

**CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS**  
**DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS**  
**CURSO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS**

AUGUSTO MOURA RODRIGUES

**DESENVOLVIMENTO DE MODELAGEM MATEMÁTICA COMPUTACIONAL**  
**PARA ATIVIDADE DE MACRÓFAGOS EM PROCESSOS DE BIODEGRADAÇÃO**  
**DE BIOMATERIAIS POLIMÉRICOS**

BELO HORIZONTE

2021

AUGUSTO MOURA RODRIGUES

**DESENVOLVIMENTO DE MODELAGEM MATEMÁTICA COMPUTACIONAL  
PARA ATIVIDADE DE MACRÓFAGOS EM PROCESSOS DE BIODEGRADAÇÃO  
DE BIOMATERIAIS POLIMÉRICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Engenharia de Materiais do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção de título de Bacharel em Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Gomes de Mattos  
Coorientador: Prof. Dr. Hermes de Souza Costa

BELO HORIZONTE

2021

AUGUSTO MOURA RODRIGUES

**DESENVOLVIMENTO DE MODELAGEM MATEMÁTICA COMPUTACIONAL  
PARA ATIVIDADE DE MACRÓFAGOS EM PROCESSOS DE BIODEGRADAÇÃO  
DE BIOMATERIAIS POLIMÉRICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Engenharia de Materiais do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção de título de Bacharel em Engenharia de Materiais.

Aprovado em:    /    / 2021

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Thiago Gomes de Mattos — Orientador

---

Prof. Dr. Hermes de Souza Costa — Coorientador

---

Profa. Dra. Aline Bruna da Silva

Dedico este trabalho a Maria Lúcia de Moura: a mulher do impossível e minha mãe.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, imensamente, aos meus colegas e grandes amigos do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG) que dividiram essa jornada comigo. Sozinhos poderíamos ir mais rápido, mas juntos fomos mais longe. Cada um seguiu o seu caminho, mas, inexplicavelmente, sinto que estamos e sempre estaremos juntos.

Agradeço a minha imensa família de amigos que a vida me oportunizou o prazer de conhecer e sem os quais não me tornaria a pessoa que sou: ainda não descobri o que fazer para retribuir todo o amor, carinho e auxílio que deles já recebi.

Agradeço incansavelmente aos meus, muito mais que sócios e colegas de trabalho, amigos: Pedro Maia, Marco Antônio e Vinícius Guimarães, pelo apoio, suporte e contribuição para que eu pudesse conduzir e concluir minha graduação sem que trouxesse prejuízos aos nossos trabalhos pessoais e coletivos.

Agradeço ao meu professor orientador Dr. Thiago Gomes de Mattos, com quem ainda quero compartilhar experiências como colegas de trabalho, por todo apoio e confiança em meu trabalho e minha pessoa, pela liberdade concedida durante o desenvolvimento deste projeto e seus diversos frutos e oportunidades geradas, as quais certamente serão de fundamental importância para meu amadurecimento pessoal e acadêmico. Estamos juntos desde 2015 e ainda temos muito trabalho pela frente.

Agradeço a meu professor coorientador Dr. Hermes de Souza Costa por todo apoio, ainda mais na trajetória final do meu curso, pela confiança em, sem nenhuma hesitação, coorientar este trabalho e por compartilhar tanto conhecimento, experiência e conselhos para minha formação profissional.

Sou grato a todos os professores, funcionários e colaboradores do CEFET-MG que de alguma forma contribuíram para a realização deste projeto e minha formação profissional, seja com conhecimento técnico ou com o suporte sempre que precisei. Meus agradecimentos também ao CEFET-MG como instituição e por ser um local onde pude desenvolver diversas competências ao longo dos anos.

Por último, e mais importante, sou grato à minha família, ao meu irmão e à minha mãe: a mulher mais forte que o mundo já viu e de quem eu sinto orgulho em ser filho. Quando crescer, quero ser como ela.

“O livro do universo foi escrito no idioma matemático.” (GALILEI, 1623, p. 171)

## RESUMO

O processo de biodegradação de biomateriais poliméricos é bastante complexo, especialmente no que se refere à atividade de macrófagos no local da implantação. Como consequência dos mecanismos de biodegradação de biomateriais poliméricos, partículas são liberadas e têm potencial para desencadear processos inflamatórios e graves complicações caso alcancem a corrente sanguínea percorrendo o sistema circulatório. Como parte da função do sistema imunológico, os macrófagos devem rapidamente fagocitar as partículas de biodegradação de modo a minimizar os danos aos tecidos do corpo. Urge, então, um estudo teórico sobre o comportamento de macrófagos no processo de biodegradação de biomateriais poliméricos de modo a aumentar a qualidade de vida de pacientes. Um modelo matemático de caminhantes, como o macrófago e a partícula de biodegradação, foi desenvolvido para realizar simulações computacionais em função de parâmetros dinâmicos adequáveis a sistemas topográficos distintos como superfícies e vasos sanguíneos. Em relação à literatura científica, o modelo matemático computacional desenvolvido se mostra aplicável a futuros estudos.

Palavras-chave: biodegradação. polímero. macrófago. modelagem matemática.

## **ABSTRACT**

The biodegradation process of polymeric biomaterials is quite complex, especially considering the activity of macrophages at the implantation's site. As a consequence of the biodegradation mechanisms of polymeric biomaterials, particles are released and possess the potential to initiate inflammatory processes and serious complications if they reach the bloodstream coursing the circulatory system. As part of the immune system's function, macrophages must rapidly phagocytose biodegradation particles in order to minimize damage to body tissues. There is an urgent need, therefore, for a theoretical study on the behavior of macrophages in the biodegradation process of polymeric biomaterials in order to increase the quality of patients' life. A mathematical model of walkers, such as the macrophage and the biodegradation particle, was developed to perform computer simulations based on dynamic parameters suitable for different topographical systems such as surfaces and blood vessels. In relation to the scientific literature, the developed computational mathematical model is applicable to future studies.

Key words: biodegradation. polymer. macrophage. mathematical modeling.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 3.1 — Primeiro mecanismo de biodegradação de polímeros	22
Figura 3.2 — Segundo mecanismo de biodegradação de polímeros	23
Figura 3.3 — Ilustração do terceiro mecanismo de biodegradação de polímeros	24
Figura 3.4 — Imagens de MEV de nanofios de silicone em perspectiva e vista aérea	26
Figura 3.5 — Ilustrações de nanofios modelados com detalhamento tridimensional	26
Figura 3.6 — Configuração momentânea de uma simulação	28
Figura 3.7 — Simulação de um modelo de erosão polimérica	29
Figura 4.1 — Fluxograma da metodologia	31
Figura 5.1 — Ilustração do passo de uma partícula em plano cartesiano	34
Figura 5.2 — Trajetória de 100 passos de uma partícula	35
Figura 5.3 — Passo balístico de um macrófago	38
Figura 5.4 — Distâncias entre macrófago e partícula	39
Figura 5.5 — Simulação das trajetórias dos caminhantes	40
Figura 5.6 — Distância em função do tempo	41
Figura 5.7 — Movimento da partícula em relação a $\gamma$	44
Figura 5.8 — Geometria do passo da partícula quando $y_p(t) \geq y_m(t)$	45
Figura 5.9 — Geometria do passo da partícula quando $y_p(t) < y_m(t)$	47
Figura 5.10 — Trajetórias dos caminhantes associadas a $\gamma$	48
Figura 5.11 — Distâncias médias em relação ao ângulo de restrição	50

## LISTA DE SÍMBOLOS

$R$  — número aleatório gerado para cada passo da partícula de biodegradação;

$v_p$  — tamanho do passo da partícula de biodegradação;

$(x_p(t), y_p(t))$  — coordenadas da partícula de biodegradação no instante de tempo  $t$ ;

$t$  — instante de tempo;

$\varphi$  — ângulo de orientação dependente de  $R$ ;

$v_m$  — tamanho do passo do macrófago;

$(x_p(t), y_p(t))$  — coordenadas do macrófago em  $t$ ;

$\alpha$  — ângulo de orientação para o passo do macrófago;

$r(t)$  — distância entre os caminhantes em  $t$ ;

$r_{média}(t)$  — distância média entre os caminhantes em  $t$  para as simulações;

$\gamma$  — ângulo de restrição do movimento da partícula de biodegradação;

$\beta$  — inclinação do segmento de reta  $r(t)$ ;

$\theta$  — argumento dependente de  $\varphi$ ,  $\gamma$  e  $\beta$ ;

$\beta'$  — ângulo suplementar a  $\beta$ .

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
2.1	Objetivo geral	16
2.2	Objetivos específicos	16
<b>3</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>17</b>
3.1	Biomateriais	17
3.1.1	<i>Conceito</i>	17
3.1.2	<i>Processo de inflamação associada a biomateriais</i>	18
3.1.3	<i>Processos de biodegradação de biomateriais poliméricos</i>	20
3.2	Modelagem matemática computacional	24
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>33</b>
5.1	Desenvolvimento da modelagem matemática para dinâmica de caminhantes	33
5.1.1	<i>O movimento da partícula</i>	33
5.1.2	<i>O movimento do macrófago</i>	37
5.2	Desenvolvimento do movimento com restrições	42
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>52</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>53</b>
	<b>APÊNDICE A — GERAÇÃO DE NÚMEROS ALEATÓRIOS</b>	<b>55</b>
	<b>APÊNDICE B — ALGORITMO DESENVOLVIDO</b>	<b>56</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Ao longo da história, a humanidade busca constantemente um aprimoramento tecnológico para aumento de qualidade de vida. Em medicina isso é ainda mais evidente, por exemplo, no desenvolvimento de técnicas e ferramentas utilizadas em tratamentos para reparar danos causados por lesão tissular. Os tecidos do corpo humano são danificados de diversas formas e, para cada tipo de lesão, o sistema imunológico possui uma estratégia específica para combater seus desdobramentos através das células de defesa.

Dentre as células de defesa, destacam-se os macrófagos, os quais são considerados como células de elevada importância do sistema imunológico (SHI e PAMER, 2011). Há um complexo processo biológico de ativação das células de defesa durante um processo de inflamação. Tal processo depende não somente da eficácia do transporte de monócitos até o local da infecção, mas também da forma como se dá a dinâmica da atividade do macrófago naquele local. Considerando que, ao implantar um biomaterial, a lesão a um tecido é inevitável, é de grande relevância estudar as propriedades dinâmicas da atividade de macrófagos.

A ciência não mede esforços em busca de alternativas eficientes para minimizar os efeitos da inflamação do local lesionado: ainda com todos os procedimentos médicos de esterilização dos ambientes associados à implantação, incluindo o próprio local lesionado, a sala de cirurgia e os instrumentos cirúrgicos utilizados, a infecção bacteriana associada a biomateriais é a principal causa de falha de implantes e apresenta elevado custo ao sistema de saúde (DOMINGUES *et al.*, 2015). Além da falha causada por processos de infecção, há a possibilidade de a falha ocorrer através do processo de deterioração do biomaterial que poderá ser desencadeado devido a, por exemplo, desgaste excessivo ou até mesmo corrosão, o que comumente ocorre com os biomateriais metálicos na presença de fluidos biológicos.

Para o caso de biomateriais poliméricos, sua degradação pode ser desejável, assim como na aplicação de *scaffolds*, ou seja, biomateriais utilizados como suporte para crescimento e proliferação celular. Um *scaffold* polimérico é, com base em taxas, degradado e, ao mesmo tempo, o tecido cresce em seu local de implantação para suprimento da deficiência funcional. A degradação do biomaterial polimérico pode acontecer conforme três mecanismos, assim como detalhados por Ratner *et al.* (2004), os quais ocorrem devido a reações químicas que levam à clivagem de: ligações cruzadas de cadeia poliméricas solúveis em água; cadeias laterais resultando na formação de cadeias ou grupos polares; ligações da cadeia principal seguida da solubilização de pequenos fragmentos de baixo peso molecular ou até mesmo a unidade formadora do polímero. Independentemente do mecanismo de degradação sofrido pelo

biomaterial polimérico, o sistema imunológico do corpo atuará na intenção de minimizar o impacto da presença dos fragmentos liberados pela sua deterioração, sendo desejável ou não, por meio da atividade fagocítica de macrófagos. A presença desses fragmentos nos tecidos do corpo pode desencadear, por exemplo, reações alérgicas e outros processos de inflamação, ou seja, fenômenos danosos para o corpo. Um estudo prévio de como seria o comportamento da biodegradação de um biomaterial seria importante para compreender as consequências associadas a esse fenômeno.

A modelagem matemática computacional (MMC) é uma área científica favorável a situações como descrito. Diversos programas computacionais, também conhecidos como *softwares*, são desenvolvidos para simular situações da realidade para análise prévia do que será estudado. A MMC é, então, a linguagem utilizada por tais programas para simular as condições necessárias: desenvolve-se equações matemáticas capazes de reproduzir, ainda que simplesmente, microssistemas do mundo real. Tais microssistemas podem ser especificados e, tendo em vista a dinâmica biológica de macrófagos e fragmentos de degradação de biomateriais poliméricos, propõe-se o desenvolvimento de uma modelagem matemática computacional que simplifique o processo biológico a ponto de prever como seria a situação real tanto para a atividade enzimática na superfície do biomaterial quanto para a fagocitose dos fragmentos na corrente sanguínea.

Enxerga-se, portanto, uma necessidade de estudar previamente, através de *softwares* desenvolvido a partir de modelagem matemática, o deslocamento de um macrófago por diversas regiões anatômicas potencializando sua atividade de modo a minimizar possibilidades de falhas de implantes poliméricos e também os riscos à saúde do paciente que necessita de procedimentos médicos associados a implantes.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Desenvolver um estudo teórico sobre aspectos dinâmicos da atividade de macrófagos em processos de biodegradação de biomateriais poliméricos.

### 2.2 Objetivos específicos

- Apresentar os principais aspectos da modelagem matemática computacional;
- Elaborar uma revisão bibliográfica sobre temas associados a processos envolvendo biodegradação de biomateriais poliméricos;
- Desenvolver um modelo matemático computacional através de linguagem de programação C para estudar aspectos dinâmicos da atividade de macrófagos em processos de biodegradação de biomateriais poliméricos;
- Discutir e avaliar o modelo através da análise dos dados obtidos a partir da realização de simulações computacionais sob condições específicas;
- Propor perspectivas de aplicações e desenvolvimentos futuros para o modelo matemático computacional desenvolvido.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 Biomateriais

##### 3.1.1 Conceito

Um biomaterial é uma substância projetada para, como um todo ou apenas parte, interagir com outros componentes de sistemas vivos e direcionar qualquer procedimento diagnóstico ou terapêutico (HUDECKI *et al.*, 2019). Biomateriais podem ser caracterizados como materiais naturais ou sintéticos que, ao serem implantados, apresentam o objetivo comum de manter ou melhorar a qualidade de vida de um paciente (SINHORETI *et al.*, 2013). A visão de um paciente, por exemplo, pode estar comprometida por alguma ametropia e o uso de lentes de contato, ou seja, de um biomaterial, pode corrigir o defeito associado à visão melhorando sua qualidade de vida.

Independentemente da condição biológica que o paciente apresentar, o biomaterial deve apresentar diversas características para alcançar a correção da condição ou a redução dos efeitos negativos por essa desencadeados: dentre todas, uma entre as mais importantes é a biocompatibilidade. Tal característica é definida como a funcionalidade biológica aceitável de um produto médico, esterilizado e apropriado para aplicação, dentro de uma cadeia de reações (KULINETS, 2015). Essa definição também é compartilhada por Mozafari (2020), o qual complementa ao detalhar que o biomaterial mais eficiente é aquele que mantém mínima atividade química possível com relação ao sistema imunológico corpo, pois o biomaterial será reconhecido como um corpo estranho pelo próprio corpo com o risco de rejeição total e assim sendo necessária a remoção deste dispositivo, caracterizando todo o procedimento como uma falha na implantação.

Outras propriedades exigidas de biomateriais são dependentes do tecido em que será aplicado. O corpo humano é formado de vários tipos de tecidos: epitelial (revestimento ou glandular), adiposo, cartilaginoso, ósseo, sanguíneo, hematopoiético, conjuntivo, muscular (liso, esquelético e cardíaco) e nervoso. Cada um desses tecidos possui suas propriedades e funções diferenciadas. O biomaterial, sendo constituído por composição química diferente em relação ao tecido no qual será aplicado (ou que irá substituir), precisa apresentar características e propriedades semelhantes ou no mínimo próximas às do tecido associado.

Utilizando o exemplo das lentes de contato, um biomaterial possível para aplicação seria o polimetilmetacrilato: mesmo não correspondendo à família de lentes mais confortáveis ao

olho, uma vez que não favorece a permeabilidade de gás oxigênio, apresenta propriedades ópticas semelhantes às da córnea e durabilidade suficiente que, somado a seu baixo custo, é amplamente utilizado. Por outro lado, como estudado por He *et al.* (2005), nanofibras de blenda de poli(ácido L-láctico), policaprolactona e colágeno produzidas por eletrofiação podem ser aplicadas em engenharia de tecidos como matriz extracelular, pois tal nanomaterial polimérico consegue imitar quimicamente e morfologicamente suas propriedades: um biomaterial metálico, devido às suas características químicas já apresentaria dificuldades para tal aplicação. He *et al.* (2005) sugerem a aplicação da nanofibra como um *scaffold*, ou seja, um biomaterial que atua como um suporte para crescimento tissular promovendo adesão e proliferação celular (MOZAFARI, 2020).

São diversas as aplicações de biomateriais, pois são também diversas as propriedades obtidas por esses e suas combinações entre os diversos tipos. A ciência, então, une esforços de diferentes áreas para promover a continuidade de pesquisas associadas a biomateriais para que, por fim, o objetivo seja único: aumento da qualidade de vida dos seres no planeta.

### 3.1.2 Processo de inflamação associada a biomateriais

O processo de inflamação inicia no momento que as primeiras barreiras do corpo contra os agentes infecciosos são ineficientes. A inflamação é um processo responsivo do sistema imunológico do corpo iniciado por uma variedade de fatores como agentes patogênicos, células danificadas e compostos tóxicos podendo levar a lesões tissulares ou até mesmo o desenvolvimento de uma doença. A lesão do tecido gerada pela implantação de um biomaterial é uma consequência que favorece a invasão de agente infecciosos como, principalmente, bactérias. O processo de inflamação é a cadeia de eventos iniciada a partir da detecção de um agente externo pelo próprio sistema imunológico e são diversas as cascatas de inflamação. Resumidamente, células brancas são recrutadas para o local da inflamação e são diferenciadas em macrófagos. Os macrófagos são células multinucleadas com elevadas concentrações de enzimas digestivas que predominam o local da inflamação em questões de poucos minutos e é capaz de manter sua atividade no local por várias semanas (DOMINGUES *et al.*, 2015).

Fagocitose é o processo de ingestão e destruição de partículas como bactérias ou tecidos degenerados (bem como partículas de degradação de biomateriais) por macrófagos e é o processo biológico fundamental para a boa sucessão do processo de ação imunológica do corpo. A fagocitose ocorre após o englobamento das partículas pelo macrófago. O biomaterial deve favorecer a atividade fagocítica de macrófagos e contribuir para elevar a taxa de fagocitose em

sua superfície ou em tecidos próximos. A principal propriedade de superfície do biomaterial associada à atividade de macrófagos é a hidrofobicidade: dentre várias outras condições, a hidrofobicidade é uma condição de superfície necessária para que as taxas de fagocitoses de macrófagos associados à superfície sejam elevadas, assim como estudado por Domingues *et al.* (2015). A taxa de fagocitose é mais elevada em superfícies que apresentaram maior hidrofobicidade, pois tal propriedade reflete na baixa interação com os macrófagos, isto é, baixa adesão do macrófago à superfície, permitindo-os deslocar mais livremente (DOMINGUES *et al.*, 2015). Além de favorecer liberdade de dispersão do macrófago pela superfície, o biomaterial deve desfavorecer ao máximo a adesão de bactérias em sua superfície, pois o próprio processo de fagocitose depende do destacamento da bactéria da superfície, ou seja, quanto maior a adesão do biofilme bacteriano na superfície, menor será a taxa de fagocitose (DOMINGUES *et al.*, 2015).

O biomaterial é considerado um corpo estranho ainda que sua implantação seja para benefício do corpo e, inevitavelmente, o sistema imunológico será ativado e podendo acelerar o processo de degradação do biomaterial. Em alguns casos, como a aplicação de *scaffolds*, tipo estrutural de biomaterial que funcionaliza a formação de tecido no local da implantação, a degradação é desejável assim como em suturas biodegradáveis, largamente utilizadas em regiões internas do corpo. Em outros casos, como acontece no desgaste de biomateriais metálicos, os detritos liberados pelos biomateriais, seja pela própria ação fagocítica de macrófagos ou corrosão devido ao contato com fluidos biológicos, induzem respostas da imunidade inata no local da inflamação, ou seja, o recrutamento de macrófagos e secreção de partículas quimiocinéticas que continuarão a desencadear todo o processo (HALLAB e JACOBS, 2017).

Casos de falha de implantação em biomateriais são comumente reportados na literatura, assim como Karjalainen *et al.* (2018) detalham sobre um paciente com reações adversas aos detritos metálicos gerados pelo desgaste da junta de articulação feita por uma liga metálica de cromo, cobalto e molibdênio. Para esta situação, os detritos são os próprios íons cromo, cobalto e molibdênio a serem liberados pelo biomaterial. Karjalainen *et al.* (2018) relatam que o paciente sofreu dores severas após a cirurgia de implantação da junta e, posteriormente, foi necessária outra cirurgia para retirada do implante e inserção de outro biomaterial de poli(éter-éter-cetona) reforçado com fibra de carbono. Em seis meses após a última cirurgia, o paciente não mais sofre por dores, as funcionalidades das mãos, ombros e pés melhoraram e realiza atividades artesanais pesadas normalmente.

Como um todo, qualquer implantação de biomaterial causará lesão ao corpo e desencadeará um processo inflamatório com a infecção praticamente inevitável do local de implantação. O biomaterial deverá promover biocompatibilidade para não intensificar o processo de inflamatório bem como contribuir, dentro de seus limites, para que a atividade de macrófagos se suceda ao combater as infecções no local, seja por infecções bacterianas ou pela liberação de partículas de biodegradação.

### *3.1.3 Processos de biodegradação de biomateriais poliméricos*

Pires, Bierhalz e Moraes (2015) reportaram um caso clínico de pacientes com implantes no quadril que presenciaram desconforto na região onde houve a implantação devido ao atrito entre dois metais em contato: tal problema incide entre 6 a 24 meses após a implantação. O caso reportado está diretamente associado a um biomaterial cuja aplicação atende a uma necessidade a longo prazo, ou seja, pelo máximo prazo que o biomaterial consegue suportar. Em algumas aplicações, o implante deverá atender a uma demanda temporária (RATNER *et al.* 2004).

Para situações cuja aplicação do biomaterial apresenta uma perduração temporária, os polímeros degradáveis são desejáveis, pois não há a necessidade de realização de mais uma cirurgia para remoção do implante. De acordo com Ratner *et al.* (2004, p. 179, tradução nossa), “a remoção cirúrgica de um implante com propósito temporário é indesejável” uma vez que a própria cirurgia acarretará uma nova ferida ou lesão tecidual, independentemente do local de aplicação do biomaterial, algo que possibilita infecções e outras complicações cirúrgicas. Porém essa vantagem dos biomateriais poliméricos não descarta os problemas associados à toxicidade de seus fragmentos e outros produtos gerados a partir de processos de biodegradação: durante seu projeto, o implante degradável é testado criteriosamente para analisar seu potencial de toxicidade bem como de seus fragmentos (RATNER *et al.*, 2004).

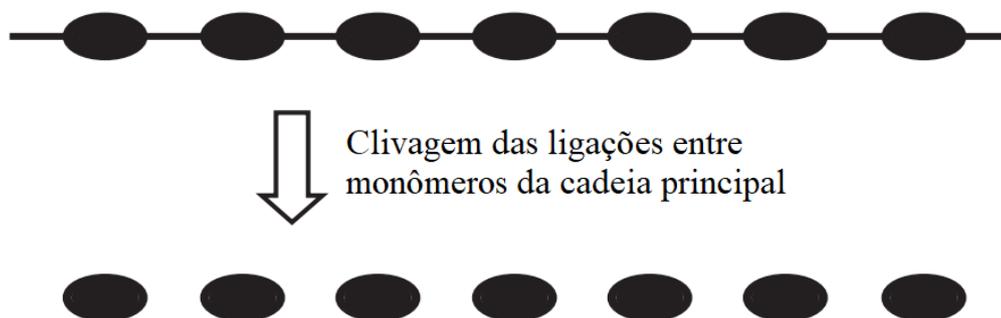
Na literatura científica, há termos associados a atividades químicas que têm seus conceitos comumente distorcidos e são aplicados erroneamente. É importante estabelecer as principais diferenças para termos que descrevem a conversão de um biomaterial sólido na solução de fragmentos moleculares deste biomaterial (RATNER *et al.*, 2004). Frequentemente encontra-se associações à palavra degradação à deterioração de um biomaterial metálico, mas, na ciência de polímeros, degradação é o processo químico de clivagem de ligações covalentes, independentemente da razão, de acordo com Ratner *et al.* (2004), e também é diferente de erosão, o qual se refere a um processo que confere alterações físicas no tamanho, formato ou até mesmo na massa do material. Por sua vez, a biodegradação é o processo de degradação que

ocorre exclusivamente por consequência de agentes biológicos como enzimas ou células, por exemplo, e bioerosão corresponde à conversão de material insolúvel para solúvel em água em condições biológicas independentemente do processo químico que origina tal conversão (RATNER *et al.*, 2004). Assim sendo, entende-se que a erosão pode ocorrer na ausência da degradação e vice-versa. Ratner *et al.* (2004) exemplificam ao dizerem que quando uma pequena pedra de açúcar é colocada em água, a pedra perde massa devido a dissolução, ou seja, processo erosivo, mas não existe a degradação uma vez que o açúcar dissolvido mantém sua integridade química. Por outro lado, o poli(ácido lático), quando inserido no corpo do paciente, claramente inicia seu processo de degradação assim como é evidenciado pela redução de sua massa molecular, mas ainda não é perceptível a erosão do biomaterial, pois não há redução de sua massa total e apenas quando sua degradação está avançada que aparecem os primeiros sinais da erosão (RATNER *et al.*, 2004).

Göpferich (1996) descreve a diferença entre polímeros degradáveis e não-degradáveis como algo incerto uma vez que todo polímero degrada, pois, partindo do conceito de degradação, todo polímero é constituído de ligações covalentes: o que deve ser considerada é a relação entre a escala de tempo de degradação do polímero e a escala de tempo de sua aplicação. Por isso, atribui-se o conceito de polímero degradável àquele polímero que degrada durante sua aplicação ou até mesmo logo de imediato: os polímeros não-degradáveis, então, são os polímeros que requerem um tempo maior que o tempo de aplicação no tecido para degradar (GÖPFERICH, 1996).

Gombotz e Pettit (1995) descrevem três mecanismos de biodegradação de polímeros os quais se diferenciam em relação a suas propriedades químicas e estruturais: hidrólise da cadeia polimérica principal (primeiro mecanismo), hidrólise de ligações cruzadas entre cadeias poliméricas (segundo mecanismo) e solubilização com formação de grupos polares (terceiro mecanismo). As figuras a seguir ilustram uma adaptação do estudo descrito por Gombotz e Pettit (1995) com relação aos mecanismos de biodegradação de polímeros.

**Figura 3.1 — Primeiro mecanismo de biodegradação de polímeros**



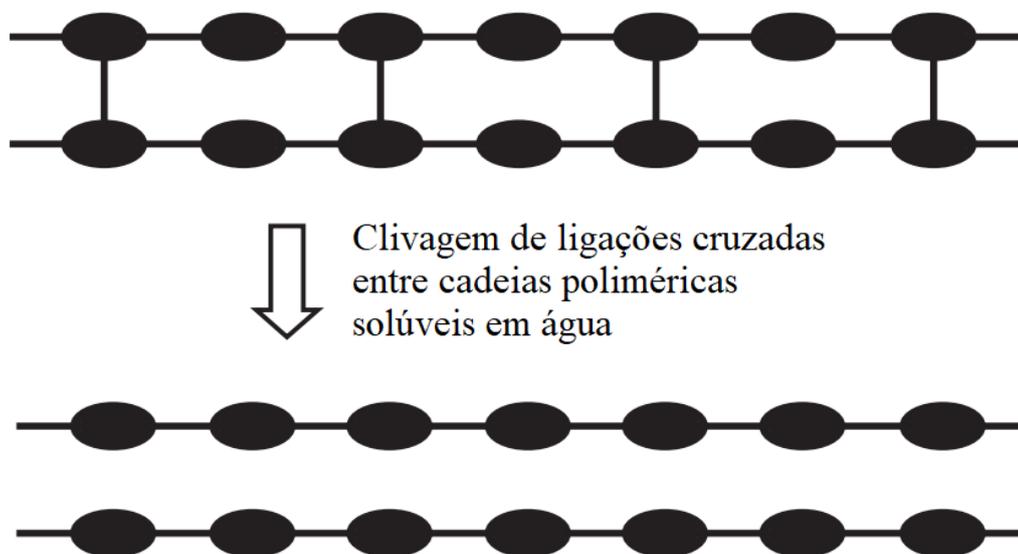
Fonte: adaptado de Ratner *et al.* (2004).

O primeiro mecanismo, ilustrado pela figura 3.1, refere-se à clivagem de ligações covalentes instáveis e biodegradáveis na cadeia polimérica principal. O polímero que antes do mecanismo não se solubilizava em água agora apresenta essa propriedade uma vez que foi fragmentado em porções menores de baixo peso molecular. Essas porções ou fragmentos podem apresentar diversos tamanhos dependentemente da taxa de biodegradação e, inclusive, pode corresponder ao próprio monômero, ou seja, a unidade formadora do polímero. Cita-se polímeros largamente utilizados que sofrem esse tipo de mecanismo de degradação: poliésteres, polianidridos, poliamidas, poliortoésteres e policianoacrilatos (GOMBOTZ e PETTIT, 1995).

A clivagem das ligações covalentes da cadeia principal pode ocorrer através da ação de enzimas ou induzida quimicamente. Pelas duas maneiras, haverá, como resultado, fragmentos do polímero no meio em que ocorre a degradação e, uma vez tratando-se de biomateriais, tais fragmentos deverão ser fagocitados por macrófagos no próprio tecido ou na corrente sanguínea para impedir complicações durante o processo de inflamação.

Lam *et al.* (1993) estudaram os efeitos causados na morfologia celular de macrófagos pela fagocitose de fragmentos de poli(L-ácido lático), o qual classifica-se como um poliéster, da ordem de grandeza de  $10^{-5}$  m, e concluíram que há danos causados às células bem como há a possibilidade de desencadeamento de morte celular. Associa-se, então, a atividade fagocítica de macrófagos ao processo de biodegradação de materiais poliméricos pelo mecanismo de clivagem de ligações covalentes da cadeia polimérica principal.

**Figura 3.2 — Segundo mecanismo de biodegradação de polímeros**

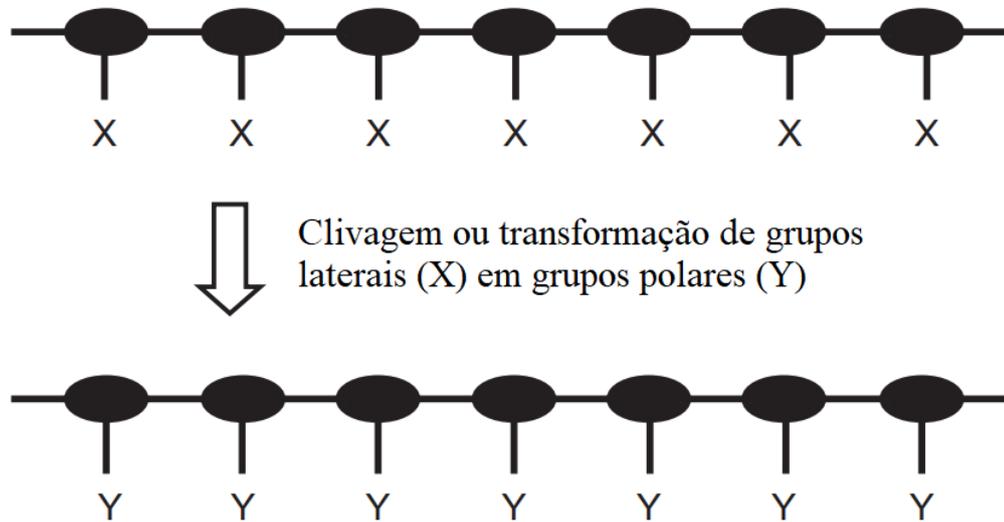


Fonte: adaptado de Ratner *et al.* (2004).

O segundo mecanismo de biodegradação envolve a hidrólise de ligações covalentes ou iônicas entre as cadeias poliméricas que também resulta em fragmentos poliméricos solúveis em água (GOMBOTZ e PETTIT, 1995). O tamanho desses fragmentos depende inversamente da proporção de ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas, pois quanto menor o número de ligações cruzadas em menos porções a cadeia será clivada e, com isso, maior será o tamanho dessa porção. Por outro lado, quanto maior a quantidade de ligações cruzadas, o polímero apresenta a possibilidade de ser clivado em porções menores. Esse mecanismo, uma vez que resulta em fragmentos liberados no ambiente, é seguido de atividade fagocítica de macrófagos durante o processo de inflamação. Alginato de cálcio, um tipo de polímero com ligações cruzadas iônicas, e hidrogéis, por exemplo, comumente são degradados a partir desse mecanismo devido à presença de ligações cruzadas em sua estrutura.

Gombotz e Pettit (1995) relatam que polímeros também podem se degradar a partir de uma solubilização. Neste processo, não há desintegração do polímero uma vez que seu peso molecular permanece essencialmente invariável, conforme ilustrado na figura 3.3. A água, de forma simples, difunde para a estrutura interna do polímero causando inchaço seguido de solubilização. Um processo mais complexo de solubilização envolve a hidratação do polímero insolúvel em água com seus grupos laterais sendo convertidos para grupos solúveis como um resultado de ionização, protonação ou hidrólise desses grupos (GOMBOTZ e PETTIT, 1995). Dessa forma, a mudança localizada da composição química de grupos laterais da cadeia polimérica causa a degradação do polímero.

**Figura 3.3 — Ilustração do terceiro mecanismo de biodegradação de polímeros**



Fonte: adaptado de Ratner *et al.* (2004).

A degradação polimérica, em grande parte, é responsável pela liberação de pequenos fragmentos no tecido e na corrente sanguínea. Após a degradação, é necessário avaliar a toxicidade desses fragmentos. Pires, Bierhalz e Moraes (2015) definem como tóxicos os biomateriais que, quando implantados, causam morte celular em torno do sítio de implantação e os biomateriais não-tóxicos como biomateriais que causam formação de tecido fibroso em torno de si. Os autores também citam sobre biomateriais bioativos, ou seja, além de não apresentarem toxicidade, constituem fatores de adesão, sítios para clivagem enzimática e também estão envolvidos na migração celular e, por último, os biomateriais não-tóxicos e biodegradáveis possibilitam que células do local cresçam e substituam a matriz que compõe o biomaterial, ou seja, um caso integralmente associado a um *scaffold*.

Independentemente do mecanismo de degradação e também da natureza do biomaterial, o sistema imunológico é ativado, uma vez que o próprio biomaterial é um corpo externo, e a ação fagocítica de macrófagos será recrutada. Estudar esse processo fagocítico é extremamente importante para compreender o processo final da implantação de um biomaterial biodegradável.

### 3.2 Modelagem matemática computacional

A modelagem matemática computacional (MMC) corresponde a uma ferramenta da ciência que se baseia em cálculos matemáticos e programação de computadores. O principal

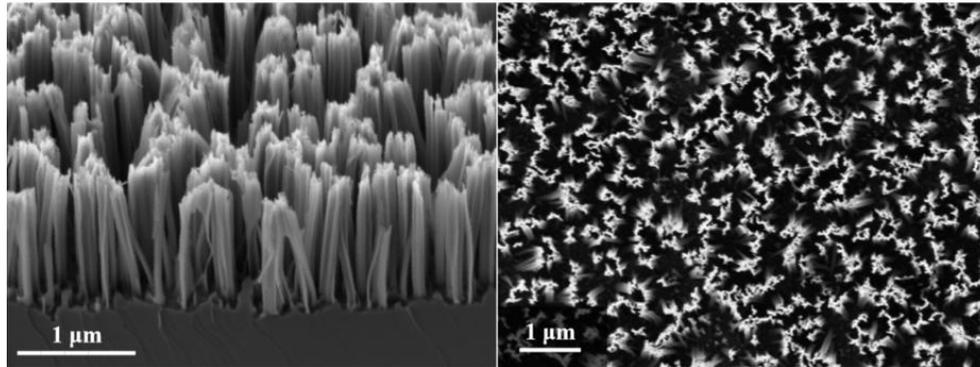
objetivo da MMC é a elaboração de métodos e modelos matemáticos para resolver problemas em várias áreas do conhecimento.

Nas ciências biológicas e da saúde, por exemplo, a MMC abrange simulações de ações de proteínas, assim como proposto por von der Haar (2012), e sequências de códigos genéticos, bem como visualização espacial de sequências genéticas, modelagem espacial e estrutural de proteínas, vírus e bactérias, análise de movimentos de seres microscópicos e até mesmo de ação farmacológica ou drogas terapêuticas. A tradução ou síntese de proteínas consiste é um sistema complexo de incontáveis reações químicas que resulta na codificação do RNA mensageiro e a produção de uma proteína. Tal complexidade dificulta a quantificação de parâmetros iniciais, como concentração de ribossomos, e finais, como taxas de sínteses de proteínas. Diversos modelos matemáticos já foram utilizados para lançar luz sobre sistemas complexos como o processo de síntese proteica (VON DER HAAR, 2012).

A simulação computacional, a partir da modelagem matemática, é importante por poder servir como um ponto de partida e capacitar a redução de custos com materiais, equipamentos ou utensílios necessários para avaliar as condições adequadas de estudo. Por exemplo, pode ser mais viável financeiramente utilizar MMC para simular, ainda que de forma mais simplificada, uma ação farmacológica de um medicamento numa célula humana do que iniciar testes em laboratórios os quais exigem custos elevados de manutenção desde a manutenção do espaço físico até equipamentos e mão-de-obra qualificada. Eventuais testes clínicos, futuramente, serão realizados, porém as simulações computacionais podem traçar um direcionamento mais exato da pesquisa a partir de resultados prévios.

O estudo de nanomateriais, ou seja, materiais de dimensões com ordem de grandeza de  $10^{-9}$  metros, é muito complicado para ser trabalhado manualmente. Dessa forma, Tyson *et al.* (2020) propõem interpretações matemáticas de sistemas desordenados de nanomateriais a partir de modelos computacionais: uma modelagem matemática computacional para a geração de uma estrutura tridimensional que imita o próprio nanomaterial. Tyson *et al.* (2020) buscam um modelo matemático que, dentro seus limites, contribuam para os estudos associados à utilização de nanomateriais e apresentam como resultado o processo de criação da estrutura nanométrica tridimensional a partir de imagens de obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) de nanofios conforme figura 3.5.

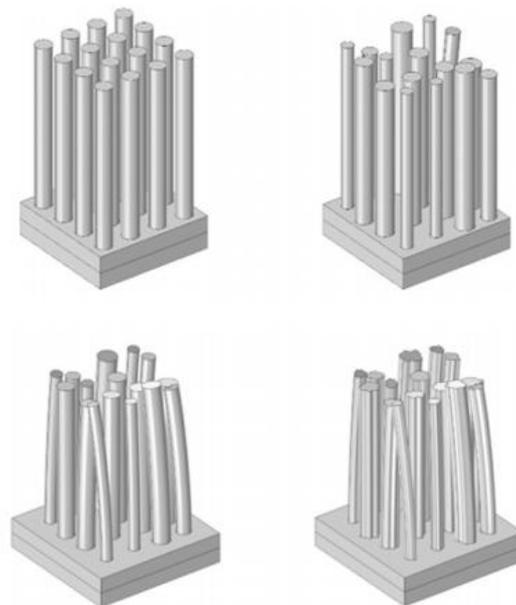
**Figura 3.4 — Imagens de MEV de nanofios de silicone em perspectiva e vista aérea**



Fonte: TYSON *et al.* (2020).

Tyson *et al.* (2020) estabelecem um processo de ajustes da estrutura tridimensional de um nanofio utilizando *softwares* específicos para chegar em resultados como mostrado na figura 3.6 que se aproximam da realidade ilustrada. O desenvolvimento de um modelo matemático para simular as condições de nanomateriais na realidade contribui com o avanço científico, ainda que o modelo apresente falhas e distorções conforme descrito por Tyson *et al.* (2020).

**Figura 3.5 — Ilustrações de nanofios modelados com detalhamento tridimensional**



Fonte: adaptado de Tyson *et al.* (2020).

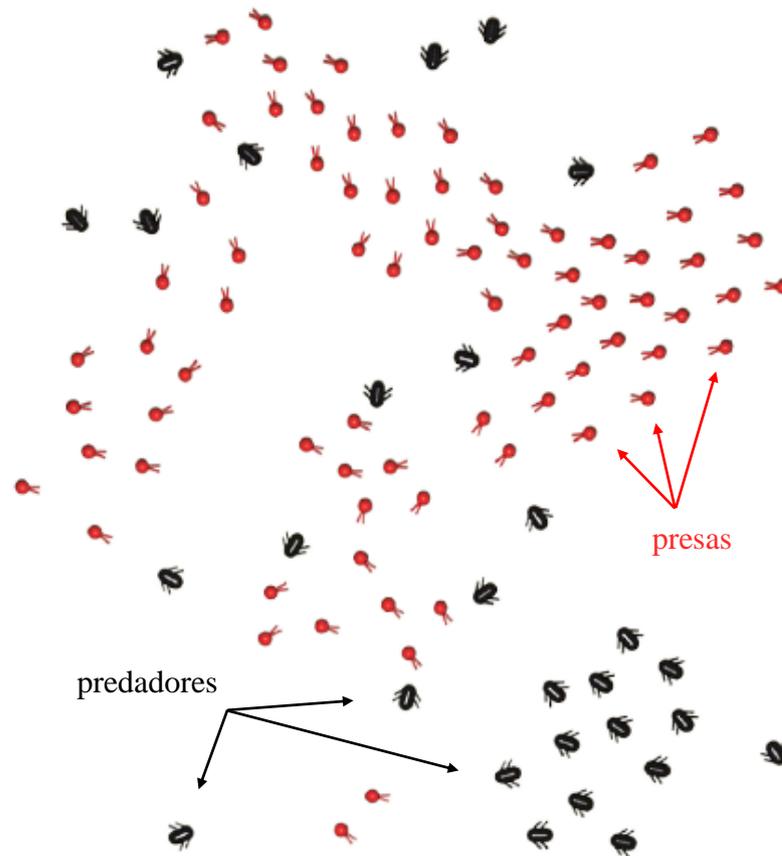
A MMC também é amplamente utilizada para otimizar processos. Gelain *et al.* (2020), por exemplo, utilizaram modelos matemáticos previamente determinados de funções para a otimização da produção de celulase. A principal proposta da pesquisa consistiu em definir os

resultados dos processos biológicos a partir de concentrações dos substratos, ou seja, calcular qual seria a concentração exata dos substratos que pudesse otimizar a produção de celulase para aplicação em outros projetos e pesquisas. O uso da modelagem matemática computacional trouxe agilidade para a pesquisa, uma vez que os cientistas não precisaram de descobrir experimentalmente quais seriam as concentrações associadas à otimização dos processos. Para validar o equacionamento matemática teórico, Gelain *et al.* (2020) realizaram testes experimentais e comprovaram que, ainda com desvios estatísticos devido às condições do experimento, a modelagem matemática apresentou consistência aceitável com a prática da realidade.

Outro exemplo de aplicação da MMC abrange a área da ecologia. Angelani (2012) utilizou um modelo matemático baseado em forças de atração e de repulsão entre partículas de dois tipos: presas e predadores. O objetivo foi simular predação coletiva e competitiva e comparar seus benefícios analisando o tempo gasto pelos predadores, indicados pelas partículas pretas, para capturar todas as presas, indicadas pelas partículas vermelhas, em função da quantidade de predadores conforme ilustrado na figura 3.7.

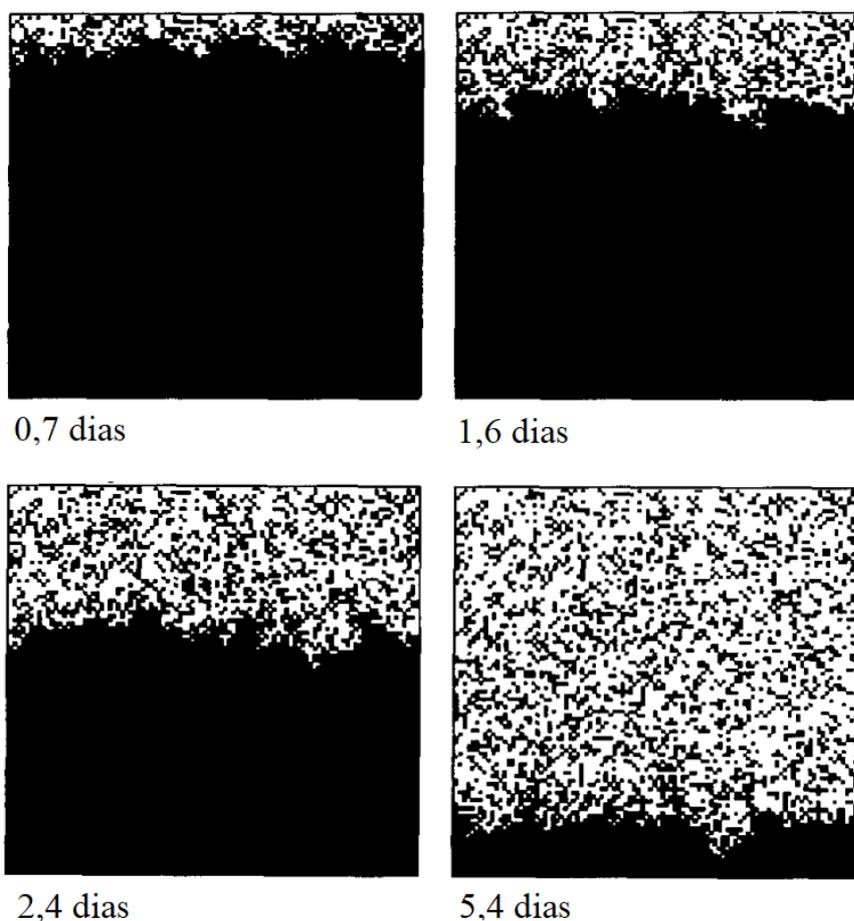
A partir de um modelo matemático computacional, Angelani (2012) foi capaz de demonstrar que a predação coletiva é mais eficiente do que a predação competitiva, ou seja, quando os predadores colaboram entre si, todas as presas são capturadas em menor tempo em relação aos predadores que competem e trabalham individualmente.

**Figura 3.6 — Configuração momentânea de uma simulação**



Fonte: ANGELANI, 2012.

Um modelo matemático computacional, assim como utilizado por Angelani (2012), pode ser útil para prever situações reais diversos tipos de ecossistemas assim como estudado por MacNulty *et al.* (2014), os quais analisaram a influência do tamanho das alcateias na sucessão de predação de bisões. MacNulty *et al.* (2014) precisaram comparecer ao Parque Nacional de Yellowstone para realizarem o estudo, ou seja, precisaram analisar especificamente uma área de mais de 1000 km<sup>2</sup> de extensão para concluir que a probabilidade de sucesso de predação de bisões com grupos de 12 a 16 lobos é menor quando comparada a grupos de 11 lobos. Ou seja, MacNulty *et al.* (2014) poderiam usufruir da modelagem matemática computacional previamente para simular as relações ecológicas e o ecossistema no Parque Nacional de Yellowstone e, provavelmente, reduzir os custos da pesquisa ou alcançar resultados favoráveis em menor período de tempo. A presença no campo de pesquisa é fundamentalmente importante, mas a modelagem matemática computacional pode ser utilizada com o intuito de otimizar a pesquisa.

**Figura 3.7 — Simulação de um modelo de erosão polimérica**

Fonte: adaptado de Göpferich, 1996.

Ao estudar sobre mecanismos de degradação e erosão de polímeros, Göpferich (1996) optou por modelar computacionalmente o processo de erosão devido ao seu alto nível de complexidade de análise: assim como por ele detalhado, na literatura científica há poucas aproximações do modelo computacional e nenhuma delas abrange todos os processos que contemplam a erosão. Göpferich (1996) simplificou a matriz polimérica a uma matriz quadrada em que a parte superior corresponde à superfície do material e a parte inferior corresponde à região central, ou seja, tratando a erosão como um processo que do meio externo para o meio interno. Cada elemento da matriz, preto ou branco, representa, respectivamente, a área cristalina (átomos espacialmente organizados) ou amorfa (átomos espacialmente desorganizados) em que a região cristalina representa o polímero como é, ou seja, antes da erosão. Após simulações como ilustradas na figura 3.8, Göpferich (1996) pôde prever como seria a erosão de um polímero durante alguns dias e também comparar com dados experimentais. O autor ainda revela que o modelo elaborado não leva em consideração, por exemplo, as funcionalidades de

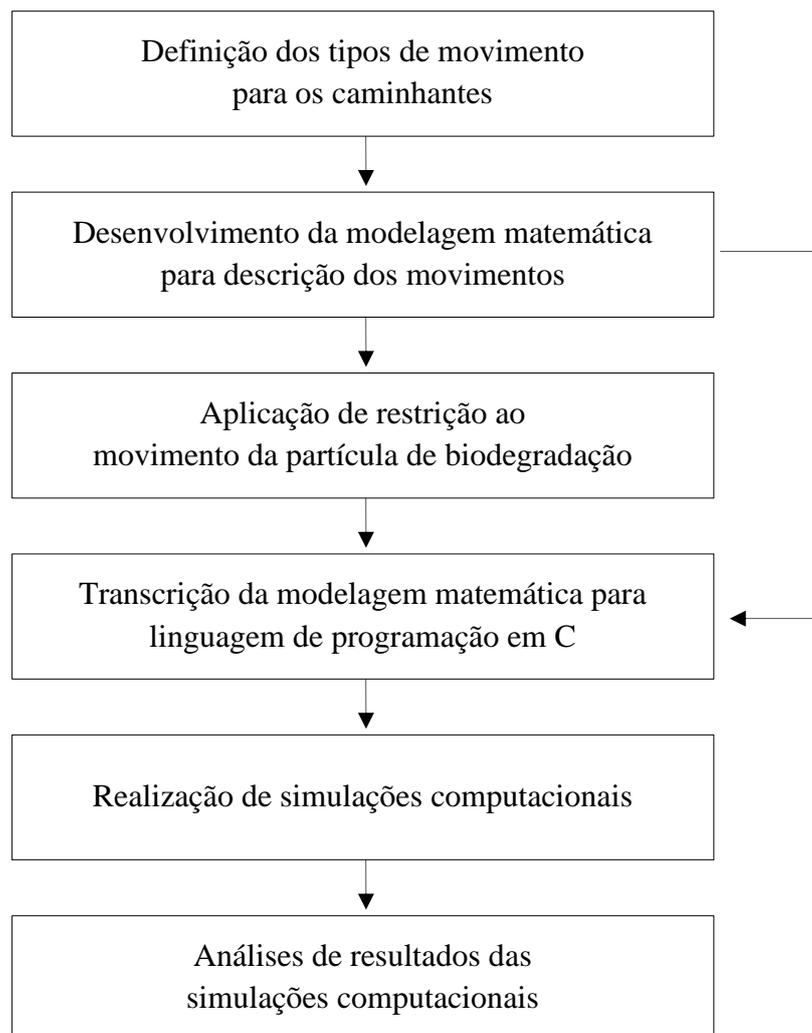
um sistema de liberação controlada de drogas, o qual exige a aplicação de um polímero bioerodível, mas sugere como estudos futuros.

Em suma, a proposta da MMC é descrever fenômenos naturais, dispositivos e processos em diversos níveis de detalhamento, otimizando análises e possibilitando a redução de custos. De qualquer forma, a MMC exemplifica o uso da ciência para melhoria de qualidade de vida.

## 4 METODOLOGIA

Uma dinâmica de movimentação de caminhantes, representados pelo macrófago e pela partícula de biodegradação, foi desenvolvida e para a construção do algoritmo associado à modelagem matemática computacional, a linguagem de programação em C, devido à sua simplicidade e suficiência, foi utilizada bem como o equacionamento teórico transcrito para tal linguagem. A modelagem matemática computacional foi desenvolvida em caráter aleatório, ou seja, a partir de geração computacional de números aleatórios — apêndice A —, para definir os movimentos dos caminhantes partindo de um modelo predefinido como o movimento browniano. O fluxograma, representado na figura 4.1, ilustra o processo de desenvolvimento da modelagem matemática computacional para a dinâmica de caminhantes.

**Figura 4.1 — Fluxograma da metodologia**



Fonte: próprio autor.

A dinâmica de movimentação das partículas (macrófago e partícula de degradação), foi estendida, partindo de um modelo proposto como o movimento browniano, a um campo plano sem restrições físicas de movimento para simular a atividade fagocítica de macrófagos em um plano, sendo esse um tecido ou uma superfície de biomaterial polimérico. O modelo foi ajustado para que a partícula de biodegradação possa orientar restritivamente seus movimentos conforme incentivos físicos ou químicos e foram estudadas trajetórias e gráficos associados à dinâmica desenvolvida como a relação da distância média entre os caminhantes em  $10^6$  simulações.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Desenvolvimento da modelagem matemática para dinâmica de caminhantes

A modelagem matemática para dinâmica de partículas foi segregada em duas partes: o movimento da partícula e o movimento do macrófago. Posteriormente, intercalou-se os movimentos individuais para simulações de tentativas de fagocitose ou englobamento em algoritmo compilado em linguagem de programação C — apêndice B.

#### 5.1.1 O movimento da partícula

A partícula de biodegradação foi simplificada a um objeto sem estrutura geométrica e de dimensões desprezíveis em relação aos tamanhos envolvidos nos processos de biodegradação do biomaterial. A partícula foi estipulada a seguir um movimento aleatório construído baseado em movimentos como o movimento browniano, ao passo que o macrófago que se movimentará balisticamente, como será explicado adiante. Dessa forma, a modelagem matemática contou com gerações de números aleatórios — apêndice A — representados por  $R$ .

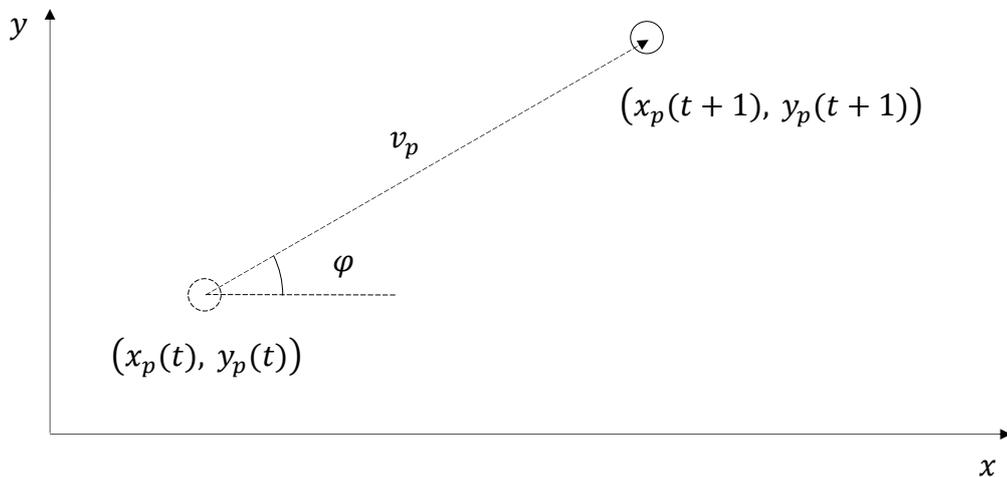
Por não mais estar vinculada ao material, uma vez que representa a biodegradação, a partícula deverá apresentar um deslocamento livre e, por isso, foi estipulado um tamanho de passo, em unidades arbitrárias, denominado  $v_p$  para o movimento da partícula. O tamanho de passo da partícula pode ser associado à velocidade com que a partícula se locomove no meio: quanto maior o tamanho de passo, maior o deslocamento para o instante de tempo  $t$  associado. O tamanho de passo  $v_p$  foi considerado uma grandeza constante, uma vez que, na simulação do movimento como um todo, não há variações significativas de ambientes e, por isso, não há motivos suficientes que, dentro da simulação, façam com que o tamanho de passo da partícula seja alterado. Com a estipulação do tamanho de passo, a partícula foi inserida em um plano cartesiano bidimensional, ou seja, a posição da partícula no decorrer do tempo será descrita por um par ordenado  $(x, y)$ . Para diferenciar o movimento da partícula em relação ao movimento do macrófago, utilizou-se o par ordenado  $(x_p(t), y_p(t))$  para fazer-se referência à posição da partícula num instante de tempo  $t$  uma vez que a posição da partícula no instante  $t + 1$  depende da posição da partícula no instante  $t$  a qual, por sua vez, depende da posição da partícula no instante  $t - 1$ . Em suma, a próxima posição da partícula depende da posição em que essa estiver naquele instante.

A próxima posição da partícula é determinada a partir de cálculos trigonométricos que levam em consideração a geração de número aleatório  $R$  para determinar a orientação do passo, ou seja, esse número determinará o ângulo para o qual o passo da partícula será orientado. Os ângulos foram sempre tratados em radianos devido ao caráter adimensional em medidas angulares. Os números aleatórios foram condicionados a serem gerados entre 0 e 1, ou seja,  $0 \leq R \leq 1$ , para que fosse possível a simplificação do movimento para orientar as partículas a se moverem dentro do intervalo de 0 a  $2\pi$  radianos. Dessa forma, todo ângulo a definir a orientação  $\varphi$  do passo da partícula estará condicionado ao número aleatório  $R$  gerado computacionalmente, ou seja, denomina-se tal ângulo de orientação como:

$$\varphi = 2\pi R, \quad (1)$$

em que  $0 \leq \varphi \leq 2\pi$ , uma vez que  $0 \leq R \leq 1$ . Com as grandezas  $R$ ,  $v_p$ ,  $\varphi$  e as coordenadas  $(x_p(t), y_p(t))$  é possível ilustrar, como na figura 5.1, as coordenadas  $(x_p(t+1), y_p(t+1))$  que representam a próxima posição da partícula, ou seja, posição da partícula no instante  $t+1$ .

**Figura 5.1 — Ilustração do passo de uma partícula em plano cartesiano**



Fonte: próprio autor.

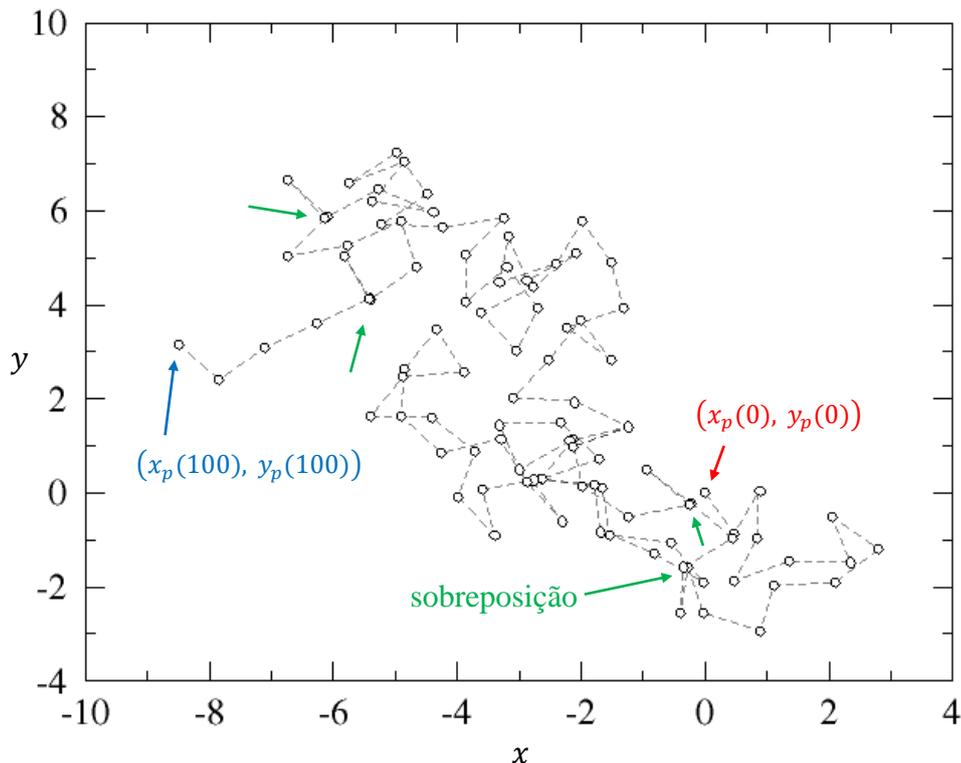
Define-se as novas coordenadas após o passo de uma partícula a partir das equações 2 e 3 a seguir:

$$x_p(t+1) = x_p(t) + v_p \cdot \cos(\varphi) \quad (2)$$

$$y_p(t+1) = y_p(t) + v_p \cdot \sin(\varphi) \quad (3)$$

Dessa forma, o movimento da partícula é descrito simplesmente a partir de  $v_p$  e  $\varphi$ , ou seja, necessita-se apenas do tamanho do passo da partícula  $v_p$  e da constante geração de números aleatórios para determinar o ângulo  $\varphi$  que orientará o passo da partícula. Após a determinação da posição da partícula em  $t + 1$ , um novo número aleatório  $R$  é gerado e, conseqüentemente, um novo ângulo  $\varphi$  é calculado para que um novo passo seja dado, posicionando a partícula nas coordenadas  $(x_p(t + 2), y_p(t + 2))$ . A sucessão de repetições das operações descritas leva ao movimento completo da partícula sem nenhuma restrição sendo possível traçar uma trajetória no plano cartesiano pela qual a partícula segue a partir de determinação de valores como a posição inicial da  $(x_p(0), y_p(0))$  e o tamanho do passo da partícula  $v_p$ . As especificidades do modelo proposto foram codificadas e implementadas em linguagem de programação C, bem como a rotina utilizada para gerar os números pseudoaleatórios — apêndices A e B.

**Figura 5.2 — Trajetória de 100 passos de uma partícula**



Fonte: próprio autor.

A trajetória plotada na figura 5.2, bem como os pontos ocupados pela partícula, representa uma simulação de um movimento de 100 passos de uma partícula que parte da origem, ou seja, das coordenadas  $(0,0)$ , e se desloca com tamanho de passo  $v_p = 1,0$ . As

posições ocupadas pela partícula foram representadas por circunferências e cada passo foi representado por um segmento de reta tracejado. Nota-se que, uma vez que o tamanho do passo é constante, os segmentos de reta tracejados possuem o mesmo tamanho.

Algumas sobreposições de circunferências podem ser observadas pelas indicações das setas verdes, no entanto, isso apenas significa que, aleatoriamente, a partícula passou próximo a um ponto que já havia passado: como o movimento não possui restrições, essas sobreposições podem acontecer normalmente. Pela indicação da seta vermelha na figura, nota-se o ponto de partida estabelecido pela simulação. O movimento, como limitado a 100 passos, termina, como indicado pela seta azul, em um ponto no plano cartesiano. Acompanhando a trajetória, cada ponto, a partir da posição  $(x_p(0), y_p(0))$ , representa a posição seguinte ocupada pela partícula.

Para as situações ilustradas, nas quais não há restrições ou atuação de outros fatores, o tamanho do passo  $v_p$  apenas servirá como uma escala do movimento, ou seja, estará associado às distâncias percorridas pela partícula. A dinâmica computacional permite que a partícula se mova determinando a quantidade de passos máximos predefinida.

Conforme a modelagem matemática desenvolvida, a partícula descreve, a partir de equações trigonométricas, um movimento aleatório. A flexibilidade de definir as coordenadas da posição inicial da partícula  $(x_p(0), y_p(0))$  bem como o seu tamanho de passo  $v_p$  são aspectos positivos para que todo o movimento seja uma simulação de uma partícula de biodegradação: as coordenadas iniciais indicariam o local em que a biodegradação é iniciada e o tamanho de passo estaria associado à permissividade de deslocamento da partícula de biodegradação no sistema em que está inserida, ou seja, quando maior o valor do tamanho do passo, mais facilmente a partícula se locomove. Essa característica pode ser avaliada em conjunto com propriedades físicas e químicas do biomaterial bem como de sua superfície em relação ao tecido em que está aplicado.

A grandeza tempo  $t$ , na modelagem matemática, por sua vez, apresenta unidade de medida arbitrária, assim como as coordenadas e o tamanho do passo. A tratativa das grandezas em unidades arbitrárias demonstra a flexibilidade do modelo para aplicação em dimensões diversas como: macrométrica, micrométrica e nanométrica.

A modelagem matemática computacional, então, mostra-se aplicável à simulação de um caminhante aleatório, como uma partícula de biodegradação, em campo dimensional.

### 5.1.2 O movimento do macrófago

Por sua vez, o macrófago teve, na modelagem matemática desenvolvida, um movimento motivado pela partícula de biodegradação. Dessa forma, por mais que a partícula foi considerada como um caminhante aleatório, o macrófago será orientado para a posição alcançada pela partícula. Os passos do macrófago serão determinados como balísticos, isto é, os passos serão efetivados em direção à partícula e, por isso, novas grandezas precisaram ser estabelecidas.

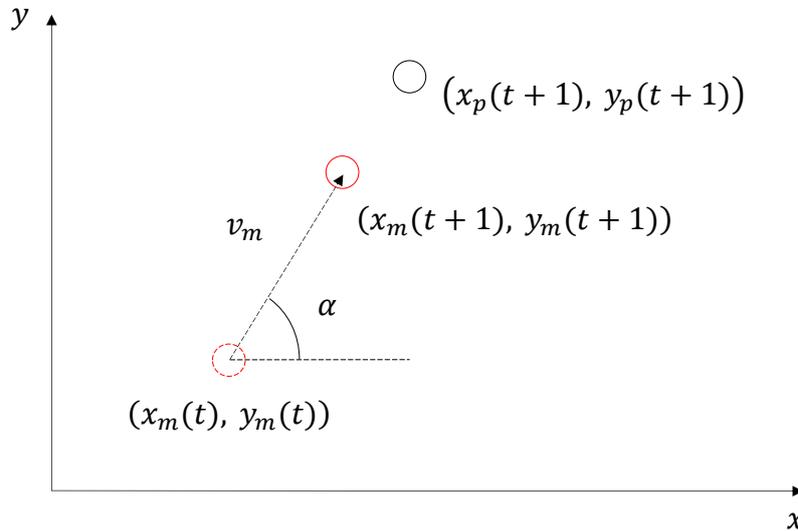
O tamanho do passo do macrófago  $v_m$  foi estabelecido de forma análoga ao tamanho do passo da partícula  $v_p$ , mas a orientação do passo será conforme ângulo  $\alpha$  descrito como o ângulo de orientação para o passo do macrófago em direção à partícula. O macrófago, assim como a partícula, será representado por pontos no plano cartesiano devido ao seu caráter adimensional: os pontos serão ilustrados como circunferências, mas apenas por questões visuais.

As coordenadas da posição do macrófago, também tratadas com unidades arbitrárias, num instante de tempo  $t$ , em cada simulação, foram definidas como:  $(x_m(t), y_m(t))$  e as coordenadas da posição do macrófago após seu passo, ou seja, em  $t + 1$ , analogamente ao passo da partícula, foram definidas como:  $(x_m(t + 1), y_m(t + 1))$  e assim sucessivamente. Imediatamente antes de cada passo, determina-se o ângulo  $\alpha$  o qual corresponde à inclinação do segmento de reta que passa pelas posições do macrófago em  $(x_m(t), y_m(t))$  e da partícula em  $(x_p(t + 1), y_p(t + 1))$ , uma vez que a partícula dá o passo primeiro para que o passo do macrófago seja determinado por sua nova posição. A modelagem matemática foi, então, baseada conforme ilustração na figura 5.3 com a descrição da posição da partícula após seu passo e das posições do macrófago antes e após o passo de tamanho  $v_m$  orientado conforme o ângulo  $\alpha$ .

A nova posição do macrófago, ou seja, as coordenadas  $(x_m(t + 1), y_m(t + 1))$ , pode ser calculada através de valores de seno e cosseno de  $\alpha$  e também de  $v_m$ , uma vez que, devido à perpendicularidade do plano cartesiano, forma-se um triângulo retângulo. Calcula-se, primeiro, o deslocamento na vertical e na horizontal para, depois, somar às coordenadas em  $t$ . Esse cálculo considera a posição instantânea do caminhante e é uma forma de manter sua trajetória e, com isso, estabelecer um caminho percorrido que pode ser estudado e, também, utilizado para calcular a distância instantânea, como será discutido adiante, entre os caminhantes. Há a possibilidade, assim como discutido em trabalhos paralelos, modelar matematicamente

para estudar apenas a distância entre os caminhantes em cada instante de tempo, mas seria inviável traçar suas trajetórias individuais.

**Figura 5.3 — Passo balístico de um macrófago**



Fonte: próprio autor.

Dessa forma, define-se as novas coordenadas da posição do macrófago, após o passo da partícula, a partir das equações 4 e 5 a seguir:

$$x_m(t+1) = x_m(t) + v_m \cdot \cos(\alpha) \quad (4)$$

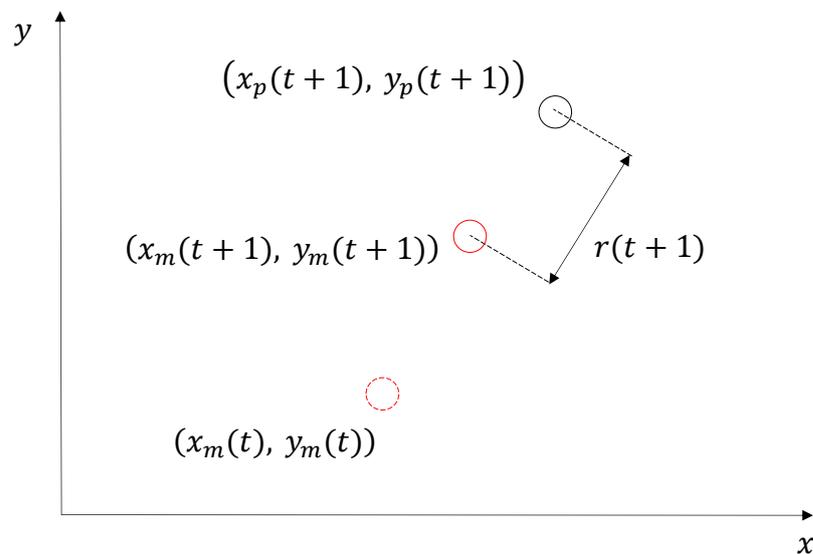
$$y_m(t+1) = y_m(t) + v_m \cdot \sin(\alpha) \quad (5)$$

As equações trigonométricas 4 e 5, devido às operações seno e cosseno, aplicam-se a qualquer posição no plano cartesiano. Dessa forma, o movimento do macrófago é descrito trigonometricamente a partir de  $v_m$  e  $\alpha$ . Após a determinação da posição do macrófago no instante  $t+1$ , a partícula dá um novo passo para  $t+2$  e o macrófago, sucessivamente, dá um novo passo em direção à posição da partícula. A sucessão de repetições das operações descritas leva ao movimento completo do macrófago sem nenhuma restrição e, por isso, é possível traçar, no plano cartesiano, uma trajetória para o macrófago. Para ilustrar o movimento do macrófago, então, necessita-se, previamente, da simulação do movimento da partícula.

O movimento do macrófago, então, precisa ser convencionalmente encerrado para haver a caracterização de um processo de fagocitose. Em aspectos biológicos, a fagocitose é possível quando o macrófago se aproxima suficientemente de modo a conseguir englobar, isto é, envolver extensões de membrana plasmática em torno do antígeno (corpo estranho), ou seja, a

partícula de biodegradação, e, por fim, liberar internamente enzimas capazes de digerir antígeno. Dessa forma, estabeleceu-se a grandeza  $r(t)$  que representou, em todas as simulações, a distância instantânea entre o macrófago e a partícula no instante de tempo  $t$  após seus respectivos passos. Na figura 5.4, percebe-se que a distância entre as partículas dada por  $r(t)$  sempre diminui quando o macrófago efetua um passo, ou seja, o fato de que  $r(t + 1) < r(t)$ , isto é, a distância após o passo é sempre menor que a distância antes do passo: uma característica de um movimento balístico, conforme ilustrado na figura a seguir. Ressalta-se que  $r(t)$  é calculada apenas após o passo do macrófago, ou seja, entre o passo da partícula e do macrófago a distância  $r(t)$  não é calculada, pois seria analisada uma situação em instantes de tempo distintos.

**Figura 5.4 — Distâncias entre macrófago e partícula**

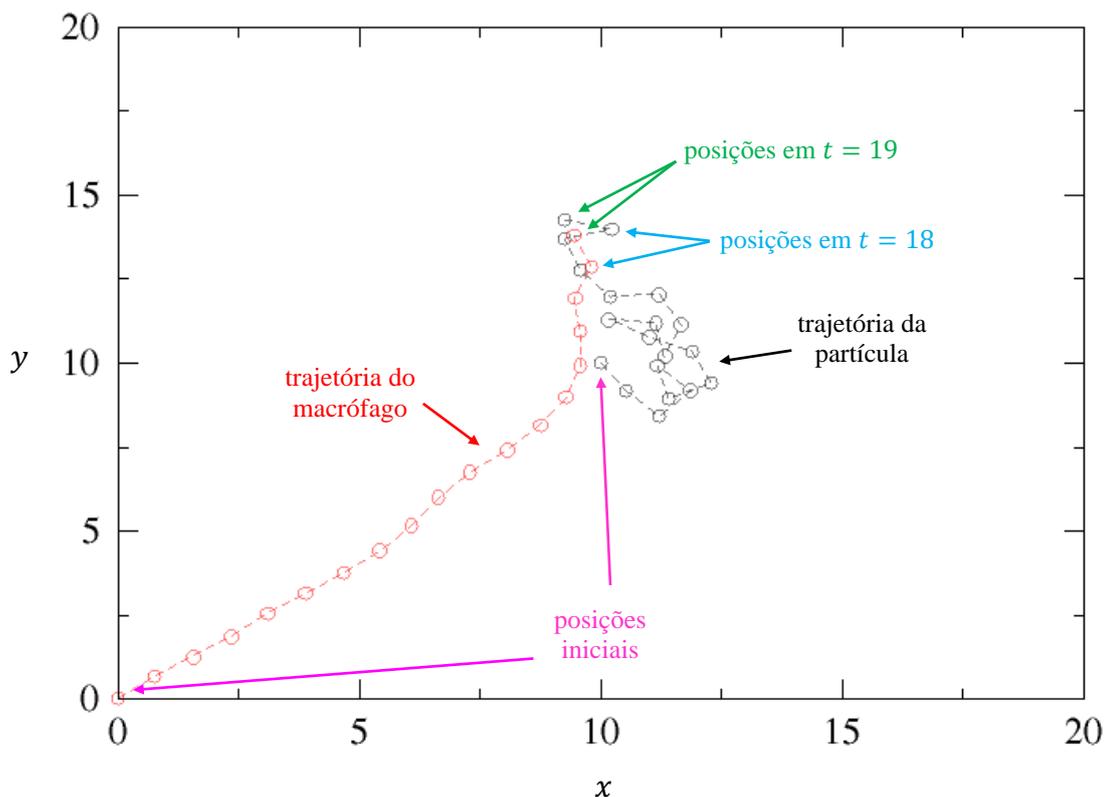


Fonte: próprio autor.

Para todas as simulações, a fagocitose ou englobamento foram considerados quando  $r(t) \leq 1$ . Com a dinâmica de movimento do macrófago descrita matematicamente, é possível a ilustração de uma simulação. Na figura 5.5, ilustrou-se uma trajetória simulada dos caminhantes em que o macrófago inicia seu movimento na origem do plano cartesiano, ou seja,  $(x_m(0), y_m(0)) = (0, 0)$  com tamanho de passo  $v_m = 1,0$ , que tenta alcançar uma partícula com tamanho de passo  $v_p = 1,0$  que inicia seu movimento nas coordenadas  $(x_p(0), y_p(0)) = (10, 10)$ . A partícula se move livremente pelo plano, mas o macrófago mantém a característica balística de seu movimento. Para melhor visualização inicial de uma simulação incluindo o macrófago, utilizou-se indicações para analisar os momentos iniciais e finais da simulação, bem

como verificar as distâncias instantâneas anteriormente à fagocitose para averiguar a condição estabelecida.

**Figura 5.5 — Simulação das trajetórias dos caminhantes**



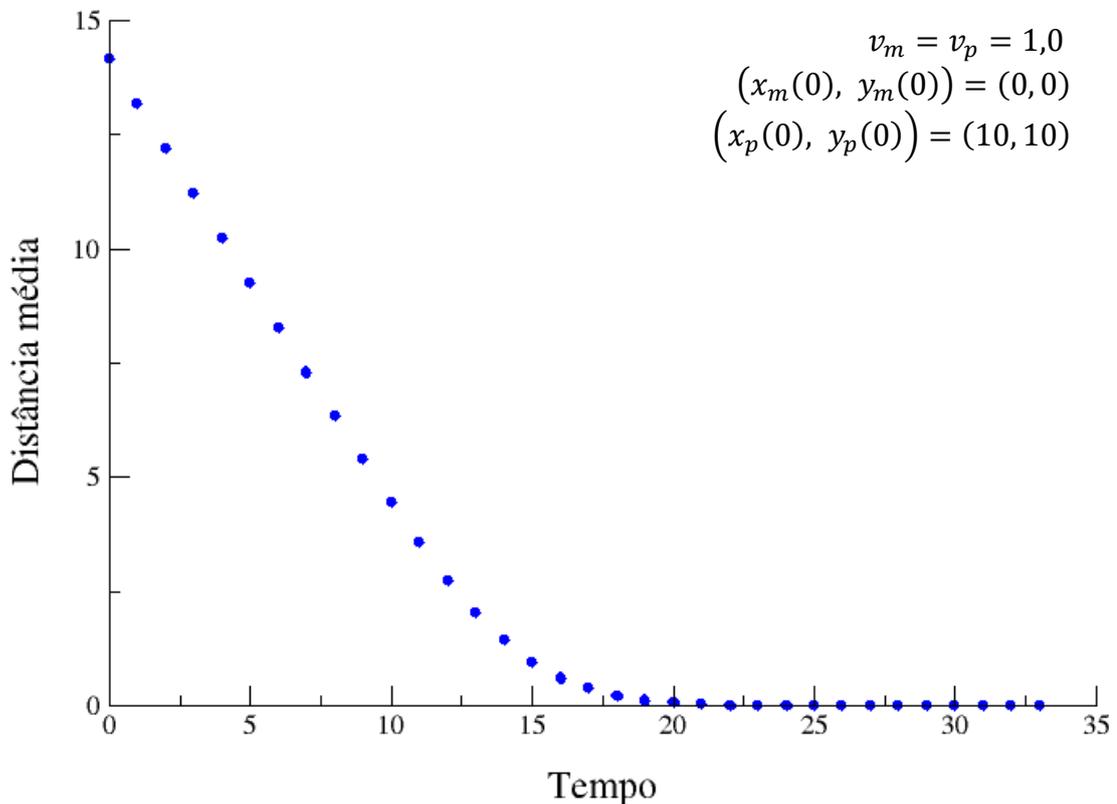
Fonte: próprio autor.

Devido à natureza balística do movimento do macrófago, percebe-se na figura 5.5, uma trajetória mais suave em comparação à trajetória da partícula, a qual possui um movimento aleatório, pois a liberdade de movimento da partícula determina o movimento do macrófago. Para finalizar o movimento, observa-se que as últimas posições, em  $t = 19$ , apontadas pelas setas verdes, são próximas o suficiente para que  $r(19) \leq 1$ . Nessa simulação, as coordenadas da partícula no instante de tempo  $t = 19$  foram obtidas com precisão de seis casas decimais pelo algoritmo de forma que a distância  $r(19)$  fosse calculada como igual a 0,051314 e, por isso, inferior à mínima necessária para que fagocitose ou englobamento sejam considerados: essa simulação, então, encerrou-se em  $t = 19$ . Como o algoritmo retorna as posições em qualquer instante de tempo, é possível calcular a distância entre os caminhantes a todo instante e também analisar o comportamento dessa distância conforme o tempo, assim como discutido adiante.

Em  $t = 18$ , isto é, um instante de tempo anterior à fagocitose, a distância  $r(18)$ , em unidades arbitrárias, entre os caminhantes era igual a 1,180833, ou seja,  $r(18) > 1$ . Dessa forma, em  $t = 18$  ainda não haveria a possibilidade de ocorrer a fagocitose nem o englobamento, pois a distância entre os caminhantes era superior à distância mínima considerada para que o evento ocorresse sendo necessário, pelo menos, mais um passo.

Visualmente, a partir das próprias indicações das setas rosas, azuis e verdes na figura 5.5, percebe-se que a distância entre os caminhantes diminui com o decorrer do movimento: esse comportamento também pode ser calculado, assim como mostrado na figura 5.6.

**Figura 5.6 — Distância média em função do tempo**



Fonte: próprio autor.

O gráfico da figura 5.6 indica a distância média  $r_{média}(t)$  nos respectivos instantes de tempo para  $10^6$  simulações independentes nas condições que  $v_m = v_p = 1,0$ . Em todas as simulações, as posições iniciais para o macrófago e a partícula de biodegradação foram mantidas como, respectivamente,  $(x_m(0), y_m(0)) = (0, 0)$  e  $(x_p(0), y_p(0)) = (10, 10)$ . Para cada instante de tempo  $t$ , em que  $0 \leq t \leq 33$ , calculou-se a distância média  $r_{média}(t)$  entre os caminhantes para as  $10^6$  simulações em condições iniciais iguais. Em  $t = 33$ , a distância

média, ou seja,  $r_{média}(33)$ , foi a primeira obtida como nula, mas isso não implica que não houve simulações perduraram por  $t > 33$ , pois analisa-se a média das distâncias em um instante de tempo  $t$  em  $10^6$  simulações. O algoritmo — apêndice B — permite que os parâmetros de tamanho de passo e posições iniciais sejam alterados de modo a compatibilizar com o estudo desejado da dinâmica.

## 5.2 Desenvolvimento do movimento com restrições

Os resultados individuais obtidos anteriormente para cada movimento dos caminhantes serão utilizados para descrever a dinâmica completa. O movimento do macrófago, ou seja, o movimento balístico, seguiu como inalterado para a descrição da dinâmica, mas o movimento partícula de biodegradação, no intuito de restringir seu movimento, teve algumas alterações como a inserção de uma variável  $\gamma$ , o ângulo de restrição, e  $\beta$ , a inclinação do segmento de reta associado a  $r(t)$ .

Nos resultados anteriores, a partícula de biodegradação poderia se locomover em qualquer direção, pois qualquer número aleatório  $R$  gerado pelo algoritmo, sempre de forma que  $0 \leq R \leq 1$ , esteve associado à volta completa  $2\pi$  radianos, ou seja, o ângulo  $\varphi$ , em radianos, orientava o passo da partícula nos resultados anteriores de modo que  $0 \leq \varphi \leq 2\pi$ . Esse tipo de movimento é um movimento que não confere características físicas ou químicas para a simulação de modo que dificulte a fagocitose. A principal motivação para ajuste da modelagem matemática se baseia na possibilidade de a partícula de biodegradação alcançar o interior de vasos ou capilares sanguíneos e seguir seu movimento com base no fluxo sanguíneo do local. Dessa forma, como a partícula terá o incentivo do fluxo de sangue, seu movimento não poderá abranger um passo possível de ser orientado em relação ao ângulo  $\varphi$  de modo que  $0 \leq \varphi \leq 2\pi$ : foram necessárias alterações no modelo matemático para que a simulação fosse fiel às condições topográficas do local e, por isso, um movimento mais restrito.

O movimento da partícula de biodegradação, então, exigiu uma nova variável  $\gamma$ : o ângulo de restrição para orientação de seus passos. Tal variável foi associada de forma que a partícula de biodegradação tente, ao máximo, evitar a fagocitose e permanecer em movimento. A nova variável  $\gamma$  foi tratada, em radianos, como  $0 \leq \gamma \leq 2\pi$ , de modo que em  $\gamma = 2\pi$  gera-se um movimento como os resultados anteriores e em  $\gamma = 0$  gera-se um movimento totalmente retilíneo, ou seja, em caráter unidimensional, sendo que esse último não se aplica aos processos desejáveis de simulação. O ângulo  $\gamma$  será definido manualmente antes de qualquer simulação

e, por isso, assumirá um valor fixo para todas as simulações nas mesmas condições. Dessa forma, há uma nova equação que relaciona o ângulo de restrição  $\gamma$  com o ângulo aleatório  $\varphi$  associados ao número aleatório  $R$ , em que  $0 \leq R \leq 1$ , pelo algoritmo:

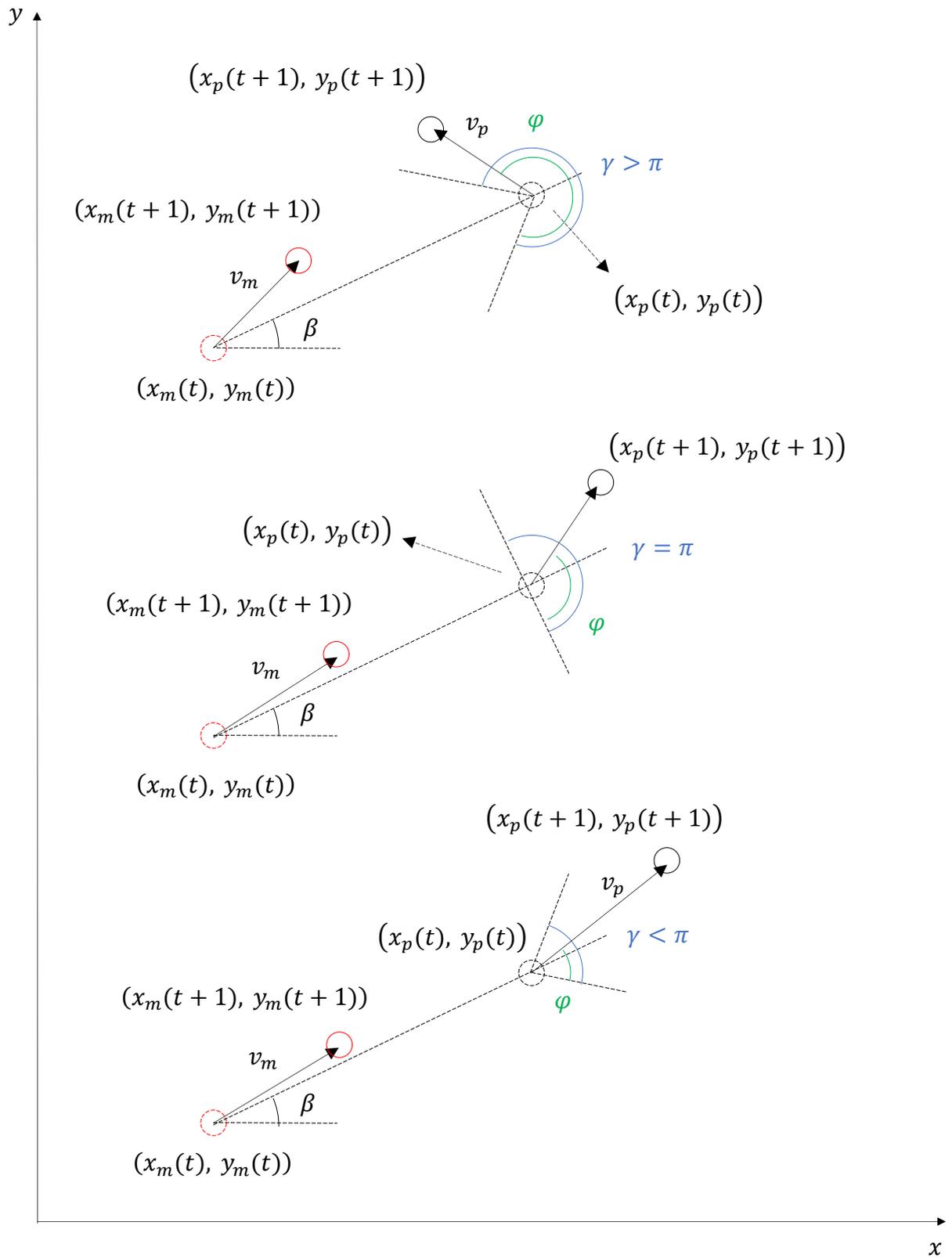
$$\varphi = \gamma \cdot R. \quad (6)$$

A figura 5.7 ilustra os movimentos da partícula em três casos distintos:  $\gamma > \pi$ ,  $\gamma = \pi$  e  $\gamma < \pi$ . As variáveis  $v_p$ ,  $v_m$ ,  $t$  e  $\varphi$ , utilizadas nos resultados anteriores, serão também utilizadas no novo movimento da partícula de biodegradação de modo que a apenas haverá a adição das novas variáveis  $\gamma$  e  $\beta$ . Após o passo da partícula, o macrófago efetiva o seu passo em direção à posição alcançada pela partícula, ou seja, um movimento balístico. Quando o ângulo de restrição  $\gamma$  é maior que  $\pi$  radianos, há possibilidade, uma vez que o movimento é aleatório, de a partícula mover se aproximando do macrófago. Para o caso específico em  $\gamma = 2\pi$  radianos, o movimento se iguala ao movimento ilustrado pela figura 5.5, ou seja, um movimento que exige nova orientação para os passos da partícula, ou seja, um movimento que, potencialmente, facilita a fagocitose. Com a inserção da variável  $\gamma$ , espera-se que as distâncias médias entre as partículas em  $t$ , ou seja,  $r_{média}(t)$  sejam maiores quanto menor o ângulo  $\gamma$ , pois, assim, mais a partícula tende a se afastar do macrófago. Um fator importante a se notar é a característica de bissetriz da semirreta que une os caminhantes em  $t$  em relação a  $\gamma$ .

A configuração quando  $\gamma = \pi$  é a mínima para que, independentemente do valor de  $\varphi$ , a partícula não se aproxima do macrófago. Se a partícula efetiva um passo de forma colinear à sua posição e à do macrófago, ela se afasta o máximo possível, mas ainda que  $\varphi = 0$  ou  $\varphi = \gamma$  a partícula não se aproxima do macrófago, ou seja, nessa configuração, qualquer passo da partícula irá dificultar o processo da fagocitose e espera-se, devido às ilustrações apresentadas, que os valores de  $r_{média}(t)$  sejam maiores em relação aos valores nas simulações em que  $\gamma > \pi$ . A característica de bissetriz da semirreta que une os caminhantes em  $t$  em relação a  $\gamma$  se mantém nessa configuração e o macrófago permanece com o movimento balístico.

A figura 5.7 também ilustra um movimento em que  $\gamma < \pi$ , ou seja, uma configuração que confere uma característica mais próxima de movimento retilíneo para a partícula de biodegradação. É notável que, para a condição de  $\gamma = 0$ , ou seja, um movimento balístico também para a partícula de biodegradação, a fagocitose apenas seria possível em algum instante de tempo  $t$  caso  $v_m > v_p$ , ou seja, somente quando o macrófago conseguir efetivar um passo de tamanho maior do que o passo da partícula.

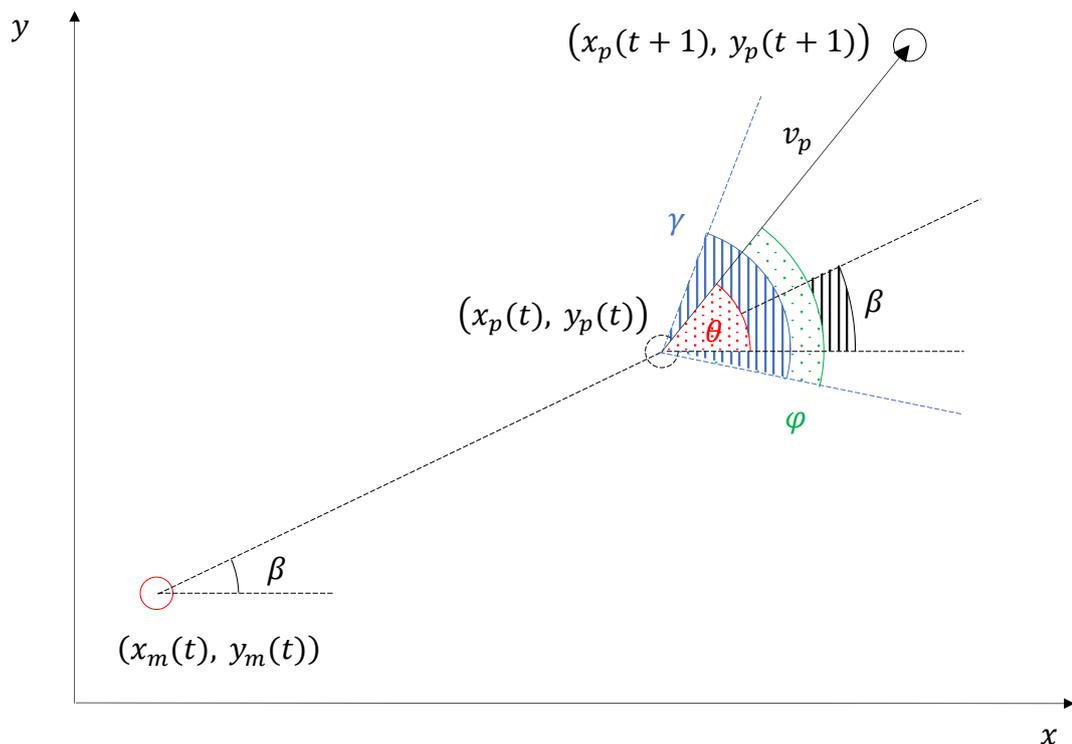
Figura 5.7 — Movimento da partícula em relação a  $\gamma$



Fonte: próprio autor.

Foi necessária, então, uma nova modelagem matemática que considerasse os ângulos  $\gamma$  e  $\beta$  no movimento da partícula de degradação. Para o movimento do macrófago, por sua vez, não houve alteração. Devido às limitações da programação em linguagem C, a modelagem se divide conforme as posições dos caminhantes: descreveu-se equações trigonométricas para quando  $y_p(t) \geq y_m(t)$ , ou seja, quando a partícula, no plano cartesiano, apresenta uma coordenada vertical maior que o macrófago; e descreveu-se equações também para quando  $y_p(t) < y_m(t)$ , ou seja, quando a partícula, no plano cartesiano, apresenta menor coordenada vertical em relação ao macrófago. A linguagem de programação em C, em suas funções matemáticas trigonométricas predeterminadas em livrarias virtuais, exige, como argumento, ângulos formados pela semirreta horizontal em sentido anti-horário, ou seja, algo diferente do que foi estudado e obtido nos resultados anteriores: foi necessária uma reformulação, pois o ângulo aleatório  $\varphi$  não mais será o argumento das equações trigonométricas seno e cosseno para o movimento da partícula. Por mais que a modelagem é dividida em duas condições distintas, o movimento é único: a divisão em condições das posições dos caminhantes existe apenas para adequação da simulação ao algoritmo compilado e executado conforme a linguagem de programação em C. Descreveu-se, então, um ângulo  $\theta$  que servirá como argumento, mas que, por sua vez, dependerá diretamente dos valores de  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\varphi$ .

**Figura 5.8 — Geometria do passo da partícula quando  $y_p(t) \geq y_m(t)$**



Fonte: próprio autor.

Pelo arranjo geométrico descrito na figura 5.8, é possível calcular as coordenadas da partícula com base nas seguintes equações:

$$x_p(t + 1) = x_p(t) + v_p \cdot \cos(\theta) \quad (7)$$

$$y_p(t + 1) = y_p(t) + v_p \cdot \text{sen}(\theta) \quad (8)$$

O ângulo  $\theta$ , então, precisa ser descrito conforme as variáveis trabalhadas no algoritmo, pois, conforme exigido pela linguagem C, o argumento das funções trigonométricas seno e cosseno deverá ser um ângulo formado pela semirreta horizontal em sentido anti-horário. Para encontrar a relação de  $\theta$  com as variáveis  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\varphi$ , sugere-se definir o ângulo aleatório  $\varphi$  em função dos ângulos definidos. Uma vez que a semirreta que parte da posição do macrófago é a bissetriz do ângulo de restrição  $\gamma$ , conclui-se que:

$$\varphi = \frac{\gamma}{2} + \theta - \beta \quad (9)$$

$$\theta = \varphi + \beta - \frac{\gamma}{2} \quad (10)$$

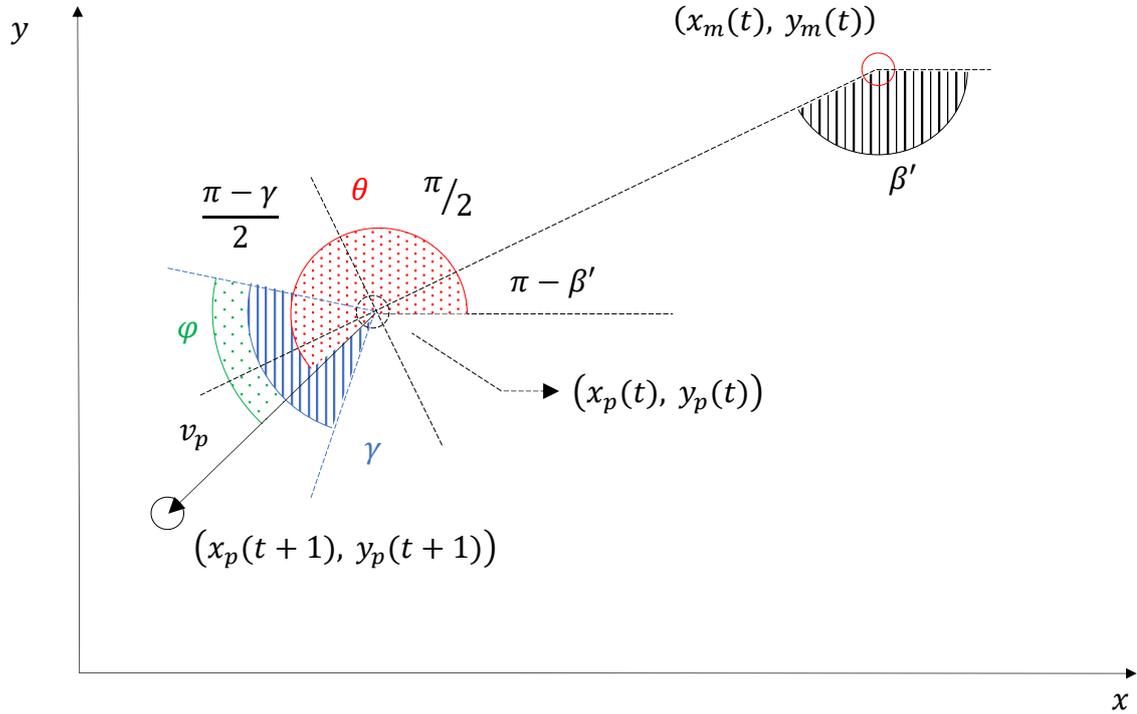
Pode-se, então, reescrever as equações 7 e 8 ao substituir o valor de  $\theta$  como demonstrado nas equações a seguir:

$$x_p(t + 1) = x_p(t) + v_p \cdot \cos\left(\varphi + \beta - \frac{\gamma}{2}\right) \quad (11)$$

$$y_p(t + 1) = y_p(t) + v_p \cdot \text{sen}\left(\varphi + \beta - \frac{\gamma}{2}\right) \quad (12)$$

Após descrita, então, a modelagem matemática para  $y_p(t) \geq y_m(t)$ , descreveu-se a modelagem matemática para  $y_p(t) < y_m(t)$ , porém com alteração de  $\beta$  em  $\beta'$ , devido ao intervalo de valores utilizados pelas livrarias matemáticas na linguagem de programação em C. A função arco-cosseno, utilizada no algoritmo conforme apêndice, retorna valores entre 0 e  $\pi$  radianos e a função arco-seno, por sua vez, retorna valores entre  $-\pi/2$  e  $+\pi/2$  radianos. Dessa forma, são necessários os ajustes para adequação à representação de  $\beta$ , ou seja, da inclinação do segmento de reta que une os caminhantes: esse será orientado a partir do semieixo horizontal positivo em sentido horário e, por isso, a geometria para o passo quando  $y_p(t) < y_m(t)$  ficou descrita como a figura 5.9.

**Figura 5.9 — Geometria do passo da partícula quando  $y_p(t) < y_m(t)$**



Fonte: próprio autor.

Para determinar o valor de  $\theta$  em função dos demais ângulos, faz-se, considerando as seções de  $\theta$  indicadas na figura 5.16.

$$\theta = \pi - \beta' + \frac{\pi}{2} + \frac{\pi - \gamma}{2} + \varphi \quad (13)$$

Portando, define-se  $\theta$  como:

$$\theta = 2\pi - \beta' - \frac{\gamma}{2} + \varphi \quad (14)$$

e reescreve-se as equações 8 e 9, para os casos em que  $y_p(t) < y_m(t)$ , como:

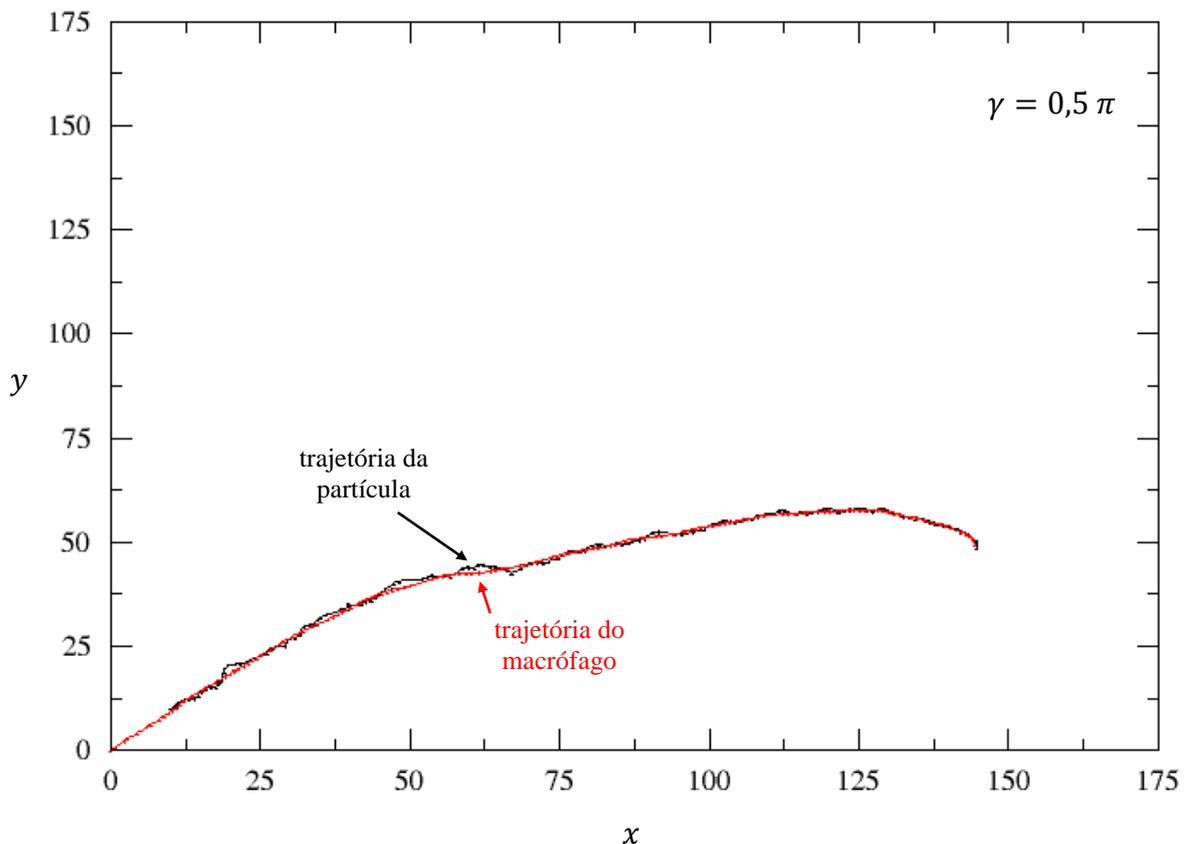
$$x_p(t+1) = x_p(t) + v_p \cdot \cos\left(2\pi - \beta' - \frac{\gamma}{2} + \varphi\right) \quad (15)$$

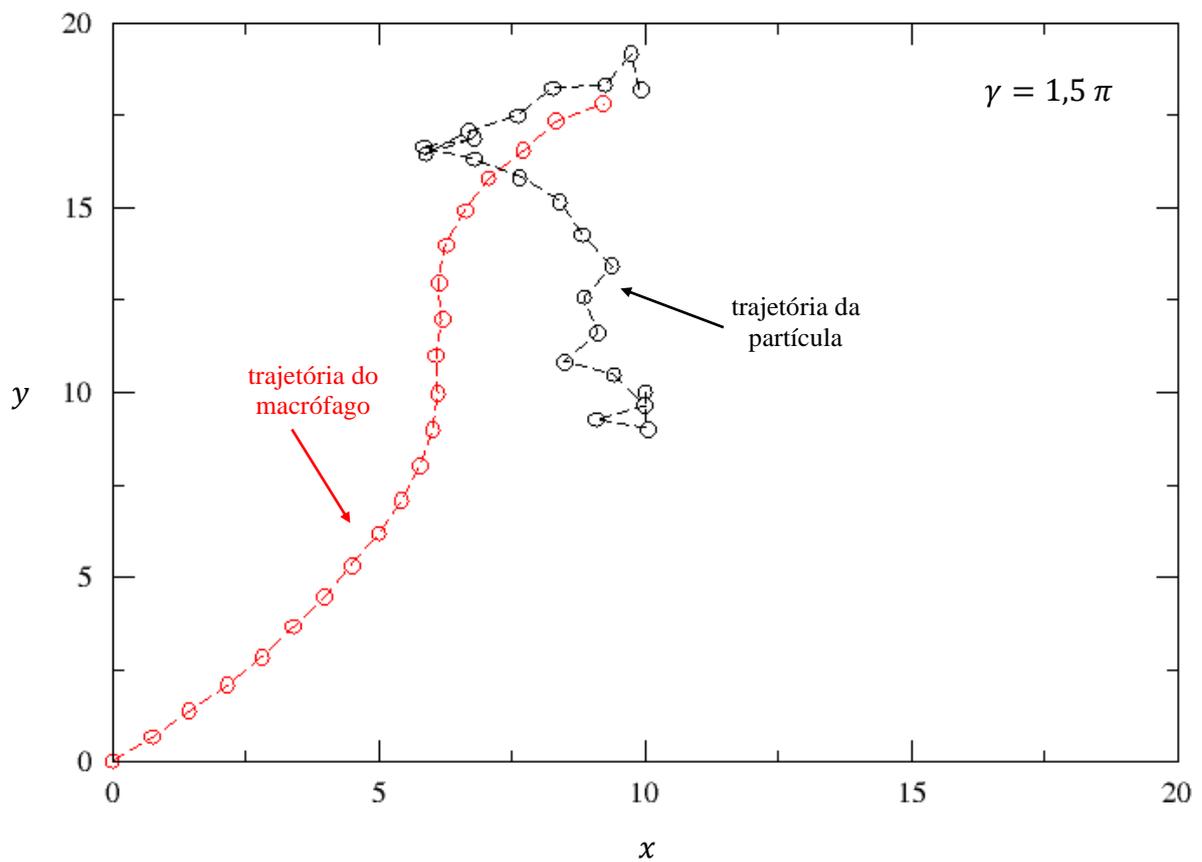
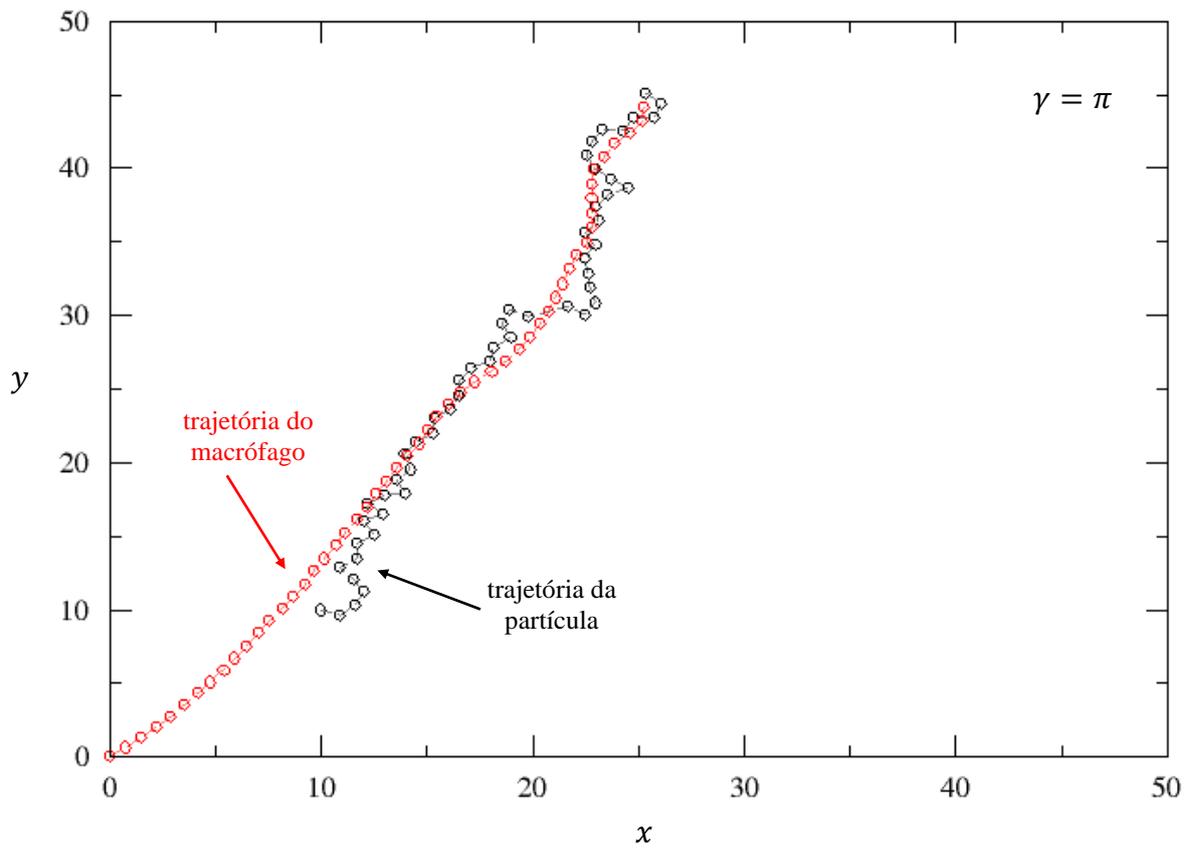
$$y_p(t+1) = y_p(t) + v_p \cdot \text{sen}\left(2\pi - \beta' - \frac{\gamma}{2} + \varphi\right) \quad (16)$$

O procedimento para o passo do macrófago permanece inalterado, pois a mudança da dinâmica foi descrita apenas para a partícula de biodegradação. É possível traçar as trajetórias percorridas por cada um dos caminhantes em função de  $\gamma$ , o qual é predeterminado como variável inicial nas simulações. Os sucessivos ângulos  $\varphi$  e  $\beta$  (ou  $\beta'$ ) são gerados e calculados, respectivamente, após cada passo dos caminhantes pelo próprio algoritmo e, por isso, não se enquadram como variáveis iniciais das simulações.

A figura 5.10, a seguir, ilustra o movimento dos caminhantes nas mesmas condições dos resultados anteriores para que sejam resultados possíveis de serem comparados entre si. Em todas as simulações a seguir, o macrófago inicia seu movimento na origem do plano cartesiano, ou seja,  $(x_m(0), y_m(0)) = (0, 0)$  com tamanho de passo  $v_m = 1,0$ , que tenta alcançar uma partícula com tamanho de passo  $v_p = 1,0$ , a qual inicia seu movimento nas coordenadas  $(x_p(0), y_p(0)) = (10, 10)$ . A partícula se move aleatoriamente pelo plano e o macrófago mantém a natureza balística de seu movimento. Para as trajetórias que seguem, ilustradas na figura 5.17, foram predeterminados os valores de  $\gamma$  iguais a, respectivamente,  $0,5 \pi$ ,  $\pi$  e  $1,5 \pi$  radianos.

**Figura 5.10 — Trajetórias dos caminhantes associadas  $\gamma$**

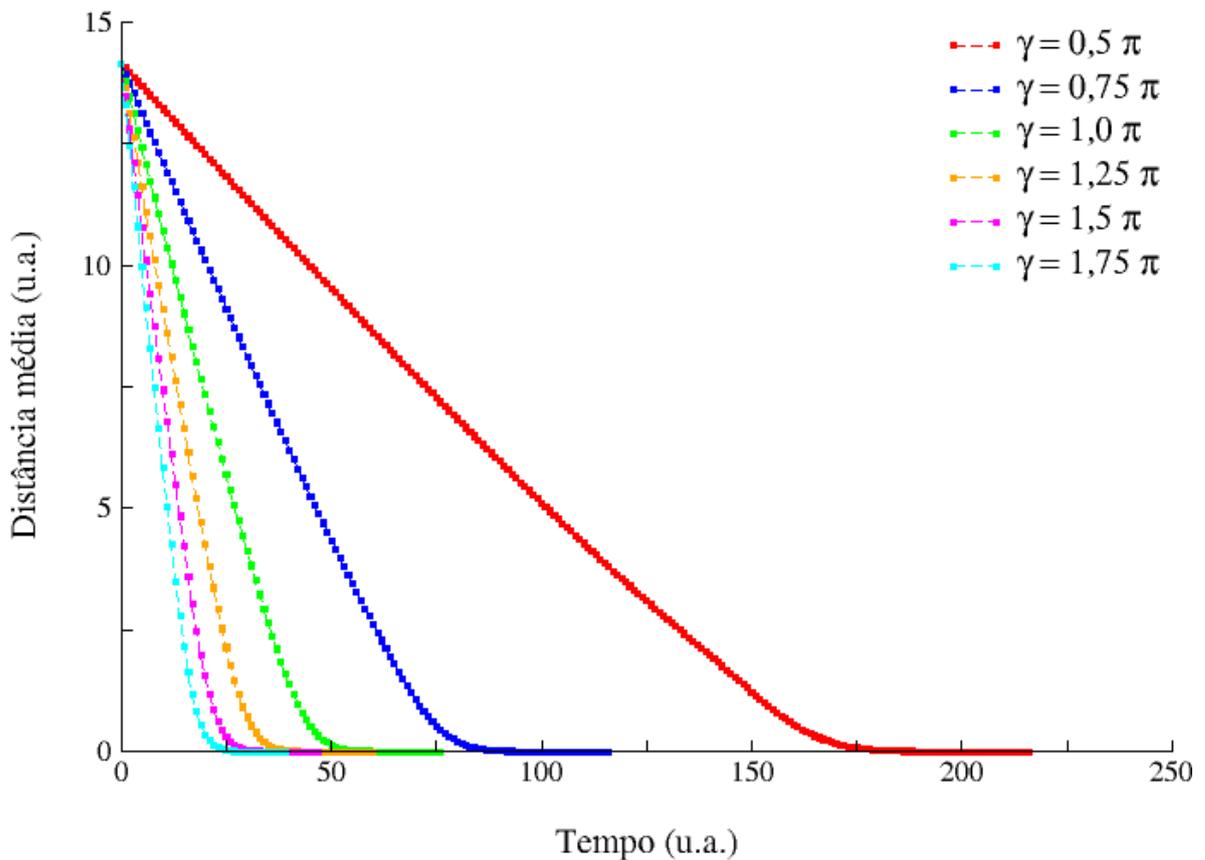




Fonte: próprio autor.

Assim como esperado, para menores valores de  $\gamma$ , as trajetórias adquirem um caráter mais próximo ao retilíneo, isto porque o ângulo de restrição  $\gamma$  acaba reduzindo o campo de possíveis posições para a partícula de biodegradação (representada pela trajetória em preto) e, com isso, as trajetórias alcançam pontos mais distantes em relação às posições iniciais. Analisando o movimento do macrófago (representado pela trajetória vermelha) em qualquer uma das simulações, identifica-se que seu movimento é determinado pelo movimento da partícula, então, de certa forma, seu movimento é mais suave em relação ao movimento da partícula, o qual é descrito através da geração de números aleatórios. Quando  $\gamma = 1,5 \pi$ , ilustra-se um movimento para a partícula de biodegradação em formato de zigue-zague e a partícula passa próximo a posições em que já esteve, ou seja, algo que contribuiu para a fagocitose e, por fim, faz com que o deslocamento das partículas seja menor em relação às outras trajetórias.

**Figura 5.11 — Distância média em relação a  $\gamma$**



Fonte: próprio autor.

Traçando-se as coordenadas dos pontos tratados como as posições dos caminhantes, é possível, analogamente aos resultados já encontrados, a relação entre a distância média em  $t$ ,

ou seja,  $r_{média}(t)$  para cada uma das simulações e comparar, entre simulações com valores distintos de  $\gamma$ , como é o comportamento da distância média entre os caminhantes no instante  $t$ . Para cada instante de tempo  $t$ , calculou-se a distância média  $r_{média}(t)$  entre os caminhantes para as  $10^6$  simulações nas mesmas condições iniciais, mas com distintos valores de  $\gamma$ .

Analogamente ao resultado ilustrado na figura 5.5, o qual representa o movimento com  $\gamma = 2\pi$  radianos, na figura 5.11 ilustra-se a redução da distância média entre os caminhantes para cada um dos tipos de movimento com seus respectivos ângulos de restrição. Como esperado, quanto maior o ângulo de restrição, as distâncias médias serão menores com o tempo em relação aos movimentos com menor ângulo de restrição. Esse gráfico é importante para a validação da modelagem matemática computacional desenvolvida, pois permite a comparação da fagocitose em ambientes diferentes, ou seja, ambientes que permitem a locomoção da partícula de forma ampla, como uma superfície plana de um biomaterial, isto é, valores maiores para  $\gamma$ , e ambientes que conferem um movimento com caráter mais próximo ao retilíneo da partícula de degradação, por isso, valores menores para  $\gamma$ , assim como os vasos ou capilares sanguíneos pelos quais há fluxo sanguíneo. A figura 5.20, resumidamente, reflete a maior dificuldade do macrófago em fagocitar a partícula de biodegradação em ambientes que orientam melhor os movimentos. Caso o macrófago não consiga fagocitar a partícula de biodegradação antes que essa alcance a corrente sanguínea, o macrófago enfrentará mais dificuldade e precisará de mais tempo para promover a fagocitose com sucesso, o que é mostrado na figura 5.20 para  $\gamma = 0,5 \pi$  radianos. Já para movimentos com ampla possibilidade de locomoção da partícula, como ilustrado em  $\gamma = 1,75 \pi$  radianos, por exemplo, em instantes de tempo inferiores a 50, as  $10^6$  simulações, ou seja, tentativas de captura, foram bem sucedidas.

Pela modelagem matemática computacional desenvolvida, o aumento da probabilidade de sucesso de implantação de um biomaterial está diretamente associado ao incentivo de sua superfície com relação à atividade de macrófagos. Tratando-se de fagocitose de bactérias, as quais podem ser tratadas como partículas, Domingues *et al.* (2015), em seus estudos sobre o deslocamento de macrófagos, demonstraram que quanto maior o deslocamento de macrófagos sobre a superfície de um biomaterial, maior a taxa de fagocitose associada à superfície: essa análise pode ser comparada aos processos de biodegradação de materiais poliméricos, uma vez que a maior atividade de macrófagos favorece o processo. Diversas propriedades químicas superficiais, como a hidrofobicidade, podem contribuir para aumentar a atividade de macrófagos na superfície de um biomaterial e, conseqüentemente, aumentar a qualidade de vida da sociedade (DOMINGUES *et al.* 2015).

## 6 CONCLUSÃO

A modelagem matemática computacional descrita para simular a atividade de macrófagos em processos de biodegradação de biomateriais poliméricos se mostrou adequada às situações de fagocitose na superfície de um biomaterial polimérico e na corrente sanguínea. A elaboração da dinâmica de passos para o macrófago e a partícula de biodegradação foi capaz de ilustrar as trajetórias individuais de cada caminhante, bem como as distâncias instantâneas são possíveis de serem calculadas de modo a estudar o fenômeno da fagocitose ou englobamento predefinidos matematicamente. As variáveis da modelagem matemática desenvolvida, exceto a geração computacional de números aleatórios, são passíveis de alteração para adequação da dinâmica às condições físicas e químicas impostas pelo local a ser estudado. Como proposta para futuros estudos, sugere-se a introdução da terceira dimensão, bem como o levantamento do processo do sistema imunológico de recrutamento de macrófagos ao local da implantação para elevar a atividade de macrófagos no local da biodegradação.

## REFERÊNCIAS

- ANGELANI, Luca. Collective predation and escape strategies. **Physical review letters**, v. 109, n. 11, p. 118104, 2012. Disponível em: <https://journals.aps.org/prl/abstract/10.1103/PhysRevLett.109.118104>. Acesso em: 19 jun. 2021.
- DOMINGUES, J. F. da S. et al. Macrophage phagocytic activity toward adhering staphylococci on cationic and patterned hydrogel coatings versus common biomaterials. **Acta biomaterialia**, v. 18, p. 1-8, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706115000999>. Acesso em: 13 jun. 2021.
- GALILEI, Galileo. II saggiatore. **II Saggiatore**, p. 1-221, 2011. Disponível em: <https://www.torrossa.com/en/resources/an/2486273>. Acesso em: 19 jun. 2021.
- GELAIN, Lucas et al. Mathematical modelling for the optimization of cellulase production using glycerol for cell growth and cellulose as the inducer substrate. **Chemical Engineering Science: X**, v. 8, p. 100085, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590140020300319>. Acesso em: 13 jun. 2021.
- GOMBOTZ, Wayne R.; PETTIT, Dean K. Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery. **Bioconjugate chemistry**, v. 6, n. 4, p. 332-351, 1995. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/bc00034a002>. Acesso em: 20 jun. 2021.
- GÖPFERICH, Achim. Mechanisms of polymer degradation and erosion. **Biomaterials**, v. 17, n. 2, p. 103-114, 1996. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0142961296857553>. Acesso em: 20 jun. 2021.
- HALLAB, N. J.; JACOBS, J. J. 7.8 Implant Debris: Clinical Data and Relevance. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128035818101778>. Acesso em: 13 jun. 2021.
- HE, Wei et al. Fabrication and endothelialization of collagen-blended biodegradable polymer nanofibers: potential vascular graft for blood vessel tissue engineering. **Tissue engineering**, v. 11, n. 9-10, p. 1574-1588, 2005. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/ten.2005.11.1574>. Acesso em: 19 jun. 2021.
- KARJALAINEN, Teemu; PAMILO, Konsta; REITO, Aleks. Implant Failure After Motec Wrist Joint Prosthesis Due to Failure of Ball and Socket-Type Articulation—Two Patients With Adverse Reaction to Metal Debris and Polyether Ether Ketone. **The Journal of hand surgery**, v. 43, n. 11, p. 1044. e1-1044. e4, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0363502317311796>. Acesso em: 13 jun. 2021.
- KULINETS, I. Biomaterials and their applications in medicine. In: **Regulatory affairs for biomaterials and medical devices**. Woodhead Publishing, 2015. p. 1-10. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780857095428500012>. Acesso em: 13 jun. 2020.

LAM, K. H. et al. The effect of phagocytosis of poly (L-lactic acid) fragments on cellular morphology and viability. **Journal of biomedical materials research**, v. 27, n. 12, p. 1569-1577, 1993. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbm.820271214>. Acesso em: 20 jun. 2021.

LANGER, Robert; VACANTI, Joseph P. Tissue engineering. **Science**, v. 260, n. 5110, p. 920-926, 1993.

MACNULTY, Daniel R. et al. Influence of group size on the success of wolves hunting bison. **PloS one**, v. 9, n. 11, p. e112884, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112884>. Acesso em: 19 jun. 2021.

MOZAFARI, Masoud (Ed.). **Handbook of Biomaterials Biocompatibility**. Woodhead Publishing, 2020.

PIRES, Ana Luiza R.; BIERHALZ, Andréa CK; MORAES, Ângela M. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Química nova**, v. 38, n. 7, p. 957-971, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/th7gjVpvdpthnctYbhtFznN/?format=html>. Acesso em: 20 jun. 2021.

PRESS, William H. et al. **Numerical Recipes Third Edition: The Art of Scientific Computing**. Cambridge University Press, 2007.

RATNER, Buddy D. et al. **Biomaterials science: an introduction to materials in medicine**. Elsevier, 2004.

SINHORETI, Mário Alexandre Coelho; VITTI, Rafael Pino; CORRER-SOBRINHO, Lourenço. Biomateriais na Odontologia: panorama atual e perspectivas futuras. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**, v. 67, n. 4, p. 256-261, 2013. Disponível em: [http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-52762013000400002](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-52762013000400002). Acesso em: 13 jun. 2021.

SHI, Chao; PAMER, Eric G. Monocyte recruitment during infection and inflammation. **Nature reviews immunology**, v. 11, n. 11, p. 762-774, 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri3070>. Acesso em: 13 jun. 2021.

TYSON, Jack J.; RAHMAN, Tasmia; BODEN, Stuart A. A new mathematical interpretation of disordered nanoscale material systems for computational modelling. **Computer Physics Communications**, v. 255, p. 107399, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010465520301831>. Acesso em: 13 jun. 2021.

VON DER HAAR, Tobias. Mathematical and computational modelling of ribosomal movement and protein synthesis: an overview. **Computational and structural biotechnology journal**, v. 1, n. 1, p. e201204002, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037014601045>. Acesso em: 13 jun. 2021.

## APÊNDICE A — GERAÇÃO DE NÚMEROS ALEATÓRIOS

Um evento aleatório deve ser tratado como imprevisível. Computadores são máquinas que operam baseadas em algoritmos e, com isso, qualquer computador que trabalhe com geração de números aleatórios, na verdade, utiliza algoritmos prontos que retornam ao *software* (ou ao usuário) uma sequência de números pseudoaleatórios. De acordo com Press *et al.* (2007), uma vez que os computadores operam conforme algoritmos, o sequenciamento de ações, cálculos e outras operações programadas pelo algoritmo é inteiramente previsível e, por isso, a definição de números aleatórios não é adequada, recomendando que, tais números gerados computacionalmente, sejam classificados como pseudoaleatórios.

Press *et al.* (2007) ao discutirem sobre a questão da qualidade de geradores de números aleatórios, afirmam que, dependentemente da aplicação que exige a geração de números aleatórios, existe um questionamento aceitável, pois a definição de números aleatório pode ser suficiente para tal aplicação da mesma forma que pode não ser para outras. Ou seja, os geradores de números aleatórios, uma vez avaliados e aceitos a partir de uma lista de testes estatísticos, são aplicáveis em algumas situações, mas podem não ser adequados a outros estudos associados a fenômenos aleatórios (PRESS, 2007). Devido às definições de aleatoriedade somada à questão computacional da geração de números aleatórios, é inadequado dizer que a dinâmica estudada é aleatória, mas sim pseudoaleatória.

Porém, uma vez que o objetivo do estudo em questão esteve direcionado à elaboração da modelagem matemática computacional de caminhantes, a utilização de geradores de números ainda que pseudoaleatórios é adequada para apresentar resultados preliminares e, conforme Press *et al.* (2007), utilizou-se um gerador de números pseudoaleatórios qualificado para aplicação de forma que, assim como sugerido pelos autores, fosse desnecessária a utilização de um código mais exigente. Aplicações futuras da modelagem matemática computacional desenvolvida neste trabalho, uma vez que resultados gerados a partir de simulações serão analisados e profundamente estudados, há o potencial para pesquisa e uso outros geradores mais estatisticamente coerentes.

## APÊNDICE B — ALGORITMO DESENVOLVIDO

Com o intuito de detalhar o desenvolvimento do algoritmo para a dinâmica de caminhantes em linguagem de programação C, este apêndice mostra o código utilizado para as simulações de todos os movimentos conforme os parâmetros analisados ao longo do estudo. De modo a facilitar a leitura e interpretação do código, os comentários dos desenvolvedores foram destacados em negrito e as variáveis utilizadas no algoritmo são as mesmas trabalhadas no corpo do texto, como:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\varphi$ .

```

/*
About: A program that simulates a bidimensional unbounded random walk (2d-RW) off the lattice
involving a chaser-target system considering a escape strategy for the target where it is
possible to restrict the its movement.
*/

// libraries

#include <stdio.h>
#include <stdlib.h>
#include <math.h>

// __libraries

// constants

#define A1 21 // magic
#define A2 35 // numbers
#define A3 4 // for
#define D1 2685821657736338717 // RNG

#define MAX_SIZE 10000001 // maximum size for vectors
#define M 18446744073709551616.0 // largest integer - 1
#define T_MAX 1000000 // maximum time for each walk

#define target_speed 1.0 // target's speed
#define chaser_speed 1.0 // chaser's speed

#define initial_target_X 10.0 // initial axis X target's position
#define initial_target_Y 10.0 // initial axis Y target's position

#define gamma_angle 0.75 * M_PI

#define defensive_radius 1.0
// the minimum distance between target and chaser where the target still escapes

#define NS 1000000 // number of simulations

```

```

// __constants

FILE *output_movement, *output_distance;

// functions

double Rand_Num_Gen( int index );
void Rand_Num_Gen_Warmup( int index );
void initialize_seeds( );
double calc_instant_dist (double a, double b, double c, double d);

// __functions

// global variables

double

    target_position_X[ MAX_SIZE ],           // target's horizontal coordinates
    target_position_Y[ MAX_SIZE ],           // target's vertical coordinates
    chaser_position_X[ MAX_SIZE ],           // chaser's horizontal coordinates
    chaser_position_Y[ MAX_SIZE ],           // chaser's vertical coordinates

    alpha,                                   // angular direction of chaser's attempt to attack the target
    beta,                                    // new axis' inclination for target trying to escape
    phi,                                     // angulation of target's movement considering the attempt to escape

sum_instant_dist[ MAX_SIZE ], instant_dist[ MAX_SIZE ], instant_dist_1, instant_dist_2,
    // distances between both target and chaser (different in case comparison needed)

    R,                                       // variable for random number
    sum_time = 0.0;                          // sum of the times of catch

int

    t = 0,
    i = 0,
    simulation,
    succeeded_counter = 0;                   // variable to count the succeeded catch

unsigned long int rr[ 1 ];

// __ global variables

main( )
{
    initialize_seeds( );
    Rand_Num_Gen_Warmup( 1 );
    output_movement = fopen( "movement_data.dat" , "w" );
    output_distance = fopen( "distance_data.dat", "w" );
    succeeded_counter = 0;

```

```

for ( simulation = 0; simulation < NS; simulation ++ )
{
    printf("%d\n", simulation);

    t = 0;

    target_position_X[ 0 ] = initial_target_X;
    target_position_Y[ 0 ] = initial_target_Y;

    chaser_position_X[ 0 ] = 0.0;
    chaser_position_Y[ 0 ] = 0.0;

    sum_instant_dist[ 0 ] = calc_instant_dist ( target_position_X[ 0 ], chaser_position_X[ 0
], target_position_Y[ 0 ], chaser_position_Y[ 0 ] );

    if( simulation == NS / 2 )
        fprintf( output_movement, "%f \t\t %f \t\t %f \t\t %f\n", target_position_X[ t ],
target_position_Y[ t ], chaser_position_X[ t ], chaser_position_Y[ t ] );

    for( t = 1; t <= T_MAX; t++ )
    {
                                                                 // beginning target's movement

        R = Rand_Num_Gen( 1 );

        instant_dist_1 = calc_instant_dist ( target_position_X[ t - 1 ], chaser_position_X[ t
- 1 ], target_position_Y[ t - 1 ], chaser_position_Y[ t - 1 ] );
                                                                 // distance between target and pred before steps

        beta = acos ( (target_position_X[ t - 1 ] - chaser_position_X[ t - 1 ]) / instant_dist_1
); // angle (between 0 and M_PI)

        phi = gamma_angle * R;                               // 0 <= phi <= gamma (angle inside target's sight)

        if ( target_position_Y[ t - 1 ] >= chaser_position_Y[ t - 1 ] )
        {
            target_position_X[ t ] = target_position_X[ t - 1 ] + target_speed * cos( phi + beta
- gamma_angle * 0.5 );
            target_position_Y[ t ] = target_position_Y[ t - 1 ] + target_speed * sin( phi + beta
- gamma_angle * 0.5 );
        }

        else
        {
            target_position_X[ t ] = target_position_X[ t - 1 ] + target_speed * cos( 2 * M_PI
+ phi - beta - gamma_angle * 0.5 );
            target_position_Y[ t ] = target_position_Y[ t - 1 ] + target_speed * sin( 2 * M_PI
+ phi - beta - gamma_angle * 0.5 );
        }
    }
}

```

```

instant_dist_2 = calc_instant_dist ( target_position_X[ t ], chaser_position_X[ t - 1
], target_position_Y[ t ], chaser_position_Y[ t - 1 ] );

// end of target's movement

// beginning chaser's movement

alpha = acos ( ( target_position_X[ t ] - chaser_position_X[ t - 1 ] ) / instant_dist_2);

if ( target_position_Y[ t ] >= chaser_position_Y[ t - 1 ] )
{
    chaser_position_X[ t ] = chaser_position_X[ t - 1 ] + chaser_speed * cos( alpha );
    chaser_position_Y[ t ] = chaser_position_Y[ t - 1 ] + chaser_speed * sin( alpha );
}

else
{
    chaser_position_X[ t ] = chaser_position_X[ t - 1 ] + chaser_speed * cos( alpha );
    chaser_position_Y[ t ] = chaser_position_Y[ t - 1 ] - chaser_speed * sin( alpha );
}

// end of chaser's movement

if( simulation == NS / 2 )
    fprintf( output_movement, "%f \t\t %f \t\t %f \t\t %f\n", target_position_X[ t ],
target_position_Y[ t ], chaser_position_X[ t ], chaser_position_Y[ t ] );

instant_dist[ t ] = calc_instant_dist ( target_position_X[ t ], chaser_position_X[ t
], target_position_Y[ t ], chaser_position_Y[ t ] ); // final distance after both steps

sum_instant_dist[ t ] = sum_instant_dist[ t ] + instant_dist[ t ];

if( instant_dist[ t ] <= defensive_radius )
    t = T_MAX;

} // end of one entire walk

} // end of one simulation and another one will begin

for( t = 1; t <= T_MAX; t++ )
    fprintf( output_distance, "%d \t\t %f\n", t, sum_instant_dist[ t ]/NS);

fclose( output_movement );
fclose( output_distance );
}

// functions

```

```

double calc_instant_dist (double a, double b, double c, double d)
{
    return( sqrt( (a - b)*(a - b) + (c - d)*(c - d) ) );
}

void initialize_seeds( )
{
    rr[ 1 ] = 123456789;
}

void Rand_Num_Gen_Warmup( int index ) // random number generator warmup
{
    int    n;

    for( n = 0; n < 1000; n++ )
    {
        rr[ index ] = rr[ index ] ^ ( rr[ index ] >> A1 );
        rr[ index ] = rr[ index ] ^ ( rr[ index ] << A2 );
        rr[ index ] = rr[ index ] ^ ( rr[ index ] >> A3 );

        rr[ index ] *= D1;
    }
}

double Rand_Num_Gen( int index ) // random number generator
{
    rr[ index ] = rr[ index ] ^ ( rr[ index ] >> A1 );
    rr[ index ] = rr[ index ] ^ ( rr[ index ] << A2 );
    rr[ index ] = rr[ index ] ^ ( rr[ index ] >> A3 );

    rr[ index ] *= D1;

    return ( rr[ index ] / M );
}

```

```
// __functions
```