

Modelagem matemática da fase inflamatória da cicatrização de feridas cutâneas sob tratamento

Marta Helena de Oliveira¹

UNESP, Programa de Pós-graduação em Biometria, Botucatu, SP

Cláudia Helena Pellizzon²

UNESP, Instituto de Biociências, Botucatu, SP

Lucas Fernando Sérgio Gushiken³

UNESP, Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Botucatu, SP

Paulo Fernando de Arruda Mancera⁴

UNESP, Instituto de Biociências, Botucatu, SP

A obtenção de uma pele saudável, após a ocorrência de uma lesão, depende diretamente da resolução da fase inflamatória da cicatrização de feridas na pele. A transposição para fase posterior, a de proliferação, ocorrerá se os principais mediadores envolvidos no processo inflamatório cumprirem, com excelência, suas funções. Desregulações nesse processo podem acarretar na ocorrência de fibroses ou de feridas crônicas. Nesse trabalho considera-se a modelagem matemática, via sistema de equações diferenciais ordinárias, da interação entre os neutrófilos ativos, os neutrófilos apoptóticos, os macrófagos, um mediador pró-inflamatório (IL-6) e um mediador anti-inflamatório (IL-10) na cicatrização de feridas de ratos tratadas com óleo-resina 10% (OR10%) de *Copaifera langsdorffii*. Com o objetivo de analisar a eficiência do princípio ativo desse medicamento faz-se a comparação dos resultados com os obtidos no tratamento das feridas com o Creme Lanette (CL), base do medicamento OR 10% [2]. O modelo matemático, apresentado em [1], representa a interatividade entre os neutrófilos, os macrófagos e as interleucinas.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dn}{dt} = \frac{\chi_n c}{\left(1 + \frac{g}{\beta_{gc}}\right)} - \nu \frac{\left(1 + \frac{g}{\beta_g}\right)}{\left(1 + \frac{c}{\beta_c}\right)} n, \\ \frac{da}{dt} = \nu n \frac{\left(1 + \frac{g}{\beta_g}\right)}{\left(1 + \frac{c}{\beta_c}\right)} - \gamma_a a - \phi m a, \\ \frac{dm}{dt} = \chi_m c - \gamma_m m, \\ \frac{dc}{dt} = \alpha f(t) + k_n \left(\frac{n^2}{\beta_n^2 + n^2}\right) + \gamma_a k_a \left(\frac{a^2}{\beta_a^2 + a^2}\right) - \gamma_c c, \\ \frac{dg}{dt} = k_g \phi m a - \gamma_g g, \end{array} \right.$$

¹marta.oliveira@unesp.br; Faculdade de Matemática, UFU, MG

²claudia.pellizzon@unesp.br

³lucas.gushiken@unesp.br

⁴paulo.mancera@unesp.br

sendo f uma função da forma $f(t) = H(A\pi - t) \text{sen}^2(t)$ com $H(A\pi - t) = \begin{cases} 1 & , \text{ se } t < A\pi \\ 0 & , \text{ se } t > A\pi \end{cases}$. As variáveis e os parâmetros utilizados são descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Descrição das variáveis e dos parâmetros do modelo.

Variáveis	Parâmetros
$n(t)$: população de neutrófilos ativos	$\beta_n, \beta_a, \beta_c, \beta_g, \beta_{gc}$: taxas de saturação
$a(t)$: população de neutrófilos apoptóticos	γ_a : taxa de necrose secundária
$m(t)$: população de macrófagos	γ_m : taxa de evasão dos macrófagos
$c(t)$: mediador pró-inflamatório	γ_g : taxa de decaimento do mediador g
$g(t)$: mediador anti-inflamatório	k_n : taxa de produção do mediador c
	k_g : taxa de produção do mediador g
Parâmetros	ν : taxa de apoptose dos neutrófilos ativos
χ_n : taxa de influxo dos neutrófilos	ϕ : taxa de fagocitose
χ_m : taxa de influxo dos macrófagos	α : taxa de produção do mediador c
k_a : concentração da produção de c	$f(t)$: dano físico no tecido
γ_c : taxa de decaimento de c	A : quantia de vezes que o tecido é lesado

Para obtenção dos resultados numéricos fez-se uso dos dados biológicos das citocinas estudadas por Gushiken et. al. (2014) no processo de cicatrização de feridas cutâneas. Baseado nos níveis máximos celulares, dos dados laboratoriais da fase inflamatória, estipulou-se que a ferida está cicatrizada quando a pele lesada apresentar 30% da celularidade total da pele normal. O tempo de cicatrização encontrado para os tratamentos OR 10% e CL foram 31.4 dias e 16.9 dias, respectivamente. Os resultados sugerem que o modelo precisa de melhorias, pois os tempos de cicatrização encontrados não condizem com os verificados em laboratório. Uma possível melhoria é considerar a influência dos macrófagos na produção da IL-6.

Agradecimentos

LFSG agradece o apoio financeiro da agência de fomento FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), processos: 2011/13630-7 e 2014/23684-5 e MHO agradece à FAMAT/UFU.

Referências

- [1] Dunster, J. L., Byrne, H. M. e King, J. R. The resolution of inflammation: a mathematical model of neutrophil and macrophage interaction. *Bull. Math. Biol.*, 76(8):1953–1980, 2014. DOI: 10.1007/s11538-014-9987-x.
- [2] Gushiken, L. F. S. et al. Skin wound healing potential and mechanisms of the hydroalcoholic extract of leaves and oleoresin of *Copaifera langsdorffii* Desf. Kuntze in rats, *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2017:1–16, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/6589270>.