

Daiana Aparecida Rodrigues

**Modelagem e Solução Numérica de Equações Reação-Difusão em Processos  
Biológicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Modelagem Computacional.

Orientador: Prof. D.Sc. Luis Paulo da Silva Barra

Coorientador: Prof. D.Sc. Marcelo Lobosco

Coorientadora: Prof(a). D.Sc. Flávia de Souza Bastos

Juiz de Fora

2013

Rodrigues, Daiana Aparecida

Modelagem e Solução Numérica de Equações Reação-Difusão em Processos Biológicos/Daiana Aparecida Rodrigues. – Juiz de Fora: UFJF/MMC, 2013.

XIII, 84 p.: il.; 29, 7cm.

Orientador: Luis Paulo da Silva Barra

Coorientador: Marcelo Lobosco

Coorientadora: Flávia de Souza Bastos

Dissertação (mestrado) – UFJF/MMC/Programa de Modelagem Computacional, 2013.

Referências Bibliográficas: p. 80 – 84.

1. Sistemas de Equações Reação-Difusão.
2. Fenômenos Biológicos.
3. Equações Diferenciais Parciais.
4. Método das Diferenças Finitas. I. Barra, Luis Paulo da Silva *et al.* II. Universidade Federal de Juiz de Fora, MMC, Programa de Modelagem Computacional.

Daiana Aparecida Rodrigues

**Modelagem e Solução Numérica de Equações Reação-Difusão em Processos  
Biológicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Modelagem Computacional.

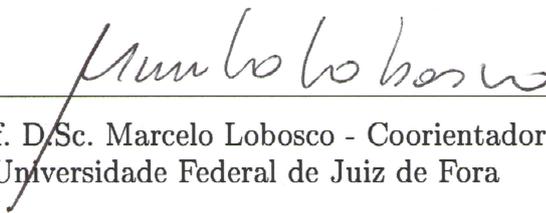
Aprovada em 29 de Agosto de 2013.

**BANCA EXAMINADORA**



---

Prof. D.Sc. Luis Paulo da Silva Barra - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora



---

Prof. D.Sc. Marcelo Lobosco - Coorientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora



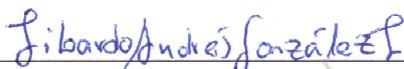
---

Prof. D.Sc. Elson Magalhães Toledo  
Universidade Federal de Juiz de Fora



---

Prof(a). D.Sc. Mildred Balin Hecke  
Universidade Federal do Paraná



---

Prof. D.Sc. Libardo Andrés González Torres  
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

*Dedico este trabalho aos meus  
pais, irmão e ao meu noivo,  
Felipe, vocês são a minha base e  
a minha inspiração. É com apoio  
incondicional de vocês que sigo a  
minha caminhada.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pelo dom da vida, pela oportunidade de aperfeiçoamento e por me dar forças para superar todos os obstáculos e seguir em frente sempre.

Ao professor Luis Paulo pela orientação, dedicação, atenção e amizade. Verdadeiro mestre, muito aprendi durante este trabalho, hoje carrego comigo uma bagagem muito maior do que a que trouxe quando cheguei. Exemplo de pessoa e profissional, muito obrigada por tudo!

Aos meus co-orientadores, Flávia e Lobosco, pela atenção e dedicação.

Aos meus companheiros de turma: Accácio, Bruno Zonovelli, Denise, Marcelo e Micael vocês fizeram a diferença em mais essa etapa da minha vida. Foram tantos momentos compartilhados, brincadeiras, risadas, horas de estudo, compartilhamentos de informações e principalmente apoio nas horas mais difíceis.

À Natália e Reginaldo, por serem tão prestativos e atenciosos.

À CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo apoio financeiro.

A todos os meus amigos e familiares que contribuíram direta ou indiretamente, torcendo e me apoiando, para que eu chegasse até aqui. Em especial as minhas amigas Dalila, Daniele e Janaina, sei que posso contar com vocês sempre.

*“O sucesso nasce do querer, da  
determinação e persistência em  
se chegar a um objetivo. Mesmo  
não atingindo o alvo, quem busca  
e vence obstáculos, no mínimo  
fará coisas admiráveis”.*

*(José de Alencar)*

## RESUMO

Fenômenos biológicos são todo e qualquer evento que possa ser observado nos seres vivos. O estudo desses fenômenos permite propor explicações para o seu mecanismo, a fim de entender as causas e efeitos. Pode-se citar como exemplos de fenômenos biológicos o comportamento das células como respiração, reprodução, metabolismo e morte celular. Equações de reação-difusão são frequentemente utilizadas para modelar fenômenos biológicos. Sistemas de reação-difusão podem produzir padrões espaciais estáveis a partir de uma distribuição inicial uniforme esse fenômeno é conhecido como instabilidade de Turing. Este trabalho apresenta a análise da instabilidade de Turing bem como resultados numéricos para a solução de três modelos biológicos, modelo de Schnakenberg, modelo de glicólise e modelo da coagulação sanguínea. O modelo de Schnakenberg é utilizado para descrever uma reação química autocatalítica e o modelo de glicólise é relativo ao processo de degradação metabólica da molécula de glicose para proporcionar energia para o metabolismo celular, esses dois modelos são frequentemente relatados na literatura. O terceiro modelo é mais recente e descreve o fenômeno da coagulação sanguínea. Nas soluções numéricas se utiliza o método das linhas onde a discretização espacial é feita através de um esquema de diferenças finitas. O sistema de equações diferenciais ordinárias resultante é resolvido por um esquema de integração adaptativo, com a utilização de pacote para computação científica da linguagem Python, Scipy.

**Palavras-chave:** Sistemas de Equações Reação-Difusão. Fenômenos Biológicos. Equações Diferenciais Parciais. Método das Diferenças Finitas.

## ABSTRACT

Biological phenomena are all and any event that can be observed in living beings. The study of these phenomena enables us to propose explanations for its mechanisms in order to understand causes and effects. One can cite as examples of biological phenomena the behavior of cells as respiration, reproduction, metabolism and cell death. Reaction-diffusion equations are often used to model biological phenomena. Reaction-diffusion systems can produce stable spatial patterns from a uniform initial distribution, this phenomenon is known as Turing instability. This dissertation presents an analysis of the Turing instability as well as numerical results for the solution of three biological models, model Schnakenberg, model of glycolysis and model of blood coagulation. The Schnakenberg model is used to describe an autocatalytic chemical reaction and glycolysis model refers to the process of metabolic breakdown of the glucose molecule to provide energy for cellular metabolism, these two models are frequently reported in the literature. The third model is newer and describes the phenomenon of blood coagulation. The method of lines is used in the numerical solutions, where the spatial discretization is done through a finite difference scheme. The resulting system of ordinary differential equations is then solved by an adaptive integration scheme with the use of the package for scientific computing of Python language, Scipy.

**Keywords:** Systems of Reaction-Diffusion Equations. Biological Phenomena. Partial Differential Equations. Method of Finite Differences.

## SUMÁRIO

1	Introdução .....	14
1.1	Objetivos .....	15
1.2	Organização da Dissertação .....	16
2	Equações de Reação-Difusão em Modelos Biológicos .....	18
2.1	Introdução .....	18
2.2	Equações de Reação-Difusão .....	18
2.3	Instabilidade de Turing .....	20
2.4	Condições Gerais para a Instabilidade de Turing .....	21
3	Modelos Biológicos .....	29
3.1	Introdução .....	29
3.2	Modelo de Schnakenberg .....	29
3.3	Modelo de Glicólise .....	30
3.4	Modelo da Coagulação Sanguínea .....	32
4	Estudo do Modelo da Coagulação Sanguínea .....	35
4.1	Introdução .....	35
4.2	Coagulação Sanguínea .....	35
4.2.1	<i>Via Intrínseca e via extrínseca</i> .....	38
4.3	Adimensionalização .....	40
4.4	Expressão Adimensional .....	42
4.5	Condições Iniciais e Condições de Contorno .....	44
4.6	Definições dos Parâmetros .....	45
4.7	Limitações do Modelo da Coagulação Sanguínea .....	45
5	Implementação Numérica .....	48
5.1	Introdução .....	48
5.2	Linguagem de Programação Python .....	48
5.3	Método das Linhas .....	49
5.3.1	<i>Discretização Espacial</i> .....	50

<i>5.3.2 Odeint</i> .....	54
<i>5.3.3 Método BDF</i> .....	55
<i>5.3.4 Método de Adams</i> .....	56
<b>6 Resultados</b> .....	<b>58</b>
<b>6.1 Resultados do Modelo de Schnakenberg</b> .....	<b>58</b>
<b>6.2 Resultados do Modelo de Glicólise</b> .....	<b>64</b>
<b>6.3 Resultados do Modelo da Coagulação Sanguínea</b> .....	<b>71</b>
<b>7 Conclusões</b> .....	<b>78</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>80</b>

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

2.1	Gráfico de $h(k^2)$ com valores diferentes de $d$ e $d_c$ , retirado de <i>Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications</i> [1] . . . . .	27
4.1	Formação do coágulo modificado de [2] . . . . .	37
4.2	Via Extrínseca da Coagulação Sanguínea. Modificado de [3] . . . . .	39
4.3	Via Intrínseca da Coagulação Sanguínea. Modificado de [3] . . . . .	39
4.4	Via Comum da Coagulação Sanguínea. Modificado de [3] . . . . .	40
5.1	Imagem para ilustrar a discretização espacial, modificado de [4] . . . . .	51
5.2	Discretização da borda inferior, modificado de [4] . . . . .	52
6.1	Concentrações de $u$ , na cor azul, e $v$ , na cor vermelho, para o Modelo de Schanakenberg $2D$ . . . . .	61
6.2	Concentrações de $u$ , à esquerda, e $v$ , à direita, para o Modelo de Schanakenberg $2D$ . . . . .	61
6.3	Concentrações de $u$ , à esquerda, e $v$ , à direita, para o Modelo de Schanakenberg obtidas por Vanegas[5] . . . . .	62
6.4	Concentrações de $u$ , na cor vermelho, e $v$ , na cor azul, para um ponto no centro do domínio. Modelo de Schanakenberg $2D$ . . . . .	63
6.5	Concentrações de $u$ e $v$ para o Modelo de Schanakenberg $2D$ , para $t = 20$ . . . . .	64
6.6	Concentrações de $u$ , à esquerda, e $v$ , à direita, para o Modelo de Schanakenberg obtidas por Vanegas [5] . . . . .	64
6.7	Concentrações de $u$ , na cor azul, e $v$ , na cor vermelho, para o Modelo de Glicólise $2D$ . . . . .	66
6.8	Concentrações de $u$ , à esquerda, e $v$ , à direita, para o Modelo de Glicólise $2D$ . . . . .	67
6.9	Concentrações de $u$ , à esquerda, e $v$ , à direita, para o Modelo de Glicólise obtidas por Vanegas [5] . . . . .	67
6.10	Concentrações de $u$ e $v$ para o Modelo de Glicólise $2D$ . . . . .	68
6.11	Concentrações de $u$ , na cor azul, e $v$ , na cor vermelho, para o Modelo de Glicólise $2D$ . . . . .	70
6.12	Concentrações de $u$ e $v$ para o Modelo de Glicólise $2D$ . . . . .	70

6.13	Concentrações de $u$ para o Modelo de Glicólise $2D$ obtidas por Vanegas[6]. . .	71
6.14	a) Esquema representando a área de inserção do implante dental. b) Geometria da interface formada entre o osso e o implante dental. c) Representação do domínio bidimensional utilizado. . . . .	72
6.15	Concentrações de $u$ , na cor azul, e $v$ , na cor vermelho, para o modelo da coagulação sanguínea $2D$ . . . . .	74
6.16	Concentrações de $u$ e $v$ para o modelo da coagulação sanguínea $2D$ . . . . .	74
6.17	Concentrações de $u$ , na cor azul, e $v$ , na cor vermelho, para o modelo da coagulação sanguínea $2D$ . . . . .	75
6.18	Concentrações de $u$ e $v$ para o modelo da coagulação sanguínea $2D$ . . . . .	75
6.19	Concentrações de $u$ , na cor azul, e $v$ , na cor vermelho, para modelo da coagulação sanguínea $2D$ . . . . .	76
6.20	Concentrações de $u$ e $v$ para o modelo da coagulação sanguínea $2D$ . . . . .	77

## LISTA DE TABELAS

4.1	Fatores da Coagulação Sanguínea. Modificado de [3]	38
4.2	Parâmetros para o modelo da coagulação	45
6.1	Dados para o modelo de Schanakenberg: 1º teste	59
6.2	Dados para o modelo de Schanakenberg: 2º teste	62
6.3	Dados para o modelo de glicólise: 1º teste	65
6.4	Dados para o modelo de glicólise: 2º teste	68
6.5	Dados para o modelo de coagulação: 1º teste	73
6.6	Dados para o modelo da coagulação: 2º teste	75

## LISTA DE VARIÁVEIS

### Modelo de Schnakenberg

$a$	Concentração de A
$b$	Concentração de B
$u$	Concentração de X
$v$	Concentração de Y
$\gamma$	Constante adimensionalizada
$d$	Constante de difusão

### Modelo de Glicólise

$u$	Concentração de glicose
$v$	Produção de piruvato
$\delta$	Quantidade inicial de glicose
$k$	Consumo inicial de glicose
$d$	Constante de difusão

### Modelo da Coagulação Sanguínea

$D_T$	Coefficiente de difusão da Trombina
$D_F$	Coefficiente de difusão do Fibrinogênio
$P$	Concentração de protrombina
$T = u$	Concentração de trombina
$F = v$	Concentração de fibrinogênio
$G$	Concentração de grânulos liberados pelas plaquetas
$k_1 - k_7$	Constantes cinéticas
$d$	Constante de difusão
$\delta$	Taxa do fator de conversão da protrombina em trombina
$k$	Taxa de consumo da trombina
$\gamma$	Quantidade de fibrinogênio que é liberado pelas plaquetas ativadas durante a coagulação

## LISTA DE ABREVIACÕES

ATP	Trifosfato de adenosina
NAD	Dinucleótido de nicotinamida e adenina
ADP	Difosfato de adenosina
A2	Tromboxano
FT	Fator tissular
PVI	Problema de Valor Inicial
BDF	Backward Differentiation Formulae
EDO	Equação Diferencial Ordinária

# 1 Introdução

A difusão é um processo natural que leva um dado sistema a uma situação de equilíbrio [4]. Processos difusivos estão presentes em várias situações do cotidiano. Pode-se citar como exemplo os gases que são emitidos pelas escapamentos dos carros, ou pelas chaminés das fábricas. Após serem emitidos, esses gases se espalham pelo ar atmosférico, e passado algum tempo, não se pode mais distingui-los, pois houve a difusão desses gases pelo ar [7].

Em condições normais o fenômeno da difusão pode ser acompanhado por processos que influenciam na organização espacial das substâncias ou espécies. Podem ocorrer, sob condições apropriadas, reações químicas ou outras interações em sistemas difusivos com mais de uma substância ou espécie [8]. São denominados sistemas de reação-difusão, sistemas que contemplam a difusão e a interação entre as espécies. O termo *Reação* designa as interações químicas de uma espécie, consigo mesma ou com outras espécies [9, 10].

Sistemas de equações de reação-difusão tem sido utilizadas para modelar fenômenos biológicos que envolvem a dispersão e a interação de indivíduos, células ou de espécies químicas em uma determinada região [11, 8]. A dispersão das substâncias está relacionada com o fenômeno da difusão e a interação entre as espécies envolvidas em tais fenômenos está relacionada com a reação [11, 12].

Com a difusão de uma determinada substância, tende-se chegar a um estado homogêneo com o passar do tempo. Modelos de Reação-Difusão podem evoluir para um padrão espacial heterogêneo e estável ao longo do tempo devido a pequenas perturbações das concentrações das substâncias químicas em relação a um estado de equilíbrio espacial homogêneo. Esse fenômeno é conhecido como instabilidade por difusão ou Instabilidade de Turing [1, 13, 14]. Alan Turing [15] foi o primeiro a observar que uma distribuição espacial de substâncias químicas que reagem entre si podem produzir a formação de padrões na natureza e estudou as soluções dos modelos biológicos descritos por equações de reação-difusão.

Os modelos de Schnakenberg e Glicólise, são dois modelos biológicos governados por equações do tipo reação-difusão. Muito difundidos e estudados, ambos os modelos apre-

sentam a instabilidade de Turing. O Modelo de Schnakenberg [16] é utilizado para modelar reações químicas autocatalíticas. O Modelo de Glicólise [5, 17] descreve o processo de degradação metabólica da molécula de glicose para proporcionar energia para o metabolismo celular. Foi proposto recentemente por Vanegas [18] um modelo matemático para coagulação sanguínea na interface osso-implante dentário.

A coagulação sanguínea acontece quando um vaso sanguíneo é lesionado. Para cessar o sangramento, acontece a formação de um coágulo de fibras de fibrina no local da lesão [3]. Esse coágulo apresenta um comportamento que é heterogêneo no espaço e estável no tempo, um comportamento semelhante à Instabilidade de Turing. O processo da coagulação é uma complexa cascata de eventos celulares e moleculares que tradicionalmente tem sido estudado de forma simplificada através de duas vias metabólicas denominadas via intrínseca e via extrínseca. Ambas as vias tem grande importância e acabam se juntando para formação do coágulo de fibrina, em uma via determinada via comum [19].

O presente trabalho apresenta um estudo do modelo matemático da coagulação sanguínea. Faz-se também a análise da estabilidade de Turing para os modelos de Schnakenberg, Glicólise e o da coagulação.

## 1.1 Objetivos

O presente trabalho tem como objetivo estudar a possibilidade da existência, o tipo e a forma dos padrões que podem surgir na solução de equações de reação-difusão, ou seja, a existência da Instabilidade de Turing.

Para solucionar ambos os modelos, será utilizada uma estratégia numérica utilizando o método das linhas onde a discretização espacial é feita utilizando um esquema de diferenças finitas centrais de segunda ordem. Para a solução do PVI resultante será utilizado um pacote da biblioteca *Scipy* da linguagem de programação Python, denominado *odeint*. Em todos esses modelos serão analisadas as condições para que ocorra a Instabilidade de Turing.

Como dito anteriormente, o modelo de Schnakenberg e modelo de Glicólise apresentam a Instabilidade de Turing. Esses modelos serão utilizados para verificar a implementação numérica, os resultados serão comparados com outros relatados na literatura. Após essa verificação, a implementação numérica será utilizada para solucionar o modelo da

coagulação sanguínea.

## 1.2 Organização da Dissertação

Além do presente capítulo, esta dissertação encontra-se organizada em outros seis como descritos abaixo.

### Capítulo 2

Primeiramente faz-se uma rápida revisão sobre as equações de reação-difusão. Logo após, é abordada a Instabilidade de Turing e feita uma análise matemática com a qual é possível analisar se um determinado sistema de equações do tipo reação-difusão apresenta, ou não, a instabilidade de Turing. Dessa análise matemática chega-se um conjunto de quatro desigualdades que são utilizadas para verificar a existência da Instabilidade.

### Capítulo 3

Neste capítulo são apresentados os modelos biológicos dos quais faz-se estudo no presente trabalho. Faz-se uma rápida revisão sobre os modelos de Schnakenberg, glicólise e coagulação sanguínea.

### Capítulo 4

O modelo matemático da coagulação sanguínea é recente, logo são abordadas mais características desse modelo. Primeiramente é feita uma abordagem geral sobre o mecanismo da coagulação sanguínea. A seguir são feitas as adimensionalizações das equações do modelo, o cálculo para as condições iniciais, são apresentados os parâmetros como originalmente sugerido pelos autores e, por último, são relatadas as principais limitações que o presente modelo apresenta.

### Capítulo 5

No capítulo 5 são abordados aspectos da implementação numérica. Faz-se um breve relato histórico sobre a linguagem de programação Python e suas principais características. Explica-se como foi a utilização do método das linhas e também explicita-se a discretização espacial. Por último são abordados aspectos sobre o pacote de programação utilizado para solucionar o PVI resultante e descritas as funcionalidades do pacote e os métodos que ele utiliza para solucionar o PVI.

### Capítulo 6

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos a partir da implementação numé-

rica realizada. Primeiramente, para a validação do código desenvolvido são comparados os resultados para os modelos de Schanakenberg e de glicólise e por último os resultados para o modelo da coagulação. Também são mostrados os resultados da análise da instabilidade de Turing para cada caso estudado.

### **Capítulo 7**

Neste capítulo são discutidos os resultados obtidos e são feitas algumas considerações finais.

# 2 Equações de Reação-Difusão em Modelos Biológicos

## 2.1 Introdução

Equações de reação-difusão tem sido utilizadas para modelar fenômenos biológicos que envolvem a dispersão e a interação de indivíduos, células ou de espécies químicas dentro de uma região determinada [11, 8]. Pode-se citar como exemplo de tais modelos, a formação de tumores [20] e a modelagem do sistema imune [21]. Na modelagem de tais fenômenos a parte difusiva está relacionada à dispersão das substâncias, enquanto que a parte reativa está relacionada à interação entre as espécies envolvidas, por exemplo, células ou indivíduos [11, 12].

Ao contrário do que se espera em relação à difusão de uma única substância, nos modelos de reação-difusão, padrões complexos no espaço e no tempo podem ser gerados pelas interações químicas. Alan Turing [15] demonstrou em 1952 que um modelo de reação-difusão pode evoluir para um padrão espacial heterogêneo e estável ao longo do tempo devido a pequenas perturbações das concentrações das substâncias químicas em relação a um estado de equilíbrio espacial homogêneo. Esse fenômeno é conhecido como instabilidade por difusão [13, 14, 1] também conhecido como *Instabilidade de Turing*.

Neste capítulo, primeiramente faz-se uma breve introdução da modelagem desses fenômenos a partir de equações do tipo reação-difusão. Posteriormente se estudam as condições para a Instabilidade de Turing em um modelo de reação-difusão.

## 2.2 Equações de Reação-Difusão

Quando uma gota de tinta cai em um recipiente com água, podemos observar que a gota de tinta começa a se dispersar em todas as direções, colorindo a água. Esse fenômeno acontece porque as moléculas da água estão em movimento e se chocam com as moléculas da gota de tinta, provocando seu deslocamento. Dizemos então que a tinta está se difundindo [9]. Na situação citada acima, o comportamento das partículas apresenta, em um nível

macroscópico, um movimento regular, denominado difusão [9].

Normalmente a difusão pode ser acompanhada por processos que influenciam a organização espacial das substâncias ou espécies envolvidas no processo. Em sistemas com mais de uma espécie ou substância, sob condições apropriadas, podem ocorrer reações químicas ou outras interações. Sistemas que contemplam a difusão e a interação entre as espécies são denominados sistemas de reação-difusão. As interações de natureza química de uma espécie, consigo mesma ou com outras espécies, são designadas pelo termo de reação [9, 10].

No estudo da concentração  $u(x, t)$ , de uma substância ao longo do espaço,  $x$ , e do tempo,  $t$ , o termo de difusão é utilizado para especificar o fluxo em que as partículas em regiões de maior concentração tenderão a se mover para direções de menor concentração [22, 23, 24]. Esse princípio é conhecido como *Lei de Fick*, e se expressa da seguinte forma [24, 10]:

$$\mathbf{J}(t, x) = -D\nabla u(t, x) \quad (2.1)$$

Onde  $\mathbf{J}$  é o vetor de fluxo de  $u(t, x)$  e  $D$  é o coeficiente de difusão.

Um termo adicional na descrição da variação da concentração,  $u(t, x)$ , que estabelece a reação entre duas ou mais substâncias, é conhecido como termo de reação, sendo denotado por  $f(t, x, u)$ . De acordo com o Princípio da Conservação de Massa, a taxa de variação da quantidade de matéria contida em um volume  $V$  deve ser igual ao fluxo líquido da matéria através de uma superfície  $S$  que a delimita, somada à quantidade de matéria transformada no interior de  $V$  devido ao termo reativo. Matematicamente temos:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V u(t, x) dV = - \int_S (\mathbf{J}(t, x, u) \cdot \mathbf{n}) dS + \int_V f(t, x, u) dV \quad (2.2)$$

Na equação (2.2) o vetor  $\mathbf{n}$  é o vetor normal à superfície  $S$ . Utilizando o teorema da divergência na integral referente ao termo difusivo e combinando (2.1) e (2.2) obtemos:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V u(t, x) dV = \int_V \nabla \cdot (D \nabla u(t, x)) dV + \int_V f(t, x, u) dV \quad (2.3)$$

A equação(2.3) pode ser reescrita como:

$$\int_V \left( \frac{\partial u}{\partial t} - \nabla \cdot (D \nabla u) - f \right) dV = 0 \quad (2.4)$$

Tendo em vista que a equação (2.4) é válida para qualquer volume  $V$ , pode-se concluir que seu integrando é nulo, obtendo-se a seguinte equação diferencial:

$$\underbrace{\frac{\partial u(t, x, u)}{\partial t}}_{\text{Taxa de Variação}} = \underbrace{\nabla \cdot (D \nabla u(t, x))}_{\text{Termo de Difusão}} + \underbrace{f(t, x, u)}_{\text{Termo de Reação}} \quad (2.5)$$

A equação (2.5) é conhecida como equação de reação-difusão. A equação de reação-difusão (2.5) acima é válida para um sistema de uma única espécie, mas esse resultado pode ser estendido para sistemas de duas ou mais espécies [13, 1, 24] e será assim utilizado nas seções seguintes.

## 2.3 Instabilidade de Turing

Alan Turing<sup>1</sup> escreveu um artigo intitulado *The Chemical basis of morphogenesis* [15]. Publicado em 1952, neste trabalho propôs que os processos de geração da estrutura e forma dos sistemas biológicos se baseiam em processos químicos difusivos que ocorrem em um sistema [9]. O interesse de Turing na biologia concentrou-se no problema da morfogênese, ou seja, a razão que leva os organismos a desenvolverem determinadas formas. Turing queria saber como os milhões de células em um organismo “sabem” que forma devem tomar [25].

Turing foi o primeiro a observar que uma distribuição espacial de substâncias químicas que reagem entre si podem produzir a formação de padrões na natureza e estudou as soluções dos modelos biológicos descritos por equações de reação-difusão. No seu estudo mostrou que podem existir três tipos de instabilidades: I) oscilatórias no tempo e uniformes no espaço, II) estacionárias no tempo e periódicas no espaço, e III) oscilatórias no

---

<sup>1</sup>Alan Mathison Turing é considerado um dos pais da Computação, foi um dos primeiros a vislumbrar a possibilidade de que as máquinas poderiam se tornar inteligentes. Antes que os primeiros computadores de fato existissem, Alan Turing criou um modelo matemático teórico para o computador universal. O invento serviu de base para a computação moderna e é conhecido como Máquina de Turing. Além da contribuição acadêmica, teve também uma forte contribuição na Segunda Guerra Mundial, quando trabalhou para a inteligência britânica em Bletchley Park, num centro especializado em quebra de códigos [25].

tempo e no espaço [1].

O segundo tipo de instabilidade acima referido que, induz a formação de padrões espaciais onde não havia antes, é conhecido como *instabilidade de Turing* [1, 14, 26, 27] e é introduzido na seção seguinte.

## 2.4 Condições Gerais para a Instabilidade de Turing

A análise matemática da instabilidade de Turing prevê a possibilidade da existência, o tipo e a forma dos padrões que podem surgir na solução das equações de reação-difusão [13, 14]. A análise da instabilidade de Turing feita nesta seção possui como principais referências bibliográficas [5, 1], onde pode-se encontrar mais detalhes. Um sistema descrevendo a difusão e a reação entre duas espécies pode ser genericamente descrito pelas equações abaixo.

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla^2 u + \beta f(u, v) \quad (2.6)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = d \nabla^2 v + \beta g(u, v) \quad (2.7)$$

Onde  $f$  e  $g$  são as funções que descrevem os processos de reação e  $d$  é a razão entre as constantes de difusão. Na análise da instabilidade de Turing, usualmente assume-se que as condições de fluxo no contorno são iguais a zero. Existem várias razões para isto, sendo a principal delas o interesse em que o padrão espacial formado não sofra influência de nenhuma entrada externa.

Supõe-se que para as equações (2.6) e (2.7) exista um estado homogêneo estacionário (estável). Nesta situação os termos de difusão ( $\nabla^2 u$ ,  $\nabla^2 v$ ) se anulam. Diz-se que as equações (2.6) e (2.7) apresentam instabilidades por difusão ou *instabilidade de Turing* quando pequenas perturbações espaciais deste estado levam o sistema a assumir um novo estado estacionário não homogêneo.

A análise da estabilidade temporal destes estados estacionários homogêneos é feita a partir de (2.6) e (2.7) na ausência dos termos de difusão:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \beta f(u, v) \quad (2.8)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \beta g(u, v) \quad (2.9)$$

O estado estável do sistema em (2.8) e (2.9) é  $(u, v) = (u_0, v_0)$  tal que:

$$f(u_0, v_0) = g(u_0, v_0) = 0 \quad (2.10)$$

As equações (2.8) e (2.9) podem ser escritas para um ponto,  $(u_0 + w^u(t), v_0 + w^v(t))$ , na vizinhança do estado de equilíbrio, à partir da expansão em série de Taylor das funções  $f$  e  $g$ . Considerando-se apenas os termos lineares chega-se à:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{dw^u}{dt} \simeq \beta [f(u_0, v_0) + \frac{\partial f}{\partial u} w^u + \frac{\partial f}{\partial v} w^v] \quad (2.11)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \frac{dw^v}{dt} \simeq \beta [g(u_0, v_0) + \frac{\partial g}{\partial u} w^u + \frac{\partial g}{\partial v} w^v] \quad (2.12)$$

As equações (2.11) e (2.12) podem ser escritas matricialmente como:

$$\mathbf{w}_t = \beta \mathbf{A} \mathbf{w} \quad (2.13)$$

onde:

$$\mathbf{w}_t = \begin{pmatrix} \frac{dw^u}{dt} \\ \frac{dw^v}{dt} \end{pmatrix}; \quad \mathbf{A} = \begin{pmatrix} f_u & f_v \\ g_u & g_v \end{pmatrix}_{u_0, v_0}, \quad e \quad \mathbf{w} = \begin{pmatrix} w^u \\ w^v \end{pmatrix} \quad (2.14)$$

onde os sub-índices representam a derivação e  $\mathbf{A}$ , matriz de estabilidade, armazena as derivadas avaliadas em  $(u_0, v_0)$ .

Se  $\lambda$  é um autovalor de  $\beta \mathbf{A}$  com autovetor  $\mathbf{V}$ , então:

$$\beta \mathbf{A} \mathbf{V} = \lambda \mathbf{V} \quad (2.15)$$

Dessa forma  $\mathbf{X} = e^{\lambda t}\mathbf{V}$  é solução da equação (2.13) uma vez que:

$$\begin{aligned}\mathbf{X}_t &= \lambda e^{\lambda t}\mathbf{V} \\ &= e^{\lambda t}\beta\mathbf{A}\mathbf{V} \\ &= \beta\mathbf{A}e^{\lambda t}\mathbf{V} \\ \mathbf{X}_t &= \beta\mathbf{A}\mathbf{X}\end{aligned}$$

O estado estacionário  $\mathbf{w} = 0$  é linearmente estável se  $Re(\lambda) < 0$ , uma vez que, neste caso, a perturbação  $\mathbf{w} \rightarrow 0$  com  $t \rightarrow \infty$ .

A determinação dos autovalores e autovetores de  $\mathbf{A}$  se dá através da imposição de que a equação (2.15) tenha solução não nula, desta forma:

$$\det(|\beta\mathbf{A} - \lambda\mathbf{I}|) = \begin{vmatrix} \beta f_u - \lambda & \beta f_v \\ \beta g_u & \beta g_v - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (2.16)$$

A equação (2.16) acima, conhecida como equação característica, expandida fornece:

$$\lambda^2 - \beta(f_u + g_v)\lambda + \beta^2(f_u g_v - f_v g_u) = 0 \quad (2.17)$$

Desta forma suas raízes podem ser escritas como:

$$\lambda_1, \lambda_2 = \frac{1}{2}\beta[(f_u + g_v) \pm \sqrt{(f_u + g_v)^2 - 4(f_u g_v - f_v g_u)}] = 0 \quad (2.18)$$

A partir da análise da equação (2.18) pode-se perceber que a estabilidade linear, isto é  $Re(\lambda) < 0$ , é garantida se:

$$tr(\mathbf{A}) = f_u + g_v < 0 \quad (2.19)$$

$$|\mathbf{A}| = f_u g_v + f_v g_u > 0 \quad (2.20)$$

As condições acima garantem a estabilidade linear no tempo do estado homogêneo, portanto, sem a influência dos termos difusivos. Na presença da difusão, tem-se o sistema de reação-difusão completo.

$$\mathbf{w}_t = \mathbf{D}\nabla^2\mathbf{w} + \beta A\mathbf{w}, \quad \text{com} \quad \mathbf{D} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & d \end{pmatrix} \quad (2.21)$$

As soluções do sistema de equações acima são da forma:

$$\mathbf{w}(r, t) = \sum_k c_k e^{\lambda(k)t} \mathbf{W}_k(\mathbf{r}) \quad (2.22)$$

Onde as constantes  $c_k$  são determinadas por expansão de Fourier das condições iniciais em termos de  $\mathbf{W}_k(\mathbf{r})$ , que são autovetores associados aos autovalores  $k$  do problema de autovalor.

$$\nabla^2\mathbf{W} + k^2\mathbf{W} = 0, \quad \text{com} \quad \frac{dW}{dn} = 0 \quad \text{no contorno.} \quad (2.23)$$

Se o problema for unidimensional definido em  $0 < x < a$ ,  $\mathbf{W}$  é uma combinação linear de termos na forma  $\cos(\frac{n\pi x}{a})$  e os autovalores,  $k = \frac{n\pi}{a}$  (um conjunto discreto de valores) são chamados números de onda da solução. Substituindo a equação (2.22) em (2.21) obtém-se para cada  $k$ :

$$\lambda\mathbf{W}_k = \beta A\mathbf{W}_k + D\nabla^2\mathbf{W}_k \quad (2.24)$$

Como  $\mathbf{W}_k$  deve satisfazer a equação (2.23), a equação (2.24) pode ser re-escrita como:

$$\lambda\mathbf{W}_k = \beta A\mathbf{W}_k - Dk^2\mathbf{W}_k \quad (2.25)$$

como:

$$[\lambda \mathbf{I} - \beta A - k^2 D] \mathbf{W}_k = 0 \quad (2.26)$$

Como procura-se uma solução diferente da trivial para o sistema acima, deve-se impor que:

$$\det(\lambda \mathbf{I} - \beta A - k^2 D) = 0 \quad (2.27)$$

Avaliando o determinante da equação (2.27) acima com  $A$  e  $D$  definidos nas equações (2.14) e (2.21), obtêm-se os autovalores  $\lambda(k)$ :

$$\lambda^2 + \lambda[k^2(1 + d) - \beta(f_u + g_v)] + h(k^2) = 0 \quad (2.28)$$

onde

$$h(k^2) = dk^4 - \beta(df_u + f_v)k^2 + \beta^2 | A | \quad (2.29)$$

A equação (2.28) acima é semelhante à equação (2.16), onde a exigência de que  $Re(\lambda) < 0$  levou à necessidade da satisfação às equações (2.19) e (2.20). Para que o estado estacionário seja instável a perturbações espaciais, deve-se impor que a solução de (2.28) tenha  $Re\lambda(k) > 0$  para algum  $k \neq 0$ .

Tendo em vista a expressão em (2.19) e que  $\beta$  e  $d$  são positivos, pode-se concluir que o coeficiente que multiplica o termo linear em  $\lambda$  é positivo, o que implica que a soma das raízes da equação (2.28) seja negativa. Desta forma, para garantir que haja uma raiz positiva, é necessário que o produto das raízes, termo independente de  $\lambda$  em (2.28), seja negativo, isto é,  $h(k^2) < 0$ .

Uma outra forma de se chegar a esta conclusão é a análise das soluções de (2.28):

$$2\lambda = -[k^2(1 + d) - \beta(f_u + g_v)] \pm \{[k^2(1 + d) - \beta(f_u + g_v)]^2 - 4h(k^2)\}^{\frac{1}{2}} \quad (2.30)$$

Por outro lado, para que  $h(k^2)$  seja negativo, para algum  $k$ , deve-se analisar a equação (2.29), que por sua vez é um polinômio de segundo grau em  $k^2$ . Uma vez que o coeficiente do termo de quarto grau em  $k$  é positivo, os valores negativos de  $h(k^2)$  vão ocorrer para  $k^2$  entre as raízes  $k_1^2$  e  $k_2^2$  de (2.29), isto é:

$$k_1^2 < k^2 < k_2^2 \quad (2.31)$$

onde:

$$k_1^2 = \frac{\beta}{2d}[(df_u + g_v) - \{(df_u + g_v)^2 - 4d | A | \}^{\frac{1}{2}}] \quad (2.32)$$

$$k_2^2 = \frac{\beta}{2d}[(df_u + g_v) + \{(df_u + g_v)^2 - 4d | A | \}^{\frac{1}{2}}] \quad (2.33)$$

Observando as equações acima (2.32) e (2.33), percebe-se que para obter  $k_1^2$  e  $k_2^2$  positivos com  $d$  diferente de 1, é necessário que seja satisfeita a condição:

$$(df_u + g_v) > 0 \quad (2.34)$$

Por outro lado, para que existam duas raízes reais distintas é necessário que o discriminante seja positivo, isto é:

$$(df_u + g_v)^2 - 4d | A | > 0 \quad (2.35)$$

Mantendo-se fixa a cinética das reações pode-se observar o comportamento de  $h(k^2)$  com a variação de  $d$ . Supondo  $f_u < 0$  e  $g_v > 0$ , para que (2.34) e (2.19) sejam satisfeitas é necessário que  $d < 1$ . Neste caso só há a possibilidade de ocorrer a instabilidade de Turing se  $d$  for menor que um valor crítico  $d_c$ , como mostrado esquematicamente abaixo:

Após todas as considerações apresentadas nesta seção, obtém-se assim as condições para a geração de padrões espaciais por mecanismos de reação-difusão de duas espécies como, por exemplo, as equações (2.6) e (2.7). Em resumo, as condições que restringem

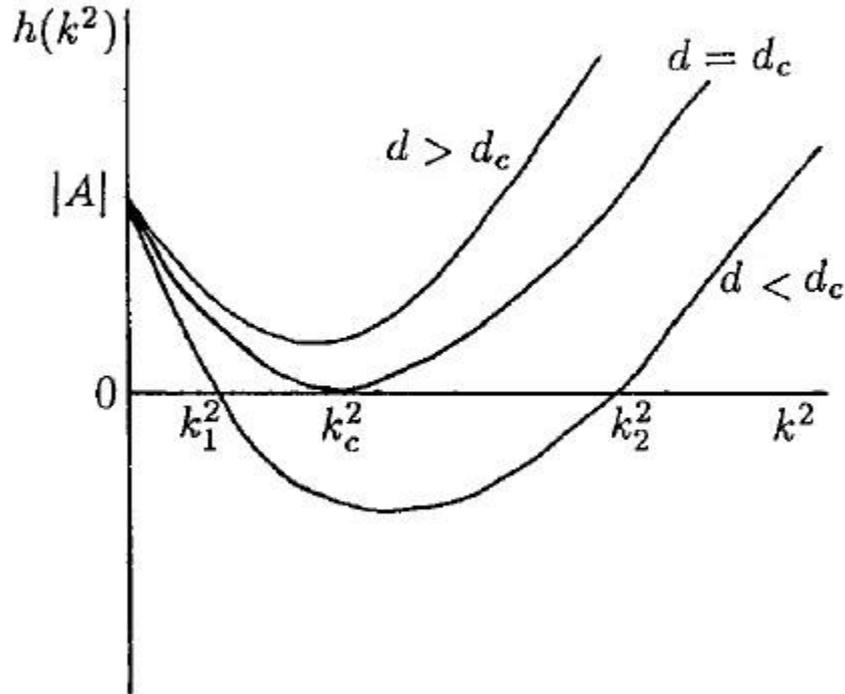


Figura 2.1: Gráfico de  $h(k^2)$  com valores diferentes de  $d$  e  $d_c$ , retirado de *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications* [1]

o espaço de parâmetros caracterizando o *espaço de Turing* se resumem com o seguinte conjunto de desigualdades, a partir das equações (2.19), (2.20), (2.34) e (2.35).

$$f_u + g_v < 0 \quad (2.36)$$

$$f_u g_v + f_v g_u > 0 \quad (2.37)$$

$$df_u + g_v > 0 \quad (2.38)$$

$$(df_u + g_v)^2 - 4d(f_u g_v - f_v g_u) > 0 \quad (2.39)$$

Com estas equações satisfeitas, se houver um  $k$  dentre o conjunto discreto de autovalores que satisfaça a equação (2.31), então os correspondentes autovetores serão linearmente instáveis.

Por exemplo, no caso unidimensional, mencionado anteriormente,  $0 < x < p$ , deve haver um  $n$  inteiro para o qual seja satisfeita:

$$k_1^2 < k^2 = \frac{(\pi^2 n^2)}{p^2} < k_2^2 \quad (2.40)$$

Analogamente, para domínios bidimensionais  $0 < x < p$ ,  $0 < y < q$ , como os que serão resolvidos no presente trabalho, os autovetores, soluções das equações (2.32) e (2.33), são da forma:

$$\mathbf{W}_{p,q}(x, y) = \mathbf{C}_{n,m} \cos\left(\frac{n\pi x}{p}\right) \left(\cos\frac{m\pi y}{q}\right) \quad (2.41)$$

e os autovalores associados são:

$$k^2 = \pi^2 \left( \frac{n^2}{p^2} + \frac{m^2}{q^2} \right) \quad (2.42)$$

Neste caso, além da satisfação das desigualdades (2.36)-(2.39) acima, deve haver  $m$  e  $n$  inteiros de forma a satisfazer:

$$k_1^2 < \pi^2 \left( \frac{n^2}{p^2} + \frac{m^2}{q^2} \right) < k_2^2 \quad (2.43)$$

No próximo capítulo serão apresentados dois modelos biológicos, conhecidos como: modelo de Schnakenberg e o modelo de glicólise [1, 13, 23, 24, 27]. O modelo de Schnakenberg é utilizado em morfogênese, e o modelo de glicólise descreve o processo de degradação metabólica de uma molécula de glicose para proporcionar a energia necessária para o processo de metabolismo celular. Feita a análise matemática nesses dois modelos biológicos pode-se constatar a presença da instabilidade de Turing.

## 3 Modelos Biológicos

### 3.1 Introdução

Equações de reação-difusão são utilizadas para modelar uma variedade de fenômenos biológicos [24]. Pode-se citar como exemplos de fenômenos biológicos modelados por sistemas de equações reação-difusão os modelos de Schnakenberg, glicólise e coagulação sanguínea.

Conhecido como modelo de Schnakenberg, proposto por J. Schnakenberg em 1979 [16] é utilizado para modelar reações químicas autocatalíticas. O modelo de glicólise é utilizado para modelar o processo de degradação metabólica da molécula de glicose para proporcionar energia para o metabolismo celular [5]. Esses dois modelos são muito utilizados na literatura, pois apresentam a instabilidade de Turing.

Um recente modelo proposto por Juan Vanegas [18] em 2010, é um sistema de equações do tipo reação-difusão para modelar a coagulação sanguínea na interface osso-implante dentário.

Nas seções seguintes, faz-se uma breve revisão sobre os modelos de Schnakenberg, glicólise e coagulação sanguínea.

### 3.2 Modelo de Schnakenberg

O modelo de Schnakenberg [16] é um modelo matemático de equações diferenciais parciais para descrever uma reação química autocatalítica <sup>1</sup> com possível comportamento oscilatório. As reações trimoleculares entre dois produtos químicos  $X$ ,  $Y$  e duas fontes químicas  $A$ ,  $B$  são da seguinte forma:

---

<sup>1</sup>A autocatálise é um tipo de reação na qual um dos produtos formados atua como catalisador da própria reação, isto é, uma substância que fornece um novo caminho, no qual a energia de ativação da reação diminui e, conseqüentemente, a sua velocidade acelera [28].



Utilizando-se da *Lei da Ação das Massas* obtém-se um sistema com duas equações de reação-difusão para as concentrações  $u(x, t)$  e  $v(x, t)$ :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla^2 u + \gamma(a - u + u^2 v) \quad (3.4)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = d \nabla^2 v + \gamma(b - u^2 v) \quad (3.5)$$

O sistema encontra-se na forma adimensional. Na equação 3.5,  $d$  é a constante de difusão dos produtos químicos  $X, Y$ , onde  $d = \frac{D_v}{D_u}$ . As constantes  $a, b$  são as concentrações de  $A, B$ .

Devido à simplicidade algébrica, o modelo de Schnakenberg é muito utilizado para exemplificar a formação de padrões espaço-temporais, ou seja, a instabilidade de Turing [8, 29].

Este modelo representa o comportamento de um químico ativador em presença de um químico inibidor. Se  $u$  é o químico ativador, a reação cinética é tal que na equação (3.4) o termo  $u^2 v$  representa a produção de  $u$  em presença de  $v$ . Na equação (3.5) o mesmo termo ( $u^2 v$ ) representa o consumo de  $v$  em presença de  $u$ . As constantes  $a, b, d$  e  $\gamma$  são todos parâmetros positivos, sendo  $a$  e  $b$  valores de produção,  $\gamma$  uma constante adimensional e  $d$  é o coeficiente de difusão [5].

### 3.3 Modelo de Glicólise

O conjunto de transformações que as substâncias químicas sofrem no interior dos organismos vivos é conhecido como *metabolismo*. Para se fazer referência ao conjunto de todas as reações químicas que ocorrem nas células utiliza-se o termo *metabolismo celular*. Estas reações são responsáveis pelos processos de síntese e degradação dos nutrientes na célula e constituem a base da vida, permitindo o crescimento e a reprodução das células, mantendo

as suas estruturas e adequando respostas aos seus ambientes [30].

O processo conhecido como *Glicólise* é uma sequência metabólica composta por um conjunto de dez reações químicas catalizadas por enzimas. Esse processo ocorre na parte líquida do citoplasma, chamada citosol. Uma molécula de glicose possui 6 carbonos e quando ela é quebrada formam-se duas moléculas, cada uma com 3 carbonos cada; essas moléculas chamam-se piruvatos ou ácido pirúvicos [31]. Do processo final da glicólise resultam duas moléculas de ATP, duas moléculas de piruvato e duas moléculas de  $\text{NADH} + \text{H}^+$  [31].

O processo da glicólise é extensivamente estudado por conta de sua importância bioquímica. Maiores detalhes sobre as reações químicas e a teoria desse processo podem ser obtidos em Segel 1991 [17]. Pode-se encontrar na literatura vários trabalhos sobre o processo da glicólise. Nos primeiros trabalhos sobre o processo de glicólise, Higgins (1964) [33] e Sel'kov (1968) [34] abordavam várias características qualitativas das reações químicas do processo. Othmer e Aldridge (1978) [35] modelaram uma via particular do processo de glicólise. Um modelo completo do processo de glicólise envolve muitos termos de saturação, um modelo simplificado pode ser encontrado em Ashkenazi and Othmer (1978) [36]. Esse modelo assume que as concentrações químicas estão bem distantes dos níveis de saturação.

A forma adimensional do modelo de glicólise é dada pelas seguintes equações:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla^2 u + \delta - ku - uv^2 \quad (3.6)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = d \nabla^2 v + ku + uv^2 - v \quad (3.7)$$

Na interpretação biológica,  $u$  é a concentração de glicose,  $v$  a produção de piruvato,  $D_u$  e  $D_v$  os coeficientes de difusão e  $d = \frac{D_v}{D_u}$ . O termo  $u^2v$  representa o consumo não linear de  $u$ , o termo  $uv^2$  representa a ativação não linear de  $v$ . O parâmetro positivo  $\delta$  representa uma quantidade inicial de glicose. O parâmetro  $k$ , também positivo, representa em  $u$  o consumo natural de glicose [5].

---

<sup>2</sup>NAD (Dinucleótido de nicotinamida e adenina) é uma coenzima, ou seja, uma substância orgânica não protéica necessária ao funcionamento de certas enzimas. Essa coenzima apresenta dois estados de oxidação:  $\text{NAD}^+$  (oxidado) e  $\text{NADH}$  (reduzido). A forma  $\text{NADH}$  é obtida pela redução do  $\text{NAD}^+$  com dois elétrons e aceitação de um próton ( $\text{H}^+$ ) [32].

### 3.4 Modelo da Coagulação Sanguínea

O modelo do qual faz-se estudo nessa seção foi desenvolvido por Juan Carlos Vanegas Acosta, Nancy S. Landinez P. e Diego A. Garzon-Alvarado. Esse modelo matemático de coagulação adota características dos modelos descritos acima e aborda o processo de coagulação em uma aplicação específica, neste caso, na interface do osso com o implante dentário [18], visando a sua aplicação no estudo da integração do osso com implante. Nesse modelo, o enfoque principal são as reações cinéticas que ocorrem na via comum da coagulação e o tempo de coagulação na consolidação da cicatrização inicial na interface do osso com o implante.

O processo de coagulação envolve uma complexa cascata de eventos celulares e moleculares. Simplificadamente, quando o sangue entra em contato com uma lesão, acontece a ativação e a agregação das plaquetas no local da lesão, formando-se um tampão plaquetário inicial para deter o sangramento [37]. Os fatores da coagulação são ativados e juntos ativam a via comum da coagulação [37, 38]. A formação do coágulo de fibrina se dá pela conversão da trombina em fibrina. Pode-se entender por *conversão* a reação cinética que ocorre no encontro de duas substâncias, nesse caso, trombina e fibrinogênio. A trombina é o agente ativador e o fibrinogênio é o agente de conversão.

As substâncias presentes neste modelo e as suas devidas conversões encontram-se abaixo [18]. As reações cinéticas estão expressadas utilizando-se a *Lei de ação das massas* [13]



Nas equações (3.8), (3.9), (3.10) e (3.11)  $P$  é a concentração de *Protrombina*,  $T$  é a concentração de *Trombina*,  $F$  é a concentração de *Fibrinogênio* e  $G$  é a concentração dos *grânulos liberados pelas plaquetas* [39]. Os parâmetros  $k_1$ - $k_7$  são as constantes cinéticas. Em termos simples, a lei da Ação das Massas de reações químicas indica que a taxa

à qual um produto químico é produzido é proporcional ao produto dos reagentes. A trombina não é produzida pela conversão de protrombina e a trombina não é ativada pela presença de fibrinogênio, logo os parâmetro  $k_2$  e  $k_7$  são zero. Observa-se na equação 3.8 que a protrombina é o precursor da trombina, ou seja, a trombina se forma à partir da protrombina. Na equação (3.9) o fibrinogênio provém dos grânulos liberados pelas plaquetas. As equações (3.10) e (3.11) estabelecem que a trombina inicia o processo de conversão. A partir das equações citadas acima obtém-se o seguinte sistema de equações diferenciais parciais:

$$\frac{\partial[T]}{\partial t} = D_T \nabla^2[T] + k_1[P] - k_5[T] - k_6[T][F]^2 \quad (3.12)$$

$$\frac{\partial[F]}{\partial t} = D_F \nabla^2[F] - k_3[F] + k_4[G] + k_5[T] + k_6[T][F]^2 \quad (3.13)$$

Tem-se que nas equações (3.12) e (3.13) as expressões dadas nas equações (3.8)-(3.11) que são complementadas com um termo de transporte que leva em conta as difusões da trombina e do fibrinogênio. Dessa forma é possível analisar as alterações nas concentrações dessas substâncias ao longo do tempo como um processo de difusão que depende dos termos de formação e degradação contidos na lei da ação das massas.

O resultado da reação cinética entre a trombina e o fibrinogênio é a formação das fibras de fibrina organizadas em uma rede ou em um tampão que detém a perda de sangue. A produção dessa rede é modelada por um mecanismo de conversão exponencial, descrevendo a formação de fibrina a partir de uma concentração inicial de zero até um valor de pico de concentração. A equação responsável por esse mecanismo é:

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \left[ \frac{\alpha f_{max}(1 - \exp(-\alpha t - \beta f))}{1 - \beta f_{max} \exp(-\alpha t - \beta f)} \right] S(F) \quad (3.14)$$

A partir da equação (3.14), percebe-se que uma vez conhecida a concentração de fibrinogênio ao longo do tempo, pode-se obter a concentração da fibrina. Isto é, a determinação da concentração de fibrina está desacoplada da solução do sistema de reação difusão formado pelas equações (3.12) e (3.13). A fibrina é produzida a partir da conversão do fibrinogênio, o mecanismo de conversão é ajustado pelo coeficiente  $\beta$  denominado fator de qualidade do sangue,  $S(F)$  é responsável por transferir o padrão de conversão

iniciado em (3.13) por meio da ativação ou de inibição da formação de fibrina.

# 4 Estudo do Modelo da Coagulação Sanguínea

## 4.1 Introdução

Hemostasia é um processo que o organismo inicia para conter a perda de sangue, em qualquer circunstância. A hemostasia utiliza-se de três mecanismos principais: resposta vascular, atividade plaquetária e coagulação do sangue. O principal elemento do sangue responsável pela hemostasia são as plaquetas, pois atuam no processo de coagulação sanguínea [3].

Quando um vaso sanguíneo é lesionado ocorre um sangramento. Para cessar esse sangramento, no local da lesão, forma-se um coágulo de fibrina em poucos minutos. O processo da coagulação sanguínea desencadeia uma série de reações químicas que envolve um grupo de proteínas plasmáticas denominado *fatores de coagulação* [40].

A coagulação sanguínea é um fenômeno muito complexo, por esse motivo é estudado de forma simplificada, como se ocorressem em duas vias distintas, conhecidas como via intrínseca e via extrínseca [3].

Um modelo matemático para a coagulação sanguínea foi recentemente proposto por Juan Vanegas [18]. O coágulo de fibrina apresenta um comportamento que é heterogêneo no espaço e estável no tempo, ou seja, apresenta a instabilidade de Turing.

Neste capítulo primeiramente será abordado um pouco da teoria do mecanismo da coagulação sanguínea a fim de esclarecer esse fenômeno biológico. Posteriormente será apresentado um estudo aprofundado do modelo da coagulação sanguínea com detalhes da adimensionalização, condições iniciais, parâmetros e limitações do modelo.

## 4.2 Coagulação Sanguínea

Quando um vaso sanguíneo é lesionado, o organismo inicia um processo para conter o sangramento, chamado *hemostasia*, que utiliza três mecanismos principais: resposta vascular, atividade plaquetária e coagulação do sangue. A coagulação sanguínea é uma parte

importante da hemostasia e compreende um complexo processo de eventos moleculares e celulares. Durante esse processo acontece uma sequência complexa de reações químicas que resultam na formação de um coágulo de fibrina. Esse coágulo cobre a parede do vaso sanguíneo danificado para cessar a perda de sangue e reparar o tecido danificado [37, 3, 19].

A resposta vascular é o processo de contração da parede de um vaso sanguíneo. Quando um vaso sanguíneo é lesionado, na tentativa de interromper a perda de sangue, ocorre a contração imediata da sua parede, o que reduz o fluxo de sangue no seu interior. A contração da parede do vaso pode ser produzida por reflexos nervosos desencadeados pelo estímulo da dor. Quanto mais intenso é o trauma, maior é o espasmo vascular. A redução do diâmetro do vaso resulta da contração das fibras musculares e pode durar de 20 a 30 minutos [40, 3].

A atividade plaquetária é a formação de um tampão de plaquetas<sup>1</sup> que busca obstruir a lesão vascular. Ao entrar em contato com superfícies não revestidas por endotélio, as plaquetas são ativadas e a sua primeira reação é a adesão. Após a adesão, as plaquetas entumescem, assumem formas irregulares com prolongamentos, tornam-se pegajosas, secretam e liberam grandes quantidades de difosfato de adenosina (ADP), tromboxano A2 e enzimas. A agregação das plaquetas é acelerada pela presença de trombina<sup>2</sup>, enquanto o tromboxano A2 agrega as plaquetas próximas às plaquetas que já estão ativadas, para assim formar o tampão. As plaquetas liberam serotonina que contribui para a manutenção da vasoconstrição. A agregação das plaquetas é mantida pela energia liberada na conversão do trifosfato de adenosina em difosfato. Para preservar o tampão e permitir a formação do coágulo, o fator IV plaquetário inibe a atividade anticoagulante da heparina [37, 3].

O mecanismo final da hemostasia é a formação do coágulo de fibrina. O sistema de coagulação do sangue é o processo iniciado por um conjunto de proteínas plasmáticas que determinam a formação do coágulo. Alterações complexas desse conjunto de proteínas do plasma, cuja etapa final é a transformação do fibrinogênio<sup>3</sup> em fibrina, envolvem a

---

<sup>1</sup>Plaquetas são fragmentos das células da medula óssea, são desprovidas de núcleo. Estão presentes no sangue e a sua principal função é a formação de coágulos, participando portanto do processo de coagulação sanguínea [41].

<sup>2</sup>A protrombina é uma proteína sanguínea que intervém na coagulação. Após uma série de reações enzimáticas, a protrombina transforma-se em trombina. A trombina é uma enzima do sangue essencial para o processo de coagulação. Essa atua sobre o fibrinogênio solúvel para o transformar em fibrina insolúvel, o que determina a formação do coágulo [42].

<sup>3</sup>O fibrinogênio origina-se no fígado, está envolvido nas etapas finais da coagulação como precursor de

participação de um grande número de substâncias identificadas nos tecidos e no sangue. Algumas dessas substâncias são denominadas pró-coagulantes, pois promovem a coagulação, enquanto que outras são denominadas anticoagulantes, pois inibem a coagulação. Em condições normais, predomina-se a ação das substâncias anticoagulantes, logo o sangue circulante não coagula. Entretanto, quando um vaso sanguíneo é danificado, na área lesionada predomina-se a atividade dos pró-coagulantes e forma-se um coágulo [37, 3, 40].

Pode-se simplificar o processo de formação do coágulo em três etapas principais. Na primeira etapa, em resposta ao rompimento de um vaso sanguíneo, um complexo de substâncias é formado, denominado *ativador de protrombina*. Na segunda etapa ocorre a *conversão da protombina em trombina* através da ação do ativador de protrombina. Na terceira e última etapa, a trombina atua como uma enzima para que ocorra a *conversão do fibrinogênio em filamentos de fibrina*, que irão reter as hemácias, plaquetas e plasma, formando-se o coágulo de fibrina [3, 40].

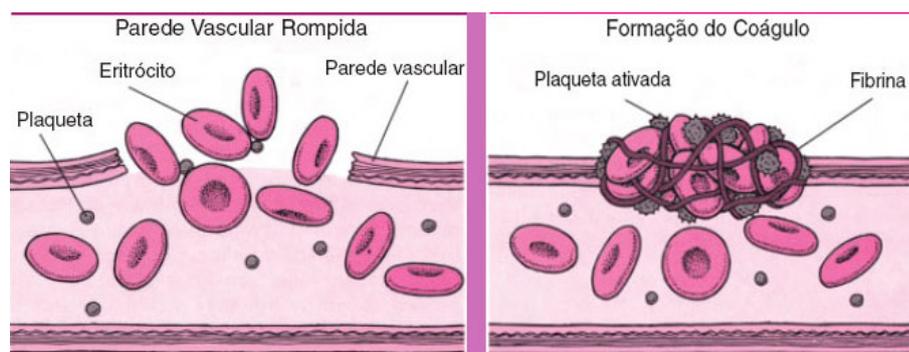


Figura 4.1: Formação do coágulo modificado de [2]

O sistema de coagulação do sangue é um sistema não inteiramente conhecido e extremamente complexo, que funciona através de reações em cascata, onde uma reação desencadeia ou acelera a próxima reação. Os fatores de coagulação são representados internacionalmente por algarismos romanos. As reações em cadeia dos fatores de coagulação reagem em uma sequência diferente da sua ordem de numeração. A ordem de numeração representa a ordem em que eles foram descobertos [3, 19].

A Tabela 2.1 lista os fatores da coagulação sanguínea, com os nomes pelos quais são mais conhecidos e em ordem numérica romana[3]. O Fator VI não é mais reconhecido como um Fator da Coagulação Sanguínea, pois foi identificado como a forma ativada do Fator V [44].

---

monômeros de fibrina necessários para a formação do coágulo de fibrina, se transforma em fibrina pela ação da trombina [43].

Tabela 4.1: Fatores da Coagulação Sanguínea. Modificado de [3]

Fatores	Sinônimos
Fator I	Fibrinogênio
Fator II	Protombina
Fator III	Tromboplastina Tecidual (Fator plaquetário III)
Fator IV	Cálcio
Fator V	Pró-acelerina (Fator lábil)
Fator VII	Acelerador da protombina, Pró-convertina
Fator VIII	Fator Anti-hemofílico A (FAH)
Fator IX	Fator Anti-hemofílico B (Fator de Christmas)
Fator X	Fator Stuart-Prower (Anti-hemofílico C)
Fator XI	Percursor da Tromboplastina Plasmática
Fator XII	Fator de Hageman (Fator anti-hemofílico D)
Fator XIII	Fator estabilizante de Fibrina

Para favorecer a compreensão da coagulação do sangue, tradicionalmente estuda-se o assunto de um modo simplificado, devido a sua alta complexidade. Os mecanismos da coagulação sanguínea tem sido propostos como se ocorressem em duas vias distintas, conhecidas como via intrínseca e via extrínseca. Estas duas vias são capazes de ser ativadas separada ou simultaneamente, ambas convergindo para uma via comum que consiste na formação do coágulo. O fator tissular (FT) pode atuar sobre fatores da coagulação, tanto na via intrínseca quanto na via extrínseca, e é o desencadeador do fenômeno da coagulação [3, 40].

#### ***4.2.1 Via Intrínseca e via extrínseca***

A via extrínseca é a via mais comum que ocorre pela lesão dos vasos sanguíneos ou a partir de estímulos tissulares. Uma substância dos tecidos, a tromboplastina (FT), é liberada no local da lesão no endotélio vascular e desencadeia as reações da coagulação. O Fator III ou tromboplastina tecidual combina-se com Fator VII, acelerador da conversão da protombina, na presença do cálcio, Fator IV, para ativar o Fator X, chamado de Stuart-Prower [45, 3, 40].

A via intrínseca envolve a ativação do Fator XII, Fator Hageman. Esse encontra-se no sangue e é também conhecido como Fator de ativação por contato. Ao entrar em contato com qualquer superfície que não seja o endotélio vascular, o Fator XII ativa-se e, em seguida, ativa o Fator XI. Após serem ativados, os Fatores XII e XI forçam a ativação

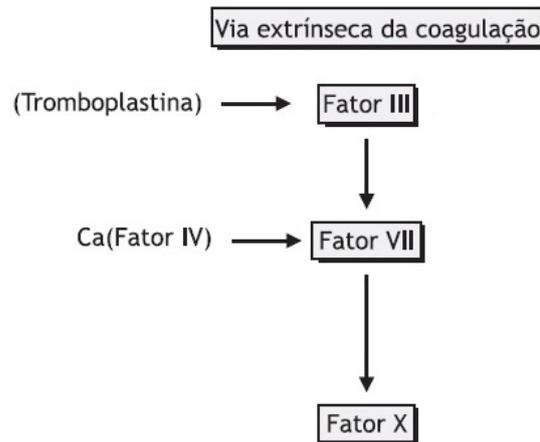


Figura 4.2: Via Extrínseca da Coagulação Sanguínea. Modificado de [3]

do Fator IX, que uma vez ativado, converte o Fator VIII, Fator anti-hemofílico, à sua forma ativa que, juntamente com o cálcio e o fosfolípídeo, Fator plaquetário III, formam um complexo. Este complexo ativa o Fator X [45, 40, 3].

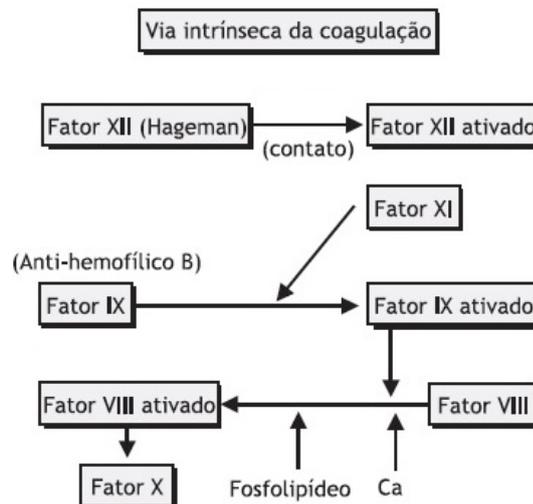


Figura 4.3: Via Intrínseca da Coagulação Sanguínea. Modificado de [3]

Estímulos diferentes iniciam as cascatas de reações das vias extrínseca e intrínseca, sendo que ambas as vias convergem na ativação do Fator X. Após a ativação do Fator X, as vias extrínseca e intrínseca seguem a mesma via comum de estimulação, que resultam na formação final do coágulo de fibrina[45, 40, 3].

O complexo é composto pelo Fator X ativado, Fator V, Fator IV e o fosfolípido que convertem o Fator II, protrombina, em trombina. A trombina tem como função estimular uma série de reações, como a liberação de serotonina, ADP, a agregação plaquetária, e do Fator plaquetário IV.

Porém a reação mais importante da trombina ocorre quando a mesma fragmenta o Fator I, fibrinogênio, em dois peptídeos conhecidos como fibrinopeptídeos A e B e um monômero de fibrina. Os monômeros de fibrina unem-se e formam os filamentos de fibrina através da polimerização. Os filamentos de fibrina por sua vez aderem-se, estimulados pela presença do Fator estabilizador da fibrina, Fator XIII, que necessita da presença da trombina e do cálcio. A rede de fibrina resultante, juntamente com as plaquetas, hemácias e plasma, constituem o coágulo definitivo [45, 3, 46].

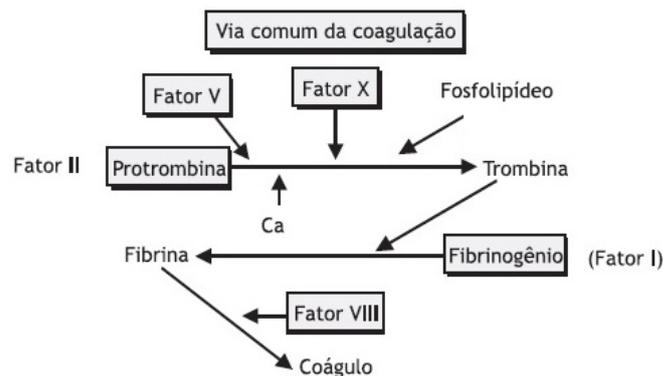


Figura 4.4: Via Comum da Coagulação Sanguínea. Modificado de [3]

### 4.3 Adimensionalização

A análise dimensional é baseada na noção de homogeneidade, ou seja, todos os termos em uma equação devem ter as mesmas dimensões. Se dividirmos cada termo da equação por uma coleção de variáveis e constantes cujo produto tem aquelas mesmas dimensões, a equação se transforma em uma equação adimensional. Dentre as vantagens na adimensionalização, pode-se citar a redução do número de parâmetros e a consequente simplificação de análises paramétricas [47]. Nesta seção será feita a adimensionalização das equações

do modelo matemático da coagulação.

As equações (3.12) e (3.13) são adimensionalizadas utilizando-se as seguintes escalas ou mudanças de variáveis:

$$u = \frac{T}{T_{ref}} \quad (4.1)$$

$$v = \frac{F}{F_{ref}} \quad (4.2)$$

$$\bar{x} = \frac{x}{L_{ref}} \quad (4.3)$$

$$\bar{t} = \frac{t}{t_{ref}} \quad (4.4)$$

Nas equações (4.1)-(4.4)  $u$ ,  $v$ ,  $\bar{x}$  e  $\bar{t}$  são valores adimensionais para as concentrações de trombina, fibrinogênio, espaço e tempo, respectivamente,  $T_{ref}$  e  $F_{ref}$  são valores da referência para as respectivas grandezas. Utilizando-se dessas escalas e substituindo nas equações (3.12) e (3.13) tem-se:

$$\frac{T_{ref}}{t_{ref}} \frac{\partial u}{\partial t} = D_T \frac{\partial^2 u}{\partial L^2} \frac{T_{ref}}{\bar{x}_{ref}^2} + k_1[P] - k_5 T_{ref} u - k_6 T_{ref} F_{ref}^2 u v^2 \quad (4.5)$$

$$\frac{F_{ref}}{t_{ref}} \frac{\partial v}{\partial t} = D_F \frac{\partial^2 v}{\partial L^2} \frac{F_{ref}}{\bar{x}_{ref}^2} + k_4[G] + k_5 T_{ref} u + k_6 T_{ref} F_{ref}^2 u v^2 - k_3 F_{ref} v \quad (4.6)$$

Fazendo  $D_F = dD_T$  e multiplicando as equações (4.5) por  $\frac{t_{ref}}{T_{ref}}$  e (4.6) por  $\frac{t_{ref}}{F_{ref}}$  então:

$$\frac{\partial u}{\partial \bar{t}} = D_T \frac{t_{ref}}{L_{ref}^2} \frac{\partial^2 u}{\partial \bar{x}^2} + k_1 \frac{t_{ref}}{T_{ref}} [P] - k_5 t_{ref} u - k_6 t_{ref} F_{ref}^2 u v^2 \quad (4.7)$$

$$\frac{\partial v}{\partial \bar{t}} = d \frac{D_T t_{ref}}{L_{ref}^2} \frac{\partial^2 v}{\partial \bar{x}^2} + k_4 \frac{t_{ref}}{F_{ref}} [G] + k_5 t_{ref} \frac{T_{ref}}{F_{ref}} u + k_6 t_{ref} \frac{T_{ref}}{F_{ref}} F_{ref}^2 u v^2 - k_3 t_{ref} v \quad (4.8)$$

Com o objetivo de simplificar as expressões pode-se então introduzir os seguintes parâmetros adimensionais:

$$\beta = k_6 t_{ref} F_{ref}^2 \quad (4.9)$$

$$\beta k = k_5 t_{ref} \quad (4.10)$$

$$\beta \gamma = k_4 \frac{t_{ref}}{T_{ref}} [G] \quad (4.11)$$

$$\beta \delta = k_1 \frac{t_{ref}}{T_{ref}} [P] \quad (4.12)$$

Substituindo os parâmetros definidos nas equações (4.8)-(4.8) obtém-se:

$$\frac{\partial u}{\partial \bar{t}} = D_T \frac{t_{ref}}{L_{ref}^2} \frac{\partial^2 u}{\partial \bar{x}^2} + \beta(\delta - ku - uv^2) \quad (4.13)$$

$$\frac{\partial v}{\partial \bar{t}} = d \frac{D_T t_{ref}}{L_{ref}^2} \frac{\partial^2 v}{\partial \bar{x}^2} + \beta \left( \gamma + k \frac{T_{ref}}{F_{ref}} u + \frac{T_{ref}}{F_{ref}} uv^2 \right) - k_3 t_{ref} v \quad (4.14)$$

A adimensionalização de uma equação não é única, podendo-se chegar a diferentes expressões em função de como é feita a determinação dos valores de referência. Para exemplificar, a seguir serão encontradas duas expressões para o modelo adimensional a partir de diferentes escolhas para a definição dos parâmetros.

## 4.4 Expressão Adimensional

Para definir os parâmetros de (4.1)-(4.4), impõem-se as seguintes restrições:

$$k_3 t_{ref} = 1 \quad \Rightarrow t_{ref} = \frac{1}{k_3} \quad (4.15)$$

$$\frac{D_T t_{ref}}{L_{ref}^2} = 1 \quad \Rightarrow L_{ref} = \sqrt{\frac{D_T}{k_3}} \quad (4.16)$$

$$\beta = 1 \quad (4.17)$$

$$\frac{T_{ref}}{F_{ref}} = 1 \quad \Rightarrow T_{ref} = F_{ref} \quad (4.18)$$

Com as conclusões das restrições feitas acima, fazem-se as substituições necessárias nas equações (4.13) e (4.14) e novamente obtém-se:

$$\frac{\partial u}{\partial \bar{t}} = \frac{\partial^2 u}{\partial \bar{x}^2} + \delta - ku - uv^2 \quad (4.19)$$

$$\frac{\partial v}{\partial \bar{t}} = d \frac{\partial^2 v}{\partial \bar{x}^2} + \gamma + ku + uv^2 - v \quad (4.20)$$

As equações (4.19) e (4.20) são as equações adimensionalizadas do modelo da coagulação na interface do osso-implante dentário, apresentadas por [18]. Os valores de referência correspondentes a essa adimensionalização são obtidos inicialmente a partir da equação (4.15) que define  $t_{ref}$ . Substituindo a equação (4.15) na equação (4.16) é possível determinar  $L_{ref}$ . Conhecendo  $t_{ref}$ , a equação (4.17), e tendo em vista a equação (4.18) obtém-se a expressão de  $F_{ref}$ , que é:

$$k_6 t_{ref} F_{ref}^2 = \beta \quad (4.21)$$

$$k_6 t_{ref} F_{ref}^2 = 1 \quad (4.22)$$

$$F_{ref} = \sqrt{\frac{1}{k_6 t_{ref}}} \quad (4.23)$$

Sabe-se que  $F_{ref} = T_{ref}$ , logo tem-se todos os valores de referência para modelo adimensional.

$$t_{ref} = \frac{1}{k_3} \quad (4.24)$$

$$L_{ref} = \sqrt{\frac{D_T}{k_3}} \quad (4.25)$$

$$F_{ref} = T_{ref} = \sqrt{\frac{1}{k_6 t_{ref}}} \quad (4.26)$$

A partir das restrições feitas em (4.15), (4.16), (4.17) e (4.18) encontrou-se a expressão adimensional em (4.19)-(4.20) que representa o modelo da coagulação sanguínea. Outras expressões adimensionais podem ser obtidas à partir da escolha de diferentes restrições, que igualmente representarão o modelo.

## 4.5 Condições Iniciais e Condições de Contorno

Para encontrar as condições iniciais utiliza-se a expressão adimensional encontrada na seção anterior. Essas condições iniciais são as concentrações que correspondem ao estado de equilíbrio inicial à partir do qual se desenvolvem os processos de reação-difusão que descrevem a formação do coágulo.

Para tanto supõe-se um estado homogêneo (termos de difusão nulos) no qual impõe-se que a variação temporal se anule. Assim as equações (4.19) e (4.20) dão origem a:

$$\begin{cases} \delta - ku - uv^2 = 0 \\ \gamma + ku + uv^2 - v = 0 \end{cases} \quad (4.27)$$

Somando-se ambas as equações, tem-se:

$$\delta + \gamma - v = 0 \quad \implies v = \delta + \gamma \quad (4.28)$$

Logo tem-se a condição inicial para  $v$ . A condição inicial para  $u$  é obtida substituindo-se o valor de  $v$  encontrado acima na primeira equação de (4.27):

$$\delta - ku - u(\delta + \gamma)^2 = 0 \quad (4.29)$$

Explicitando-se obtém-se:

$$u = \frac{\delta}{k + (\delta + \gamma)^2} \quad (4.30)$$

Sendo assim, as condições iniciais são:

$$(u_0, v_0) = \left( \frac{\delta}{k + (\delta + \gamma)^2}, \delta + \gamma \right) \quad (4.31)$$

Para este modelo tem-se as condições de fluxo e contorno nulas. Essas condições serão implementadas na seção da discretização espacial.

## 4.6 Definições dos Parâmetros

Para a solução numérica serão utilizadas as expressões adimensionalizadas, (4.19) e (4.20). Para a obtenção dos parâmetros do modelo adimensional, serão adotados alguns valores utilizados pelo autor, Vanegas [18]. Os parâmetros e os valores a serem utilizados encontram-se listados na tabela abaixo.

Parâmetro	Valor	Unidade
$D_T$	$5.0417 \times 10^{-4}$	$mm^2/s$
$D_F$	$5.647 \times 10^{-5}$	$mm^2/s$
$k_1$	$2.0 \times 10^{-3}$	$s^{-1}$
$k_3$	$1.7 \times 10^{-3}$	$s^{-1}$
$k_4$	$50 \times 10^{-6}$	$s^{-1}$
$k_5$	$102 \times 10^{-6}$	$s^{-1}$
$k_6$	$1.7 \times 10^{-3}$	$(mg/ml)^{-2} s^{-1}$

Tabela 4.2: Parâmetros para o modelo da coagulação

$$t_{ref} = 588.23 \quad (4.32)$$

$$L_{ref} = 0.54458 \approx 0.55 \quad (4.33)$$

$$F_{ref} = 1 \quad (4.34)$$

$$k = 0.06 \quad (4.35)$$

$$\gamma = 0.029 \approx 0.03 \quad (4.36)$$

$$\delta = 1.17 \approx 1.2 \quad (4.37)$$

Com as expressões (4.17) e (4.35)-(4.37) tem-se os parâmetros para as duas equações adimensionais do modelo da coagulação.

## 4.7 Limitações do Modelo da Coagulação Sanguínea

De acordo com Vanegas [18] o modelo matemático proposto para representar a coagulação sanguínea na interface osso-implante dental, o qual faz-se estudo no presente trabalho, é

somente uma aproximação da realidade do fenômeno biológico da coagulação sanguínea. Logo, existem algumas limitações importantes a serem consideradas sobre o modelo.

A primeira limitação está no fato do modelo considerar apenas a via comum da coagulação sanguínea. Como já foi mencionado anteriormente, a coagulação é uma cascata de eventos celulares e moleculares que dão origem ao coágulo de fibrina. Existem duas vias, extrínseca e intrínseca, que juntamente ativam a via comum. Para a formulação desse modelo foi considerada somente a via comum, a etapa onde a trombina se transforma em fibrinogênio, que posteriormente se transforma em fibras de fibrina para juntamente formarem o coágulo.

A segunda limitação está relacionada com a ativação celular e molecular causada pela superfície do implante dental. Na maioria dos casos, o material utilizado para confeccionar o implante é o titânio. Sabe-se que o titânio é um material bioativo, ou seja, a superfície do implante tem a propriedade de estimular a ativação das plaquetas. As plaquetas proporcionam a ancoragem das redes de fibrina que posteriormente dão suporte para a migração e a diferenciação das células osteoprogenitoras, encarregadas pela recuperação do tecido lesionado. A superfície bioativa do implante é importante para a formação do coágulo e a adequada osseointegração do implante. No presente modelo não se considera essa propriedade do material do implante.

A terceira limitação está relacionada com as condições iniciais e de contorno. As condições iniciais foram obtidas pelos autores a partir das concentrações médias encontradas na literatura. As concentrações presentes na via comum da coagulação dependem diretamente da ativação dos fatores de coagulação durante as vias intrínseca e extrínseca, que neste modelo não foram abordadas.

Para as condições de contorno se assume o fluxo de sangue zero no tempo inicial igual a zero, o que implica que o coágulo inicial detém a perda de sangue e retém uma quantidade do mesmo na interface do osso com o implante. Nesse modelo não se leva em consideração a quantidade de sangue retido na interface. No modelo assume-se apenas uma quantidade média de plaquetas presentes no sangue, as plaquetas se agregam à área da lesão e se ativam dando início assim à ativação dos fatores da coagulação.

A quarta limitação se deve aos valores dos parâmetros. Alguns foram estimados pelos autores a partir da literatura disponível, outros foram estimados a partir de resultados experimentais e outros foram tomados diretamente de trabalhos numéricos estudados. Va-

lores mais precisos de muito desses parâmetros são desconhecidos, sendo necessário serem ajustados para que seja obtida a formação dos padrões espaciais-temporais desejados.

Apesar de todas as limitações acima, o modelo pode ser considerado um avanço na modelagem computacional da coagulação por considerar características dos três modelos mais conhecidos, que lembrando, são os modelos celulares, bioquímicos e de tempo de coagulação. O processo biológico da coagulação sanguínea é muito complexo, o que obriga a fazer muitas simplificações para obter um modelo matemático que possua uma solução computacional viável.

# 5 Implementação Numérica

## 5.1 Introdução

Neste capítulo a implementação numérica do modelo da coagulação utilizado é apresentado. A implementação foi realizada na linguagem Python. Dessa forma, primeiramente, faz-se um breve relato sobre esta linguagem de programação. São discutidos alguns detalhes importantes para a utilização do Python, exemplificando a praticidade e a facilidade que essa linguagem de programação oferece.

A estratégia numérica utilizada para solucionar o modelo estudado foi aplicar inicialmente o Método das Diferenças Finitas para discretizar o operador diferencial espacial das equações do sistema de reação-difusão apresentado no capítulo anterior. Após essa discretização, com a introdução das condições de contorno, o problema se transforma em um problema de valor inicial (PVI), associado a um sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares. Essa estratégia, de transformar o sistema de equação reação-difusão em um PVI, é conhecida como método das linhas.

Para a solução do PVI foi utilizado uma biblioteca do Python, *Scipy*, com uma coleção de algoritmos matemáticos e funções para facilitar o desenvolvimento de aplicações científicas. Particularmente, na solução do PVI foi utilizado um pacote, *odeint*, que é sucintamente descrito na subseção 5.3.2. Para o adequado tratamento da esparsidade da matriz envolvida no PVI foi utilizado o pacote *sparse*.

## 5.2 Linguagem de Programação Python

Para se resolver numericamente os modelos estudados, utiliza-se a linguagem de programação *Python*. Esta linguagem foi criada por Guido van Rossum, do Instituto Nacional de Pesquisa para Matemática e Ciência da Computação da Holanda (CWI), em 1990, visando o atendimento das demandas vindas de aplicações desenvolvidas por físicos e engenheiros [48]. Python é uma linguagem interpretada, ou seja, os programas escritos neste tipo de linguagem não são convertidos em um arquivo executável. Esses programas são executados utilizando um programa, conhecido como **interpretador**, que lê o código

fonte e o interpreta diretamente durante a sua execução [49].

Pode-se citar como uma das características principais do *Python* o fato de não haver pré-declaração de variáveis, os tipos das variáveis são determinados dinamicamente. Além disso, utiliza-se a indentação para fazer o controle de blocos, ao invés de delimitadores do tipo BEGIN e END, ou { "e"}. A linguagem é orientada a objeto e oferece tipos de alto nível como *strings*, tuplas, listas, arquivos, dicionários e classes [49].

Um dos maiores atrativos da linguagem Python é a grande diversidade de bibliotecas, que fornecem ferramentas para diversas tarefas. Grande parte das bibliotecas disponibilizadas não são desenvolvidas em Python ou traduzidas para Python. A linguagem utiliza-se de recursos que facilitam o empacotamento de rotinas compiladas em outras linguagens, por exemplo, Fortran, C, entre outras. Esta grande quantidade de bibliotecas permite a solução de complexas funções matemáticas, geração de gráficos, e a execução de várias outras tarefas [49].

A linguagem de programação Python é livre, ou seja, o interpretador é distribuído com o software de forma gratuita. Outra vantagem é que Python permite que o programa seja executado em diversas plataformas como Linux, Windows, ou outros sistemas onde existir um interpretador Python. A maioria das máquinas com sistema operacional Linux já vem com um interpretador Python instalado [49, 48].

### 5.3 Método das Linhas

Os modelos estudados consistem em sistemas de equações do tipo reação-difusão. Para sua solução numérica primeiramente é feito o procedimento de reduzir o modelo estudado a um PVI (problema de valor inicial), através da introdução das aproximações para as derivadas espaciais. O PVI resultante pode ser resolvido por um dentre os diversos métodos disponíveis para a sua solução. As equações do modelo estudado na forma discreta são:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla^2 u(x, t) + f(u, v, x, t) \quad (5.1)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = d\nabla^2 v(x, t) + g(u, v, x, t) \quad (5.2)$$

Ao reduzir o sistema acima em um PVI, esse assume a forma semi-discreta, e pode ser escrito como:

$$\frac{d\mathbf{w}}{dt} = A\mathbf{w} - f(\mathbf{w}, t) \quad \text{para} \quad 0 < t \quad (5.3)$$

onde:

$$\mathbf{f}(\mathbf{w}, t) = \begin{pmatrix} f(u_1, v_1, t) \\ f(u_2, v_2, t) \\ \vdots \\ f(u_N, v_N, t) \\ g(u_1, v_1, t) \\ g(u_2, v_2, t) \\ \vdots \\ g(u_N, v_N, t) \end{pmatrix}, \quad \mathbf{w}(t) = \begin{pmatrix} u_1(t) \\ u_2(t) \\ \vdots \\ u_N(t) \\ v_1(t) \\ v_2(t) \\ \vdots \\ v_N(t) \end{pmatrix} \quad (5.4)$$

Na forma da equação (5.3) o problema pode ser adequadamente resolvido por métodos disponibilizados em bibliotecas eficientes.

### 5.3.1 Discretização Espacial

Para fazer a discretização espacial é utilizada a aproximação por diferenças finitas centrais de segunda ordem, o operador de Laplace. As Figuras (5.1) e (5.2) abaixo exemplificam a discretização de um domínio bidimensional retangular, onde os pontos localizados no contorno encontram-se preenchidos.  $N_{px}$  é o número de pontos em  $x$ , igualmente,  $N_{py}$  é o número de pontos em  $y$ .

Utilizando o operador de Laplace para representar um ponto genérico  $j$  do domínio, tem-se:

$$\nabla^2 u(x_j) \approx \frac{u_{j+1} - 2u_j + u_{j-1}}{\Delta x^2} + \frac{u_{j+N_{px}} - 2u_j + u_{j-N_{px}}}{\Delta y^2} \quad (5.5)$$

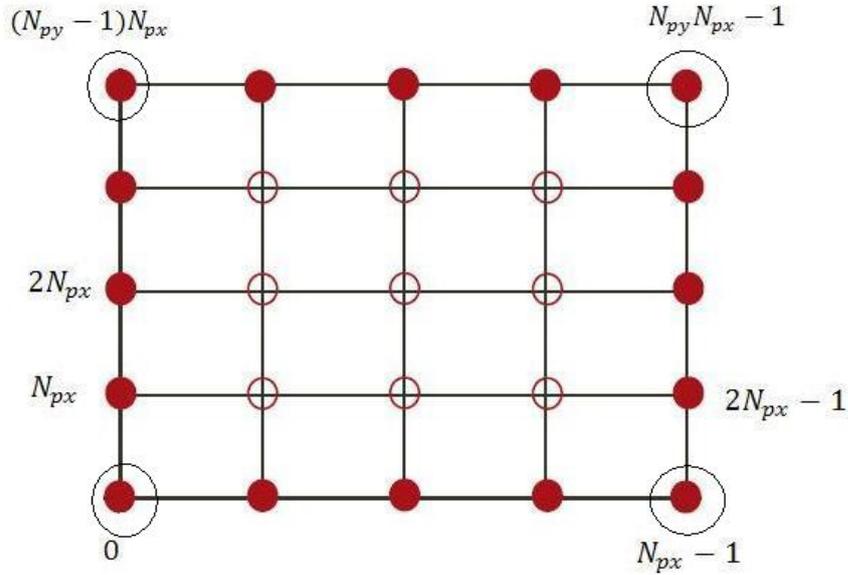


Figura 5.1: Imagem para ilustrar a discretização espacial, modificado de [4]

As condições de contorno adotadas no problema em questão estabelecem que o fluxo deve ser nulo em todo o contorno, isto é, condições de Neumann homogêneas. Dessa forma a aplicação da aproximação da segunda ordem da primeira derivada, em um ponto do contorno inferior,  $j = 1, 2, \dots, N_{px}-2$ , fornece:

$$\frac{\partial u}{\partial y} \approx \frac{u_{j+N_{px}} - u_{j-\Delta y}}{2\Delta y} = 0 \quad (5.6)$$

Como mostrado na Figura (5.2) o ponto correspondente a  $u_{j-\Delta y}$  não pertence ao domínio do problema sendo chamado de ponto fantasma ou *Ghost Point*. Mas a satisfação da equação (5.6) acima permite concluir que  $u_{j-\Delta y} = u_{j+N_{px}}$ . Dessa forma o operador de Laplace discretizado aplicado a este ponto fornece:

$$\nabla^2 u_j \approx \frac{u_{j+1} - 2u_j + u_{j-1}}{\Delta x^2} + \frac{2u_{j+N_{px}} - 2u_j}{\Delta y^2} \quad (5.7)$$

Analogamente, fazendo-se o mesmo para a borda superior,  $j = (N_{py} - 1)N_{px} + 1, \dots, N_{px}(N_{py} - 2)$  a implementação da condição de contorno leva a:  $u_{j+\Delta y} = u_{j-N_{px}}$ , que novamente, substituindo em (5.5):

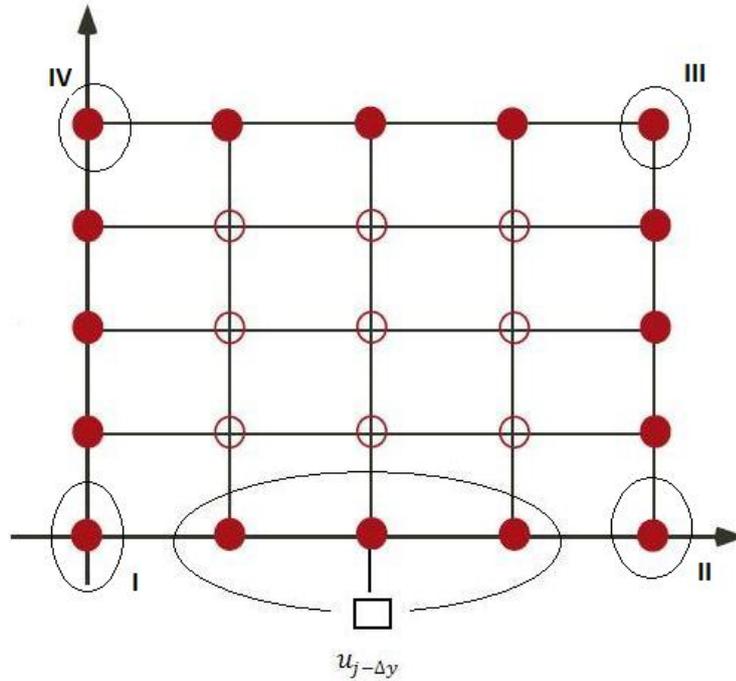


Figura 5.2: Discretização da borda inferior, modificado de [4]

$$\frac{u_{j+1} - 2u_j + u_{j-1}}{\Delta x^2} + \frac{2u_{j-N_{px}} - 2u_j}{\Delta y^2} \quad (5.8)$$

Analogamente para a borda lateral da esquerda, ( $j = N_{px}, 2N_{px}, \dots, (N_{py})N_{px}$ ), e da direita, ( $j = 2N_{px} - 1, 3N_{px} - 1, \dots, (N_{py} - 1)(N_{px} - 1)$ ), implementando a condição de contorno para ambas, respectivamente,  $u_{j-\Delta x} = u_{j+1}$  e  $u_{j+\Delta x} = u_{j-1}$ . Substituindo-as na equação (5.5):

$$\frac{2u_{j+1} - 2u_j}{\Delta x^2} + \frac{u_{j+N_{px}} - 2u_j + u_{j-N_{px}}}{\Delta y^2} \quad (5.9)$$

$$\frac{2u_{j-1} - 2u_j}{\Delta x^2} + \frac{u_{j+N_{px}} - 2u_j + u_{j-N_{px}}}{\Delta y^2} \quad (5.10)$$

A mesma estratégia pode ser aplicada para os pontos localizados nos cantos do contorno,  $j = 0, N_{px} - 1, (N_{py} - 1)(N_{px}), (N_{py})(N_{px} - 1)$ . Indicados respectivamente para facilitar a notação como I, II, III, IV, obtém-se:

$$I(j = 0) \Rightarrow \frac{2u_{j+1} - 2u_j}{\Delta x^2} + \frac{u_{j+N_{px}} - 2u_j}{\Delta y^2} \quad (5.11)$$

$$II(j = N_{px}) \Rightarrow \frac{2u_{j-1} - 2u_j}{\Delta x^2} + \frac{u_{j+N_{px}} - 2u_j}{\Delta y^2} \quad (5.12)$$

$$III((N_{py})(N_{px} - 1)) \Rightarrow \frac{2u_{j+1} - 2u_j}{\Delta x^2} + \frac{u_{j-N_{px}} - 2u_j}{\Delta y^2} \quad (5.13)$$

$$IV((N_{py} - 1)(N_{px})) \Rightarrow \frac{2u_{j-1} - 2u_j}{\Delta x^2} + \frac{u_{j-N_{px}} - 2u_j}{\Delta y^2} \quad (5.14)$$

As equações acima podem ser escritas compactamente:

$$\bar{A} = \begin{pmatrix} T & 2D & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ D & T & D & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & D & T & D & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 2D & T \end{pmatrix} \quad (5.15)$$

Na equação (5.15) acima, as sub-matrizes T e D, de dimensão  $N_{px} \times N_{px}$ , são:

$$T = \begin{pmatrix} \beta & 2\alpha_x & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \alpha_x & \beta & \alpha_x & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \alpha_x & \beta & \alpha_x & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2\alpha_x & \beta \end{pmatrix} \quad e \quad D = \begin{pmatrix} \alpha_y & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \alpha_y & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_y & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & \alpha_y \end{pmatrix} \quad (5.16)$$

Onde  $\alpha_x = \frac{1}{\Delta x^2}$ ;  $\alpha_y = \frac{1}{\Delta y^2}$  e  $\beta = 2(\frac{1}{\Delta x^2} + \frac{1}{\Delta y^2})$ . Tendo em vista que no presente caso trata-se de um problema onde duas substâncias se difundem, na equação (5.3) A se escreve como:

$$A = \begin{pmatrix} \bar{A} & 0 \\ 0 & d\bar{A} \end{pmatrix} \quad (5.17)$$

Para tratar a esparsidade da matriz A, foi utilizado uma pacote, *sparse*, da biblioteca

scipy da programação Python. Esse pacote é eficiente para a construção de matrizes esparsas incrementalmente.

### 5.3.2 *Odeint*

Como já foi dito anteriormente, o PVI resultante é resolvido com a utilização do pacote *odeint* da biblioteca Scipy para computação científica da linguagem Python. O pacote *odeint* é resultado do empacotamento da rotina LSODA da biblioteca ODEPACK, *Lawrence Livermore National Laboratory* do Departamento de Energia do Governo dos Estados Unidos. Essa biblioteca, ODEPACK, implementa diversas rotinas para a solução de PVI's associados a EDO's.

Particularmente, a rotina LSODA é uma rotina que tem a capacidade de selecionar automaticamente o método de solução para o problema. E dentro do método escolhido, o *odeint* faz uma adaptação da ordem de convergência e do passo utilizado. A escolha do método se deve ao problema ser identificado ou não como um problema *stiff*.

Problemas envolvendo reações cinéticas, como no modelo estudado, podem dar origem a grandes sistemas de equações diferenciais ordinárias [50]. As constantes de velocidade das reações podem apresentar diferentes ordens de magnitude. Isso leva a problemas de equações *stiff*. Em problemas *stiff* procura-se uma solução particular que é suave, variando lentamente em relação ao intervalo de tempo de interesse em um contexto onde as soluções em sua vizinhança variam muito mais rapidamente. Tipicamente a solução procurada tem uma componente que varia muito rapidamente mas que contribui minimamente para a solução. Esse tipo de comportamento força que, se o método utilizado para solucionar o problema for condicionalmente estável, o tamanho do passo de integração para garantir a estabilidade seja tão pequeno que o torna ineficiente ou ineficaz.

Em resumo, o *odeint* resolve sistemas de equações diferenciais ordinárias por um esquema de integração de passo e ordem de convergência adaptativos. Essa rotina pode solucionar o problema de forma a utilizar um ou outro método. Se o sistema é do tipo *stiff*, o *odeint* utiliza o método BDF (*backward defferentiation formula*) para resolver numericamente o sistema; caso o sistema seja do tipo não-*stiff*, é escolhido o método implícito de Adams.

### 5.3.3 Método BDF

Os métodos BDF (*Backward Differentiation Formulae*) formam uma família de métodos implícitos obtidos a partir da utilização direta de aproximações da derivada por expressões de diferenças finitas regressivas. O método de ordem 1 desta família é o método de Euler Implícito.

O método de Euler, também conhecido como método da reta tangente, foi desenvolvido por Euler por volta de 1768. É um método muito atraente por sua simplicidade, mas não muito usado em cálculos importantes, pois para conseguir “boas” aproximações é necessário um número maior de cálculos.

Para se chegar ao método BDF de ordem 1, será feita uma rápida revisão sobre o método de Euler. Considerando a solução para um problema escalar, tem-se:

$$\frac{dy}{dt} = f(t, x) \quad (5.18)$$

$$0 < t \quad e \quad y(0) = \alpha \quad (5.19)$$

Alguns passos devem ser seguidos para a obtenção do método de Euler implícito. O primeiro passo é definir uma malha uniforme de pontos. O segundo, é avaliar a equação diferencial em  $t = t_j$ . Para obter o método de Euler implícito, o próximo passo será substituir a derivada por uma expressão de diferenças finitas. Neste caso a expressão é uma expansão de primeira ordem em diferenças regressivas:

$$y'(t_j) = \frac{y(t_j) - y(t_{j-1})}{k} + \tau_j \quad (5.20)$$

Substituindo (5.20) em (5.18) e descartando-se o erro de truncamento obtém-se o método de Euler implícito:

$$y_j = y_{j-1} + kf(t_j, y_j), \quad para \quad j = 1, 2, \dots, M \quad (5.21)$$

Como já foi mencionado acima, a equação (5.20) é o método BDF de ordem 1. Os métodos BDF de ordem de 2 a 5 são:

$$\begin{aligned}
y_{j+1} &= \frac{(4y_j - y_{j-1} + 2kf_{j+1})}{3} \\
y_{j+1} &= \frac{(18y_j - 9y_{j-1} + 2y_{j-2} + 6kf_{j+1})}{11} \\
y_{j+1} &= \frac{(48y_j - 36y_{j-1} + 16y_{j-2} - 3y_{j-3} + 12kf_{j+1})}{25} \\
y_{j+1} &= \frac{(300y_j - 300y_{j-1} + 200y_{j-2} - 75y_{j-3} + 12y_{j-4} + 12kf_{j+1})}{137}
\end{aligned}$$

A ordem do método BDF a ser utilizado pelo pacote *odeint* pode variar entre  $1 \leq O(h) \leq 5$ .

### 5.3.4 Método de Adams

Para introduzir o método de Adams será feita uma revisão para a obtenção de Métodos por Integração Numérica.

Primeiramente define-se uma malha uniforme de pontos. Integra-se a equação diferencial (5.18) entre dois pontos e utilizando-se o Teorema Fundamental do Cálculo, tem-se:

$$y_{t_{j+1}} - y_{t_j} = \int_{t_j}^{t_{j+1}} f(t, y(t)) dt \quad (5.22)$$

A partir dos valores definidos nos passos anteriores, interpolar  $f$  por um polinômio em  $t$  e usá-lo na integração. Quando o valor  $f(t_{j+1}, y(t_{j+1}))$  for usado na interpolação, o método é chamado de Adams-Moulton e é implícito.

Se na formulação se usa para a aproximação de  $f$  um intervalo que não contém  $t_{j+1}$ , o método fica explícito e passa a se chamar de Adams-Bashforth.

As expressões para o Método de Adams-Moulton são:

$$y_{j+1} = y_j + k(f_{j+1} - f_j)/2$$

$$y_{j+1} = y_j + k(5f_{j+1} + 8f_j - 1f_{j-1})/12$$

$$y_{j+1} = y_j + k(9f_{j+1} + 19f_j - 5f_{j-1} + f_{j-2})/24$$

As expressões para o Método de Adams-Bashforth são:

$$y_{j+1} = y_j + k(3f_j - f_{j-1})/2$$

$$y_{j+1} = y_j + k(23f_j - 16f_{j-1} + 5f_{j-2})/12$$

$$y_{j+1} = y_j + k(55f_j - 59f_{j-1} + 37f_{j-2} - 9f_{j-3})/24$$

O método é utilizado em conjunto com o explícito, pois a solução da equação que define a iteração do método é feita iterativamente, usando o resultado do método explícito como iteração inicial. A ordem do método de Adams a ser utilizado pelo pacote *odeint* para solucionar um PVI pode variar entre  $1 \leq O(h) \leq 12$ .

## 6 Resultados

Neste capítulo serão apresentados os resultados numéricos obtidos a partir da implementação da estratégia computacional descrita no capítulo anterior. As simulações computacionais foram realizadas em um computador com processador Intel *Core i7*, 2.80GHz, 8GB de RAM e sistema operacional Linux versão 3.9.10. Foi utilizado o Python versão 2.7 e a biblioteca Scipy em sua versão 0.9.0.

### 6.1 Resultados do Modelo de Schnakenberg

O modelo de Schnakenberg é descrito por:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla^2 u + \gamma(a - u + u^2 v) \quad (6.1)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = d \nabla^2 v + \gamma(b - u^2 v) \quad (6.2)$$

O modelo acima encontra-se em sua forma adimensional. Para verificar se o sistema de reação-difusão apresenta a instabilidade de Turing, uma análise da estabilidade linear do sistema em torno da solução homogênea é necessária. Utilizando as equações (6.1) e (6.2), assume-se a variação temporal igual a zero,  $(\frac{\partial u}{\partial t}, \frac{\partial v}{\partial t} = 0)$ , e encontra-se o estado estacionário:

$$(u_0, v_0) = \left( a + b, \frac{b}{(a + b)^2} \right) \quad (6.3)$$

Como foi mostrado na Seção 3.4, para que ocorra a instabilidade de Turing é necessário que as desigualdades descritas pelas expressões (2.36)-(2.39), repetidas abaixo por conveniência, sejam satisfeitas.

$$\begin{aligned}
f_u + g_v &< 0 \\
f_u g_v + f_v g_u &> 0 \\
df_u + g_v &> 0 \\
(df_u + g_v)^2 - 4d(f_u g_v - f_v g_u) &> 0
\end{aligned}$$

As derivadas para as funções acima são:

$$\begin{aligned}
f_u &= \gamma\left(\frac{2b}{a+b} - 1\right) \\
f_v &= \gamma(a+b)^2 \\
g_u &= -2\gamma\left(\frac{b}{a+b}\right) \\
g_v &= -\gamma(a+b)^2
\end{aligned}$$

Nos testes realizados para o modelo de Schnakenberg, utilizou-se um domínio  $0 < x < 1$ ,  $0 < y < 1$ .

- Padrão (2, 1)

Os valores dos parâmetros utilizados, são apresentados na Tabela 6.1 abaixo.

Tabela 6.1: Dados para o modelo de Schanakenberg: 1º teste

Parâmetro	Valor
$a$	0.1
$b$	0.9
$d$	9.1676
$\gamma$	176.72

Substituindo estes valores nas desigualdades acima obtém-se:

$$\begin{aligned}
f_u + g_v &= -35.34 < 0 \\
f_u g_v + f_v g_u &= 31229.96 > 0 \\
df_u + g_v &= 1119.36 > 0 \\
(df_u + g_v)^2 + 4d(f_u g_v - f_v g_u) &= 107748.65 > 0
\end{aligned}$$

Além da satisfação das desigualdades acima, para que haja a instabilidade é necessário que exista um número de onda  $m$  e  $n$  dentro do intervalo definido pela equação (2.43). A partir das equações (2.32) e (2.33) podem ser obtidos os valores de  $k_1$  e  $k_2$ , respectivamente, que limitam o intervalo referido acima, como mostrado nas expressões que se seguem, logo:

$$\begin{aligned}
k_1^2 &< \frac{(n^2 + m^2)\pi^2}{L^2} < k_2^2 \\
4.3717 &< n^2 + m^2 < 7.9996
\end{aligned}$$

Escolhendo-se  $m = 2$  o único valor inteiro que pertence ao intervalo e que  $n$  pode adotar é  $n = 1$ , ou vice-versa. A forma dos padrões a serem formados dão do tipo (2,1): duas meias ondas na horizontal e uma meia onda na vertical, ou o contrário.

Para os testes das Figuras (6.1) e (6.2) foi utilizada uma malha espacial de 26x26 pontos e tempo final da análise igual a 8. A função odeint retornou valores para a solução em 60 pontos igualmente espaçados no intervalo de tempo definido. Na Figura (6.1) encontram-se as concentrações de  $u$  e  $v$ , em a) no tempo zero e em b) no tempo final 8. A Figura (6.2) mostra os padrões formados pela instabilidade de Turing. O nível de perturbação aplicado na condição inicial foi de 0.9%. O mesmo teste foi realizado no trabalho de Juan Vanegas, [5], a solução para o padrão (2,1) do Modelo de Schnakenberg pode ser visualizado na Figura (6.3).

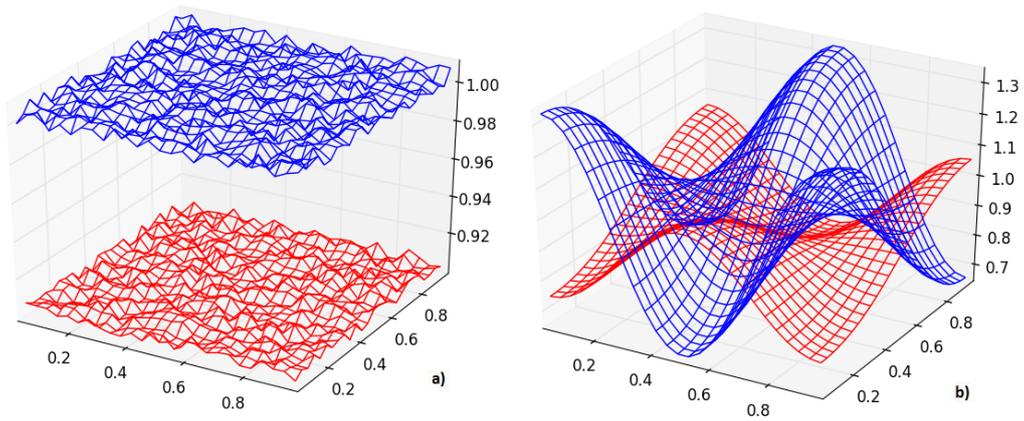


Figura 6.1: Concentrações de  $u$ , na cor azul, e  $v$ , na cor vermelho, para o Modelo de Schanakenberg  $2D$

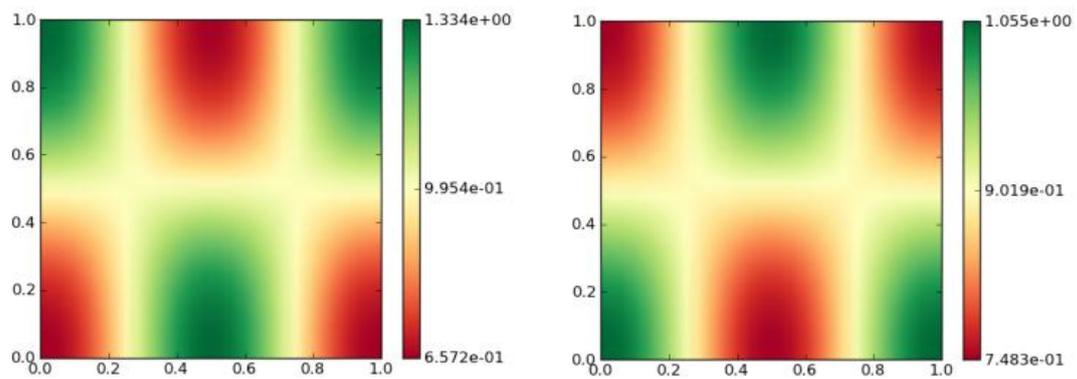


Figura 6.2: Concentrações de  $u$ , à esquerda, e  $v$ , à direita, para o Modelo de Schanakenberg  $2D$

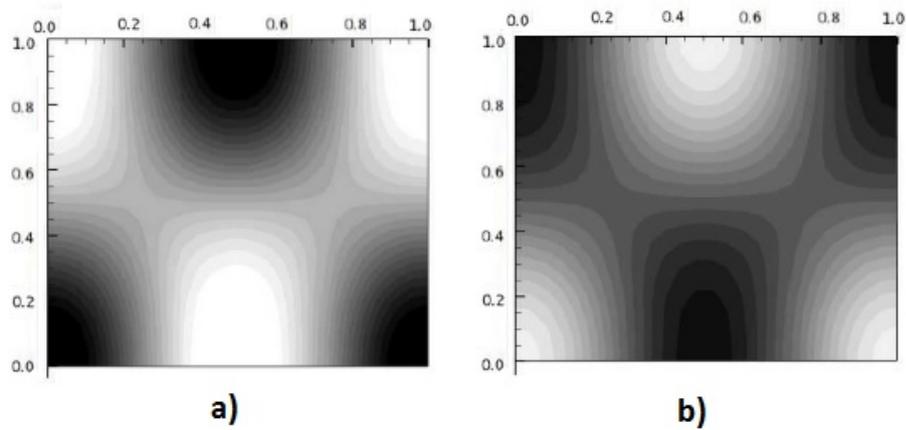


Figura 6.3: Concentrações de  $u$ , à esquerda, e  $v$ , à direita, para o Modelo de Schanakenberg obtidas por Vanegas[5]

- Padrão (2, 2)

Para este segundo teste foram utilizados os valores dos parâmetros da Tabela 6.2 a seguir.

Tabela 6.2: Dados para o modelo de Schanakenberg: 2º teste

Parâmetro	Valor
$a$	0.1
$b$	0.9
$d$	8.6676
$\gamma$	230.82

Novamente as desigualdades (2.36)-(2.39) devem ser verificadas, o que é mostrado abaixo.

$$\begin{aligned}
 f_u + g_v &= -46.16 < 0 \\
 f_u g_v + f_v g_u &= 53277.87 > 0 \\
 df_u + g_v &= 1369.70 > 0 \\
 (df_u + g_v)^2 + 4d(f_u g_v - f_v g_u) &= 28924.84 > 0
 \end{aligned}$$

Analogamente ao que foi feito acima, obtemos os seguintes limites a serem observados por  $n$  e  $m$  inteiros, correspondentes aos modos associados ao início da instabilidade:

$$7.0116 < n^2 + m^2 < 8.9997$$

Os únicos valores inteiros que  $n$  e  $m$  podem tomar para satisfazer o intervalo acima são  $m = n = 2$ , logo o padrão a ser formado é do tipo  $(2, 2)$ , ou seja, duas meias ondas na vertical e duas meias ondas na horizontal.

Neste segundo teste, foi utilizada uma malha espacial de  $81 \times 81$  pontos, tempo final igual a 20 e foram obtidos resultados em 250 pontos igualmente espaçados no intervalo temporal analisado. Na Figura (6.4) encontra-se o comportamento das concentrações de  $u$  e  $v$  ao longo do tempo para um ponto localizado no centro do domínio e a Figura (6.5) mostra os padrões formados pela instabilidade de Turing. O nível de perturbação aplicado na condição inicial foi de 0.9%. A solução para o padrão  $(2, 2)$  do modelo de Schnakenberg, realizado por [5], pode ser visualizada na Figura (6.6).

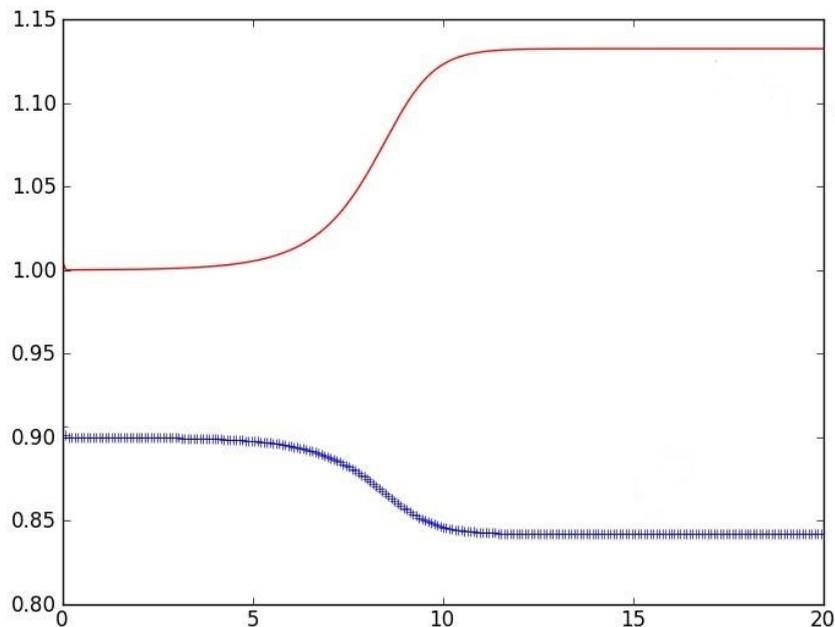


Figura 6.4: Concentrações de  $u$ , na cor vermelho, e  $v$ , na cor azul, para um ponto no centro do domínio. Modelo de Schanakenberg  $2D$

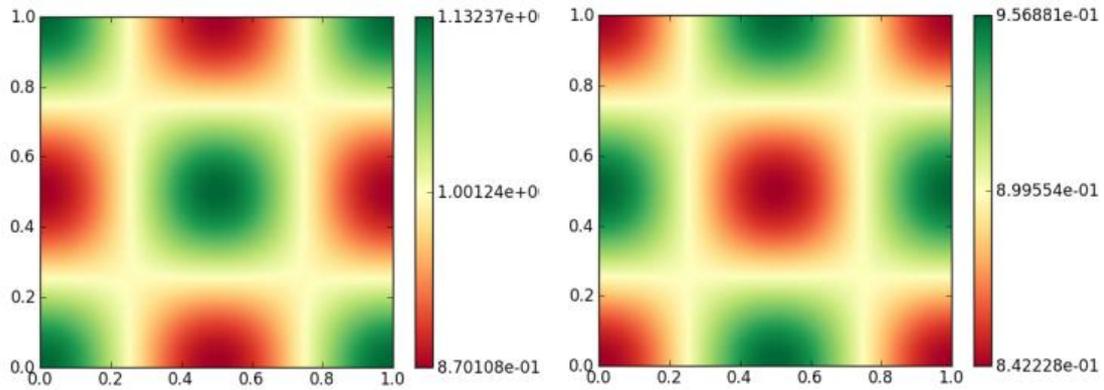


Figura 6.5: Concentrações de  $u$  e  $v$  para o Modelo de Schanakenberg  $2D$ , para  $t = 20$

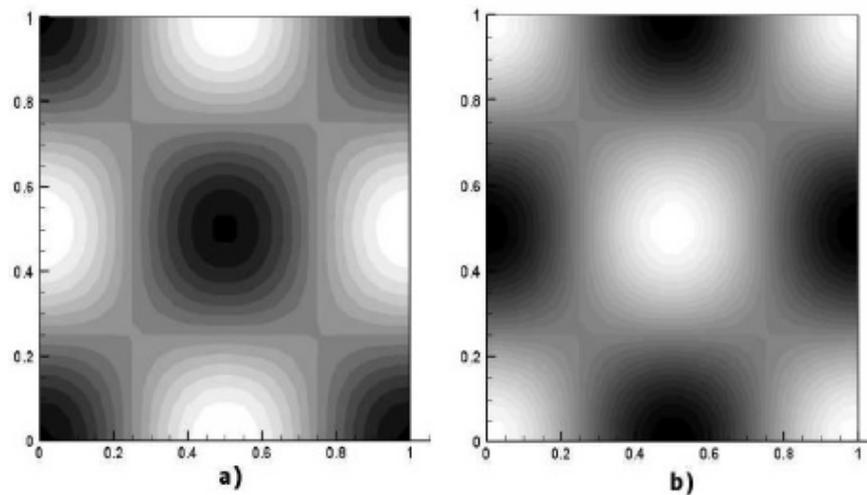


Figura 6.6: Concentrações de  $u$ , à esquerda, e  $v$ , à direita, para o Modelo de Schanakenberg obtidas por Vanegas [5]

## 6.2 Resultados do Modelo de Glicólise

O modelo de Glicólise está representado por :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \nabla^2 u + \delta - ku - uv^2 \quad (6.4)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_v \nabla^2 v + ku + uv^2 - v \quad (6.5)$$

Novamente, as equações acima encontram-se na forma adimensional. Utilizando as equações (6.4) e (6.5), assume-se a variação temporal igual a zero,  $(\frac{\partial u}{\partial t}, \frac{\partial v}{\partial t} = 0)$ , encontrando-se o estado estacionário, na ausência de variações espaciais, semelhante ao que foi feito na Seção 4.4, tem-se:

$$(u_0, v_0) = \left( \frac{\delta}{(\delta^2 + k)}, \delta \right) \quad (6.6)$$

Para a verificação das restrições envolvidas na análise da instabilidade de Turing, deve-se conhecer, como no caso anterior, as derivadas dos termos reativos em relação às concentrações, abaixo tem-se as seguintes derivadas:

$$\begin{aligned} f_u &= -k - \delta^2 \\ f_v &= \frac{-2\delta^2}{\delta^2 + k} \\ g_u &= k + \delta^2 \\ g_v &= \frac{2\delta^2}{\delta^2 + k} - 1 \end{aligned}$$

- Padrão (2, 5)

Para este primeiro teste do modelo de Glicólise utilizou-se um domínio  $0 < x < \pi$ ,  $0 < y < \pi$ . Os valores dos parâmetros utilizados, são apresentados na Tabela abaixo.

Tabela 6.3: Dados para o modelo de glicólise: 1º teste

Parâmetro	Valor
$\delta$	2.8
$k$	0.06
$d$	0.0125

Como nos exemplos anteriores, tem-se:

$$\begin{aligned}
f_u + g_v &= -6.91 < 0 \\
f_u g_v + f_v g_u &= 7.90 > 0 \\
df_u + g_v &= 0.88 > 0 \\
(df_u + g_v)^2 + 4d(f_u g_v - f_v g_u) &= 0.39 > 0
\end{aligned}$$

Neste caso a equação (2.43):

$$10.45 < n^2 + m^2 < 60.42$$

Logo tem-se a possibilidade de  $n = 2$  e  $m = 5$ , padrões do tipo  $(2, 5)$ .

Para os testes cujos resultados são apresentados nas Figuras (6.7) e (6.8) foi utilizada uma malha espacial de  $61 \times 61$  pontos, tempo final igual a 500. Foram obtidos resultados em 1000 pontos igualmente espaçados no intervalo temporal analisado. Na Figura (6.7) encontra-se o comportamento das concentrações de  $u$  e  $v$ , em a) no tempo zero e em b) no tempo final 500. A Figura (6.8) mostra os padrões formados pela instabilidade de Turing. O nível de perturbação aplicado na condição inicial foi de 0.5%. O mesmo teste também foi realizado por Juan Vanegas, [5], os resultados podem ser visualizados na Figura (6.9).

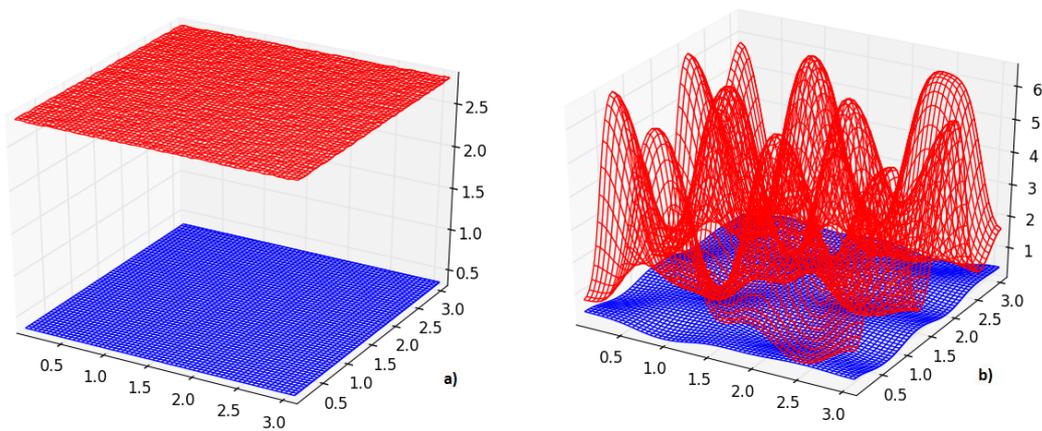


Figura 6.7: Concentrações de  $u$ , na cor azul, e  $v$ , na cor vermelho, para o Modelo de Glicólise  $2D$

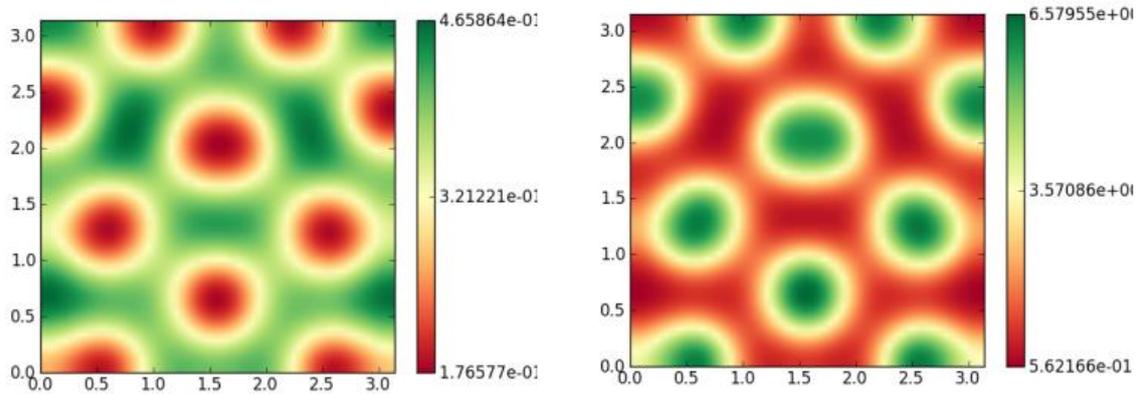


Figura 6.8: Concentrações de  $u$ , à esquerda, e  $v$ , à direita, para o Modelo de Glicólise  $2D$

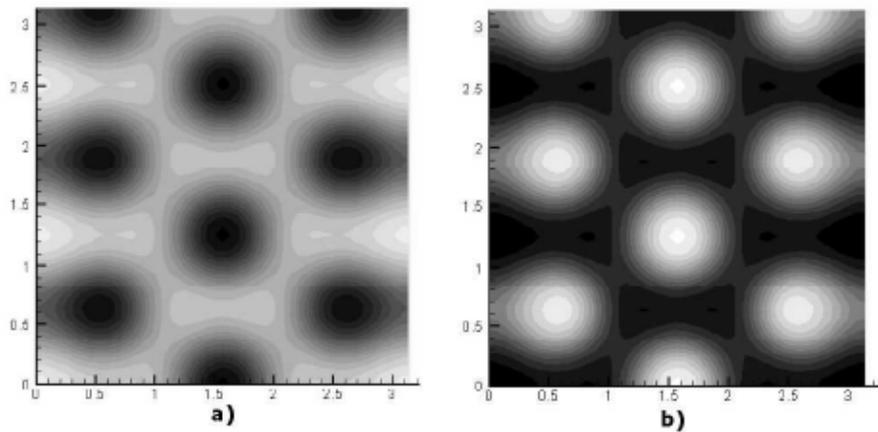


Figura 6.9: Concentrações de  $u$ , à esquerda, e  $v$ , à direita, para o Modelo de Glicólise obtidas por Vanegas [5]

Para a obtenção dos resultados mostrados na Figura (6.10) foi utilizada uma malha espacial de  $61 \times 61$  pontos, tempo final igual a 500. Foram obtidos resultados em 250 pontos igualmente espaçados no intervalo temporal analisado. Na Figura (6.10) encontra-se as concentrações de  $u$  e  $v$ , em a) e b) no tempo zero e em c) e d) no tempo final 500. As figuras mostram os padrões formados pela instabilidade de Turing, com concentração constante ao longo da direção vertical e apresentando uma variação com 5 meias ondas ao longo da direção horizontal. Deve-se observar que o conjunto de valores  $(0, 5)$  também satisfaz a equação decorrente da Equação (2.43). O nível de perturbação aplicado na condição inicial foi de 0.5%.

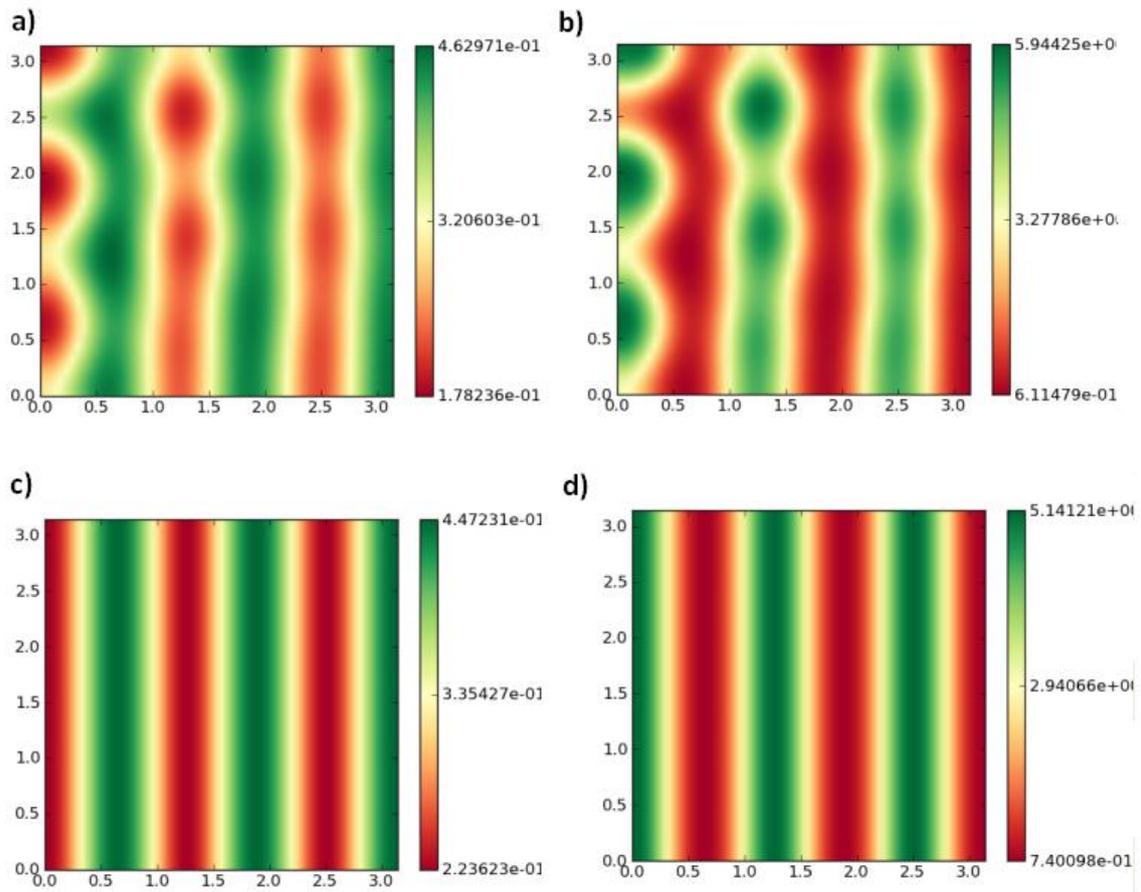


Figura 6.10: Concentrações de  $u$  e  $v$  para o Modelo de Glicólise 2D

Para o próximo teste utilizou-se um domínio bidimensional  $[0, 5\pi] \times [0, 5\pi]$ . Os valores para os parâmetros estão na Tabela 6.4.

Tabela 6.4: Dados para o modelo de glicólise: 2º teste

Parâmetro	Valor
$\delta$	1.2
$k$	0.06
$d$	0.08

Analisando-se as condições para a instabilidade tem-se:

$$\begin{aligned}
f_u + g_v &= -0.58 < 0 \\
f_u g_v + f_v g_u &= 1.50 > 0 \\
df_u + g_v &= 0.80 > 0 \\
(df_u + g_v)^2 + 4d(f_u g_v - f_v g_u) &= 0.16 > 0
\end{aligned}$$

Verificando os padrões a serem apresentados pela instabilidade, tem-se:

$$62.5 < n^2 + m^2 < 187.50$$

Neste caso específico, existem algumas opções para  $m$  e  $n$  inteiros que podem satisfazer a desigualdade acima. Um exemplo seria  $m = 6$  e  $n = 6$ , os padrões apresentados seriam do tipo  $(6, 6)$ .

Para os testes das Figuras (6.11) e (6.12) foi utilizada uma malha espacial de  $61 \times 61$  pontos, tempo final igual a 5000. Foram obtidos resultados em 1000 pontos igualmente espaçados no intervalo temporal analisado. Na Figura (6.11) encontra-se o comportamento das concentrações de  $u$  e  $v$ , em a) no tempo zero e em b) no tempo final 5000. Na Figura (6.12) são apresentados os padrões formados pela instabilidade de Turing. Na Figura (6.13) pode-se visualizar o resultado do mesmo teste realizado por Juan Vanegas, [6], neste caso somente a concentração de  $u$ .

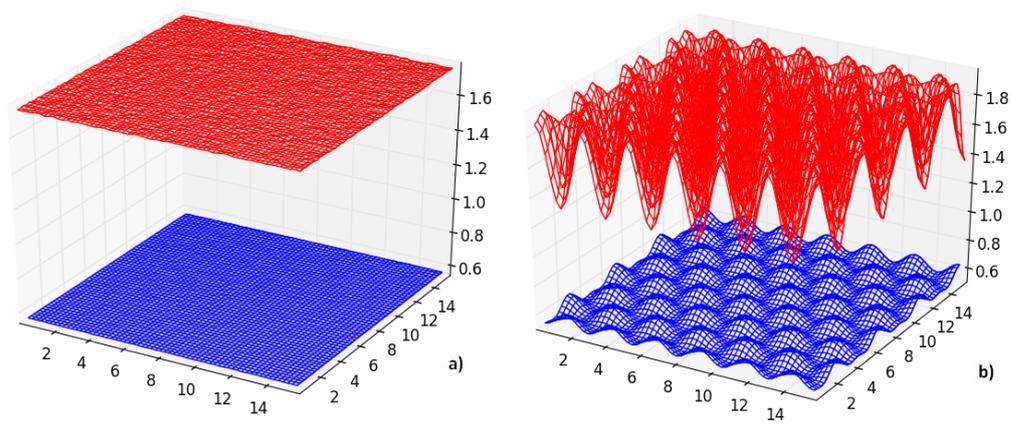


Figura 6.11: Concentrações de  $u$ , na cor azul, e  $v$ , na cor vermelho, para o Modelo de Glicólise  $2D$

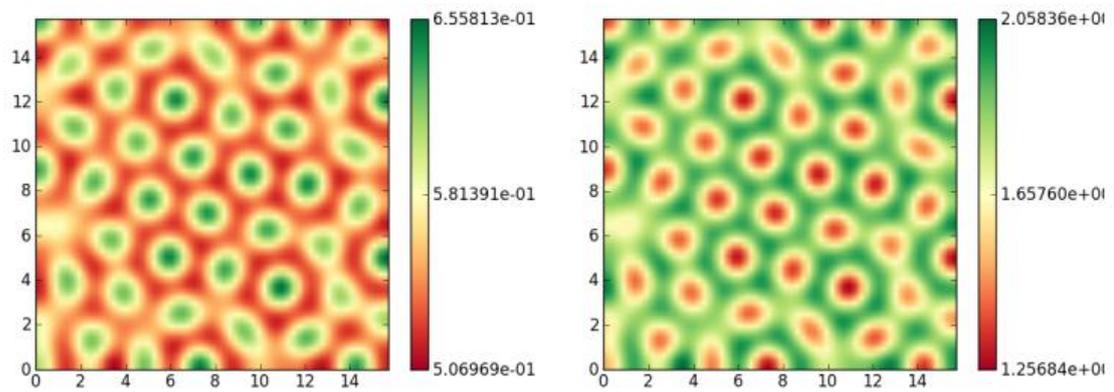


Figura 6.12: Concentrações de  $u$  e  $v$  para o Modelo de Glicólise  $2D$

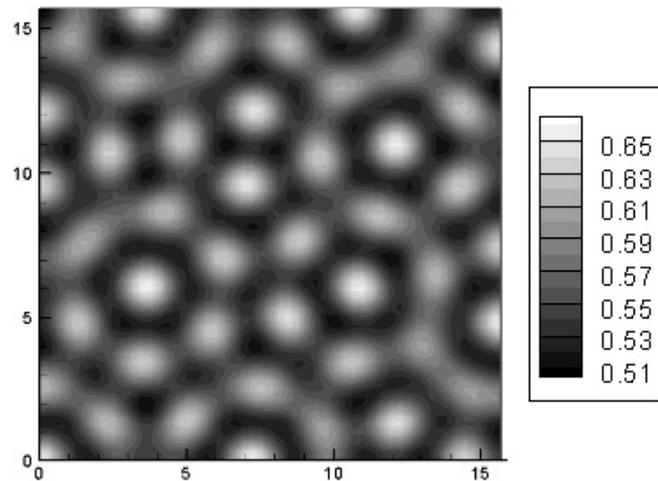


Figura 6.13: Concentrações de  $u$  para o Modelo de Glicólise 2D obtidas por Vanegas[6].

### 6.3 Resultados do Modelo da Coagulação Sanguínea

Para os resultados do Modelo da Coagulação Sanguínea, pretende-se representar este processo através da descrição das concentrações de trombina, fibrinogênio e fibrina ao longo do tempo na região de interface entre o implante dental e o osso. A Figura (6.14) abaixo representa esquematicamente uma geometria típica da região estudada, através de um modelo bidimensional. Nesta figura, adaptada de [18], são apresentadas também dimensões típicas envolvidas.

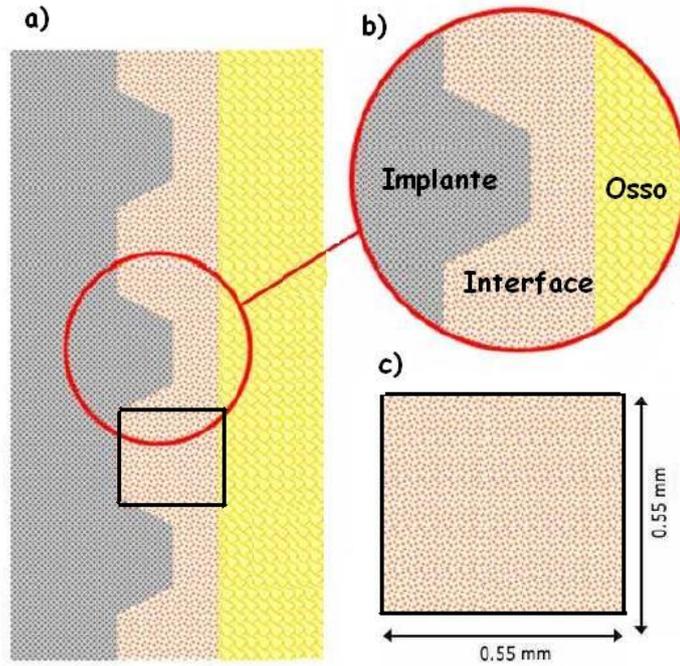


Figura 6.14: a) Esquema representando a área de inserção do implante dental. b) Geometria da interface formada entre o osso e o implante dental. c) Representação do domínio bidimensional utilizado.

O estado estacionário para o modelo da coagulação foi encontrado na Seção 4.4.3, reescrevendo-o:

$$(u_0, v_0) = \left( \frac{\delta}{k + (\delta + \gamma)^2}, \delta + \gamma \right) \quad (6.7)$$

As derivadas para o modelo da coagulação são:

$$f_u = \beta(-k - (\delta + \gamma)^2) \quad (6.8)$$

$$f_v = -2\beta\delta \frac{\delta + \gamma}{k + (\delta + \gamma)^2} \quad (6.9)$$

$$g_u = \beta(k + (\delta + \gamma)^2) \quad (6.10)$$

$$g_v = \beta\left(2\delta \frac{\delta + \gamma}{k + (\delta + \gamma)^2}\right) - 1 \quad (6.11)$$

No primeiro teste foram utilizados os seguintes parâmetros mostrados na tabela abaixo: Verificando-se as desigualdades (2.36)-(2.39), tem-se:

Tabela 6.5: Dados para o modelo de coagulação: 1º teste

Parâmetro	Valor
$\delta$	1.2
$k$	0.06
$d$	0.08
$\beta$	1.0
$\gamma$	0.03

$$\begin{aligned}
 f_u + g_v &= -0.6961 < 0 \\
 f_u g_v + f_v g_u &= 1.5729 > 0 \\
 df_u + g_v &= 0.7509 > 0 \\
 (df_u + g_v)^2 + 4d(f_u g_v - f_v g_u) &= 0.0606 > 0
 \end{aligned}$$

Fazendo a análise para a equação (2.43), tem-se:

$$3.15848 < (n^2 + m^2)\pi^2 < 6.2321 \quad (6.12)$$

$$0.3196 < n^2 + m^2 < 0.6314 \quad (6.13)$$

Com base na equação (6.13), não encontra-se  $m$  e  $n$  inteiros que satisfaçam a equação.

O modelo da coagulação descrito pelas equações (4.19) e (4.20) foi solucionado em um domínio bidimensional  $[0, 1] \times [0, 1]$ . Para os testes das Figuras (6.15) e (6.16) foi utilizada uma malha espacial de 61x61 pontos, tempo final igual a 1. Foram obtidos resultados em 100 pontos igualmente espaçados no intervalo temporal analisado. Na Figura (6.15) encontram-se as concentrações de  $u$  e  $v$ , em a) no tempo zero e em b) no tempo final 1. O nível de perturbação aplicado na condição inicial foi de 0.3%.

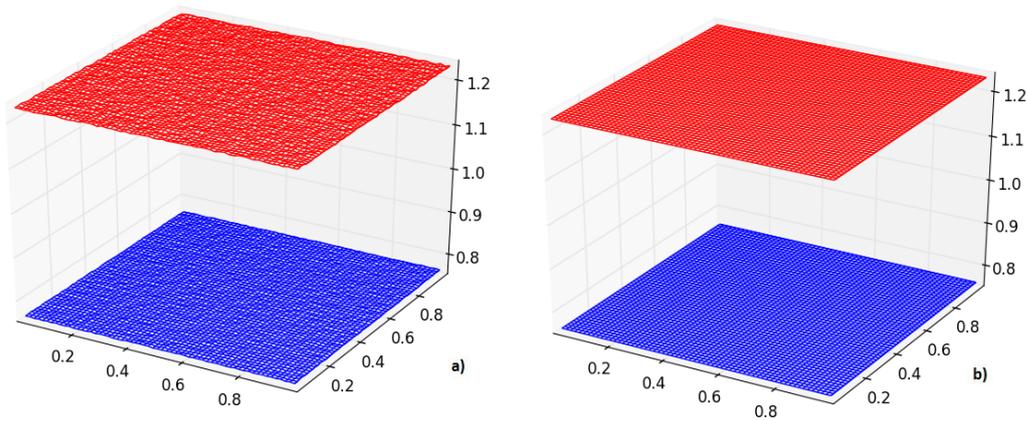


Figura 6.15: Concentrações de  $u$ , na cor azul, e  $v$ , na cor vermelho, para o modelo da coagulação sanguínea  $2D$

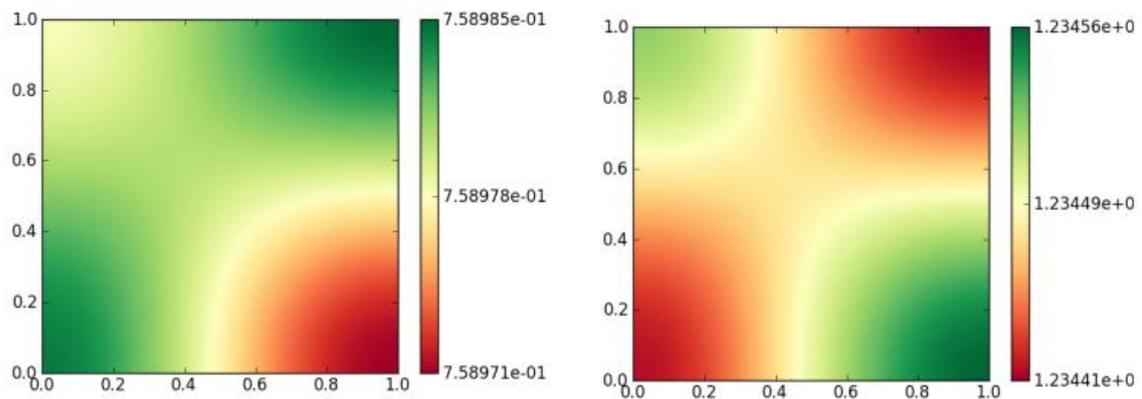


Figura 6.16: Concentrações de  $u$  e  $v$  para o modelo da coagulação sanguínea  $2D$

Para os testes das Figuras (6.17) e (6.18) foi utilizada uma malha espacial de  $81 \times 81$  pontos, tempo final adimensionalizado igual a 1 correspondendo a um tempo de 600 segundos. Foram obtidos resultados em 100 pontos igualmente espaçados no intervalo temporal analisado. Na Figura (6.17) encontra-se as concentrações de  $u$  e  $v$ , em a) no tempo zero e em b) no tempo final 1. O nível de perturbação aplicado na condição inicial foi de 0.3%.

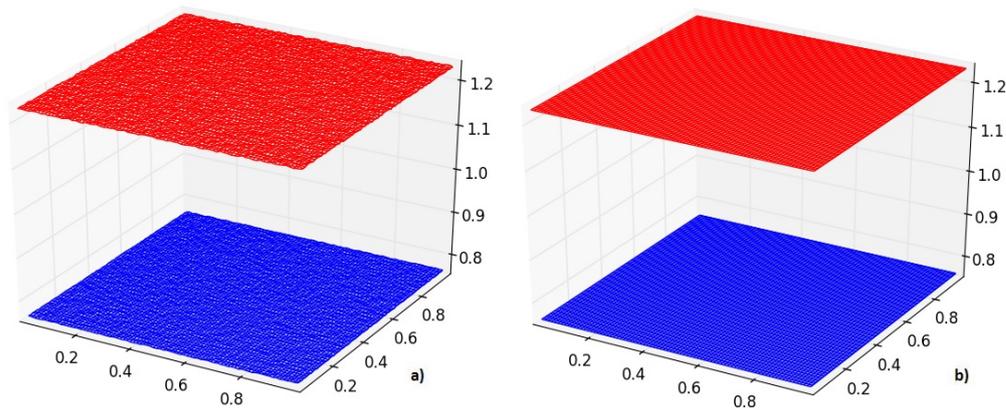


Figura 6.17: Concentrações de  $u$ , na cor azul, e  $v$ , na cor vermelho, para o modelo da coagulação sanguínea  $2D$

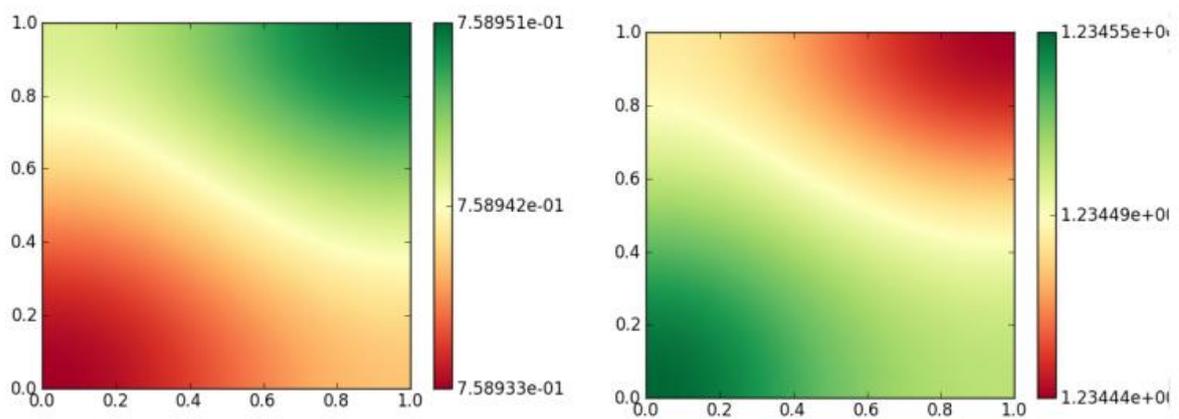


Figura 6.18: Concentrações de  $u$  e  $v$  para o modelo da coagulação sanguínea  $2D$

Na tabela abaixo encontra-se um novo teste com alteração no valor da difusão, a fim de verificar o tipo de padrão apresentado quando os parâmetros satisfazem as condições para que a instabilidade ocorra.

Tabela 6.6: Dados para o modelo da coagulação: 2º teste

Parâmetro	Valor
$\delta$	1.2
$k$	0.06
$d$	0.02
$b$	1.0
$\gamma$	0.03

Substituindo os novos valores nas desigualdades (2.36)-(2.39), tem-se:

$$\begin{aligned} f_u + g_v &= -0.6961 < 0 \\ f_u g_v + f_v g_u &= 1.5729 > 0 \\ df_u + g_v &= 0.8453 > 0 \\ (df_u + g_v)^2 + 4d(f_u g_v - f_v g_u) &= 0.5887 > 0 \end{aligned}$$

Analisando a equação (2.43), tem-se:

$$\begin{aligned} 1.9507 < (n^2 + m^2)\pi^2 < 40.3157 \\ 0.1976 < n^2 + m^2 < 4.0848 \end{aligned}$$

Logo tem-se valores para  $m = n = 1$  o padrão a ser formado é do tipo  $(1, 1)$ , ou seja uma meia onda na horizontal e uma meia onda na vertical.

Para os testes das Figuras (6.19) e (6.20) foi utilizada uma malha espacial de  $61 \times 61$  pontos, tempo final igual a 20; foram obtidos resultados em 100 pontos igualmente espaçados no intervalo temporal analisado. Na Figura (6.19) encontra-se as concentrações de  $u$  e  $v$ , em a) no tempo zero e em b) no tempo final 1. O nível de perturbação aplicado na condição inicial foi de 0.3%.

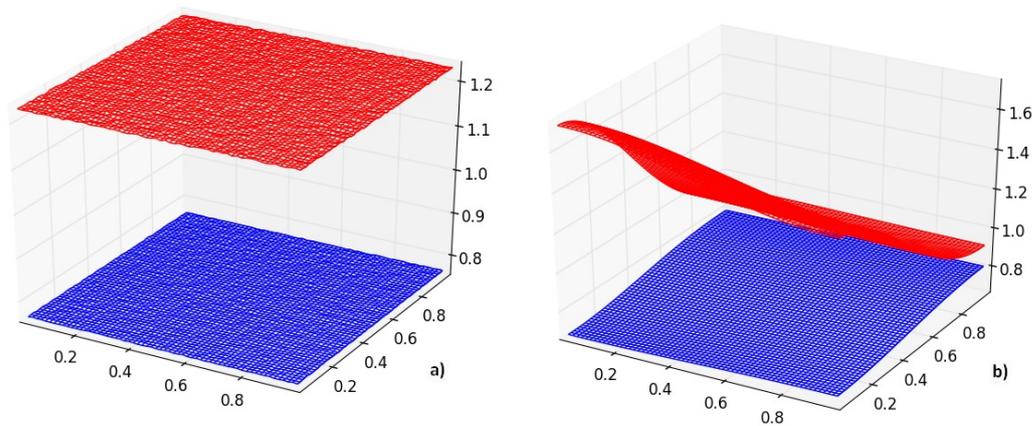


Figura 6.19: Concentrações de  $u$ , na cor azul, e  $v$ , na cor vermelho, para modelo da coagulação sanguínea  $2D$

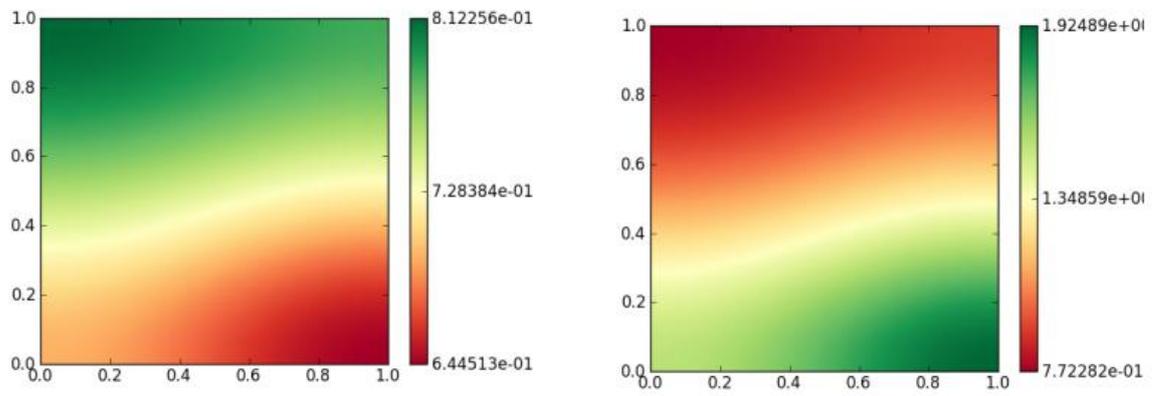


Figura 6.20: Concentrações de  $u$  e  $v$  para o modelo da coagulação sanguínea  $2D$

## 7 Conclusões

O presente trabalho apresentou o estudo do fenômeno conhecido como Instabilidade de Turing e também a possibilidade do surgimento desse fenômeno em sistemas biológicos. Foram estudados três modelos biológicos, o Modelo de Schnakenberg, o Modelo de Glicólise e o Modelo da Coagulação Sanguínea. Cada sistema biológico pode ser simplificado representado por um modelo matemático governado por um sistema de equações diferenciais parciais de reação-difusão de segunda ordem, que sob certas condições podem produzir padrões espaciais estáveis a partir de uma distribuição inicial uniforme, ou seja, a Instabilidade de Turing.

Cada sistema de equações é resolvido numericamente através do método das linhas, utilizando diferenças finitas centrais de segunda ordem para a discretização espacial. Para a solução do sistema de equações diferenciais ordinárias resultante foi utilizado o sub-pacote *odeint* do pacote *scipy* da linguagem Python .

Vários testes foram executados com diferentes níveis de perturbação em torno do ponto de equilíbrio. Quando a instabilidade é constatada na análise das condições de Turing, os padrões espaciais estáveis são formados independente do valor utilizado para a perturbação.

Para os testes realizados com os Modelos de Schnakenberg e Glicólise, foram encontradas soluções muito próximas às apresentadas na literatura, para diversos conjuntos de parâmetros dentro do espaço de Turing. Tendo em vista a não linearidade do problema, a convergência para esses resultados é uma questão que deve se ter em conta e, embora não tenham sido apresentados esses resultados, foram necessários refinamentos espaciais distintos para a obtenção dos resultados esperados.

Em relação à discretização temporal, o pacote *odeint* (rotina *lsoda* no Python) se mostrou eficiente, apresentando resultados bastante estáveis para diversas opções de parâmetros de entrada associados à quantidade de pontos demandados na saída. Isso é o que se esperava com a utilização desta rotina já consolidada. Entretanto, não foram explorados outros aspectos que poderiam reduzir substancialmente o tempo de execução do programa, como por exemplo o fornecimento de uma rotina para o cálculo da matriz jacobiana, usada no caso da resolução com o método BDF.

Em relação ao modelo da coagulação, não foi possível obter os resultados apresentados no artigo onde o modelo foi originalmente apresentado. Tendo em vista que a análise linear realizada para esse modelo, com os parâmetros fornecidos na referência, não identifica a possibilidade de um modo de instabilidade possível, esse seria o comportamento esperado. Uma vez que a instabilidade não foi concretizada e não houve a formação dos padrões, a parte do modelo relacionada à formação da rede de fibrina não chegou a ser explorada.

Embora a geometria utilizada na implementação computacional tenha sido bidimensional e bastante simplificada, não se espera que o comportamento do modelo seja tão sensível a este aspecto. Apesar disso, uma das possibilidades de prosseguimento desse trabalho se dá na implementação de outras estratégias para a discretização espacial, como o Método dos Elementos Finitos, de modo que se possa analisar diferentes geometrias com maior facilidade.

Um outro aspecto crítico que é salientado pelos próprios proponentes do modelo é a obtenção de parâmetros adequados. As diversas simplificações feitas na construção do modelo podem tornar a tarefa de ajustar seus parâmetros para a reprodução, ainda que qualitativa da realidade, suficientemente difícil. Dessa forma, um estudo mais aprofundado a respeito das premissas adotadas para a definição dos parâmetros sugeridos pode levar a um outro conjunto de parâmetros que proporcione melhores resultados.

## REFERÊNCIAS

- [1] MURRAY, J. D., *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications*. Springer-Verlag, 2003.
- [2] NICOLODI, G. C., “Coagulação Sanguínea”, [http://pt-br.infomedica.wikia.com/wiki/Coagulação\\_Sanguínea](http://pt-br.infomedica.wikia.com/wiki/Coagula%C3%A7%C3%A3o_Sangu%C3%ADnea), Maio 2013.
- [3] SOUZA, M. H. L., ELIAS, D. O., *Fundamentos da Circulação Extracorpórea*. Segunda edição ed. Centro Editorial Alfa Rio de Janeiro, 2006, capítulo 6.
- [4] HOLMES, M. H., *Introduction to Numerical Methods in Differential Equations*. 1st ed. Springer, 2000, capítulo 6.
- [5] VANEGAS, J., LANDINEZ, N., D., G.-A., “Análisis de la inestabilidad de Turing en modelos biológicos.” *Revista DYNA*, v. 158, pp. 123–134, 2009.
- [6] ACOSTA, J. C. V., *Modelado Matemático de la Oseointegración de un Implante Dental*, Master’s Thesis, Universidad Nacional de Colombia, Colombia, 2010.
- [7] FOGAÇA, J., “Difusão e Efluxo dos Gases”, <http://www.brasilecola.com/quimica/difusao-efusao-dos-gases.htm>, Novembro 2013.
- [8] MURRAY, J., *Mathematical Biology I: An introduction*. 3rd ed. Springer-Verlag, 2002.
- [9] TORRES, L. A. G., *Simulación de las Ecuaciones de Reacción- Difusión en Dominios Fijos y Crecientes*, Master’s Thesis, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2008.
- [10] HOLMES, M. H., *Introduction to the Foundations of Applied Mathematics*. Springer, 2009.
- [11] MEINHARDT, H., *Models of biological pattern formation*. Academic Press, 1982.
- [12] NIJHOUT, H. F., MAINI, P. K., MADZVAMUSE, A., WATHEN, A. J., SEKIMURA, T., “Pigmentation pattern formation in butterflies: experiments and models”, *Comptes Rendus Biologies*, v. 326, pp. 717–727, 2003.

- [13] ALVARADO, D. G., *Simulación de procesos de reacción-difusión: Aplicación a la morfogénesis del tejido óseo.*, Ph.D. Thesis, Universidad Nacional de Colômbia, Zaragoza, Españã, 2007.
- [14] MAINI, P. K., “Using mathematical models to help understand biological pattern formation”, *Comptes Rendus Biologies*, v. 327, n. 3, pp. 225 – 234, 2004.
- [15] TURING, A. M., “The Chemical Basis of Morphogenesis”, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, v. 237, n. 641, pp. 37–72, 1952.
- [16] SCHNAKENBERG, J., “Simple chemical reaction systems with limit cycle behaviour”, *Journal of Theoretical Biology*, v. 81, pp. 389–400, 1979.
- [17] SEGEL, L., *Biological Kinetics*. CUP Cambridge, 1991.
- [18] VANEGAS-ACOSTA, J., P., N. L., GARZON-ALVARADO, D., “Mathematical model of the coagulation in the bone-dental implant interface”, *Computers in Biology and Medicine*, v. 40, n. 10, pp. 791 – 801, 2010.
- [19] WIKIPÉDIA, “Coagulação sanguínea”, [http://pt.wikipedia.org/wiki/Coagulaçã\\_o\\_sanguínea](http://pt.wikipedia.org/wiki/Coagula%C3%A7%C3%A3o_sangu%C3%ADnea), Junho 2013.
- [20] FERREIRA, S. C., MARTINS, M. L., VILELA, M. J., “Reaction-diffusion model for the growth of avascular tumor”, *Phys. Rev. E*, v. 65, pp. 021907, Jan 2002.
- [21] PIGOZZO, A. B., MACEDO, G. C., DOS SANTOS, R. W., LOBOSCO, M., “On the Computational Modeling of the Innate Immune System”, *BMC BioInformatics*, v. 14, pp. S7, April 2013.
- [22] MURRAY, J., OSTER, G., “Cell traction models for generating pattern and form in morphogenesis”, *Journal of Mathematical Biology*, v. 19, n. 3, pp. 265–279, 1984.
- [23] PHILIP, K. M., J. PAINTER, K., NGUYEN PHONG CHAU, H., “Spatial pattern formation in chemical and biological systems”, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, v. 93, pp. 3601–3610, 1997.

- [24] PAINTER, K., *Chemotaxis as a mechanism for morphogenesis.*, Ph.D. Thesis, Oxford University, 1997.
- [25] DA SILVA, J. C., RODRIGUES, Q. D. F., *Modelos de Turing: Análise da Estabilidade dos Modelos de Schnakemberg e de Gierer e Meinhardt*, Tech. rep., Universidade Federal do Amapá, 2011.
- [26] BENSON, D. L., MAINI, P. K., SHERRATT, J. A., “Unravelling the Turing bifurcation using spatially varying diffusion coefficients”, *Journal of Mathematical Biology*, v. 37, n. 50, pp. 381–417, 1998.
- [27] PAGE, K., MAINI, P. K., MONK, N. A., “Pattern formation in spatially heterogeneous Turing reaction diffusion models”, *Physica D: Nonlinear Phenomena*, v. 181, pp. 80–101, 2003.
- [28] FOGAÇA, J., “Autocatálise”, <http://www.brasilecola.com/quimica/autocatalise.htm>, Outubro 2013.
- [29] RICARD, M., MISCHLER, S., “Turing Instabilities at Hopf Bifurcation”, *Journal of Nonlinear Science*, v. 19, n. 5, pp. 467–496, 2009.
- [30] WIKIPÉDIA, “Metabolismo”, <http://pt.wikipedia.org/wiki/Metabolismo>, Outubro 2013.
- [31] WIKIPÉDIA, “Glicólise”, <http://pt.wikipedia.org/wiki/Glic%C3%B3lise>, Outubro 2013.
- [32] WIKIPÉDIA, “NADH”, <http://pt.wikipedia.org/wiki/NADH>, Novembro 2013.
- [33] HIGGINS, J., “A chemical mechanism for oscillation of glycolytic intermediates in yeast cells”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 51, pp. 989 – 994, 1964.
- [34] SEL’KOV, E. E., “Self-Oscillations in Glycolysis 1. A Simple Kinetic Model”, *European Journal of Biochemistry*, v. 4, n. 1, pp. 79 – 86, 1968.
- [35] OTHMER, H., ALDRIDGE, J., “The effects of cell density and metabolite flux on cellular dynamics”, *J. Math. Biol.*, v. 5, pp. 169 – 200, 1978.

- [36] ASHKENAZI, M., OTHMER, H., “Spatial patterns in coupled biochemical oscillators”, *J. Math. Biol.*, v. 5, pp. 305 – 350, 1978.
- [37] MINORS, D. S., “Haemostasis, blood platelets and coagulation”, *Anaesthesia and Intensive Care*, v. 8(5), pp. 214–216, 2007.
- [38] PERRY, D., PASI, K., *Hemostasis and Thrombosis Protocols*. Humana Press, 1999.
- [39] HANDAGAMA, P., SCARBOROUGH, R., SHUMAN, M., BAINTON, D., “Endocytosis of fibrinogen into megakaryocyte and platelet  $\alpha$ -granules is mediated by *I Ib 3* (glycoprotein *I Ib-IIIa*)”, *Blood*, v. 82, pp. 135–138, 1993.
- [40] GUYTON, A. C., HALL, J. E., *Of Medical Physiology*. Eleventh edition ed. Copyright, 2006.
- [41] MICHELSON, A. D., *Platelets*. Academic Press, 2007.
- [42] WIKIPÉDIA, “Trombina”, <http://pt.wikipedia.org/wiki/Trombina>, maio 2013.
- [43] WIKIPÉDIA, “Fibrinogênio”, <http://pt.wikipedia.org/wiki/Fibrinogênio>, maio 2013.
- [44] DICTIONARY, M., “Fator VI”, <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/coagulation+factor+VI>, Novembro 2013.
- [45] FERREIRA, C. N., SOUSA, M. D. O., DUSSE, L. M. S., CARVALHO, M. D. G., “O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações”, *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, pp. 416 – 421, 2010.
- [46] GUYTON, A. C., *Tratado de Fisiologia Médica*. 6th ed. Interamericana, 1986.
- [47] LIMA, A., “Análise Dimensional”, <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAAMN8AI/analise-dimENSIONAL>, Junho 2013.
- [48] BORGES, L. E., *Python para Desenvolvedores*. Segunda ed. Este trabalho está licenciado sob uma Licença Creative Commons Atribuição-UsO Não-Comercial-Compartilhamento pela mesma Licença 2.5 Brasil, 2010.
- [49] REIS, C. R., *Python na Prática: Um curso objetivo de programação em Python*, 2004, acessado em: 2013.05.28.

- [50] LEVEQUE, R. J., *Finite Difference Methods for Ordinary and Partial Differential Equations*. 1st ed. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2007, pagina 167.