

Um Modelo Matemático Realístico na Cicatrização de Feridas na Pele

Marta H. de Oliveira¹

Faculdade de Matemática, UFU, Patos de Minas, MG

Lucas F. S. Gushiken²

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

Cláudia H. Pellizzon³, Paulo F. A. Mancera⁴

Instituto de Biociências, UNESP, Botucatu, SP

A deposição de tecido de granulação no leito da lesão e a reconstrução da rede vascular ocorrem à medida que a inflamação diminui e todo esse processo é mediado pela ação de fatores químicos como, por exemplo, as interleucinas 6 (IL-6) e 10 (IL-10) consideradas para modelagem nesse trabalho. Salientamos, também, a importância de algumas células da derme, como os neutrófilos e os macrófagos, células predominantes na fase inflamatória e na regulação dos fatores angiogênicos como fator de crescimento endotelial (VEGF) [3]. O modelo matemático aqui proposto é baseado em [1, 2, 4], para sua validação utilizou-se dados experimentais em ratos e suas variáveis estão descritas na Tabela 1. Para solução numérica do modelo 1 utilizou-se o método tradicional de diferenças finitas. As constantes p_i, q_i, r_j , $i = 1, 2, 3$ e $j = 1, 2$ foram estimadas dos dados empíricos nas variáveis c, g, b, p e de dados sílicos para n, m [1]. Por meio deste foi possível estimar componentes importantes da angiogênese usando informações de células inflamatórias, não sendo necessário usar dados de células endoteliais que estariam presentes em número significativo apenas na fase proliferativa. O modelo foi capaz de prever o tempo de cicatrização das feridas para os quatro tratamentos considerados no estudo biológico: creme lanette, colagenase, óleo resina das cascas da copaíba e extrato hidroalcoólico das folhas de copaíba, ambos à concentração de 10% além de estimar com precisão a concentração de VEGF.

Tabela 1: Descrição das variáveis.

Variáveis		Unidades de medida
t	Tempo	dias
x	Raio da ferida	cm
$n(x, t)$	População de neutrófilos ativos	cel mm ⁻³
$a(x, t)$	População de neutrófilos apoptóticos	cel mm ⁻³
$m(x, t)$	População de macrófagos	cel mm ⁻³
$c(x, t)$	Mediador pró-inflamatório (IL-6)	pg mm ⁻³
$g(x, t)$	Mediador anti-inflamatório (IL-10)	pg mm ⁻³
$b(x, t)$	Concentração de VEGF	pg μm^{-2}
$p(x, t)$	Densidade das pontas capilares	U μm^{-2}

¹marta.oliveira@unesp.br

²lucas.gushiken@unesp.br

³claudia.pellizzon@unesp.br

⁴paulo.mancera@unesp.br

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial n}{\partial t} = D_N \nabla^2 n + \frac{\chi_n c}{\left(1 + \frac{g}{\beta_{gc}}\right)} - \nu \frac{\left(1 + \frac{g}{\beta_g}\right)}{\left(1 + \frac{c}{\beta_c}\right)} n, \\ \frac{\partial a}{\partial t} = \nu n \frac{\left(1 + \frac{g}{\beta_g}\right)}{\left(1 + \frac{c}{\beta_c}\right)} - \gamma_a a - \phi m a, \\ \frac{\partial m}{\partial t} = D_N \nabla^2 m + \chi_m c - \gamma_m m, \\ \frac{\partial c}{\partial t} = D_C \nabla^2 c + \alpha F(t) + k_n \left(\frac{n^2}{\beta_n^2 + n^2}\right) + \gamma_a k_a \left(\frac{a^2}{\beta_a^2 + a^2}\right) - \gamma_c c + k_m \left(\frac{m^2}{\beta_m^2 + m^2}\right), \\ \frac{\partial g}{\partial t} = D_C \nabla^2 g + k_g \phi m a - \gamma_g g, \\ \frac{\partial b}{\partial t} = D_b \nabla^2 b + \lambda_m(m + n) - \lambda_b b, \\ \frac{\partial p}{\partial t} = D_p \nabla^2 p - \chi \frac{\partial}{\partial x} \left(p \frac{\partial b}{\partial x}\right) + \lambda_{bp}(m + n) - \lambda_p(p - p_3). \end{array} \right.$$

As condições iniciais são todas nulas, ou seja, $n(x, 0) = a(x, 0) = m(x, 0) = c(x, 0) = g(x, 0) = b(x, 0) = p(x, 0) = 0$. Na fronteira esquerda temos condições de Neumann dadas por $\frac{\partial n}{\partial x}(0, t) = \frac{\partial a}{\partial x}(0, t) = \frac{\partial m}{\partial x}(0, t) = \frac{\partial c}{\partial x}(0, t) = \frac{\partial g}{\partial x}(0, t) = \frac{\partial b}{\partial x}(0, t) = \frac{\partial p}{\partial x}(0, t) = 0$ e à direita são do tipo Dirichlet e dadas por: $n(1, t) = 0,2p_1^2 \frac{(t + q_1)}{(t^2 + r_1^2)}$, $a(1, t) = 0,5 n(1, t)$, $m(1, t) = 0,4p_1^2 \frac{(t + q_1)}{(t^2 + r_1^2)}$, $c(1, t) = p_2 e^{-\left(\frac{t - q_2}{r_2}\right)^2}$, $g(1, t) = p_2 e^{-\left(\frac{t - q_2}{r_2}\right)^2}$, $b(1, t) = p_3 e^{-\left(\frac{t - q_3}{r_3}\right)^2}$ e $p(1, t) = p_3 \frac{t}{q_3 + t}$.

Agradecimentos

LFSG agradece à CAPES - código de financiamento 001 e à FAPESP processos: 2011/13630-7, 2014/23684-5 e 2017/17600-1.

Referências

- [1] M. H. Oliveira et al. “Mathematical modelling, parameter estimation and computational simulation for skin wound healing under *Copaifera langsdorffi* treatments”. Em: **Comput Methods Programs Biomed** 199 (2021), p. 105915. DOI: 10.1016/j.cmpb.2020.105915.
- [2] G. J. Pettet et al. “A Model of wound-healing angiogenesis in soft tissue”. Em: **Math. Biosci.** A 136 (1996), pp. 35–63. DOI: 10.1016/0025-5564(96)00044-2.
- [3] J. M. Reinke e H. Sorg. “Wound repair and regeneration”. Em: **Eur** 49 (2012), pp. 35–43. DOI: doi.org/10.1159/000339613.
- [4] S. C. Schugart et al. “Wound angiogenesis as a function of tissue oxygen tension: a mathematical model”. Em: **PNAS USA** 105 (2008), pp. 628–2633. DOI: doi.org/10.1073/pnas.0711642105.