



## Tese de Mestrado

# Dinâmica Populacional e Imunologia

## Estudo do Caso de Estreptococos e Estafilococos

Yu Jun

yjun@ime.unicamp.br

Prof. Dr. Hyun Mo Yang

hyunyang@ime.unicamp.br

Universidade Estadual de Campinas  
Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica  
Departamento de Matemática Aplicada  
Caixa Postal 6065  
CEP: 13081-970; Campinas, São Paulo

**Matemática Aplicada e Computacional**  
**Biomatemática**

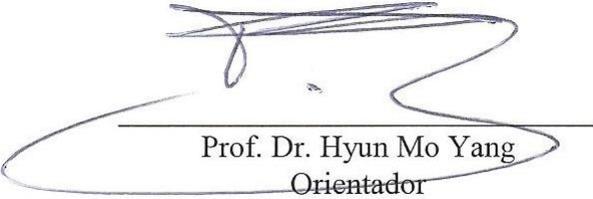
Março, 2005 - Abril, 2008

# Dinâmica Populacional e Imunologia

## Estudo do Caso de Estreptococos e Estafilococos

Este exemplar corresponde à redação final da dissertação devidamente corrigida e defendida por **YU JUN** e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 01 de Abril de 2008.



Prof. Dr. Hyun Mo Yang  
Orientador

Banca Examinadora:

1. Prof. Dr. Hyun Mo Yang;
2. Prof. Dr. Michel Iskin da Silveira Costa;
3. Prof. Dr. Marcelo de Carvalho Ramos.

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, UNICAMP, como requisito parcial para obtenção do Título de **MESTRE** em Matemática Aplicada e Computacional.

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP  
Bibliotecária: Maria Júlia Milani Rodrigues**

Jun, Yu

J951d Dinâmica populacional e imunologia estudo do caso de estreptococos e estafilococos / Yu Jun -- Campinas, [S.P. :s.n.], 2008.

Orientador : Hyun Mo Yang

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. Imunologia. 2. Biomatemática. 3. Matemática aplicada. 4. Estreptococo. 5. Estafilococos. I. Yang, Hyun Mo. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

Titulo em inglês: Populational dynamics and immunology study of the case of streptococcus and staphylococcus.

Palavras-chave em inglês (Keywords): 1. Immunology. 2. Biomathematics. 3. Applied mathematics. 4. Streptococcus. 5. Staphylococcus.

Área de concentração: Matemática Aplicada e Computacional

Titulação: Mestre em Matemática Aplicada e Computacional

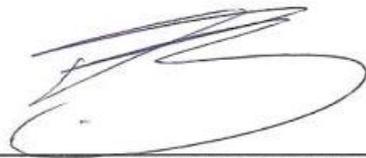
Banca examinadora:

Prof. Dr. Hyun Mo Yang (IMECC-UNICAMP)  
Prof. Dr. Marcelo de Carvalho Ramos (FCM-UNICAMP)  
Prof. Dr. Michael Iskin da Silveira Costa (LNCC-Rio de Janeiro)

Data da defesa: 01/04/2008

Programa de pós-graduação: Mestrado em Matemática Aplicada e Computacional

Dissertação de Mestrado defendida em 01 de Abril de 2008  
e aprovada pela Banca Examinadora composta pelos  
Professores Doutores



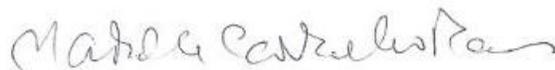
---

**Prof. (a). Dr (a). HYUN MO YANG**



---

**Prof. (a). Dr (a). MICHEL ISKIN DA SILVEIRA COSTA**



---

**Prof. (a). Dr (a). MARCELO DE CARVALHO RAMOS**

*À minha  
família.*

# Agradecimentos!

Este trabalho só foi possível se não fosse a dedicação, paciência e a compreensão acima de tudo por parte do meu orientador Prof. Dr. Hyun Mo Yang. Agradeço com todo o meu coração à minha namorada Tatiane A. Franco e a sua família pelo suporte emocional e sacrifício nos momentos mais difíceis. Agradeço o carinho e atenção desprendida pela secretária Tânia, por ter me atendido no horário fora do expediente e ter me orientado com antecedência como enfrentar as diversas complicações burocráticas que tive de me submeter.

Agradeço ao meu grande amigo Wanderson Luiz da Silva, pelo apoio e amizade de todos estes anos. E claro, para estas pessoas, serei eternamente grato por tudo que fizeram por mim. Aqui vão elas: Alice, Flávio, Glauco, 19, Celso, Daniel, Cris, Juliana Z. K., Elias, Gabriel, Moisés, Aleixo, Emerson, Daiane, PC, Maurício, Renata, Almir, Savoy, Zefe, Gilberto, Adalton, Jackeline, Lúcia, Abel, Aline, Dondon, Angela, Felipe, Fernanda, Frank, Giovana, Letícia, Cambraia, Pedrão, Sara, Tsai, Vanessa, Andressa, Sheila ...

Agradeço também ao meu grande amigo Márcio Grilo que me permitiu cursar disciplinas durante o meu horário de trabalho sem colocar exigências. E finalmente, um agradecimento especial para a Universidade Estadual de Campi-nas, a melhor universidade do Brasil!!

“A vaidade está tão ancorada no coração humano que um soldado, um criado, um cozinheiro, um mariola se louvam e querem ter seus admiradores, e os próprios filósofos os querem, e os que escrevem contra isso querem ter a glória de terem escrito bem, e os que os lêem querem ter a glória de os terem lido, e eu, que escrevo isto, talvez tenha esse desejo, e talvez os que leiam...”  
(Blaise Pascal - *Pensées*, fr. 520 )

# Lista de Figuras

2.1	Esquema simplificado do processo inflamatório. . . . .	8
2.2	Foto obtido por microscópio eletrônico de <i>Streptococcus pyogenes</i> . <i>S. Lowrey – University of Ulster, Stone/Getty Images</i> . . . . .	9
2.3	Foto obtido por microscópio eletrônico de <i>Streptococcus agalactiae</i> . . .	10
2.4	Foto obtido por microscópio eletrônico de <i>Streptococcus pneumoniae</i> . . .	11
2.5	Foto obtido por microscópio eletrônico de <i>Staphylococcus aureus</i> . . . .	12
2.6	Foto obtido por microscópio eletrônico de <i>Staphylococcus epidermidis</i> . <i>Laboratory of Human Bacterial Pathogenesis</i> . . . . .	13
3.1	Valores extremos assumidos pela taxa de replicação <i>per-capita</i> . . . . .	17
3.2	Baixa capacidade reprodutiva do antígeno. . . . .	19
3.3	Alta capacidade reprodutiva do antígeno. . . . .	19
3.4	Esquema simplificado de interação entre bactérias e sistema imunológico. . . . .	23
4.1	Alta intensidade inflamatória, $\alpha > \alpha_0$ , do modelo 1. . . . .	29
4.2	Baixa intensidade inflamatória, $\alpha < \alpha_0$ , do modelo 1. . . . .	29
4.3	Alta intensidade inflamatória, $\alpha > \alpha_0$ , do modelo 2. . . . .	32
4.4	Baixa intensidade inflamatória, $\alpha < \alpha_0$ , do modelo 2. . . . .	32
5.1	Dinâmica populacional do modelo (5.8). . . . .	39
5.2	Dinâmica populacional do modelo (5.13). . . . .	40
5.3	Dinâmica populacional do modelo (5.8) com baixa reprodutividade do patógeno. . . . .	41
5.4	Dinâmica populacional do modelo (5.13) com baixa reprodutividade do patógeno. . . . .	41
5.5	Dinâmica das populações ( $\beta = 0,01$ ) do modelo 1. . . . .	42
5.6	Dinâmica das populações ( $\beta = 0,1$ ) do modelo 1. . . . .	43
5.7	Dinâmica das populações ( $\beta = 1$ ) do modelo 1. . . . .	43
5.8	Dinâmica das populações ( $\beta = 10$ ) do modelo 1. . . . .	44
5.9	Dinâmica das populações ( $\beta = 20$ ) do modelo 1. . . . .	44
5.10	Dinâmica das populações ( $\beta = 50$ ) do modelo 1. . . . .	45
5.11	Dinâmica das populações ( $\beta = 0,01$ ) do modelo 2. . . . .	46
5.12	Dinâmica das populações ( $\beta = 0,1$ ) do modelo 2. . . . .	46
5.13	Dinâmica das populações ( $\beta = 1$ ) do modelo 2. . . . .	47
5.14	Dinâmica das populações ( $\beta = 10$ ) do modelo 2. . . . .	47
5.15	Dinâmica das populações ( $\beta = 20$ ) do modelo 2. . . . .	48

---

5.16	Dinâmica das populações ( $\beta = 50$ ) do modelo 2. . . . .	48
5.17	Populações em diferentes níveis de patogenicidade no modelo 1. . . . .	49
5.18	Populações em diferentes níveis de patogenicidade no modelo 2. . . . .	50
5.19	Diferenças de população das bactérias nos três níveis de patogenicidade para modelos 1 e 2. . . . .	51
5.20	Diferenças de população das células de tecido nos três níveis de patogenicidade para modelos 1 e 2. . . . .	51
5.21	Diferenças de população dos macrófagos nos três níveis de patogenicidade para modelos 1 e 2. . . . .	52
5.22	Casos de infecção por <i>Staphylococcus aureus</i> entre 1999 - 2005. Os dados foram retirados do estudo do Eli Klein [17]. . . . .	55
5.23	Os casos diagnosticados pelos estreptococos do grupo A, B e <i>Streptococcus pneumoniae</i> , e <i>Staphylococcus aureus</i> comum e MRSA entre 1999 e 2005. . . . .	56
5.24	As mortes provocadas pelos estreptococos do grupo A, B e <i>Streptococcus pneumoniae</i> , e <i>Staphylococcus aureus</i> comum e MRSA entre 1999 e 2005. . . . .	56
6.1	Relação entre a capacidade reprodutiva, eficiência imunológica e patogenicidade bacteriana. . . . .	59
B.1	Gráfico de bifurcação do modelo 2. . . . .	63

# Lista de Tabelas

3.1	Valores usados na simulação numérica do antígeno isolado. . . . .	20
5.1	Os valores das concentrações das bactérias em três níveis de patogenicidade para modelos 1 e 2. . . . .	52
5.2	Os valores das concentrações de células teciduais em três níveis de patogenicidade para modelos 1 e 2. . . . .	52
5.3	Os valores das concentrações de macrófagos em três níveis de patogenicidade para modelos 1 e 2. . . . .	53
5.4	Casos e mortalidade reportados causados pelos estreptococos do grupo A nos EUA entre 1999 - 2005. Os dados foram retirados nos relatórios do <i>Active Bacterial Core Surveillance Program Reports</i> . . . . .	54
5.5	Casos e mortalidade reportados causados pelos estreptococos do grupo B nos EUA entre 1999 - 2005. Os dados foram retirados nos relatórios do <i>Active Bacterial Core Surveillance Program Reports</i> . . . . .	54
5.6	Casos e mortalidade reportados causados pelos <i>S. pneumoniae</i> entre 1999 - 2005. Os dados foram retirados nos relatórios do <i>Active Bacterial Core Surveillance Program Reports</i> . . . . .	54
5.7	Tabela de comparação dos casos e mortes causadas pelos estreptococos dos grupos A, B e <i>Streptococcus pneumoniae</i> nos anos entre 1999 - 2005, nos EUA. A mortalidade média está apresentada na última linha. . . . .	57
5.8	Tabela de comparação dos casos e mortes causadas pelos <i>Staphylococcus aureus</i> e MRSA nos anos entre 1999 - 2005, nos EUA. A mortalidade média está apresentada na última linha. . . . .	57

# Resumo

Bactérias que vencem a barreira física do organismo normal podem provocar reações inflamatórias localizadas. Essa reação é um dos componentes do sistema imunológico para conter invasão de micro-organismos ao corpo humano. Desenvolve-se um modelo matemático para descrever essa resposta do sistema imunológico, levando em consideração a patogenicidade das bactérias. Aplica-se os resultados para explicar a diferença de comportamento entre as bactérias estafilococos e estreptococos. O modelo mostra que a bactéria menos patogênica tem mais chances de superar a resposta do sistema imunológico inato.

**Palavras-chave:** imunologia - estreptococos - estafilococos - dinâmica populacional - modelagem matemática

# Abstract

When bacteria overcome physical barrier (skin or mucus of digestive and intestinal tracts), they induce local inflammatory reaction due to the action of innate immune system. We develop a mathematical model to describe the bacterial infection taking into account the its pathogenicity. The results are applied to assess the invasion by two species of bacteria (*staphylococcus* and *streptococcus*) through the human skin and respiratory tract.

*Streptococcus* and *staphylococcus* are bacterial pathogens that cause infections in the skin and soft tissue. They present distinct characteristics. The *staphylococcus* invade the tissues releasing lethal toxins. While the *streptococcus* don't cause intense local destruction. However, we observe that *streptococcus* has a greater disposition in spreading into the host body and cause harms, although the *staphylococcus* is much more destructive to the tissues.

The explanation for this phenomenon resides in the bacterium's capacity in provoking immune reactions. According to the mathematical model, the bacteria which managed to invade through the physical barrier of an healthy and immune-competent individual, generally, are eliminated. The model showed that higher the lethality of toxins released by bacteria during multiplication process, stronger is the immune response. However, when the bacterium acts "silently", i.e., the bacterium can evade the local inflammatory reaction and escape to the blood vessels and spread out in the host organism causing infections in the multiple organs. This is due to the weak signaling to attract macrophages to the infection site. The *streptococcus* cause relatively less destruction to the tissue cells, which induce few macrophage migration, as consequence, low per-capita rate of destruction of bacteria caused by macrophages.

**Keywords:** immunology - streptococcus - staphylococcus - population dynamics - mathematical modeling

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Sistema Imunológico e Bactérias Estreptococos e Estafilococos</b>	<b>6</b>
2.1	Inflamação . . . . .	6
2.2	Bactérias Estreptococos e Estafilococos . . . . .	9
2.2.1	Infecções Estreptocócicas . . . . .	9
2.2.2	Infecções Estafilocócicas . . . . .	12
<b>3</b>	<b>Modelagem Matemática</b>	<b>16</b>
3.1	Modelos com Antígeno e Sistema Imunológico Isolado . . . . .	16
3.1.1	Antígeno Isolado . . . . .	16
3.1.2	Sistema Imunológico Isolado . . . . .	20
3.2	Interação: Antígeno <i>vs.</i> Sistema Imunológico . . . . .	21
<b>4</b>	<b>Pontos de Equilíbrio e Análise de Estabilidade do Modelo</b>	<b>26</b>
4.1	Modelo 1 - Macrófagos Atraídos pelas Células Teciduais Destruídas pelas Ação das Bactérias . . . . .	26
4.2	Modelo 2 - Macrófagos Atraídos pela Diferença da População Inicial de Células Teciduais e do Momento Considerado . . . . .	30
4.3	Análise de Estabilidade Global do Equilíbrio Trivial . . . . .	33
<b>5</b>	<b>Discussão</b>	<b>35</b>
5.1	Capacidade Reprodutiva e Eficiência do Sistema Imunológico . . . . .	35
5.2	Casos Diagnosticados e Mortalidades . . . . .	53
<b>6</b>	<b>Conclusão</b>	<b>58</b>
<b>A</b>	<b>Estabilidade: Ponto de Equilíbrio Não Trivial do Modelo 1</b>	<b>61</b>
<b>B</b>	<b>Estabilidade: Ponto de Equilíbrio Não Trivial do Modelo 2</b>	<b>62</b>
<b>C</b>	<b>Regra de Descartes</b>	<b>65</b>
<b>D</b>	<b>Critério de Routh-Hurwitz</b>	<b>67</b>
<b>E</b>	<b>Glossário</b>	<b>69</b>

# Capítulo 1

## Introdução

O trabalho apresentado nesta dissertação tem como objetivo fundamental o estudo da relação entre patogenicidade e letalidade bacteriana (bactérias estafilococos e estreptococos) através de tecidos moles como a pele (erisipela, piodermite, escarlatina, etc.) e o trato respiratório (pneumonia). Tendo como foco principal a consequente reação inflamatória local do sistema imunológico no combate contra estas bactérias.

Estafilococos e estreptococos são bactérias extracelulares. Elas podem se multiplicar fora da célula do hospedeiro, como no tecido conectivo, nas vias aéreas, tubo gastrointestinal, aparelho geniturinário, etc. Essas bactérias induzem inflamação, que leva à destruição do tecido [1].

A infecção bacteriana, assim como qualquer outro tipo de infecção, é resultado do desequilíbrio entre os mecanismos imunitários e patógenos. Normalmente, o microorganismo infectante ou seus produtos, ao invadirem o paciente, geram reações locais que iniciam o processo infeccioso. Em determinadas condições, esta resposta é muito intensa e disseminada (sistêmica), produzindo importantes repercussões à distância do local infectado.

Os mecanismos de reconhecimento de bactérias invasoras dependem de moléculas da superfície bacteriana. As estruturas de tais superfícies estão relacionadas às efetividades dos mecanismos de imunidade às bactérias, no qual cada uma apresenta diferentes mecanismos de patogenicidade. Elas geralmente podem ser classificadas como: mediada pela aderência epitelial e invasão do tecido; mediada por toxinas produzidas exclusivamente ou mediada pela invasão tecidual concomitante à produção de toxinas, sendo que o último ocorre na maioria dos patógenos. As primeiras linhas de defesa são constituídas pelas barreiras epiteliais físico-químicas, componentes do sistema imunológico inato como por exemplo macrófagos, o sistema de complementos e sistema imunológico adaptativo.

A tensão biológica aguda como infecção severa ou trauma induz o desenvolvimento da resposta inflamatória aguda. O objetivo dessa resposta é promover alterações do organismo contra a infecção, eliminando ameaças como patógenos, promovendo reparo e cura dos tecidos danificados.

A Imunologia é definida, no dicionário Houaiss da Língua Portuguesa, como especialidade biomédica que estuda o conjunto dos mecanismos de defesa do organismo contra antígenos (qualquer substância capaz de induzir uma resposta de

defesa). Além de estudar a natureza e a prevenção de doenças, esta modalidade biomédica também busca tratar o câncer e outras doenças que resultam da falha ou mau funcionamento da resposta imunológica (RI): as imunopatologias [2] [3].

O conjunto das células e substâncias responsáveis pela defesa do organismo, bem como suas respectivas ações, é denominado sistema imunológico (SI). O SI dos seres mais complexos, nos quais se inclui a classe dos mamíferos, caracteriza-se por ser um sistema especializado, descentralizado e inteligente. Esta especialização diz respeito ao fato de que durante toda a nossa existência somos submetidos a invasões dos mais diversos tipos de patógenos, cada um deles com sua forma específica de invasão, “despistamento” e reprodução. Além dos ataques externos, nosso organismo está constantemente produzindo células cancerígenas, as quais também devem ser eliminadas. O SI humano deve ser capaz de debelar todas essas ações, possuindo elementos e ações para responder diferentes tipos de agressões.

Outra característica do SI é de ser um sistema de ações descentralizado. Na resposta inata não se observa a ação de um gerenciador central que determina as suas várias etapas, ou seja, ela se encontra efetivada em diversos pontos do organismo, como nos órgãos linfáticos periféricos estrategicamente alocados nas várias portas de entrada utilizadas pelos invasores, em que cada um promove uma resposta imunológica completa, e, portanto, consegue uma resposta rápida para invasão. Muitas vezes, a diferença entre a sobrevivência e a morte encontra-se na rapidez com que um invasor é debelado.

A memória imunológica permite que o SI responda com maior rapidez a um invasor, uma vez que já se tenha tido contato com o mesmo. Essa peculiaridade baseia-se no fato de que, uma vez devidamente exposto a um dado patógeno, o SI tem a capacidade de guardar entre seus milhares de linfócitos (divididos em dois grupos, células B, produzidas na medula óssea, e T, produzidas no timo) alguma adaptação direcionada àquele invasor. Temos então o que se convencionou denominar sistema inteligente [2]. Um outro aspecto relevante da resposta imunológica diz respeito às doenças conhecidas como auto-imunes, ou seja, doenças onde o SI responde a proteínas do próprio organismo. Sucintamente, o auto-reconhecimento não é geneticamente determinado, mas resulta de um aprendizado das células do SI durante o estágio embrionário do organismo. Influências genéticas e/ou gatilhos ambientais podem quebrar a regra imunológica usual, e então células B e T passam a responder contra antígeno do próprio corpo. Temos como exemplo, uma série de doenças com esta característica: anemia hemolítica (anticorpos atacam as células vermelhas do sangue), miastenia grave (anticorpos atacam uma proteína vital para que as células musculares recebam sinais nervosos), diabetes dependentes de insulina (as células T destróem a insulina produzida pelo pâncreas) e esclerose múltipla (as células T atacam o isolamento das fibras nervosas no cérebro e na medula dorsal). Na maioria das vezes, os tratamentos de doenças auto-imunes fazem uso de drogas imunodepressoras. O problema de tal tratamento é que este suprime também a resposta imunológica desejada (por exemplo, contra patógenos), causando ao paciente uma série de infecções oportunistas que podem levá-lo à morte.

No caso do câncer, o ataque do SI a células do próprio corpo pode ter um efeito benéfico. Uma teoria controversa, enunciada por Lewis Thomas [10], pleiteava que

o dever primário do constante patrulhamento dos linfócitos seria eliminar células pré-cancerosas. É preciso lembrar que cânceres droga-associados resultam de outros mecanismos e não a imunossupressão. Contudo, em experimentos com ratos foi notado que, embora cânceres provocados por viroses ou substâncias cancerígenas provoquem forte resposta imunológica, cânceres espontâneos provocam pouca ou nenhuma resposta imunológica. Outro caso diverso, em que a ação do SI é essencial, diz respeito à rejeição aos transplantes. Nesse caso, o SI, ao reconhecer um tecido e/ou órgão estranho, desencadeia uma série de reações, que muitas vezes resulta em um mau desfecho da intervenção. Neste caso temos também o uso de drogas imunodepressoras com seus efeitos colaterais.

A composição e funcionamento do SI envolvem grande complexidade e sofisticação, integrando continuamente vários tipos de células com um objetivo específico e comum. O SI é dividido em dois sistemas principais: o primeiro é o SI inato, como mencionado anteriormente, significa que o nosso corpo nasce já com a habilidade de reconhecer certos tipos de micróbios imediatamente e destruí-los. E o segundo é o SI adaptativo, no qual os anticorpos ocupam um papel fundamental. Nosso SI inato pode destruir muitos patógenos no primeiro encontro, porém a imunidade inata não pode proteger contra todas as infecções. Aqueles micróbios que se desenvolvem muito rapidamente não podem ser combatidas unicamente pelas defesas inatas do organismo, as quais, comparativamente, desenvolvem-se lentamente. O SI adaptativo habilita o organismo a reconhecer e a responder contra qualquer tipo de micróbio, mesmo que nunca tenha tido contato prévio. Este sistema compreende dois tipos de respostas: uma, dita imunidade humoral e a outra, imunidade celular. A primeira ocorre através da ação de anticorpos, os quais são produzidos por linfócitos denominados células B, e é particularmente importante no combate a patógenos circulantes na corrente sanguínea. A segunda envolve linfócitos chamados de células T, estas são divididas em dois tipos, as células T-CD4 e T-CD8, estas últimas, sendo chamadas de células T citotóxicas por destruírem células infectadas. As células T citotóxicas são fundamentais para combater infecções virais.

A importância dos estudos quantitativos em imunologia [2] não se restringe apenas a compreensão teórica da ação do SI para combater corpos estranhos, mas também, no uso de seus resultados na epidemiologia das doenças infecciosas.

Diante disso, vemos que, desde a sua formação, constituição e especialização, até a sua maneira de atuar, o SI possui diferentes peculiaridades e muitas delas passíveis de serem modeladas matematicamente. O estudo de modelos matemáticos que procuram explicar algum aspecto do funcionamento do SI, ou ressaltar algum comportamento, o qual pode não ser observado claramente em experimentos, pode trazer grande benefício à própria imunologia. Além disso, tal estudo pode ser interessante quando pensamos na sua influência em outros ramos da ciência médica, como por exemplo, a Epidemiologia que estuda os diferentes fatores que intervêm na difusão e propagação de doenças, sua frequência, seu modo de distribuição, sua evolução e alocação dos meios necessários para a sua prevenção.

Sistemas biológicos, diferentemente dos sistemas físicos ou químicos, são caracterizados pela distribuição muito heterogênea de seus componentes. O sistema imune, em particular, é notável pela sua capacidade de auto-organizar a própria estrutura.

A dinâmica de muitos sistemas naturais têm sido proposto e descrito pelos modelos matemáticos que usam equações diferenciais. Estes modelos matemáticos têm provado ser um instrumento muito útil para endereçar questões sobre processo de infecção. Isso ocorre porque o modelo permite a investigação da relação matemática entre eventos invisíveis, como dinâmica entre o sistema imune e os patógenos, e eventos mais visíveis, como incidência de infecção clínica, dados de soroprevalência, etc. Um modelo útil é usualmente aquele que é simples o suficiente para fornecer respostas que são aplicáveis a um contexto mais geral possível, porém também complexo o bastante para que possa explicar questões mais relevantes. Modelos matemáticos têm o potencial de elucidar pontos determinantes da epidemiologia de doenças infecciosas.

Nos capítulos seguintes, apresenta-se um modelo matemático que descreve o processo inflamatório localizado contra a invasão das bactérias extra-celulares estreptococos e estafilococos. A sua análise será baseada principalmente nos parâmetros da patogenicidade bacteriana e eficiência da resposta imunológica.

# Capítulo 2

## Sistema Imunológico e Bactérias Estreptococos e Estafilococos

### 2.1 Inflamação

Inflamação é o termo usado para descrever os eventos que ocorrem em nível local, após o traumatismo ou infecção, resultando em eritema, calor, edema e dor, ou sistêmico (em geral após a liberação dos mediadores químicos por essa reação localizada). Em algumas infecções localizadas, também se observa acumulação de pus. Na inflamação localizada, o calor e o eritema são devidos ao aumento do fluxo sanguíneo (vasodilatação) e ao extravasamento de células; o edema é causado pelo extravasamento dos líquidos da circulação para os tecidos (aumento da permeabilidade vascular); a dor é provocada pela estimulação das terminações nervosas pela bradicinina, e o pus é formado pela acumulação dos fagócitos e das bactérias mortos e dos subprodutos da destruição tissular.

Lesão dos tecidos, infecções microbianas ou agentes tóxicos são agentes provocadores clássicos da inflamação. Esses estímulos ativam:

1. O sistema de complemento;
2. A degranulação dos mastócitos;
3. O sistema de contato da coagulação sanguínea, resultando indiretamente na produção de bradicinina; e
4. Os macrófagos.

O efeito combinado desses processos produz alterações biológicas que culminam na diapedese dos leucócitos na região inflamada. Essas alterações biológicas são:

1. Secreção de quimiocinas e de citocinas;
2. Produção dos mediadores inflamatórios;
3. Alteração da expressão e/ou aumento da afinidade das moléculas de aderência;

4. Aumento da permeabilidade vascular;
5. Degradação localizada da membrana basal; e
6. Extravasamento de neutrófilos, monócitos e linfócitos da circulação para os tecidos.

Em condições normais, as alterações inflamatórias iniciam o processo que eliminam o agente infeccioso e recupera a integridade dos tecidos lesados. Muitas das respostas encontradas nos estados inflamatórios são atribuídos ao funcionamento dos processos imunes inatos e não-imunes. Contudo, alguns componentes do sistema imune adaptativo podem iniciar e perpetuar o processo inflamatório.

Os indutores clássicos da inflamação aumentam o fluxo sanguíneo na região inflamada. Esse aumento é causado pela vasodilatação, que ocorre como resposta à histamina e ao leucotrieno C4 liberados pelos mastócitos. A bradiginina, que é um produto da ativação do sistema das cininas, também contribui para vasodilatação.

A ativação ou degranulação dos mastócitos provoca a exocitose dos grânulos intracelulares liberando então a histamina e outros mediadores inflamatórios após a ligação de várias moléculas aos receptores específicos. A histamina causa vasodilatação das arteríolas pré-capilares, resultando no aumento da irrigação sanguínea dos leitos capilares. Somado à contração das células endoteliais dos leitos capilares e das vênulas pós-capilares induzidas pela histamina, aumenta a permeabilidade vascular e causa edema associado.

Os macrófagos e neutrófilos (leucócitos) são responsáveis pela eliminação dos tecidos necróticos e/ou micro-organismos invasores encontrados nas áreas da inflamação. Embora os macrófagos tissulares estejam presentes na maioria dos tecidos, os neutrófilos são células sangüíneas circulantes e em geral constituem a primeira classe de leucócitos recrutados ativamente para uma região inflamada. Os monócitos circulantes (macrófagos imaturos) também são recrutados para área da inflamação e, na presença dos estímulos apropriados do microambiente, transformam-se em macrófagos.

O recrutamento dos neutrófilos e dos monócitos para os tecidos inflamados ocorre seqüencialmente, embora os processos gerais sejam semelhantes aos que foram descritos para os estados não-inflamatórios, existem algumas diferenças. As etapas que levam à diapedese são:

- i. *Rolling* de leucócitos no endotélio ativado;
- ii. Expressão das contramoléculas endoteliais induzida pelas citocinas;
- iii. Aumento da aderência das integrinas existentes nos leucócitos;
- iv. Aderência firme dos leucócitos ao endotélio vascular;
- v. Compressão dos leucocitos entre as células endoteliais;
- vi. Degradação da membrana basal; e
- vii. Migração de leucócitos para o tecido inflamado.

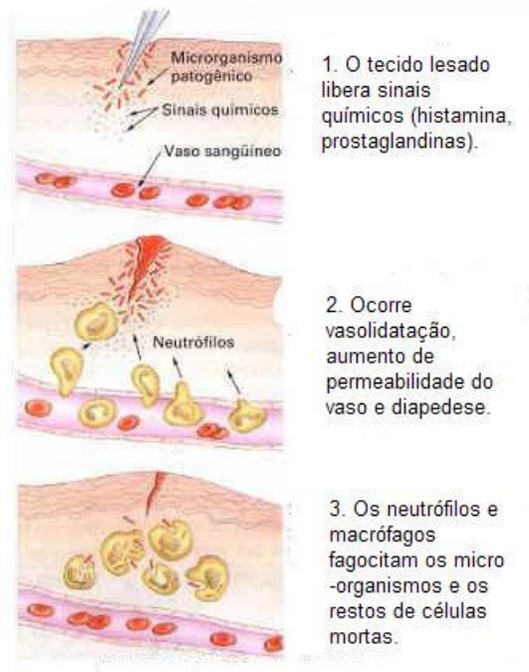


Figura 2.1: Esquema simplificado do processo inflamatório.

O *rolling* dos leucócitos e a aderência firme entre essas células e o endotélio são mediados por dois grupos de moléculas adesivas – selectinas e integrinas, respectivamente. As interações entre as selectinas e seus ligantes induzem o *rolling* dos leucócitos; a ativação das integrinas, seguida da interação com alta afinidade entre as integrinas e seus ligantes, estimula a adesão firme dos leucócitos ao endotélio vascular e sua migração para os tecidos.

Comumente, a membrana basal subendotelial forma uma barreira contra a entrada dos leucócitos nos tecidos. Contudo, em condições de inflamação, a degradação enzimática localizada da membrana basal pelas células ativadas permite a entrada dos leucócitos nos tecidos. Vários tipos de enzimas (protease, heparanases e sulfatases) foram implicadas nesta destruição, com base na sua capacidade de degradar a matriz extracelular subendotelial *in vitro* [4].

Recentemente, alguns estudos mostraram que a endopeptidase conhecida como gelatinase B, que faz parte da família das metaloproteinases matriciais de ligação com o zinco, degrada o colágeno do Tipo IV das membranas reconstituídas. A gelatinase B é liberada em forma de um zimogênio (progelatinase B), que é ativado após a proteólise limitada induzida pela elastase ou outras endopeptidases. Os inibidores da gelatinase B, ou da elastase, inibem a transmigração dos leucócitos pelas membranas reconstituídas. Embora os linfócitos virgens, que circulam desempenhando a função da vigilância imune, possam produzir quantidades pequenas das enzimas que degradam a membrana basal nos estados não-inflamatórios, as quantidades de leucócitos que chegam às regiões inflamadas, somadas ao seu estado de ativação, contribuem para a ampliação da digestão enzimática da membrana basal, o que aumenta a afluência das células para os tecidos inflamados.

A existência dessa “bateria” redundante de enzimas secretadas pelos monócitos, plaquetas, neutrófilos e células endoteliais, todas contribuindo para a degradação da membrana basal subtelial, reflete a função crucial que a migração desempenha na defesa do hospedeiro.

## 2.2 Bactérias Estreptococos e Estafilococos

Atualmente, são conhecidos diversos tipos de estreptococos e estafilococos. Neste capítulo, apresentaremos descrições sucintas sobre infecções estreptocócicas e estafilocócicas, e também um resumo sobre as principais características dos tipos mais importantes destas bactérias. O estudo concentra-se na fisiopatologia das infecções de partes moles (pele e tecido celular subcutâneo) e das pneumonias. Dessa forma, averigua-se isoladamente, a relação dos estreptococos e estafilococos com o sistema imune inato.

### 2.2.1 Infecções Estreptocócicas

Os estreptococos são patógenos ubíquos e praticamente todo ser humano já experimentou no mínimo uma infecção por este germe na vida. Na co-evolução, o *Streptococcus pyogenes*, talvez mais que outros estreptococos, desenvolveu uma íntima relação com o hospedeiro humano. Como resultado disto, os estreptococos do grupo A (GBA) criaram amplas estratégias moleculares para neutralizar ou ligar-se diretamente a muitas das moléculas de defesa produzidas pelo hospedeiro humano.

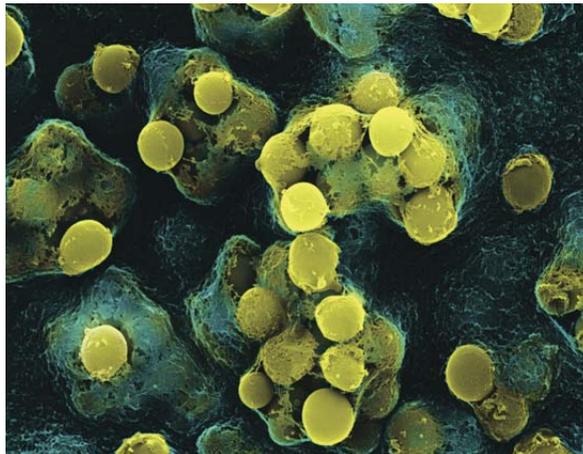


Figura 2.2: Foto obtido por microscópio eletrônico de *Streptococcus pyogenes*. S. Lowrey – University of Ulster, Stone/Getty Images.

Todas as infecções pelos GBA têm a sua incidência mais elevada em crianças com menos de 10 anos de idade. A prevalência dos casos assintomáticos é maior (15 a 20%) em crianças do que em adultos (< 5%). A idade não é o único fator: as condições de aglomeração em climas temperados durante os meses de inverno também favorecem as epidemias de faringite em crianças de idade escolar, bem

como em recrutas militares. O impetigo é mais comum em crianças de dois a cinco anos de idade e pode ocorrer durante todo o ano nas regiões tropicais, enquanto é observado, em grande parte, durante o verão em climas temperados. De forma semelhante, 90% dos casos de escarlatina ocorrem em crianças de dois a oito anos de idade, e, a exemplo da faringite, essa infecção é mais comum em regiões temperadas durante o inverno. Em contraste com a faringite, no impetigo e na escarlatina, a bacteremia tem apresentado a maior taxa de ataque em idosos e recém-nascidos [14].

Os estreptococos do grupo B (GBS), ou *Streptococcus agalactiae*, são encontrados na mulher como saprófita vaginal, são incomuns em crianças, podendo ser encontrados na adolescência tardia. A colonização pelos GBS pode ser transitória, crônica ou intermitente e tem sido isolado em culturas do trato genital e/ou gastrointestinal baixo em 10-40% das mulheres grávidas. O trato gastrointestinal é o mais provável reservatório dos GBS em humanos. A partir do trato digestivo baixo, a bactéria coloniza o trato genital e, menos freqüentemente, o trato urinário.

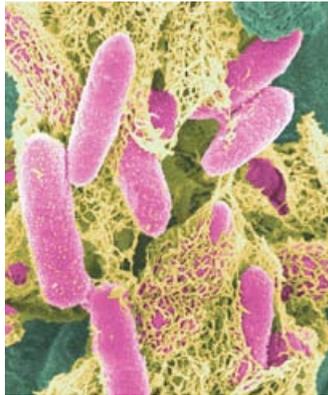


Figura 2.3: Foto obtido por microscópio eletrônico de *Streptococcus agalactiae*.

Os GBS são a causa mais comum de pneumonia, sepse e meningite neonatais nos EUA, bem como na Europa Ocidental, com incidência de 1,8 a 3,2 casos por 1000 nascimentos vivos [14]. Cerca de 50 a 75% dos recém-nascidos expostos ao GBS intravaginal tornam-se colonizados, e 1 a 2% de todos os recém-nascidos de mães portadoras irão desenvolver doença invasiva precocemente. Apesar de os bebês prematuros terem um alto risco para adquirir a doença, metade dos casos de sepse ocorrem em bebês a termo. Seqüelas neurológicas ocorrem em cerca de 15 a 30% dos sobreviventes de meningite [5].

Vale mencionar que a infecção pelos *Streptococcus pyogenes* beta-hemolíticos do grupo B no período neonatal também constituem um quadro clínico grave, cuja taxa de mortalidade é elevada, além de se acompanhar de seqüelas neurológicas nas crianças que sobrevivem, caracterizando uma patologia importante para o neonatologista.

### **Manifestações Clínicas: Infecções em Via Respiratória**

Os *Streptococcus pneumoniae* são compostos por cocos Gram-positivos em forma de chama de vela, agrupados aos pares. Os pneumococos, em geral, possuem cápsula

composta de polissacarídeos, cujas diferenças antigênicas permitem caracterizar 84 tipos sorológicos distintos. A tipagem sorológica contribui para o rastreamento epidemiológico das infecções pneumocócicas, evidenciando variações geográficas e/ou temporais na prevalência de diferentes sorotipos. O conhecimento da prevalência dos vários sorotipos em uma determinada região serve de base para o desenvolvimento de vacinas [14].

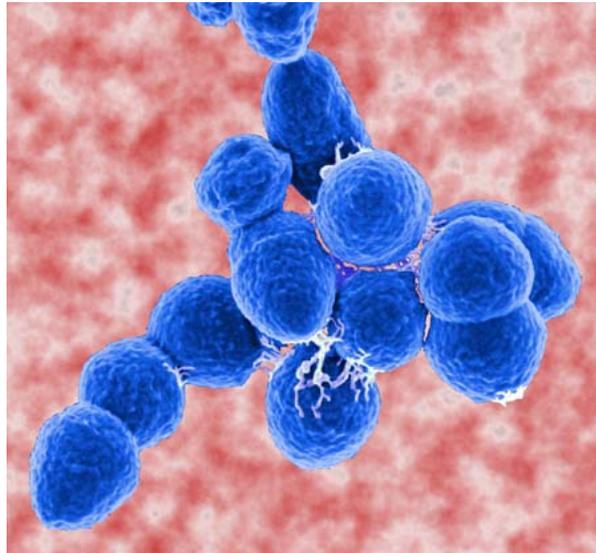


Figura 2.4: Foto obtido por microscópio eletrônico de *Streptococcus pneumoniae*.

Os pneumococos podem ser normalmente encontrados no trato respiratório superior de seres humanos. A partir daí, eles podem ser aspirados para os alvéolos onde a bactéria prolifera e determina a reação inflamatória característica da pneumonia. Isso só ocorre se a bactéria for capaz de escapar da fagocitose. Nos pacientes não-tratados e que sobrevivem à infecção, a pneumonia segue curso típico que termina em cura uma semana após o seu início. A cura coincide com o aparecimento de opsoninas séricas específicas que promovem fagocitose do micro-organismo envolvido no processo. Cerca de 30% dos pacientes com pneumonia apresentam bacteremia e, em alguns casos, a pneumonia pode causar complicações como artrite, endocardite e meningite. O indivíduo normal é, geralmente, bastante resistente à infecção pulmonar pelo pneumococo devido a mecanismos de defesa que incluem o reflexo epiglotal, movimento ciliar, reflexo da tosse, drenagem linfática e os macrófagos que patrulham os alvéolos. Assim, os indivíduos que adquirem pneumonia estão com os mecanismos de defesa comprometidos.

Os pneumococos também são os responsáveis mais frequentes de otite média e bacteriana, e um agente importante de sinusite nas crianças. A falta de dados exatos impede os cálculos das taxas de doenças pneumocócicas nas crianças. No entanto, há provas sugerindo que a maioria das crianças sofre algum tipo de infecção pneumocócica durante sua vida. Aproximadamente 80% das crianças apresenta pelo menos um ataque de otite média antes dos 3 anos de idade, e os pneumocócos são responsáveis por quase metade destes casos. Apesar da existência de um grande

volume de informações, ignora-se muitos aspectos das infecções pneumocócicas. De fato, a contínua frequência e gravidade destas infecções, assim como o aparecimento recente de cepas de pneumococos resistentes aos antimicrobianos, evidenciam a necessidade de entender melhor estas infecções, assim como o desenvolvimento e o uso de medidas terapêuticas e preventivas mais apropriadas.

### 2.2.2 Infecções Estafilocócicas

Desde o início do século, os *Staphylococcus aureus* vêm sendo reconhecidos como um dos patógenos bacterianos humanos mais importantes e letais. Até o advento dos antibióticos, mais de 80% dos pacientes com os *S. aureus* no sangue morriam, a maioria com boa saúde, sem doença subjacente. Embora as infecções causadas pelos *S. aureus* coagulase-positivos fossem geralmente conhecidas pela sua natureza potencialmente letal, os estafilococos coagulase-negativos eram considerados comensais avirulentos da pele, incapazes de produzir doença nos seres humanos. Entretanto, nos últimos 20 anos, as infecções pelos estafilococos coagulase-negativos surgiram como uma das principais complicações do progresso médico. Hoje, são patógenos mais comumente isolados das infecções de dispositivos estranhos de demora, constituindo a principal causa de bacteremia hospitalar no mundo todo. Essa superioridade dos estafilococos como patógenos hospitalares proeminentes também tem sido associada a um aumento significativo na proporção dos micro-organismos isolados que se mostram resistentes a múltiplos agentes antimicrobianos. Se tal tendência continuar, poderemos ser forçados a nos deparar novamente com as graves infecções estafilocócicas.

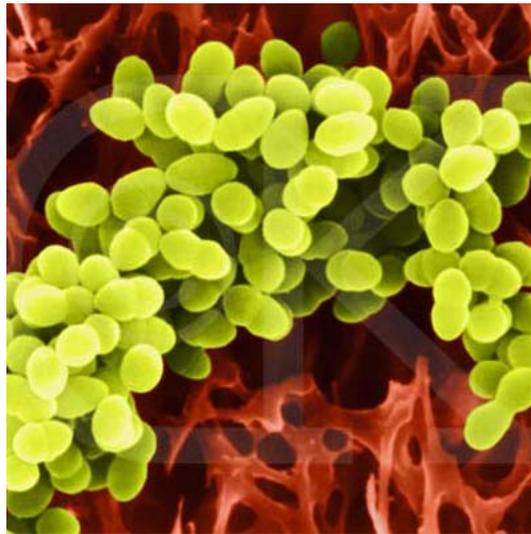


Figura 2.5: Foto obtido por microscópio eletrônico de *Staphylococcus aureus*.

No indivíduo sadio, *S. aureus* é usualmente um comensal das fossas nasais, pele e até do intestino. Por isso, as infecções frequentemente resultam da introdução dessas cepas em locais previamente estéreis após um trauma, abrasões de pele e mucosas ou durante procedimentos cirúrgicos. Este micro-organismo foi capaz de

desenvolver rapidamente resistência aos antibióticos. Os *S. aureus* resistente à metilina (MRSA) é um dos maiores problemas clínicos e epidemiológicos em infecções nosocomiais. O método mais comum de introdução de MRSA em uma instituição hospitalar é através da admissão de um paciente colonizado ou infectado e, uma vez que esta bactéria tenha sido detectada em um determinado hospital, tende a persistir aumentando progressivamente a sua prevalência. Porém, as infecções pelos MRSA não se limitam ao ambiente hospitalar, pois os *S. aureus* resistente à metilina comunidade adquirido (CA-MRSA) estão emergindo e pode atingir pessoas sem fatores de risco, como hospitalizações prévias. Epidemiologicamente, este tipo de infecção afeta desproporcionalmente a população com HIV positivo, uma das maiores causas da sua letalidade está relacionada com patógeno apresentando resistência a múltiplas drogas. Pesquisas recentes demonstram que a mortalidade causada por este tipo de *S. aureus* é duas vezes maior do que os *S. aureus* comum.

Os *S. aureus* constituem uma espécie homogênea, conforme determinados por testes bioquímicos e pela análise do ácido nucléico, enquanto os estafilococos coagulase-negativos são suficientemente variáveis para serem divididos em numerosas espécies. Os estafilococos coagulase-negativos são encontrados como flora normal da pele de todos os mamíferos, e, atualmente, são reconhecidas 31 espécies diferentes entre as quais 15 colonizam o epitélio escamoso cornificado e as mucosas dos seres humanos. Cada espécie possui um nicho peculiar no organismo; entretanto, os *S. epidermidis* constituem a espécie dominante quanto ao número e aos diferentes locais de colonização.

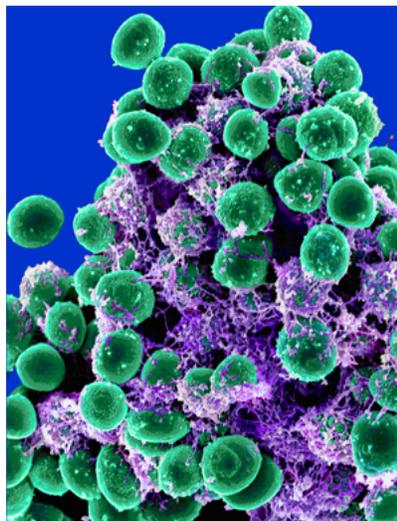


Figura 2.6: Foto obtido por microscópio eletrônico de *Staphylococcus epidermidis*.  
*Laboratory of Human Bacterial Pathogenesis.*

### Imunidade e Patogenia das Infecções

Algumas espécies do gênero *Staphylococcus* são freqüentemente associadas a uma ampla variedade de infecções de caráter oportunista em seres humanos.

Os *S. aureus* são muitíssimo resistentes e conseguem sobreviver ao ressecamento, a extremos de temperatura ambiental, a amplas variações do pH e a um alto teor de sal. Por conseguinte, são capazes de sobreviver no ambiente hospitalar, em objetos inanimados, como travesseiros e lençóis durante algum tempo. Todavia, o principal reservatório dos *S. aureus* tanto em hospital quanto na natureza é o ser humano. Eles provocam síndrome mórbida por meio de dois mecanismos distintos. O micro-organismo pode tornar-se invasivo tanto local quanto sistematicamente, produzindo moléculas que anulam os mecanismos de defesa do hospedeiro, ou elaborar toxinas que provocam doença sem a necessidade do micro-organismo invadir os tecidos (toxinoses).

### Infecções Cutâneas e dos Tecidos Moles

As infecções causadas pelos *S. aureus* são a foliculite e o furúnculo, infecções que afetam um único folículo piloso ou uma área localizada da epiderme e derme. Apesar da maioria dos furúnculos produzidos pelo *S. aureus* não exibirem sintomas sistêmicos, os da face devem ser tratados agressivamente devido ao seu potencial de migrar diretamente para o cérebro através da circulação venosa. Os furúnculos podem oalescer e propagar-se através das camadas mais profundas da pele ou estender-se ao longo de um plano fascial, produzindo infecção muito mais extensa e grave, denominada carbúnculo. Os carbúnculos são mais comuns na parte superior das costas e na nuca, onde podem formar múltiplos seios que os drenam, e a bacteremia ocorre em cerca de 25% dos pacientes. O furúnculo também pode ser denominado abscesso cutâneo, quando se torna grande, mas permanece circunscrito, limitado a uma área, e flutuante.

A infecção cutânea não-localizada pelos *S. aureus* é denominada celulite e pode assemelhar-se às infecções cutâneas provocadas pelos *Streptococcus pyogenes*, a causa mais comum do celulite. A celulite pelos *S. aureus* também pode resultar em bacteremia, comprovando a etiologia estafilocócica de alguma dessas infecções. A celulite causada pelos *S. aureus* é particularmente comum em indivíduos com doença cutânea crônica pré-existente, como dermatite de estase e úlceras diabéticas, tróficas ou de decúbito. Os adultos também podem desenvolver uma forma de impetigo denominado impetigo bolhoso. As lesões caracterizam-se por eritemia, com superfície crostosa e lesões bolhosas pequenas ou grandes. Acredita-se que as bolhas sejam o resultado da elaboração de toxina esfoliativa, constituindo o equivalente localizado do adulto da síndrome da pele escalada (doença de Ritter), observada em lactantes.

A infecção hospitalar da pele e dos tecidos moles mais comum causada pelos *S. aureus* é a infecção de feridas, em que feridas cirúrgicas ou o local de saída do catéter são contaminados pelos *S. aureus* e tornando-se eritematosas, drenando um líquido purulento ou sorosanguíneo. Os *S. aureus* é a causa mais comum e mais grave das infecções de feridas adquiridas no hospital, resultando em infecções locais de feridas profundas e infecções metastáticas sistêmicas devido à bacteremia.

### Infecções em Via Respiratória

Os *S. aureus* são responsáveis por apenas 2% dos casos de pneumonia adquirida fora do ambiente hospitalar, mas é a causa de 10 a 15% dos casos adquiridos no ambiente hospitalar enquanto os indivíduos são tratados de uma outra doença. Esse tipo de pneumonia tende a desenvolver-se em indivíduos muito jovens, muito idosos ou debilitados por outras doenças. Ela também tende a ocorrer em alcoolistas. A taxa de mortalidade varia entre 15 e 40% – em parte porque aqueles que desenvolvem a pneumonia estafilocócica geralmente apresentam-se gravemente enfermos. Além disso, os *S. aureus* é também uma causa importante de pneumonia nosocomial. Os estafilococos produzem os sintomas típicos da pneumonia, mas os calafrios e a febre são mais persistentes na pneumonia estafilocócica que na pneumocócica (estreptococos).

A pneumonia e outras infecções graves devidas a estes micro-organismos são motivo de preocupação, especificamente nos recém-nascidos, assim como em crianças com defesas de hospede alteradas ou com infecções respiratórias virais, pois o curso da doença geralmente é grave. As penicilinas semi-sintéticas, como a nafcilina ou a oxacilina são empregadas para o tratamento da pneumonia pelos *S. aureus*. Porém, com o número crescente de cepas resistentes a este medicamento, a vancomicina está se convertendo no medicamento preferido.

# Capítulo 3

## Modelagem Matemática

Um modelo matemático é apresentado para descrever uma ação do SI. No presente trabalho, considera-se o processo de inflamação e seu mecanismo de delimitação de área de lesão em relação aos outros tecidos quando infectados por bactérias, em que os macrófagos e células epidérmicas interagem com o antígeno.

Apresenta-se, antes, o comportamento do micro-organismo em condições favoráveis, sem a ação do SI do hospedeiro, e de que maneira o SI encontra-se em “repouso” no indivíduo. Estes estudos, em que os parasitas e o SI não estão se interagindo, ajudam na compreensão do sistema dinâmico complexo resultante da interação.

### 3.1 Modelos com Antígeno e Sistema Imunológico Isolado

Para facilitar a análise posterior do modelo matemático, dividimos esta seção em duas subseções: a primeira será o estudo do antígeno isolado, ou seja, parasitas invadindo um corpo incapaz de responder imunologicamente; na segunda, estudaremos o organismo sem a presença de antígenos [2] [3].

#### 3.1.1 Antígeno Isolado

Quando um micro-organismo invade o organismo humano que apresenta o SI em estado de “dormência”, ou seja, incapaz de responder ao estímulo antigênico, espera-se que cresça sem nenhuma resistência no início. Porém, na medida em que a sua concentração no organismo do hospedeiro aumenta, exaure-se a capacidade de sua manutenção, pois o hospedeiro debilita-se pela infecção, o que limitaria o seu poder de crescimento.

Seja  $B(t)$  a concentração do micro-organismo (bactérias) no hospedeiro no instante de tempo  $t$ , representado pelo antígeno identificado pelo SI. A sua multiplicação está limitada pela disponibilidade de substâncias favoráveis à sua reprodução, na qual ocorrem durante a síntese protéica. Esta disponibilidade é designada por  $C$ , que representa a capacidade de suporte do meio (o conjunto de condições

favorecedoras para replicação do parasita). Estes micro-organismos morrem naturalmente devido à incapacidade de atravessar a barreira físico-química ou replicação defeituosa a uma taxa constante  $\mu_B$ .

Levando em conta as características acima, uma descrição da dinâmica da replicação do parasita no hospedeiro sem a estimulação do SI pode ser dada por:

$$\frac{dB(t)}{dt} = k_B \left[ 1 - \frac{B(t)}{C} \right] B(t) - \mu_B B(t). \quad (3.1)$$

Em que a taxa de replicação *per-capita* do micro-organismo é dado por:

$$\frac{1}{B(t)} \frac{dB(t)}{dt} = k_B \left[ 1 - \frac{B(t)}{C} \right] - \mu_B. \quad (3.2)$$

Nesta taxa, pode-se embutir as duas propriedades referentes ao crescimento do parasita. Por este motivo, utilizou-se para esta taxa *per-capita* uma função dada por:

$$\Phi[B(t)] = k_B \left[ 1 - \frac{B(t)}{C} \right], \quad (3.3)$$

com  $k_B$  sendo a taxa de replicação intrínseca do parasita no organismo invadido. Os parâmetros  $C$  e  $\mu_B$  são, respectivamente, a capacidade de suporte do meio e a taxa de inviabilização do micro-organismo. Em primeiro lugar, a função  $\Phi$  mostra que os parasitas podem ter taxa de replicação *per-capita*, no máximo, até o valor da  $k_B$ , e quando atinge capacidade do meio  $C$ ,  $\Phi = 0$ . Em segundo lugar, ela decresce monotonicamente com  $B$  até o valor  $C$ . Isso mostra que a taxa de replicação *per-capita* apresenta valores extremos nos pontos ( $B(t) = 0$  e  $B(t) = C$ ) como mostra a figura (3.1), revelando intensa reprodução quando  $B(t) \sim 0$ , e quase ausência de reprodução quando  $B(t) \sim C$ . Esse comportamento surge devido a limitação de nutrientes, que são representados pelo parâmetro  $C$ .

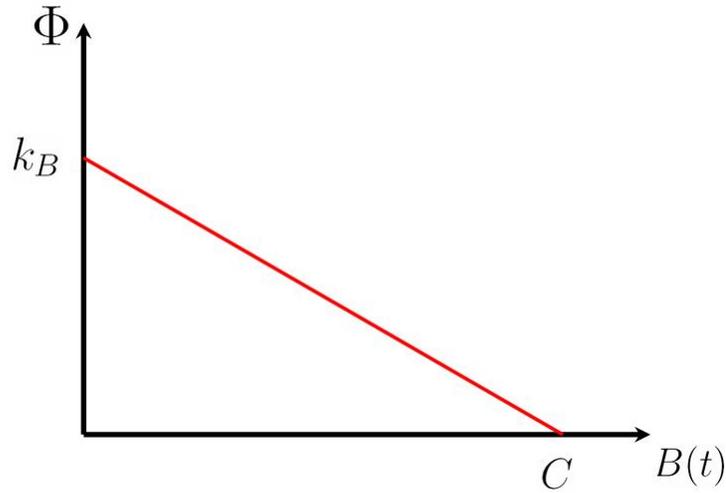


Figura 3.1: Valores extremos assumidos pela taxa de replicação *per-capita*.

Assim, analisa-se a dinâmica do parasita descrita pela equação (3.1). Os pontos de equilíbrio assintóticos, isto é,  $B = \lim_{t \rightarrow \infty} B(t)$  em que o valor de  $B$  é resultante da imposição  $\frac{dB(t)}{dt} = 0$ , são obtidos da solução da equação:

$$B(B - C + \frac{C}{R_0}) = 0, \quad (3.4)$$

na qual  $R_0 = \frac{k_B}{\mu_B}$  é a capacidade reprodutiva do micro-organismo. Os pontos de equilíbrio são  $B_1 = 0$ , e  $B_2 = C(1 - \frac{1}{R_0})$ . Biologicamente, como  $\mu_B^{-1}$  é o período de tempo médio de viabilidade de um parasita,  $\mu_B^{-1}k_B$  é o número médio de novos parasitas que um parasita produz durante o período de tempo viável. Quanto maior for o período viável (logo, menor  $\mu_B$ ), o parasita conseguirá reunir condições para a sua replicação.

Uma vez obtido o ponto de equilíbrio, a sua estabilidade é determinada pelo autovalor obtido da equação:

$$f(B) = k_B - \frac{2B}{C}k_B - \mu_B = 0, \quad (3.5)$$

que corresponde à primeira derivada do segundo membro da equação (3.1). Se o autovalor de  $f$  for negativo, então o ponto é assintoticamente estável (atrator de trajetórias); se for positivo, é instável (repulsor) [6] [7] [11] [12].

A equação (3.4) apresenta duas possibilidades:

- 1) **Capacidade reprodutiva baixa**,  $R_0 \leq 1$ . Neste caso, podemos perceber nitidamente que a taxa de reprodução do micro-organismo é menor do que a sua mortalidade. E temos apenas um ponto de equilíbrio trivial  $B = 0$ . O autovalor correspondente a este ponto vale  $f(0) = \mu_B(R_0 - 1) \leq 0$ . Portanto, quando o parasita apresenta baixa capacidade reprodutiva, ele não consegue manter-se no hospedeiro, mesmo que inocule concentrações elevadas do micro-organismo. Por outro lado, quando a taxa de reprodução é igual à taxa de mortalidade, continuamos tendo um único ponto de equilíbrio  $B = 0$ , porém, o autovalor correspondente a este ponto vale  $f(0) = 0$ , o que é inconclusivo sobre a estabilidade deste ponto. Para este ponto, estuda-se pequenos deslocamentos em torno do equilíbrio  $B = 0$ , fazendo-se  $B(t) = b(t) + 0$ , com  $b(t) \ll 1$ . Podemos perceber que  $B = 0$  é um ponto de equilíbrio estável.
- 2) **Capacidade reprodutiva elevada**,  $R_0 > 1$ . Neste caso, temos dois pontos de equilíbrio, o trivial,  $B_1 = 0$ , e não trivial,  $B_2 = C - \frac{C}{R_0}$ . Os autovalores correspondentes a estes dois pontos valem  $f(0) = \mu_B(R_0 - 1) > 0$ ,  $f(B_2) = -\mu_B(R_0 - 1) < 0$ , respectivamente. Podemos concluir que o ponto de equilíbrio  $B_1$  é instável e o ponto  $B_2$  é estável. Podemos comparar os resultados da análise matemática teórica com os gráficos obtidos utilizando o Método de Runge - Kutta de Quarta Ordem [12] [13] [19].

Os gráficos abaixo indicam os dois casos descritos acima. A figura (3.2) mostra a situação em que o patógeno apresenta baixa capacidade reprodutiva, em que a sua capacidade de replicação não consegue superar a sua mortalidade natural.

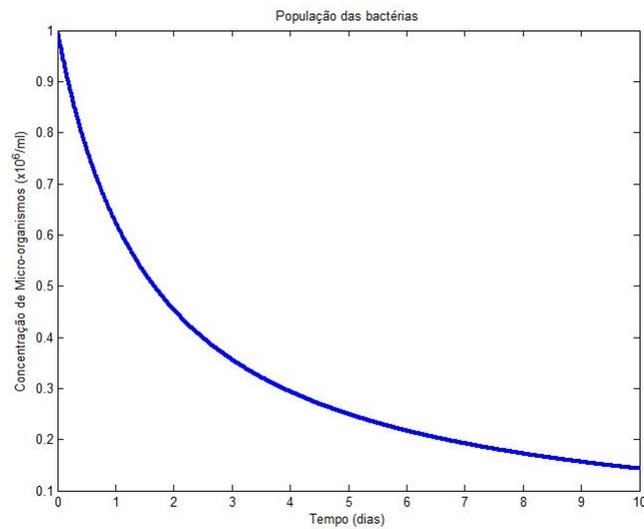


Figura 3.2: Baixa capacidade reprodutiva do antígeno.

A segunda figura (3.3) mostra que o antígeno com alta capacidade reprodutiva possibilita-o a sobreviver dentro do corpo do hospedeiro.

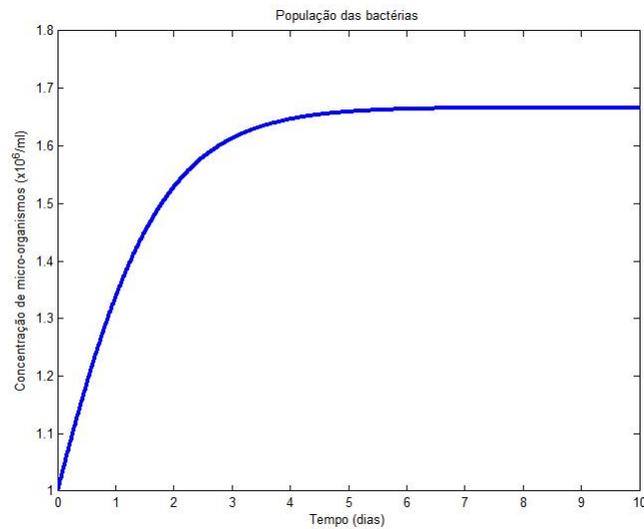


Figura 3.3: Alta capacidade reprodutiva do antígeno.

Os valores dos parâmetros utilizados na geração das figuras (3.2) (3.3) estão apresentados na tabela abaixo, em que a condição inicial das bactérias é  $B(t_0) = 10^6$  micro-organismos/ml.

	Reprodutividade Baixa	Reprodutividade Alta
$k_B$	$1, 2 \text{ dias}^{-1}$	$1, 2 \text{ dias}^{-1}$
$\mu_B$	$1, 2 \text{ dias}^{-1}$	$0, 2 \text{ dias}^{-1}$
$C$	2	2
$B(t_0)$	1	1

Tabela 3.1: Valores usados na simulação numérica do antígeno isolado.

A equação (3.1) tem solução analítica que descreve o comportamento observado nas figuras (3.2) e (3.3). E na figura (3.3), pode-se notar que a concentração das bactérias tende a  $B_2 = C \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \approx 1,6667 \times 10^6$  micro-organismos/ml.

### 3.1.2 Sistema Imunológico Isolado

Para um SI do hospedeiro sem interação com o parasita, no caso das bactérias, e levando em consideração que os macrófagos são únicos representantes de todos os fagócitos e células de defesa envolvidas na resposta inflamatória. As populações dos macrófagos e de células teciduais (células epidérmicas) são produzidas a taxas constantes, respectivamente,  $k_M$  no baço e  $k_P$  pelas células epidérmicas já existentes. Estas células circulam na camada epidérmica durante períodos médios dados por  $\mu_M^{-1}$  e  $\mu_P^{-1}$ , na qual  $\mu_M$  e  $\mu_P$  são as taxas de mortalidade dos macrófagos e das células epidérmicas, respectivamente [2]. Assim, o sistema dinâmico em "repouso" é descrito por:

$$\begin{cases} \frac{dP(t)}{dt} = k_P - \mu_P P(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} = k_M - \mu_M M(t), \end{cases} \quad (3.6)$$

onde  $P(t)$  e  $M(t)$  designam células epidérmicas e macrófagos no instante de tempo  $t$ .

Calcula-se o estado estacionário do sistema. Um estado estacionário ou ponto de equilíbrio é a situação em que o sistema não sofre alterações. As soluções que correspondem a este estado são conhecidas como pontos de equilíbrio, os quais são precisamente os zeros do sistema [6] [7] [11]. O ponto de equilíbrio do sistema dinâmico linear (3.6) é único e é dado por:

$$\begin{cases} P = \frac{k_P}{\mu_P} \\ M = \frac{k_M}{\mu_M}, \end{cases} \quad (3.7)$$

que é um atrator global, pois a solução para este sistema é:

$$\begin{cases} P(t) = \frac{k_P}{\mu_P} (1 - e^{-\mu_P t}) \\ M(t) = \frac{k_M}{\mu_M} (1 - e^{-\mu_M t}), \end{cases} \quad (3.8)$$

Quando  $t \rightarrow \infty$ , a solução tende ao ponto de equilíbrio, pois os segundos membros são funções exponenciais decrescentes.

O SI é globalmente estável, independentemente dos parâmetros do modelo. Biologicamente, o SI deve ser bastante robusto, de tal modo que, após debelar uma infecção, retorne rapidamente para os valores de equilíbrio.

Quando parasita invade e replica-se rapidamente para se estabelecer no organismo do hospedeiro, o hospedeiro reage ao corpo estranho através das respostas imunes. A batalha entre hospedeiro e parasita terá um desfecho: o invasor rechaçado ou uma infecção crônica [2] [3].

### 3.2 Interação: Antígeno *vs.* Sistema Imunológico

A barreira fisiológica possui papel crítico na defesa contra uma variedade de patógenos. A interação entre patógeno e hospedeiro ainda não é totalmente elucidada e estaria envolvida fatores bacterianos, funções de barreira da pele e fatores do hospedeiro [14].

A infecção cutânea, freqüentemente, surge em decorrência de ruptura da integridade da epiderme. A infecção instala-se com a invasão da derme e do subcutâneo pelo patógeno e mecanismos inflamatórios são elicitados como resposta à invasão. Em geral, essa resposta imunológica localizada com reação inflamatória para isolar o local de infecção, com a atuação de células como macrófagos e neutrófilos, consegue proteger contra invasão de micro-organismos. Infecções dos tecidos moles são caracterizadas por inflamação aguda, difusa e edematosa, suprativa e disseminada, que atinge a derme e o subcutâneo profundamente, resultam na destruição da fáscia e do tecido gorduroso e são potencialmente fatais [1] [4]. A pneumonia é infecção comum na Unidade de Terapia Intensiva, podendo ser de origem comunitária ou nosocomial. Estatísticas internacionais mostram que a pneumonia nosocomial ocorre em 5 a 10 casos, em 1000 internações hospitalares, e aumenta de 6 a 20 vezes em pacientes sob ventilação mecânica (20% a 25%). É ainda mais freqüente em pacientes com síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), ocorrendo em até 70% dos pacientes, que evoluem para o óbito, embora não haja relação direta da mortalidade com a pneumonia. A pneumonia nosocomial aumenta a mortalidade (36% a 80%), principalmente quando é bacteriêmica [8].

A inflamação envolve vários processo inter-relacionados que ocorrem após uma infecção, lesão dos tecidos ou exposição aos agentes tóxicos, resultando em eritema, calor, edema e dores localizadas. Esses estímulos ativam os macrófagos tissulares e o sistema de complemento, o sistema de contato da coagulação sanguínea e a degranulação dos mastócitos. A secreção primária de citocinas e de quimicinas pelos macrófagos tissulares ativados também é um evento primário da inflamação, induzindo outras células a liberar moléculas quimiotáxicos para os neutrófilos e monócitos. Os efeitos combinados do endotélio aderente, dos leucócitos recrutados pelos fatores quimiotáxicos e do aumento da permeabilidade vascular, somados à degradação enzimática da membrana basal subendotelial, preenchem todos os requisitos para a migração subsequente (diapedese) de neutrófilos e de monócitos para

os tecidos. Os neutrófilos são ativados rapidamente e secretam vários mediadores inflamatórios. Por outro lado, os monócitos precisam passar por um processo de diferenciação em macrófagos, antes que possam liberar citocinas e os mediadores inflamatórios. Todos estes efeitos combinados têm por objetivo o recrutamento de mais células para o local da infecção [1] [4].

O modelo que será apresentado neste capítulo procura modelar a interação das bactérias estreptococos e estafilococos com a reação inflamatória nos estágios iniciais da infecção piodérmica e pneumonia.

As toxinas liberadas pelos estreptococos e estafilococos durante o seu processo de colonização levam a destruição do tecido. Os tecidos lesionados liberam várias substâncias que provocam importantes alterações secundárias no tecido. Várias destas substâncias ativam fortemente o sistema dos macrófagos. Todo o complexo dessas alterações é conhecido como inflamação. Um dos principais resultados da inflamação é o “enclausuramento” da área de lesão em relação aos outros tecidos, retardando a propagação das bactérias e seus produtos tóxicos. A resposta dos macrófagos, que foram definidos como único representante de todas as células de defesa, à inflamação é dada dentro de poucos minutos, os macrófagos que já estão presentes no tecido começam imediatamente sua ação fagocítica. O primeiro efeito da resposta consiste no rápido aumento do número dos macrófagos, tornando-os móveis dentro da primeira hora da infecção. Quando os macrófagos engolfam grandes quantidades de tecidos necróticos e bactérias, ocorre a eventual morte da grande maioria dos mesmos. Depois de vários dias, ocorre a formação de uma cavidade contendo quantidades variáveis de tecido necrótico com neutrófilos e macrófagos mortos. A tal cavidade é conhecida como pus. Uma vez suprimida a infecção, as células mortas e tecidos necróticos sofrem autólise, e o produto resultante é absorvido pelo tecido circundante até o desaparecimento da lesão tecidual [14].

Nos estágios iniciais de uma infecção bacteriana, o sistema imunológico inato, que consiste primariamente de um sistema conhecido como sistema de complemento, é quem dá a primeira resposta imunológica. Quando as moléculas de complemento que existem no plasma encontram com algum tipo de bactéria, elas ajudam a eliminar a bactéria através do processo de lise ou opsonização. Lise é um processo no qual as membranas bacterianas são rompidas pelas moléculas de complemento, destruindo o bacterium causando a morte da bactéria. O processo de opsonização refere-se a ligação das bactérias com moléculas de complemento possibilitando a detecção das mesmas pelos macrófagos. A ativação do complemento e conseqüentemente, dos macrófagos é típica nas primeiras horas de infecção [15].

Como se pode observar, o macrófago tem importância primordial no mecanismo de infecção e sepse. Esta célula tem quatro características importantes neste mecanismo: a mobilidade, a capacidade de fagocitar partículas, de reconhecer sinais do meio externo (ambiente) e de produzir e liberar uma grande variedade de mediadores. A importância central do macrófago, neste mecanismo da infecção e sepse, pode ser vista pela capacidade desta célula de liberar citocinas, substâncias oxidantes (granulócitos, plaquetário, fibroblástico), polipeptídeos (fibronectina), enzimas (enzima convertidora da angiotensina, lisozima, hidrolases, proteases), antiproteases (alfa-1-antitripsina, alfa-2-macroglobulina), transferrina, fatores da co-

agulação e óxido nítrico. Assim esta célula tem capacidade de *scavenger*, remoção de debris macromoleculares, recrutar e ativar outras células inflamatórias, manter e reparar a lesão, vigilância contra o aparecimento de células noplásticas (inibição da proliferação e citólise) e modelular a fisiologia normal do pulmão, através de produtos que atuam nas vias aéreas, na circulação pulmonar e na permeabilidade vascular.

Assim, a dinâmica da população das bactérias invasoras é representada pelo antígeno  $B(t)$ , que considera a capacidade de suporte oferecido pelo hospedeiro limitado (designada pela letra  $C$ ). E o modelo considera que as células teciduais são destruídas pelas toxinas a uma quantidade proporcional a concentração das bactérias presente no organismo do hospedeiro. A população de macrófagos (classe designada por  $M(t)$ ) aumenta proporcionalmente a um fator  $\gamma f$ , em que o  $f$  pode ser  $\beta B(t)P(t)$  ou  $P_0 - P(t)$ . Em outras palavras, a população de macrófagos é estimulada pela quantidade de células teciduais mortas pela ação das bactérias ou é estimulada proporcionalmente pela diferença entre população das células teciduais antes da invasão bacteriana e população no momento considerado. O fator  $f$  dá origem a dois modelos sutilmente diferentes que veremos mais adiante.

A figura (3.2) mostra o esquema considerado no modelo.

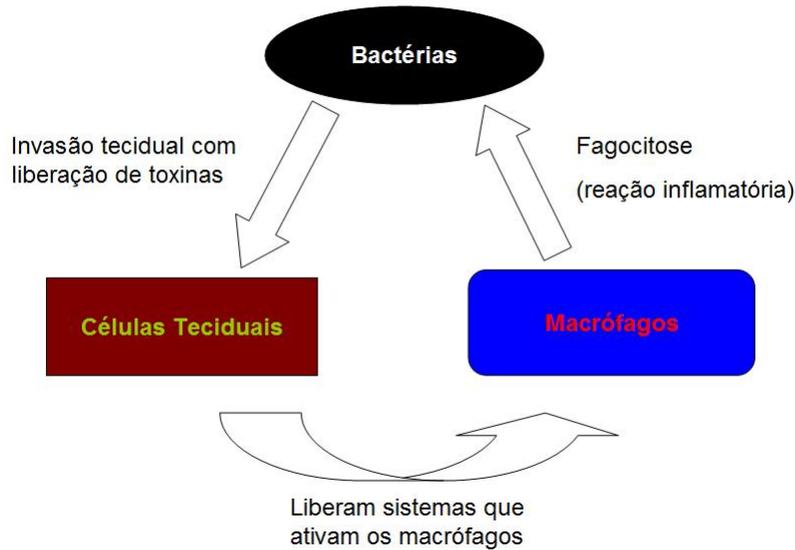


Figura 3.4: Esquema simplificado de interação entre bactérias e sistema imunológico.

Dessa forma, a dinâmica da interação entre antígeno e SI pode ser representada pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{cases} \frac{dB(t)}{dt} = k_B \left(1 - \frac{B(t)}{C}\right) B(t) - \mu_B B(t) - \alpha B(t) M(t) \\ \frac{dP(t)}{dt} = k_P - \mu_P P(t) - \beta B(t) P(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} = k_M - (\mu_M + \overline{\mu_B}) M(t) + \gamma f, \end{cases} \quad (3.9)$$

onde  $B(t)$  descreve a população das bactérias;  $P(t)$ , população das células teciduais;  $P_0$ , população inicial das células teciduais (pele); e  $M(t)$  descreve população dos macrófagos. As constantes  $k_B$ ,  $k_P$  e  $k_M$  são as taxas de produção das bactérias, células teciduais e dos macrófagos, respectivamente.  $\mu_B$ ,  $\mu_P$  e  $\mu_M$  são as taxas de mortalidade natural das bactérias, pele e dos macrófagos.  $\overline{\mu_B}$  é a taxa de mortalidade dos macrófagos causados pelas bactérias fagocitadas. Logo  $\overline{\mu_B} = 0$  quando  $B = 0$ . As taxas  $\alpha$  e  $\beta$  são taxas de mortalidade das bactérias pelos macrófagos, células teciduais por ação das bactérias e finalmente, o parâmetro  $\gamma$  retrata a taxa de atração dos macrófagos. Estas taxas são resultados das diferentes interações entre as três populações.

O modelo proposto assume homeostasia quanto a células teciduais e células de defesa. As células da defesa, genericamente denominadas de macrófagos, combatem as bactérias através de fagocitose, e liberam citocinas que atraem outros macrófagos. A morte das células teciduais deve-se à ação das toxinas produzidas pelas bactérias. Por isso, assume-se que a produção de toxinas seja proporcional ao número de bactérias.

O modelo (3.9) simula a interação entre bactérias estreptococos e estafilococos com a resposta inflamatória nos primeiros momentos da infecção piogênica e respiratória (pneumonia). Todavia, o modelo leva em consideração o mecanismo de fagocitose como sendo o único meio de erradicação das bactérias extra-celulares durante a resposta inflamatória. O sistema de complemento é considerado apenas como um mecanismo de atração para os macrófagos assim como a secreção de citocinas e mediadores inflamatórios pelos outros fagócitos nas condições de inflamação. O modelo também não leva em consideração a resposta imunológica adaptativa e qualquer outro tipo de mecanismo de defesa nas primeiras horas da infecção.

Agora, define-se a região de interesse biológico do modelo:

$$\Omega = \{(B, P, M) \in R^3 \mid B \geq 0, 0 \leq P \leq P_0, M \geq M_0 \geq 0\}, \quad (3.10)$$

em que  $P_0$  e  $M_0$  são as populações das células teciduais e dos macrófagos antes da infecção bacteriana, respectivamente.

Estuda-se o sistema (3.9) em estado estacionário. O modelo é analisado conforme o modo de atração de macrófagos para locais de infecção, dado pelo fator  $f$ .

**Modelo 1**  $f = \beta B(t)P(t)$ : Nesse caso, o sistema dinâmico (3.9) é escrito como:

$$\begin{cases} \frac{dB(t)}{dt} = k_B[1 - \frac{B(t)}{C}]B(t) - \mu_B B(t) - \alpha B(t)M(t) \\ \frac{dP(t)}{dt} = k_P - \mu_P P(t) - \beta B(t)P(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} = k_M - (\mu_M + \overline{\mu_B})M(t) + \gamma[\beta B(t)P(t)]. \end{cases} \quad (3.11)$$

Este sub-modelo assume que novos macrófagos são atraídos por interleucinas, que são produzidas a uma taxa de produção total constante  $\gamma$  e pela taxa de quantidade de células teciduais mortas, traduzida pela expressão  $\beta B(t)P(t)$ .

**Modelo 2**  $f = P_0 - P(t)$ : O sistema dinâmico fica como:

$$\begin{cases} \frac{dB(t)}{dt} = k_B \left[1 - \frac{B(t)}{C}\right] B(t) - \mu_B B(t) - \alpha B(t) M(t) \\ \frac{dP(t)}{dt} = k_P - \mu_P P(t) - \beta B(t) P(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} = k_M - (\mu_M + \overline{\mu_B}) M(t) + \gamma [P_0 - P(t)]. \end{cases} \quad (3.12)$$

Este modelo assume que a forma de atração é devida a diferença entre a população inicial de células teciduais ( $P_0$ ) com relação a população no momento ( $P(t)$ ).

Os dois modelos apresentados acima diferem-se apenas na forma de atração dos macrófagos. Nos capítulos seguintes, uma abordagem analítica mais extensa e detalhada será apresentada, e nela será incluída também a análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio, tanto trivial quanto não trivial, e a sua relação com o SI.

# Capítulo 4

## Pontos de Equilíbrio e Análise de Estabilidade do Modelo

Neste capítulo, apresenta-se o cálculo dos pontos de equilíbrio trivial e não trivial, a determinação de estabilidade e suas conseqüentes análises.

### 4.1 Modelo 1 - Macrófagos Atraídos pelas Células Teciduais Destruídas pelas Ação das Bactérias

O sistema do modelo 1 é apresetado como a seguir:

$$\begin{cases} \frac{dB(t)}{dt} = k_B[1 - \frac{B(t)}{C}]B(t) - \mu_B B(t) - \alpha B(t)M(t) \\ \frac{dP(t)}{dt} = k_P - \mu_P P(t) - \beta B(t)P(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} = k_M - (\mu_M + \overline{\mu_B})M(t) + \gamma[\beta B(t)P(t)]. \end{cases} \quad (4.1)$$

Determina-se os pontos de equilíbrio e análise de estabilidade.

O ponto de equilíbrio  $Q_1^0$  do sistema (3.1) tem as coordenadas dadas por:

$$Q_1^0 = \begin{cases} B = 0 \\ P = P_0 = \frac{k_P}{\mu_P} \\ M = M_0 = \frac{k_M}{\mu_M + \overline{\mu_B}}. \end{cases} \quad (4.2)$$

Esse equilíbrio corresponde, em caso de infecção, ao retorno do SI ao estado basal, após debelar a infecção. Como, na ausência de antígenos, a taxa de mortalidade dos macrófagos por exaustão ( $\overline{\mu_B}$ ) é nula, logo o estado crítico trivial (4.2) pode ser escrito da forma idêntica como:

$$Q_1^0 = \begin{cases} B = 0 \\ P = P_0 = \frac{k_P}{\mu_P} \\ M = M_0 = \frac{k_M}{\mu_M}. \end{cases} \quad (4.3)$$

A estabilidade local de  $Q_1^0$  é denominada pelos autovalores associados à matriz Jacobiana (linearização do sistema dinâmico)  $J$ .

$$\mathbf{J}_1 = \begin{bmatrix} (k_B - \mu_B) - \frac{2k_B B}{C} - \alpha M & 0 & -\alpha B \\ -\beta P & -\mu_P - \beta B & 0 \\ \gamma \beta P & \gamma \beta B & -(\mu_M + \bar{\mu}_B) \end{bmatrix}, \quad (4.4)$$

calculada no ponto de equilíbrio com coordenadas dadas por (4.2). Os autovalores associados são:

$$\begin{cases} \lambda_1 = -\frac{(\alpha - \alpha_0)k_M}{\mu_M + \bar{\mu}_B} = -(\alpha - \alpha_0)M_0 \\ \lambda_2 = -\mu_P \\ \lambda_3 = -(\mu_M + \bar{\mu}_B), \end{cases} \quad (4.5)$$

onde o valor limiar de mortalidade das bactérias pela ação dos macrófagos é definido como:

$$\alpha_0 = \frac{(k_B - \mu_B)(\mu_M + \bar{\mu}_B)}{k_M} = \frac{(k_B - \mu_B)}{M_0}. \quad (4.6)$$

O valor limiar (4.6) possui duas características interessantes: a primeira é a ausência dos parâmetros  $\beta$  e  $\gamma$  na sua expressão. Isto significa que  $\alpha_0$  não está relacionado diretamente com a patogenicidade bacteriana e a capacidade do sistema imunológico em atrair mais macrófagos para local da infecção. A segunda é a presença do termo  $M_0$  na expressão, a concentração inicial dos macrófagos no local invadido pelos patógenos determina o sucesso ou fracasso da ação do sistema imune. Também é interessante notar que este valor limiar perde sentido biológico se a bactéria não tiver alta capacidade reprodutiva.

O ponto de equilíbrio é local e assintoticamente estável se e somente se  $\alpha > \alpha_0$ . Neste caso,  $Q_1^0$  é um nóduo atrator, para onde o SI retorna após debelar infecção e coloca-se em prontidão contra outras infecções.

O ponto de equilíbrio não trivial  $Q_1^*$  tem as coordenadas dadas por:

$$Q_1^* = \begin{cases} P = \frac{k_P}{\mu_P + \beta B} \\ M = \frac{k_M(\mu_P + \beta B) + \beta \gamma k_P B}{(\mu_M + \bar{\mu}_B)(\mu_P + \beta B)}, \end{cases} \quad (4.7)$$

em que o valor de  $B$  é dada pelas soluções positivas da equação do segundo grau:

$$A_2 B^2 + A_1 B + A_0, \quad (4.8)$$

cujos coeficientes são dados por:

$$\begin{cases} A_2 = \beta k_B (\mu_M + \bar{\mu}_B) \\ A_1 = \beta C (k_M + \gamma k_P) (\alpha - \alpha_1) \\ A_0 = C k_M \mu_P (\alpha - \alpha_0). \end{cases} \quad (4.9)$$

O valor  $\alpha_0$  é dada pela (4.6) e  $\alpha_1$  é dada pela seguinte expressão:

$$\alpha_1 = -\frac{k_B \mu_P (\mu_M + \bar{\mu}_B)}{\beta C (k_M + \gamma k_P)} + \alpha_0 \frac{k_M}{k_M + \gamma k_P}, \quad (4.10)$$

sendo que  $\alpha_1 < \alpha_0$ . Note-se que o parâmetro  $\gamma$  é adimensional.

A existência do equilíbrio não trivial é estudada e estabelecida pela *Regra de Descartes* [16] em cima dos coeficientes (4.9). Primeiramente, tem-se claramente  $A_2 > 0$ . As condições de existência são descritas a seguir:

- i. Para  $\alpha_1 < \alpha < \alpha_0$ , temos  $A_1 > 0$  e  $A_0 < 0$ , então o polinômio (4.8) tem uma única solução. Assim  $Q_1^*$  é único. Quando a capacidade de reação do sistema imune não for forte suficiente, as bactérias persistem no organismo hospedeiro.
- ii. Para  $\alpha < \alpha_1$ , tem-se  $A_0 < 0$  e  $A_1 < 0$ , temos então, a mesma situação descrita no item i.
- iii. Para  $\alpha > \alpha_0$ , tem-se  $A_0 > 0$  e  $A_1 > 0$ , então o polinômio (4.8) não tem nenhuma solução positiva. Nesta situação, a infecção é sempre debelada pelo SI.

A análise da estabilidade de  $Q_1^*$  é feita analítica e numericamente. Para a análise analítica da estabilidade, faz-se o uso do *Crítério de Routh Hurwitz* [6]. A equação característica é escrita na seguinte forma:

$$\lambda^3 + a\lambda^2 + b\lambda + c = 0, \quad (4.11)$$

em que os coeficientes do polinômio, característico associado a matriz Jacobiana (4.4) calculada no ponto de equilíbrio não trivial,  $a$ ,  $b$  e  $c$  são dados por:

$$\begin{cases} a = (\mu_M + \bar{\mu}_B) + (\mu_P + \beta B) + \frac{2k_B B}{C} + \alpha M - (k_B - \mu_B) \\ b = [(\mu_M + \bar{\mu}_B) + (\mu_P + \beta B)] \left[ \frac{2k_B B}{C} + \alpha M - (k_B - \mu_B) \right] + (\mu_M + \bar{\mu}_B)(\mu_P + \beta B) + \alpha \beta \gamma B P \\ c = (\mu_M + \bar{\mu}_B)(\mu_P + \beta B) \left[ \frac{2k_B B}{C} + \alpha M - (k_B - \mu_B) \right] + \alpha \beta \gamma \mu_P P. \end{cases} \quad (4.12)$$

Note-se que para  $B > 0$ , tem-se  $a > 0$ ,  $b > 0$  e  $c > 0$ . No Apêndice A, mostraremos os cálculos detalhados da estabilidade do ponto de equilíbrio não trivial provando que ele é local e assintoticamente estável para  $\alpha < \alpha_0$ .

Pode-se concluir que o ponto de bifurcação do modelo 1 é o parâmetro  $\alpha_0$ . E como este valor limiar não depende diretamente dos parâmetros  $\alpha$  e  $\beta$ , a patogenicidade bacteriana e taxa de atração dos macrófagos não interferem na bifurcação. Em outras palavras, quando  $\alpha > \alpha_0$ , não teremos mais infecção, e quando  $\alpha < \alpha_0$ , a infecção é estabelecida. Os gráficos abaixo mostram resultados obtidos da simulação para os casos descritos acima. Em ambos os casos, os fenômenos acontecem sem depender da inoculação inicial.

Os gráfico abaixo mostram o resultado das simulações nos casos de alta e baixa intensidade inflamatória. Sendo que o tempo está em dias e a concentração das populações é da ordem de  $10^6$  unidades/ml.

A figura (4.1) descreve a situação em que  $\alpha > \alpha_0$ , ou seja o SI apresentando uma forte reação imunológica em resposta aos invasores.

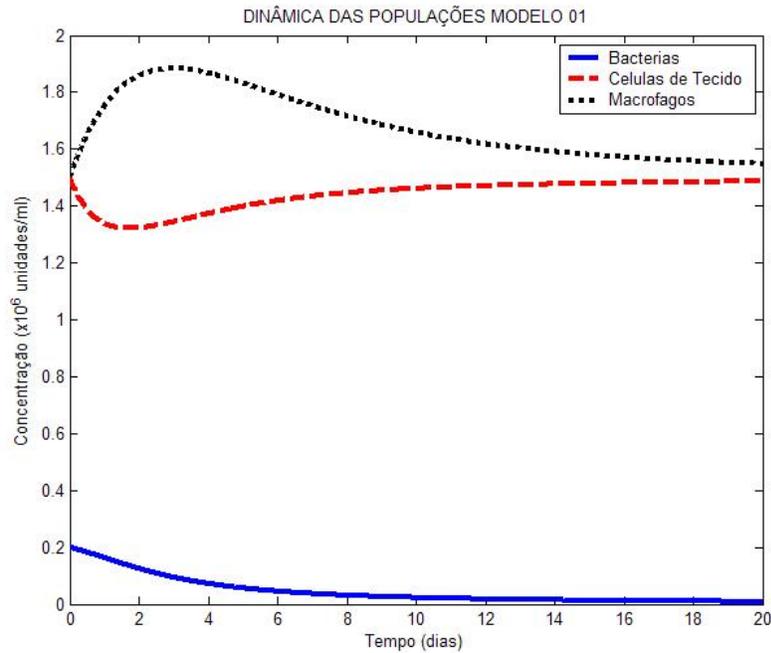


Figura 4.1: Alta intensidade inflamatória,  $\alpha > \alpha_0$ , do modelo 1.

A figura (4.2) mostra a situação em que  $\alpha < \alpha_0$ , o SI apresentando uma reação insatisfatória contra os patógenos.

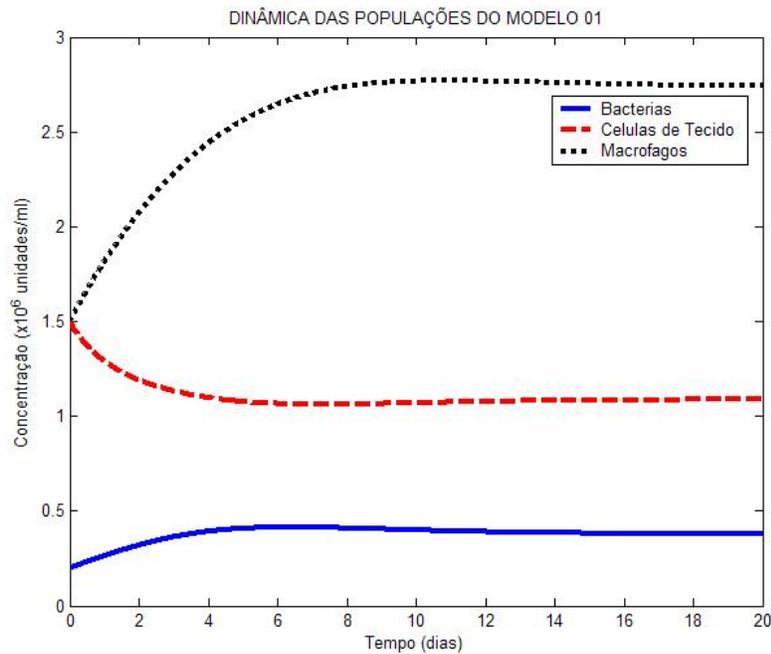


Figura 4.2: Baixa intensidade inflamatória,  $\alpha < \alpha_0$ , do modelo 1.

## 4.2 Modelo 2 - Macrófagos Atraídos pela Diferença da População Inicial de Células Teciduais e do Momento Considerado

O sistema do modelo 2 é apresentado a seguir:

$$\begin{cases} \frac{dB(t)}{dt} = k_B[1 - \frac{B(t)}{C}]B(t) - \mu_B B(t) - \alpha B(t)M(t) \\ \frac{dP(t)}{dt} = k_P - \mu_P P(t) - \beta B(t)P(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} = k_M - (\mu_M + \bar{\mu}_B)M(t) + \gamma[P_0 - P(t)]. \end{cases} \quad (4.13)$$

O ponto de equilíbrio do sistema (4.13)  $Q_2^0$  tem as mesmas coordenadas do (4.1), ou seja, o ponto de equilíbrio  $Q_1^0$  do modelo 1. E a sua análise de estabilidade local é também idêntica.

O ponto de equilíbrio não trivial do sistema (4.13) é dado pelas seguintes coordenadas:

$$Q_2^* = \begin{cases} P = \frac{k_P}{\mu_P + \beta B} \\ M = \frac{k_M \mu_P (\mu_P + \beta B) + \gamma \beta k_P B}{\mu_P (\mu_P + \beta B) (\mu_M + \bar{\mu}_B)}, \end{cases} \quad (4.14)$$

em que a coordenadas  $B$  é dada pela equação do segundo grau:

$$A_2 B^2 + A_1 B + A_0 = 0, \quad (4.15)$$

com os coeficientes dados por:

$$\begin{cases} A_2 = \beta k_B (\mu_M + \bar{\mu}_B) \\ A_1 = \beta C \left( \frac{k_M \mu_P + \gamma k_P}{\mu_P} \right) (\alpha - \bar{\alpha}_1) \\ A_0 = C k_M \mu_P (\alpha - \alpha_0), \end{cases} \quad (4.16)$$

onde  $\bar{\alpha}_1$  é dada pela seguinte expressão:

$$\bar{\alpha}_1 = -\frac{k_B \mu_P^2 (\mu_M + \bar{\mu}_B)}{\beta C (k_M \mu_P + \gamma k_P)} + \alpha_0 \frac{k_M \mu_P}{k_M \mu_P + \gamma k_P}. \quad (4.17)$$

Novamente, é fácil perceber que  $\bar{\alpha}_1 < \alpha_0$ .

Mais uma vez, emprega-se a *Regra de Descartes* em cima dos coeficientes apresentados (4.16). Temos neste caso,  $A_2 > 0$ . As condições de existência são basicamente idênticas às do modelo 1.

- i. Para  $\bar{\alpha}_1 < \alpha < \alpha_0$ , temos  $A_1 > 0$  e  $A_0 < 0$ , então o polinômio (4.15) tem uma única solução. Assim  $Q_2^*$  é único. Quando a capacidade de reação do sistema imune não for forte suficiente, as bactérias persistem no organismo hospedeiro.
- ii. Para  $\alpha < \bar{\alpha}_1$ , tem-se  $A_0 < 0$  e  $A_1 < 0$ , temos então, a mesma situação descrita no item i.

iii. Para  $\alpha > \alpha_0$ , tem-se  $A_0 > 0$  e  $A_1 > 0$ , então o polinômio (4.15) não tem nenhuma solução positiva. Nesta situação, a infecção é sempre debelada pelo SI.

A estabilidade local de  $Q_2^*$  é denominada pelos autovalores associados à matriz Jacobiana (linearização do sistema dinâmico)  $J$ .

$$\mathbf{J}_2 = \begin{bmatrix} (k_B - \mu_B) - \frac{2k_B B}{C} - \alpha M & 0 & -\alpha B \\ -\beta P & -\mu_P - \beta B & 0 \\ 0 & -\gamma & -(\mu_M + \bar{\mu}_B) \end{bmatrix}. \quad (4.18)$$

Os coeficientes do polinômio característico associado a matriz Jacobiana (4.18) calculada no ponto de equilíbrio não trivial e escrito na forma idêntica a equação (4.11) são dados por:

$$\begin{cases} a = (\mu_M + \bar{\mu}_B) + (\mu_P + \beta B) + \left[\frac{2k_B B}{C} + \alpha M - (k_B - \mu_B)\right] \\ b = [(\mu_M + \bar{\mu}_B) + (\mu_P + \beta B)]\left[\frac{2k_B B}{C} + \alpha M - (k_B - \mu_B)\right] + (\mu_M + \bar{\mu}_B)(\mu_P + \beta B) \\ c = (\mu_M + \bar{\mu}_B)(\mu_P + \beta B)\left[\frac{2k_B B}{C} + \alpha M - (k_B - \mu_B)\right] + \alpha\beta\gamma BP. \end{cases} \quad (4.19)$$

Mais uma vez, emprega-se o *Crítério de Routh-Hurwitz*, substituindo as coordenadas do ponto de equilíbrio não trivial na equação (4.19), os coeficientes da equação característica se tornam:

$$\begin{cases} a = (\mu_M + \bar{\mu}_B) + (\mu_P + \beta B) + \frac{k_B B}{C} \\ b = [(\mu_M + \bar{\mu}_B) + (\mu_P + \beta B)]\frac{k_B B}{C} + (\mu_M + \bar{\mu}_B)(\mu_P + \beta B) \\ c = (\mu_M + \bar{\mu}_B)(\mu_P + \beta B)\frac{k_B B}{C} + \alpha\beta\gamma P. \end{cases} \quad (4.20)$$

Trabalhando com os coeficientes acima, o ponto de equilíbrio não trivial do modelo 2 é estável se  $\alpha < \alpha_0$ . Os cálculos detalhados estão no Apêndice B. Mais uma vez,  $\alpha_0$  é o ponto de bifurcação do modelo 2.

Os gráficos das simulações abaixo comprovam a análise dos estados estacionários do modelo 2. O tempo está em dias e a concentração é da ordem de  $10^6$  unidades/ml.

A figura (4.3) mostra forte reação imunológica, matematicamente representado pela desigualdade  $\alpha > \alpha_0$ .

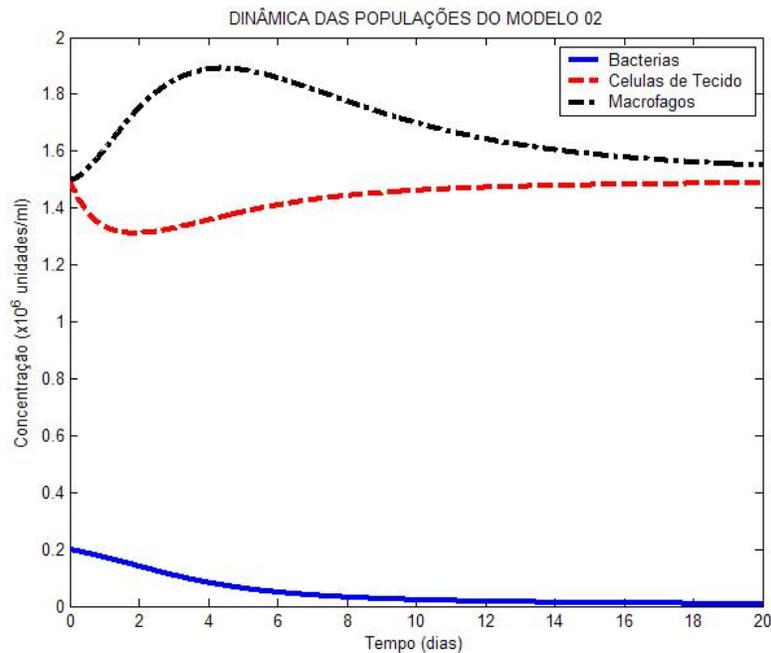


Figura 4.3: Alta intensidade inflamatória,  $\alpha > \alpha_0$ , do modelo 2.

A figura (4.4) acima mostra um sistema imune apresentando baixa reação imunológica, ou seja  $\alpha < \alpha_0$ .

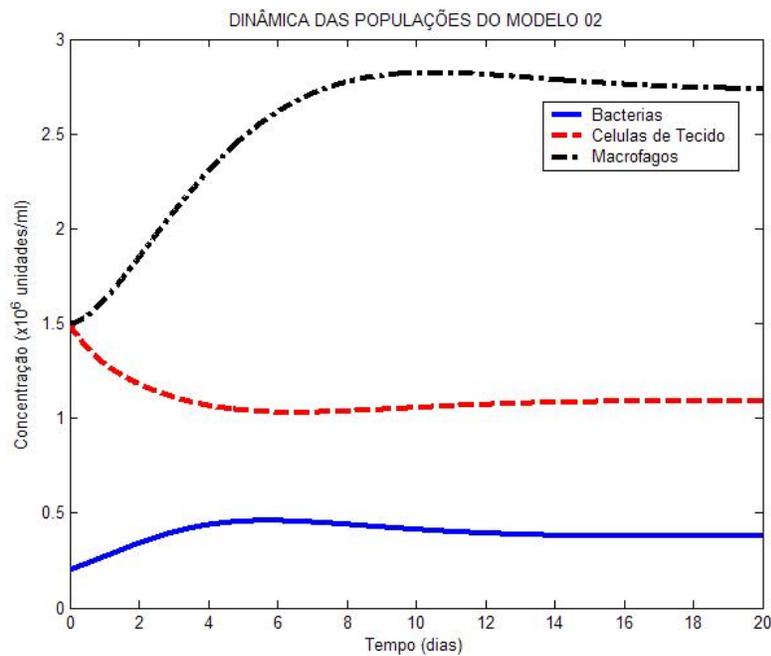


Figura 4.4: Baixa intensidade inflamatória,  $\alpha < \alpha_0$ , do modelo 2.

As figuras mostradas não diferem muito com relação aos gráficos apresentados no modelo 1. No entanto, os modelos 1 e 2 possuem algumas diferenças sutis que mostraremos mais adiante.

### 4.3 Análise de Estabilidade Global do Equilíbrio Trivial

Os resultados da linearização do sistema e simulações numéricas mostram que o ponto de equilíbrio  $Q_i^0$ ,  $i = 1, 2$ , é localmente estável, e todas as trajetórias com condições iniciais na região de interesse biológico  $\Omega = \{(B, P, M) \in R^3 \mid B \geq 0, P \leq P_0, M \geq M_0\}$  aproximam-se deste equilíbrio sob a condição de que  $\alpha > \alpha_0$ . Mostra-se que  $Q_i^0$  é global e assintoticamente estável para  $\alpha > \alpha_0$ .

A análise de estabilidade global envolve o conceito das *Funções de Lyapunov* [7] [9]. A seguir, serão enunciados alguns resultados relacionados a teoria de Lyapunov. Supondo-se por simplicidade que o ponto de equilíbrio seja zero.

Usa-se a seguinte notação para sistema autônomo:

$$\dot{x} = f(x), \quad f : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^n. \quad (4.21)$$

**Definição 4.3.1** *Seja  $V: \Omega \subset R^n \rightarrow R$  uma classe de função  $C^1$ , definida no conjunto  $\Omega$  que contém uma bola fechada  $B_R(0)$ , com centro no ponto de equilíbrio. Dizemos que  $V$  é uma Função de Lyapunov quando:*

$$\begin{cases} V(0) = 0, \\ V(x) > 0 \quad \text{se } x \neq 0, \\ \dot{V}(x) \leq 0, \quad \forall x. \end{cases} \quad (4.22)$$

onde  $\dot{V} : \Omega \rightarrow R$  é definida por

$$\dot{V}(x) = \langle (\nabla V)(x), f(x) \rangle.$$

O  $V$  é decrescente ao longo das soluções, portanto é limitada inferiormente. Além disso, dizemos que  $V$  é uma *função de Lyapunov* estrita, quando temos em (4.22) a desigualdade estrita, para  $x \neq 0$ .

**Teorema 4.3.1** *Se existe uma função de Lyapunov para sistema autônomo, então o equilíbrio,  $x(t) \equiv 0$ , é estável. Se a função de Lyapunov for estrita, então a solução nula é assintoticamente estável.*

Agora, provaremos o seguinte resultado para estabilidade global.

**Teorema 4.3.2** *Assumindo que  $\alpha > \alpha_0$ , então todas as trajetórias dos sistemas (3.11) e (3.12) que começam em  $\Omega$  aproximam ao conjunto invariante  $\Omega_0 = (0, P_0, M_0)$*

Para provar que o equilíbrio trivial é global e assintoticamente estável, utiliza-se a seguinte *função de Lyapunov*:

$$V = \frac{B}{M_0}. \quad (4.23)$$

A sua derivada orbital é:

$$\dot{V} = -\frac{1}{M_0} \left( \frac{\alpha}{\alpha_0} - \frac{M_0}{M} \right) \alpha_0 B M. \quad (4.24)$$

Para que a equação Lyapunov seja negativa, o termo entre os parênteses da equação (4.24) tem que ser positivo, i.é.,  $\alpha \frac{M}{M_0} > \alpha_0$ . Pela região de interesse biológico (3.10), temos  $M \geq M_0$  e como no equilíbrio trivial tem-se  $\alpha > \alpha_0$ , portanto  $\dot{V} < 0$ .

Pelo Teorema de Lyapunov-LaSalle, é suficiente mostrar que  $\Omega_0$  é o conjunto invariante maximal contido em  $\dot{V} = 0$ . Claramente  $\dot{V} = 0$  quando:

1.  $B = 0$ : Se não existir bactérias, pelas equações de  $P$  e  $M$ , teremos  $P = P_0$  e  $M = M_0$ . Logo o conjunto invariante é  $\Omega_0$ ;
2.  $B \neq 0$ : Suponhamos que  $\alpha = \alpha_0$  e  $M = M_0$ . Como  $M = M_0 \Rightarrow M' = 0$ , mas como  $B \neq 0$ , pelas equações do sistema,  $M' \neq 0$ . Esta contradição prova que  $\Omega_0$  é o conjunto invariante do modelo.

Portanto, mostramos que o subespaço invariante maximal contido em  $\dot{V} = 0$  é precisamente  $\Omega_0$ , o que prova que o equilíbrio trivial é global e assintoticamente estável para  $\alpha > \alpha_0$ .

# Capítulo 5

## Discussão

Vimos que nos dois modelos, os equilíbrios triviais  $Q_1^0$  e  $Q_2^0$  são globalmente estáveis ( $\alpha > \alpha_0$ ). Por outro lado, os pontos de equilíbrio não triviais  $Q_1^*$  e  $Q_2^*$  só existem se  $0 < \alpha < \alpha_0$ . Isto significa que, se a capacidade de reação do SI não for eficiente, a infecção se estabelece e, com isso, aumentam as chances dos patógenos de escapar da reação inflamatória. Assim, dando maiores possibilidades das bactérias caírem na corrente sanguínea e propagar-se pelo corpo do hospedeiro causando danos ainda maiores e graves.

### 5.1 Capacidade Reprodutiva e Eficiência do Sistema Imunológico

Para ambos os modelos, baseando nas características da bifurcação, podemos definir a capacidade da resposta imunológica através da seguinte forma. Suponha que uma única bactéria (ou concentração de inoculação bacteriana extremamente baixa) invadindo o hospedeiro, i.e.,  $\frac{B}{C} \ll 1$ . Já que a concentração bacteriana é muito baixa comparando com a capacidade de suporte do hospedeiro, então, é razoável considerar que  $\frac{B}{C} \cong 0$ , e a concentração dos macrófagos é próximo da concentração inicial. Então, o crescimento inicial bacteriana pode ser simplificado pela equação abaixo:

$$\frac{dB}{dt} \approx (k_B - \mu_B)B - \alpha BM_0, \quad (5.1)$$

onde  $M_0$  é o equilíbrio dos macrófagos antes da infecção. Com isso, temos:

$$\frac{dB}{dt} \approx \mu_B \left( \frac{k_B}{\mu_B} - 1 \right) \left( 1 - \frac{\alpha}{\alpha_0} \right) B. \quad (5.2)$$

Medicamente, o tratamento com antibióticos provoca o aumento da mortalidade natural das bactérias, o que influencia na capacidade reprodutiva das mesmas. O uso de antibióticos é um fator de controle externo que impede o crescimento das bactérias.

A expressão (5.2) mostra que a taxa de variação das bactérias é proporcional a ela durante o crescimento inicial, o que nos possibilita simplificar a equação acima como:

$$\frac{dB}{dt} \approx K \cdot B, \quad (5.3)$$

cujas soluções é  $B(t) = B_0 e^{Kt}$ , onde

$$K = \mu_B (R_0 - 1) (1 - I_0), \quad (5.4)$$

e  $B_0 = B(0)$ , a inoculação inicial. Assim

$$B(t) = B_0 e^{\mu_B (R_0 - 1) (1 - I_0) t}, \quad (5.5)$$

com

$$\begin{cases} R_0 = \frac{k_B}{\mu_B} \\ I_0 = \frac{\alpha}{\alpha_0}. \end{cases} \quad (5.6)$$

Se a constante de proporcionalidade  $K$  for positiva, então a infecção bacteriana é estabelecida, caso contrário, ela é debelada. O valor de  $K$  será negativa se  $R_0 < 1$  e  $I_0 < 1$  ou  $R_0 > 1$  e  $I_0 > 1$ . Resumindo:

**a** Quando  $k_B < \mu_B \Rightarrow R_0 < 1$ , então  $I_0 < 1$  pois  $\alpha < \alpha_0$ . Portanto, as bactérias são eliminadas;

**b** Quando  $k_B > \mu_B$  ( $R_0 > 1$ ), então:

**b.1** Se  $I_0 > 1$ , as bactérias são eliminadas;

**b.2** Se  $I_0 < 1$ , a infecção prevalece. Esta condição é equivalente a  $\alpha < \alpha_0$ .

Os parâmetros  $R_0$  e  $I_0$  possuem significados biológicos diferentes. O parâmetro  $R_0 = \frac{k_B}{\mu_B}$  representa a capacidade reprodutiva das bactérias, já mencionada no caso do antígeno isolado. O quadro em que a taxa de natalidade é superior do que a taxa de mortalidade intrínseca do patógeno representa os patógenos conseguindo se fixar dentro do corpo do hospedeiro, contrariamente ao que acontece quando a taxa de natalidade é menor que do que a taxa de mortalidade. O parâmetro  $I_0 = \frac{\alpha}{\alpha_0}$  representa a eficiência da resposta imunológica. Se a razão for maior que 1, o SI é considerado eficiente. Este quadro está muito bem caracterizado pelas figuras (4.1) (4.2) (4.3) e (4.4) no capítulo 3.

Vimos no capítulo anterior que o destino dos patógenos dentro do organismo hospedeiro depende somente da eficiência da resposta imunológica, caracterizado pelo parâmetro  $\alpha$ . E que o seu valor limiar ( $\alpha_0$ ) não depende do quanto as bactérias são patogênicas ( $\beta$ ) ou do quanto o SI consegue atrair mais macrófagos para o local da infecção ( $\gamma$ ). Todavia, o  $\alpha_0$  depende da concentração inicial dos macrófagos no local da infecção ( $M_0$ ). Esta característica pode ser estudada fazendo uma pequena modificação no modelo (3.9). Suponha-se que a taxa de produção dos macrófagos  $k_B$  é nula, portanto o aumento da populações dos macrófagos depende apenas do termo de atração. Isto é:

$$\begin{cases} \frac{dB(t)}{dt} = k_B[1 - \frac{B(t)}{C}]B(t) - \mu_B B(t) - \alpha B(t)M(t) \\ \frac{dP(t)}{dt} = k_P - \mu_P P(t) - \beta B(t)P(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} = -(\mu_M + \bar{\mu}_B)M(t) + \gamma f. \end{cases} \quad (5.7)$$

Para o caso da atração  $f = \gamma\beta BP$ , tem-se:

$$\begin{cases} \frac{dB(t)}{dt} = k_B[1 - \frac{B(t)}{C}]B(t) - \mu_B B(t) - \alpha B(t)M(t) \\ \frac{dP(t)}{dt} = k_P - \mu_P P(t) - \beta B(t)P(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} = -(\mu_M + \bar{\mu}_B)M(t) + \gamma[\beta B(t)P(t)]. \end{cases} \quad (5.8)$$

Chamaremos o modelo acima como “modelo modificado 1”. O seu ponto de equilíbrio não trivial é dado por:

$$Q_{mod.1}^* = \begin{cases} P = \frac{k_P}{\mu_P + \beta B} \\ M = \frac{\beta \gamma k_P B}{(\mu_M + \bar{\mu}_B)(\mu_P + \beta B)}, \end{cases} \quad (5.9)$$

e  $B$  é dado pela solução positiva do seguinte polinômio do segundo grau:

$$H_2 B^2 + H_1 B + H_0 = 0, \quad (5.10)$$

cujos coeficientes são:

$$\begin{cases} H_2 = \beta k_B (\mu_M + \bar{\mu}_B) \\ H_1 = C \beta \gamma k_P (\alpha - \alpha_1^*) \\ H_0 = -C \mu_P (k_B - \mu_B) (\mu_M + \bar{\mu}_B), \end{cases} \quad (5.11)$$

em que  $\alpha_1^* = \lim_{k_M \rightarrow 0} \alpha_1$ , ou seja:

$$\alpha_1^* = -\frac{k_B \mu_P (\mu_M + \bar{\mu}_B)}{\beta \gamma k_P C} + \frac{(k_B - \mu_B) (\mu_M + \bar{\mu}_B)}{\gamma k_P}. \quad (5.12)$$

Através da equação (5.11), pode-se perceber de que sempre existe solução positiva já que  $H_2 > 0$  e  $H_0 < 0$ , para  $k_B > \mu_B$ .

Para o caso da atração seja  $f = \gamma[P_0 - P(t)]$ , tem-se:

$$\begin{cases} \frac{dB(t)}{dt} = k_B[1 - \frac{B(t)}{C}]B(t) - \mu_B B(t) - \alpha B(t)M(t) \\ \frac{dP(t)}{dt} = k_P - \mu_P P(t) - \beta B(t)P(t) \\ \frac{dM(t)}{dt} = -(\mu_M + \bar{\mu}_B)M(t) + \gamma[P_0 - P(t)]. \end{cases} \quad (5.13)$$

Analogamente, denominamos o modelo acima como “modelo modificado 2”. O seu ponto de equilíbrio não trivial é dado por:

$$Q_{mod.2}^* = \begin{cases} P = \frac{k_P}{\mu_P + \beta B} \\ M = \frac{\gamma k_P (\mu_P + \beta B) - \gamma k_P \mu_P}{\mu_P (\mu_P + \beta B) (\mu_M + \bar{\mu}_B)}, \end{cases} \quad (5.14)$$

aqui novamente  $B$  é dado pela solução positiva do seguinte polinômio de segundo grau:

$$I_2 B^2 + I_1 B + I_0 = 0, \quad (5.15)$$

cujos coeficientes são:

$$\begin{cases} I_2 = \beta k_B \mu_P (\mu_M + \bar{\mu}_B) \\ I_1 = C \beta \left( \frac{k_M \mu_P + \gamma k_P}{\mu_P} \right) (\alpha - \bar{\alpha}_1^*) \\ I_0 = -C \mu_P (k_B - \mu_B) (\mu_M + \bar{\mu}_B), \end{cases} \quad (5.16)$$

onde  $\bar{\alpha}_1^* = \lim_{k_M \rightarrow 0} \bar{\alpha}_1$ :

$$\bar{\alpha}_1^* = -\frac{k_B \mu_P^2 (\mu_M + \bar{\mu}_B)}{\beta \gamma k_P C} + \frac{(k_B - \mu_B) (\mu_M + \bar{\mu}_B)}{\gamma P_0}. \quad (5.17)$$

Relacionando as equações (5.12) e (5.17), nota-se de que  $\bar{\alpha}_1^* = \mu_P \alpha_1^*$ . O ponto de equilíbrio não trivial é local e assintoticamente estável, pois satisfazem o *Critério de Routh-Hurwitz*, já que os seus coeficientes do polinômio característico são idênticos aos dos modelos (3.11) e (3.12).

Note que nos dois modelos modificados (5.8) e (5.13), os estados estacionários triviais são:

$$Q_{mod.1}^0 = Q_{mod.2}^0 = \begin{cases} B = 0 \\ P = P_0 = \frac{k_P}{\mu_P} \\ M = 0. \end{cases} \quad (5.18)$$

Os seus autovalores associados à matriz Jacobiana são

$$\begin{cases} \lambda_1 = (k_B - \mu_B) \\ \lambda_2 = -\mu_P \\ \lambda_3 = -(\mu_M + \bar{\mu}_B), \end{cases} \quad (5.19)$$

considerando que a capacidade reprodutiva ( $R_0$ ) do patógeno seja alta, temos  $\lambda_1 > 0$ . Portanto, o equilíbrio trivial é instável, para  $k_B > \mu_B$ .

Com o parâmetro  $k_M \rightarrow 0$ , o valor limiar  $\alpha_0$  tende-se ao infinito, isso faz com que os modelos modificados tenham um equilíbrio trivial instável e um equilíbrio não trivial estável para  $k_B > \mu_B$ . Com isso, a intensidade da reação imunológica  $\alpha$  não influencia mais no estabelecimento das bactérias. Portanto, independentemente do valor de  $\beta$  e  $\gamma$ , sempre haverá a população das bactérias. Conclui-se de que o ponto

de bifurcação original ( $\alpha_0$ ) independe dos parâmetros  $\beta$  e  $\gamma$ , e a concentração inicial dos macrófagos é que determina se a intensidade da resposta imunológica debelará ou não a infecção. Seguem algumas simulações numéricas mostrando a dinâmica das populações com  $k_M = 0$ .

A figura (5.1) mostra a dinâmica populacional do modelo (5.8), em que (5.1a) simula a variação populacional das bactérias, enquanto (5.1b) e (5.1c) mostram a das células teciduais e dos macrófagos, respectivamente. As condições iniciais são  $(B_0, P_0, M_0) = (2; 1,5; 0)$  os valores dos parêmtros utilizados são  $(\alpha, \beta, \gamma) = (5, 1, 5)$ .

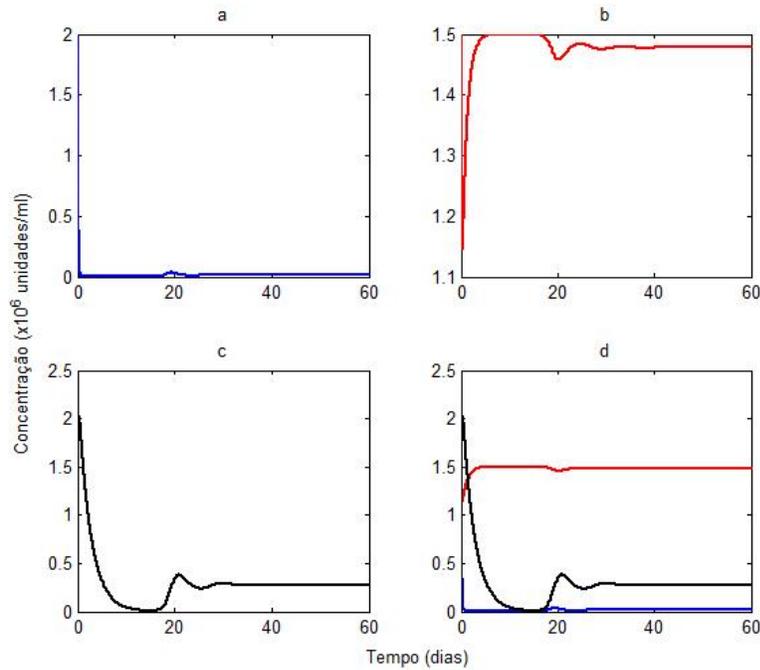


Figura 5.1: Dinâmica populacional do modelo (5.8).

A figura (5.2) mostra a dinâmica populacional do modelo (5.13), utilizando as mesmas condições e valores dos parâmetros da figura (5.1). Em que (5.1a), (5.1b) e (5.1c) simulam respectivamente a variação temporal da população das bactérias, células teciduais e dos macrófagos.

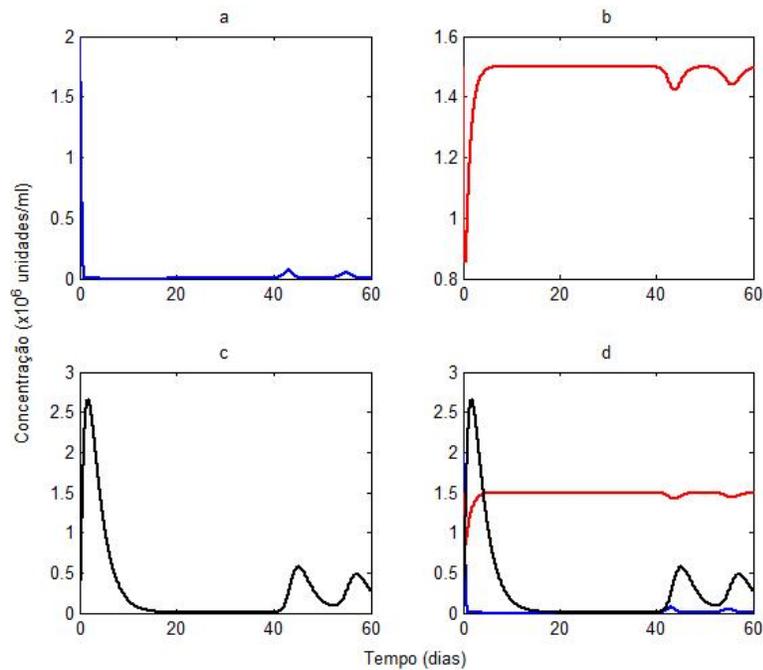


Figura 5.2: Dinâmica populacional do modelo (5.13).

É perceptível de que nas figuras (5.1) e (5.2), as populações não permanecem no estado estacionário trivial.

É interessante observar que, se a capacidade reprodutiva do patógeno for baixa, i.é.,  $R_0 < 1$ , o ponto de equilíbrio trivial será estável, e não existirá o equilíbrio não trivial. Pois os coeficientes (5.11) e (5.16) serão todos positivos.

A figura (5.3) mostra o comportamento da dinâmica do modelo (5.8) quando o patógeno apresenta baixa capacidade reprodutiva.

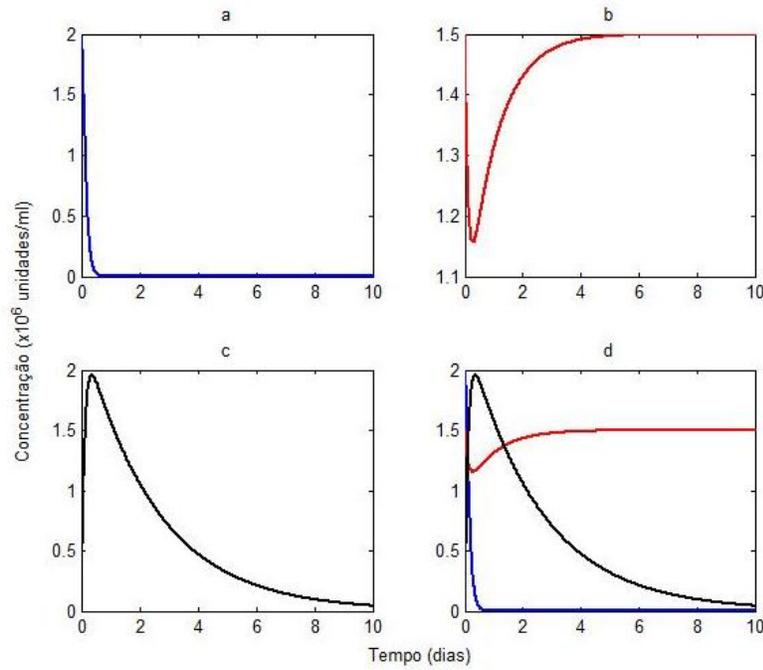


Figura 5.3: Dinâmica populacional do modelo (5.8) com baixa reprodutividade do patógeno.

A figura (5.4) mostra a dinâmica do modelo (5.8) com patógeno apresentando baixa capacidade reprodutiva.

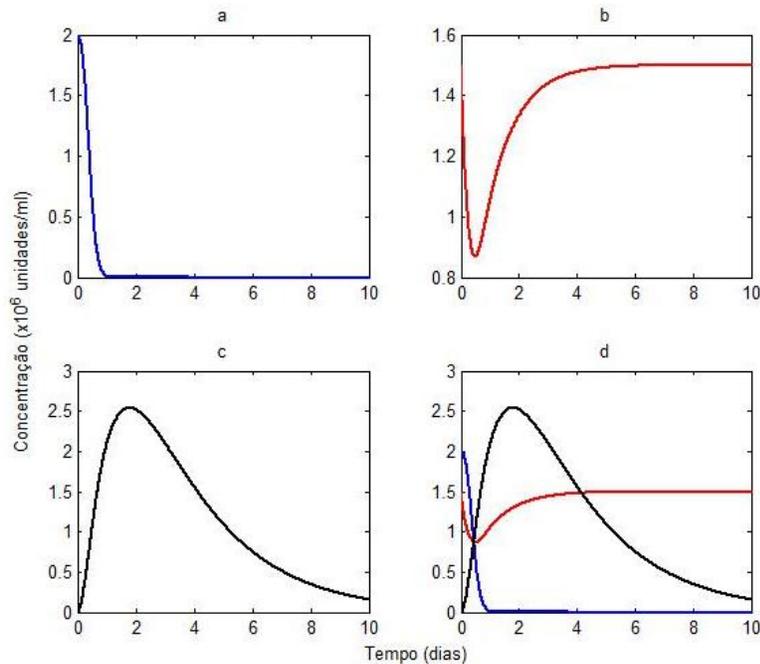


Figura 5.4: Dinâmica populacional do modelo (5.13) com baixa reprodutividade do patógeno.

Os gráficos das figuras (5.3) e (5.4) mostram que as concentrações das três populações tendem ao equilíbrio trivial. Isso acontece independentemente das condições iniciais e dos parâmetros envolvidos. Pode-se dizer o seguinte em relação aos modelos modificados: a infecção estabelece desde que o patógeno apresenta uma capacidade reprodutiva alta o suficiente para vencer a própria mortalidade natural, não importa o que o sistema imune faça.

O objetivo do modelo com  $k_M = 0$  é mostrar a importância de macrófagos (sistema imunológico inato) circulando nos locais próximos à barreira física: a rápida ação deles pode circunscrever e debelar uma infecção.

Agora, voltando para os modelos originais (3.11) e (3.12), supondo que um indivíduo tenha alguma imunodeficiência, ou seja, não conseguisse oferecer uma resposta eficiente à infecção, ou que a taxa de resposta seja baixa, o papel da patogenicidade da bactéria torna-se mais importante na contenção da mesma. Em outras palavras, a intensidade do processo inflamatório costuma ser proporcional ao grau de lesão tecidual. A seguir, foi elaborada uma seqüência de figuras mostrando o comportamento da dinâmica dos modelos 1 e 2 quando há mudança de patogenicidade bacteriana, com condição inicial  $(B(0), P(0), M(0)) = (0, 2; 1, 5; 1, 5)$ . Os gráficos com índice  $a$  simulam a variação temporal da população das bactérias, os com  $b$ , a das células de tecido, os com  $c$  mostram a dos macrófagos e, por último, os com  $d$  simulam a dinâmica do sistema envolvendo as três populações.

As figuras (5.5), (5.6), (5.7), (5.8), (5.9) e (5.10) foram geradas variando o valor de  $\beta$  no modelo 1, em que  $\alpha = 0,2$ ,  $\alpha_0 = 0,4776$  e  $\gamma = 1,2$ . O tempo está em dias e a concentração é da ordem de  $10^6$  unidades/ml.

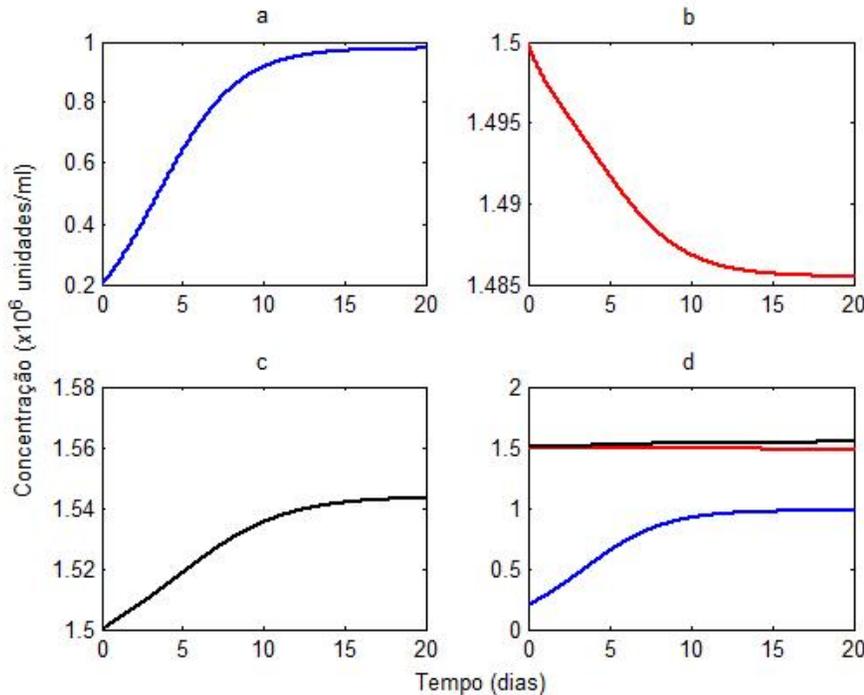


Figura 5.5: Dinâmica das populações ( $\beta = 0,01$ ) do modelo 1.

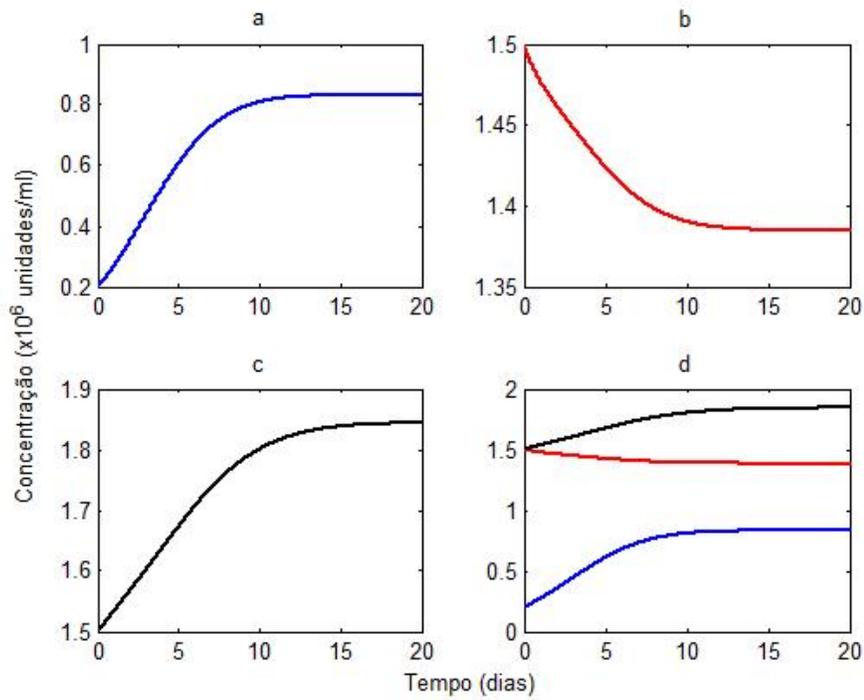


Figura 5.6: Dinâmica das populações ( $\beta = 0, 1$ ) do modelo 1.

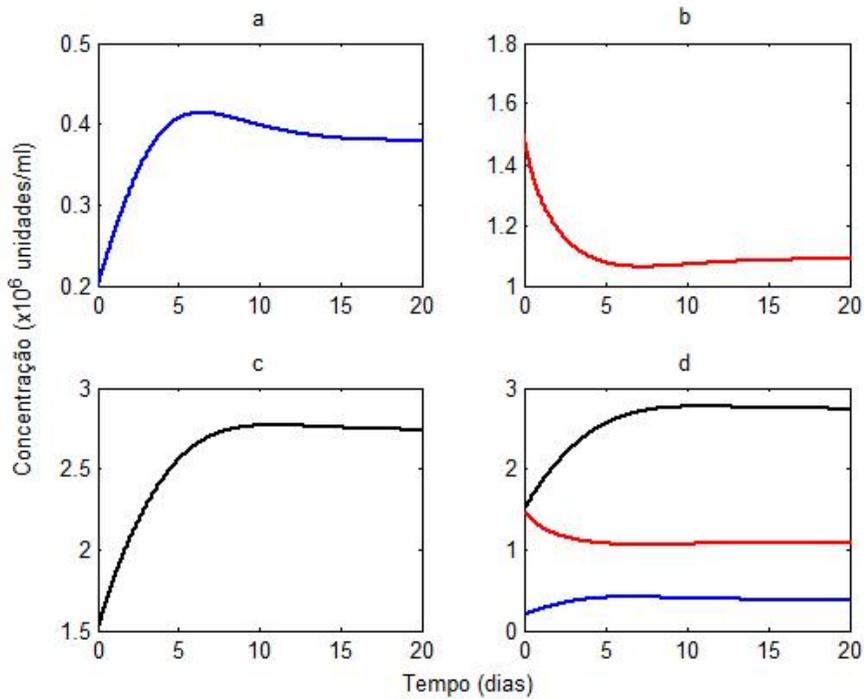


Figura 5.7: Dinâmica das populações ( $\beta = 1$ ) do modelo 1.

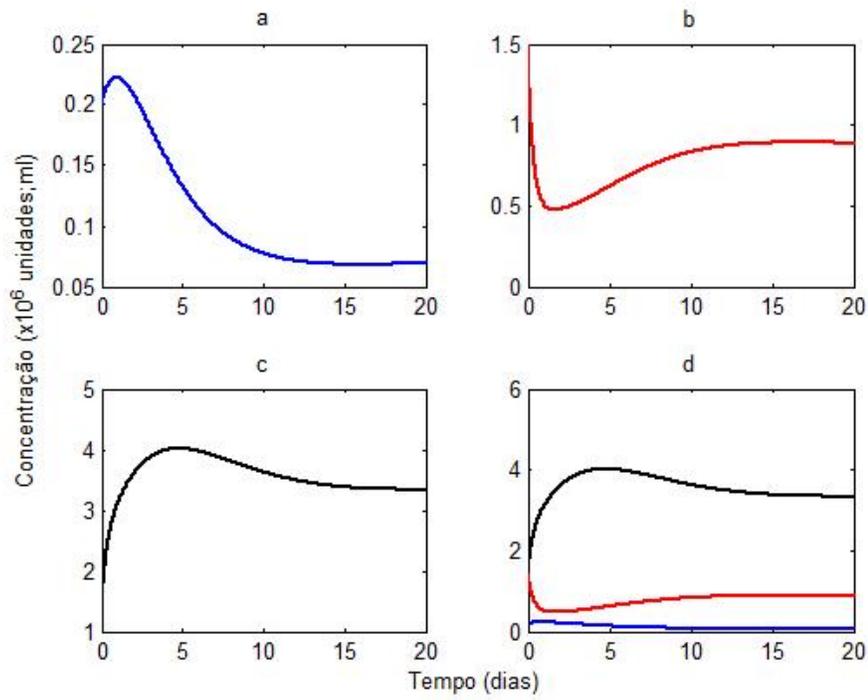


Figura 5.8: Dinâmica das populações ( $\beta = 10$ ) do modelo 1.

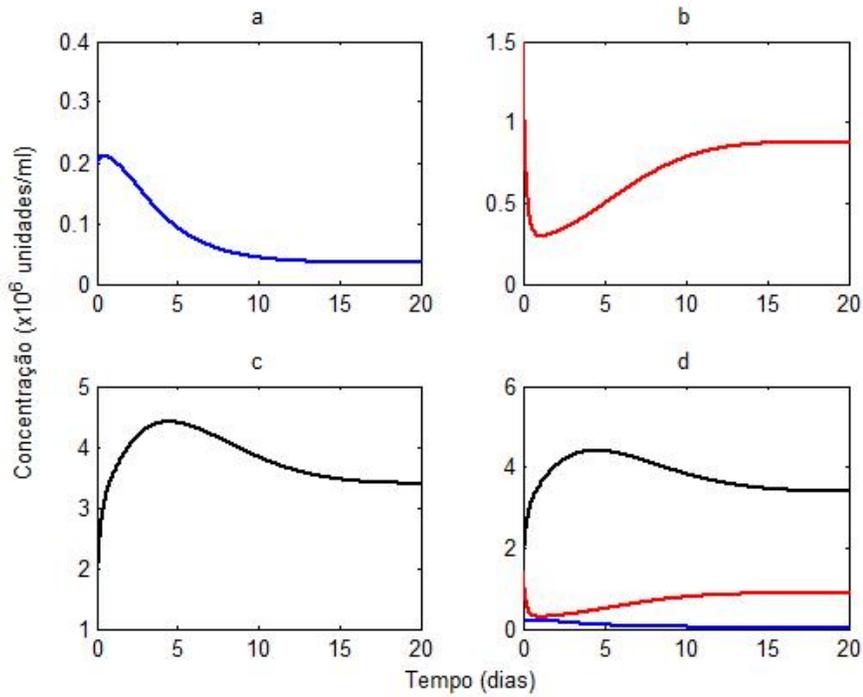


Figura 5.9: Dinâmica das populações ( $\beta = 20$ ) do modelo 1.

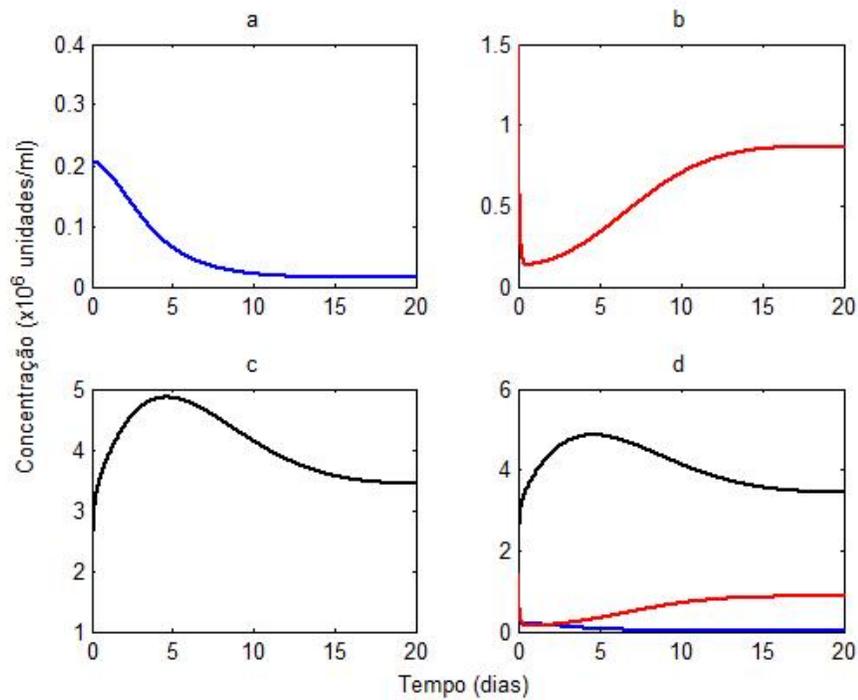


Figura 5.10: Dinâmica das populações ( $\beta = 50$ ) do modelo 1.

A seqüência de figuras (5.5) a (5.10) mostra nitidamente a concentração das bactérias diminuir com o aumento da sua patogenicidade. Quando maior for a patogenicidade, mais rápida é a reação inflamatória, representada pelos altos níveis de atração dos macrófagos. Neste quadro, a população de células teciduais se recupera mais rapidamente dos ataques bacterianos.

As figuras (5.11), (5.12), (5.13), (5.14), (5.15) e (5.16) foram geradas variando o valor de  $\beta$  no modelo 2, em que  $\alpha = 0,2$ ,  $\alpha_0 = 0,4776$  e  $\gamma = 1,2$ . O tempo está em dias e a concentração é da ordem de  $10^6$  unidades/ml.

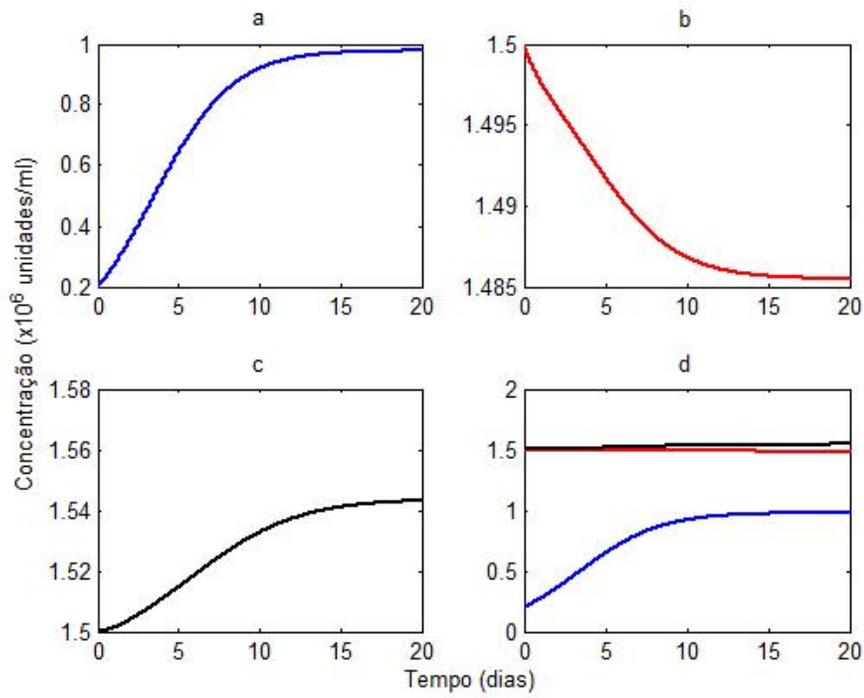


Figura 5.11: Dinâmica das populações ( $\beta = 0,01$ ) do modelo 2.

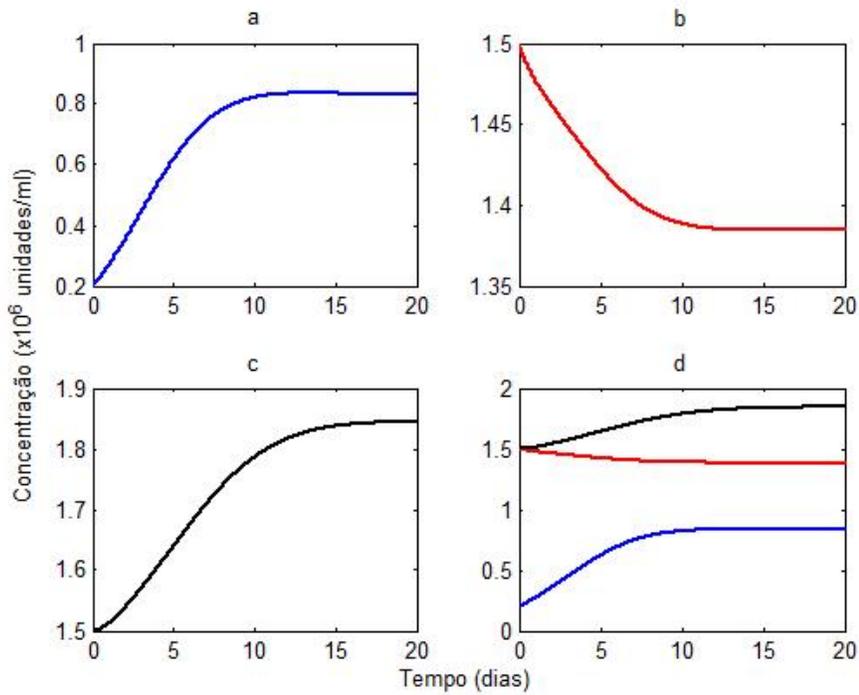


Figura 5.12: Dinâmica das populações ( $\beta = 0,1$ ) do modelo 2.

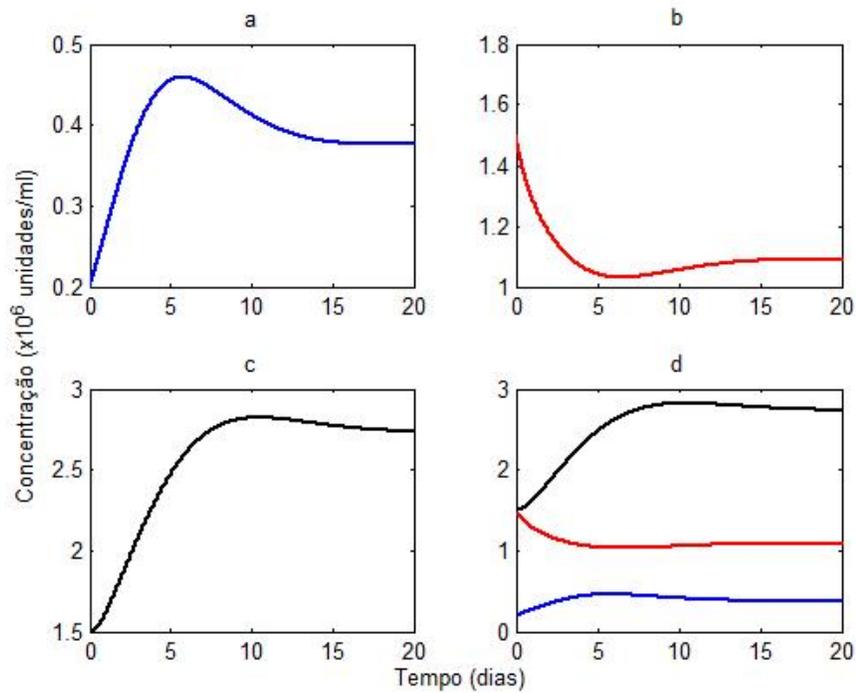


Figura 5.13: Dinâmica das populações ( $\beta = 1$ ) do modelo 2.

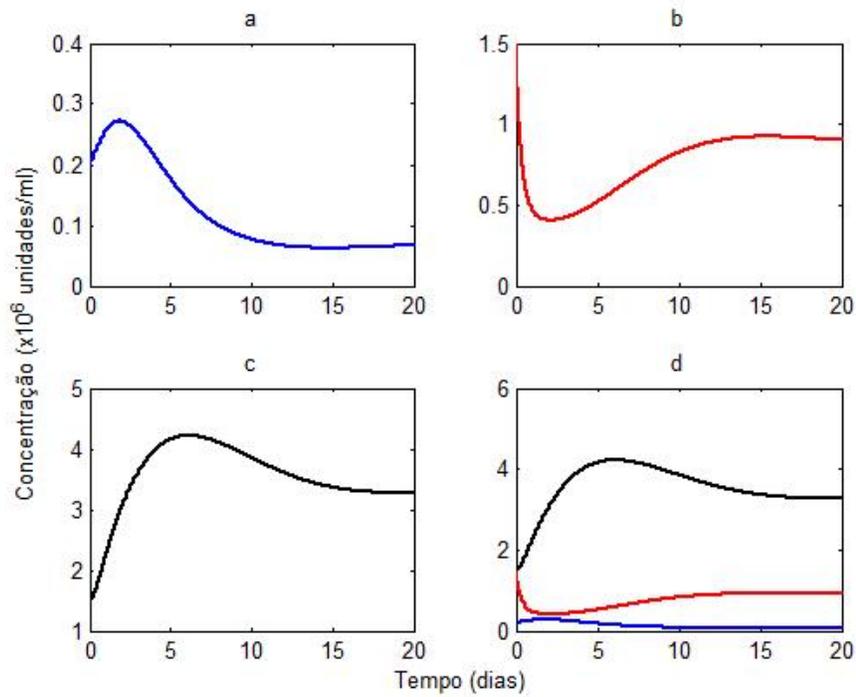


Figura 5.14: Dinâmica das populações ( $\beta = 10$ ) do modelo 2.

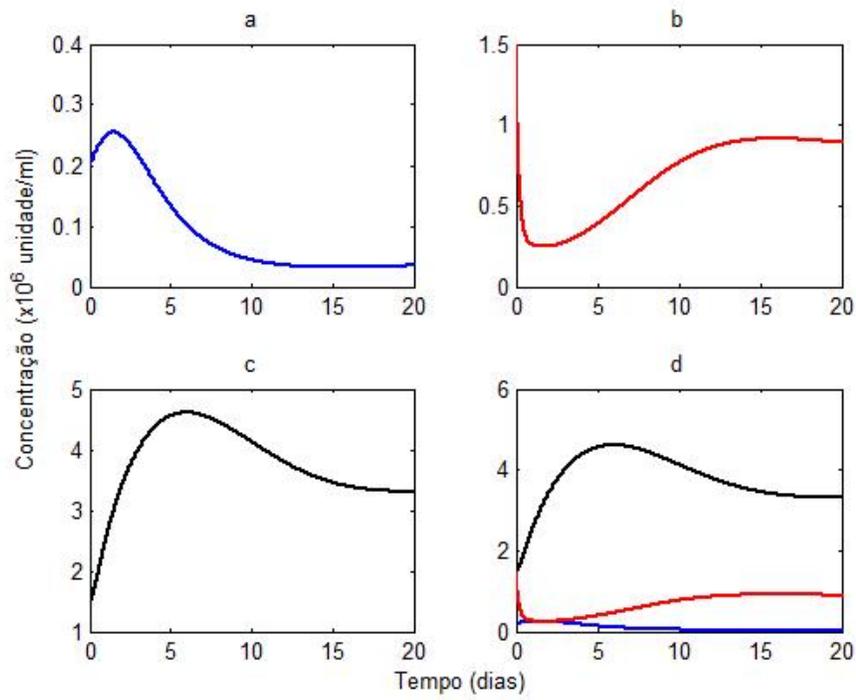


Figura 5.15: Dinâmica das populações ( $\beta = 20$ ) do modelo 2.

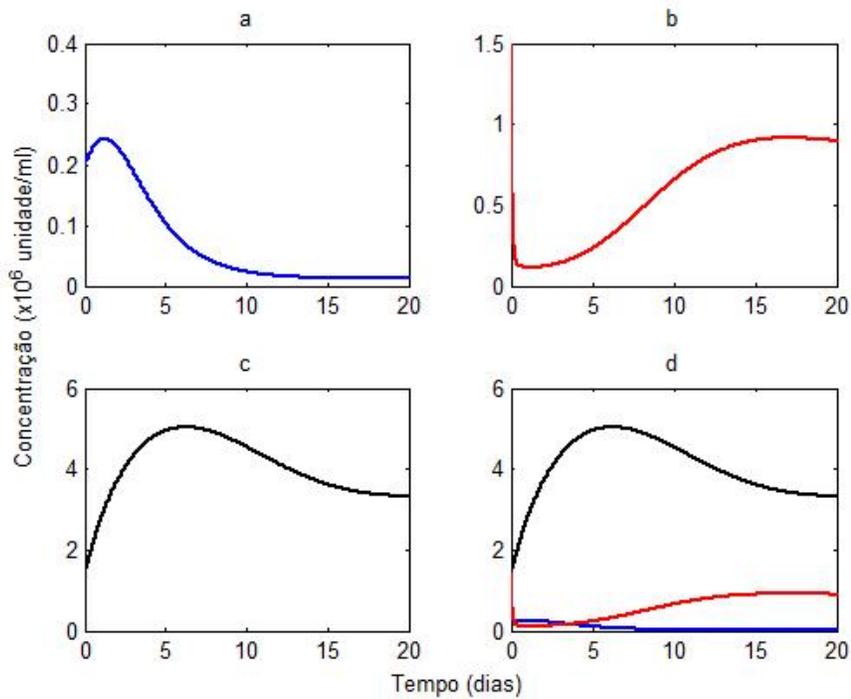


Figura 5.16: Dinâmica das populações ( $\beta = 50$ ) do modelo 2.

As figuras (5.11), (5.12), (5.13), (5.14), (5.15) e (5.16) mostram praticamente o mesmo fenômeno mostrado nas figuras (5.5) a (5.10). A patogenicidade bacteriana é um fator que estimula a reação inflamatória, limitando o crescimento dos patógenos.

A diferença da patogenicidade provocando diferentes níveis de populações de bactérias nos dois modelos pode ser melhor vista nas figuras abaixo.

A figura (5.17) mostra a relação tempo *vs.* população das bactérias do modelo 1 em diferentes níveis de patogenicidade.

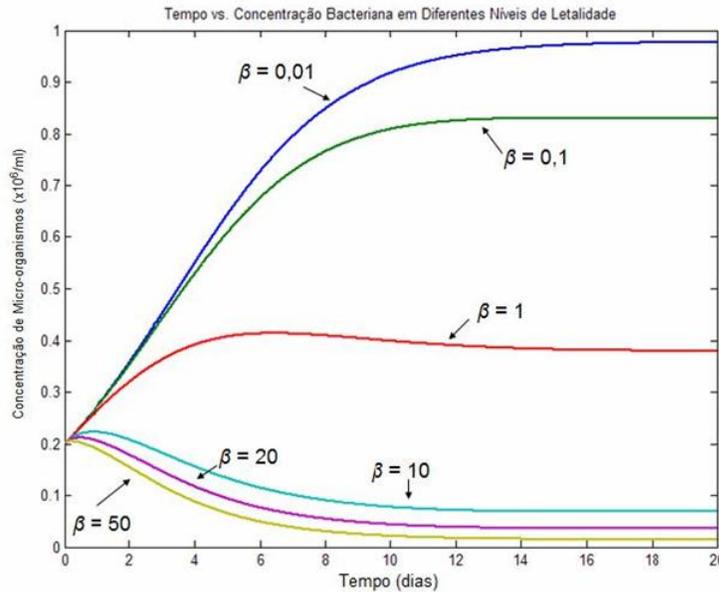


Figura 5.17: Populações em diferentes níveis de patogenicidade no modelo 1.

A figura (5.18) mostra a relação tempo *vs.* população das bactérias do modelo 2 em diferentes níveis de patogenicidade.

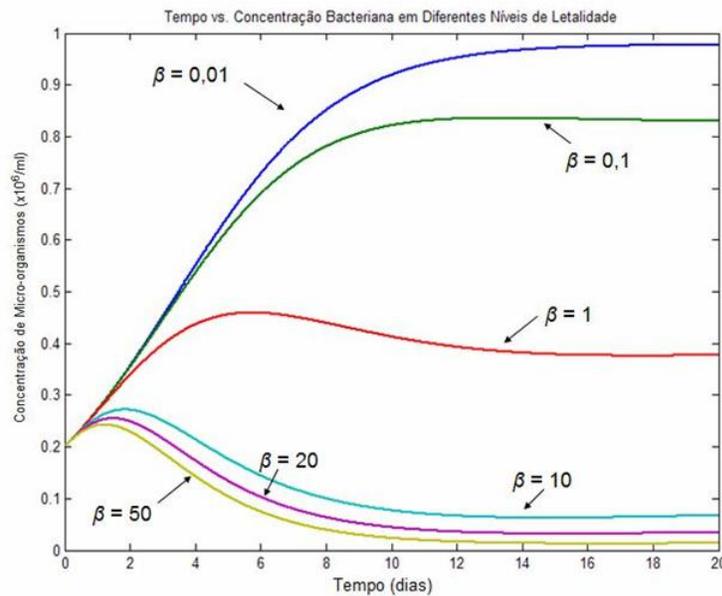


Figura 5.18: Populações em diferentes níveis de patogenicidade no modelo 2.

Observando os gráficos (5.5) - (5.16) mostrados anteriormente, pode-se verificar que quanto maior for a patogenicidade das bactérias, mais violentas são as reações inflamatórias. Para as bactérias em estudo neste projeto, a explicação para este fenômeno reside na capacidade das bactérias em provocar reações imunológicas.

É claro observar que o aumento da patogenicidade motiva a diminuição da concentração das bactérias. Porém, até agora não foi possível detectar a diferença apresentada pelos modelos 1 e 2. As figuras [5.5] - [5.16] não mostraram aparentemente nenhuma diferença entre os modelos. Todavia, apesar da sutil diferença na forma de atração nos modelos 1 e 2, será possível observar suas diferenças nas figuras abaixo.

Os seguintes gráficos apresentam comparações das populações das bactérias, células teciduais e macrófagos com os três níveis de patogenicidade bacteriana, respectivamente. As linhas sólidas são resultados mostrados pelo modelo 1 e as linhas pontilhadas são do modelo 2. O eixo do tempo está em dias e a concentração é da ordem de  $10^6$  micro-organismos/ml.

A figura (5.19) apresenta as diferenças das concentrações das bactérias em função do tempo em três níveis de patogenicidade simuladas pelos modelos 1 e 2.

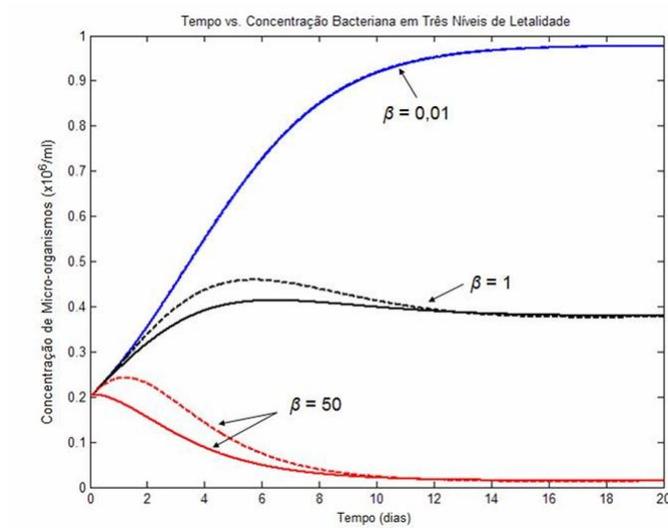


Figura 5.19: Diferenças de população das bactérias nos três níveis de patogenicidade para modelos 1 e 2.

A figura (5.20) apresenta as concentrações das células teciduais em função do tempo em três níveis de patogenicidade para modelos 1 e 2.

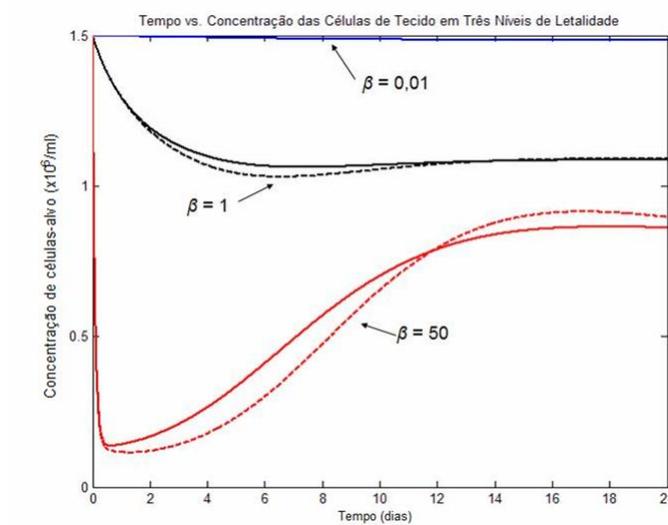


Figura 5.20: Diferenças de população das células de tecido nos três níveis de patogenicidade para modelos 1 e 2.

A figura (5.21) mostra as concentrações dos macrófagos em função do tempo em três níveis de patogenicidade para modelos 1 e 2.

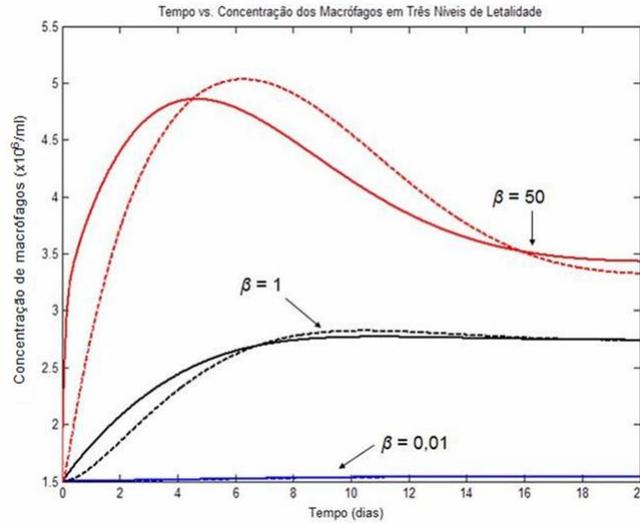


Figura 5.21: Diferenças de população dos macrófagos nos três níveis de patogenicidade para modelos 1 e 2.

A fim de evidenciar as sutis diferenças entre os modelos 1 e 2, foram calculadas as áreas sob curva dos gráficos (5.19), (5.20) e (5.21). Com isso, pode-se mostrar as diferentes concentrações das três populações em estudo durante as simulações. Os resultados estão apresentados nas tabelas (5.1), (5.3) e (5.2). Estes números mostram as concentrações das populações das bactérias, células teciduais e dos macrófagos, respectivamente. Todos estão na ordem de  $10^6$  unidades/ml e  $\Delta$  representa a diferença absoluta das concentrações comparadas.

BACTÉRIAS	MODELO 1	MODELO 2	$\Delta$
$\beta = 0,01$	25,5169	25,5382	0,0213
$\beta = 1,0$	11,3346	11,6233	0,2886
$\beta = 50$	1,1852	1,5208	0,3356

Tabela 5.1: Os valores das concentrações das bactérias em três níveis de patogenicidade para modelos 1 e 2.

células teciduais	MODELO 1	MODELO 2	$\Delta$
$\beta = 0,01$	44,6531	44,6348	$3,1388 \times 10^{-4}$
$\beta = 1,0$	33,0073	32,7877	0,2196
$\beta = 50$	3,7667	3,0202	0,4064

Tabela 5.2: Os valores das concentrações de células teciduais em três níveis de patogenicidade para modelos 1 e 2.

MACRÓFAGOS	MODELO 1	MODELO 2	$\Delta$
$\beta = 0,01$	15,1844	15,1520	0,0426
$\beta = 1,0$	24,1727	23,4011	0,5804
$\beta = 50$	44,4786	43,3060	0,7687

Tabela 5.3: Os valores das concentrações de macrófagos em três níveis de patogenicidade para modelos 1 e 2.

Não existem diferenças particularmente importantes entre os modelos 1 e 2, exceto pelo fato de que para maiores valores de  $\beta$ , o modelo 1 reage levemente mais rápido. Isto se dá pois a forma de atração dos macrófagos na dinâmica do sistema (termo  $\gamma\beta BP$ ) é um pouco mais sensível do que a forma de atração do segundo modelo (termo  $\gamma(P_0 - P)$ ), já que ele está diretamente relacionado com a morte das células teciduais e o segundo modelo não.

Pelas tabelas (5.1), (5.2) e (5.3), pode-se observar que o modelo 2 permite maiores valores de bactérias, menores níveis de células teciduais e de macrófagos nos três níveis apresentados de patogenicidade comparando com o modelo 1.

## 5.2 Casos Diagnosticados e Mortalidades

As infecções estafilocócicas e estreptocócicas provocam doenças infecciosas com características muito parecidas, e não é incomum que as duas bactérias atuem na mesma infecção juntamente com outros patógenos como *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Para obter um diagnóstico etiológico exato seria preciso ter acesso a laboratórios de diagnóstico clínico, dotados de equipamento necessário para isolar e identificar bactérias e agentes não bacterianos, por meio de procedimentos padronizados. Como estas condições nem sempre estão presentes, especialmente nos países menos desenvolvidos como Brasil, é difícil extrair dados característicos de cada bactéria durante a infecção. Na prática, as infecções ocorrem principalmente em crianças recém-nascidas, pessoas internadas em hospitais e pacientes nas UTIs.

As infecções provocadas pelos estreptococos e estafilococos se manifestam basicamente em três formas mais letais:

1. Infecções respiratórias agudas, como pneumonias, provocadas pelas duas bactérias causam altos índices de mortalidade, estima-se que nada menos que 30% das crianças no mundo todo morrem em consequência dessas infecções.
2. As infecções causadas pelos estreptococos e estafilococos constituem-se numa das principais causas de mortalidade dos pacientes críticos, internados nas Unidades de Terapia Intensiva.
3. Infecções provocadas pelo *S. aureus* resistentes a metilicina. Estas apresentam índices de mortalidade maior do que as infecções provocadas pelos *S. aureus* comuns devido a resistência aos antibióticos apresentada pelo parasita.

Com a finalidade de avaliar a validade do modelo desenvolvido neste projeto, foram coletados dados referentes às bactérias estreptococos e estafilococos para confrontar com o resultado do modelo. O CDC (*Center of Deaseas Control*) dos EUA possui um banco de dados abundantes em relação as estatísticas e estimativas das doenças provocadas pelos estreptococos e estafilococos. Os dados principais coletados dos estreptococos classificados por grupos estão apresentados nas tabelas (5.4), (5.5) e (5.6). Elas apresentam os casos diagnosticados e mortes causadas pelos estreptococos do grupo A (GAS), do grupo B (GBS) e do *Streptococcus pneumoniae*, respectivamente. Todos os números são projeções para população nacional dos EUA, sendo a última atualizada pelo Census do ano correspondente.

**Estreptococos do Grupo A (GAS)**

Ano	2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	Média
Casos	10700	9900	11275	9100	10650	8800	9400	9975
Morte	1500	1275	1800	1350	1450	1000	1200	1368

Tabela 5.4: Casos e mortalidade reportados causados pelos estreptococos do grupo A nos EUA entre 1999 - 2005. Os dados foram retirados nos relatórios do *Active Bacterial Core Surveillance Program Reports*.

**Estreptococos do Grupo B (GBS)**

Ano	2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	Média
Casos	21500	20275	20375	20300	19575	18700	16800	19646
Morte	1750	1775	2175	2050	2000	1900	1800	1921

Tabela 5.5: Casos e mortalidade reportados causados pelos estreptococos do grupo B nos EUA entre 1999 - 2005. Os dados foram retirados nos relatórios do *Active Bacterial Core Surveillance Program Reports*.

*Streptococcus pneumoniae*

Ano	2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	Média
Casos	41550	37775	42100	40900	48650	58400	64400	47682
Morte	4850	4900	5900	5700	6900	6600	7300	6021

Tabela 5.6: Casos e mortalidade reportados causados pelos *S. pneumoniae* entre 1999 - 2005. Os dados foram retirados nos relatórios do *Active Bacterial Core Surveillance Program Reports*.

Diversos estudos foram realizados pelo CDC a fim de estimar os casos da infecção estafilocócia incluindo MRSA estimados no período entre 1999 a 2005. Os principais resultados destes estudos podem ser visualizados na tabela abaixo.

<i>Staphylococcus aureus</i> and methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)-related hospital discharge diagnoses, by infection site and year, United States							
Discharge diagnosis	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
All discharges	32,131,876	31,705,672	32,652,588	33,726,612	34,738,412	34,864,168	34,667,316
<i>S. aureus</i> septicemias	75,125	73,206	77,998	82,813	92,247	92,785	103,300
% MRSA	41	45	48	49	52	54	54
MRSA septicemias	31,044	33,251	37,381	40,197	47,745	50,238	56,248
<i>S. aureus</i> pneumonias	58,833	53,692	63,759	64,294	58,511	71,275	63,185
% MRSA	52	54	56	58	58	59	58
MRSA pneumonias	30,632	29,210	35,893	37,120	33,965	41,988	36,540
Other <i>S. aureus</i> infections	160,612	161,614	189,715	211,310	245,971	272,873	311,442
% MRSA	41	44	48	50	54	58	60
Other MRSA infections	65,361	71,048	90,163	106,174	132,154	158,211	185,415
Total <i>S. aureus</i> infections	294,570	288,512	331,472	358,417	396,729	436,933	477,927
Overall % MRSA	43	46	49	51	54	57	58
Total MRSA infections	127,036	133,510	163,437	183,491	213,864	250,438	278,203

Figura 5.22: Casos de infecção por *Staphylococcus aureus* entre 1999 - 2005. Os dados foram retirados do estudo do Eli Klein [17].

Pelos dados, há um aumento contínuo e estável de casos provocados pelos *S. aureus* e o aumento da porcentagem dessas infecções de estarem envolvidas em MRSA. Em um período muito breve, os MRSA se tornaram epidêmicos como causas de várias infecções, e atualmente a causa mais comum das infecções comunidade-adquirida. A indicação de que o MRSA está espalhando rapidamente nos hospitais tem implicações para o hospital e controle de doenças nas comunidades.

As infecções por MRSA têm papel importante nas instituições de saúde reforçando a necessidade de combinar estratégias de prevenção, controle e manejo racional de antimicrobianos para um combate efetivo aos micro-organismos multi-resistentes. E elas devem tornar-se prioridade nacional para o controle de doenças e de vigilância sanitária.

De acordo com a pesquisa recente sobre infecções bacterianas entre populações americanas, a média dos casos diagnosticados do *S. aureus* entre 1999 a 2005 é de 369220 casos/ano, sendo que 192853 casos envolvem MRSA. A média de mortalidade neste período é de 10800 mortes/ano (no intervalo: 7440 - 13676, com 95% de confiança), e a morte relacionada com MRSA é de 5500 mortes/ano (no intervalo: 3809 - 7372, com 95% de confiança) [17] [18].

As figuras (5.23) e (5.24) mostram as evoluções das infecções e mortes pelos estreptococos e estafilococos nos anos entre 1999 a 2005.

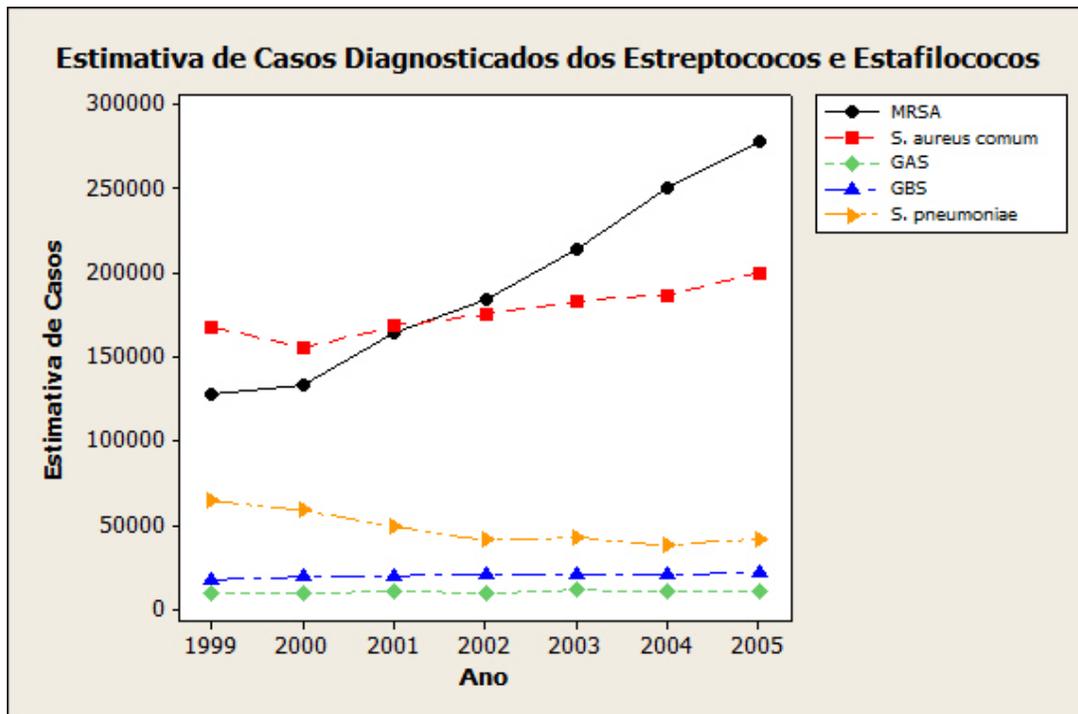


Figura 5.23: Os casos diagnosticados pelos estreptococos do grupo A, B e *Streptococcus pneumoniae*, e *Staphylococcus aureus* comum e MRSA entre 1999 e 2005.

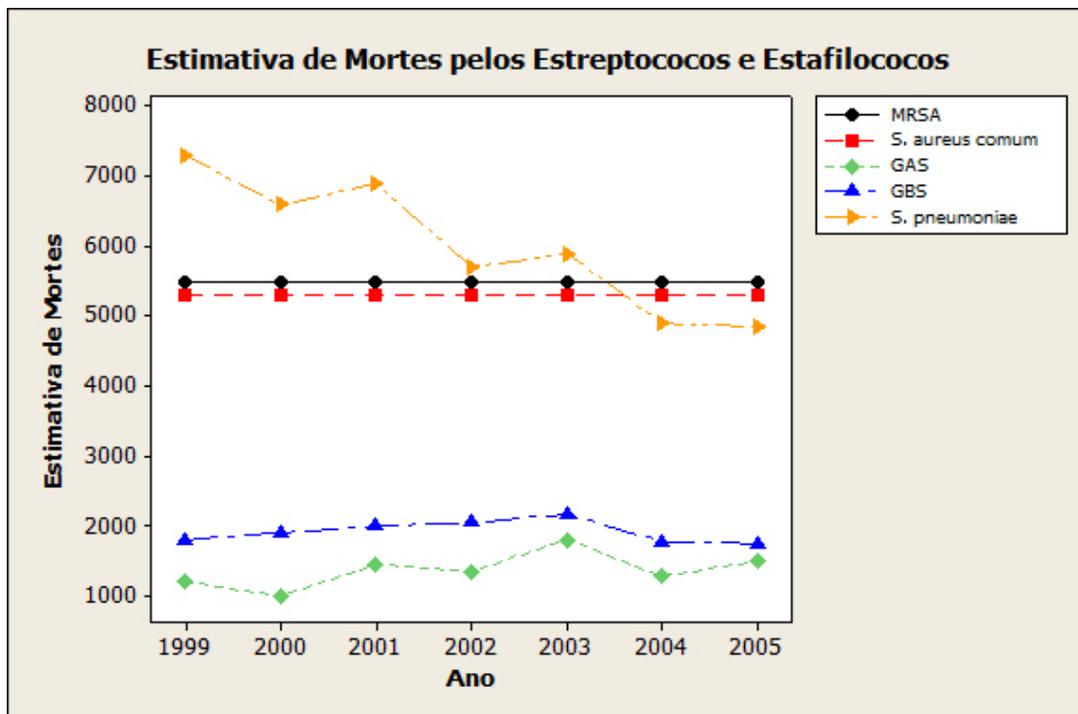


Figura 5.24: As mortes provocadas pelos estreptococos do grupo A, B e *Streptococcus pneumoniae*, e *Staphylococcus aureus* comum e MRSA entre 1999 e 2005.

Finalmente, com as informações apresentadas até agora, pode-se chegar às seguintes conclusões para confrontar com os resultados mostrados pelos modelos matemáticos. As tabelas (5.7) e (5.8) traz casos diagnosticados por seus agentes infecciosos e mortalidades correspondentes .

**Casos, mortes e mortalidades dos estreptococos**

Bactérias	GAS	GBS	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Casos	9975	19646	47682
Mortes	1368	1921	6021
Mortalidade relativa	13, 71%	9, 78%	12, 63%

Tabela 5.7: Tabela de comparação dos casos e mortes causadas pelos estreptococos dos grupos A, B e *Streptococcus pneumoniae* nos anos entre 1999 - 2005, nos EUA. A mortalidade média está apresentada na última linha.

**Casos, mortes e mortalidades dos estafilococos**

Bactérias	<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA
Casos	369220	192853
Mortes	5300	5500
Mortalidade relativa	1, 43%	2, 85%

Tabela 5.8: Tabela de comparação dos casos e mortes causadas pelos *Staphylococcus aureus* e MRSA nos anos entre 1999 - 2005, nos EUA. A mortalidade média está apresentada na última linha.

É difícil avaliar a comparação geral dos resultados dos diferentes estudos sobre a frequência das bactérias, pois os enfoques metodológicos, tais como os procedimentos de laboratório e as características das populações analisadas são muito diferentes entre si. A inferência sobre estas duas bactérias também não pode subestimar as características regionais, faixas etárias, condições de higiene básicas e quadro econômico da população. É importante ressaltar que os números mostrados nesta seção são projeções para a população nacional dos EUA, e não constituem estimativas exatas. No entanto, é possível afirmar que, de um modo geral, pode-se notar, com clareza, que as incidências de infecção causadas pelos estafilococos superam largamente as dos estreptococos de qualquer grupo, inclusive os pneumococos que são os mais patogênicos do que os demais grupos da sua espécie. E, conseqüentemente, as mortalidades estimadas e mostradas nas tabelas (5.7) e (5.8) causadas pelos estreptococos são maiores do que as dos estafilococos. Assim, reforçando a tese demonstrada pelo modelo matemático do presente estudo, a patogenicidade é um fator importante na delimitação da propagação da bactéria dentro do corpo do hospedeiro.

# Capítulo 6

## Conclusão

A imunologia tem avançado muito na descrição da interação do SI com elementos estranhos que invadem o corpo. A forma de ação do SI varia de acordo com o parasita invasor. Há mecanismos distintos da resposta imunitária quando se trata de macro-parasita e micro-parasita. Mesmo dentro da classe de micro-parasitas, a resposta do SI difere em se tratando de fungos, bactérias e vírus [2].

No presente estudo, foi possível mostrar que a intensidade do processo inflamatório costuma ser proporcional ao grau de lesão tecidual. Biologicamente, os estafilococos que invadem tecidos liberam toxinas celulares extremamente letais. Como consequência, o processo inflamatório desenvolve-se rapidamente – na realidade, muito mais rápido que os próprios estafilococos podem multiplicar-se e propagar-se. Por conseguinte, a infecção estafilocócica é tipicamente enclausurada com muita rapidez. Por outro lado, os estreptococos não causam essa intensa destruição tecidual local. Assim, o processo de enclausuramento desenvolve-se lentamente, enquanto os estreptococos reproduzem-se e migram. Assim, os estreptococos têm tendência muito maior do que os estafilococos de evadir-se da resposta inflamatória, e têm chances relativamente maiores de causar danos mais graves ao organismo, embora os estafilococos sejam muito mais destrutivos para os tecidos.

No modelo desenvolvido, encontramos dois parâmetros chaves que determinam a patogenicidade e mortalidade na infecção por estreptococos e estafilococos quando há estabelecimento da infecção. O primeiro parâmetro é a capacidade da resposta imunológica, e o segundo, a patogenicidade bacteriana. O modelo simples proposto neste projeto explica que um hospedeiro com sistema imune saudável, i.é., a capacidade da resposta imunológica é eficiente, matematicamente representado por  $\alpha > \alpha_0$ , as bactérias que conseguem atravessar a barreira físico-química são eliminadas, independentemente de qualquer outro tipo de condição. Quando o sistema imune não consegue atingir o valor limiar, i.é.,  $\alpha < \alpha_0$ , as bactérias não são debeladas. No entanto, se a bactéria for muito patogênica, a resposta imunológica será mais violenta mesmo que sistema imunológica esteja debilitado. Isso limita a multiplicação das bactérias e os seus níveis de concentração, diminuindo assim, as suas chances de evadir as barreiras de defesa do organismo posterior à inflamação. Agora, se as bactérias forem menos patogênicas, elas não desencadeiam respostas de defesa rápidas, tendo, assim, chances de evadir da resposta inflamatória com concen-

trações elevadas. Note-se que o SI debilitado é incapaz de eliminar completamente os parasitas mas é capaz de pelo menos limitar a sua propagação e concentração.

Como mencionado anteriormente, caso que não ocorram respostas imunológicas, as bactérias que possuem altas taxas de multiplicação ( $k_B > \mu_B$ ) perpetuam, enquanto as que possuem baixa taxas de replicação ( $k_B < \mu_B$ ) não sobrevivem. Tudo isso está sintetizado no parâmetro  $R_0$ , a capacidade reprodutiva do parasita. É claro, os dois parâmetros chaves que mencionamos no parágrafo anterior só acontecem quando  $R_0 > 1$ .

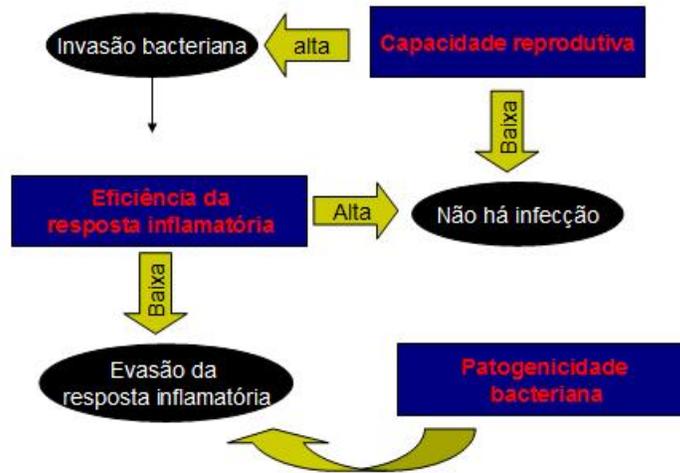


Figura 6.1: Relação entre a capacidade reprodutiva, eficiência imunológica e patogenicidade bacteriana.

Os dados coletados pelo programa de vigilância do CDC dos EUA mostram que os resultados dos modelos são válidos. Os estafilococos possuem maior incidência de infecções, no entanto, possuem menor taxa de mortalidade relativa do que os estreptococos.

O modelo matemático apresentado nesta tese possui algumas limitações, e merecem atenção as três principais. A primeira é que ele apenas serve para descrever a dinâmica populacional das bactérias com relação ao SI nos primeiros estágios da infecção, em que o SI é apenas traduzido pela reação inflamatória. A segunda limitação é que a única classe de células do SI considerado neste projeto é a população dos macrófagos, não foram considerados outros fagócitos e mecanismos de defesa (sistema de complementos e respostas adaptativas). A última limitação diz a respeito dos patógenos. As bactérias estreptococos e estafilococos possuem características inversas no que diz com relação a patogenicidades e mortalidades. É bem provável que o modelo não serve para as outras bactérias. Vale aqui ressaltar que diversos outros fatores contribuem para a propagação ou limitação das bactérias, que incluem fatores do meio ambiente, fator genético, idade do paciente, etc. Todos estes fatores não foram levados em consideração durante a modelagem.

A modelagem matemática é importante para a compreensão do fenômeno biológico. No entanto, a própria escolha da estratégia de modelagem implica uma visão

particular do mundo. O modelo, de fato, pode implantar certas expectativas mesmo antes de ser utilizado para testar a realidade. A escolha do modelo pode influenciar os observadores a interpretar fatos da natureza. Portanto, é importante evitar erros como acreditar em qualquer modelo individual. Isto é o efeito colateral que acomete a todos aqueles que modelam matematicamente.

# Apêndice A

## Estabilidade: Ponto de Equilíbrio Não Trivial do Modelo 1

Demonstra-se o *Cr terio de Routh-Hurwitz* para os seguintes coeficientes:

$$\begin{cases} a = (\mu_M + \bar{\mu}_B) + (\mu_P + \beta B) + \frac{2k_B B}{C} + \alpha M - (k_B - \mu_B) \\ b = [(\mu_M + \bar{\mu}_B) + (\mu_P + \beta B)]\left[\frac{2k_B B}{C} + \alpha M - (k_B - \mu_B)\right] + (\mu_M + \bar{\mu}_B)(\mu_P + \beta B) + \alpha\beta\gamma BP \\ c = (\mu_M + \bar{\mu}_B)(\mu_P + \beta B)\left[\frac{2k_B B}{C} + \alpha M - (k_B - \mu_B)\right] + \alpha\beta\gamma\mu_P P. \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

Expandindo o produto  $ab$ , temos

$$\begin{aligned} ab &= (\mu_P + \beta B)^2 \frac{k_B}{C} B + (\mu_P + \beta B)(\mu_M + \bar{\mu}_B) \frac{k_B}{C} B + (\mu_P + \beta B)^2 (\mu_M + \bar{\mu}_B) + \\ &\quad + \alpha\beta^2\gamma B^2 P + (\mu_M + \bar{\mu}_B)[(\mu_P + \beta B) + (\mu_M + \bar{\mu}_B)] \frac{k_B}{C} B + (\mu_P + \beta B)(\mu_M + \bar{\mu}_B)^2 + \\ &\quad + \alpha\beta\gamma BP(\mu_M + \bar{\mu}_B) + [(\mu_P + \beta B) + (\mu_M + \bar{\mu}_B)] \left(\frac{k_B}{C} B\right)^2 + \alpha\beta\gamma B^2 P \frac{k_B}{C} + (\mu_P + \\ &\quad + \beta B)(\mu_M + \bar{\mu}_B) \frac{k_B}{C} + \alpha\beta\gamma\mu_P BP. \end{aligned} \quad (\text{A.2})$$

Em que os últimos dois termos correspondem ao coeficiente  $c$ . Portanto, conclui-se que  $ab > c$  sempre que  $B(t) > 0$ .

# Apêndice B

## Estabilidade: Ponto de Equilíbrio Não Trivial do Modelo 2

Para demonstrar que o equilíbrio não trivial do modelo 2 é também estável, utilizaremos novamente o critério de Routh-Hurwitz.

Seguem os coeficientes do polinômio característico do modelo 2:

$$\begin{cases} a = (\mu_M + \overline{\mu_B}) + (\mu_P + \beta B) + [\frac{2k_B B}{C} + \alpha M - (k_B - \mu_B)] \\ b = [(\mu_M + \overline{\mu_B}) + (\mu_P + \beta B)][\frac{2k_B B}{C} + \alpha M - (k_B - \mu_B)] + (\mu_M + \overline{\mu_B})(\mu_P + \beta B) \\ c = (\mu_M + \overline{\mu_B})(\mu_P + \beta B)[\frac{2k_B B}{C} + \alpha M - (k_B - \mu_B)] + \alpha\beta\gamma BP. \end{cases} \quad (\text{B.1})$$

Para mostrar que o critério é válido para  $\alpha < \alpha_0$ , utilizaremos o seguinte argumento.

Quando  $\alpha = 0$ , o sistema imune está no estado inativo, logo as bactérias estão em seu maior nível ( $B^*$ ). Quando o SI começa reagir contra o patógeno, o nível bacteriano tende a decrescer enquanto o parâmetro  $\alpha$  aumenta, e quando alcança ao seu valor limiar  $\alpha_0$ , temos  $B^* = 0$ . Qualquer resposta imunológica mais forte que  $\alpha_0$  sufocará a infecção para o nível zero. Portanto, mostrando que o Critério de Routh-Hurwitz é satisfeito para  $\alpha = 0$  e  $\alpha = \alpha_0$  oferece evidências de que o critério também é satisfeito para todo  $\alpha$  desde que  $B \geq 0$  para  $\alpha \geq \alpha_0$ , e decrescendo monotonicamente como podemos perceber na figura abaixo.

Primeiramente, consideramos que  $\alpha = \alpha_0$ , os coeficientes reduzem-se a:

$$\begin{cases} a = (\mu_M + \overline{\mu_B}) + \mu_P \\ b = (\mu_M + \overline{\mu_B})\mu_P \\ c = 0, \end{cases} \quad (\text{B.2})$$

pois  $B = 0$ . Portanto, o critério de Routh-Hurwitz é satisfeito quando  $\alpha = \alpha_0$ .

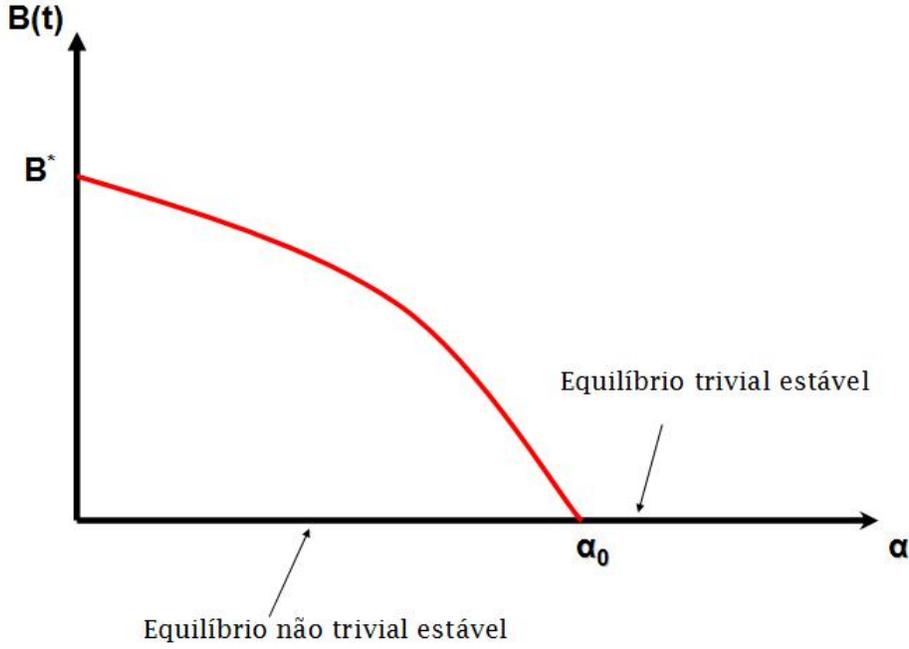


Figura B.1: Gráfico de bifurcação do modelo 2.

Agora, substituindo  $\alpha = 0$ , podemos simplificar a equação (B.2) para

$$0 < 2 [(\mu_M + \bar{\mu}_B)^2 + (\mu_P + \beta B)^2] \frac{k_B B}{C} + k_M (\mu_P + \beta B) \left( \alpha - \alpha_0 \frac{(\mu_M + \bar{\mu}_B)}{(\mu_P + \beta B)} \right) +$$

$$k_M (\mu_P + \beta B) \left( \alpha - \alpha_0 \frac{(\mu_P + \beta B)}{(\mu_M + \bar{\mu}_B)} \right) + 2\alpha K_M (\mu_P + \beta B) + \alpha \beta \gamma P_0 B + \alpha \beta \gamma (P_0 - P)$$

$$+ [(\mu_M + \bar{\mu}_B) + (\mu_P + \beta B)] (\mu_M + \bar{\mu}_B) (\mu_P + \beta B) + [(\mu_M + \bar{\mu}_B) + (\mu_P + \beta B)] \left( \frac{k_B B}{C} \right)^2$$

Agora, quando  $\alpha = 0$ , os coeficientes acima são reduzidos a:

$$0 < 2 [(\mu_M + \bar{\mu}_B)^2 + (\mu_P + \beta B)^2] \frac{k_B B}{C} + k_M (-\alpha_0 (\mu_M + \bar{\mu}_B)) +$$

$$k_M (\mu_P + \beta B) \left( -\alpha_0 \frac{(\mu_P + \beta B)}{(\mu_M + \bar{\mu}_B)} \right) + 2\alpha K_M (\mu_P + \beta B) + \alpha \beta \gamma P_0 B + \alpha \beta \gamma (P_0 - P)$$

$$+ [(\mu_M + \bar{\mu}_B) + (\mu_P + \beta B)] (\mu_M + \bar{\mu}_B) (\mu_P + \beta B) + [(\mu_M + \bar{\mu}_B) + (\mu_P + \beta B)] \left( \frac{k_B B}{C} \right)^2$$

Para determinar se a expressão acima é verdadeira, precisa-se primeiramente determinar explicitamente o valor de  $B$ , portanto, utiliza-se o polinômio (4.16) com valor de  $\alpha = 0$ .

$$\begin{cases} A_2 = k_B \beta (\mu_M + \bar{\mu}_B) \\ A_1 = k_B \mu_P (\mu_M + \bar{\mu}_B) - C \beta (k_B - \mu_B) (\mu_M + \bar{\mu}_B) \\ A_0 = -C \mu_P (k_B - \mu_B) (\mu_M + \bar{\mu}_B). \end{cases} \quad (\text{B.3})$$

Resolvendo esta equação do segundo grau usando a *fórmula de Baskara*;

$$B = \frac{C\beta(k_B - \mu_B)(\mu_M + \bar{\mu}_B) - k_B\mu_P(\mu_M + \bar{\mu}_B) \pm [C\beta(k_B - \mu_B)(\mu_M + \bar{\mu}_B) + k_B\mu_P(\mu_M + \bar{\mu}_B)]}{2k_B\beta(\mu_M + \bar{\mu}_B)}.$$

O que implica que a raiz dupla é:

$$B^* = \frac{C(k_B - \mu_B)}{k_B}.$$

Substituindo a raiz acima na equação da desigualdade, encontramos:

$$0 < (k_B - \mu_B) \left[ (\mu_M + \bar{\mu}_B)^2 + \left( \mu_P + \beta \frac{C(k_B - \mu_B)}{k_B} \right)^2 \right] + \\ + \left[ (\mu_M + \bar{\mu}_B) \left( \mu_P + \beta \frac{C(k_B - \mu_B)}{k_B} \right) + (k_B - \mu_B)^2 \right] \left[ (\mu_M + \bar{\mu}_B) + \left( \mu_P + \beta \frac{C(k_B - \mu_B)}{k_B} \right) \right]$$

Portanto, o critério é satisfeito também caso  $\alpha = \alpha_0$ . Logo o ponto de equilíbrio não trivial é estável para  $\alpha < \alpha_0$ .

# Apêndice C

## Regra de Descartes

Dada uma função  $p(x)$  da seguinte forma:

$$p(x) = a_n x^n + a_{n-1} x^{n-1} + \dots + a_1 x + a_0, \quad a_n \neq 0. \quad (\text{C.1})$$

Diz-se que  $\bar{x}$  é uma raiz ou um zero da equação  $p(x) = 0$  se  $p(\bar{x}) = 0$ . Muitas vezes, não se sabe com certeza quais as raízes de uma determinada função, mas, através de alguns resultados, é possível enumerá-las. Enumerar as raízes de uma função  $p(x)$  é dizer quantas raízes ela possui e de que tipo elas são. Se  $p(x)$  é um polinômio de grau  $n$ , o *Teorema Fundamental da Álgebra* assegura a existência de  $n$  raízes, contando a multiplicidade. Entretanto, responder de que tipo são as raízes (positivas ou negativas, simples ou múltiplas), já não é muito fácil. No caso de funções transcendentais, como não é possível garantir o número de raízes, o problema da sua enumeração acaba por ser mais difícil. Existem algumas regras que permitem enumerar e localizar as raízes de polinômios como *Regra de Descartes* que está enunciada abaixo.

O teorema abaixo permite obter o número de raízes reais positivas para um polinômio real diferente de zero e que será muito útil na determinação dos pontos de equilíbrio dos modelos.

**Teorema C.1 Regra de Descartes:** *O número de raízes reais positivas da equação  $p(x) = 0$ , sendo  $p$  dado por (C.1), é igual ao número de variações de sinal da sucessão  $(a_n, a_{n-1}, \dots, a_0)$  ou um número inferior mas da mesma paridade.*

**Demonstração:** Vamos efectuar a demonstração por indução.

Começamos por considerar  $p$  um polinômio de grau um. Neste caso o resultado é óbvio pois a raiz de  $p(x) = 0$ , com  $p(x) = a_1 x + a_0$ , só é positiva quando e só quando  $a_1 a_0 > 0$ .

Suponhamos agora que o resultado é válido para todos os polinômios de grau  $n-1$  e consideremos  $p$  um polinômio de grau  $n$  dado por (C.1), com  $a_n > 0$  (sem perda de generalidade).

Se  $a_0 = p(0) > 0$ , o número de variações de sinal da sucessão dos coeficientes de  $p$  tem que ser par pois o primeiro e o último termo da sucessão são positivos. Por outro lado, o número de raízes positivas de  $p(x) = 0$  também é par pois  $\lim_{x \rightarrow +1} = +1$ .

A mesma argumentação poderia ser usada no caso de  $a_0 = p(0) < 0$ ; neste caso, tanto o número de variações de sinal da sucessão dos coeficientes de  $p$  como o número de zeros positivos de  $p$  são ímpares. Concluimos então que o número de raízes positivas de  $p(x) = 0$  tem a mesma paridade do número de variações de sinal.

Falta apenas provar que o número de variações de sinal limita o número de raízes positivas. Suponhamos que  $p(x) = 0$  tem  $m$  raízes reais positivas e que o número de variações de sinal da sucessão dos seus coeficientes é  $V < m$ . Assim sendo, temos que ter  $m \geq V + 2$  (para manter a paridade). Mas, pelo *Teorema de Rolle*,  $p_0$  tem que ter pelo menos  $V + 1$  raízes reais positivas, o que contraria a hipótese de indução uma vez que o número de variações de sinal dos coeficientes de  $p_0$  (polinômio de grau  $\leq n \dots 1$ ) é inferior a  $V$ . Logo  $m \leq V$ .

# Apêndice D

## Critério de Routh-Hurwitz

Genericamente, um sistema contendo  $k$  espécies com populações  $N_1, N_2, \dots, N_k$  governadas pela  $k$  equações tem a seguinte forma:

$$\begin{aligned}\frac{dN_1}{dt} &= f_1(N_1, N_2, \dots, N_k) \\ \frac{dN_2}{dt} &= f_2(N_1, N_2, \dots, N_k) \\ &\vdots \\ \frac{dN_k}{dt} &= f_k(N_1, N_2, \dots, N_k).\end{aligned}\tag{D.1}$$

Supondo agora que é possível resolver este sistema (ou conjunto de equações)

$$\mathbf{F}(\mathbf{N}) = 0,\tag{D.2}$$

então, para identificar um (é possível vários) ponto de equilíbrio,  $\bar{\mathbf{N}} = (N_1, N_2, \dots, N_k)$  que satisfaz  $\mathbf{F}(\mathbf{N}) = 0$ . A matriz Jacobiana do sistema (ou conjunto de equações) é

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial N_1} & \frac{\partial f_1}{\partial N_2} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial N_k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_k}{\partial N_1} & \frac{\partial f_k}{\partial N_2} & \dots & \frac{\partial f_k}{\partial N_k} \end{pmatrix},$$

esta matriz é da ordem de  $k \times k$ . Os autovalores  $\lambda$  desta matriz satisfaz

$$\det(\mathbf{J} - \lambda\mathbf{I}) = 0.\tag{D.3}$$

Pensando dessa forma, os autovalores devem satisfazer a equação característica da forma

$$\lambda^k + a_1\lambda^{k-1} + a_2\lambda^{k-2} + \dots + a_k = 0.\tag{D.4}$$

No entanto, à princípio, não pode-se encontrar todos os autovalores, contudo, podemos obter informações a respeito às suas magnitudes. Suponha que  $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_k$  são os autovalores do sistema linearizado

$$\frac{d\mathbf{N}}{dt} = \mathbf{J} \cdot \mathbf{N}.\tag{D.5}$$

Lembrando que todos os autovalores devem ter sua parte real positiva, já que próximo aos estados de equilíbrio de cada população, o estado de equilíbrio pode ser representado como uma soma de exponenciais em  $\lambda_i t$  como a seguir:

$$N_i = \bar{N}_i + a_1 e^{\lambda_1 t} + a_2 e^{\lambda_2 t} + \dots + a_k e^{\lambda_k t}. \quad (\text{D.6})$$

Se um ou mais autovalores tiverem parte real positiva,  $N_i - \bar{N}_i$  será uma função crescente em  $t$ , isto significa que  $N_i$  não retornará ao ponto de equilíbrio  $\bar{N}_i$ . Portanto, a questão da estabilidade de um estado estacionário pode ser resolvida se podemos determinar todos os autovalores tenham ou não partes reais negativas. Isto pode ser feito sem obter explicitamente todos os autovalores.

Dada a equação característica (D.4), define a matriz  $H_j$  como

$$\mathbf{H}_j = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ a_{2j-1} & a_{2j-2} & a_{2j-3} & a_{2j-4} & \dots & a_j \end{pmatrix},$$

onde p termo  $(l, m)$  na matriz  $H_j$  é

$$\begin{aligned} & a_{2l-m} \quad \text{para } 0 < 2l - m < k \\ & 1 \quad \text{para } 2l=m \\ & 0 \quad \text{para } 2l < m \text{ ou } 2l > k + m \end{aligned}$$

Então, todos os autovalores têm parte real negativa; isto é, o estado de equilíbrio  $\bar{\mathbf{N}}$  é estável se e somente se todos os determinantes de todas as matrizes Hurwitz são positivas:

$$\det \mathbf{H}_j > 0, \quad (\text{D.7})$$

onde  $j = 1, 2, \dots, k$ .

No presente trabalho, foi usado o *critério de Routh-Hurwitz* para  $k = 3$ :

$$K = 3 : a_1 > 0, \quad a_3 > 0, \quad a_1 a_2 > a_3.$$

# Apêndice E

## Glossário

**Angiostensina:** O sistema renina-angiotensina ou sistema renina-angiotensina-aldosterona é um conjunto de peptídeos, enzimas e receptores envolvidos em especial no controle do volume de líquido extracelular e na pressão arterial.

**$\alpha$ -1-Antitripsina (A1AT):** Uma glicoproteína de 52 kDa produzida principalmente pelos hepatócitos que liberam diariamente cerca de 2g da proteína na circulação. A principal função da A1AT é inibir a elastase neutrofílica, uma protease de serina que tem a capacidade de hidrolisar as fibras de elastina no pulmão. Entretanto, devido a alterações da estrutura proteica causadas por mutações em seu gene, algumas vezes a proteína perde sua capacidade inibitória ou se agrega em forma de corpúsculo de inclusão nos hepatócitos, ocasionando a diminuição dos seus níveis séricos normais.

**$\alpha$ -2-Macroglobulina:** Uma globulina de alto espectro com ação inibidora de endoprotease.

**Apoptose:** Ou morte celular programada é um tipo de “auto-destruição celular” que ocorre de forma ordenada e demanda energia para a sua execução (diferentemente da necrose). Está relacionada com a manutenção da homeostase e com a regulação fisiológica do tamanho dos tecidos, mas pode também ser causada por um estímulo patológico (como a lesão ao DNA celular).

**Autólise:** Também conhecida como citólise, é o processo pelo qual uma célula se autodestrói espontaneamente. É incomum em organismos adultos e usualmente ocorre em células danificadas ou em tecido morrendo.

**Basófilos:** Tipo de leucócito que se fixa com corantes básicos.

**Bradicinina:** Uma hormona polipeptídea do grupo das cininas com atividade fisiológica natural no ser humano.

**Citocina:** Uma série de proteínas que agem como mensageiros biológicos, secretadas por macrófagos (Monocinas) ou linfócitos (Linfocinas), e que influenciam a dinâmica do sistema imune celular.

**Citotoxinas:** Substâncias elaboradas por microorganismos, plantas ou animais, sendo especificamente tóxicas para as células individuais; elas podem estar envolvidas na imunidade ou podem estar contidas em venenos.

**Debris:** Termo em inglês, refere-se aos restos dos tecidos destruídos.

**Degranulação:** Exocitose de produtos granulares a partir das células inflamatórias, geralmente mastócitos, basófilos, eosinófilos e neutrófilos.

**Diapedese:** Passagem dos leucócitos dos capilares sanguíneos para o tecido conjuntivo.

**Endopeptidase:** Uma grande família, dividida em endopeptidases ou proteinases e exopeptidases, de acordo com a posição da ligação peptídica a ser clivada na cadeia peptídica. Endopeptidases atuam preferencialmente nas regiões internas da cadeia polipeptídica, entre as regiões N- e C-terminal. A presença de grupos  $\alpha$ -amino ou  $\alpha$ -carboxila tem um efeito negativo na atividade da enzima.

**Endotélio:** Células da superfície interna dos vasos sanguíneos e linfáticos.

**Endotoxinas:** Toxinas liberadas por bactérias da flora intestinal normal.

**Epitelial:** Uma camada celular que cobre todas as superfícies internas e externas do corpo.

**Erisipela:** infecção grave e contagiosa da pele por estreptococos, comumente na face, braços ou pernas. Surge uma erupção cutânea, levemente inchada e avermelhada, freqüentemente trazendo pequenas bolhas.

**Escarlatina:** Doença infecciosa causada por *Streptococcus pyogenes* que atinge principalmente as crianças, não sendo, no entanto uma doença perigosa atualmente, tendo em vista ser que a bactéria é sensível à penicilina, podendo ser tratada também com antibióticos. A escarlatina é quase sempre uma complicação da faringite causada pelo mesmo agente, aparecendo cerca de 2 dias após o início dos sintomas da faringite.

**Exocitose:** Processo pelo qual a maioria das moléculas são secretadas de uma célula eucariótica. Estas moléculas são armazenadas em vesículas que se fundem com a membrana celular, liberando seus conteúdos para o exterior.

**Exotoxina:** Substância química solúvel excretada por micro-organismos (bactérias, fungos, algas e protozoários). É o tipo de toxina libertada por bactérias para a corrente sanguínea.

**Fáscia:** Em anatomia, chama-se compartimento fascial ou fáscia ao conjunto de um grupo de músculos envolvido por um tecido fibroso - o invólucro fascial, distinto da aponeurose que cobre cada músculo individual. Cada um destes compartimentos é geralmente alimentado por um nervo e vasos sanguíneos específicos.

**Fibronectina:** Glicoproteína com a função de fixar as células à matriz extracelular; sua molécula adere, por um lado, a proteínas da matriz e, pelo outro, a proteínas da membrana plasmática.

**Granulócitos:** Os granulócitos (neutrófilos) constituem uma fracção importante dos glóbulos brancos (leucócitos) e exercem um papel fundamental na primeira linha de defesa imunitária, especialmente no combate às bactérias e fungos.

**Homeostasia:** Ou Homeostase é a propriedade de um sistema aberto, seres vivos especialmente, de regular o seu ambiente interno de modo a manter uma condição estável, mediante múltiplos ajustes de equilíbrio dinâmico controlados por mecanismos de regulação interrelacionados.

**Hemolisina:** Substância sintetizada pelas bactérias capazes de lisar hemácias.

**Hepatócitos:** Os hepatócitos são células encontradas no fígado capazes de sintetizar proteínas, usadas tanto para exportação como para sua própria manutenção, por isso torna-se uma das células mais versáteis do organismo.

**Hidrolase:** Enzimas que promovem a cisão de um material orgânico através da utilização de água.

**Histamina:** Uma das principais aminas vasoativas, liberada a partir de mastócitos e basófilos.

**Inflamação:** É a reação de um tecido e sua microcirculação como consequência de uma agressão patogênica. É caracterizada pela formação de mediadores inflamatórios e deslocamento de líquido e leucócitos do sangue para os tecidos extravasculares.

**Integrina:** Uma grande família de moléculas de adesão da superfície celular das quais algumas interagem com outras moléculas de adesão celular, outras com fragmentos de complemento.

**Interleucina:** Termo genérico utilizado para designar um grupo de peptídeos que transmitem sinais entre diferentes células do sistema imunológico.

**In vitro:** Termo utilizado e, bioquímica para descrever um processo que ocorre em um extrato celular isolado. Também usado em biologia celular para descrever células crescendo em cultura.

**Letalidade:** Expressa o número de óbitos com relação a determinada doença ou fato, tendo como referência uma população.

**Leucócitos:** Glóbulo branco; a célula branca do sangue; há diversos tipos de leucócitos, entre os quais podem ser citados os neutrófilos e os linfócitos; sua função é a defesa do organismo (fagocitose e produção de anticorpos).

**Lisozima:** Uma enzima descoberta pelo médico escocês Alexander Fleming. É encontrada nas lágrimas e no muco dos seres humanos, é também produzida pelas bactérias e por outros organismos. Ela digere certos carboidratos de alto peso molecular; assim as bactérias que contêm esses carboidratos na estrutura de sua parede celular desintegram-se ou partem-se sob a ação da lisozima. A lisozima destrói o esqueleto glicano do peptidoglicano, ou seja, destrói a camada protetora de muitas bactérias.

**Macrófagos:** Um dos tipos de Leucócitos ou Glóbulos Brancos. Células do sistema imunológico. São uma espécie de super-células que atacam e digerem uma grande diversidade de elementos, como restos celulares, substâncias estranhas e bactérias. Encontram-se em quase todos os tecidos do corpo e são derivados dos monócitos do sangue periférico.

**Mastócitos:** Uma célula residente no tecido conjuntivo, são sucessores dos basófilos quando estes se infiltram nos tecidos.

**Mediadores inflamatórios:** São moléculas mensageiras sintetizadas ou ativadas por certas células e que influenciam a atividade de células alvo, via receptores específicos da superfície celular: aminoácidos modificados (histamina, serotonina), ácidos graxos (leucócitos, prostaglandinas), fosfolipídeos modificados (fator de ativação plaquetária), peptídeos (bradicinina), polipeptídeos (quimiocinas como IL-8), e proteínas (citocinas como IL-5), ou enzima como triptase e MMP.

**MRSA:** Sigla de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina em inglês.

**Neutrófilos:** Os neutrófilos são uma classe de células sanguíneas leucocitárias, que fazem parte do sistema imunitário do corpo humano e é um dos 5 principais tipos de leucócitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos).

**Opsoninas:** Uma opsonina é uma molécula que age como facilitadora de ligação no processo de fagocitose. São cofactores que revestem os microrganismos e aumentam a capacidade de englobamento por parte dos neutrófilos.

**Opsonização:** Processo de facilitação da fagocitose pela deposição de opsoninas sobre o antígeno.

**Patogenicidade:** é a maior ou menor habilidade de um agente etiológico provocar doenças.

**Piodermite:** Infecção purulenta da pele, com pequenas pústulas disseminadas. É uma doença comum que atinge cerca de 7% da população.

**Pneumonia:** infecções que se instalam nos pulmões, órgãos duplos localizados um de cada lado da caixa torácica.

**Pus:** O pus é uma secreção de cor amarelada, ou amarelo-esverdeada, freqüentemente mal-cheirosa, produzida em consequência de um processo de infecção bacteriana e constituída por leucócitos ou glóbulos brancos em processo de degeneração, plasma, bactérias, proteínas, e elementos orgânicos.

**Quimiocinas:** Fazem parte de uma família especializada de citocinas, que funcionam como potentes mediadores da inflamação, pela habilidade de recrutar e ativar subpopulações específicas de leucócitos.

**Scavenger:** Termo em inglês, refere-se aos micro-organismos que se alimentam de tecidos mortos.

**Transferrina:** Uma proteína plasmática do sangue que transporta o íon ferro.

**Virulência:** Severidade e rapidez com que um agente etiológico provoca lesões no hospedeiro.

# Referências Bibliográficas

- [1] Reginaldo Gorczynski, Jacqueline Stanley, *Imunologia Clínica*, Reichmann & Affonso Editores.
- [2] Barrozo, S., Yang. H. M. e Dezotti, C. H., *Uma Abordagem Matemática em Imunologia em Matemática Aplicada à Fisiologia* (H. M. Yang, R. Sampaio e A. S. Ranga, eds.) pp. 93-117, SMBAC, São Carlos, 2003.
- [3] Yang, H. M., *Epidemiologia Matemática - Estudo dos Efeitos de Vacinação em Doenças de Transmissão Direta*, EDUCAMP e FAPESP, Campinas, 2001.
- [4] Roitt, L., A., *Imunologia Básica*, Editora Guanabara Koogan.
- [5] Adriane Pogere, Cássia Maria Zoccoli, Nina Reiko Tobouti, Paulo Fontoura Freitas, Armando José d'Acampora, João Nilson Zunino. *Prevalência da colonização pelo estreptococo do grupo B em gestantes atendidas em ambulatório de pré-natal*, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria. 2005; 27(4): 174-80.
- [6] Edelstein-Keshet, L., *Mathematical Models in Biology*, Random House, New York, 1987.
- [7] de Figueiredo, D. G., Neves, A. F., *Equações Diferenciais Aplicadas*, Coleção Matemática Universitária - IMPA.
- [8] Cid Marcos Nascimento David. *Infecções em UTI*, Medicina, Ribeirão Preto 31: 337-348, Julho-Setembro, 1998. Simpósio : Medicina Intensiva: I. Infecção e Choque, capítulo 1.
- [9] Lourdes Esteva, Cristobal Vargas, *Coexistence of Different Serotypes of Dengue Virus*, Journal of Mathematical Biology. 46, 31-47 (2003)
- [10] N. Bellomo e L. Preziosi. *Modeling and Mathematical Problems Related to Tumor Evolution and Its Interaction With The Immune System*, Mathematical and Computer Modeling, 32(2000), 413-430.
- [11] Boyce, W. E., DiPrima, R. C., *Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno*, 6ª. edição. Livros Técnicos e Científicos Editora.
- [12] Brauer. F., Nohel, J., *The Qualitative Theory of Ordinary Differential Equations - An Introduction*, Dover Publications, 1989.

- [13] Lambert, J. D., *Computational Methods in Ordinary Difference Equation*, Reader in Mathematics, University of Dundee, Scotland.
- [14] Lee Goldman, J. Claude Bennett, *Tratado de Medicina Interna*, 21<sup>a</sup>. edição, Editora Guanabara Koongan.
- [15] Segel, L. A., Cohen, I. R., *Design Principles of Immune System and Other Distributed Autonomous System*, Oxford University Press, 2001.
- [16] J. D. Murray, *Mathematical Biology I: An Introduction*, Ed. Springer, 1993.
- [17] Eili Klein, David L. Smith, Ramanan Laxminarayan, *Hospitalizations and Deaths Caused by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, United States, 1995-2005*. Emergin Infectious Diseases, www.cdc.gov/eid. Vol. 13, No. 12, December 2007.
- [18] R. Monina Klevens, Melissa A. Morrison, Joelle Nadle, Susan Petit, Ken Gershman, Susan Ray, *Invasive Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in the United Sates*. Journal of American Medical Associations, October 17, 2007 - Vol. 298, No. 15.
- [19] M. Cristina C. Cunha, *Métodos Numéricos*, 2<sup>a</sup>. edição, Editora Unicamp.
- [20] Mausner, J. S., Kramer, S., *Epidemiology - An Introductory Text*, 2<sup>a</sup>.ed., W. B. Saunders Company.
- [21] Eshima, N., Tabata, M., Okada, T., Karukaya, S., *Population Dynamics of HTLV-1 Infection: A Discrete-time Mathematical Epidemic Model Approach*, Mathematical Medicine and Biology (2003)20, 29-45.
- [22] Pietro G. Coen, *How Mathematical Models Have Helped to Improve Understanding the Epidemiology of Infection*, Early Human Development (2007) 83, 141-148.
- [23] Anela Reynolds, Jonathan Rubin, Gilles Clermont, Judy Day, Yoram Vodovotz, G. Bard Ermentrout, *A Reduced Mathematical Model of the Acute Inflammatory Response: I. Derivation of model and analysis of anti-inflammation*. Journal of Theoretical Biology 242(2006), 220-236.
- [24] Anela Reynolds, Jonathan Rubin, Gilles Clermont, Judy Day, Yoram Vodovotz, Carson C. Chow, *A Reduced Mathematical Model of the Acute Inflammatory Response: II. Capturing scenarios of repeated endotoxin administration*. Journal of Theoretical Biology 242(2006), 237-256.
- [25] Richard A. Saladino, Anne M. Stack, Gary R. Fleisher, Claudette M. Thompson, David E. Briles, Les Kobzik, George R. Siber, *Development of a Model of Low-Inoculum Streptococcus pneumoniae Intrapulmonary Infection in Infant Rats*. Infection and Immunity, Noc. 1997, p.4701 - 4704. Vol. 65, No. 11.

- [26] Annalisa Cesaroni, *A Converse Lyapunov Theorem for Almost Sure Stabilizability*. System & Control Letters 55(2006) 992-998.
- [27] Wei Fengying, Wang Ke, *Global Stability and Asymptotically Periodic Solution for Nonautonomous Cooperative Lotka – Volterra Diffusion System*. Applied Mathematics and Computation (2006).
- [28] A.A. Martynyuk, *Stability Analysis by Comparison Technique*. Nolinear Analysis 62(2005) 629-641.
- [29] Yoram Louzoun, Sorin Solomon, Henri Atlan, Irun. R. Cohen, *Modeling Complexity in Biology*, Physica A 297 (2001) 242-252.
- [30] Zhilan Feng, Carlos Castilho-Chavez, Angel F. Capurro, *A Model for Tuberculosis with Exogenous Reinfection*, Theoretical Population Biology 57, 235-247 (2000).