Modelagem do Sistema de Resposta Inflamatória por meio de Equações Diferenciais Ordinárias

Rodrigo José Zonzin

12 de novembro de 2024

1 Quesitos

O presente trabalho busca responder aos seguintes quesitos:

1. Qual a importância da resposta anti-inflamatória?
2. Foram obtidos comportamentos onde a resposta anti-inflamatória foi efetiva em controlar a inflamação?

2 Métodos

2.1 Modelagem Matemática

2.1.1 Modelo sem respotsa inflamatória

A Figura 1 apresenta o diagrama de resposta inflamatória a uma ferida cutânea. De acordo com o modelo, as variáveis $TD(t)$, $N(t)$ e $CH(t)$ representam o dano tecidual, a concentração de neutrófilos e a concentração de citocinas pró-inflamatórias, respectivamente, em função do tempo.

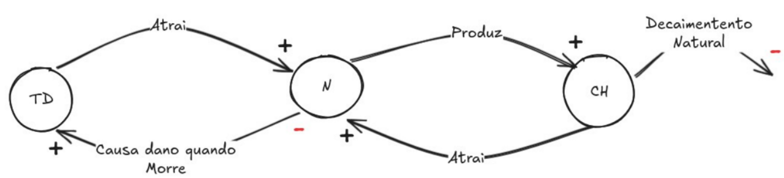


Figura 1: Diagrama da ação inflamatória

Para o dano tecidual, o modelo é positivamente impactado pela concentração de neutrófilos mortos. Matematicamente, esse comportamento é descrito pela variável $N(t)$ multiplicada por um coeficiente α, como na Equação 1.

$$\frac{\mathrm{d}TD(t)}{\mathrm{d}t} = \alpha N(t) \tag{1}$$

A concentração de neutrófilos é dada em termos de todas as variáveis do modelo. O dano tecidual atrai a resposta inflamatória, aumentando a concentração de neutrófilos no local da ferida. Esse comportamento é mapeado pelo coeficiente β. Além disso, as citocinas pró-inflamatórias aumentam a concentração de $N(t)$ por um fator γ. Por outro lado, a morte celular de $N(t)$ deve diminuída do valor corrente de $N(t)$ na mesma proporção que é acrescida em $TD(t)$

$$\frac{\mathrm{d}N(t)}{\mathrm{d}t} = \beta TD(t) + \gamma CH(t) - \alpha N(t) \tag{2}$$

Para a concentração de citocinas pró-inflamatórias, considera-se a produção induzida por $N(t)$ na região considerada (controlada pelo coeficiente ρ). De forma semelhante, o decaimento natural das citocinas é controlado pelo coeficiente σ.

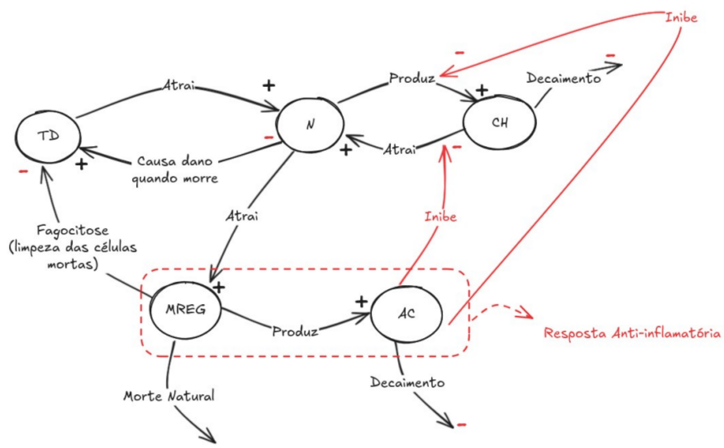


Figura 2: Diagrama do sistema fisiológico com resposta inflamatória

$$\frac{\mathrm{d}CH(t)}{\mathrm{d}t} = \rho N(t) - \sigma CH(t) \tag{3}$$

2.1.2 Modelo com resposta anti-inflamatória

$$\frac{\mathrm{d}TD(t)}{\mathrm{d}t} = \alpha N(t) - u_{reg} M(t) \tag{4}$$

$$\frac{\mathrm{d}N(t)}{\mathrm{d}t} = \beta TD(t) + \frac{\gamma CH(t)}{(1 + \mu_A A(t))} - \alpha N(t) \tag{5}$$

$$\frac{\mathrm{d}CH(t)}{\mathrm{d}t} = \frac{\rho N(t)}{(1 + \alpha_A A(t))} - \eta_{CH} CH(t) \tag{6}$$

$$\frac{\mathrm{d}M(t)}{\mathrm{d}t} = v N(t) - \eta_M M(t) \tag{7}$$

$$\frac{\mathrm{d}A(t)}{\mathrm{d}t} = w_{reg} M(t) - \eta_A A(t) \tag{8}$$

2.2 Estratégias de simulação computacional

Para a resolução dos sistemas de EDOs, utilizou-se o método de Runge-Kutta de quarta ordem (RK4). O método para um PVI é descrito como segue.

$$\begin{cases} \frac{\mathrm{d}y}{\mathrm{d}t} = f(t, y) \\ y(t_0) = y_0 \end{cases} \tag{9}$$

Podemos deduzir as equações para y como segue.

$$y_{n+1} = y_n + {}^{h}\!/_{6}(k_1 + k_2 + k_3 + k_4) \tag{10}$$

$$t_{n+1} = t_n + h \tag{11}$$

onde os coeficientes k_1, k_2, k_3, k_4 são dados por:

$$\begin{gathered} k_1 = f(t_n, y_n) \\ k_2 = f(t_n + h/2, y_n + h/2k_1) \\ k_3 = f(t_n + h/2, y_n + h/2k_2) \\ k_4 = f(t_n + h, y_n + hk_3) \end{gathered}$$

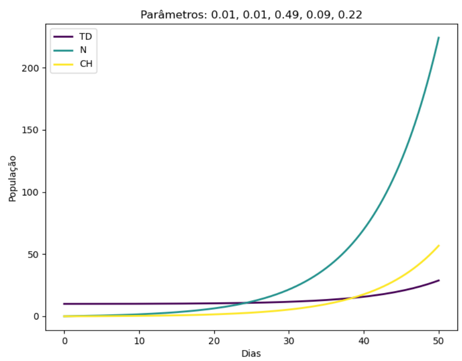
3 Resultados

3.1 Modelo sem resposta inflamatória

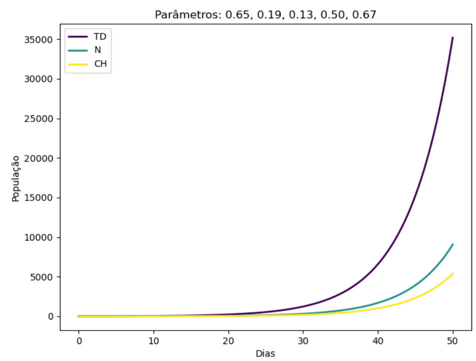
Para este modelo, testaram-se diversos parâmetros afim de se caracterizar um comportamento geral das equações. A figura a seguir apresenta os resultados obtidos para 8 simulações com parâmetros distintos do modelo 2.1.1.

Como se observa, todas as variáveis são estritamente crescentes. Para o caso de $TD(t)$, esse comportamento é muito claro pois se trata de uma instância do modelo exponencial. De forma similar, $CH(t)$ e $N(t)$ crescem sem limitação.

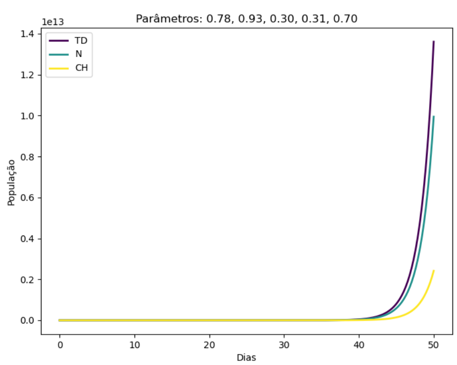
Esse resultado indica que a ausência de resposta inflamatória é determinante para a dominância da inflamação. Sem a modalização das equações do modelo, ter-se-á um comportamento sempre crescente nas imagens de $TD(t), CH(t)$ e $N(t)$.



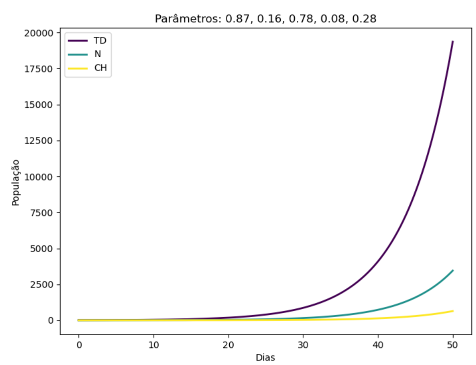
(a)



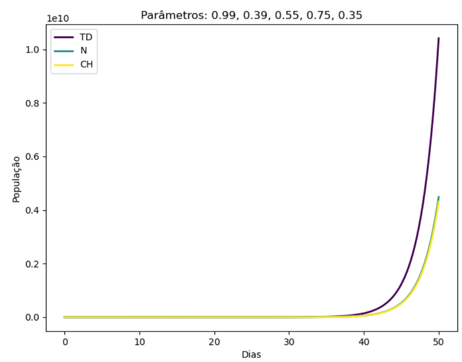
(b)



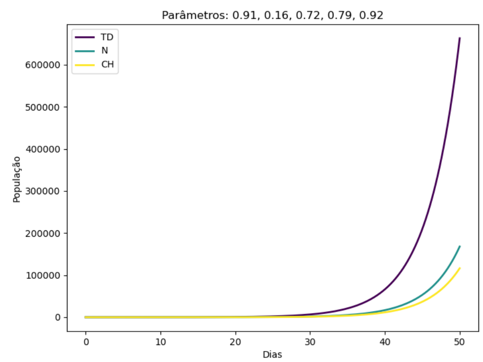
(c)



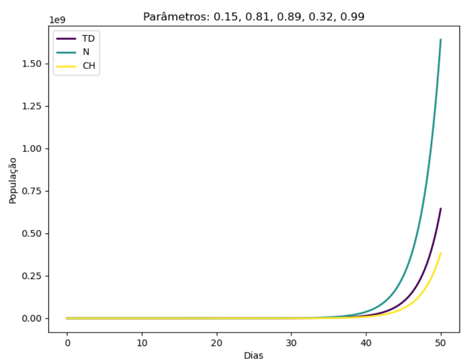
(d)



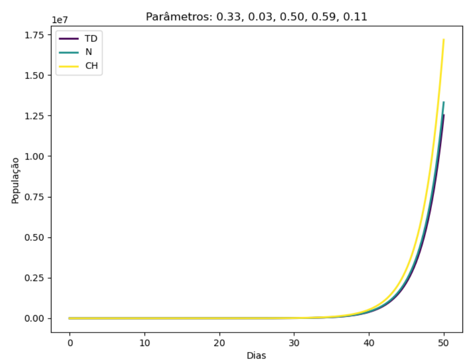
(e)



(f)



(g)

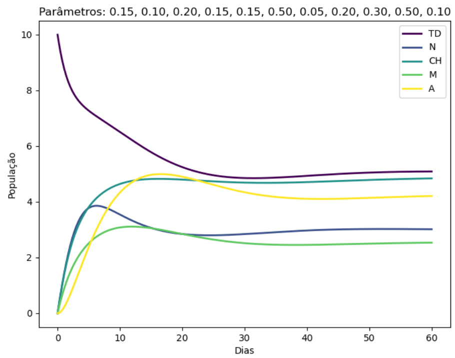


(h)

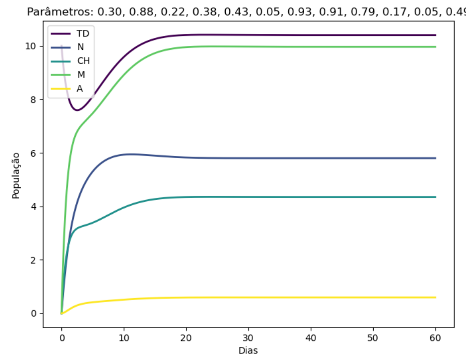
Figura 3: Comportamento do modelo sem resposta inflamatória

3.2 Modelo com resposta inflamatória

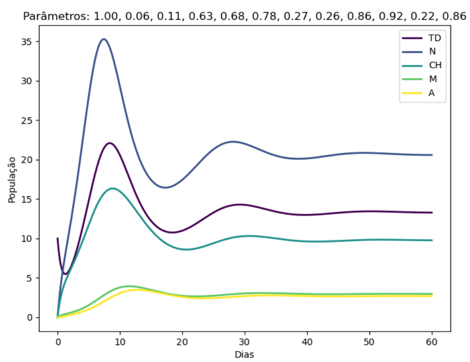
De forma semelhante, os experimentos a seguir (Figura 4) apresentam o comportamento do modelo com resposta à inflamação para diferentes valores dos parâmetros.



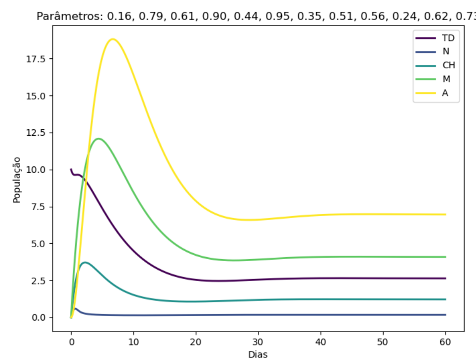
(a)



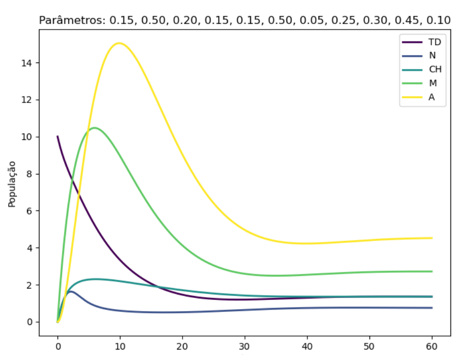
(b)



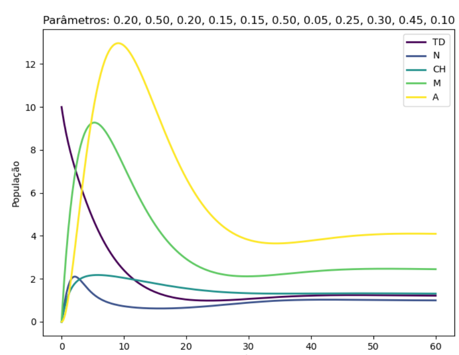
(c)



(d)



(e)



(f)

Figura 4: Modelo com resposta inflamatória

4 Resposta aos Quesitos

1. Qual a importância da resposta anti-inflamatória?

   Resposta: Sem a inclusão dos termos M e A no modelo, observa-se um crescimento sempre crescente das variáveis. Fisiologicamente, isto pose significar que, uma vez iniciado o processo inflamatório, não há como interropê-lo sem intervenção externa.

2. Foram obtidos comportamentos onde a resposta anti-inflamatória foi efetiva em controlar a inflamação?

   Resposta: Sim. Nas Figuras 4(e) e 4(f), observa-se que $CH(t)$ e $N(t)$ decaíram até zero.