponto de vista imunológico, essa formulação descreve de forma agregada a dinâmica dos níveis de IgG no organismo, sem distinguir entre diferentes subclasses ou mecanismos específicos de eliminação, sendo adequada para capturar a cinética global da resposta humoral (SOMPAYRAC, 2019).

Neste modelo, os níveis de IgG constituem a principal variável observável, em consonância com os dados de coorte disponíveis (FLAXMAN *et al.*, 2021). As concentrações de anticorpos são expressas em unidades ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Units*, EU/mL), correspondentes aos títulos de IgG anti-*spike* reportados nos estudos empregados na calibração e validação do modelo (FLAXMAN *et al.*, 2021). Dessa forma, a variável IgG não representa uma concentração molar absoluta de anticorpos, mas uma medida experimental padronizada da resposta humoral específica contra a proteína *spike* do SARS-CoV-2. Assim, os mecanismos internos do modelo são avaliados indiretamente por sua capacidade de reproduzir a dinâmica temporal desses títulos.

Essa escolha reforça o caráter do modelo como uma representação funcional da resposta imune, voltada à reprodução e previsão de observáveis experimentais, em vez de uma descrição exaustiva de todos os componentes moleculares do sistema imunológico.

3.3 Experimentos Realizados

Este trabalho utilizou inicialmente cinco simulações numéricas para investigar a dinâmica da resposta de anticorpos induzida pela vacina ChAdOx1 nCoV-19, com base em dados clínicos de ensaios previamente publicados. Os parâmetros do modelo foram calibrados a partir de uma coorte de 115 participantes, com idades entre 18 e 55 anos, que receberam um regime de duas doses com intervalo de 8 a 12 semanas (FLAXMAN *et al.*, 2021).

Para a validação do modelo calibrado, foram inicialmente considerados dados de 704 indivíduos do grupo original com intervalo de 8 a 12 semanas, acompanhados por um período de um ano após a segunda dose, com o objetivo de avaliar a capacidade do modelo em prever a durabilidade da resposta imune (VOYSEY *et al.*, 2023). Em seguida, foram analisados indivíduos da mesma coorte que receberam a segunda dose em intervalos distintos: um grupo de 116 participantes com intervalo longo (15 a 25 semanas) e um grupo de 30 participantes com intervalo muito longo (44 a 45 semanas) (FLAXMAN *et al.*, 2021).

Finalmente, um quinto cenário explorou o efeito de uma dose de reforço, simulando um regime de três doses. Esse cenário foi baseado no mesmo estudo, considerando 80

participantes que receberam uma terceira dose, em média, 30 semanas após a segunda, sendo que as duas doses iniciais foram administradas com intervalo entre 8 e 16 semanas (adotando-se o dia 98 como valor médio para esta população) (FLAXMAN *et al.*, 2021).

Cabe destacar que os estudos de referência não apresentam de forma explícita os dias médios de administração das segundas doses para cada grupo analisado, sendo os intervalos reportados predominantemente em semanas ou por meio de estatísticas agregadas (como medianas e intervalos interquartis). Dessa forma, foram adotados valores representativos para as simulações com base nos intervalos descritos: dia 63 e dia 69 para o grupo de 8 a 12 semanas, dia 114 para o grupo de 15 a 25 semanas e dia 313 para o grupo de 44 a 45 semanas. No regime de três doses, considerou-se o dia 98 para a segunda dose e o dia 308 para a terceira dose, correspondendo este último a exatamente 30 semanas após a segunda dose, conforme descrito em (VOYSEY *et al.*, 2023).

Em um estudo anterior, um nível mediano de anticorpos de 218 EU/ml no dia 28 após a vacinação foi associado a 50% de neutralização viral (FOLEGATTI *et al.*, 2020). Este valor, determinado pelo ensaio de neutralização por redução de placas (PHE PRNT50), foi a mediana alcançada por 100% dos 35 participantes do estudo no 28º dia após uma dose única da vacina ChAdOx1 nCoV-19 (FOLEGATTI *et al.*, 2020). Por essa razão, esse limiar (*threshold*) de 218 EU/ml é utilizado como referência de proteção e está indicado em todas as figuras de resposta de anticorpos.

3.4 Calibração do Modelo e Geração da Coorte Virtual

Para calibrar os parâmetros do modelo matemático e alinhar suas previsões aos dados de concentração de anticorpos da coorte clínica, foi adotada a Evolução Diferencial (do inglês *Differential Evolution*, ou DE), um algoritmo de otimização estocástica bioinspirado (STORN; PRICE, 1997). Esse método baseado em população foi utilizado para estimar os parâmetros desconhecidos do modelo descrito na Seção 3.2. A calibração foi realizada utilizando um subconjunto dos dados da coorte, enquanto os dados remanescentes foram reservados para validação independente. A configuração do algoritmo de DE adotada neste trabalho é apresentada na Tabela 1.

Neste trabalho, utilizou-se a função `differential_evolution`, disponível no módulo `scipy.optimize` da biblioteca SciPy, para implementar a DE. Nesta função, o tamanho efetivo da população é determinado pelo produto entre o parâmetro `popsize` e o número de parâmetros livres calibrados (RODRIGUEZ-MIER, 2017). Como os 31 parâmetros do modelo foram ajustados, cada geração foi composta por aproximadamente 3.100 soluções candidatas. Considerando o máximo de 10 gerações evolutivas definido pelo parâmetro `maxiter`, o processo de calibração envolveu milhares de avaliações da função objetivo. Essa configuração permitiu ampla exploração do espaço paramétrico e reduziu o risco de convergência prematura para mínimos locais.

Tabela 1 – Configuração do algoritmo de Evolução Diferencial (DE) para calibração do modelo.

Componente	Descrição
Função Objetivo	Minimizar o erro relativo ponderado entre as concentrações de anticorpos IgG previstas pelo modelo e os valores experimentais obtidos na coorte clínica, considerando cinco esquemas vacinais distintos. Todos os parâmetros do modelo, exceto aqueles cujo valor foi previamente estabelecido na literatura, foram ajustados por meio de procedimento de calibração.
Estratégia Evolução Diferencial	Estratégia best1bin , na qual novas soluções candidatas são geradas perturbando o melhor indivíduo da população atual, promovendo uma convergência eficiente.
Tamanho da População (N_p)	$N_p = 100$, valor selecionado para equilibrar a exploração do espaço de parâmetros e o custo computacional. Esse tamanho mantém diversidade suficiente para evitar convergência prematura, ao mesmo tempo em que mantém o tempo de execução administrável.
Critério de Parada	A otimização é encerrada após um número fixo de gerações, com o máximo definido como maxiter = 10.
Limites dos Parâmetros	A busca foi restrita a intervalos biologicamente plausíveis para os 31 parâmetros calibrados, definidos a partir de estimativas disponíveis na literatura e de critérios adotados para os parâmetros sem estimativas experimentais diretas (ver Tabela 3).

A obtenção do conjunto final de parâmetros, apresentados na Tabela 3, não decorreu de uma única execução do procedimento de calibração com a DE. O processo foi conduzido de forma iterativa, com refinamentos sucessivos dos intervalos de busca e da configuração da otimização à medida que novas informações sobre o comportamento do modelo eram obtidas. Essa estratégia permitiu direcionar gradualmente a exploração para regiões mais promissoras do espaço paramétrico, mantendo a diversidade das soluções avaliadas e favorecendo a identificação de conjuntos de parâmetros compatíveis com os dados da coorte. Além de contribuir para a obtenção de ajustes com baixo erro, esse processo foi fundamental para a construção da Coorte Virtual gerada neste trabalho, composta por mais de 16.000 indivíduos virtuais capazes de reproduzir os padrões observados nos dados clínicos.

Para conduzir o processo de calibração, foi definida uma função objetivo capaz de quantificar a discrepância entre os níveis de anticorpos previstos pelo modelo e aqueles observados na coorte clínica. Para esse propósito, foram utilizados dados de participantes que receberam duas doses da vacina com intervalo de 8–12 semanas entre as aplicações,

conforme reportado por FLAXMAN *et al.* (2021). A função objetivo, denotada por ϵ , é definida na Equação (3.14). Ela corresponde ao erro relativo mínimo entre as concentrações observadas de anticorpos IgG (IgG) e as respectivas previsões do modelo ($I\hat{g}G$):

$$\epsilon = \min \left(R_E(IgG, I\hat{g}G) \right). \quad (3.14)$$

O erro relativo, R_E , é expresso como:

$$R_E(IgG, I\hat{g}G) = \frac{\|IgG(t) - I\hat{g}G(t)\|_2}{\|IgG_{std}(t)^2\|_2}, \quad (3.15)$$

onde $IgG_{std}(t)$ denota o desvio padrão das medições de IgG em cada ponto temporal.

Foi utilizada a norma L2 ($\|\cdot\|_2$) para quantificar os desvios entre os dados da coorte e as previsões do modelo. A norma L2 é amplamente utilizada na literatura de estimação de parâmetros e calibração de modelos matemáticos, o que facilita a comparação dos resultados obtidos com estudos relacionados.

Além do erro relativo utilizado como função objetivo durante a calibração, foi calculada a Raiz do Erro Quadrático Médio (*Root Mean Squared Error*, RMSE), empregada exclusivamente para avaliar a qualidade dos ajustes obtidos. O RMSE corresponde à norma L_2 dos resíduos dividida pela raiz quadrada do número de observações, fornecendo uma medida absoluta do erro de predição nas mesmas unidades dos dados experimentais (EU/ml). Diferentemente de R_E , que normaliza os resíduos pela variabilidade associada aos dados da coorte, o RMSE é calculado diretamente a partir das diferenças entre os valores observados e previstos pelo modelo:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(IgG(t_i) - I\hat{g}G(t_i) \right)^2}, \quad (3.16)$$

onde $IgG(t_i)$ representa os níveis de anticorpos observados no tempo t_i , $I\hat{g}G(t_i)$ as previsões correspondentes do modelo e n o número total de observações. Enquanto R_E foi utilizado como função objetivo durante o processo de calibração, o RMSE foi empregado apenas como uma métrica complementar para expressar o erro de predição em unidades absolutas.

3.5 Análise de Sensibilidade e Quantificação de Incertezas

A análise de sensibilidade avalia como alterações nos parâmetros de entrada do modelo afetam suas saídas, identificando assim quais variáveis influenciam mais significativamente o comportamento do sistema. Esse processo auxilia tanto na otimização do modelo quanto na tomada de decisões, por meio da variação sistemática das entradas e da observação das flutuações correspondentes nas saídas. Tal análise aprimora a compreensão da dinâmica do modelo e destaca parâmetros que requerem calibração ou refinamento mais cuidadosos.

Neste estudo, foi utilizada a biblioteca Python SALib (*Sensitivity Analysis Library*) (HERMAN; USHER, 2017) para a realização da análise de sensibilidade. A biblioteca implementa diversos métodos globais e locais, incluindo os índices de Sobol, o método de Morris, o Teste de Sensibilidade por Amplitude de Fourier e as Medidas de Importância Baseadas em Derivadas. Essa variedade de métodos permite avaliar a influência dos parâmetros sobre as respostas de modelos matemáticos complexos.

Dentre esses métodos, os índices de Sobol (SOBOL, 2001; A *et al.*, 2008; NOSSENT; ELSEN; BAUWENS, 2011) foram selecionados para quantificar os efeitos individuais e interativos dos parâmetros de entrada sobre as saídas do modelo. Os índices de sensibilidade de Sobol decompõem a variância total da saída em contribuições de cada parâmetro e suas interações. Os índices de primeira ordem estimam a contribuição direta de um único parâmetro, enquanto os índices de ordem total capturam o efeito completo desse parâmetro, incluindo todas as interações com os demais.

Foram calculados os índices de Sobol de primeira ordem e de ordem total, permitindo uma avaliação abrangente da sensibilidade do modelo. Em modelos aditivos, a soma dos índices de primeira ordem é igual a um. Entretanto, o modelo proposto é baseado em um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDOs) e apresenta interações não lineares entre seus componentes. Como consequência, a soma dos índices de primeira ordem tende a ser inferior a um (SOBOL, 2001; A *et al.*, 2008). Em contrapartida, a soma dos índices de ordem total é sempre igual ou superior a um (SOBOL, 2001; A *et al.*, 2008). O índice de sensibilidade total S_{T_i} quantifica a contribuição do parâmetro P_i para a variabilidade da saída do modelo, incluindo tanto seus efeitos diretos quanto aqueles decorrentes de interações com outros parâmetros (HOMMA; SALTELLI, 1996; A *et al.*, 2008).

Como o modelo descreve fenômenos biológicos relacionados a uma vacina recente, os valores dos parâmetros são escassos ou apresentam elevada incerteza na literatura. Essa limitação dificulta a validação direta das escolhas paramétricas e reforça a necessidade de empregar quantificação de incertezas (UQ) em conjunto com a análise de sensibilidade. Para contornar essa limitação, a análise de sensibilidade foi realizada considerando os 31 parâmetros do modelo.

Para a quantificação de incertezas, foram conduzidos dois experimentos análogos: um considerando todos os 31 parâmetros do modelo e outro focado no subconjunto dos nove parâmetros mais sensíveis, utilizando a biblioteca *chaospy* (FEINBERG; LANGTANGEN, 2015).

Na implementação da UQ, foram assumidas distribuições normais para representar a incerteza associada aos parâmetros, uma hipótese frequentemente adotada na análise de sistemas biológicos (GENSER *et al.*, 2007; WILLIAMS, 2022). Para cada parâmetro, foram estimados valores de média e desvio padrão. A estimativa do desvio padrão foi baseada na Regra Empírica (68–95–99,7) (PUKELSHEIM, 1994) e na desigualdade de Bienaymé-

Chebyshev (HEYDE; SENETA, 2012; SAW; YANG; MO, 1984). Esses resultados fornecem limites probabilísticos para a ocorrência de valores em torno da média e foram utilizados para caracterizar a variabilidade paramétrica considerada nas simulações.

Como os valores ajustados dos parâmetros não incluem desvios padrão, os mesmos foram definidos da seguinte forma:

$$N(\mu, \sigma) = N\left(VA, \frac{VA \cdot 0,25}{3}\right) \quad (3.17)$$

onde o valor ajustado do parâmetro é representado por VA (*valor ajustado*), tomado como a média (μ) de sua distribuição normal, e σ é derivado de modo que 99,7% das amostras estejam dentro de $\pm 25\%$ de VA .

Por exemplo, para um parâmetro com valor ajustado $VA = 100$, foi adotado um desvio padrão dado por $\sigma = \frac{100 \times 0,25}{3} \approx 8,33$. Essa definição foi escolhida de modo que o intervalo correspondente a três desvios-padrão em torno da média ($\mu \pm 3\sigma$) coincidissem aproximadamente com uma variação de $\pm 25\%$ em relação ao valor ajustado. Assim, obtém-se $100 \pm 3 \times 8,33 \approx 75-125$. Assumindo uma distribuição normal, cerca de 99,7% das amostras encontram-se nesse intervalo. Dessa forma, a estratégia de amostragem permite explorar valores próximos ao parâmetro calibrado, preservando a maior parte das amostras dentro de uma faixa de variação de aproximadamente $\pm 25\%$ em relação ao valor ajustado.

Essa abordagem permite uma propagação robusta da incerteza através do modelo e informa como a variabilidade dos parâmetros influencia a dinâmica prevista de anticorpos, auxiliando tanto na interpretação quanto na validação dos resultados das simulações.

3.5.1 Implementação Computacional

O modelo foi implementado em Python por meio da função `solve_ivp`, disponível no módulo `integrate` da biblioteca SciPy (INTEGRATE, 2025). Essa função permite a resolução numérica de sistemas de equações diferenciais ordinárias (EDOs). Neste trabalho, foi adotado o método `Radau`, um método implícito de Runge-Kutta apropriado para sistemas rígidos. A implementação da DE também foi realizada em Python, com suporte da biblioteca `NumPy` (versão 1.24.3).

Os experimentos foram executados utilizando a versão 3.11.3 do Python (64 bits) e o ambiente de desenvolvimento integrado (IDE) Spyder 5.4.3. O ambiente computacional era composto por um processador Intel Core i5-9300HF, 16 GB de memória RAM e sistema operacional Windows 11 Home (versão 22H2).

O custo computacional não representou uma limitação para este estudo. Uma execução individual do modelo demandou pouco mais de um segundo, enquanto as etapas de calibração por DE e de análise de sensibilidade foram concluídas em menos de 10 horas.

4 Resultados Computacionais

Este capítulo apresenta uma comparação detalhada entre as previsões do modelo computacional proposto e os dados de coorte de indivíduos vacinados com a ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) (FLAXMAN *et al.*, 2021; VOYSEY *et al.*, 2023). Também foram avaliadas a sensibilidade do modelo e a quantificação das incertezas nas previsões do modelo. Por fim, foram identificados os esquemas vacinais ótimos, com variações nas doses (duas e três doses, com dose padrão e meia dose), para maximizar a proteção ao longo de um período de 500 dias após a primeira dose.

4.1 Ajuste dos Parâmetros

Os parâmetros e os valores iniciais do modelo foram ajustados aos dados da coorte utilizando os intervalos apresentados na Tabela 3. Foi assumida uma distribuição uniforme para a amostragem dos parâmetros dentro desses intervalos, garantindo ampla cobertura do espaço de busca. Durante o processo de calibração, foram considerados candidatos válidos todos os conjuntos de parâmetros com R_E inferior a 5%. Esse limiar foi adotado para assegurar boa concordância entre as previsões do modelo e os dados da coorte, ao mesmo tempo em que permitia a identificação de múltiplas soluções compatíveis com os dados observados.

A concordância entre o modelo conceitual (Figura 11) e os resultados numéricos (Figura 12) confirma a capacidade do modelo em reproduzir as principais dinâmicas imunológicas.

A Tabela 2 apresenta os valores de erro relativo e RMSE obtidos na comparação entre as simulações do modelo e os dados da coorte para diferentes cenários de vacinação.

Tabela 2 – Erros relativos e valores de RMSE comparando as simulações do modelo com os dados de IgG da coorte em diferentes cenários de vacinação.

Cenário	Erro Relativo (%)	RMSE (EU/mL)
8–12 semanas (2 doses)	3.01	71.60
Mais de 1 ano (2 doses)	0.42	135.14
15–25 semanas (2 doses)	0.59	114.10
44–45 semanas (2 doses)	0.13	333.98
Regime de três doses	1.84	804.47

Observa-se que, em todos os cenários avaliados, os valores de erro relativo permaneceram abaixo do limiar de 5%, indicando boa concordância entre o modelo e os dados experimentais. Os valores de RMSE, por sua vez, refletem a magnitude absoluta dos desvios, variando conforme o cenário considerado.

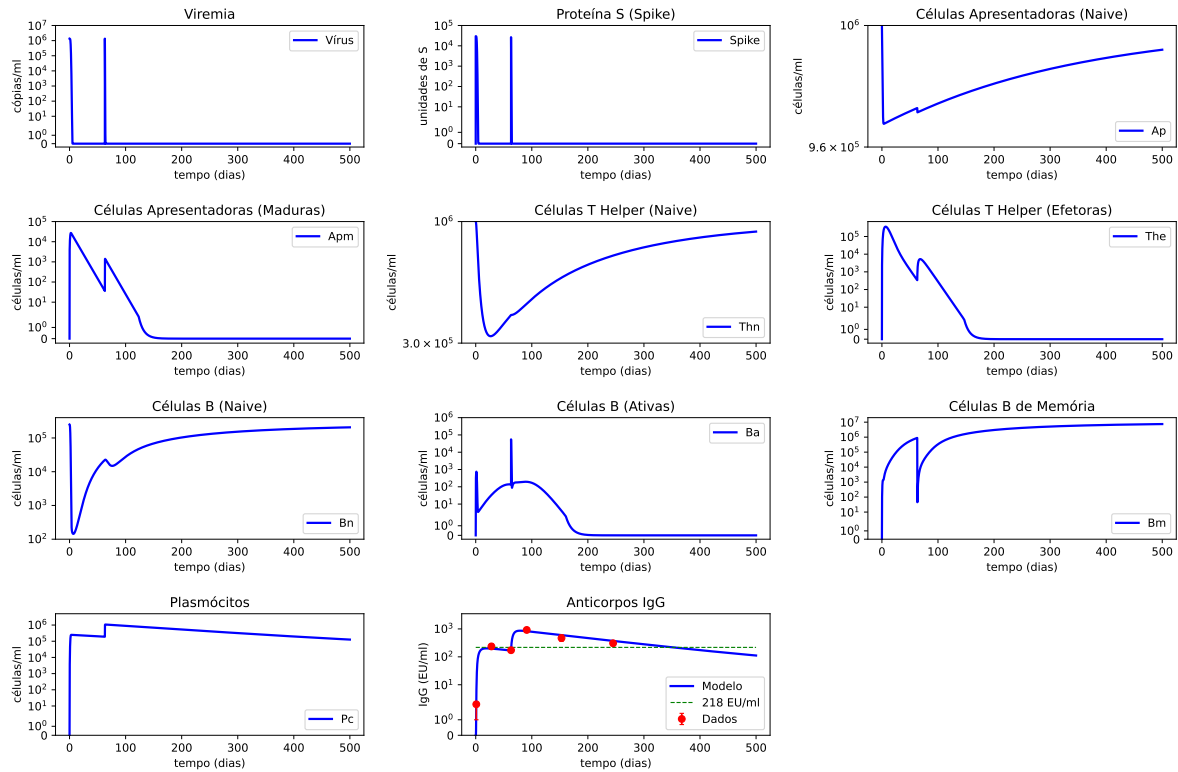


Figura 12: – Dinâmica das células imunológicas e dos componentes virais ao longo do tempo, modelada por meio de 11 EDOs. O eixo x representa o tempo (dias), e o eixo y reflete as unidades correspondentes de cada variável. Duas doses do vetor adenoviral (Virus) introduzem o vírus, desencadeando um aumento na proteína S (*Spike*) e resultando em dois picos de viremia e concentração de proteína S. As células apresentadoras *naïve* diminuem à medida que encontram a proteína S e amadurecem em células apresentadoras maduras. Os picos de células apresentadoras maduras coincidem com a ativação das células T e B. As células T auxiliares *naïve* e as células B *naïve* seguem um padrão semelhante, declinando à medida que se diferenciam em células efetoras após serem ativadas por células apresentadoras maduras e células T auxiliares efetoras, respectivamente. As células B de memória e as células plasmáticas surgem em fases posteriores da resposta. As células plasmáticas produzem IgG, que aumenta após cada dose da vacina. O IgG se liga às partículas virais e à proteína S, formando complexos imunes que facilitam a depuração. Esse mecanismo explica as quedas acentuadas da viremia e da proteína S após os picos de IgG. As populações de células *naïve* tendem a retornar aos níveis basais devido à regulação homeostática. As dinâmicas temporais destacam o efeito de reforço da segunda dose, levando a respostas imunes mais rápidas e robustas (por exemplo, níveis mais altos de IgG e depuração viral mais rápida). As células B de memória e a produção sustentada de IgG contribuem para a proteção de longo prazo contra reinfecções.

A partir das 16.064 soluções, o conjunto padrão de parâmetros reportado na Tabela 3 foi obtido pela média dos valores entre todos os candidatos aceitos, produzindo parâmetros representativos e refletindo a variabilidade e a robustez do processo de calibração.

Na Figura 13, estão representadas aproximadamente 2.000 simulações obtidas a partir da CV, considerando a variabilidade dos parâmetros do modelo. Embora a CV

seja composta por 16.064 indivíduos virtuais, apenas uma amostra das simulações é apresentada, pois a exibição de todas as trajetórias resultaria em elevada sobreposição de curvas, comprometendo a visualização e a interpretação dos resultados. Essa sobreposição produz uma aparência semelhante a uma região contínua preenchida, dificultando a identificação das trajetórias individuais.

Ressalta-se que a calibração do modelo foi realizada utilizando dados de indivíduos que receberam a segunda dose da vacina entre 8 e 12 semanas após a primeira aplicação, conforme reportado por FLAXMAN *et al.* (2021). A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218,0 EU/mL, adotado com base em FOLEGATTI *et al.* (2020). As simulações da CV correspondentes a outros intervalos entre doses são apresentadas no Apêndice A.

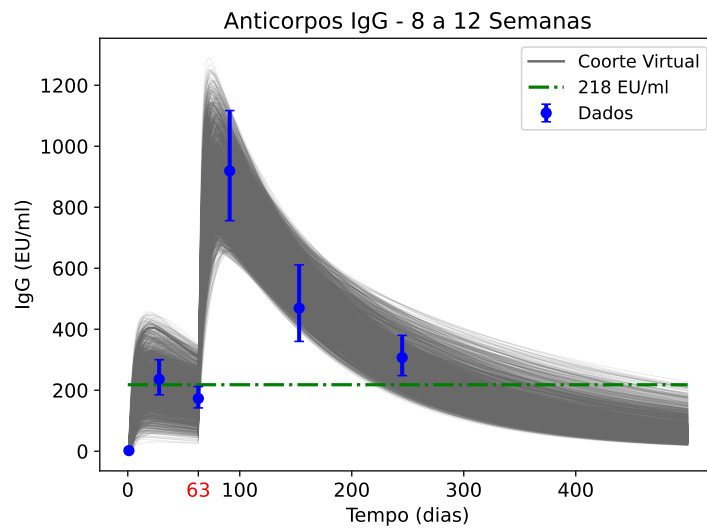


Figura 13: – Simulação do modelo utilizando 2.000 observações selecionadas aleatoriamente entre as 16.064 geradas no ajuste de parâmetros, todas apresentando erro relativo inferior a 5%. Os pontos destacados em azul representam os dados de indivíduos e são exibidos para evidenciar a pequena diferença em relação às previsões do modelo, sobretudo após a administração da dose de reforço no dia 63 (considerando o intervalo de 8 a 12 semanas entre doses como citado no artigo de base (FLAXMAN *et al.*, 2021)). A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218,0 EU/ml (FOLEGATTI *et al.*, 2020).

Uma vez calibrado, o modelo foi validado sob diferentes condições experimentais, incluindo regimes de duas e três doses, para testar sua robustez e adaptabilidade. Esses testes forneceram *insights* sobre a capacidade preditiva do modelo em diferentes cenários e demonstraram que o modelo calibrado reproduz com sucesso a dinâmica de anticorpos observada. Ressalta-se que as demais simulações, referentes aos outros subgrupos da mesma coorte, foram realizadas utilizando o modelo calibrado, com base no conjunto padrão de parâmetros apresentado na Tabela 3.

O resultado da simulação, utilizando o conjunto de parâmetros padrão obtido pela média das observações, é apresentado graficamente na Figura 14. A figura demonstra a boa

concordância entre a curva gerada pelo modelo (linha contínua preta) e os dados da coorte (pontos azuis), que representam a média das medições de anticorpos e suas respectivas barras de erro. A simulação captura com sucesso a dinâmica da resposta imune, incluindo o pico de anticorpos após a segunda dose e o decaimento subsequente. Adicionalmente, é traçado o nível de proteção referencial de 218,0 EU/ml (linha tracejada verde), indicando o período em que a concentração de anticorpos prevista pelo modelo permanece acima deste limiar.

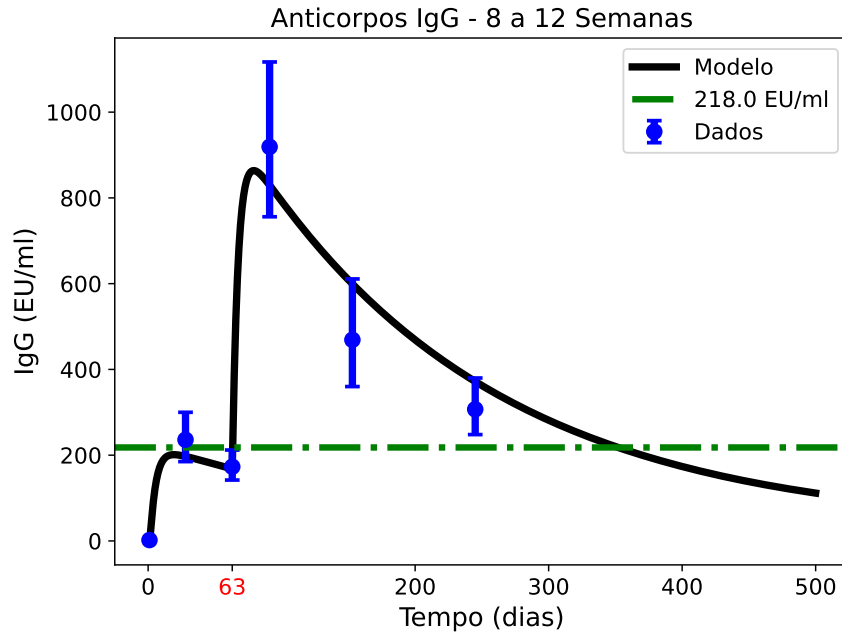


Figura 14: – Modelo calibrado (linha preta contínua) aos dados experimentais (pontos azuis com barras de erro) para o regime de vacinação com intervalo de 8 a 12 semanas. A simulação utiliza o conjunto de parâmetros padrão (média das observações aceites). A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218,0 EU/ml.

A Tabela 3 apresenta as condições iniciais e os acrônimos das populações, juntamente com os parâmetros.

4.2 Análise de Sensibilidade do Modelo

A Figura 15 apresenta os índices de Sobol de primeira ordem para o regime de três doses, que captura os padrões representativos de sensibilidade observados nos diferentes esquemas de vacinação.

A análise de sensibilidade identificou nove parâmetros com maior influência sobre os níveis de IgG: a taxa de liberação da proteína *spike* pelo vírus (δ_s), a taxa de neutralização da proteína *spike* mediada por células apresentadoras de antígeno (δ_{sap}), a taxa de ativação de células apresentadoras imaturas em células maduras (γ_{sap}), o nível basal de células B *naïve* (B_{n0}), a dinâmica de autorreplicação das células B de memória (k_0 e k_1), a taxa de decaimento das células plasmáticas (δ_{pc}), a taxa de produção de anticorpos pelas

Tabela 3 – Valores de base, parâmetros calibrados e valores iniciais do modelo.

Parâmetro	Intervalo → Valor Calibrado	Unidade
δ_v	$(1,0 \times 10^{-4}, 1,00) \rightarrow 2,00 \times 10^{-2}$	(dia^{-1})
δ_{vigg}	$(1,00 \times 10^{-4}, 1,00) \rightarrow 6,50 \times 10^{-2}$	$[\text{dia}^{-1}(\text{EU}/\text{ml})^{-1}]$
α_s	$(1,00, 1,00 \times 10^4) \rightarrow 4,40 \times 10^{+1}$	(dia^{-1})
δ_{sigg}	$(1,00 \times 10^{-4}, 1,00) \rightarrow 4,08 \times 10^{-1}$	$[\text{dia}^{-1}(\text{EU}/\text{ml})^{-1}]$
δ_{sap}	$(1,00 \times 10^{-4}, 1,00) \rightarrow 2,00 \times 10^{-3}$	$[\text{dia}^{-1}(\text{células}/\text{ml})^{-1}]$
α_{ap}	$(1,00 \times 10^{-4}, 1,00) \rightarrow 2,90 \times 10^{-3}$	(dia^{-1})
γ_{sap}	$(1,00 \times 10^{-9}, 1,00 \times 10^{-5}) \rightarrow 5,90 \times 10^{-7}$	$[\text{dia}^{-1}(\text{spike}/\text{ml})^{-1}]$
δ_{apm}	$(1,00 \times 10^{-4}, 1,00) \rightarrow 1,10 \times 10^{-1}$	(dia^{-1})
α_{th}	$(1,00 \times 10^{-4}, 1,00) \rightarrow 4,34 \times 10^{-3}$	(dia^{-1})
β_{th}	$(1,00 \times 10^{-9}, 1,00 \times 10^{-5}) \rightarrow 4,64 \times 10^{-6}$	$[\text{dia}^{-1}(\text{células}/\text{ml})^{-1}]$
π_{th}	$(1,00 \times 10^{-7}, 1,00 \times 10^{-3}) \rightarrow 1,00 \times 10^{-5}$	$[\text{dia}^{-1}(\text{células}/\text{ml})^{-1}]$
δ_{the}	$(1,00 \times 10^{-4}, 1,00) \rightarrow 3,00 \times 10^{-1}$	(dia^{-1})
α_{bn}	$(1,00 \times 10^{-4}, 1,00) \rightarrow 4,30 \times 10^{-3}$	(dia^{-1})
β_{bnba}	$(1,00 \times 10^{-7}, 1,00 \times 10^{-3}) \rightarrow 6,00 \times 10^{-6}$	$[\text{dia}^{-1}(\text{células}/\text{ml})^{-1}]$
δ_{bn}	$(1,00 \times 10^{-5}, 1,00 \times 10^{-1}) \rightarrow 1,00 \times 10^{-4}$	(dia^{-1})
$\gamma_{bm_{ba}}$	$(1,00 \times 10^{-6}, 1,00 \times 10^{-2}) \rightarrow 2,85 \times 10^{-4}$	$[\text{dia}^{-1}(\text{spike}/\text{ml})^{-1}]$
$\beta_{ba_{pc}}$	$(1,00 \times 10^{-4}, 1,00) \rightarrow 4,00 \times 10^{-3}$	$[\text{dia}^{-1}(\text{células}/\text{ml})^{-1}]$
δ_{ba}	$(1,00 \times 10^{-4}, 1,00) \rightarrow 2,00 \times 10^{-1}$	(dia^{-1})
β_{bm}	$(1,00 \times 10^{-7}, 1,00 \times 10^{-3}) \rightarrow 1,48 \times 10^{-5}$	$[\text{dia}^{-1}(\text{células}/\text{ml})^{-1}]$
k_0	$(1,00, 1,00 \times 10^2) \rightarrow 7,69$	adimensional
k_1	$(1,00 \times 10^{-8}, 1,00 \times 10^{-3}) \rightarrow 2,44 \times 10^{-5}$	$(\text{ml}/\text{células})$
$B_{m_{\max}}$	$(1,00 \times 10^5, 1,00 \times 10^8) \rightarrow 1,00 \times 10^7$	$(\text{células}/\text{ml})$
$\pi_{bm_{pc}}$	$(1,00 \times 10^{-5}, 1,00 \times 10^{-2}) \rightarrow 4,00 \times 10^{-3}$	$[\text{dia}^{-1}(\text{spike}/\text{ml}^{-1})]$
$\rho_{bm_{pc}}$	$(1,00 \times 10^{-7}, 1,00 \times 10^{-3}) \rightarrow 2,00 \times 10^{-5}$	(dia^{-1})
δ_{bm}	$(1,00 \times 10^{-5}, 1,00 \times 10^{-2}) \rightarrow 3,02 \times 10^{-4}$	(dia^{-1})
δ_{pc}	$(1,00 \times 10^{-4}, 1,00) \rightarrow 5,30 \times 10^{-3}$	(dia^{-1})
π_{pc}	$(1,00 \times 10^{-6}, 1,00 \times 10^{-2}) \rightarrow 2,00 \times 10^{-4}$	$[\text{EU}/\text{dia}^{-1} \text{células}^{-1}]$
δ_{IgG}	$(1,00 \times 10^{-4}, 1,00) \rightarrow 2,31 \times 10^{-1}$	(dia^{-1})

Valores Iniciais		
Variável	Descrição	Valor Inicial
V	SARS-CoV-2	$1,35 \times 10^6$ cópias/ml
S	Proteína <i>Spike</i>	0 partículas
A_p	Células Apresentadoras (<i>naïve</i>)	$1,00 \times 10^6$ células/ml
A_{pm}	Células Apresentadoras (Maduras)	0 células/ml
T_{hn}	Células T CD4+ (<i>naïve</i>)	$1,00 \times 10^6$ células/ml
T_{he}	Células T CD4+ (Efetoras)	0 células/ml
B_n	Células B (<i>naïve</i>)	$2,5 \times 10^5$ células/ml
B_a	Células B (Ativas)	0 células/ml
B_m	Células B de Memória	0 células/ml
P_c	Plasmócitos	0 células/ml
IgG	Anticorpos IgG	0 EU/ml

células plasmáticas (π_{pc}) e a taxa de decaimento do IgG (δ_{IgG}). Todos os parâmetros foram modelados como distribuídos normalmente, com desvios padrão derivados da regra empírica (SHAFFER; ZHANG, 2012), assegurando uma cobertura de 99,7% dentro de uma

faixa de $\pm 25\%$ em torno da média, de acordo com a Equação 3.17. Embora cinco esquemas de vacinação tenham sido simulados, o regime de três doses (Figuras 15 e 16) encapsulam o comportamento de sensibilidade de todos os parâmetros influentes.

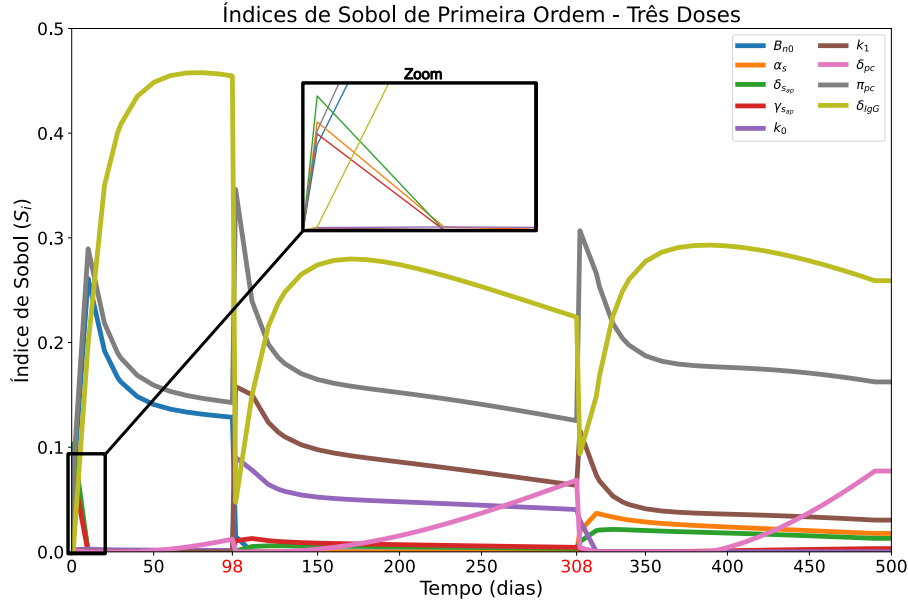


Figura 15: – Índices de Sobol de primeira ordem para o regime de três doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19. Os marcadores vermelhos no eixo x indicam a segunda (dia 98) e a terceira (dia 308) doses. As linhas contínuas acompanham a sensibilidade temporal de cada parâmetro. São exibidos apenas aqueles que excedem um índice de Sobol de 0,07 em algum ponto do tempo simulado (500 dias). A taxa de decaimento do IgG (δ_{IgG} , amarelo) apresenta quedas acentuadas de sensibilidade após cada dose. A taxa de produção de IgG pelas células plasmáticas (π_{pc} , cinza) ganha influência após o reforço. A população de células B *naïve* (B_{n0} , azul) domina a sensibilidade na fase inicial, enquanto a taxa de replicação das células B de memória (k_1 , marrom) se torna mais influente em estágios posteriores. O quadro interno fornece um zoom nas dinâmicas da fase inicial.

A Figura 15 destaca o subconjunto de parâmetros com índices de Sobol de primeira ordem acima de 0,07, enfatizando seu impacto ao longo dos 500 dias de simulação. Entre eles, nove parâmetros apresentam sensibilidade consistentemente alta, enquanto outros exibem influência mais localizada no tempo. A legenda da figura fornece uma análise detalhada sobre a relevância imunológica desses parâmetros.

A Figura 16 apresenta os índices de Sobol de ordem total para o regime de três doses. Observa-se que o comportamento temporal dos parâmetros é bastante semelhante ao identificado na análise de primeira ordem, com os mesmos parâmetros dominantes ao

longo do período simulado. As diferenças entre os valores absolutos refletem a inclusão dos efeitos de interação, porém sem alteração significativa no padrão geral de sensibilidade. Esse resultado reforça que a contribuição dos parâmetros é majoritariamente individual, com interações de baixa magnitude, corroborando a interpretação de que a dinâmica do modelo é predominantemente governada por efeitos de primeira ordem.

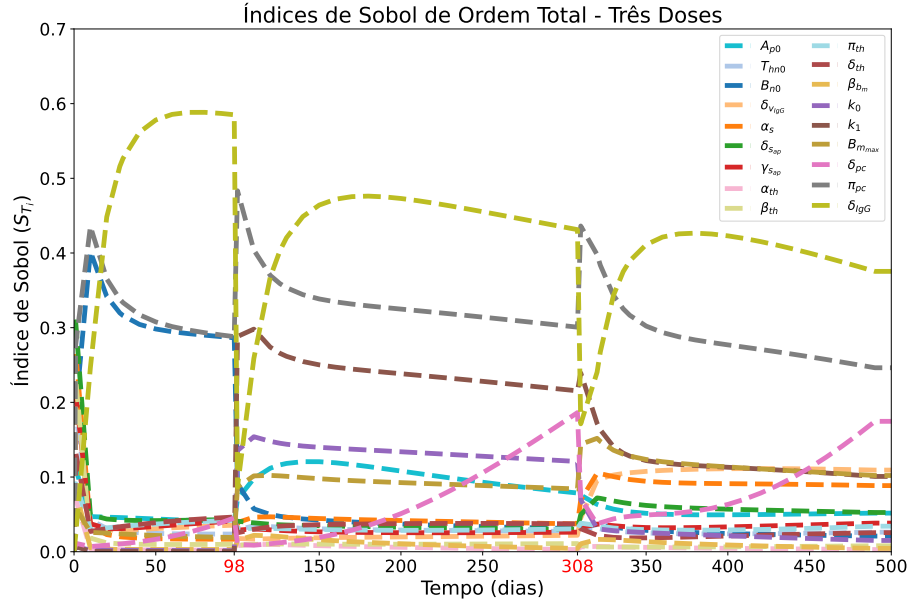


Figura 16: – Índices de Sobol de ordem total para o regime de três doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19. Os marcadores vermelhos no eixo x indicam a segunda (dia 98) e a terceira (dia 308) doses. As linhas tracejadas representam a sensibilidade temporal de cada parâmetro considerando os efeitos totais, incluindo interações entre parâmetros. São exibidos apenas aqueles que excedem um índice de Sobol de 0,07 em algum ponto do tempo simulado (500 dias). A taxa de decaimento do IgG (δ_{IgG} , amarelo) apresenta elevada influência ao longo de todo o período, com variações após cada dose. A taxa de produção de IgG pelas células plasmáticas (π_{pc} , cinza) mantém contribuição relevante, especialmente após o reforço. Observa-se ainda que os padrões gerais de sensibilidade acompanham aqueles obtidos para os índices de primeira ordem, indicando baixa interação entre os parâmetros dominantes.

Vários outros parâmetros apresentam sensibilidade específica por fase. Por exemplo, a taxa de produção da proteína S (α_s , laranja), sua taxa de apresentação pelas células apresentadoras (δ_{sap} , verde) e a taxa de maturação das células apresentadoras em resposta à exposição à proteína S (γ_{sap} , vermelho) afetam predominantemente os estágios iniciais, antes que as células B e as células plasmáticas se tornem ativas. Enquanto isso, a taxa de decaimento das células plasmáticas (δ_{pc} , rosa) contribui mais significativamente para as dinâmicas de longo prazo, à medida que as concentrações de anticorpos diminuem gradualmente.

Em resumo, a análise de sensibilidade revela influências dependentes da fase, com processos relacionados às células B e à produção de anticorpos desempenhando papéis

centrais na modelagem das respostas imunológicas. Esses achados destacam a complexidade da modelagem da imunidade induzida por vacinas e orientam a seleção dos parâmetros para simulações robustas e informativas.

4.3 Quantificação de Incertezas - UQ

As Figuras 17, 18, 19, 20 e 21 apresentam as saídas do modelo sob variação de parâmetros. As regiões sombreadas correspondem aos resultados da quantificação de incerteza (UQ), obtidos a partir de funções de distribuição normal geradas pela biblioteca *chaospy*, em conformidade com a Equação 3.17. Nas Figuras, são apresentadas duas abordagens de UQ: (a) UQ completa, que varia todos os 31 parâmetros do modelo, e (b) UQ reduzida, que varia apenas os parâmetros mais sensíveis, identificados por meio da análise de sensibilidade. Os índices de Sobol foram utilizados para quantificar a contribuição de cada parâmetro para a variância da saída do modelo, representada pelos níveis de IgG. Essa análise permitiu identificar os parâmetros com maior influência sobre as previsões. A variabilidade paramétrica considerada nas simulações contribui diretamente para a incerteza das respostas do modelo e fornece a base para a construção da Coorte Virtual. Nesse contexto, cada conjunto de parâmetros amostrado pode ser interpretado como um indivíduo virtual, permitindo representar a variabilidade interindividual das respostas imunes.

A análise de sensibilidade apresentada anteriormente permitiu identificar os parâmetros com maior influência na dinâmica da resposta imune, evidenciando a existência de diferentes níveis de relevância entre os componentes do modelo. No entanto, embora essa análise forneça informações sobre a importância relativa de cada parâmetro, ela não quantifica diretamente o impacto da variabilidade paramétrica nas saídas do modelo. Nesse contexto, a UQ é introduzida como uma etapa complementar, com o objetivo de avaliar como as incertezas associadas aos parâmetros se propagam ao longo do tempo e afetam as previsões de níveis de anticorpos. Além disso, a UQ permite comparar o comportamento do modelo quando todos os parâmetros são simultaneamente perturbados com aquele obtido ao se considerar apenas o subconjunto dos nove parâmetros mais sensíveis identificados pela análise de Sobol, fornecendo uma avaliação mais abrangente da robustez do modelo.

Para a modelagem das incertezas paramétricas do modelo, assumiu-se que todos os parâmetros seguem distribuições normais, conforme definido na Equação 3.17, em consonância com a Regra Empírica (68–95–99,7), garantindo que aproximadamente 99,7% das amostras estejam contidas no intervalo de $\pm 25\%$ em torno do valor médio ajustado, cujos valores se encontram na Tabela 3. A biblioteca *Chaospy* foi empregada como ferramenta para geração das amostras aleatórias dos parâmetros a partir dessas distribuições, permitindo a propagação das incertezas no modelo. Embora o método de expansões em caos polinomial esteja disponível na biblioteca, sua aplicação não foi viável neste

estudo devido à elevada dimensionalidade do problema (31 parâmetros), o que resultou em dificuldades de convergência e custo computacional elevado. Dessa forma, a quantificação de incertezas foi conduzida por meio da análise direta das distribuições das trajetórias simuladas, permitindo avaliar a variabilidade das respostas do modelo ao longo do tempo sem a construção explícita de aproximações polinomiais.

A seguir, são apresentados os resultados dos cinco cenários base de esquemas vacinais considerados neste trabalho, conforme ilustrado nas Figuras 17, 18, 19, 20 e 21.

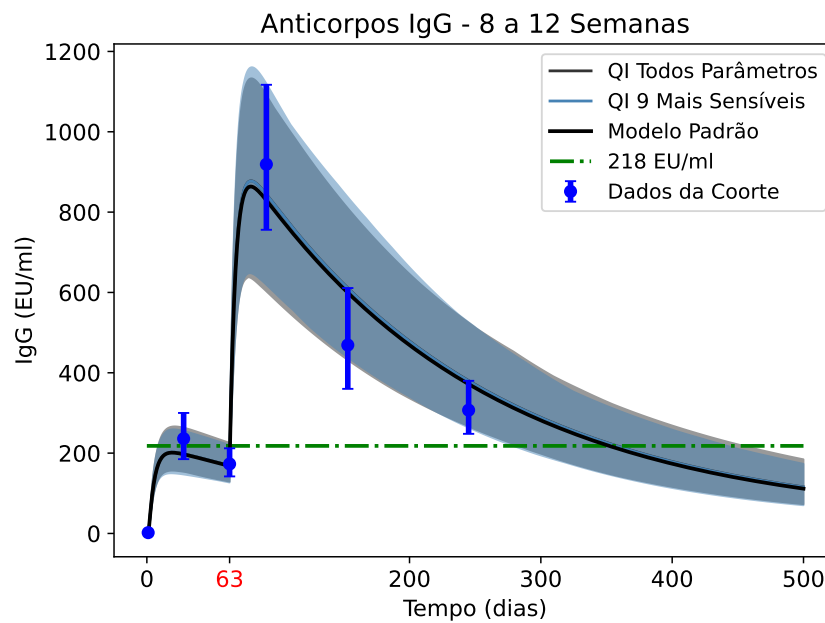


Figura 17: – Simulação dos níveis de anticorpos IgG (EU/mL) para o regime de duas doses com intervalo de 8 a 12 semanas, em que a segunda dose é administrada no dia 63 (destacado em vermelho no eixo x). São apresentados os resultados da quantificação de incerteza (UQ), em que as regiões sombreadas representam a variabilidade das simulações obtidas a partir da variação dos parâmetros do modelo, incluindo todos os parâmetros e o subconjunto dos mais sensíveis. A linha preta contínua corresponde ao modelo padrão, enquanto os pontos em azul representam os dados da coorte. A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218 EU/mL. Observa-se a manutenção da resposta humoral ao longo de 500 dias.

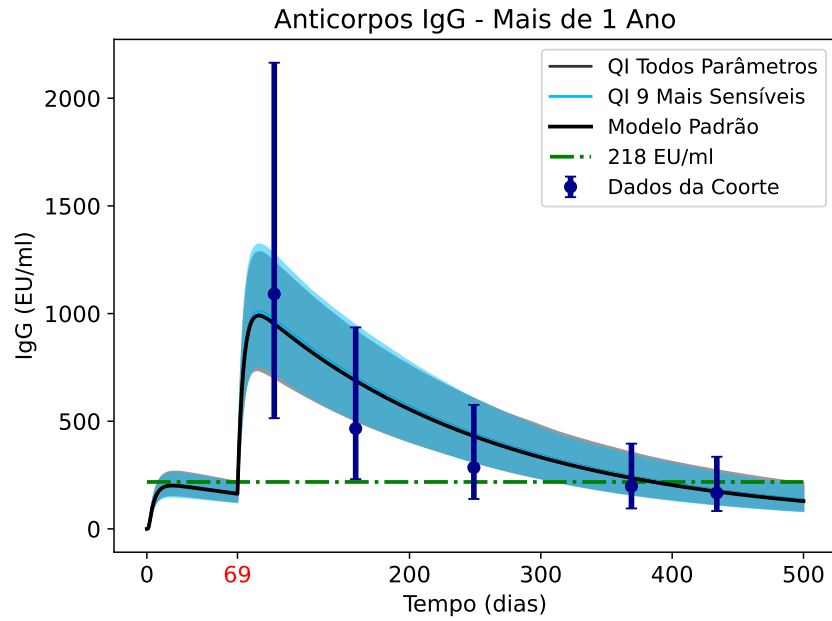


Figura 18: – Simulação dos níveis de anticorpos IgG (EU/mL) para o regime de duas doses com intervalo de 8 a 12 semanas, em que a segunda dose é administrada no dia 69 (destacado em vermelho no eixo x). São apresentados os resultados da quantificação de incerteza (UQ), em que as regiões sombreadas representam a variabilidade das simulações obtidas a partir da variação dos parâmetros do modelo, incluindo todos os parâmetros e o subconjunto dos mais sensíveis. A linha preta contínua corresponde ao modelo padrão, enquanto os pontos em azul representam os dados da coorte. A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218 EU/mL. Os indivíduos considerados pertencem à mesma coorte, porém foram acompanhados por um período superior a um ano VOYSEY *et al.* (2023). Observa-se a manutenção da resposta humoral ao longo de 500 dias.

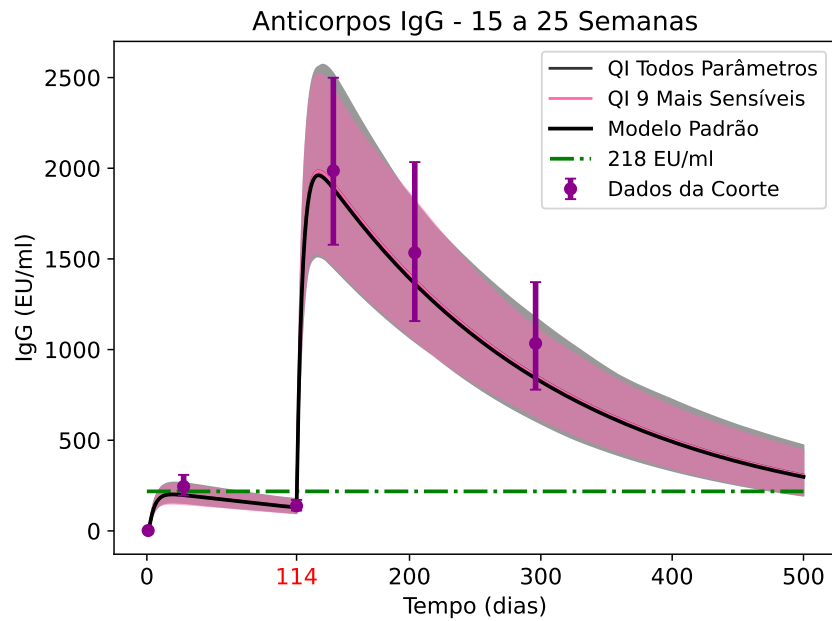


Figura 19: – Simulação dos níveis de anticorpos IgG (EU/mL) para o regime de duas doses com intervalo de 15 a 25 semanas, em que a segunda dose é administrada no dia 114 (destacado em vermelho no eixo x). São apresentados os resultados da quantificação de incerteza (UQ), em que as regiões sombreadas representam a variabilidade das simulações obtidas a partir da variação dos parâmetros do modelo, incluindo todos os parâmetros e o subconjunto dos mais sensíveis. A linha preta contínua corresponde ao modelo padrão, enquanto os pontos em roxo representam os dados da coorte. A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218 EU/mL. Os indivíduos considerados pertencem à mesma coorte, com intervalo mais longo entre as doses, conforme descrito em (FLAXMAN *et al.*, 2021). Observa-se a manutenção da resposta humoral ao longo de 500 dias.

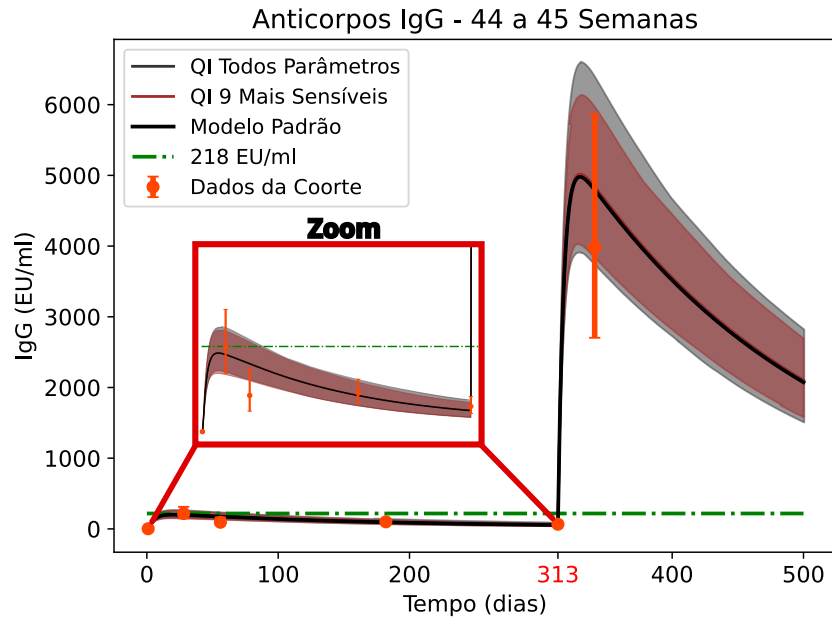


Figura 20: – Simulação dos níveis de anticorpos IgG (EU/mL) para o regime de duas doses com intervalo de 44 a 45 semanas, em que a segunda dose é administrada no dia 313 (destacado em vermelho no eixo x). São apresentados os resultados da quantificação de incerteza (UQ), em que as regiões sombreadas representam a variabilidade das simulações obtidas a partir da variação dos parâmetros do modelo, incluindo todos os parâmetros e o subconjunto dos mais sensíveis. A linha preta contínua corresponde ao modelo padrão, enquanto os pontos em laranja representam os dados da coorte. A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218 EU/mL. O quadro em destaque apresenta um zoom na dinâmica da resposta no intervalo entre a primeira e a segunda dose, evidenciando a evolução dos níveis de anticorpos em escalas mais detalhadas. Os indivíduos considerados pertencem à mesma coorte, com intervalo muito longo entre as doses, conforme descrito em (FLAXMAN *et al.*, 2021). Observa-se a manutenção da resposta humoral ao longo de 500 dias.

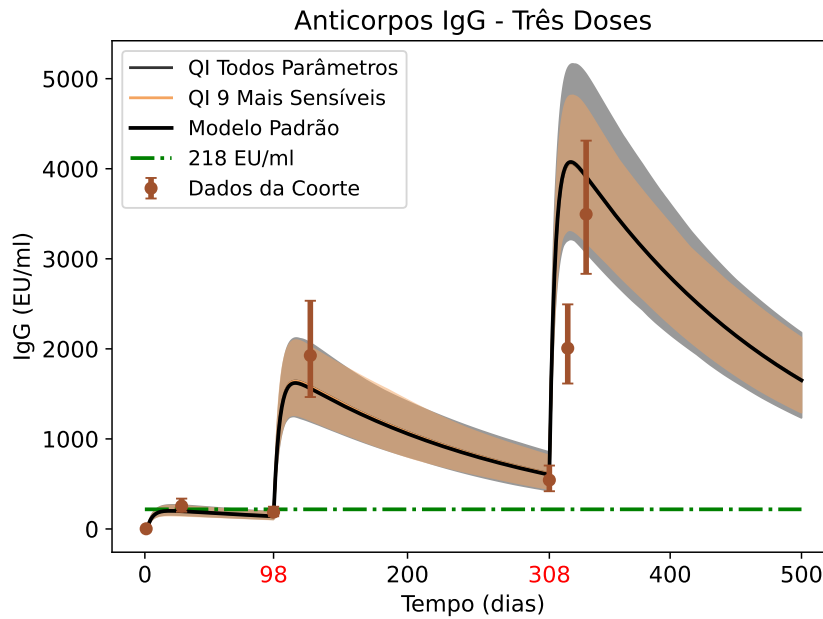


Figura 21: – Simulação dos níveis de anticorpos IgG (EU/mL) para o regime de três doses, em que a segunda dose é administrada no dia 98 e a terceira no dia 308 (destacados em vermelho no eixo x). São apresentados os resultados da quantificação de incerteza (UQ), em que as regiões sombreadas representam a variabilidade das simulações obtidas a partir da variação dos parâmetros do modelo, incluindo todos os parâmetros e o subconjunto dos mais sensíveis. A linha preta contínua corresponde ao modelo padrão, enquanto os pontos em marrom representam os dados da coorte. A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218 EU/mL. Os indivíduos considerados pertencem à mesma coorte, com a inclusão de uma dose de reforço administrada, em média, 30 semanas após a segunda dose, conforme descrito em (FLAXMAN *et al.*, 2021). Observa-se um aumento significativo dos níveis de anticorpos após a terceira dose, seguido pela manutenção da resposta humoral ao longo de 500 dias.

A caracterização da variabilidade do modelo por meio da quantificação de incertezas permite avançar para a etapa de exploração sistemática de diferentes intervalos entre doses, na qual são realizadas simulações com o objetivo de identificar regimes que maximizem a resposta imune.

4.4 Otimização do Intervalo Entre Doses

Esta seção apresenta os resultados das simulações realizadas para identificar esquemas de vacinação que maximizem a duração da resposta humoral induzida pela vacina ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). As simulações utilizaram o modelo matemático calibrado descrito nas seções anteriores, representativo da resposta imune média da população estudada.

Como métrica de desempenho foi utilizado o Tempo de Proteção Sustentada acima de 218 EU/mL (TPS), definido como a fração do período simulado em que os níveis

de anticorpos IgG permanecem acima do limiar adotado neste estudo. Foram avaliados regimes de duas e de três doses ao longo de um horizonte temporal de 500 dias.

Para o regime de duas doses, foram realizadas 423 simulações, variando-se sistematicamente o intervalo entre a primeira e a segunda dose do dia 28 ao dia 450, com incrementos de um dia, totalizando $450 - 28 + 1 = 423$ cenários distintos.

Os resultados obtidos para esse regime são apresentados nas Figuras 22 e 23. A Figura 22 mostra a variação do TPS em função do intervalo entre as duas doses. O valor máximo foi obtido quando a segunda dose foi administrada no dia 94 (aproximadamente 13 semanas), correspondendo a cerca de 81% do período simulado com níveis de IgG acima do limiar de 218 EU/mL. Observa-se ainda uma região compreendida aproximadamente entre as semanas 11 e 21 na qual o TPS permanece superior a 70%.

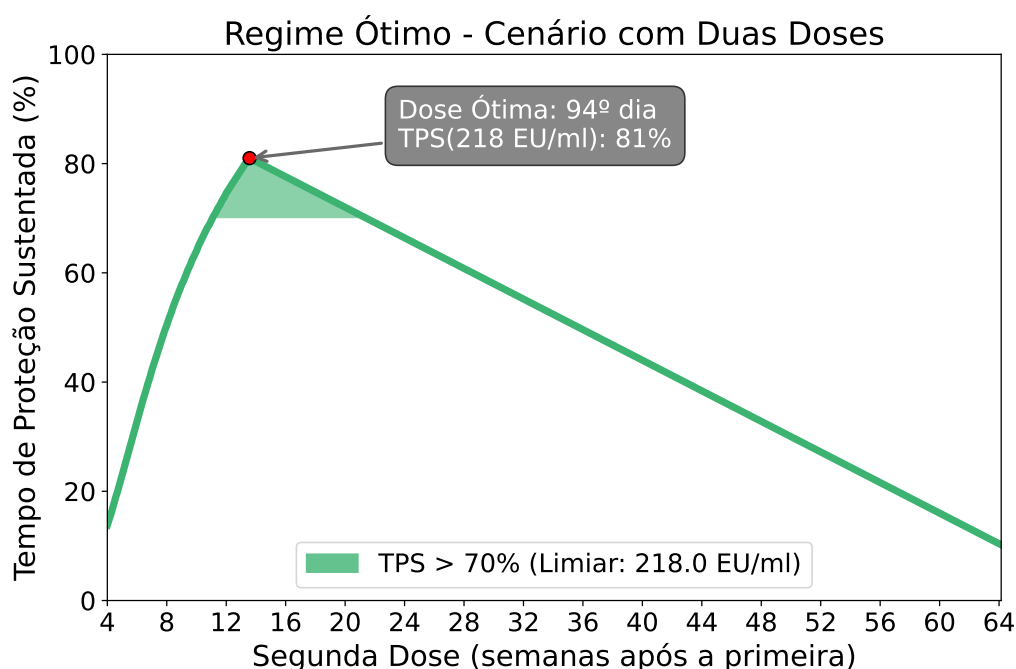


Figura 22: – Resultados da simulação do regime vacinal de duas doses da ChAdOx1 nCoV-19 em função do intervalo entre a primeira e a segunda dose. O gráfico apresenta o TPS, definido como a porcentagem do período simulado em que os níveis de anticorpos permanecem acima do limiar de 218 EU/mL. Observa-se que a proteção é maximizada quando a segunda dose é administrada no 94º dia (aproximadamente 13 semanas), alcançando cerca de 81% do tempo total de simulação com níveis de anticorpos acima do limiar considerado protetor. A região destacada indica os intervalos de administração da segunda dose que mantêm a proteção acima de 70% do período simulado, caracterizando regimes de dosagem potencialmente eficazes.

A Figura 23 apresenta a análise de sensibilidade em relação ao limiar utilizado para o cálculo do TPS. Para essa análise, o valor de referência de 218 EU/mL foi variado em $\pm 25\%$, resultando nos limiares de 163,5 EU/mL e 272,5 EU/mL. Observa-se que a posição do máximo do TPS varia em função do limiar adotado. Para 163,5 EU/mL, o máximo

ocorre aproximadamente no dia 80, enquanto para 272,5 EU/mL ocorre aproximadamente no dia 108. As regiões delimitadas nas curvas correspondem aos intervalos entre doses para os quais o TPS permanece superior a 70%.

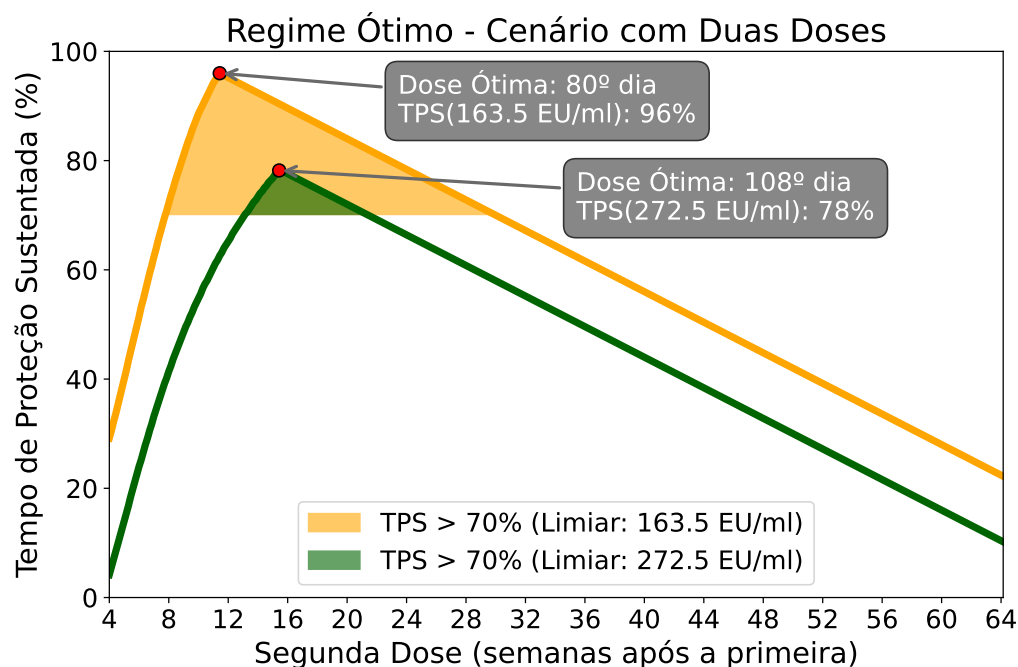


Figura 23: – Resultados da análise de sensibilidade do limiar de proteção utilizado para o cálculo do TPS. O limiar de referência de 218 EU/mL foi variado em $\pm 25\%$, resultando nos valores de 163,5 EU/mL e 272,5 EU/mL. O gráfico mostra a porcentagem do período simulado em que os níveis de anticorpos permanecem acima desses limiares em função do intervalo entre a primeira e a segunda dose. Observa-se que, para o limiar reduzido (163,5 EU/mL), a proteção é maximizada quando a segunda dose é administrada no 80º dia, alcançando aproximadamente 96% do tempo simulado acima do limiar. Já para o limiar aumentado (272,5 EU/mL), o intervalo ótimo ocorre no 108º dia, com cerca de 78% de proteção sustentada. As regiões destacadas indicam os intervalos em que o tempo protegido permanece acima de 70% do período simulado para cada limiar considerado.

Para o regime de três doses, foram avaliadas diferentes combinações entre os intervalos da primeira para a segunda dose e da segunda para a terceira dose. O intervalo entre a primeira e a segunda dose foi variado do dia 28 ao dia 225. Para cada um desses valores, o intervalo entre a segunda e a terceira dose foi considerado desde 28 dias após a segunda aplicação até o dia 450 da simulação, resultando em um total de 58.707 combinações distintas.

Os resultados são apresentados nas Figuras 24 e 25. A Figura 24 mostra a distribuição do TPS em função dos intervalos entre as doses. O maior valor foi obtido quando a segunda dose foi administrada aproximadamente na semana 4 após a primeira e a terceira dose aproximadamente na semana 12 após a segunda, correspondendo a um TPS de aproximadamente 94% durante o horizonte de simulação de 500 dias. A linha contínua delimita a região em que o TPS permanece superior a 70%.

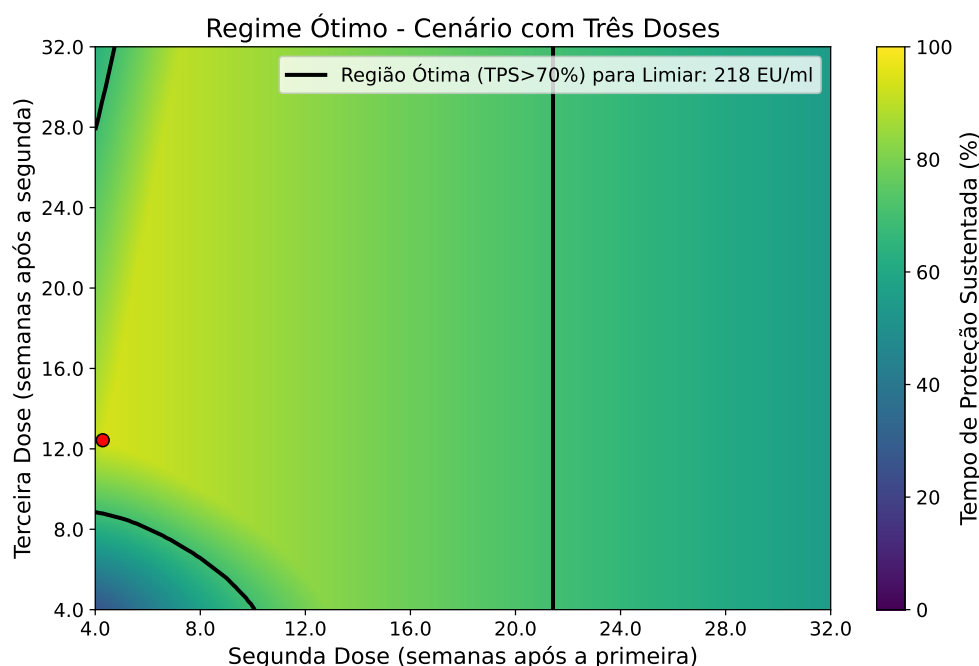


Figura 24: – Resultados das simulações para o regime vacinal de três doses da ChAdOx1 nCoV-19. O gráfico apresenta o TPS, definido como a porcentagem do período simulado em que os níveis de anticorpos permanecem acima do limiar de 218 EU/mL. O eixo horizontal representa o intervalo entre a primeira e a segunda dose, enquanto o eixo vertical indica o intervalo entre a segunda e a terceira dose, ambos representados em semanas. A escala de cores representa a fração do período simulado em que os níveis de anticorpos permanecem acima do limiar considerado protetor. Na simulação, a proteção máxima, com TPS $\sim 94\%$, ocorreria com a segunda sendo administrada na semana 4 e a terceira na semana 12 (indicada pelo ponto vermelho), e a linha preta contínua delimita a região protegida ($>70\%$ acima do limiar).

A Figura 25 apresenta a análise de sensibilidade do limiar de proteção para o regime de três doses. Assim como na análise anterior, foram considerados os limiares de 163,5 EU/mL e 272,5 EU/mL. Observa-se que a posição do máximo do TPS depende do limiar adotado. Para o limiar de 163,5 EU/mL, o máximo ocorre com a segunda dose aproximadamente na semana 10 e a terceira aproximadamente na semana 5 após a segunda. Para o limiar de 272,5 EU/mL, o máximo ocorre com a segunda dose aproximadamente na semana 5 e a terceira aproximadamente na semana 13 após a segunda. Em ambos os casos, a figura permite identificar regiões do espaço de busca nas quais o TPS permanece superior a 70% do período simulado.

4.5 Avaliação do Modelo em Cenários de Meia-Dose

Com o objetivo de avaliar a capacidade de generalização do modelo para cenários distintos daquele utilizado durante a etapa de calibração, foram considerados estudos da literatura que investigaram a resposta imune induzida por diferentes regimes de dosagem da vacina ChAdOx1 nCoV-19, incluindo combinações de dose padrão (DP) e meia dose

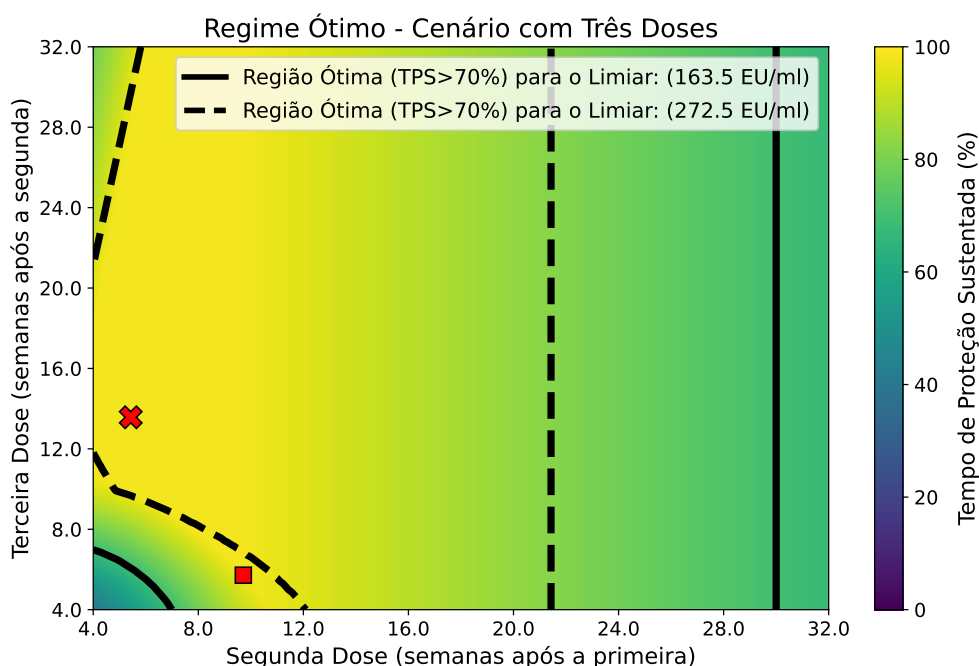


Figura 25: – Resultados da análise de sensibilidade do limiar de proteção para o regime vacinal de três doses. O limiar de referência de 218 EU/mL foi variado em $\pm 25\%$, resultando nos valores de 163,5 EU/mL e 272,5 EU/mL. O gráfico mostra o TPS em função dos intervalos entre a primeira, segunda e terceira doses. A escala de cores indica a porcentagem do período simulado em que os níveis de anticorpos permanecem acima do limiar considerado. As linhas de contorno destacam as regiões em que o tempo protegido permanece acima de 70% do período simulado para cada limiar avaliado, permitindo identificar como a definição do limiar de proteção influencia os intervalos ótimos entre as doses. No limiar inferior (163,5 EU/ml), a proteção ótima, com TPS $\sim 98\%$, ocorre com a segunda dose na semana 10 e a terceira na semana 5 após a segunda (representada pelo quadrado vermelho); já no limiar superior (272,5 EU/ml), a proteção ótima, com TPS $\sim 92\%$, ocorre com a segunda dose na semana 5 e a terceira na semana 13 após a segunda (representada pelo X vermelho).

(MD) (VALIM *et al.*, 2022; VOYSEY *et al.*, 2021, 2023; BARRETT *et al.*, 2021). A partir dos protocolos descritos nesses estudos, foram definidos três cenários de interesse, cujos resultados foram reproduzidos por meio de simulações utilizando os parâmetros previamente calibrados.

O estudo de VALIM *et al.* (2022), conhecido como Projeto Viana, avaliou a efetividade, a segurança e a imunogenicidade de um esquema vacinal composto por duas meias doses (MD/MD) da vacina ChAdOx1 nCoV-19 em comparação ao esquema convencional de duas doses padrão (DP/DP).

A Figura 26 apresenta a comparação entre as simulações do modelo e os dados experimentais reportados nesse estudo. Durante a resposta imune primária, correspondente ao intervalo entre a primeira e a segunda dose da vacina, o modelo reproduz adequadamente a cinética dos níveis de anticorpos IgG. Nesse período, os níveis simulados para o regime

MD permanecem discretamente inferiores aos obtidos para o regime DP, em concordância com a tendência observada experimentalmente.

Após a administração da segunda dose, observa-se uma alteração nesse comportamento. O modelo passa a prever níveis de anticorpos ligeiramente superiores para o regime MD/MD em relação ao regime DP/DP, diferindo dos resultados reportados por VALIM *et al.* (2022). Apesar dessa divergência na resposta secundária, a concordância durante a resposta primária permanece elevada. Em particular, no dia 28 após a primeira dose, a diferença entre os níveis simulados e experimentais foi de aproximadamente 2,9%.

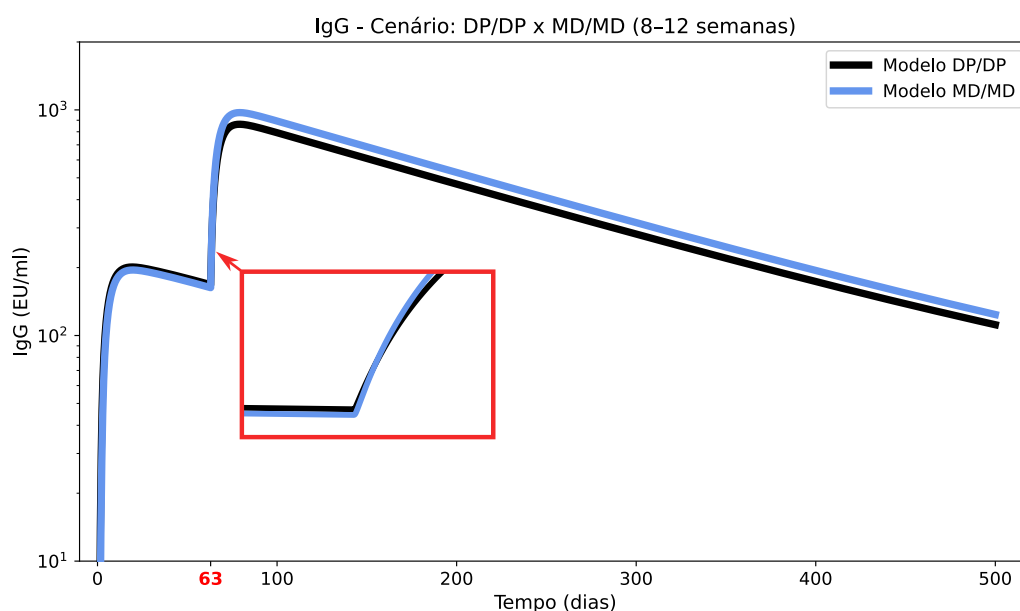


Figura 26: – Simulação dos níveis de anticorpos IgG (EU/mL) ao longo de 500 dias para dois regimes vacinais da ChAdOx1 nCoV-19: duas doses padrão (DP/DP) e duas meias doses (MD/MD), com intervalo de 63 dias entre as aplicações. O modelo reproduz adequadamente a resposta primária observada experimentalmente. Após a segunda dose, entretanto, o regime MD/MD passa a apresentar níveis de IgG ligeiramente superiores aos observados para o regime DP/DP.

O trabalho de VOYSEY *et al.* (2023) apresenta uma análise longitudinal da persistência da resposta humoral e celular até um ano após o esquema de duas doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19, permitindo a comparação entre diferentes combinações de dose padrão e meia dose.

As Figuras 18, 29, 33 e 27 apresentam os resultados obtidos pelo modelo para esse cenário. De forma geral, observa-se boa concordância entre as simulações e os dados experimentais ao longo do período analisado, principalmente em relação ao comportamento temporal da resposta humoral. O modelo reproduz o aumento dos níveis de IgG após a dose de reforço, seguido pelo declínio gradual e posterior estabilização observados experimentalmente.

A comparação entre os regimes DP/DP e MD/DP mostra que o modelo acompanha adequadamente a evolução temporal da resposta imune em ambos os casos. Entretanto, o

regime iniciado com meia dose (MD/DP) apresenta níveis simulados de IgG ligeiramente superiores aos previstos para o regime DP/DP, diferindo dos resultados quantitativos apresentados por VOYSEY *et al.* (2023).

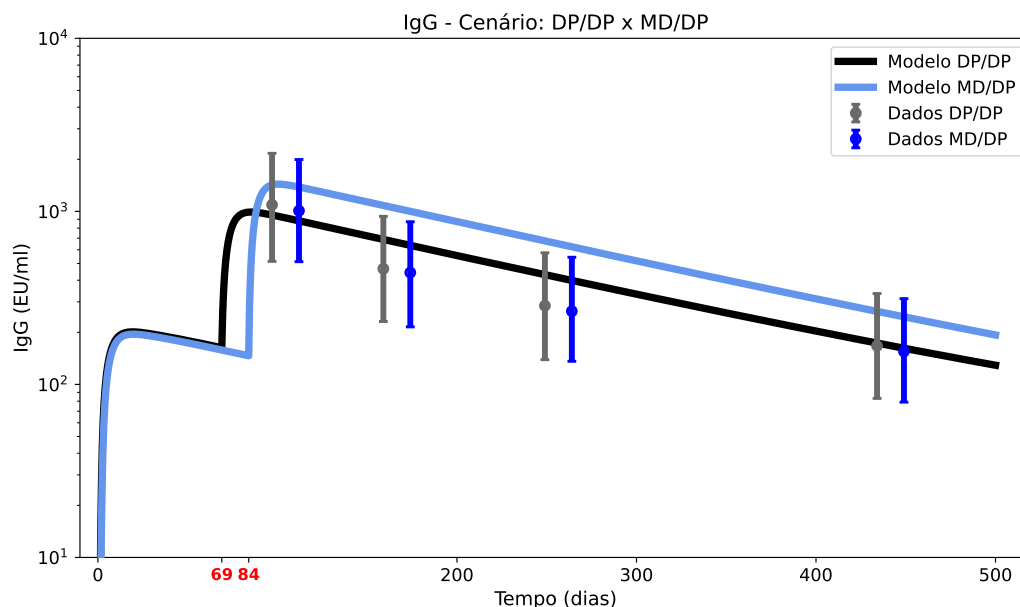


Figura 27: – Comparação entre os dados experimentais de IgG anti-spike (EU/ml) reportados por VOYSEY *et al.* (2023) e os resultados obtidos pelo modelo matemático para os regimes DP/DP e MD/DP, considerando a administração da segunda dose nos dias 69 e 84, respectivamente. O modelo reproduz adequadamente a evolução temporal da resposta humoral, embora preveja níveis de IgG ligeiramente superiores para o regime MD/DP em relação ao DP/DP.

O estudo de BARRETT *et al.* (2021) apresenta dados de imunogenicidade obtidos em coortes experimentais de fase 1/2 para diferentes esquemas vacinais, incluindo os regimes DP/DP e DP/MD. Os níveis de anticorpos IgG são expressos em unidades ELISA (EU), compatíveis com aquelas empregadas neste trabalho.

A Figura 28 compara os resultados clínicos reportados por BARRETT *et al.* (2021) com as simulações obtidas pelo modelo para os regimes DP/DP (duas doses padrão) e DP/MD (dose padrão seguida de meia dose). Em ambos os esquemas, observa-se que a substituição da segunda dose padrão por uma meia dose produz alterações pouco expressivas nos níveis de anticorpos IgG. Esse comportamento também é reproduzido pelo modelo, que prevê respostas humorais muito semelhantes para os dois regimes vacinais, em concordância com os resultados clínicos apresentados por BARRETT *et al.* (2021). As mínimas diferenças entre as curvas são destacadas na ampliação apresentada na própria Figura 28.

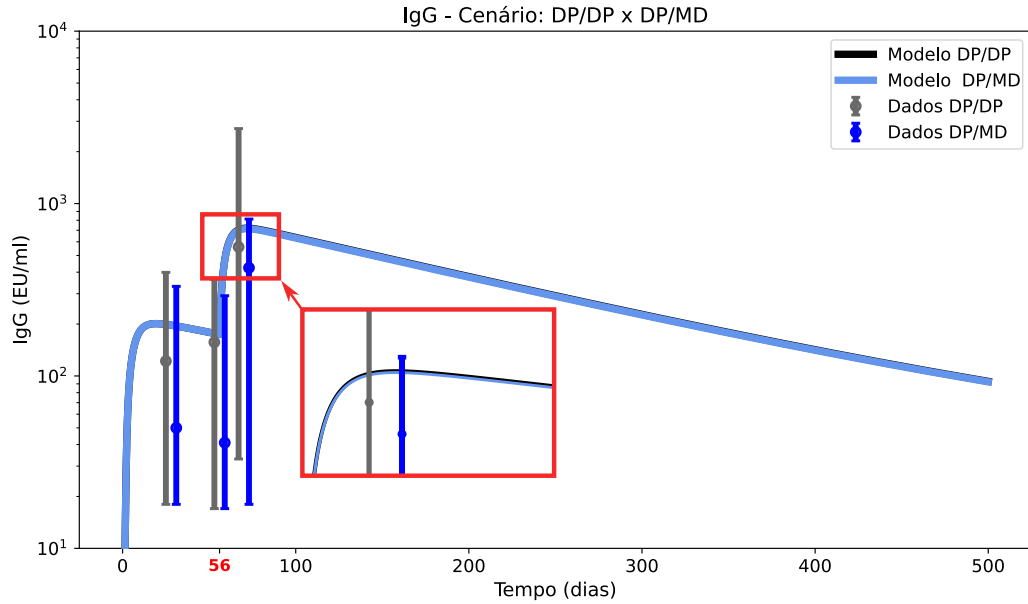


Figura 28: – Comparação entre as previsões do modelo matemático e os dados clínicos reportados por BARRETT *et al.* (2021) para os regimes DP/DP (duas doses padrão) e DP/MD (dose padrão seguida de meia dose). As curvas representam as simulações do modelo, enquanto os pontos correspondem às médias observadas na coorte clínica, acompanhadas de suas respectivas barras de erro. O destaque em vermelho mostra que as diferenças entre os dois esquemas vacinais são insignificantes.

De forma geral, os resultados obtidos mostram que o modelo reproduz adequadamente a dinâmica temporal da resposta humoral para os diferentes esquemas vacinais avaliados, incluindo a resposta primária, o aumento dos níveis de anticorpos após a dose de reforço e o subsequente declínio ao longo do tempo. As principais discrepâncias observadas concentram-se na magnitude da resposta secundária em alguns regimes contendo meia dose, aspecto que será analisado no próximo capítulo.

5 Discussão

Este capítulo analisa criticamente os resultados obtidos com o modelo matemático proposto para descrever a resposta imune humoral induzida pela vacina ChAdOx1 nCoV-19. Inicialmente, discute-se a capacidade da estrutura mecanicista em reproduzir diferentes esquemas vacinais e representar a variabilidade observada entre indivíduos por meio da construção de uma coorte virtual. Em seguida, avalia-se a plausibilidade biológica dos parâmetros calibrados a partir de comparações com estimativas independentes da literatura. Posteriormente, são interpretados os regimes vacinais identificados pelo processo de otimização e discutidas as limitações observadas nos cenários envolvendo doses fracionadas. Por fim, são analisadas as principais limitações metodológicas e biológicas do estudo, bem como suas implicações para a interpretação dos resultados.

5.1 Discussão dos Resultados Obtidos

Um dos principais resultados deste trabalho é que o modelo foi capaz de reproduzir, utilizando um único conjunto de parâmetros calibrado, a dinâmica da resposta humoral observada em diferentes esquemas vacinais da ChAdOx1 nCoV-19. As simulações apresentaram boa concordância com os níveis de IgG reportados em diferentes coortes clínicas (FLAXMAN *et al.*, 2021; VOYSEY *et al.*, 2023), conforme ilustrado nas Figuras 29, 30, 31 e 32 (Apêndice A). É particularmente relevante que esse desempenho tenha sido obtido sem a necessidade de recalibração específica para cada cenário avaliado, uma vez que o processo de estimação dos parâmetros foi realizado utilizando apenas dados referentes a indivíduos vacinados com intervalo de 8 a 12 semanas entre as duas primeiras doses.

A construção da coorte virtual constituiu um elemento central dessa análise. A partir dos dados empíricos de IgG provenientes de 115 indivíduos da coorte descrita por FLAXMAN *et al.* (2021), foram gerados 16.064 indivíduos virtuais mediante a amostragem de conjuntos de parâmetros capazes de reproduzir as trajetórias observadas. Foram mantidas apenas as simulações cujo erro relativo permaneceu inferior a 5%, conforme definido pela Equação 3.15. A utilização do algoritmo de DE permitiu explorar eficientemente o espaço paramétrico e identificar múltiplas combinações de parâmetros compatíveis com os dados experimentais.

Essa abordagem busca representar a variabilidade interindividual por meio de diferenças paramétricas dentro de uma mesma estrutura mecanicista. As trajetórias apresentadas nas Figuras 13, 33, 34, 35 e 36 mostram que a coorte virtual reproduz uma ampla diversidade de perfis de resposta humoral sob diferentes esquemas vacinais. De forma complementar, as Figuras 17, 18, 19, 20 e 21 ilustram como a propagação das incertezas paramétricas afeta as previsões do modelo, fornecendo uma estimativa da robustez das simulações frente à variabilidade dos parâmetros calibrados.

Em conjunto, esses resultados indicam que o modelo reproduz adequadamente tanto a magnitude da resposta humoral quanto sua evolução temporal em diferentes cenários de vacinação. Nos regimes de duas doses, as simulações capturam de forma consistente a elevação inicial dos níveis de IgG e seu posterior decaimento (FLAXMAN *et al.*, 2021; VOYSEY *et al.*, 2023). Nos regimes com dose de reforço, o modelo também reproduz o aumento esperado dos níveis de anticorpos após a terceira aplicação e sua persistência ao longo do período de acompanhamento. Além disso, as simulações permanecem compatíveis com observações clínicas que reportam níveis detectáveis de IgG por períodos superiores a um ano após a vacinação (VOYSEY *et al.*, 2023). Embora a resposta humoral represente apenas um dos componentes da proteção imunológica, esse comportamento é consistente com estudos que associam a manutenção de anticorpos circulantes à persistência parcial da proteção contra formas graves da COVID-19 (FOLEGATTI *et al.*, 2020).

As análises de quantificação de incerteza e de sensibilidade global complementam essa interpretação ao identificar quais parâmetros exercem maior influência sobre as previsões do modelo. Em particular, destacaram-se os parâmetros relacionados à homeostase das células B *naïve* (B_{n0}), ao decaimento das células plasmáticas (δ_{pc}) e às taxas de produção e depuração de IgG (π_{pc} e δ_{IgG}). É importante ressaltar que essa influência se refere ao comportamento matemático do modelo frente às variações paramétricas analisadas, não devendo ser interpretada como uma medida direta da importância biológica desses mecanismos. Observou-se ainda que a contribuição relativa desses parâmetros varia ao longo do tempo: B_{n0} exerce maior influência durante a fase inicial da resposta, enquanto δ_{pc} torna-se progressivamente mais relevante para a manutenção dos níveis de anticorpos em longo prazo.

Em conjunto, os resultados apresentados sustentam que a estrutura mecanicista proposta é capaz de representar, de forma consistente, a dinâmica temporal da resposta humoral induzida pela vacinação nos cenários avaliados. Ao mesmo tempo, a construção da coorte virtual e a análise explícita das incertezas permitem que as previsões do modelo sejam interpretadas considerando a variabilidade paramétrica observada, aspecto particularmente relevante para aplicações futuras envolvendo simulações populacionais e otimização de estratégias vacinais.

5.2 Plausibilidade Biológica dos Parâmetros Calibrados

A comparação entre os parâmetros calibrados e estimativas independentes reportadas na literatura constitui uma etapa importante na avaliação da consistência biológica do modelo. Essa comparação, entretanto, deve ser interpretada com cautela. Em modelos mecanicistas de sistemas biológicos, diferentes combinações de parâmetros podem produzir dinâmicas observáveis semelhantes, fenômeno associado à não identificabilidade prática e à equifinalidade. Consequentemente, a concordância entre valores calibrados e

estimativas experimentais não demonstra unicidade, identificabilidade ou validade causal dos parâmetros estimados. Seu principal propósito é verificar se as escalas temporais e as intensidades dos processos representados permanecem compatíveis com o conhecimento biológico atualmente disponível.

No subsistema associado ao estímulo antigênico vacinal, os parâmetros calibrados produziram dinâmicas compatíveis com os processos de persistência, reconhecimento e eliminação do antígeno descritos para vacinas de vetor viral. O valor estimado para a taxa de depuração do compartimento viral, $\delta_v = 0,02 \text{ dia}^{-1}$, é inferior às taxas tipicamente reportadas para vírus infecciosos livres. Por exemplo, estimativas para a depuração do vírus da hepatite B variam aproximadamente entre $0,69$ e $21,7 \text{ dia}^{-1}$ (CUPPENS *et al.*, 2015). Essa diferença indica que o compartimento viral representado pelo modelo não deve ser interpretado literalmente como uma população de partículas virais infecciosas circulantes. Em vez disso, ele representa uma abstração matemática do estímulo antigênico induzido pela vacinação, cuja persistência pode refletir diferentes mecanismos biológicos, como expressão prolongada do antígeno, retenção em tecidos ou apresentação antigênica contínua. Os resultados do modelo não permitem distinguir qual desses mecanismos predomina, sendo compatíveis com qualquer combinação capaz de produzir uma persistência antigênica equivalente.

A taxa de neutralização mediada por anticorpos, $\delta_{v_{igg}} = 0,065 \text{ dia}^{-1}/(EU/ml)$, apresentou magnitude comparável às escalas descritas na literatura. GONÇALVES *et al.* (2020), por exemplo, estimaram um coeficiente de neutralização de aproximadamente $0,11 \text{ mL}/(\text{unit} \cdot \text{dia})$ para SARS-CoV-2. Embora as diferenças de formulação matemática e de unidades impeçam uma comparação quantitativa direta, ambas as estimativas sugerem intensidades de neutralização compatíveis com as escalas temporais observadas experimentalmente.

Estimativas experimentais diretas para a produção da proteína *spike* (α_s) e para sua eliminação mediada por anticorpos ($\delta_{s_{igg}}$) permanecem escassas na literatura. Assim, a avaliação desses parâmetros baseia-se principalmente nas dinâmicas produzidas pelo modelo. As escalas temporais previstas para o acúmulo e posterior eliminação do antígeno mostraram-se consistentes com o comportamento esperado para vacinas baseadas em vetores virais, ainda que não permitam validar individualmente os parâmetros envolvidos.

Os parâmetros associados às células apresentadoras de antígeno (APCs) também apresentaram ordens de grandeza compatíveis com estimativas previamente publicadas. Estudos de modelagem da resposta imune à COVID-19 reportaram taxas de renovação e perda celular da ordem de $\gamma_{APC} \approx 0,49 \text{ dia}^{-1}$ e $\delta_{APC} \approx 0,20 \text{ dia}^{-1}$ (GONÇALVES *et al.*, 2020). Embora esses mecanismos não sejam diretamente equivalentes aos representados no presente modelo, os valores calibrados $\alpha_{ap} = 0,0029 \text{ dia}^{-1}$ e $\delta_{apm} = 0,11 \text{ dia}^{-1}$ produzem uma dinâmica caracterizada por ativação gradual e persistência das APCs ativadas ao

longo de vários dias, comportamento compatível com o esperado durante a resposta vacinal.

Os parâmetros associados aos linfócitos T CD4⁺ também apresentaram ordens de magnitude coerentes com estimativas independentes. Estudos de marcação celular indicam que aproximadamente 0,2% das células T CD4⁺ *naïve* dividem-se diariamente em adultos jovens, correspondendo a uma taxa de proliferação próxima de 0,002 *dia*⁻¹ (BRABER *et al.*, 2012). O valor estimado para α_{th} ($4,34 \times 10^{-3}$ *dia*⁻¹) permanece na mesma ordem de grandeza. De forma semelhante, a taxa de perda das células T efetoras, $\delta_{the} = 0,30$ *dia*⁻¹, corresponde a uma meia-vida aproximada de 2 a 3 dias, compatível com estimativas reportadas em modelos imunológicos prévios (GONÇALVES *et al.*, 2020). Para os parâmetros relacionados à ativação e proliferação dependente de contato celular (β_{th} e π_{th}), existem poucas estimativas experimentais disponíveis. Consequentemente, sua avaliação fundamenta-se principalmente na capacidade do modelo em reproduzir a cinética observada da resposta adaptativa sem gerar expansões celulares incompatíveis com o conhecimento imunológico atual.

Entre os compartimentos celulares considerados, os parâmetros associados aos linfócitos B apresentaram uma das comparações mais consistentes com dados experimentais disponíveis. Estudos de marcação *in vivo* estimam taxas de proliferação de células B *naïve* próximas de 0,0046 *dia*⁻¹ (HORST *et al.*, 2012), valor bastante próximo da estimativa obtida neste trabalho ($\alpha_{bn} = 4,30 \times 10^{-3}$ *dia*⁻¹). A baixa taxa de perda dessas células, $\delta_{bn} = 10^{-4}$ *dia*⁻¹, também está de acordo com sua reconhecida longevidade. Em conjunto, os parâmetros relacionados à ativação, diferenciação e manutenção dessa população produzem uma dinâmica compatível com a formação progressiva de plasmócitos e com o estabelecimento de uma resposta humoral sustentada.

As taxas estimadas para os compartimentos efetores da linhagem B também permanecem dentro de escalas biologicamente razoáveis. Em particular, a taxa de perda celular $\delta_{ba} = 0,20$ *dia*⁻¹ corresponde a uma meia-vida de aproximadamente 3 a 4 dias, valor compatível com populações de células secretoras de anticorpos de curta duração descritas na literatura (GONÇALVES *et al.*, 2020). Embora não seja possível associar diretamente esse parâmetro a uma população celular específica observada experimentalmente, a dinâmica produzida pelo modelo reproduz adequadamente a expansão inicial e a subsequente contração da resposta humoral.

A análise de sensibilidade global fornece uma perspectiva complementar a essas comparações. Os parâmetros que exerceram maior influência sobre as previsões do modelo permaneceram dentro de faixas compatíveis com estimativas independentes da literatura. Essa convergência entre ajuste aos dados experimentais, plausibilidade biológica e influência sobre a dinâmica do modelo fortalece a interpretação de que os mecanismos representados operam em escalas temporais consistentes com o conhecimento imunológico disponível. Ainda assim, essa concordância não deve ser interpretada como validação individual dos

parâmetros nem como demonstração de sua identificabilidade.

De forma geral, as estimativas obtidas situam-se em ordens de magnitude compatíveis com informações provenientes da literatura imunológica e virológica. Embora essa consistência não estabeleça a unicidade dos parâmetros calibrados, ela fornece evidências de que a estrutura mecanicista proposta descreve os principais processos imunológicos em escalas temporalmente plausíveis, oferecendo suporte adicional à interpretação dos resultados discutidos neste trabalho.

5.3 Interpretação dos Regimes Ótimos de Vacinação e suas Implicações

Os resultados da otimização indicam que o intervalo entre as doses exerce influência significativa sobre a duração da resposta humoral prevista pelo modelo. Em ambos os regimes avaliados, pequenas alterações no calendário vacinal modificam o Tempo de Proteção Sustentada (TPS), evidenciando que a distribuição temporal das doses constitui um determinante importante da permanência dos níveis de IgG acima do limiar de proteção adotado neste estudo.

No regime de duas doses, o maior TPS foi obtido quando a segunda dose foi administrada aproximadamente na 13ª semana após a primeira aplicação. Entretanto, a superfície de otimização não apresenta um máximo isolado. O modelo identificou uma região relativamente ampla do espaço de busca – aproximadamente entre as semanas 11 e 21 – na qual o TPS permanece superior a 70% do período simulado, enquanto pequenas variações no intervalo produzem alterações modestas na função objetivo. Esse comportamento caracteriza uma região de elevada robustez da solução, indicando que o desempenho do esquema vacinal é pouco sensível a pequenas variações no momento da segunda dose.

Sob a perspectiva biológica, esse resultado é compatível com o conhecimento atual sobre a maturação da resposta imune adaptativa. Após a primovacinação, a expansão clonal dos linfócitos B é acompanhada pela formação dos centros germinativos, nos quais ocorrem maturação por afinidade e seleção clonal. Intervalos suficientemente longos entre as doses permitem maior desenvolvimento desses processos antes da administração do reforço, favorecendo uma resposta secundária mais intensa e duradoura. Essa interpretação é consistente com hipóteses propostas para explicar o melhor desempenho observado em esquemas com intervalos mais longos entre as doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19 (VOYSEY *et al.*, 2021; FLAXMAN *et al.*, 2021; VOYSEY *et al.*, 2023).

Os intervalos identificados pelo modelo também apresentam concordância qualitativa com resultados clínicos publicados. VOYSEY *et al.* (2021) observaram maior eficácia clínica quando o intervalo entre as duas primeiras doses era superior a 12 semanas, em comparação com esquemas mais curtos. Embora o objetivo da otimização realizada neste trabalho seja maximizar a duração da resposta humoral prevista pelo modelo, e não estimar

diretamente a eficácia clínica da vacinação, essa proximidade entre os intervalos obtidos e aqueles associados aos melhores desfechos clínicos fornece evidências adicionais de que a estrutura mecanicista reproduz tendências compatíveis com observações experimentais. Essa concordância, entretanto, não deve ser interpretada como uma validação direta dos calendários vacinais identificados. Como discutido anteriormente, diferentes conjuntos de parâmetros podem reproduzir adequadamente os mesmos dados experimentais, e os intervalos ótimos permanecem condicionados às hipóteses estruturais do modelo, ao conjunto de dados utilizado na calibração e ao critério de proteção adotado.

Para o regime de três doses, a inclusão de uma dose adicional de reforço aumentou o TPS em relação ao esquema de duas doses, prolongando o período durante o qual os níveis simulados de IgG permanecem acima do limiar considerado. Esse comportamento está de acordo com estudos clínicos que demonstram aumento dos títulos de anticorpos e desaceleração de seu decaimento após a administração de uma terceira dose de reforço (MUNRO *et al.*, 2021). Assim como observado para duas doses, a superfície de otimização apresenta uma região relativamente extensa de soluções com desempenho semelhante, indicando que diferentes combinações entre os intervalos da segunda e da terceira dose produzem valores próximos da função objetivo. Dessa forma, o resultado da otimização deve ser interpretado como a identificação de uma região de elevado desempenho, e não como a determinação de um único calendário vacinal ótimo.

A análise de sensibilidade em relação ao limiar de proteção mostrou que a localização dessas regiões depende diretamente do critério utilizado para definir proteção humoral. Limiares mais baixos deslocaram os máximos do TPS para intervalos menores entre as doses, enquanto limiares mais elevados favoreceram intervalos mais longos. Esse comportamento decorre diretamente da definição da função objetivo utilizada na otimização. O algoritmo busca maximizar o tempo durante o qual os níveis de IgG permanecem acima de um limiar previamente estabelecido, e não maximizar diretamente a concentração de anticorpos ou a eficácia clínica da vacinação. Consequentemente, modificações no critério adotado para definir proteção alteram naturalmente a superfície de otimização e, portanto, a localização dos máximos encontrados.

Essa dependência evidencia uma limitação importante da interpretação dos resultados. Os calendários identificados representam soluções ótimas para a função objetivo considerada neste estudo, dentro das hipóteses incorporadas à estrutura mecanicista e da população virtual utilizada na calibração. Diferentes definições de proteção imunológica ou a inclusão explícita de outros componentes da resposta imune, como imunidade celular e memória imunológica, podem modificar quantitativamente os intervalos considerados mais favoráveis. Assim, os resultados não devem ser interpretados como recomendações clínicas universais, mas como previsões geradas pelo modelo para o problema específico de otimização formulado neste trabalho.

As simulações permitiram ainda identificar que intervalos maiores entre as doses tendem a produzir respostas humorais de maior magnitude, embora esse aumento não se traduza necessariamente em um prolongamento proporcional do TPS. Esse comportamento reflete a dinâmica interna do modelo, na qual a expansão das células B de memória é limitada por uma capacidade máxima ($Bm_{\max}$). Como consequência, reforços mais tardios favorecem respostas secundárias mais intensas, mas o ganho na duração da proteção apresenta retornos progressivamente decrescentes.

A interpretação desse resultado deve, entretanto, ser feita com cautela. O mecanismo descrito representa uma consequência da estrutura matemática adotada e constitui uma hipótese mecanística consistente com a dinâmica produzida pelo modelo, não uma demonstração de que o mesmo processo ocorra quantitativamente da mesma forma no sistema biológico real. Investigações experimentais adicionais seriam necessárias para avaliar em que medida essa limitação da expansão das células B de memória contribui para a resposta observada após diferentes intervalos entre doses.

As análises realizadas também permitem interpretar resultados aparentemente contraintuitivos reportados na literatura. No estudo de VOYSEY *et al.* (2021), por exemplo, o regime MD/DP apresentou eficácia clínica estimada próxima de 90%, superior à observada para o regime DP/DP. Essa eficácia, entretanto, foi calculada a partir da redução da incidência de casos sintomáticos, não correspondendo a uma medida direta da resposta humoral. De fato, conforme apresentado na Tabela ??, os títulos geométricos médios (GMT) de IgG anti-*spike* medidos 28 dias após a segunda dose permaneceram semelhantes entre os dois regimes, não evidenciando superioridade quantitativa clara do esquema MD/DP. Esse resultado reforça que níveis de anticorpos constituem apenas um dos componentes associados à proteção clínica, cuja determinação depende também da resposta celular, da memória imunológica, das características do hospedeiro e das variantes virais circulantes.

Em conjunto, esses resultados demonstram o potencial do modelo como ferramenta para explorar sistematicamente diferentes calendários vacinais *in silico*. Diferentemente da etapa de calibração, cujo objetivo consiste em reproduzir observações experimentais, a otimização utiliza o modelo previamente ajustado para investigar cenários que podem não ter sido avaliados em estudos clínicos. Uma vez calibrada, a estrutura mecanicista permite explorar milhares de combinações entre intervalos de doses com baixo custo computacional, auxiliando na identificação de regimes candidatos para futuras investigações experimentais. Sob essa perspectiva, a otimização não substitui estudos clínicos nem fornece recomendações diretas para programas de vacinação, mas constitui uma ferramenta complementar para geração de hipóteses e priorização de estratégias que possam posteriormente ser avaliadas experimentalmente.

5.4 Discussão dos Cenários de Meia-Dose

Os cenários envolvendo esquemas vacinais com meia dose constituem um teste importante da capacidade de extrapolação da estrutura mecanicista proposta, uma vez que todas as simulações foram realizadas utilizando o mesmo conjunto de parâmetros previamente calibrado para o regime convencional de duas doses padrão. Dessa forma, as concordâncias e discrepâncias observadas em relação aos dados clínicos permitem avaliar não apenas o desempenho preditivo do modelo, mas também identificar possíveis limitações de sua formulação matemática.

De maneira geral, as simulações reproduzem satisfatoriamente a resposta humoral primária em todos os cenários avaliados. No estudo de Valim et al. (VALIM *et al.*, 2022), por exemplo, a diferença entre os níveis simulados e experimentais foi de aproximadamente 2,9% no dia 28 após a primeira dose. Além disso, o modelo preserva corretamente a diferença relativa entre os regimes de dose padrão e meia dose durante todo o intervalo entre a primeira e a segunda aplicação. Resultados semelhantes também foram obtidos para os estudos de Voysey et al. (VOYSEY *et al.*, 2023) e Barrett et al. (BARRETT *et al.*, 2021), nos quais as simulações reproduzem adequadamente tanto o aumento dos níveis de anticorpos após o reforço quanto o subsequente declínio ao longo do período de acompanhamento.

As principais discrepâncias concentram-se na magnitude da resposta secundária. Tanto no cenário MD/MD analisado por Valim et al. quanto no regime MD/DP descrito por Voysey et al., o modelo prevê níveis de anticorpos discretamente superiores para os esquemas iniciados com meia dose, comportamento que não é observado experimentalmente. Como ambos os estudos expressam os níveis de IgG em EU/ml, essa diferença dificilmente pode ser atribuída apenas a escalas experimentais distintas, sugerindo uma limitação inerente à estrutura mecanicista adotada.

Uma possível explicação para esse comportamento está associada à forma como a geração e o recrutamento das células B de memória são representados na estrutura atual do modelo. Na formulação adotada, uma primeira dose de menor intensidade pode prolongar a persistência do estímulo antigênico e favorecer a acumulação de uma população ligeiramente maior de células B de memória ao final da resposta primária. Como consequência, a administração da dose subsequente produz uma resposta secundária mais intensa. Essa interpretação decorre diretamente da dinâmica matemática do modelo e deve ser entendida como uma hipótese mecanística gerada pela estrutura proposta, não como evidência de que o mesmo mecanismo opere quantitativamente da mesma forma no sistema biológico real.

Essa limitação também foi observada em outros cenários analisados neste trabalho. Nas simulações envolvendo indivíduos previamente expostos ao antígeno, verificou-se igualmente uma tendência de superestimação da resposta após um novo estímulo imu-

nológico. A recorrência desse comportamento sugere que a discrepância decorre menos da representação do reforço vacinal propriamente dito e mais da forma como o modelo descreve a geração, manutenção e recrutamento das células B de memória ao longo de respostas sucessivas.

Essa interpretação é reforçada pelo comportamento observado no cenário DP/MD, baseado no estudo de Barrett et al. (BARRETT *et al.*, 2021). Nesse regime, apenas a dose de reforço é reduzida, enquanto a primovacinação permanece inalterada. Nessa situação, o modelo reproduz corretamente a tendência experimental de níveis de anticorpos discretamente inferiores em comparação ao regime DP/DP. Embora a diferença quantitativa prevista seja menor que a observada experimentalmente, não ocorre a inversão da resposta identificada nos cenários MD/MD e MD/DP.

Em conjunto, esses resultados sugerem que a principal limitação da estrutura proposta está associada à influência exercida pela intensidade da resposta primária sobre a formação da memória imunológica. Na formulação atual, a maior persistência do antígeno após uma primeira dose reduzida favorece uma geração de células B de memória mais intensa do que aquela sugerida pelos dados experimentais. Esse comportamento indica que mecanismos adicionais envolvidos na formação da memória imunológica podem não estar completamente representados no modelo. Entre eles, podem estar processos relacionados à maturação por afinidade, à dinâmica dos centros germinativos, à participação de células T foliculares auxiliares ou a mecanismos regulatórios que limitem a expansão da população de células B de memória.

Apesar dessa limitação, os três estudos analisados demonstram que o modelo preserva boa capacidade para descrever a dinâmica temporal da resposta humoral induzida por diferentes regimes vacinais da ChAdOx1 nCoV-19. As discrepâncias permanecem concentradas principalmente na magnitude da resposta secundária quando a primeira dose é reduzida, enquanto a evolução temporal da resposta é reproduzida de forma consistente. Esse resultado fornece uma indicação clara de quais componentes da estrutura mecanicista merecem refinamento em trabalhos futuros e, ao mesmo tempo, reforça que a principal limitação identificada está localizada em um mecanismo específico do modelo, e não em sua capacidade geral de representar a resposta humoral induzida pela vacinação.

5.5 Limitações do Estudo

Embora o modelo tenha reproduzido de forma consistente a dinâmica da resposta humoral observada nos diferentes conjuntos de dados analisados, seus resultados devem ser interpretados à luz das hipóteses adotadas durante a construção da estrutura mecanicista, do processo de calibração e dos dados disponíveis para validação.

Uma primeira limitação refere-se ao escopo biológico do modelo. A formulação foi desenvolvida com foco na resposta humoral induzida pela vacinação, representando

explicitamente a dinâmica dos anticorpos IgG e dos principais compartimentos celulares envolvidos em sua produção. Outros componentes relevantes da resposta imune, como diferentes populações de linfócitos T de memória, mecanismos da imunidade inata e aspectos mais detalhados da resposta celular, foram representados de forma simplificada ou não foram incluídos explicitamente. Consequentemente, as previsões produzidas devem ser interpretadas como descrições da dinâmica humoral dentro do escopo considerado, e não como uma representação completa da resposta imunológica ao SARS-CoV-2.

O processo de calibração também impõe limitações importantes. Os conjuntos de dados utilizados continham predominantemente medidas de IgG, restringindo a quantidade de informações disponíveis para estimar todos os parâmetros do modelo. Além disso, determinadas informações estatísticas dos estudos clínicos, como medidas completas de dispersão e características detalhadas dos participantes, não estavam disponíveis, exigindo a adoção de aproximações em algumas etapas da calibração. Da mesma forma, a ausência de informações como comorbidades, distribuição etária detalhada e histórico imunológico limitou a realização de análises quantitativas específicas para subgrupos populacionais.

Embora os ajustes obtidos sejam consistentes com os dados experimentais disponíveis e os parâmetros calibrados apresentem ordens de magnitude compatíveis com estimativas independentes da literatura, não foi realizada neste trabalho uma análise formal de identificabilidade estrutural ou prática. Em modelos não lineares de resposta imune, diferentes combinações de parâmetros podem produzir trajetórias observáveis muito semelhantes, especialmente quando o conjunto de dados disponíveis é limitado. Dessa forma, os valores calibrados devem ser interpretados como um conjunto de parâmetros compatível com as observações experimentais, e não como estimativas únicas dos processos biológicos subjacentes. Estudos futuros poderão empregar técnicas formais de identificabilidade, análise de perfil de verossimilhança, inferência Bayesiana ou novas estratégias experimentais para investigar quais parâmetros podem ser estimados de maneira robusta.

Outra limitação decorre da própria construção da coorte virtual. A abordagem adotada pressupõe que a variabilidade observada entre indivíduos possa ser representada por diferentes valores de parâmetros em uma estrutura mecanicista comum. Essa hipótese é amplamente empregada em farmacometria e imunologia computacional, mas implica assumir que todos os indivíduos compartilham essencialmente os mesmos mecanismos biológicos, diferindo apenas na intensidade ou velocidade dos processos representados. Na prática, entretanto, parte da heterogeneidade populacional pode decorrer de diferenças estruturais não contempladas pelo modelo, incluindo imunossenescência, exposição prévia a patógenos relacionados, fatores genéticos, condições clínicas preexistentes e alterações na composição do sistema imune. Assim, parte da variabilidade observada experimentalmente pode refletir mecanismos biológicos ausentes da estrutura atual, e não apenas diferenças paramétricas.

O escopo dos dados utilizados na calibração também limita a extrapolação quantitativa dos resultados. A maior parte das informações experimentais empregadas neste estudo foi obtida em indivíduos entre 18 e 55 anos. Embora a estrutura mecanicista possa ser aplicada a outros perfis populacionais, aplicações quantitativas envolvendo idosos, indivíduos imunocomprometidos ou populações com características imunológicas distintas poderão requerer novas etapas de calibração e validação.

As análises de otimização apresentam limitações adicionais. Os intervalos vacinais identificados como ótimos dependem diretamente da definição da função objetivo e do limiar de proteção adotado neste trabalho (218 EU/ml), utilizado como referência para a manutenção da resposta humoral. A utilização de outros correlatos imunológicos ou de diferentes critérios para definir proteção pode modificar quantitativamente os intervalos considerados mais favoráveis, sem alterar a metodologia empregada. Consequentemente, os calendários vacinais propostos devem ser interpretados como soluções ótimas para o problema de otimização formulado neste estudo, e não como recomendações clínicas universais.

As análises realizadas nos cenários envolvendo doses fracionadas também evidenciaram limitações específicas da estrutura proposta. Embora a dinâmica temporal da resposta humoral tenha sido reproduzida de forma consistente, diferenças quantitativas foram observadas principalmente na magnitude da resposta secundária quando a primeira dose foi reduzida. Conforme discutido na seção anterior, esse comportamento sugere que mecanismos relacionados à formação, manutenção e reativação das células B de memória podem não estar completamente representados na formulação atual, constituindo uma direção natural para futuras extensões do modelo.

Apesar dessas limitações, o modelo demonstrou capacidade consistente para reproduzir diferentes esquemas vacinais utilizando uma única estrutura mecanicista calibrada, além de incorporar explicitamente análises de sensibilidade, quantificação de incertezas e construção de uma coorte virtual. Em conjunto, esses resultados indicam que a estrutura proposta constitui uma ferramenta útil para investigar a dinâmica da resposta humoral induzida pela vacinação e para explorar cenários vacinais de forma sistemática *in silico*.

As limitações identificadas também apontam direções claras para trabalhos futuros. Entre elas destacam-se a incorporação explícita de componentes adicionais da imunidade celular, a utilização de métodos formais de identificabilidade, o desenvolvimento de modelos hierárquicos capazes de representar diferentes perfis imunológicos, a integração com modelos epidemiológicos e a investigação da resposta frente a variantes virais. Tais extensões poderão ampliar tanto o realismo biológico quanto a capacidade preditiva da estrutura proposta.

6 Considerações Finais

A pandemia de COVID-19 evidenciou a necessidade de compreender, de forma quantitativa, os mecanismos que governam a resposta imune induzida por vacinas, bem como de avaliar o impacto de diferentes estratégias de imunização em cenários caracterizados por elevada variabilidade populacional. Nesse contexto, a modelagem matemático-computacional emerge como uma ferramenta promissora, embora ainda existam lacunas relevantes relacionadas à integração entre modelos mecanicistas, dados clínicos e variabilidade interindividual.

Inserido nesse cenário, este trabalho investigou a capacidade de modelos matemáticos, integrados a coortes virtuais calibradas com dados clínicos, de descrever e prever a dinâmica da resposta imune humoral induzida por diferentes esquemas de vacinação com a ChAdOx1 nCoV-19. Os resultados obtidos fornecem evidências consistentes de que essa abordagem é capaz de capturar tanto o comportamento médio quanto a dispersão observada na resposta de anticorpos, corroborando a hipótese central desta pesquisa.

A construção de uma coorte virtual com mais de 16.000 indivíduos permitiu a realização de experimentos *in silico* em larga escala, possibilitando a análise sistemática de diferentes combinações de doses e intervalos de administração. A partir dessas análises, foi possível demonstrar que variações nos esquemas vacinais produzem efeitos mensuráveis na magnitude e na persistência da resposta humoral, evidenciando a utilidade do modelo como ferramenta quantitativa para a comparação de estratégias de imunização.

As principais contribuições deste trabalho podem ser compreendidas em três dimensões complementares. Em primeiro lugar, do ponto de vista do método, foi proposta e validada uma abordagem integrada que combina modelagem mecanicista baseada em equações diferenciais ordinárias com a construção de coortes virtuais calibradas a dados clínicos, permitindo a incorporação explícita da variabilidade interindividual. Em segundo lugar, no âmbito aplicado, o modelo desenvolvido foi capaz de reproduzir padrões observados experimentalmente e de explorar, de forma controlada, cenários vacinais não diretamente acessíveis por estudos clínicos tradicionais. Por fim, no plano conceitual, o trabalho contribui para o entendimento da dinâmica da resposta imune humoral, ao evidenciar como diferentes regimes de vacinação influenciam simultaneamente a intensidade e a duração da resposta de anticorpos.

Embora a vacina que serviu de base para este estudo, a ChAdOx1 nCoV-19 na formulação AZD1222, tenha tido sua produção e distribuição global encerradas em 2024 (DOREMALEN *et al.*, 2022), os resultados obtidos permanecem relevantes. O modelo desenvolvido contribui para o entendimento das dinâmicas da resposta imune humoral induzida por vacinas baseadas em vetor viral e pode ser adaptado para o estudo de outras plataformas vacinais com mecanismos imunológicos semelhantes.

Não obstante, algumas limitações devem ser consideradas. O modelo proposto concentra-se predominantemente na resposta humoral, não incorporando explicitamente componentes relevantes da imunidade celular, como a resposta mediada por linfócitos T. Além disso, a calibração do modelo depende da disponibilidade e qualidade dos dados clínicos, o que pode impactar a robustez das estimativas paramétricas e das previsões obtidas.

Uma limitação adicional relevante refere-se à heterogeneidade das unidades utilizadas para reportar níveis de anticorpos em diferentes estudos clínicos. Medidas de IgG e neutralização são frequentemente expressas em unidades distintas, como *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Units* (EU/ml), *Binding Antibody Units* (BAU/ml), *Arbitrary Units* (AU/ml) e títulos de neutralização, como ND₅₀ ou ID₅₀. Essas unidades, em geral, não são diretamente conversíveis entre si, uma vez que dependem de protocolos experimentais específicos, kits laboratoriais distintos e padrões de calibração próprios. Essa falta de padronização dificulta a integração de dados provenientes de diferentes fontes, limitando tanto a calibração do modelo quanto a validação cruzada com estudos independentes. Como consequência, a generalização do modelo para novos conjuntos de dados requer cuidados adicionais, especialmente na interpretação quantitativa.

Como perspectivas futuras, destacam-se a ampliação do modelo para diferentes plataformas vacinais e contextos epidemiológicos, bem como sua integração com abordagens mais abrangentes, como gêmeos digitais e técnicas de aprendizado de máquina. Essas direções têm potencial para aumentar a capacidade preditiva do modelo e viabilizar sua aplicação em cenários clínicos e de saúde pública, incluindo estratégias de vacinação personalizadas.

REFERÊNCIAS

- A, S. *et al.* **Global Sensitivity Analysis: The Primer**. Chichester (England): Wiley, 2008.
- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. [S.l.]: Elsevier Brasil, 2015.
- ADOLPH, E. F. The metabolism and distribution of water in body and tissues. **Physiological Reviews**, v. 13, n. 3, p. 336–371, 1933.
- ALLEMAILEM, K. S. A comprehensive computer aided vaccine design approach to propose a multi-epitopes subunit vaccine against genus *klebsiella* using pan-genomics, reverse vaccinology, and biophysical techniques. **Vaccines**, MDPI AG, v. 9, n. 10, p. 1087, set. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/vaccines9101087>>.
- BAKER, C.; BOCHAROV, G.; PAUL, C. Mathematical modelling of the interleukin-2 t-cell system: A comparative study of approaches based on ordinary and delay differential equation. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, Hindawi Publishing Corporation, v. 1, n. 2, p. 117–128, 1997.
- BARRETT, J. R. *et al.* Phase 1/2 trial of sars-cov-2 vaccine chadox1 ncov-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. **Nature medicine**, Nature Publishing Group US New York, v. 27, n. 2, p. 279–288, 2021.
- BERNASCHI, M.; CASTIGLIONE, F. Design and implementation of an immune system simulator. **Computers in Biology and Medicine**, v. 31, n. 5, p. 303 – 331, 2001. ISSN 0010-4825.
- BONIN, C. *et al.* Computational modeling of the immune response to yellow fever. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, Elsevier, v. 295, p. 127–138, 2016.
- BONIN, C. *et al.* A simplified mathematical-computational model of the immune response to the yellow fever vaccine. In: IEEE. **Bioinformatics and Biomedicine (BIBM), 2017 IEEE International Conference on**. [S.l.], 2017. p. to appear.
- BONIN, C. R. B. *et al.* Validation of a yellow fever vaccine model using data from primary vaccination in children and adults, re-vaccination and dose-response in adults and studies with immunocompromised individuals. **BMC bioinformatics**, Springer, v. 21, p. 1–25, 2020.
- BONIN, C. R. B. *et al.* Mathematical modeling based on ordinary differential equations: A promising approach to vaccinology. **Human vaccines & immunotherapeutics**, Taylor & Francis, v. 13, n. 2, p. 484–489, 2017.
- BRABER, I. den *et al.* Maintenance of peripheral naive t cells is sustained by thymus output in mice but not humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, National Academy of Sciences, v. 109, n. 12, p. 4828–4833, 2012.
- CELADA, F.; SEIDEN, P. E. A computer model of cellular interactions in the immune system. **Immunology today**, Elsevier, v. 13, n. 2, p. 56–62, 1992.

CHANG, S. T.; LINDERMAN, J. J.; KIRSCHNER, D. E. Multiple mechanisms allow mycobacterium tuberculosis to continuously inhibit mhc class ii-mediated antigen presentation by macrophages. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, National Acad Sciences, v. 102, n. 12, p. 4530–4535, 2005.

CHAO, D. L. *et al.* A stochastic model of cytotoxic t cell responses. **Journal of Theoretical Biology**, Elsevier, v. 228, n. 2, p. 227–240, 2004.

CUPPENS, B. *et al.* Mathematical modeling of hepatitis b virus infection: dynamics, treatment, and persistence. **PLoS Computational Biology**, Public Library of Science, v. 11, n. 10, p. e1004789, 2015.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, Springer Science and Business Media LLC, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2017.

DAVIES, M. *et al.* Toward the discovery of vaccine adjuvants: coupling in silico screening and in vitro analysis of antagonist binding to human and mouse ccr4 receptors. **Plos One**, v. 4, p. e8084, 2009.

DELISI, C.; BERZOFISKY, J. A. T-cell antigenic sites tend to be amphipathic structures. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 82, p. 7048–7052, 1985.

DELVES, P. J. *et al.* **Essential immunology**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2017.

DOREMALEN, N. V. *et al.* Chadox1 ncov-19 vaccine prevents sars-cov-2 pneumonia in rhesus macaques. **Nature**, Nature Publishing Group UK London, v. 586, n. 7830, p. 578–582, 2020.

DOREMALEN, N. van *et al.* Chadox1 ncov-19 (azd1222) or ncov-19-beta (azd2816) protect syrian hamsters against beta delta and omicron variants. **Nature Communications**, Nature Publishing Group UK London, v. 13, n. 1, p. 4610, 2022.

DOYTCHINOVA, I.; FLOWER, D. Vaxijen: a server for prediction of protective antigens, tumour antigens and subunit vaccines. **BMC Bioinformatics**, v. 8, 2007.

European Medicines Agency. **Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca): Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union**. 2024. Accessed: 3 Mar. 2026. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria>>.

FEINBERG, J.; LANGTANGEN, H. P. Chaospy: An open source tool for designing methods of uncertainty quantification. **J. Comput. Science**, v. 11, p. 46–57, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jocs.2015.08.008>>.

FENG, S. *et al.* Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic sars-cov-2 infection. **Nature medicine**, Nature Publishing Group US New York, v. 27, n. 11, p. 2032–2040, 2021.

FLAXMAN, A. *et al.* Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002). **The Lancet**, Elsevier BV, v. 398, n. 10304, p. 981–990, set. 2021. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01699-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01699-8)>.

FLEGG, J. A. *et al.* Wound healing angiogenesis: the clinical implications of a simple mathematical model. **Journal of theoretical biology**, Elsevier, v. 300, p. 309–316, 2012.

FLOWER, D. R. *et al.* Computer aided selection of candidate vaccine antigens. **Immunome Research**, Springer Science and Business Media LLC, v. 6, n. Suppl 2, p. S1, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1745-7580-6-s2-s1>>.

FOLEGATTI, P. M. *et al.* Safety and immunogenicity of the chadox1 ncov-19 vaccine against sars-cov-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. **The Lancet**, Elsevier, v. 396, n. 10249, p. 467–478, 2020.

GENSER, B. *et al.* A guide to modern statistical analysis of immunological data. **BMC immunology**, Springer, v. 8, p. 1–15, 2007.

GONÇALVES, A. *et al.* Timing of antiviral treatment initiation is critical to reduce sars-cov-2 viral load. **Frontiers in Immunology**, Frontiers, v. 11, p. 591802, 2020.

GROOT, A. S. D. *et al.* From genome to vaccine: in silico predictions, ex vivo verification. **Vaccine**, Elsevier BV, v. 19, n. 31, p. 4385–4395, ago. 2001. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00145-1](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00145-1)>.

HAYNES, B. F. *et al.* B-cell-lineage immunogen design in vaccine development with HIV-1 as a case study. **Nature Biotechnology**, Springer Science and Business Media LLC, v. 30, n. 5, p. 423–433, maio 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nbt.2197>>.

HELGERS, H. *et al.* Digital twins for continuous mrna production. **Processes**, MDPI, v. 9, n. 11, p. 1967, 2021.

HERMAN, J.; USHER, W. SALib: an open-source python library for sensitivity analysis. **Journal of Open Source Software**, v. 2, n. 9, p. 97, 2017.

HEYDE, C. C.; SENETA, E. **IJ Bienaymé: Statistical theory anticipated**. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012.

HOMMA, T.; SALTELLI, A. Importance measures in global sensitivity analysis of nonlinear models. **Reliability Engineering & System Safety**, Elsevier, v. 52, n. 1, p. 1–17, 1996.

HORST, D. van der *et al.* Naive b cells in humans: a rapidly renewing, heterogeneous population. **Blood**, American Society of Hematology, v. 119, n. 25, p. 5301–5309, 2012.

HU, B. *et al.* Characteristics of sars-cov-2 and covid-19. **Nature Reviews Microbiology**, Nature, v. 19, p. 141–154, 2021.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, china. **The lancet**, Elsevier, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.

INTEGRATE. **Solve ivp**. November 2025. Acessado em: 20 mar. 2026. Disponível em: <https://docs.scipy.org/doc/scipy/reference/generated/scipy.integrate.solve_ivp.html>.

KOHLER, B. *et al.* A systematic approach to vaccine complexity using an automaton model of the cellular and humoral immune system: I. viral characteristics and polarized responses. **Vaccine**, Elsevier, v. 19, n. 7, p. 862–876, 2000.

- KSIAZEK, T. G. *et al.* A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. **New England journal of medicine**, Mass Medical Soc, v. 348, n. 20, p. 1953–1966, 2003.
- KUMAR, N. *et al.* Applying computational modeling to drug discovery and development. **Drug Discovery Today**, Elsevier BV, v. 11, n. 17-18, p. 806–811, set. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.07.010>>.
- LAUBENBACHER, R. *et al.* Digital twins in medicine. **Nature Computational Science**, Springer Science and Business Media LLC, v. 4, n. 3, p. 184–191, mar. 2024. ISSN 2662-8457. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s43588-024-00607-6>>.
- LAUBENBACHER, R. *et al.* Building digital twins of the human immune system: toward a roadmap. **NPJ digital medicine**, Nature Publishing Group UK London, v. 5, n. 1, p. 64, 2022.
- LEE, E. *et al.* Systems biology approach predicts immunogenicity of the yellow fever vaccine in humans. **Nature Immunology**, v. 10, p. 116–125, 2008.
- LEVINSON, W. **Microbiologia médica e imunologia**. [S.l.]: McGraw Hill Brasil, 2016.
- LI, Q. *et al.* Early transmission dynamics in wuhan, china, of novel coronavirus-infected pneumonia. **New England journal of medicine**, Mass Medical Soc, 2020.
- MA, J. *et al.* Computer-aided discovery of potent broad-spectrum vaccine adjuvants. **Angewandte Chemie International Edition**, Wiley, v. 62, n. 18, mar. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/anie.202301059>>.
- Ministério da Saúde (Brasil). **Painel Coronavírus – Casos e Óbitos de COVID-19**. 2020–2025. <https://covid.saude.gov.br/>. Painel oficial de dados sobre casos confirmados e óbitos por COVID-19 no Brasil (acesso contínuo).
- MORPURGO, D. *et al.* Modelling thymic functions in a cellular automaton. **International immunology**, Oxford University Press, v. 7, n. 4, p. 505–516, 1995.
- MUNRO, A. P. S. *et al.* Safety and immunogenicity of seven covid-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of chadox1 ncov-19 or bnt162b2 in the uk (cov-boost): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. **The Lancet**, Elsevier, v. 398, n. 10318, p. 2258–2276, Dec 2021. ISSN 0140-6736.
- NANDY, A.; BASAK, S. A brief review of computer-assisted approaches to rational design of peptide vaccines. **International Journal of Molecular Sciences**, MDPI AG, v. 17, n. 5, p. 666, maio 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms17050666>>.
- NOSSENT, J.; ELSSEN, P.; BAUWENS, W. Sobol'sensitivity analysis of a complex environmental model. **Environmental Modelling & Software**, Elsevier, v. 26, n. 12, p. 1515–1525, 2011.
- PAPPALARDO, F. *et al.* Computational modelling approaches to vaccinology. **Pharmacological research**, Elsevier, v. 92, p. 40–45, 2015.
- PAPPALARDO, F. *et al.* Agent based modeling of relapsing multiple sclerosis: A possible approach to predict treatment outcome. In: IEEE. **2018 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)**. [S.l.], 2018. p. 1380–1385.

- PERELSON, A. S. Modeling the interaction of the immune system with hiv. In: CASTILLO-CHAVEZ, C. (Ed.). **Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology**. [S.l.]: Springer Berlin Heidelberg, 1989, (Lecture Notes in Biomathematics, v. 83). p. 350–370.
- PETTET, G. *et al.* A model of wound-healing angiogenesis in soft tissue. **Mathematical biosciences**, Elsevier, v. 136, n. 1, p. 35–63, 1996.
- PIGOZZO, A. B. *et al.* On the computational modeling of the innate immune system. **BMC bioinformatics**, BioMed Central, v. 14, n. 6, p. S7, 2013.
- PUKELSHEIM, F. The three sigma rule. **The American Statistician**, Taylor & Francis, v. 48, n. 2, p. 88–91, 1994.
- QUINTELA, B. d. M.; SANTOS, R. W. dos; LOBOSCO, M. On the coupling of two models of the human immune response to an antigen. **BioMed research international**, Hindawi Publishing Corporation, v. 2014, 2014.
- RAMIREZ, A.; COX, C. Improving on the range rule of thumb. **Rose-Hulman Undergraduate Mathematics Journal**, v. 13, n. 2, p. 1, 2012.
- RAPPUOLI, R. Reverse vaccinology. **Current opinion in microbiology**, Elsevier, v. 3, n. 5, p. 445–450, 2000.
- REIS, R. F. *et al.* A validated mathematical model of the cytokine release syndrome in severe covid-19. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, p. 680, 2021. ISSN 2296-889X.
- RHODES, S. *et al.* Identifying covid-19 optimal vaccine dose using mathematical immunostimulation/immunodynamic modelling. **Vaccine**, Elsevier, v. 40, n. 49, p. 7032–7041, 2022.
- RHODES, S. J. *et al.* Dose finding for new vaccines: The role for immunostimulation/immunodynamic modelling. **Journal of theoretical biology**, Elsevier, v. 465, p. 51–55, 2019.
- RODRIGUEZ-MIER, P. **A tutorial on Differential Evolution with Python**. September 2017. Disponível em: <<https://pablormier.github.io/>>.
- SAW, J. G.; YANG, M. C.; MO, T. C. Chebyshev inequality with estimated mean and variance. **The American Statistician**, Taylor & Francis, v. 38, n. 2, p. 130–132, 1984.
- SAWKA, M. N.; CHEUVRONT, S. N.; CARTER, R. Human water needs. **Nutrition reviews**, Oxford University Press Oxford, UK, v. 63, n. suppl_1, p. S30–S39, 2005.
- SHAFER, D.; ZHANG, Z. **Introductory Statistics Version 1.0**. Flat World Knowledge, Incorporated, 2012. ISBN 9781453344859. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=YzVcvgAACAAJ>>.
- SOBOL, I. M. Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their monte carlo estimates. **Mathematics and computers in simulation**, Elsevier, v. 55, n. 1-3, p. 271–280, 2001.

SOMPAYRAC, L. **How the Immune System Works**. 6th. ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2019. ISBN 978-1119542124.

STORN, R.; PRICE, K. Differential evolution—a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces. **Journal of global optimization**, Springer, v. 11, n. 4, p. 341–359, 1997.

SU, B. *et al.* Mathematical modelling of immune response in tissues. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, Taylor & Francis, v. 10, n. 1, p. 9–38, 2009.

THOMAS, S. *et al.* Artificial intelligence in vaccine and drug design. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 2410, p. 131—146, 2022. ISSN 1064-3745.

TYAGI, A. *et al.* In silico models for designing and discovering novel anticancer peptides. **Scientific Reports**, v. 3, 2013.

UWAMINO, Y. *et al.* Estimating immunity with mathematical models for sars-cov-2 after covid-19 vaccination. **npj Vaccines**, Nature Publishing Group UK London, v. 8, n. 1, p. 33, 2023.

VALIM, V. *et al.* Effectiveness, safety, and immunogenicity of half dose chadox1 ncov-19 covid-19 vaccine: Viana project. **Frontiers in Immunology**, Frontiers Media SA, v. 13, p. 966416, 2022.

VODOVOTZ, Y. *et al.* In silico models of acute inflammation in animals. **Shock**, LWW, v. 26, n. 3, p. 235–244, 2006.

VOYSEY, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in brazil, south africa, and the UK. **The Lancet**, Elsevier BV, v. 397, n. 10269, p. 99–111, jan. 2021. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32661-1)>.

VOYSEY, M. *et al.* Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. **The Lancet**, Elsevier BV, v. 397, n. 10277, p. 881–891, mar. 2021. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00432-3)>.

VOYSEY, M. *et al.* Persistence of the immune response after two doses of chadox1 ncov-19 (azd1222): 1 year of follow-up of two randomized controlled trials. **Clinical and Experimental Immunology**, Oxford University Press US, v. 211, n. 3, p. 280–287, 2023.

V'KOVSKI, P. *et al.* Coronavirus biology and replication: implications for sars-cov-2. **Nature Reviews Microbiology**, Nature Publishing Group UK London, v. 19, n. 3, p. 155–170, 2021.

WALLS, A. C. *et al.* Structure, function, and antigenicity of the sars-cov-2 spike glycoprotein. **Cell**, Elsevier, v. 181, n. 2, p. 281–292, 2020.

WATSON, P. E.; WATSON, I. D.; BATT, R. D. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. **The American journal of clinical nutrition**, Elsevier, v. 33, n. 1, p. 27–39, 1980.

WILLCOX, K.; SEGUNDO, B. The role of computational science in digital twins. **Nature Computational Science**, Springer Science and Business Media LLC, v. 4, n. 3, p. 147–149, mar. 2024. ISSN 2662-8457. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s43588-024-00609-4>>.

WILLIAMS, D. E. Statistics of antibody binding to the spike protein explain the dependence of covid 19 infection risk on antibody concentration and affinity. **Scientific Reports**, Nature Publishing Group UK London, v. 12, n. 1, p. 9379, 2022.

World Health Organization. **Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)**. [S.l.]: World Health Organization, January 2020. [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). Accessed: 30 October 2025.

World Health Organization. **WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020**. 2020. Accessed: 20 Jan. 2026. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/speeches/item/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020>>.

World Health Organization. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2026. Acesso em: 24 jan. 2026. Disponível em: <<https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>>.

WRAPP, D. *et al.* Cryo-em structure of the 2019-ncov spike in the prefusion conformation. **Science**, American Association for the Advancement of Science, v. 367, n. 6483, p. 1260–1263, 2020.

XAVIER, M. *et al.* A simplified model of the human immune system response to the covid-19. In: **2020 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)**. Los Alamitos, CA, USA: IEEE Computer Society, 2020. p. 1311–1317.

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

XAVIER, M. P. *et al.* Modelling the human immune system response to the chadox1 ncov-19 vaccine. In: IEEE. **2021 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)**. [S.l.], 2021. p. 3327–3333.

XAVIER, M. P.; SANTOS, R. W. D.; LOBOSCO, M. Reproduction of antibody levels following five distinct chadox1 ncov-19 vaccine regimens through virtual patient cohorts. **Computers in Biology and Medicine**, Elsevier, v. 198, p. 111149, 2025.

YANG, L. *et al.* Covid-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. **Signal transduction and targeted therapy**, Nature Publishing Group UK London, v. 5, n. 1, p. 128, 2020.

YANG, X. *et al.* Concepts of artificial intelligence for computer-assisted drug discovery. **Chemical Reviews**, American Chemical Society (ACS), v. 119, n. 18, p. 10520–10594, jul. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00728>>.

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **nature**, Nature Publishing Group UK London, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 2020.

A APÊNDICE A – Simulações adicionais para diferentes intervalos entre doses: modelo calibrado e Coorte Virtual

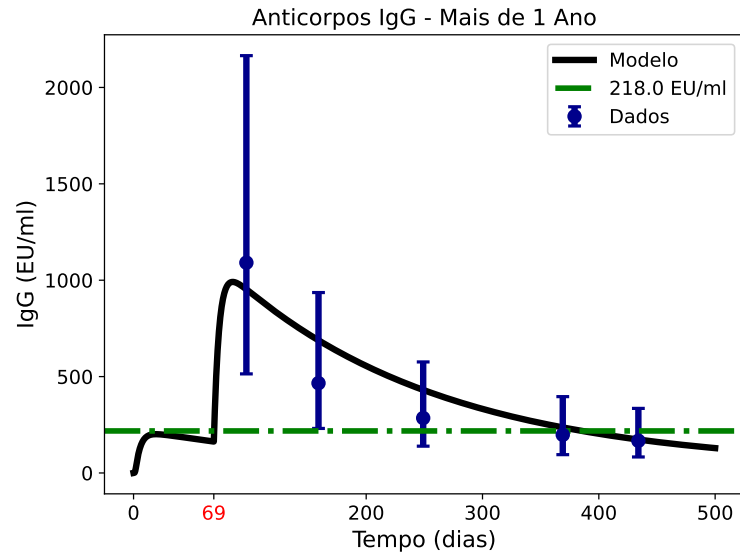


Figura 29: – Simulação do modelo (linha preta contínua) comparada aos dados experimentais (pontos em azul com barras de erro) para o regime de vacinação com duas doses e acompanhamento superior a um ano. A simulação utiliza o conjunto de parâmetros padrão (média das observações aceitas), previamente calibrado com base no cenário de duas doses com intervalo de 8 a 12 semanas, não havendo ajuste adicional para este regime. A segunda dose é administrada no dia 69 (destacado em vermelho no eixo x), considerando o acompanhamento longitudinal descrito em VOYSEY *et al.* (2023). A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218,0 EU/mL.

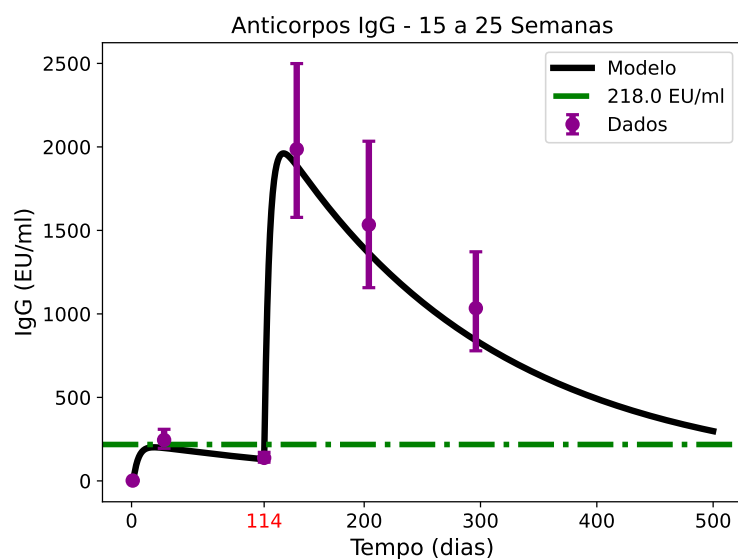


Figura 30: – Simulação do modelo (linha preta contínua) comparada aos dados experimentais (pontos em roxo com barras de erro) para o regime de vacinação com duas doses e intervalo de 15 a 25 semanas. A simulação utiliza o conjunto de parâmetros padrão (média das observações aceitas), previamente calibrado com base no cenário de duas doses com intervalo de 8 a 12 semanas, não havendo ajuste adicional para este regime. A segunda dose é administrada no dia 114 (destacado em vermelho no eixo x). A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218,0 EU/mL.

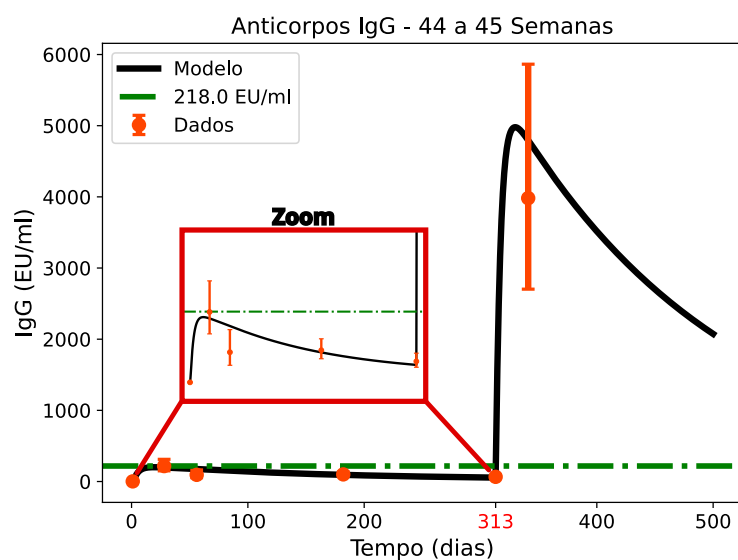


Figura 31: – Simulação do modelo (linha preta contínua) comparada aos dados experimentais (pontos em laranja com barras de erro) para o regime de vacinação com duas doses e intervalo de 44 a 45 semanas. A simulação utiliza o conjunto de parâmetros padrão (média das observações aceitas), previamente calibrado com base no cenário de duas doses com intervalo de 8 a 12 semanas, não havendo ajuste adicional para este regime. A segunda dose é administrada no dia 313 (destacado em vermelho no eixo x). A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218,0 EU/mL. O quadro em destaque apresenta um zoom da dinâmica da resposta imune após a segunda dose, permitindo melhor visualização do comportamento do modelo em comparação com os dados.

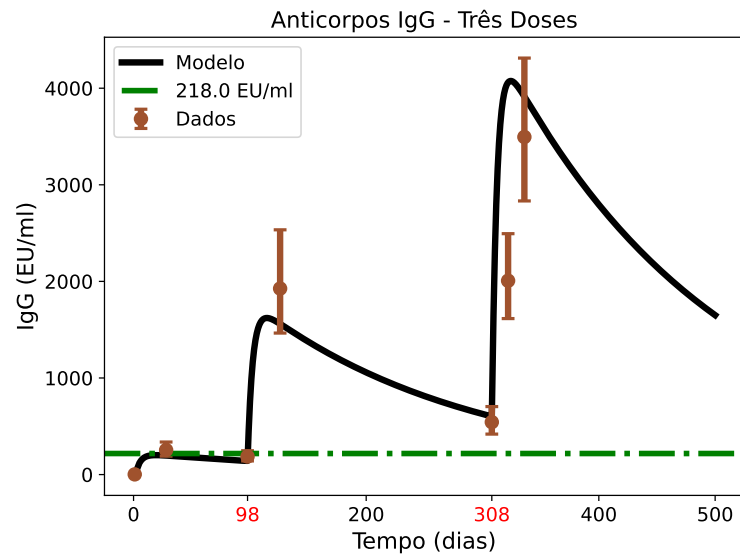


Figura 32: – Simulação do modelo (linha preta contínua) comparada aos dados experimentais (pontos em marrom com barras de erro) para o regime de vacinação com três doses. A simulação utiliza o conjunto de parâmetros padrão (média das observações aceitas), previamente calibrado com base no cenário de duas doses com intervalo de 8 a 12 semanas, não havendo ajuste adicional para este regime. As doses são administradas nos dias 98 e 308 (destacados em vermelho no eixo x). A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218,0 EU/mL.

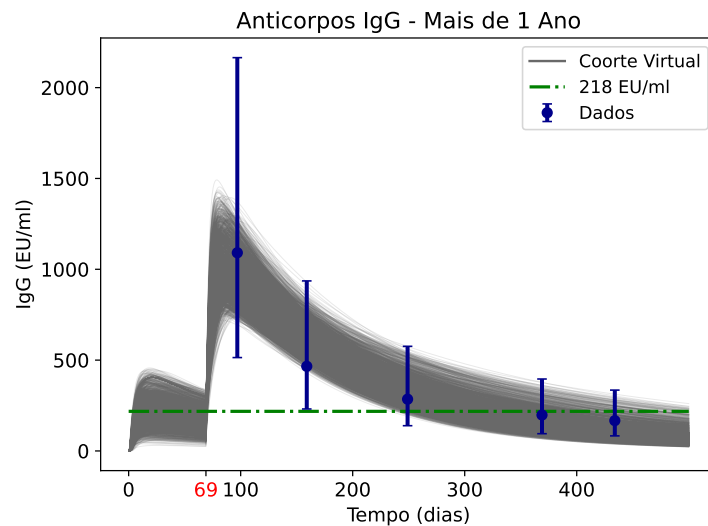


Figura 33: – Simulação do modelo utilizando 2.000 observações selecionadas aleatoriamente entre as 16.064 geradas no ajuste de parâmetros, todas apresentando erro relativo inferior a 5%. Os pontos destacados em azul representam os dados de indivíduos e são exibidos para evidenciar a pequena diferença em relação às previsões do modelo, especialmente após a administração da segunda dose no dia 69 (considerando o intervalo de 8 a 12 semanas entre doses e o acompanhamento por mais de um ano, conforme descrito no artigo de base (VOYSEY *et al.*, 2023)). A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218,0 EU/mL.

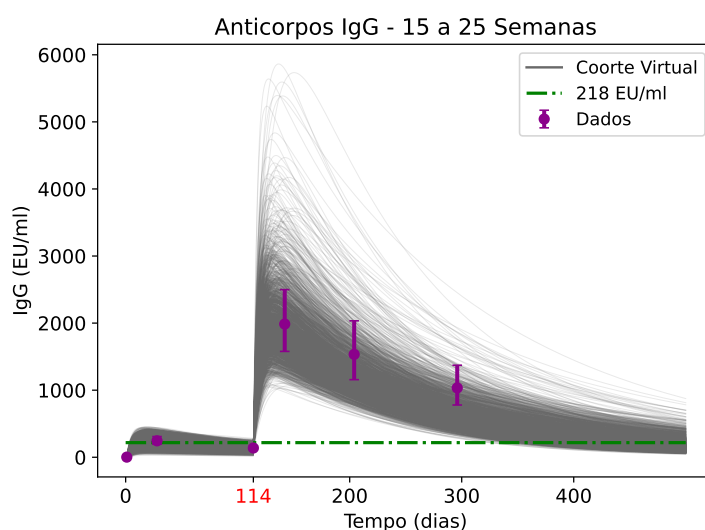


Figura 34: – Simulação do modelo utilizando 2.000 observações selecionadas aleatoriamente entre as 16.064 geradas no ajuste de parâmetros, todas apresentando erro relativo inferior a 5%. Os pontos destacados em roxo representam os dados de indivíduos e são exibidos para evidenciar a pequena diferença em relação às previsões do modelo, especialmente após a administração da segunda dose no dia 114 (considerando o intervalo de 15 a 25 semanas entre doses como descrito no artigo de base (FLAXMAN *et al.*, 2021)). A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218,0 EU/mL.

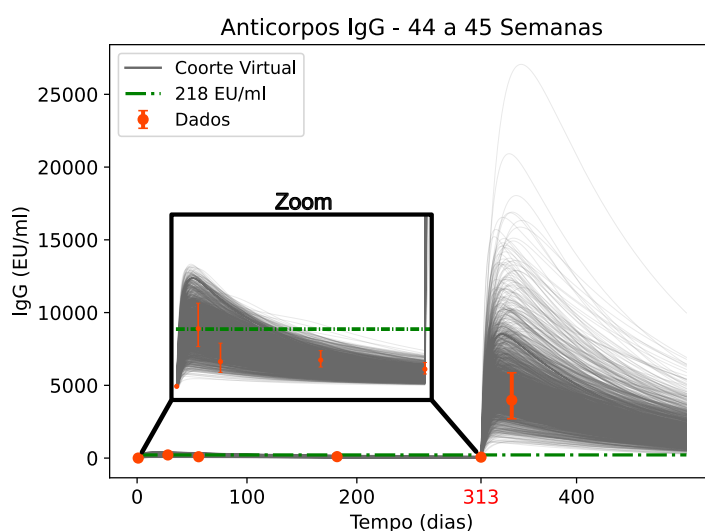


Figura 35: – Simulação do modelo utilizando 2.000 observações selecionadas aleatoriamente entre as 16.064 geradas no ajuste de parâmetros, todas apresentando erro relativo inferior a 5%. Os pontos destacados em laranja representam os dados de indivíduos e são exibidos para evidenciar a pequena diferença em relação às previsões do modelo, especialmente após a administração da segunda dose no dia 313 (considerando o intervalo de 44 a 45 semanas entre doses como descrito no artigo de base (FLAXMAN *et al.*, 2021)). A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218,0 EU/mL. O quadro em destaque apresenta um zoom da dinâmica da resposta imune após a segunda dose, permitindo melhor visualização da distribuição das trajetórias simuladas nesse período.

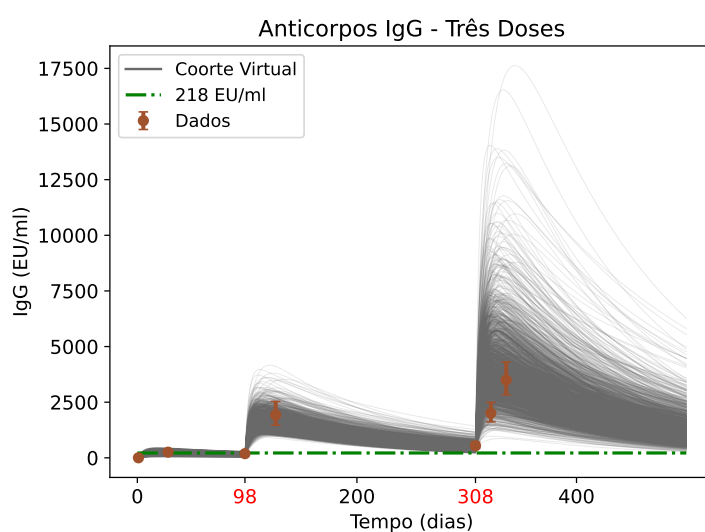


Figura 36: – Simulação do modelo utilizando 2.000 observações selecionadas aleatoriamente entre as 16.064 geradas no ajuste de parâmetros, todas apresentando erro relativo inferior a 5%. Os pontos destacados em marrom representam os dados de indivíduos e são exibidos para evidenciar a pequena diferença em relação às previsões do modelo, especialmente após a administração das doses de reforço nos dias 98 e 308 (considerando o regime de três doses descrito no artigo de base (FLAXMAN *et al.*, 2021)). A linha tracejada verde indica o limiar de proteção de 218,0 EU/mL.

B APÊNDICE B – Resultados adicionais da análise de sensibilidade de Sobol

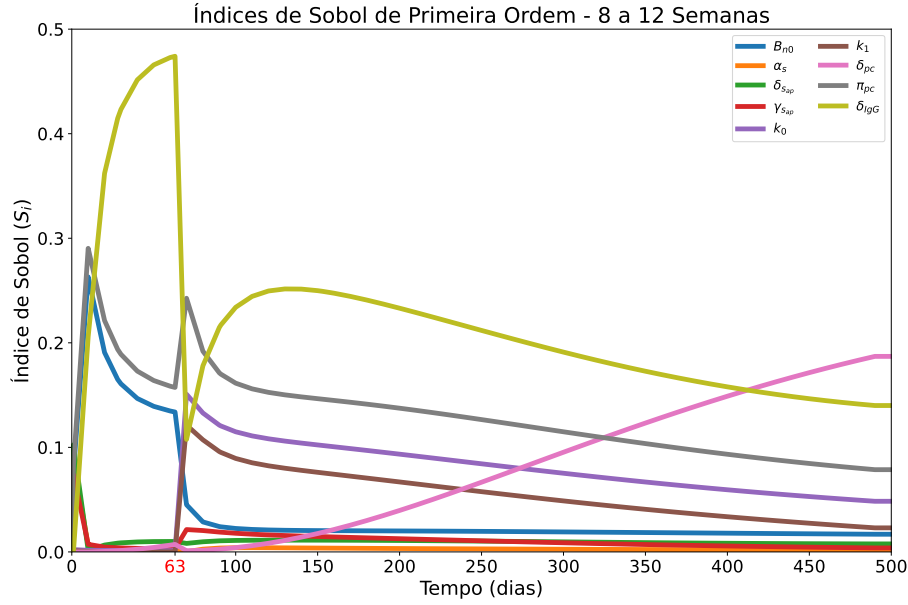


Figura 37: – Índices de Sobol de primeira ordem para o regime de duas doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19, com intervalo de 8 a 12 semanas entre as doses. O marcador vermelho no eixo x indica a segunda dose (dia 63). As linhas contínuas acompanham a sensibilidade temporal de cada parâmetro. São exibidos apenas aqueles que excedem um índice de Sobol de 0,07 em algum ponto do tempo simulado (500 dias). A taxa de decaimento do IgG (δ_{IgG} , amarelo) apresenta elevada influência ao longo de todo o período, com queda acentuada imediatamente após a administração da segunda dose. A taxa de produção de IgG pelas células plasmáticas (π_{pc} , cinza) mantém contribuição relevante, especialmente no período pós-vacinação. A população de células B *naïve* (B_{n0} , azul) apresenta maior influência nos estágios iniciais, enquanto parâmetros associados à resposta de memória tornam-se mais relevantes em estágios posteriores. Observa-se que a dinâmica de sensibilidade reflete os padrões imunológicos esperados para intervalos mais curtos entre doses.

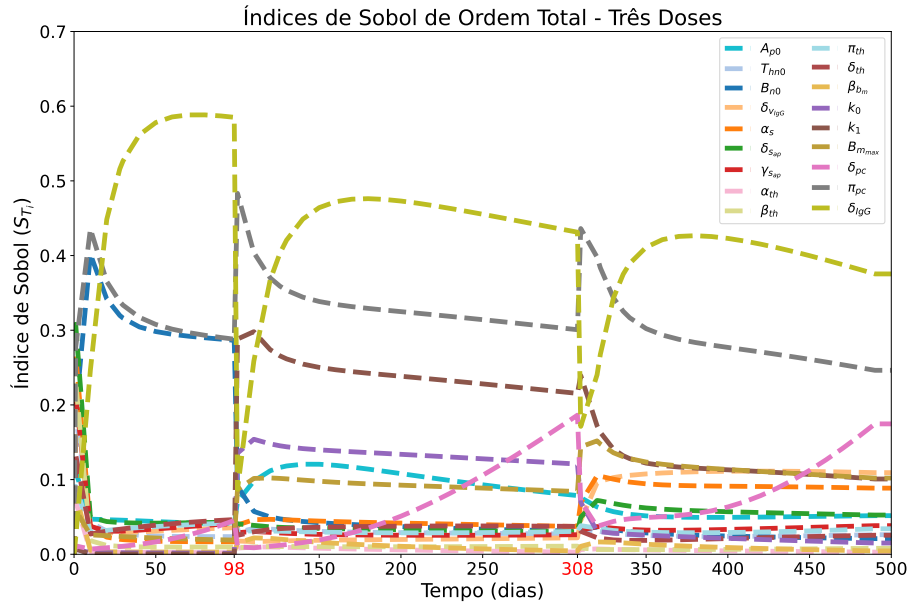


Figura 38: – Índices de Sobol de ordem total para o regime de três doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19. Os marcadores vermelhos no eixo x indicam a segunda (dia 98) e a terceira (dia 308) doses. As linhas tracejadas representam a sensibilidade temporal de cada parâmetro considerando os efeitos totais, incluindo interações entre parâmetros. São exibidos apenas aqueles que excedem um índice de Sobol de 0,07 em algum ponto do tempo simulado (500 dias). A taxa de decaimento do IgG (δ_{IGG} , amarelo) apresenta elevada influência ao longo de todo o período, com variações após cada dose. A taxa de produção de IgG pelas células plasmáticas (π_{pc} , cinza) mantém contribuição relevante, especialmente após o reforço. Observa-se ainda que os padrões gerais de sensibilidade acompanham aqueles obtidos para os índices de primeira ordem, indicando baixa interação entre os parâmetros dominantes.

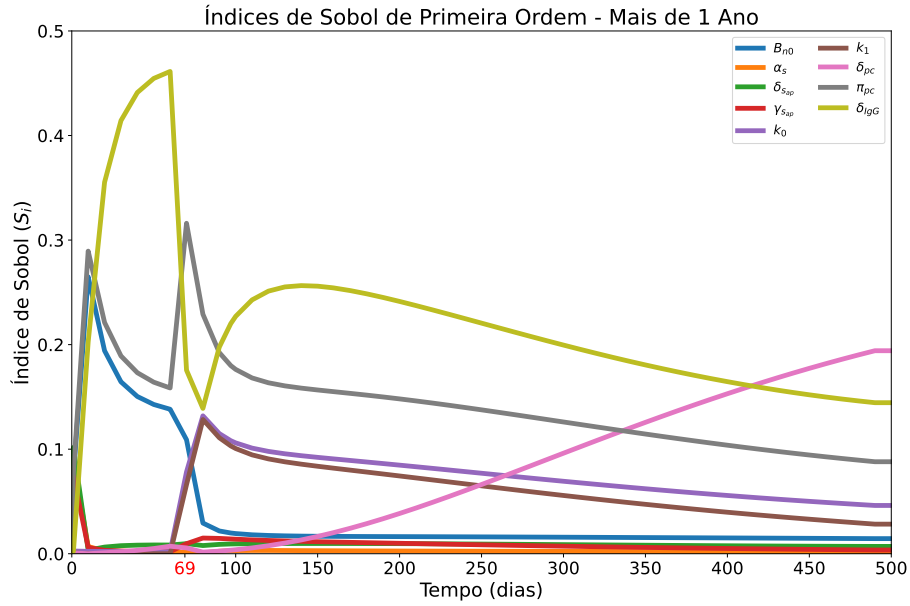


Figura 39: – Índices de Sobol de primeira ordem para o regime de duas doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19, com acompanhamento superior a um ano após a segunda dose. O marcador vermelho no eixo x indica a segunda dose (dia 69). As linhas contínuas acompanham a sensibilidade temporal de cada parâmetro. São exibidos apenas aqueles que excedem um índice de Sobol de 0,07 em algum ponto do tempo simulado (500 dias). A taxa de decaimento do IgG (δ_{IgG} , amarelo) apresenta elevada influência ao longo de todo o período, com queda acentuada imediatamente após a administração da segunda dose. A taxa de produção de IgG pelas células plasmáticas (π_{pc} , cinza) mantém contribuição relevante, especialmente no período pós-vacinação. A população de células B *naïve* (B_{n0} , azul) apresenta maior influência nos estágios iniciais, enquanto parâmetros associados à resposta de memória tornam-se mais relevantes em estágios posteriores. Observa-se que a dinâmica de sensibilidade reflete os padrões imunológicos esperados para respostas de longo prazo.

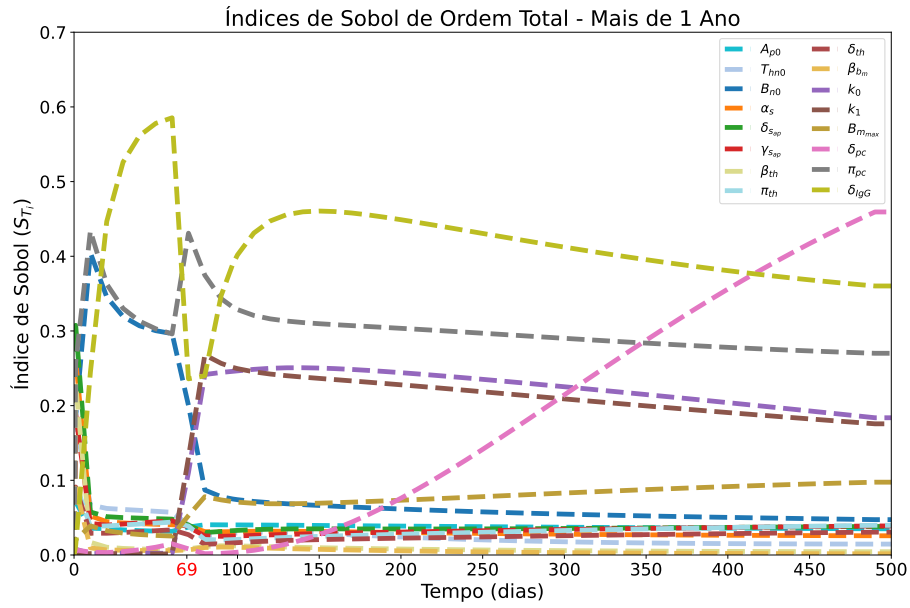


Figura 40: – Índices de Sobol de ordem total para o regime de duas doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19, com acompanhamento superior a um ano após a segunda dose. O marcador vermelho no eixo x indica a segunda dose (dia 69). As linhas tracejadas representam a sensibilidade temporal de cada parâmetro considerando os efeitos totais, incluindo interações entre parâmetros. São exibidos apenas aqueles que excedem um índice de Sobol de 0,07 em algum ponto do tempo simulado (500 dias). A taxa de decaimento do IgG (δ_{IgG} , amarelo) apresenta elevada influência ao longo de todo o período, com variações após a administração da segunda dose. A taxa de produção de IgG pelas células plasmáticas (π_{pc} , cinza) mantém contribuição relevante, especialmente no período pós-vacinação. Observa-se ainda que os padrões gerais de sensibilidade acompanham aqueles obtidos para os índices de primeira ordem, indicando baixa interação entre os parâmetros dominantes.

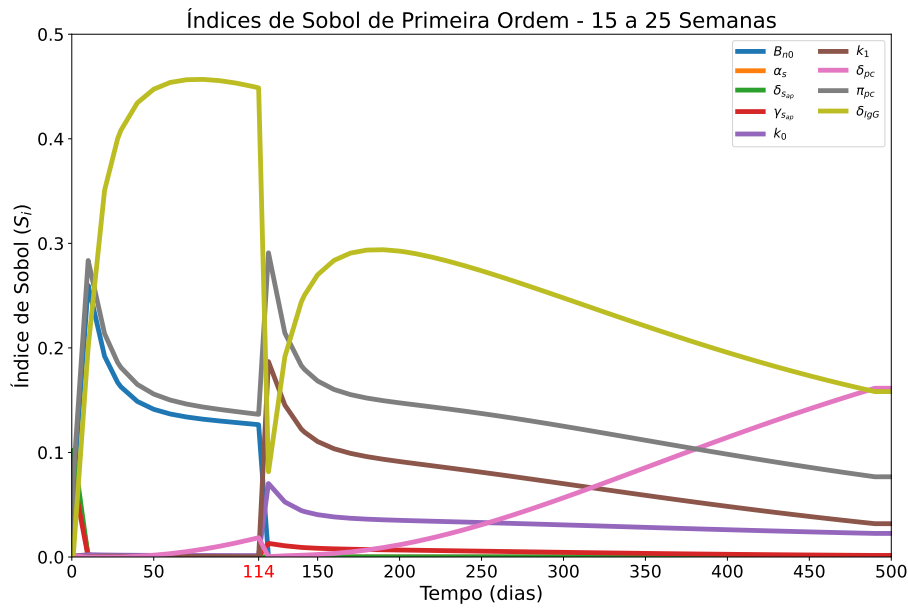


Figura 41: – Índices de Sobol de primeira ordem para o regime de duas doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19, com intervalo de 15 a 25 semanas entre as doses. O marcador vermelho no eixo x indica a segunda dose (dia 114). As linhas contínuas acompanham a sensibilidade temporal de cada parâmetro. São exibidos apenas aqueles que excedem um índice de Sobol de 0,07 em algum ponto do tempo simulado (500 dias). A taxa de decaimento do IgG (δ_{IgG} , amarelo) apresenta elevada influência ao longo de todo o período, com queda acentuada imediatamente após a administração da segunda dose. A taxa de produção de IgG pelas células plasmáticas (π_{pc} , cinza) mantém contribuição relevante, especialmente no período pós-reforço. A população de células B *naïve* (B_{n0} , azul) apresenta maior influência nos estágios iniciais, enquanto parâmetros associados à resposta de memória tornam-se mais relevantes em estágios posteriores. Observa-se que a dinâmica de sensibilidade reflete os padrões imunológicos esperados para intervalos intermediários entre doses.

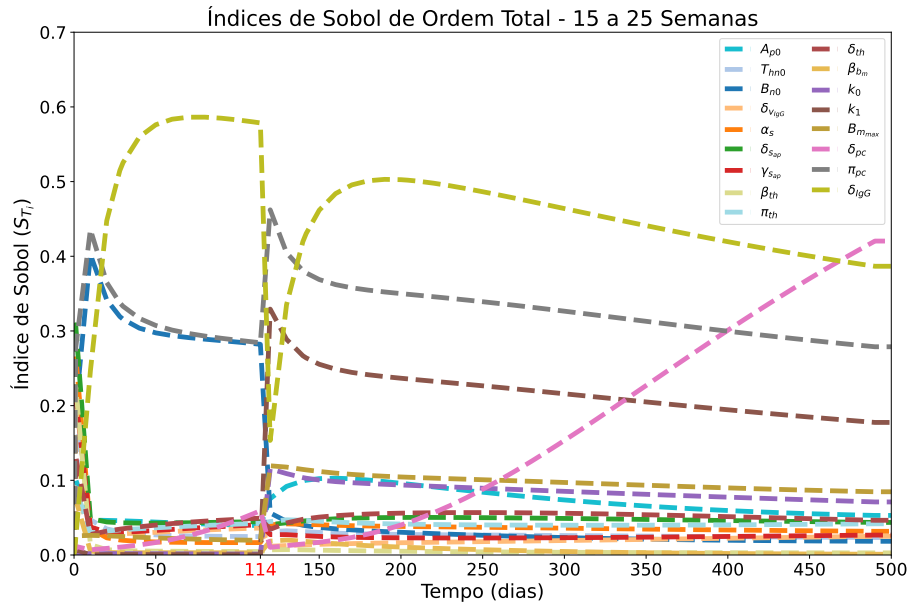


Figura 42: – Índices de Sobol de ordem total para o regime de duas doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19, com intervalo de 15 a 25 semanas entre as doses. O marcador vermelho no eixo x indica a segunda dose (dia 114). As linhas tracejadas representam a sensibilidade temporal de cada parâmetro considerando os efeitos totais, incluindo interações entre parâmetros. São exibidos apenas aqueles que excedem um índice de Sobol de 0,07 em algum ponto do tempo simulado (500 dias). A taxa de decaimento do IgG (δ_{IgG} , amarelo) apresenta elevada influência ao longo de todo o período, com redução momentânea após a administração da segunda dose. A taxa de produção de IgG pelas células plasmáticas (π_{pc} , cinza) mantém contribuição relevante, especialmente após a segunda dose. Observa-se ainda que os padrões gerais de sensibilidade acompanham aqueles obtidos para os índices de primeira ordem, indicando baixa interação entre os parâmetros dominantes.

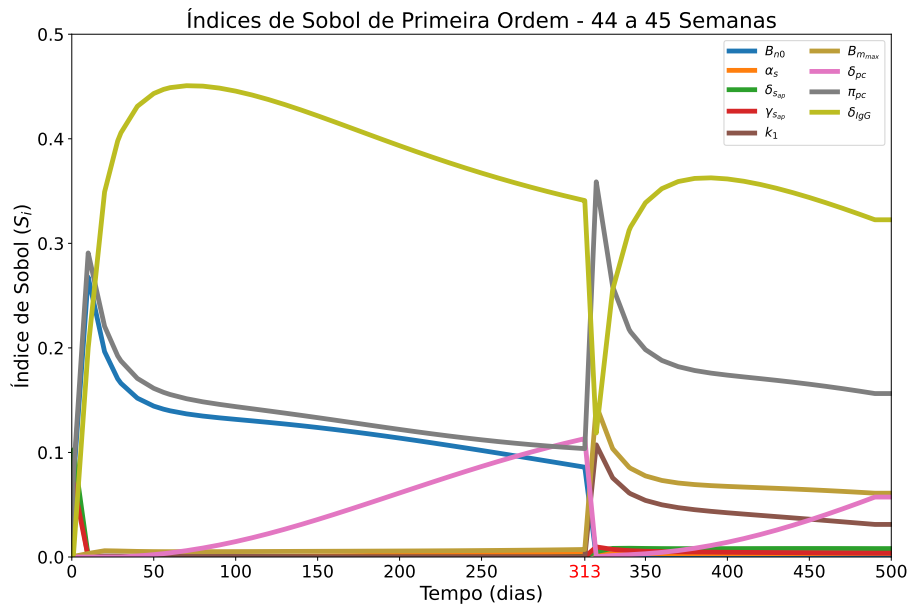


Figura 43: – Índices de Sobol de primeira ordem para o regime de duas doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19, com intervalo de 44 a 45 semanas entre as doses. O marcador vermelho no eixo x indica a segunda dose (dia 313). As linhas contínuas acompanham a sensibilidade temporal de cada parâmetro. São exibidos apenas aqueles que excedem um índice de Sobol de 0,07 em algum ponto do tempo simulado (500 dias). A taxa de decaimento do IgG (δ_{IgG} , amarelo) apresenta elevada influência ao longo de todo o período, com queda acentuada imediatamente após a administração da segunda dose. A taxa de produção de IgG pelas células plasmáticas (π_{pc} , cinza) mantém contribuição relevante, especialmente no período pós-reforço. A população de células B *naïve* (B_{n0} , azul) apresenta maior influência nos estágios iniciais, enquanto parâmetros associados à resposta de memória tornam-se mais relevantes em estágios posteriores. Observa-se que a dinâmica de sensibilidade reflete os padrões imunológicos esperados para intervalos prolongados entre doses.

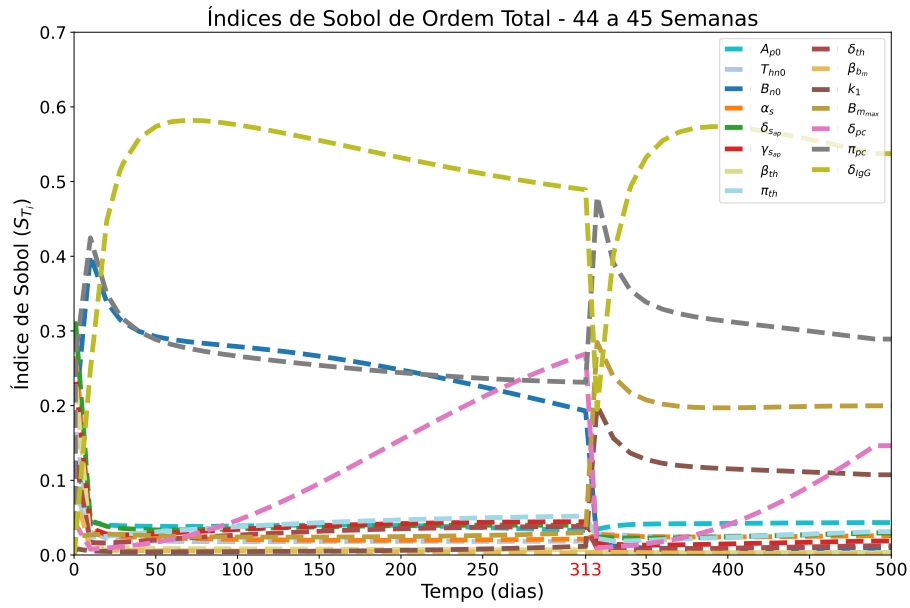


Figura 44: – Índices de Sobol de ordem total para o regime de duas doses da vacina ChAdOx1 nCoV-19, com intervalo de 44 a 45 semanas entre as doses. O marcador vermelho no eixo x indica a segunda dose (dia 313). As linhas tracejadas representam a sensibilidade temporal de cada parâmetro considerando os efeitos totais, incluindo interações entre parâmetros. São exibidos apenas aqueles que excedem um índice de Sobol de 0,07 em algum ponto do tempo simulado (500 dias). A taxa de decaimento do IgG (δ_{IgG} , amarelo) apresenta elevada influência ao longo de todo o período, com redução momentânea após a administração da segunda dose. A taxa de produção de IgG pelas células plasmáticas (π_{pc} , cinza) mantém contribuição relevante, especialmente após a segunda dose. Observa-se ainda que os padrões gerais de sensibilidade acompanham aqueles obtidos para os índices de primeira ordem, indicando baixa interação entre os parâmetros dominantes.