Revista Eletrônica
Paulista de Matemática

ISSN 2316-9664
Volume 14, fev. 2019
Edição Ermac

Guilherme Melo dos Santos
UNESP - Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”
guilherme.m.santos@unesp.br

Marta Helena de Oliveira
UNESP - Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”
marta.oliveira@unesp.br

**Paulo Fernando de Arruda
Mancera**
UNESP - Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”
paulo.mancera@unesp.br

Aplicação da equação de Fisher-Kolmogorov no estudo da cicatrização de feridas cutâneas

Application of the Fisher-Kolmogorov equation in the study of skin wound healing

Resumo

No âmbito da medicina o estudo de feridas epidérmicas é de extrema importância, pois a pele desempenha um papel muito importante na homeostasia e proteção do corpo contra agentes externos. A utilização de modelos matemáticos permite melhor entendimento do processo de cicatrização de feridas na pele e previsões acerca do mesmo. O objetivo desse trabalho foi aplicar a equação de Fisher-Kolmogorov para modelar a etapa de proliferação da cicatrização de feridas epidérmicas. A solução do modelo foi obtida pelo método numérico de diferenças finitas e os resultados mostram que a equação linear modela melhor a estagnação inicial do fechamento da ferida, enquanto a não linear a propagação de frente de onda do fechamento da ferida.

Palavras-chave: Cicatrização de Feridas. Equação de Fisher-Kolmogorov. Modelagem Matemática.

Abstract

In Medicine the understanding of epidermal wound healing is very important, since the skin acts in the homeostasis process and protects the body against external agents. In this paper we discuss and analyze a mathematical model of epidermal wound healing. The model is based on the Fisher-Kolmogorov equation with is solved numerically via a second-order finite difference method. The initial stagnation to the wound healing can be better modeled via the linear version of the model, but the nonlinear model is more appropriated to describe the speed of the front of cells moving in wound healing.

Keywords: Wound Healing. Fisher-Kolmogorov Equation. Mathematical Modeling.

1 Introdução

O uso de modelos matemáticos no estudo de cicatrização de feridas cutâneas tem se mostrado relevante para pesquisas no âmbito médico e biológico. É importante o melhor entendimento do processo de cicatrização de feridas cutâneas, pois a pele é o maior órgão do corpo humano, responsável pela hemostasia e proteção do organismo contra patógenos e agentes externos (GUSHIKEN, 2017). Devido a alta complexidade do processo de fechamento da ferida, não há modelos matemáticos que abordam o fenômeno por completo, apenas modelos que representam uma ou algumas etapas da cicatrização: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação. Num estudo pioneiro, Sherratt e Murray (1990) modelaram a cicatrização de feridas na pele usando a equação de Fisher-Kolmogorov. Neste artigo será apresentado a expansão do trabalho de Santos, Oliveira e Mancera (2018), no qual foi revisto o modelo de Sherratt e Murray (1990), detalhando o método numérico utilizado nas simulações e a abordagem por ondas viajantes.

2 Modelo matemático para cicatrização de feridas epidérmicas

Sherratt e Murray (1990) propuseram um modelo matemático para cicatrização de feridas epidérmicas baseado nos conceitos da equação de reação-difusão unidimensional. Tal modelo é dado por:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \nabla \cdot \left[\left(\frac{n}{n_0} \right)^p \nabla n \right] + sn \left(1 - \left(\frac{n}{n_0} \right) \right). \quad (1)$$

O primeiro termo da equação, $\frac{\partial n}{\partial t}$, representa a taxa de variação da densidade celular, n , ao longo do raio da ferida, x , e do tempo, t . Os termos à direita na Equação (1) são, respectivamente, migração celular e geração mitótica das células dentro da ferida, sendo que a geração mitótica das células segue o crescimento logístico assegurando o crescimento celular até o limite de suporte do tecido epitelial. Foi feito o estudo de duas situações: para o caso linear $p = 0$ e para o caso não linear $p = 4$.

O fechamento da ferida envolve processos mitóticos e ocorre de forma centrípeta, ou seja, emana das células saudáveis na borda e vai em direção ao centro da ferida onde não há células epiteliais. Essa conjuntura determina a condição inicial e as condições de fronteira do problema de valor de contorno (PVC). A ferida é considerada cicatrizada quando a densidade celular, no interior da ferida, atingir 80% da densidade celular normal da pele.

Para obter uma representação matemática do processo de cicatrização sem preocupações com as unidades físicas, utilizou-se a Equação (1) adimensionalizada (SHERRATT; MURRAY, 1990). Considerando o raio da ferida L , fazendo as substituições de variáveis: $n^* = \frac{n}{n_0}$, $D^* = \frac{D}{sL^2}$, $x^* = \frac{x}{L}$ e $t^* = kt$ e reescrevendo o modelo nas variáveis usuais tem-se a forma adimensional da Equação (1):

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \frac{\partial}{\partial x} \left[(n^p) \frac{\partial n}{\partial x} \right] + n(1 - (n)). \quad (2)$$

Para $p = 0$ (caso linear) a Equação (2) tem sua expressão da forma:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + n(1 - n). \quad (3)$$

Foi utilizado o métodos de Euler avançado para obter a solução numérica do modelo. Seja $\Delta x = \frac{1}{N}$ a discretização da variável espacial e Δt a da variável temporal no método de diferenças finitas. Considerou-se diferenças finitas centradas de segunda ordem para discretizar a variável espacial $x_i = i\Delta x$ com $i = 1, 2, \dots, N-1$

$$\frac{n_{i-1}^j - 2n_i^j + n_{i+1}^j}{\Delta x^2} \quad (4)$$

e diferenças finitas avançadas de primeira ordem para discretizar a variável temporal $t_j = j\Delta t$ em $j = 0, 1, \dots, M-1$

$$\frac{n_i^{j+1} - n_i^j}{\Delta t} \quad (5)$$

Substituindo as Equações (4) e (5) na Equação (3) é obtido a forma discretizada:

$$n_i^{j+1} = \frac{D\Delta t}{\Delta x^2} (n_{i-1}^j - 2n_i^j + n_{i+1}^j) + n_i^j \Delta t (1 - n_i^j) + n_i^j. \quad (6)$$

As condições de fronteira impostas no problema são: dentro do domínio da ferida $[0, 1)$ a condição inicial é $n(x, 0) = 0$, na fronteira da direita a condição de Dirichlet com $n(1, t) = 1$, e na fronteira esquerda a condição de Neumann onde $n_x(0, t) = 0$, para todo t , pois não há densidade celular no interior da ferida. É preciso que a Equação (6) obedeça a condição de Courant-Friedrichs-Lewy (CFL) que garante a convergência e estabilidade do método de diferenças finitas dada por:

$$\frac{D\Delta t}{\Delta x^2} \leq \frac{1}{2}. \quad (7)$$

A Figura 1 ilustra o resultado do modelo considerando a evolução da densidade celular n , ao

Figura 1 – Solução numérica do modelo para o caso linear com $D = 10^{-3}$, $\Delta x = 10^{-2}$ e $\Delta t = 0,025$.

longo do raio da ferida $L = 1$, com tempo total $t = 100$ e frequência das curvas traçadas iguais a um. Utilizou-se o valor $D = 10^{-3}$ para o coeficiente de difusão adimensional, na Equação (6), o qual foi apresentado por Sherratt e Murray (1990). Para melhor analisar os dados obtidos na

Figura 1 foi construído um gráfico que relaciona o raio da ferida com a porcentagem do tempo, para tal foi utilizado uma média de todos os valores que adentraram a região acima da linha horizontal em 0.8, na Figura 1, e dividido pelo número total de entradas no vetor, em cada passo do espaço.

Figura 2 – Relação entre raio da ferida (eixo-x) e porcentagem de tempo (eixo-y) para o caso linear.

Segundo Sherratt e Murray (1990), a estagnação inicial na Figura 2 é algo esperado no processo de cicatrização da ferida, pois a contração da lesão só ocorre quando o local está totalmente limpo e estancado, processos que normalmente demoram de 4 a 5 dias em humanos (KAMAMOTO, 2007). A parte linear do gráfico, entendida como o ápice da contração da ferida, normalmente ocorre de 12 a 15 dias após o início da lesão.

A equação de reação-difusão **não linear** foi resolvida de forma análoga à linear. Considerou-se $p = 4$ na Equação (2) e aplicou-se o método de diferenças finitas: avançadas de primeira ordem no tempo e centradas de primeira ordem, nos pontos médios de cada subintervalo i para $i = 1, 2, \dots, N - 1$, na variável espacial, ou seja,

$$\left[\frac{\partial}{\partial x} \left((n^p) \frac{\partial n}{\partial x} \right) \right]_i^j = \frac{1}{\Delta x} \left(\left[(n^p) \frac{\partial n}{\partial x} \right]_{i+\frac{1}{2}}^j - \left[(n^p) \frac{\partial n}{\partial x} \right]_{i-\frac{1}{2}}^j \right).$$

Substituindo as respectivas aproximações na Equação (2) obtém-se:

$$\frac{n_i^{j+1} - n_i^j}{\Delta t} = \frac{D}{\Delta x} \left[\left(n^p \frac{\partial n}{\partial x} \right)_{i+\frac{1}{2}}^j - \left(n^p \frac{\partial n}{\partial x} \right)_{i-\frac{1}{2}}^j \right] + n_i^j (1 - n_i^j). \quad (8)$$

Para o termo não linear n^p considerou-se, também, a discretização nos pontos médios de cada subintervalo $i = 1, 2, \dots, N - 1$:

$$n_{i+\frac{1}{2}}^j = \frac{n_i^j + n_{i+1}^j}{2} \quad \text{e} \quad n_{i-\frac{1}{2}}^j = \frac{n_i^j + n_{i-1}^j}{2}. \quad (9)$$

As aproximações dos termos $\left(\frac{\partial n}{\partial x}\right)_{i \pm \frac{1}{2}}^j$ são análogas às dadas na Equação (9). Substituindo a Equação (9) na Equação (8) e fazendo as operações necessárias foi obtido a forma discretizada da Equação (2) dada por:

$$n_i^{j+1} = D \frac{\Delta t}{\Delta x^2} \left[\left(\frac{n_i^j + n_{i+1}^j}{2} \right)^p (n_{i+1}^j - n_i^j) - \left(\frac{n_i^j + n_{i-1}^j}{2} \right)^p (n_i^j - n_{i-1}^j) \right] + n_i^j \Delta t (1 - n_i^j) + n_i^j. \quad (10)$$

Os valores da condição inicial, das de fronteiras e do coeficiente de difusão são os mesmos utilizados no caso linear. Os resultados numéricos obtidos estão expostos na Figura 3. Segundo Sherratt e Murray (1990) o modelo não linear aproximou melhor a velocidade da onda do processo de cicatrização da ferida.

Figura 3 – Solução numérica do modelo para o caso não linear com $D = 10^{-3}$, $\Delta x = 0,0025$ e $\Delta t = 0,0015625$.

Analogamente à Figura 1, equação de difusão linear, construiu-se o gráfico relacionando o raio da ferida e o tempo de cicatrização para a equação de difusão não linear. Foi utilizado a média dos valores dos raios quando a densidade celular atinge a marca de 0,8 (onde a ferida é considerada cicatrizada), divididos pelo número total de entradas do respectivo vetor, a cada passo de tempo.

Pode-se observar na Figura 2 a representação da “estagnação” inicial, como é esperado para uma ferida cutânea, no entanto essa característica não foi observada na equação não linear, representada na Figura 4.

2.1 A velocidade das ondas viajantes para o caso linear

O comportamento de ondas viajantes aparece em características essenciais dos mais variados fenômenos biológicos: concentração química, deformação mecânica, sinal elétrico, entre outros. Segundo Murray (2003) uma onda viajante é uma onda na qual não há variação na forma. Assim, se $n(x, t)$ é uma solução do tipo onda viajante, sua forma será a mesma para todo tempo e a velocidade de propagação será constante, aqui denotada por c .

Figura 4 – Relação entre raio da ferida (eixo-x) e porcentagem de tempo (eixo-y) para o caso não linear.

Usando o método das curvas características reduz-se a Equação (3) à um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO) de primeira ordem. Considere a transformação $z = x - ct$ de forma que z é a variável que representa a característica e c a velocidade da onda. Segundo Murray (2003), a Equação (2) é invariante se $x \rightarrow -x$ implicando que a velocidade c pode ser positiva ou negativa.

Considere a mudança de variável:

$$n(x, t) = N(z) = N(x - ct).$$

Calculando as derivadas necessárias e substituindo na Equação (3) obtém-se:

$$N'' = -\frac{c}{D} N' - \frac{N}{D} (1 - N).$$

Fazendo a mudança de variável $M(z) = N'(z)$ foi obtido o sistema de EDOs:

$$\begin{cases} N' = M \\ M' = -\frac{c}{D} M - \frac{N}{D} (1 - N) \end{cases}. \quad (11)$$

O sistema de EDOs possui dois pontos de equilíbrio: $(N, M) = (0, 0)$ e $(N, M) = (1, 0)$. Para fazer o estudo da estabilidade desses pontos é necessário o cálculo da matriz jacobiana:

$$J(N, M) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -\frac{1}{D} (1 - 2N) & -\frac{c}{D} \end{pmatrix}. \quad (12)$$

O polinômio característico do ponto de equilíbrio $(N, M) = (0, 0)$ é dado por:

$$D\lambda^2 + c\lambda + 1 = 0$$

cujos autovalores são:

$$\lambda = \frac{1}{2D} \left(-c \pm \sqrt{c^2 - 4D} \right).$$

- Para $c > 0$ o ponto de equilíbrio $(N, M) = (0, 0)$ será atrator, pois a parte real do autovalor é negativa. Se $c < 2\sqrt{D}$ o ponto será foco atrator e se $c > 2\sqrt{D}$ será nó atrator, logo em $c = 2\sqrt{D}$ ocorre uma mudança no comportamento do ponto de equilíbrio.
- Se $c < 0$ o ponto de equilíbrio será repulsor, pois a parte real dos autovalores é positiva. Se $c < 2\sqrt{D}$ o ponto será foco repulsor e se $c > 2\sqrt{D}$ será nó repulsor, ou seja, em $c = 2\sqrt{D}$ ocorre uma mudança no comportamento do ponto de equilíbrio.

Assim se $c \geq c_{min} = 2\sqrt{D}$ a origem será um nó, sendo degenerado para $c = c_{min} = 2\sqrt{D}$ o qual mede a velocidade da onda da solução da equação linear, para $D = 10^{-3}$ temos $c = 6,3 \times 10^{-2}$. De forma análoga verifica-se que o ponto de equilíbrio $(N, M) = (1, 0)$ é um ponto sela, tanto para $c > 0$ quanto para $c < 0$. Segundo Sherratt e Murray (1990) a velocidade da onda da Equação (2) para $p = 4$ é de $c = 9 \times 10^{-3}$ e a velocidade obtida nos dados experimentais é $c = 8,3 \times 10^{-3} \text{ mm h}^{-1}$.

Observa-se que a velocidade da frente de onda, para o caso não linear, é mais próxima da observada em dados experimentais de cicatrização de feridas epidérmicas (KREGER, 2015; MURRAY, 2003; SHERRATT; MURRAY, 1990).

3 Conclusão

Com base nos resultados obtidos Sherratt e Murray (1990) afirmam que a equação linear modela melhor a estagnação inicial do fechamento da ferida, enquanto a não linear a propagação de frente de onda do fechamento da ferida, obtendo valores que se aproximam dos dados experimentais da cicatrização de feridas cutâneas. Isso indica a necessidade de aprimoramento do modelo matemático utilizado para melhor representação das características do complexo processo de cicatrização de feridas epidérmicas.

Agradecimento

Os autores agradecem o apoio financeiro da agência de fomento FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), processo 2017/00530-0.

4 Referências

ARINO, J.; VAN DEN DRIESSCHE, P. A multi-city epidemic model. **Mathematical Population Studied**, v. 10, n. 3, p. 175-193, 2003. Disponível em: < <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08898480306720#aHR0cHM6Ly93d3cudGFuZGZvbmxpbmUuY29tL2RvaS9wZGYvMTAuMTA4MC8wODg5ODQ4MDMwNjcyMEBAQDA=> >. Acesso em: 8 maio 2017.

GUSHIKEN, L. F. S. **Avaliação dos mecanismos bioquímicos, celulares e moleculares na cicatrização de lesões cutâneas em ratos utilizando cremes à base de extrato hidroalcoólico e óleo-resina de *Copaifera langsdorffii***. 2017. 100 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia)- Instituto de Biociências, UNESP, Botucatu, 2017. Disponível em: < https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/149983/gushiken_lfs_me_bot_int.pdf?sequence=8&isAllowed=y >. Acesso em: 8 jun. 2017.

JORGENSEN, S. N.; SANDERS, J. R. Mathematical models of wound healing and closure: a comprehensive review. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 54, n. 9, p. 1297-1316, 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11517-015-1435-z>>. Acesso em: 5 maio 2017.

KAMAMOTO, F. **Contração de feridas**: revisão bibliográfica e estudo da contração gerada por fibroblastos normais e de quelóides. 2007. 117 f. Dissertação (Mestrado em Ciências)- Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, 2007. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5158/tde-10122007-152926/pt-br.php>>. Acesso em: 10 jan. 2018.

KREGER, J. **On mathematical modeling of epidermal wound healing**. 2015. Disponível em: < <http://sites.uci.edu/jessekreger/files/2016/11/Kreger-Epidermal-Wound-Healing-11-16.pdf> >. Acesso em: 10 nov. 2018.

MURRAY, J. D. **Mathematical biology I**: an introduction. 3rd. ed. New York: Springer-Verlag, 2003, p. 437-449.

SHERRATT, J. A.; MURRAY, J. D. Models of epidermal wound healing. **Proceedings of the Royal Society B**, v. 241, n. 1300, p. 29-36, 1990. Disponível em: <<https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rspb.1990.0061>>. Acesso em: 21 maio 2017.

SANTOS, G. M.; OLIVEIRA, M. H.; MANCERA, P. F. A. Aplicação da equação de Fisher-Kolmogorov no estudo da cicatrização de feridas cutâneas. In: ENCONTRO REGIONAL DE MATEMÁTICA APLICADA E COMPUTACIONAL, 5., 2018, Bauru. **Caderno de trabalhos completos e resumos...**, Bauru: Unesp, p. 400-401, 2018. Disponível em: <<https://drive.google.com/file/d/1-8SZZnioKApdmQG6BaOTltJARzfwAB9P/view>>. Acesso em: 8 jan. 2019.