

LÂNA MARIA DE SOUSA

MODELAGEM CINÉTICA DA CRISTALIZAÇÃO DO MONOURATO DE
SÓDIO MONO-HIDRATADO VIA EQUAÇÃO MESTRA

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Física, para obtenção do título *Magister Scientiae*.

Orientador: Leandro Gutierrez Rizzi

VIÇOSA - MINAS GERAIS
2024

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

S725m
2024 Sousa, Lâna Maria de, 1998-
Modelagem cinética da cristalização do monourato de sódio
mono-hidratado via equação mestra / Lâna Maria de Sousa. –
Viçosa, MG, 2024.

1 dissertação eletrônica (64 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndices.

Orientador: Leandro Gutierrez Rizzi.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Física, 2024.

Referências bibliográficas: f. 57-60.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2024.365>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Cristalização. 2. Gota (Doença). 3. Cinética química.
4. Equações diferenciais. 5. Viscosidade. I. Rizzi, Leandro
Gutierrez, 1984-. II. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Física. Programa de Pós-Graduação em Física.
III. Título.


CDD 22. ed. 548.8

MODELAGEM CINÉTICA DA CRISTALIZAÇÃO DO MONOURATO DE SÓDIO MONO-HIDRATADO VIA EQUAÇÃO MESTRA


Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Física, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 26 de fevereiro de 2024.

Assentimento:

Documento assinado digitalmente
 LANA MARIA DE SOUSA
Data: 25/07/2024 08:30:55-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Lâna Maria de Sousa
Autora

Documento assinado digitalmente
 LEANDRO GUTIERREZ RIZZI
Data: 25/07/2024 07:38:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Leandro Gutierrez Rizzi
Orientador

AGRADECIMENTOS

A Deus. Sem Ele eu não estaria viva e vivenciaria toda a trajetória até esta dissertação.

À Nossa Senhora, que sempre me protegeu e mostrou o melhor caminho a seguir.

Ao meu anjo da guarda e a todos os santos, especialmente a Santa Rita de Cássia.

Aos meus queridos e amados pais, Maria do Carmo e Luis, que sempre me apoiaram e me auxiliaram, em todos os sentidos e aspectos possíveis, em especial em minha formação. Com toda certeza, sem a ajuda do esforço dos senhores eu não estaria realizando o meu sonho de estudar e ser pesquisadora. Vocês são minha inspiração e minha força de vontade para melhorar a cada dia. Muito obrigada por serem os melhores pais que eu poderia ter.

Aos meus queridos irmãos, Lara, Lucas e Luma, que tanto amo e que sempre estiveram comigo nos bons e maus momentos, aconselhando-me e auxiliando-me mesmo à distância. Obrigada pela paciência, pelos "puxões" de orelha, por acreditarem em mim e por me ensinarem tanto.

Às minhas queridas amigas que adquiri na química, Jéssyka e Rebecca. Muito obrigada pelas conversas e amizade.

Aos meus amigos da física, que quero levar para a vida. Obrigada pelos almoços, cafés e das maravilhosas discussões (não apenas sobre física mas também sobre a vida e bobearias, rs). Em especial, agradeço ao Hugo, que me incentivou e me auxiliou desde o início a realizar pós-graduação em Física. Também agradeço aos meus amigos Kelly, Thainá, Gabriel, Pedro, Emílio, Ygor, Jota, João, Rayane, Juliane, Tiago, Robson e Guilherme. Sem sombra de dúvida, o meu mestrado foi melhor com a presença de vocês.

Aos professores do Departamento de Física (DPF-UFV) com quem tive o prazer de aprender e estabelecer um contato mais próximo em atividades relacionadas à pesquisa. Agradeço aos professores Álvaro, Jackson, Rafael, Marcelo Lobato, Márcio e Winder. Um agradecimento especial ao professor Silvio, com quem tanto aprendi estatística.

Ao meu professor e orientador Leandro Rizzi. Muito obrigada por toda a paciência em me ensinar tudo sobre a minha pesquisa, desde o mais simples, como fazer um gráfico no xmgrace até simulações em que ainda tenho um longo caminho a percorrer.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, agência de fomento a qual agradeço pela concessão da bolsa de estudos.

RESUMO

DE SOUSA, Lâna Maria, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2024. **Modelagem cinética da cristalização do monourato de sódio mono-hidratado via equação mestra.** Orientador: Leandro Gutierrez Rizzi.

Gota é uma doença crônica caracterizada como uma artrite inflamatória que decorre da deposição de cristais de monourato de sódio mono-hidratado (MSUM) no fluido sinovial humano. Os modelos cinéticos que poderiam ser utilizados para descrever o crescimento de cristais de MSUM são escassos na literatura. A dificuldade encontrada em estudos sobre o crescimento de estruturas moleculares em meios fisiológicos depende do nível descritivo do sistema de interesse. Em geral, investigações a respeito da cinética de cristalização requerem abordagens que envolvem equações diferenciais temporais, as quais dependem dos mecanismos de crescimento. A presente pesquisa teve como objetivo principal desenvolver um modelo cinético que permitisse descrever, ao menos qualitativamente, a cinética de crescimento dos cristais de MSUM levando em consideração a viscosidade do meio. Em primeiro lugar, realizou-se a caracterização do sistema físico para determinar as ordens de grandeza e as escalas de tempo e de comprimento apropriadas para o desenvolvimento do trabalho. Revisou-se o tratamento já empregado na literatura, o qual é caracterizado por equações diferenciais de ordem q . Foi verificada a discordância da solução adotada nos trabalhos onde $q = 2$ em relação à reprodução das análises experimentais realizadas. Então, buscou-se utilizar as soluções gerais obtidas para estas equações a fim de descrever os poucos dados experimentais encontrados na literatura, tarefa que se revelou elusiva. Por último, foi proposta uma nova modelagem para a cinética de cristalização dos cristais de MSUM fundamentada na equação mestra. Para validar a solução da equação diferencial encontrada para a concentração de monômeros em solução, realizou-se uma comparação com os dados experimentais obtidos em diferentes condições. Tal abordagem teórica permitiu uma descrição simples e transparente da cinética de crescimento de cristais de monourato de sódio mono-hidratado, sendo esta capaz de descrever qualitativamente os efeitos relacionados à viscosidade e à concentração inicial de sementes.

Palavras-chave: Gota. Cinética de crescimento. Cristalização. Equação mestra. Viscosidade.

ABSTRACT

DE SOUSA, Lâna Maria, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2024. **Kinetic modeling of the crystallization of sodium monourate monohydrate via master equation.** Advisor: Leandro Gutierrez Rizzi.

Gout is a chronic disease characterized as an inflammatory arthritis resulting from the deposition of monosodium urate monohydrate (MSUM) crystals in the human synovial fluid. The kinetic models that could be used to describe the growth of MSUM crystals are scarce in the literature. The difficulty encountered in studies on the growth of molecular structures in physiological media depends on the descriptive level of the system of interest. In general, investigations crystallization kinetics require approaches involving temporal differential equations, which depend on the growth mechanisms. The main objective of this research was to develop a kinetic model that would allow, at least, a qualitative description of the growth kinetics of MSUM crystals, taking into account the viscosity of the medium. First, the physical system was characterized to determine the orders of magnitude and appropriate time and length scales for the development of the work. The treatment already employed in the literature, characterized by differential equations of order q , was reviewed concerning the reproduction of experimental analyses, discrepancies were observed in the expression adopted in works where $q = 2$. Then, attempts were made to use the general expressions obtained for these equations to describe the few experimental data found in the literature, a task that proved to be elusive. Finally, a new modeling approach for the crystallization kinetics of MSUM crystals based on the master equation was proposed. To validate the differential equation found for the concentration of monomers in solution, a comparison was made with experimental data obtained under different conditions. This theoretical approach allowed a simple and transparent description of the growth kinetics of monosodium urate monohydrate crystals, capable of qualitatively describing the effects related to viscosity and initial seed concentration.

Keywords: Gout. Growth kinetics. Crystallization. Master equation. Viscosity.

SUMÁRIO

1	Introdução	7
1.1	Aspectos gerais	7
1.2	Objetivos	10
1.3	Organização da dissertação	10
2	Descrição do sistema físico	12
2.1	Espécies em solução	12
2.2	Estruturas cristalinas	15
2.2.1	Tamanho típico de um cristal de MSUM	16
2.3	Soluções viscoelásticas	17
2.4	Grandezas observáveis	19
3	Modelo cinético I: Equações diferenciais de ordem q	23
3.1	Equações diferenciais efetivas de q -ésima ordem	23
3.2	Análise de dados experimentais	25
3.2.1	Análise para $q = 1$	26
3.2.2	Análise para $q = 2$	28
3.2.3	Análise para outros valores do parâmetro q	32
3.3	Outros resultados experimentais	35
4	Modelo cinético II: Equação mestra	38
4.1	A equação mestra para $n = 1$	39
4.2	Obtenção dos <i>kernéis</i> de associação e dissociação	40
4.3	Solução analítica para $C_1(t)$	43
4.4	As equações mestras para $n \geq 2$	45
4.5	Resultados e discussões	46
4.5.1	Efeito da concentração de monômeros	46
4.5.2	Efeito da concentração de sementes	48
4.5.3	Efeito da viscosidade	50
5	Considerações finais	53
	Referências Bibliográficas	57
A	Apêndices	61
A.1	Constante de taxa efetiva dependente do tempo	61
A.2	<i>Kernel</i> constante	63

Capítulo 1

Introdução

1.1 Aspectos gerais

Denominada na antiguidade como “doenças dos reis”, a gota¹ trata-se de umas das primeiras doenças a ser reconhecida como entidade clínica. Embora seja uma doença constatada há cerca de quatro mil anos [2, 3], os estudos científicos sobre a gota foram tardios e ainda existem questões incompreendidas [4, 5].

Clinicamente, a gota é uma doença definida como uma artrite inflamatória, que é caracterizada pela deposição de cristais formados por moléculas de **monourato de sódio mono-hidratado (MSUM)**² no líquido sinovial em diversas articulações. Em geral, para ocorrer a deposição desses cristais nas articulações, é necessário, mas não suficiente, que a concentração de ácido úrico esteja consideravelmente acima do que se verifica no sangue de pessoas saudáveis [6, 7]. E estudos da literatura [6, 7, 8, 9] informam que esta concentração é em torno de 68 mg/L. O ácido úrico, proveniente da dieta alimentar, é o metabólito final da via de degradação das purinas e é excretado por duas vias, intestinal e renal [10, 11, 12]. Em situações de disfunção em uma dessas duas vias excretoras ou de uma metabolização elevada dessas proteínas, observa-se um aumento na concentração de ácido úrico sérico. Então, além do paciente desenvolver o quadro de hiperuricemia, se não tratado, o paciente pode vir a desenvolver a doença gota.

A doença apresenta quatro estágios [7, 10, 13]. No estágio inicial, há o diagnóstico de hiperuricemia³ sem evidência de deposição de cristais de MSUM. O segundo está-

¹Do latim “gutta”, termo denominado à crença medieval de que o excesso de “humores” no corpo era concentrado em uma articulação formando gotas de líquidos provenientes desses “humores”, causando dor e inchaço [1].

²Ou, do inglês, monosodium urate monohydrate.

³A elevada concentração de urato sérico pode levar à formação de diversos cristais, mas apenas uma pequena parcela de pacientes hiperuricêmicos progride para a formação de cristais de MSUM [14,

gio é caracterizado pela deposição assintomática de cristais de MSUM, seguido pela fase intercrítica, na qual ocorrem surtos agudos⁴, alternando entre dores agudas e períodos sem dor. O último estágio é denominado gota avançada, caracterizado pela presença de tofos, que são evidências físicas da deposição dos cristais de MSUM e que alteram a morfologia do local onde ocorreu a deposição. Além da grande variedade de quadros clínicos outras formas de artrite podem se desenvolver⁵, dificultando o diagnóstico da gota.

Assim, o padrão de diagnóstico⁶ consiste na verificação da deposição de cristais de MSUM no líquido sinovial [7, 13]. O líquido sinovial permite a movimentação articular sem dor e está localizado entre as cartilagens que revestem a camada óssea [4, 14]. Essa deposição pode ser observada em qualquer parte do corpo, sendo mais comum nos membros inferiores, com destaque para o envolvimento da primeira articulação metatarsofalângica⁷ [2, 4], como ilustrado na Fig. 1.1. Os cristais de MSUM podem causar alterações degenerativas resultantes dos efeitos metabólicos e físicos [4, 12, 17]. O processo inflamatório correlato pode chegar ao ponto de impedir o paciente, por exemplo, de realizar tarefas cotidianas como calçar sapatos.

Ainda não existe um tratamento universal para a doença gota [4, 13]. Tendo como estratégia central a redução da concentração de ácido úrico sérico, essa medida contribui para a dissolução de cristais de MSUM e para a prevenção de crises de gota. No entanto, a terapia e/ou medicamento aplicado depende não só do estágio clínico, mas também das comorbidades que o paciente apresenta. E, estes tratamentos não são completamente eficazes até o presente momento [7, 13]. Ou seja, os tratamentos são preventivos e não definitivos, podendo ocorrer surtos da doença em momentos tardios, a depender da exposição do paciente e dos fatores desencadeantes.

A relação causal entre esta artrite inflamatória e diversos sintomas observados em pacientes é uma das problemáticas que ainda necessitam de estudos [13]. Alguns exemplos incluem: i. a relação entre hiperuricemia e distúrbios comórbidos, ii. o desenvolvimento de deposição de cristais de MSUM em poucos pacientes com hiperuricemia, iii. a deposição preferencial de cristais em locais específicos bem como em articulações sem inflamação clinicamente aparente e, iv. a eficácia de uma dieta específica e controlada [4, 10].

15, 16].

⁴Essas crises, intensamente dolorosas, são originárias da atividade inflamatória aguda dos cristais de MSUM, desencadeada por diversos fatores, como tamanho dos cristais de MSUM, refeições ricas em purinas, ingestão de álcool, trauma articular, etc [7].

⁵Por exemplo, a pseudogota é caracterizada pela deposição de cristais de pirofosfato de cálcio nas articulações [7].

⁶Exames de imagem são utilizados, como radiografia, ultrassom e tomografia computadorizada [4].

⁷A inflamação na primeira articulação metatarsofalângica é também conhecida como podagra. De origem grega, "pous" significa pé e "agra" presa.



Figura 1.1: Gota na primeira articulação metatarsofalangeana. A figura mostra edema e vermelhidão no dedo do pé do paciente diagnosticado com gota. Figura adaptada da Ref. [4].

Diante das questões ainda não respondidas envolvendo a doença gota, a presente dissertação trata da cinética de crescimento de cristais de MSUM, temática que pode lançar luz sobre a fisiopatologia da doença. Na literatura não há muitos estudos sobre a formação e a cristalização de cristais de MSUM. Com efeito, o conhecimento desta cinética de crescimento pode contribuir, por exemplo, para o desenvolvimento de tratamentos eficazes para a doença.

Apesar dos primeiros relatos da doença gota ter ocorrido por volta de 2460 a.C no Egito, apenas na década de 1960 se concede a devida importância aos estudos experimentais. Os estudos das Refs. [18, 19] investigam a influência de componentes constituintes do fluido sinovial no crescimento de cristais de MSUM, em especial a albumina. Na Ref. [20] analisa-se a influência de componentes presentes no fluido sinovial na solubilidade e na nucleação de urato monossódico. E na Ref. [21], ao analisar amostras séricas de fluidos sinoviais de pacientes gotosos e normais, verifica-se a independência da formação de cristais de MSUM com o nível de supersaturação de urato.

Desde então, uma diversidade de pesquisas relacionadas foi desencadeada. No processo de cristalização, diferentes formas cristalinas podem ser encontradas. Tal como estudos das Refs. [22, 23] evidenciam, as condições iniciais são cruciais bem como o tipo de fluido utilizado para a deposição e crescimento de cristais de MSUM. Na Ref. [18] há um indicativo do efeito da viscosidade na formação de cristais de MSUM. Alterações na composição e estrutura do tecido conjuntivo podem levar a deposição de cristais. Assim, é importante investigar a influência dos componentes do fluido sinovial na taxa de crescimento dos cristais de MSUM.

Por último, análises também demonstram haver a presença de um componente não cristalino no processo de formação do cristal. O estudo produzido pela Ref. [15] permite a análise da cristalização de cristais de MSUM numa matriz biomimética, isto é,

em um ambiente semelhante ao *in vivo*. Como resultado, um modelo fenomenológico da cristalização de MSUM foi desenvolvido envolvendo três etapas: formação de subunidades devido à agregação de moléculas de monourato de sódio mono-hidratado, o desenvolvimento de extensas estruturas amorfas em razão da associação dessas subunidades e a formação de cristais filamentosos de MSUM devido a uma transição de fase dos aglomerados amorfos.

1.2 Objetivos

Na literatura são poucos os estudos experimentais [18, 24, 25] e, ao tentarem representar os resultados por meio de equações matemáticas, são elusivos. Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo investigar e propor um modelo para o processo de crescimento de cristais de MSUM.

Os objetivos específicos da dissertação são:

- estudar modelos cinéticos estabelecidos na literatura baseados em equações diferenciais de ordem q ;
- determinar o expoente q mais adequado para descrição da cinética de crescimento de cristais de MSUM, usando os dados experimentais da Ref. [18];
- propor um modelo cinético alternativo usando o formalismo de equação mestra a fim de reproduzir os resultados experimentais tanto da Ref. [18] quanto da Ref. [24];
- estudar qualitativamente a influência da viscosidade no processo de crescimento dos cristais de MSUM;
- investigar o efeito da concentração de sementes cristalinas na alteração da concentração de moléculas de MSUM em solução.

1.3 Organização da dissertação

Em resumo, a dissertação está dividida em cinco capítulos sendo este presente o capítulo 1. No capítulo 2 é apresentado e discutido o sistema físico de interesse informando as espécies químicas envolvidas na cinética de crescimento dos cristais de MSUM. No capítulo 3 é exibido e elaborado o modelo cinético baseado nas equações diferenciais de ordem q na descrição do crescimento dos cristais de MSUM. O

capítulo 4 é destinado ao desenvolvimento e obtenção dos resultados do novo modelo proposto via equação mestra. Finalmente, no capítulo 5, são apresentadas as considerações finais e as perspectivas.

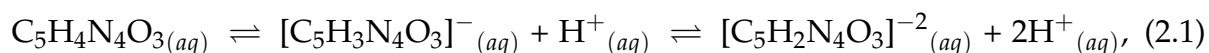
Capítulo 2

Descrição do sistema físico

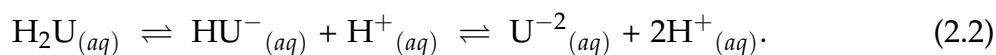
Neste capítulo são apresentadas as definições e os conceitos fundamentais para o desenvolvimento de modelos do sistema físico de interesse: os cristais de MSUM. Primeiramente, apresentam-se as condições necessárias para a produção de urato na presença de ácido úrico e sua reação química com o sódio formando o composto aquoso MSUM. Apresenta-se também a influência de meios viscoelásticos na cinética de crescimento do sólido cristalino de MSUM. Por fim, estabelecem-se as grandezas físicas importantes através de equações para a análise das abordagens introduzidas nos capítulos seguintes.

2.1 Espécies em solução

O ácido úrico¹ (H_2U , $pK_{a1}=5.30$, $pK_{a2}=10.30$), cuja fórmula química é $C_5H_4N_4O_3$, é um ácido orgânico fraco sendo muito sensível à variação de pH. Em solução, pode ser encontrado em três formas: totalmente protonada (H_2U ; $C_5H_4N_4O_3$), parcialmente desprotonada ($[HU^-]$; $[C_5H_3N_4O_3]^-$) e totalmente desprotonada (U^{-2} ; $[C_5H_2N_4O_3]^{-2}$), como ilustrado na Fig. 2.1. A reação abaixo apresenta as três espécies possíveis de ácido úrico presentes no corpo humano [15]:



ou, simplificada,mente,



¹Nomenclatura da IUPAC: 7,9-diidro-1H-purin-2,6,8(3H)-trione; Massa molar: 168,1103 g/mol.

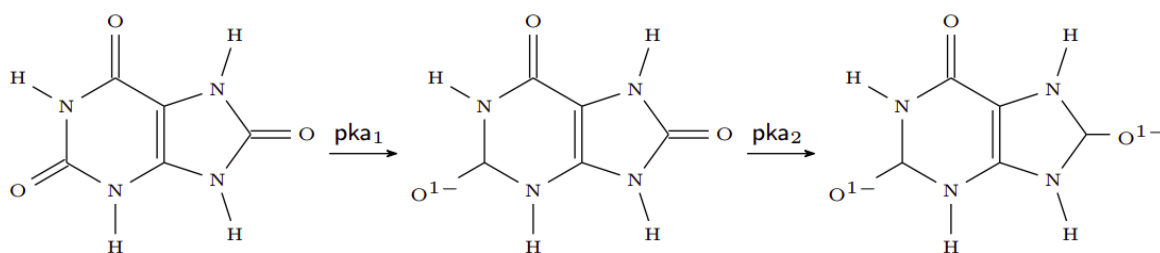


Figura 2.1: Estados de protonação da molécula de ácido úrico. As estruturas químicas envolvidas na formação do MSUM: ácido úrico (H_2U), urato parcialmente desprotonado ($[HU]^-$) e urato totalmente desprotonado (U^{-2}), respectivamente [5, 26].

A Fig. 2.2 informa espécies em solução para diferentes valores de pH a uma temperatura $T = 37^\circ C$, sendo indicada a espécie preponderante em determinadas faixas de pH. Com isto, verifica-se que, dependendo do ambiente, há uma preferência da estrutura química e uma certa solubilidade do ácido úrico. Os fatores determinantes para a formação de uma determinada espécie de urato são: temperatura, pH, componentes da matriz de cartilagem², e compostos derivados de outros tecidos conjuntivos, tais como plasma e líquido sinovial [20, 27].

Além disso, a concentração de compostos químicos presentes em solução é um agente importante na formação de diversas estruturas moleculares envolvendo o ácido úrico. Íons como Ca^+ , Na^+ e Mg^{+2} , e também diferentes moléculas que compõem o líquido sinovial, são cruciais na determinação da estrutura cristalina do MSUM a ser formada [8, 14]. Entretanto, o grau de associação do íon urato depende das condições do sistema, como a solubilidade do íon urato e as concentrações dos diferentes íons e compostos [20, 22, 28]. Em particular, a reação entre o íon urato e o íon sódio Na^+ em solução produz dois compostos iônicos: o urato dissódico ($Na_2U_{(aq)}$) e o urato monossódico ($NaHU_{(aq)}$), sendo o último de interesse nesta pesquisa.

No corpo humano, quando a concentração de ácido úrico ultrapassa o valor de 68 mg/L, como já mencionado, o quadro de hiperuricemia é estabelecido [6, 7, 8, 9]. O ácido úrico em alta concentração no organismo pode formar compostos característicos de diferentes doenças [4], como a formação de cristais de MSUM, o que caracteriza a doença gota. Conforme indicado pelos dados mostrados na Fig. 2.2, em condições específicas, o ácido úrico é encontrado principalmente em sua forma iônica mono-desprotonada ($[HU]^-$) [5, 20, 29]. No fluido sinovial, fluido caracterizado por estar sob $T = 37^\circ C$ e $pH=7.4$, o urato mono-hidratado, íon associado a uma molécula de água ($H_2O_{(l)}$), é a espécie do ácido úrico em maior concentração.

²Como o líquido sinovial está em contato direto com a cartilagem, pode haver a migração de moléculas ou componentes de uma região para outra.

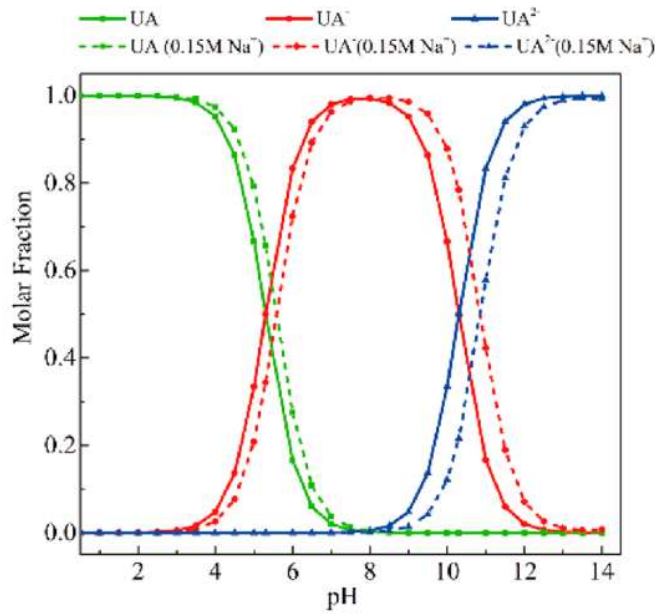
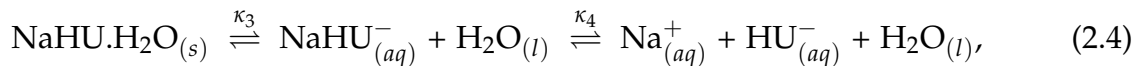
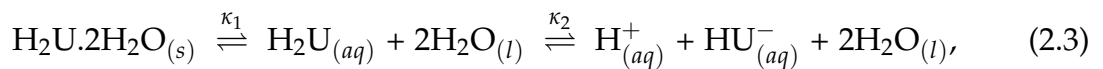


Figura 2.2: Curvas titulométricas das diferentes espécies de ácido úrico em solução aquosa e em solução de hidróxido de sódio à $T = 37^\circ\text{C}$. O termo “UA” refere-se ao ácido úrico (H_2U), o termo “ UA^- ” ao urato parcialmente desprotonado ($[\text{HU}]^-$) e o termo “ UA^{2-} ” ao urato totalmente desprotonado (U^{2-}). Figura extraída da Ref. [15].

Em determinadas circunstâncias, o urato associa-se a íons Na^+ e também a moléculas de água formando um composto denominado monourato de sódio monohidratado [30], $\text{NaHU}\cdot\text{H}_2\text{O}_{(aq)}$, como representado na Fig. 2.3. A formação deste composto solúvel possibilita a formação de sua estrutura cristalina (MSUM).

Considerando então a formação do urato monossódico, estão presentes em solução as seguintes reações e suas respectivas constantes de equilíbrio químico:



onde

$$\kappa_1 = [\text{H}_2\text{U}_{(aq)}], \kappa_2 = \frac{[\text{H}^+][\text{HU}^-_{(aq)}]}{[\text{H}_2\text{U}_{(aq)}]}, \kappa_3 = [\text{NaHU}^-_{(aq)}], \kappa_4 = \frac{[\text{Na}^+][\text{HU}^-_{(aq)}]}{[\text{NaHU}^-_{(aq)}]}. \quad (2.5)$$

Nota-se que o ácido úrico di-hidratado ($\text{H}_2\text{U}\cdot 2\text{H}_2\text{O}_{(s)}$) é o composto químico envolvido na formação de cristais de MSUM ($\text{NaHU}\cdot\text{H}_2\text{O}_{(s)}$).

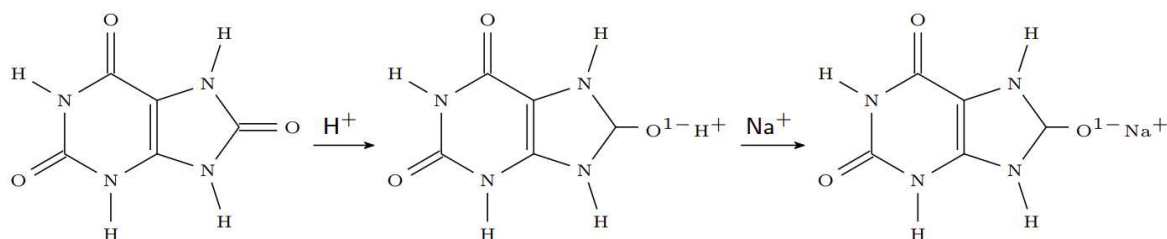


Figura 2.3: Esquema indicando a conversão do ácido úrico (à esquerda) em urato iônico (centro) e urato iônico em urato monossódico (à direita) na presença de íons de sódio, Na^+ . (Veja Ref. [5] para mais detalhes).

2.2 Estruturas cristalinas

As espécies iônicas do ácido úrico podem associar-se a diversos íons dispostos no fluido em que estão contidas [31]. A ligação química entre estes íons e os diferentes compostos presentes em solução acarretam na formação de uma diversidade de cristais [5, 7]. Por exemplo, nos cálculos renais, sua forma protonada está ligada ao oxalato de cálcio e, na urina, cristaliza a partir da solução aquosa como um composto anidro³ [32, 33].

Apesar de ser possível a produção de uma variedade de estruturas cristalinas, o cristal de MSUM é a espécie química mais comum do urato cristalizar. Morfológicamente, os cristais de monourato de sódio mono ou di-hidratado são encontrados em diferentes formatos⁴. No entanto, este trabalho visa investigar a estrutura química mais comum de urato cristalizado: cristal de MSUM em formato de agulha. Caracterizado por uma estrutura cristalina triclinica [34], o MSUM cristalizado possui um formato de agulha com três eixos desiguais, como representado na Fig. 2.4 e na Fig. 2.5.

A Fig. 2.6 é uma representação da estrutura química dos cristais de MSUM. Os ânions de urato são unidos por ligações de Hidrogênio no eixo curto, alinhando-se ao longo de suas bordas, formando “folhas” de anéis de purina. No eixo longo, dão-se as interações de empilhamento entre as folhas, resultando em uma geometria octaédrica [6, 31]. A coordenação dos íons sódio com as moléculas de urato ocorre através das moléculas de água, criando ondulações das “folhas” de anéis de purina.

³Composto químico $C_5H_3N_4O_3Na$, ou, simplificadaamente $H_2U_{(s)}$.

⁴Os cristais de MSUM podem apresentar formatos como de arco, ouriço, agulha e “bola de praia” (usualmente denominado como “beachball”, termo em inglês) [14, 15, 26].

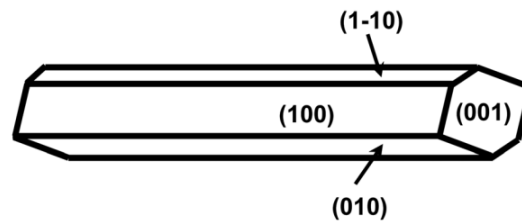


Figura 2.4: Representação de um cristal de MSUM típico em formato de agulha. Figura extraída da Ref. [34].

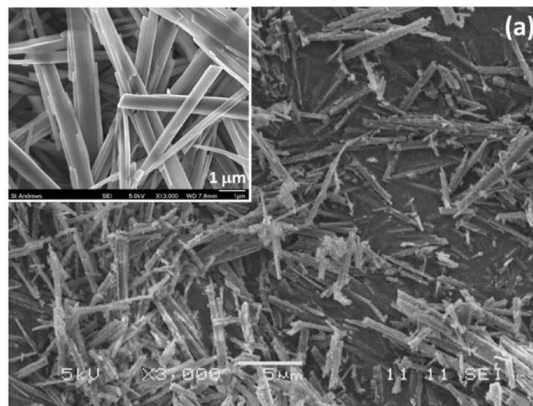


Figura 2.5: Imagens de cristais de MSUM via microscopia eletrônica de varredura. Figura extraída da Ref. [14].

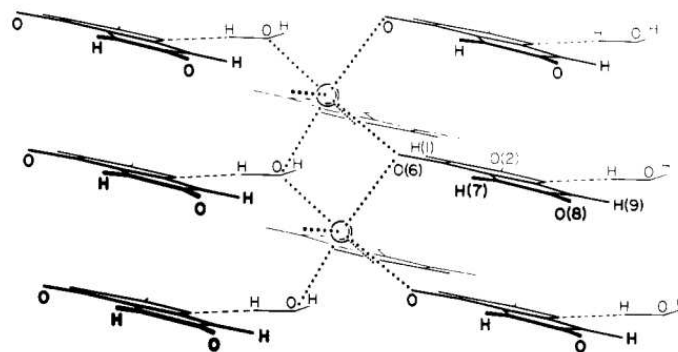


Figura 2.6: Estrutura cristalina do MSUM. Figura extraída da Ref. [31].

2.2.1 Tamanho típico de um cristal de MSUM

O cristal de MSUM é caracterizado por uma célula triclínica [6, 12, 23, 34]. Com eixos iguais a $a = 1,089$ nm, $b = 0,9534$ nm e $c = 0,3567$ nm, seu crescimento dá-se principalmente no eixo c , de forma a considerar o alongamento apenas nesta direção [23]. Ademais, com ângulos iguais a $\alpha = 95,06^\circ$, $\beta = 99,47^\circ$, $\gamma = 97,17^\circ$, o volume da célula unitária é dado por:

$$V_{\text{cel.unit.}} = a \times b \times c \times \sqrt{1 - \cos^2 \alpha - \cos^2 \beta - \cos^2 \gamma + 2 \cos \alpha \cos \beta \cos \gamma},$$

$$V_{\text{cel.unit.}} = 0,3601 \times 10^{-27} \text{ m}^3.$$

De acordo com a Ref. [31], a célula triclínica de um cristal MSUM é constituída por duas moléculas de monourato de sódio mono-hidratado [32, 35]. Como a massa molecular é dada por $M_{\text{MSUM}} = 190,09223 \text{ g/mol}$ e o número de Avogadro é $N_A = 6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$, a massa de uma única molécula de MSUM é dada por:

$$m_1 = \frac{M_{\text{MSUM}}}{N_A} = 3,156 \times 10^{-22} \text{ g}. \quad (2.6)$$

Logo, a massa da célula unitária é igual a $m_{\text{cel.unit.}} = 0,6313 \times 10^{-21} \text{ g}$.

Considerando as dimensões do cristal como sendo [31] $1 \mu\text{m} \times 1 \mu\text{m} \times 10 \mu\text{m}$ e, daí, o volume⁵ médio de um único cristal MSUM é igual a $\bar{V}_{\text{cristal}} = 10 \times 10^{-18} \text{ m}^3$. Desta forma, o número estimado de moléculas em um cristal típico é $\bar{n}_0 = 5,555 \times 10^{10}$. Sendo a massa de uma molécula de MSUM igual a $m_1 = 3,156 \times 10^{-22} \text{ g/molécula}$, conseqüentemente, a massa média do cristal de MSUM é igual a $\bar{m}_{\text{cristal}} = m_1 \bar{n}_0 = 1,752 \times 10^{-11} \text{ g}$. Portanto, um cristal de MSUM de tamanho $10 \times 10^{-18} \text{ m}^3$ tem cerca de $\bar{n}_0 = 5,555 \times 10^{10}$ moléculas de MSUM de massa média $\bar{m}_{\text{cristal}} = m_1 \bar{n}_0 = 17,53 \text{ pg}$.

2.3 Soluções viscoelásticas

O líquido sinovial é um ultrafiltrado⁶ do plasma responsável pelo fornecimento de nutrientes e pela lubrificação das articulações [38, 39]. Por ter um alto peso molecular, o ácido hialurônico é a molécula que mais contribui para a viscosidade do líquido sinovial [30, 39]. As moléculas de baixo peso molecular são, por exemplo, bilirrubina, ácido úrico e outras proteínas, sendo a albumina a predominante [40]. A presença destas moléculas e de outros componentes químicos no líquido sinovial possui uma considerável interferência na solubilidade de cristais de MSUM e em sua formação [20, 21].

Segundo análises presentes na literatura [4], fatores fisiológicos afetam a formação de cristais de MSUM no corpo humano. Alterações na composição e na estrutura da cartilagem e em outros tecidos [14], morfológica e bioquimicamente, estão associadas à deposição de diversos cristais nestes tecidos, como os cristais de MSUM. Embora a

⁵A escolha das dimensões de cristais de MSUM é baseada nas Refs. [36, 37], de forma a obter uma estimativa da ordem de grandeza do número de partículas.

⁶O líquido sinovial é o filtrado resultante do processo de filtração que ocorre nos capilares sanguíneos presentes na membrana sinovial.

taxa de crescimento de cristais de MSUM possa variar, não se observa a alteração em sua estrutura cristalina [18].

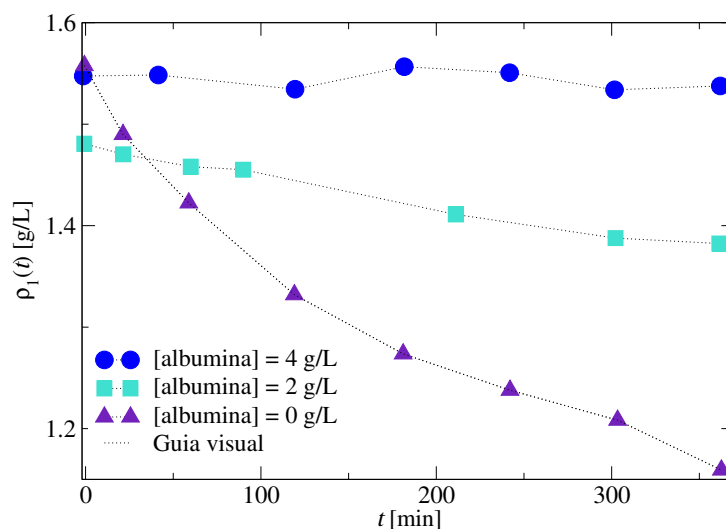


Figura 2.7: Concentração de monômeros $\rho_1(t)$ dependente do tempo para concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L. Dados extraídos da Fig. 1 da Ref. [18].

Como os dados experimentais presentes na literatura são escassos, a análise e o desenvolvimento de modelos a respeito do crescimento de cristais de MSUM são afetados. Na literatura, apenas as Refs. [18, 24] fornecem estudos experimentais quantitativos relacionados ao crescimento de cristais de MSUM. E, a primeira referência é a única que investiga influência de componentes constituintes do fluido sinovial no crescimento de cristais de MSUM. Partindo de uma solução de Na^+ e de ácido úrico a $T = 37^\circ\text{C}$ e $\text{pH}=7.4$, os cristais de MSUM são produzidos e utilizados como sementes para analisar o crescimento dos mesmos em diferentes condições. Por fim, este estudo da Ref. [18] baseia-se no efeito da albumina sérica como fator primordial na alteração da viscosidade do fluido sinovial, impactando a formação de cristais de MSUM [18]. A Fig. 2.7 apresenta uma representação gráfica da influência da albumina na concentração de moléculas de MSUM em solução, indicando um efeito inibitório na cinética de crescimento de cristais de MSUM.

O movimento de moléculas de MSUM no fluido sinovial pode ser descrito por meio da difusão molecular [41]. Esse movimento pode levar à associação das moléculas de MSUM culminando na formação de cristais de MSUM. A difusão das moléculas de MSUM depende tanto de suas propriedades quanto das características físico-químicas do líquido em questão, o que permite definir um coeficiente de difusão. Assim, a concentração dos solutos dispersos em um fluido pode ser relacionada à viscosidade do líquido, uma vez que oferece resistência à difusão de moléculas de MSUM [42].

2.4 Grandezas observáveis

A fim de delimitar as quantidades moleculares e também as grandezas físicas observáveis, assume-se que o sistema a ser considerado é constituído por uma quantidade fixa de moléculas de MSUM, M_{tot} , em solução em um volume, V . Daí,

$$M_{\text{tot}} = \sum_{n=1}^{M_{\text{tot}}} nN_n, \quad (2.7)$$

onde $N_n = N_n(t)$ é o número de cristais com n moléculas.

Em solução, as moléculas de MSUM podem estar livres⁷ ou associadas⁸. Com a conservação do número total de moléculas de MSUM, à medida que o tempo evolui as moléculas de MSUM associam-se. Com isto, é possível considerar $M_1(t)$ como sendo a quantidade de moléculas de MSUM em solução, i.e, monômeros, e $M_s(t)$ como a quantidade de moléculas nos cristais com $n \geq 2$,

$$M_{\text{tot}} = M_1(t) + M_s(t). \quad (2.8)$$

E, em um certo instante de tempo, o número de moléculas nos cristais de MSUM é dado por:

$$M_s(t) = \bar{n}(t)N_s, \quad (2.9)$$

onde $\bar{n}(t)$ é o tamanho médio dos cristais, N_s representa a quantidade de cristais.

Como o número total de moléculas no sistema, M_{tot} , é constante para qualquer intervalo de tempo, pode também ser representado em termos das condições iniciais

$$M_{\text{tot}} = M_{1,0} + M_{s,0}, \quad (2.10)$$

onde $M_1(0) = M_{1,0}$ refere-se à quantidade de moléculas de MSUM livres inicialmente e, $M_s(0) = M_{s,0} = \bar{n}_0N_s$ ao número inicial de moléculas em N_s cristais (sementes) de tamanho médio \bar{n}_0 .

Quando a concentração de monômeros for superior à solubilidade, o excesso de monômeros é transferido para os cristais até que o equilíbrio cinético seja estabelecido e [25]

$$\Delta M_1(t) \equiv M_1(t) - M_{1,e} \approx 0.$$

⁷As moléculas de MSUM livres em solução são denominadas monômeros.

⁸A associação de moléculas de MSUM são denominadas sementes cristalinas, ou, cristais de MSUM.

Ou seja, não há fluxo líquido entre a solução e as sementes cristalinas. A cinética de crescimento ocorre até o momento em que não se verifica a alteração no tamanho dos cristais de MSUM, isto é, o equilíbrio cinético é alcançado. Neste momento, a solução está saturada e a quantidade de monômeros restantes em solução é denominada, $M_{1,e}$.

No caso de o número de cristais de MSUM variar, N_n , a quantidade total monomérica também é alterada de modo que o número de partículas distribuídas nos cristais de MSUM de tamanho $n \geq 2$ é definido como sendo

$$M_s(t) = \sum_{n=2}^{M_{\text{tot}}} nN_n(t). \quad (2.11)$$

Logo, dada a evolução temporal do número de monômeros em solução, o tamanho médio dos cristais de MSUM pode ser reescrito a partir da Eq. 2.9 levando em conta a relação expressa pela Eq. 2.10, de forma que:

$$\bar{n}(t) = \frac{1}{N_s} [M_{\text{tot}} - M_1(t)]. \quad (2.12)$$

Ademais, como o sistema está definido em um volume V , as quantidades são também expressas em termos de concentrações. De modo geral, uma concentração C pode ser descrita como a razão entre a sua quantidade M e o volume V , ou seja, $C = M/V$.

Assim, define-se a concentração total fixa de moléculas de MSUM como sendo

$$C_{\text{tot}} = \frac{M_{\text{tot}}}{V} = \frac{1}{V} \sum_{n=1}^{M_{\text{tot}}} nN_n, \quad (2.13)$$

e a concentração de monômeros de MSUM em solução como sendo

$$C_1(t) = \frac{M_1(t)}{V}. \quad (2.14)$$

A Eq. 2.14 apresenta a grandeza física mais importante na determinação do crescimento de cristais de MSUM⁹. Experimentalmente, a investigação do processo de cristalização do cristal de MSUM é realizada por meio da análise da concentração de monômeros de MSUM em solução. Para isso, cristais de MSUM são previamente formados e pesados¹⁰. No segundo momento, prepara-se uma solução a partir da disso-

⁹Na prática, a unidade de medida da concentração da solução contendo os cristais de MSUM é g/L e não a quantidade numérica de monômeros de MSUM em solução.

¹⁰A formação de cristais de MSUM pode ocorrer de diversas maneiras, sendo a mais comum, a partir do ácido úrico [18]. Métodos instrumentais são empregados para a caracterização de cristais de MSUM [15], porém não fornecem detalhes sobre suas quantidades e seus tamanhos.

lução desses cristais, determinando a concentração de monômeros em solução [18]. A essa solução, adiciona-se uma quantidade conhecida de cristais de MSUM e, à medida que se verifica o crescimento dos cristais de MSUM, a concentração de monômeros em solução é medida de forma indireta [18].

Agora, partindo das Eqs. 2.9 e 2.11 tem-se que

$$\bar{n}(t) = \frac{M_s(t)}{N_s}, \quad (2.15)$$

é o tamanho médio de cristais em um determinado tempo. Daí, a concentração numérica de sementes cristalinas é dada por:

$$C_s = \frac{N_s}{V}.$$

Adicionalmente, neste estudo considera-se o número de cristais N_s e a concentração numérica C_s de cristais de MSUM são constantes, de forma que:

$$\sum_{n=2}^{M_{\text{tot}}} C_n(t) = \sum_{n=2} \frac{N_n(t)}{V} = \frac{N_s}{V} = C_s, \quad (2.16)$$

onde o número de cristais com n moléculas de monourato de sódio mono-hidratado, isto é, as concentrações numéricas de sementes cristalinas de tamanho n são dadas por:

$$C_n(t) = \frac{N_n(t)}{V}.$$

Inicialmente, considera-se que

$$\bar{n}_0 = \bar{n}(0) \text{ e } C_{1,0} = C_1(0),$$

e assim,

$$C_{\text{tot}} = C_1(t) + \bar{n}(t)C_s = C_{1,0} + \bar{n}_0C_s, \quad (2.17)$$

ou, correspondentemente,

$$\bar{n}(t)C_s = C_{1,0} + \bar{n}_0C_s - C_1(t) = C_{\text{tot}} - C_1(t). \quad (2.18)$$

Vale notar que a maioria das definições introduzidas acima, bem como aquelas utilizadas na descrição da cinética de crescimento de cristais de MSUM são baseadas nas ideias da Ref. [25]. Apesar de o artigo recorrer a uma abordagem mais simples quando comparada à escala microscópica, são introduzidas definições interessantes

na descrição do processo de crescimento de cristais de MSUM. Essas equações permitem a descrição do crescimento de cristais de MSUM com supersaturações variáveis, isto é, supersaturações dependentes do tempo, conforme apresentado nos capítulos 3 e 4.

Capítulo 3

Modelo cinético I: Equações diferenciais de ordem q

Neste capítulo apresenta-se uma revisão detalhada do modelo cinético efetivo utilizado na descrição do crescimento de cristais de MSUM. Além de uma solução geral para a equação diferencial de ordem q , também são apresentados resultados obtidos na literatura. Com a investigação de diferentes valores para o expoente q , é possível verificar discordâncias entre o modelo e os dados experimentais. Introduce-se uma discussão a respeito da necessidade de uma nova abordagem para a descrição do crescimento de cristais de MSUM.

3.1 Equações diferenciais efetivas de q -ésima ordem

Pela Ref. [25], a equação diferencial da taxa de crescimento de um cristal pode ser definida como:

$$\frac{d\bar{n}(t)}{dt} \equiv \kappa_e^{ef} [C_1(t) - C_{1,e}]^q, \quad (3.1)$$

onde $C_{1,e}$ é a solubilidade dos monômeros em solução, q é denominado expoente efetivo o qual depende das características do mecanismo de crescimento e κ_e^{ef} representa a constante de taxa de crescimento efetiva. Ademais, a cinética de crescimento pode ser descrita não apenas pelo tamanho médio $\bar{n}(t)$ como também pela concentração dos monômeros em solução $C_1(t)$. Diferenciando a Eq. 2.18, tem-se que

$$\frac{d\bar{n}(t)}{dt} = -\frac{1}{C_s} \frac{dC_1(t)}{dt}. \quad (3.2)$$

A igualdade entre as equações Eq. 3.2 e Eq. 3.1 leva a

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -C_s \kappa_e^{ef} [C_1(t) - C_{1,e}]^q. \quad (3.3)$$

De acordo com a Ref. [41], a taxa de variação da concentração de monômeros $C_1(t)$ pode ser dada pela seguinte expressão:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -\kappa_s [C_1(t) - C_{1,e}]^q, \quad (3.4)$$

onde κ_s é a constante de taxa de crescimento efetiva.

A Eq. 3.3 é equivalente à Eq. 3.4, modelagem aplicada e investigada neste presente trabalho. Referindo-se a um caso particular de uma equação diferencial não-linear, sua solução é obtida tal como para a equação de Bernoulli [43], como evidenciado a seguir.

Adotando $y(t) \equiv C_1(t) - C_{1,e}$ e $\kappa_s \equiv C_s \kappa_e^{ef}$, a Eq. 3.4, para $q > 1$, torna-se

$$\frac{dy(t)}{dt} = -\kappa_s [y(t)]^q. \quad (3.5)$$

Assumindo $u(t) = [y(t)]^{1-q}$, tem-se que

$$\frac{du(t)}{dt} = (1-q)[y(t)]^{-q} \frac{dy(t)}{dt} = -(1-q)\kappa_s \quad (3.6)$$

e, integrando, $u(t) = u(0) - (1-q)\kappa_s t$. Em termos de $y(t)$,

$$[y(t)]^{1-q} = [y(0)]^{1-q} - (1-q)\kappa_s t, \quad (3.7)$$

ou ainda

$$\frac{1}{q-1} \left[\frac{1}{(C_1(t) - C_{1,e})^{q-1}} - \frac{1}{(C_{1,0} - C_{1,e})^{q-1}} \right] = \kappa_s t, \quad (3.8)$$

onde $C_1(0) = C_{1,0}$ e κ_s tem como unidade (concentração) $^{1-q}$ /tempo.

Mediante à solução da equação de Bernoulli, a solução para a Eq. 3.7 é dada pela expressão:

$$y(t) = [y(0)]^{1-q} \left[1 - \frac{(1-q)\kappa_s t}{[y(0)]^{1-q}} \right]^{1/1-q}. \quad (3.9)$$

E, em termos da concentração de monômeros dependente do tempo $C_1(t)$,

$$[C_1(t) - C_{1,e}]^{1-q} = -(1-q)\kappa_s t + [C_{1,0} - C_{1,e}]^{1-q}, \quad (3.10)$$

a qual pode ser reescrita como:

$$C_1(t) = C_{1,e} + (C_{1,0} - C_{1,e}) \left[1 - \frac{(1-q)\kappa_s t}{(C_{1,0} - C_{1,e})^{1-q}} \right]^{1/(1-q)}. \quad (3.11)$$

Esta mesma expressão geral é apresentada na Ref. [25] e, ao considerar $q = 2$, é obtida uma equação equivalente à apresentada na Ref. [18]. Como será mostrada mais adiante, a Eq. 3.11 com $q = 2$ não permite uma descrição concomitante dos dados apresentados na Ref. [18] e na Ref. [24]. Deste modo, é importante avaliar a conformidade desta solução para diferentes valores do expoente q .

Vale ainda notar que, no Apêndice A.1 mostra-se que, em intervalos curtos de tempos tal que $t \ll \tau_q$, a Eq. 3.4 pode ser reformulada como uma equação diferencial linear efetiva dada por:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -\kappa(t)[C_1(t) - C_{1,e}], \quad (3.12)$$

onde

$$\kappa(t) = \frac{\kappa_s}{[(C_{1,0} - C_{1,e})^{1-q} + (q-1)\kappa_s t]}, \quad (3.13)$$

é a “constante” de taxa efetiva dependente do tempo¹.

3.2 Análise de dados experimentais

Nesta seção são considerados diferentes valores do expoente q , buscando aquele com maior representatividade na taxa de crescimento de cristais de MSUM. Com o interesse em constatar o emprego do modelo cinético descrito acima, recorreu-se aos dados experimentais da Ref. [18], sendo necessária a substituição de unidades nesta análise. Dito isto, como a unidade de concentração de cristais de MSUM na Ref. [18] é g/L e, pelo modelo proposto é dada por $C =$ unidades de monômeros de MSUM/L, de modo geral, a seguinte relação é obtida:

$$C(t) = \frac{N_A}{M_{\text{MSUM}}} \times \rho(t), \quad (3.14)$$

onde M_{MSUM} é a massa molar da molécula de monourato de sódio mono-hidratada e N_A a constante de Avogadro (valores apresentados na seção 2.2.1). Ou seja, pela Eq. 2.6, a Eq. 3.14 é dada por:

$$\rho(t) = m_1 \times C(t). \quad (3.15)$$

¹É importante ressaltar que em abordagens cinéticas alternativas consideram-se “constantes” de taxa “efetivas” dependentes do tempo [44].

A fim de analisar os dados experimentais [18, 24], a estimativa da massa dos monômeros de MSUM é necessária. Os experimentos informam a concentração mássica dos monômeros em solução $\rho_1(t)$, isto é, unidade expressa em [g/L] e as concentrações C_1 , $C_{1,e}$ e $C_{\text{tot}} = C_{1,0} + \bar{n}_0 C_s$ são dadas em termos de [unidades de monômeros de MSUM/L], enquanto que a concentração C_s em termos de [número de sementes/L]. Desta maneira, as seguintes relações são consideradas²:

- $\rho_{1,0} = m_1 C_{1,0}$;
- $\rho_{1,e} = m_1 C_{1,e}$;
- $\rho_0 = m_1 \bar{n}_0 C_s = m_1 C_0$;
- $\rho_{\text{tot}} = \rho_{1,0} + \rho_0 = m_1 C_{\text{tot}}$,

onde C_0 é definido como a quantidade de moléculas de MSUM nos cristais de MSUM por volume, ou seja, não é uma concentração.

3.2.1 Análise para $q = 1$

Inicialmente, supõe-se o modelo mais simples possível para o crescimento de cristais de MSUM descrito pela Eq. 3.4. Isto é, uma equação linear de primeira ordem com o parâmetro q igual a um. Assim, para o caso limite $q \rightarrow 1$, a Eq. 3.11 resulta em:

$$\frac{\rho_1(t)}{\rho_{1,0}} = 1 - (1 - \sigma_e)(1 - e^{-t/\tau_1}), \quad (3.16)$$

onde $\sigma_e = \rho_{1,e}/\rho_{1,0}$ e $\tau_1 = 1/\kappa_s$. Note que a Eq. 3.16 acima equivale à Eq. 15 da Ref. [25].

Recorrendo à Eq. 3.16, com os parâmetros τ_1 e σ_e livres, a evolução temporal da concentração de monômeros em diferentes concentrações de albumina é apresentada na Fig. 3.1.

A análise dos resultados apresentados para os parâmetros determinados através dos ajustes utilizando a Eq. 3.16 considerando os parâmetros σ_e e τ_1 livres, revela que há incongruência com os dados extraídos da Ref. [18]. Apesar das curvas na Fig. 3.1 apresentarem bons ajustes aos dados experimentais, os valores obtidos para a solubilidade, isto é, $\rho_{1,e} = \sigma_e \times \rho_{1,0}$, não condizem com os valores fornecidos na Ref. [18]. Na Ref. [18], as solubilidades³ de MSUM para as concentrações de albumina iguais a

²Os valores de m_1 e \bar{n}_0 estão informados na Secção 2.2.1.

³Os valores das solubilidades utilizados da Ref. [18] são determinados por extrapolação da equação de van't Hoff e estão de acordo com a Ref. [45]. Como os valores utilizados para as solubilidades de

0 g/L, 2 g/L e 4 g/L são 1,379 g/L, 1,395 g/L e 1,395 g/L, respectivamente. Diferentemente, esta análise fornece valores de σ_e de modo que as solubilidades $\rho_{1,e}$ sejam iguais a 3,395 g/L, 4,167 g/L e 4,148 g/L para concentrações crescentes de albumina. Desta maneira, é possível verificar a inadequação em considerar $q = 1$.

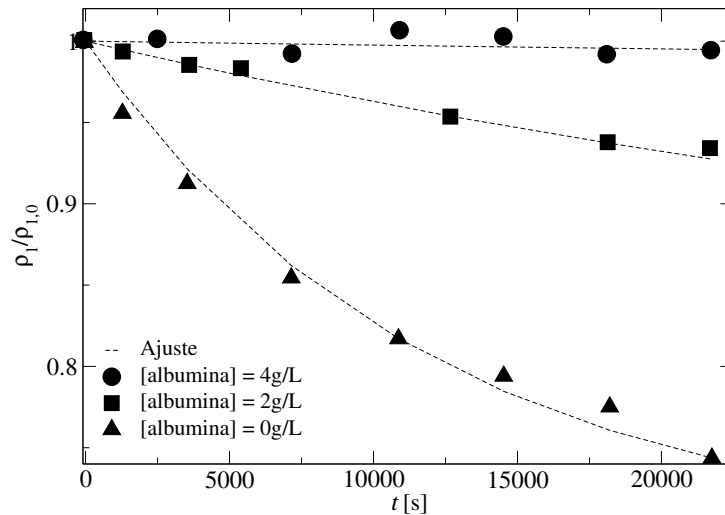


Figura 3.1: Razão entre a concentração de monômeros dependente do tempo, $\rho_1(t)$, e a concentração inicial de monômeros, $\rho_{1,0}$. Dados extraídos da Ref. [18] (símbolos cheios) e seus respectivos ajustes (linhas tracejadas) utilizando a Eq. 3.16 ($q = 1$), os quais fornecem os seguintes valores aos parâmetros σ_e e τ_1 para as concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L: $\sigma_e = 0,727$ e $\tau_1 = 9.569,1$ s, $\sigma_e = 0,847$ e $\tau_1 = 36.832,1$ s, $\sigma_e = 0,850$ e $\tau_1 = 869.406$ s, respectivamente.

Ainda mais, a fim de constatar que $q \neq 1$, realiza-se a linearização da Eq. 3.16 dada por:

$$f(\rho_1(t)) = -\frac{1}{\tau_1}t, \quad (3.17)$$

e

$$f(\rho_1(t)) = \ln \left[1 + \frac{1}{1 - \sigma_e} \left(\frac{\rho_1(t)}{\rho_{1,0}} - 1 \right) \right], \quad (3.18)$$

onde $-1/\tau_1$ é o coeficiente angular das curvas de linearização.

A Fig. 3.2 mostra as curvas de linearização para $q = 1$. Percebe-se que estas não representam de forma satisfatória os dados experimentais, principalmente para [albumina] = 0 g/L. Vale notar que, os valores obtidos para τ_1 pelos dois métodos são distintos. Para concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L, o primeiro método, baseado no ajuste da Eq. 3.16 forneceu, nesta ordem, os seguintes valores para τ_1 : 9.569,4 s, 36.832,1 s, 869.406 s. E, o segundo método, baseado na linearização

MSUM são obtidos em concentrações de albumina inferior ou igual a 1 g/L, assume-se neste trabalho que, para as concentrações de albumina acima de 1 g/L, a solubilidade é dada pelo mesmo valor determinado para concentração de albumina igual a 1 g/L e igual a 1,395 g/L.

das equações, Eq. 3.17 e Eq. 3.18, forneceu, em ordem crescente das concentrações de albumina, os seguintes valores para τ_1 : 44.763 s, 205.677 s, 4.128.819 s. Como é verificada na Fig. 3.2, a linearização é inadequada para expressar os dados experimentais, indicando ser incorreto considerar $q = 1$ para descrição do crescimento de cristais de MSUM.

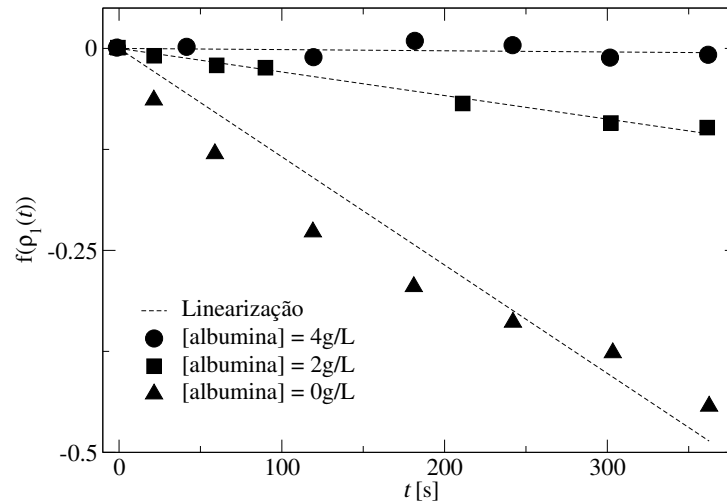


Figura 3.2: Linearização (linhas tracejadas) da Eq. 3.16 dadas pelas Eq. 3.17 e Eq. 3.18, $q = 1$, para diferentes concentrações de albumina utilizando dados extraídos da Ref. [18] (símbolos cheios). Os valores obtidos para σ_e e $\rho_{1,0}$ com [albumina] iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L são [18]: $\sigma_e = 0,727$ e $\rho_{1,0} = 4,67$ g/L, $\sigma_e = 0,847$ e $\rho_{1,0} = 4,92$ g/L, $\sigma_e = 0,850$ e $\rho_{1,0} = 4,88$ g/L, respectivamente. E, nesta mesma ordem crescente de concentração de albumina, os valores de τ_1 obtidos são iguais a 44.763 s, 205.677 s e 4.128.819 s.

3.2.2 Análise para $q = 2$

Diante deste impasse, constando que $q \neq 1$, esta mesma análise é realizada para $q = 2$. Isso pois, a Ref. [18] apresenta equações equivalentes às equações da Ref. [25] com $q = 2$. Tomando $q = 2$ na Eq. 3.11, a equação pode ser escrita como:

$$\frac{\rho_1(t)}{\rho_{1,0}} = \sigma_e + \frac{\tau_2(1 - \sigma_e)(1 + \sigma_0 - \sigma_e)}{\tau_2(1 + \sigma_0 - \sigma_e) + (1 - \sigma_e)t'} \quad (3.19)$$

onde $\sigma_e = \rho_{1,e}/\rho_{1,0}$ e $\sigma_0 = \rho_0/\rho_{1,0}$ em que ρ_0 representa a concentração mássica inicial de sementes cristalinas⁴ e τ_2 é a constante temporal de crescimento quando $q = 2$ e igual a $\tau_2 = \frac{1}{(C_{1,0} + C_0 - C_{1,e})\kappa_e^{ef} C_s}$ [25].

Com os parâmetros τ_2 e σ_0 livres e com o parâmetro σ_e estabelecido pela Ref. [18], os ajustes apresentados na Fig. 3.3 são obtidos. Define-se a solubilidade $\rho_{1,e}$ e a con-

⁴Para os casos em que apenas os parâmetros σ_e e τ_2 variam livremente, o valor estimado e considerado é igual a $\rho_0 = 0,8$ g/L, conforme os dados da Ref. [18].

concentração inicial $\rho_{1,0}$, de modo que⁵ $\sigma_e = 0,280$, $\sigma_e = 0,299$ e $\sigma_e = 0,286$ para as concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L, respectivamente.

Em primeira análise, os ajustes não representam de maneira satisfatória os dados experimentais. Isso pois a partir da análise são obtidas concentrações mássicas iniciais de sementes cristalinas, ρ_0 , iguais a 3,582 g/L, 11,198 g/L e 15,338 g/L, para as concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L, respectivamente. Como essas concentrações ρ_0 são significativamente diferentes da concentração nominal igual a $\rho_0 = 0,8$ g/L expressa na Ref. [18], então o valor do parâmetro como sendo $q = 2$ parece ser inadequado para descrição do crescimento de cristais de MSUM. Ainda mais, realiza-se a linearização da Eq. 3.19, a qual é apresentada na Fig. 3.4.

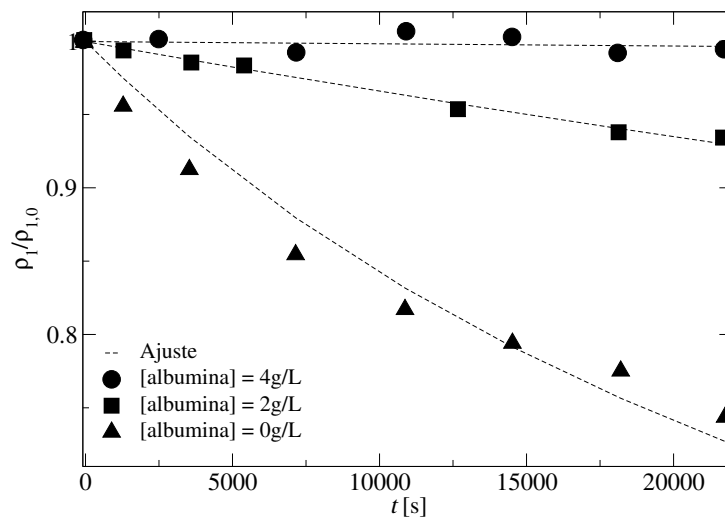


Figura 3.3: Razão entre a concentração de monômeros dependente do tempo, $\rho_1(t)$, e a concentração inicial de monômeros, $\rho_{1,0}$. Dados extraídos da Ref. [18] (símbolos cheios) e seus respectivos ajustes (linhas tracejadas) utilizando a Eq. 3.19 para $q = 2$, com os parâmetros τ_2 e σ_0 livres e impondo o parâmetro σ_e estabelecido pela Ref. [18] e iguais a 0,280, 0,299 e 0,286, para concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L, respectivamente. Nesta mesma ordem, os valores obtidos para τ_2 e σ_0 são: $\tau_2 = 17.261,5$ s e $\sigma_0 = 0,767$, $\tau_2 = 45.928,5$ s e $\sigma_0 = 2,276$, $\tau_2 = 76.642,0$ s e $\sigma_0 = 3,143$. Assim, a concentração de massa inicial de sementes cristalinas, ρ_0 , para as concentrações de albumina em ordem crescente são: $\rho_0 = 3,582$ g/L, $\rho_0 = 11,198$ g/L, $\rho_0 = 15,338$ g/L.

A linearização da Eq. 3.19 é dada por:

$$f(\rho_1(t)) = \tilde{\kappa}_s t, \quad (3.20)$$

⁵A solubilidade e a concentração inicial para as concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L são: $\rho_{1,e} = 1,379$ g/L e $\rho_{1,0} = 4,67$ g/L, $\rho_{1,e} = 1,395$ g/L e $\rho_{1,0} = 4,92$ g/L, $\rho_{1,e} = 1,395$ g/L e $\rho_{1,0} = 4,88$ g/L.

e

$$f(\rho_1(t)) = \frac{1}{\rho_1(t) - \rho_{1,e}} - \frac{1}{\rho_{1,0} - \rho_{1,e}}, \quad (3.21)$$

onde $\tilde{\kappa}_s$ é o coeficiente angular das curvas de linearização.

A Fig. 3.4 mostra as curvas de linearização para diferentes concentrações de albumina. Para tal, é também considerada a solubidade $\rho_{1,e}$ e a concentração inicial $\rho_{1,0}$ para as concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L como sendo, respectivamente: $\rho_{1,e} = 1,379$ g/L e $\rho_{1,0} = 4,67$ g/L, $\rho_{1,e} = 1,395$ g/L e $\rho_{1,0} = 4,92$ g/L, $\rho_{1,e} = 1,395$ g/L e $\rho_{1,0} = 4,88$ g/L.

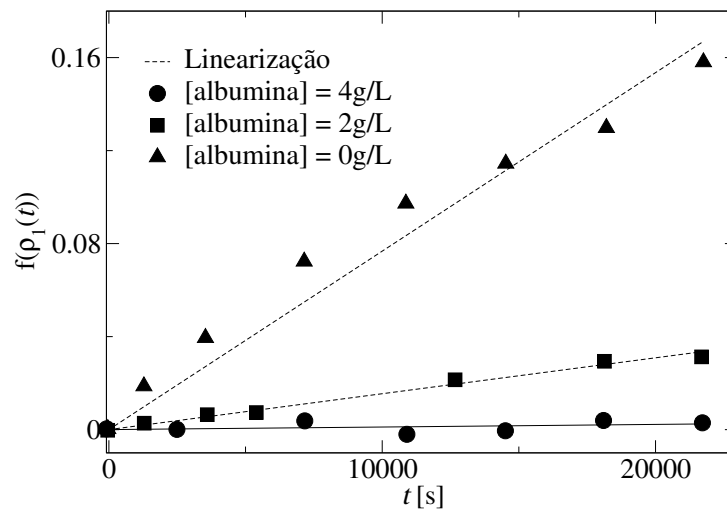


Figura 3.4: Linearização (linhas tracejadas) da Eq. 3.19, $q = 2$, dadas pelas Eqs. 3.20 e 3.21 para diferentes concentrações de albumina utilizando dados da Ref. [18] (símbolos cheios). Os valores escolhidos de σ_e e σ_0 para [albumina] iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L são: $\sigma_e = 0,280$ e $\sigma_0 = 0,767$, $\sigma_e = 0,299$ e $\sigma_0 = 2,276$, $\sigma_e = 0,286$ e $\sigma_0 = 3,143$, respectivamente. E, nesta mesma ordem crescente de concentração de albumina, os valores de τ_2 obtidos são iguais a 17.261,5 s, 45.928,5 s e 766.642 s.

Por meio da Fig. 3.4 é possível notar que as curvas linearizadas não correspondem significativamente aos dados experimentais, em especial para [albumina]=0 g/L. Isso também é refletido na discordância entre os valores do coeficiente angular, $\tilde{\kappa}_s$, obtidos através da linearização das equações Eq. 3.20 e Eq. 3.21 e os valores apresentados na Ref. [18]. Para concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L, a linearização forneceu os seguintes valores para $\tilde{\kappa}_s$: $9,264 \times 10^{-5}$ L/g.s, $4,606 \times 10^{-4}$ L/g.s e $6,699 \times 10^{-3}$ L/g.s. E, o valor médio dentre o intervalo de valores apresentados⁶ na Ref. [18] é de $\tilde{\kappa}_s = 0,76 \times 10^{-5}$ L/g.s.

Agora, ainda considerando $q = 2$, uma segunda análise é realizada, porém sem a

⁶Na Ref. [18] os valores exibidos para $\tilde{\kappa}_s$ são apenas para [albumina] = 0 g/L, com unidade igual a L/g.min .

imposição de um valor específico para solubilidade $\rho_{1,e}$. A análise indica que, apesar da Ref. [18] sugerir uma equação semelhante à Eq. A7 da Ref. [25], isto é, a Eq. 3.20 e Eq. 3.21, o valor de $q = 2$ também é inadequado. A Fig. 3.5 mostra a representação gráfica dos ajustes com os parâmetros σ_e , τ_2 e σ_0 livres na Eq. 3.19. Considerou-se as concentrações iniciais de monômeros $\rho_{1,0}$ para as concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L, como sendo, respectivamente: $\rho_{1,0} = 4,67$ g/L, $\rho_{1,0} = 4,92$ g/L e $\rho_{1,0} = 4,88$ g/L.

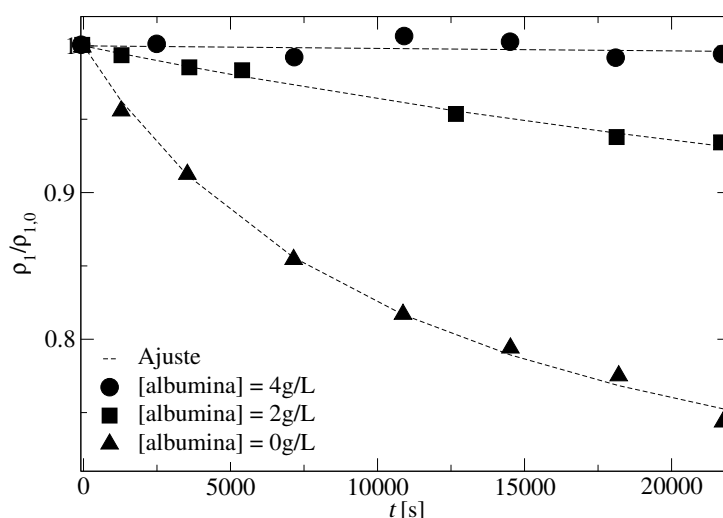


Figura 3.5: Razão entre a concentração de monômeros dependente do tempo, $\rho_1(t)$, e a concentração inicial de monômeros, $\rho_{1,0}$ para $q = 2$. Dados extraídos da Ref. [18] (símbolos cheios) e seus respectivos ajustes (linhas tracejadas) utilizando a Eq. 3.19 com σ_e , τ_2 e σ_0 livres e $\rho_{1,0}$ iguais a 4,67 g/L, 4,92 g/L e 4,88 g/L para as concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L, respectivamente. Nesta mesma ordem, os valores obtidos para σ_e , τ_2 e σ_0 são: $\sigma_e = 0,619$, $\tau_2 = 5.302,3$ s, $\sigma_0 = 0,461$; $\sigma_e = 0,721$, $\tau_2 = 30.173,1$ s, $\sigma_0 = 0,339$; $\sigma_e = 0,306$, $\tau_2 = 2.167.770,0$ s, $\sigma_0 = 0,583$.

Embora as curvas ajustadas na Fig. 3.5 expressem adequadamente os dados experimentais, a obtenção dos parâmetros é imprecisa. Os valores obtidos pelo ajustes implementados não são únicos, ou seja, variam conforme a modificação da condição inicial empregada no ajuste. Percebe-se também que os valores obtidos para τ_2 são equivocados uma vez que envolvem tempos elevados comparados à escala estimada na Ref. [18], cerca de 21600 s (i.e., 360 min). Pela Fig. 3.5, a análise fornece constantes temporais de crescimento τ_2 , aproximadamente, iguais a 1 h e 30 min, 8h e 20min e 25 dias para as concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L, respectivamente.

Somado a isto, os valores obtidos tanto para solubilidade $\rho_{1,e}$ quanto para a concentração de sementes cristalinas ρ_0 não reproduzem os seus respectivos valores esperados. Na Ref. [18] a concentração mássica é igual a $\rho_0 = 0,8$ g/L e, por extrapolação,

$\rho_{1,e}$ para as concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L são 1,379 g/L, 1,395 g/L e 1,395 g/L, respectivamente. Diferentemente, esta análise forneceu os seguintes valores para $\rho_{1,e}$ e ρ_0 : $\rho_{1,e} = 2,891$ g/L e $\rho_0 = 2,153$ g/L, $\rho_{1,e} = 3,540$ g/L e $\rho_0 = 1,668$ g/L, $\rho_{1,e} = 1,493$ g/L e $\rho_0 = 2,845$ g/L, para a concentração de albumina em ordem crescente. Nota-se um desvio significativo entre os valores obtidos da análise e esperados da Ref. [18]. À vista disto, a análise indica que o parâmetro q deve ser $q \neq 1$ e $q \neq 2$, sendo apresentadas a seguir análises que foram utilizadas para tentar encontrar o valor mais adequado para o mesmo.

3.2.3 Análise para outros valores do parâmetro q

A fim de obter o valor do parâmetro q que melhor descreve os dados experimentais, a Eq. 3.11 pode ser dada em termos das concentrações mássicas como

$$\rho_1(t) = \rho_{1,e} + (\rho_{1,0} - \rho_{1,e}) \left[1 - \frac{(1-q)\tilde{\kappa}_s t}{(\rho_{1,0} - \rho_{1,e})^{(1-q)}} \right]^{1/(1-q)}. \quad (3.22)$$

A linearização da Eq. 3.22 é dada por:

$$f(\rho_1(t)) = \tilde{\kappa}_s t, \quad (3.23)$$

e

$$f(\rho_1(t)) = \frac{1}{q-1} \left[\left(\frac{1}{\rho_1(t) - \rho_{1,e}} \right)^{q-1} - \left(\frac{1}{\rho_{1,0} - \rho_{1,e}} \right)^{q-1} \right], \quad (3.24)$$

onde $\tilde{\kappa}_s$ é o coeficiente angular das curvas de linearização.

Para os valores de concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L, de acordo com a Ref. [18], os valores para as concentrações $\rho_{1,e}$ e $\rho_{1,0}$ são dados por: $\rho_{1,e} = 1,379$ g/L e $\rho_{1,0} = 4,67$ g/L, $\rho_{1,e} = 1,395$ g/L e $4,92$ g/L, $\rho_{1,e} = 1,395$ g/L e $\rho_{1,0} = 4,88$ g/L, respectivamente.

As Figs. 3.6, 3.7 e 3.8 mostram linearizações dada pelas Eqs. 3.23 e 3.24, com valores do parâmetro q iguais a 3, 4 e 5, respectivamente. Analisando o ajuste introduzido, representado nas curvas das mesmas figuras, aquele de maior concordância entre os dados implementados, empregando os valores de $\rho_{1,e}$ e $\rho_{1,0}$ previamente apresentados, e a linearização é apresentado na Fig. 3.8. Isto é, qualitativamente, a equação que parece descrever de forma mais adequada o crescimento dos cristais de MSUM da Ref. [18] é aquela em que o parâmetro $q = 5$, dada por:

$$\rho_1(t) = \rho_{1,e} + \frac{\rho_{1,0} - \rho_{1,e}}{[1 + 4\tilde{\kappa}_s t (\rho_{1,0} - \rho_{1,e})^4]^{1/4}}, \quad (3.25)$$

ou, em termos das concentrações numéricas

$$C_1(t) = C_{1,e} + \frac{C_{1,0} - C_{1,e}}{[1 + 4\kappa_s t (C_{1,0} - C_{1,e})^4]^{1/4}}. \quad (3.26)$$

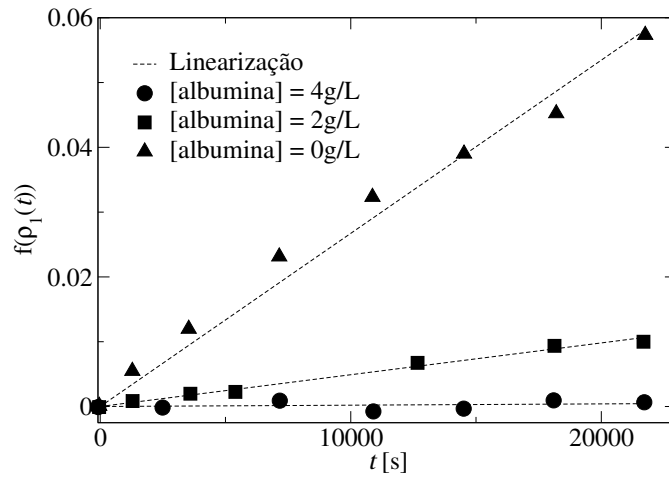


Figura 3.6: Linearização da Eq. 3.22 dadas pelas Eqs. 3.23 e 3.24 com $q = 3$. Dados extraídos da Ref. [18].

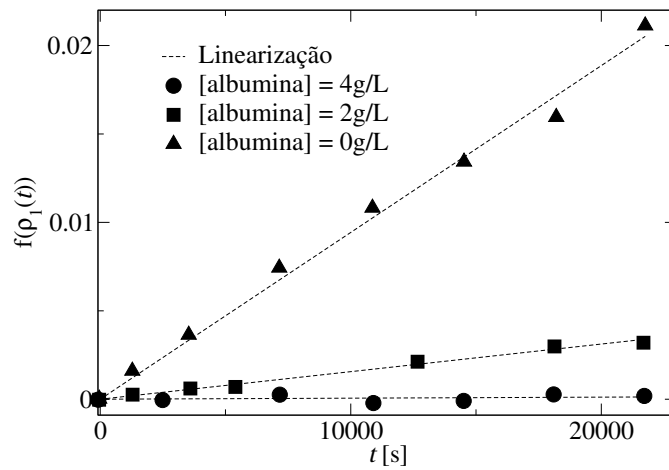


Figura 3.7: Linearização da Eq. 3.22 dadas pelas Eqs. 3.23 e 3.24 com $q = 4$. Dados extraídos da Ref. [18].

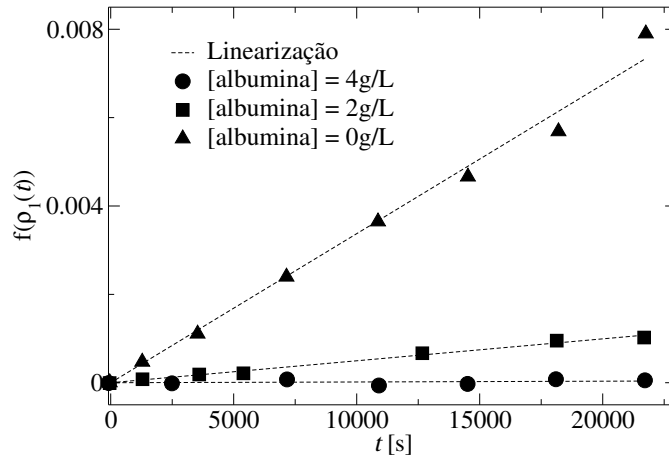


Figura 3.8: Linearização da Eq. 3.22 dadas pelas Eqs. 3.23 e 3.24 com $q = 5$. Dados extraídos da Ref. [18].

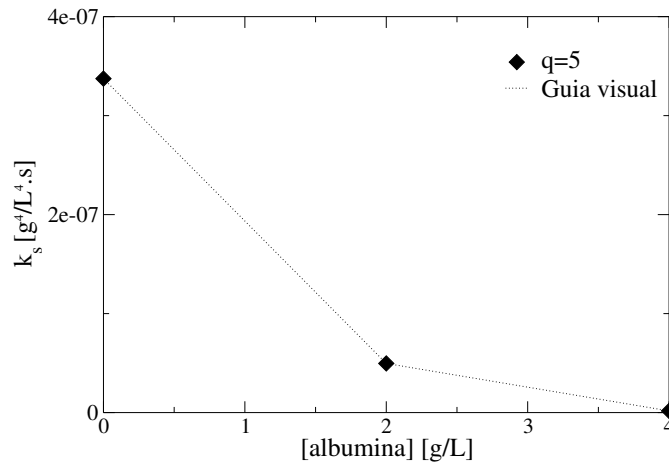


Figura 3.9: Valores de taxa de crescimento efetiva $\tilde{\kappa}_s$ para as diferentes concentrações de albumina. Valores de $\tilde{\kappa}_s$ obtidos de acordo com a Eq. 3.25 a partir dos dados extraídos da Ref. [18]. Os valores para as concentrações $\rho_{1,e}$ e $\rho_{1,0}$ são dados por: $\rho_{1,e} = 1,379$ g/L e $\rho_{1,0} = 4,67$ g/L, $\rho_{1,e} = 1,395$ g/L e $4,92$ g/L, $\rho_{1,e} = 1,395$ g/L e $\rho_{1,0} = 4,88$ g/L, em ordem crescente de [albumina]. Linha tracejada é apenas um guia visual.

Para $q = 5$, a relação entre κ_s e $\tilde{\kappa}_s$ obtida pelas Eqs. 3.15, 3.25 e 3.26 é dada por:

$$\kappa_s = \left[\frac{1}{m_1} \right]^4 \tilde{\kappa}_s. \quad (3.27)$$

Também é possível avaliar, mesmo que indiretamente, o efeito da viscosidade na taxa de crescimento efetiva $\tilde{\kappa}_s$ dos cristais de MSUM. Considerando o melhor ajuste para os dados experimentais com $q = 5$, a Fig. 3.9 indica que ao aumentar a concentração de albumina, o valor da taxa de crescimento efetiva $\tilde{\kappa}_s$ diminui. Somado a isto, como o aumento da concentração de albumina no líquido sinovial provoca um au-

mento na viscosidade deste fluido⁷ [18], conclui-se indiretamente que, a diminuição de $\tilde{\kappa}_s$ é acompanhada de um aumento na viscosidade da solução.

Por último, apesar dos ajustes parecem expressar os dados experimentais, em especial para $q = 5$, é necessário analisar mais detalhadamente os resultados a fim de obter uma maior adequação de modelos baseados em equações diferenciais de ordem q .

3.3 Outros resultados experimentais

A seguir, alguns resultados foram incluídos para enfatizar a necessidade de modelar mais satisfatoriamente a cinética de crescimento dos cristais de MSUM e, por consequência, descrever os dados apresentados nas Figs. 2.7, 3.10 e 3.11. Como já apresentado no capítulo 2, a Fig. 2.7 mostra o crescimento de cristais de MSUM sob efeito da albumina. No entanto, na tentativa de descrever as curvas mostradas nas Fig. 3.10 e Fig. 3.11, recorrer à Eq. 3.11 parece ser, como argumentado a seguir, inconsistente. Diante deste impasse, houve a necessidade da investigação de outros modelos descritivos para a cinética de formação dos cristais de MSUM.

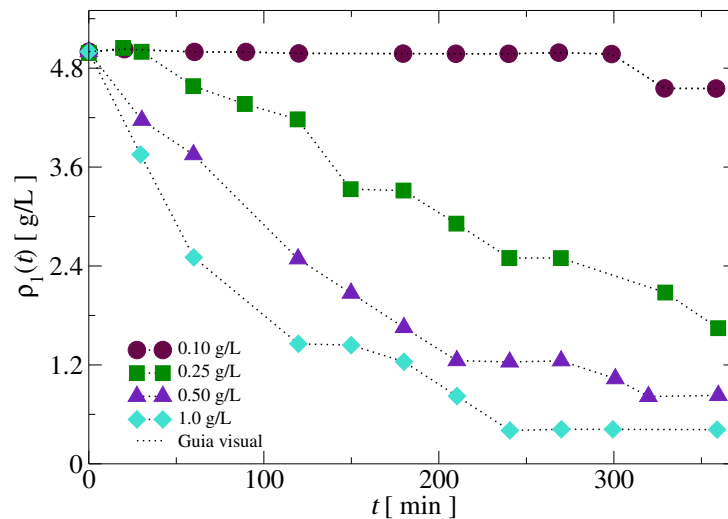


Figura 3.10: Concentração de monômeros dependente do tempo $\rho_1(t)$ para solubilidade $\rho_{1,e} = 1.370$ g/L e concentrações mássicas de sementes iguais a $\rho_0 = 0,10$ g/L, $\rho_0 = 0,25$ g/L, $\rho_0 = 0,50$ g/L e $\rho_0 = 1,0$ g/L. Linhas tracejadas são apenas guias visuais. Dados extraídos da Fig. 2 da Ref. [24].

Ao utilizar a Eq. 3.22 como modelo descritivo para o crescimento de cristais de

⁷A viscosidade do líquido sinovial varia com a concentração e o grau de polimerização do ácido hialurônico [17, 38]. Porém, outros componentes do líquido sinovial também podem estar associados à sua viscosidade, como discutido na Ref. [18].

MSUM independente das condições iniciais, isto é, dos valores estimados para $\rho_{1,0}$, ρ_0 e $\rho_{1,e}$, a concavidade das curvas não é alterada. A fim de avaliar o efeito da concentração de sementes no crescimento dos cristais de MSUM, assume-se diferentes sistemas com suas respectivas solubilidades e concentrações iniciais idênticas, variando apenas a concentração de sementes em solução. Pela Eq. 3.22, a concavidade das funções $\rho_1(t) \times t$ é sempre a mesma. No entanto, tendo como exemplo a Fig. 3.10, verifica-se a alteração da concavidade entre as curvas de concentração de sementes $\rho_0 = 0,25 \text{ g/L}$ e $\rho_0 = 0,50 \text{ g/L}$, com os valores fixos e iguais a $\rho_{1,0} = 5 \text{ g/L}$ e $\rho_{1,e} = 1,379 \text{ g/L}$. Ao aumentar a concentração mássica de sementes de $\rho_0 = 0,25 \text{ g/L}$ para $\rho_0 = 1,0 \text{ g/L}$, observa-se uma diminuição de aproximadamente 60% na concentração de monômeros em solução. Agora, considerando uma concentração de sementes em solução de $\rho(t) = 2,4 \text{ g/L}$, ao elevar a concentração de sementes de $\rho_0 = 0,25 \text{ g/L}$ para $\rho_0 = 1 \text{ g/L}$, o tempo de crescimento do cristal cai cerca de 20%. Verifica-se também que, para a concentração de sementes igual a $\rho_0 = 0,1 \text{ g/L}$, o crescimento de cristais de MSUM é dificultado em concentrações de monômeros inferiores a $\rho_1 = 4,2 \text{ g/L}$.

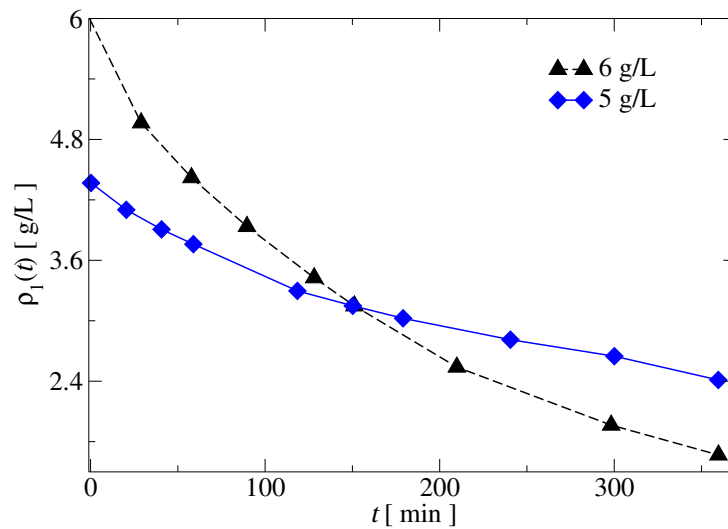


Figura 3.11: Concentração de monômeros dependente do tempo $\rho_1(t)$ para a concentração mássica de sementes $\rho_0 = 0,8 \text{ g/L}$, solubilidade $\rho_{1,e} = 1,379 \text{ g/L}$ e concentrações iniciais de monômeros $\rho_{1,0} = 5 \text{ g/L}$ e $\rho_{1,0} = 6 \text{ g/L}$. Linhas tracejadas são apenas guias visuais. Dados extraídos da Fig. 3 da Ref. [24].

Mais ainda, o modelo caracterizado pela Eq. 3.22 também não elucidada os dados apresentados na Fig. 3.11. São considerados dois sistemas distintos constituídos pelas mesmas concentrações de sementes, ρ_0 , e de solubilidade, $\rho_{1,e}$. Observa-se que o tempo de crescimento de cristais de MSUM depende fortemente da concentração inicial de monômeros. Em tempos inferiores a 150 min, ao aumentar a concentração inicial de monômeros, a taxa de variação de concentração de monômeros é aumentada. Essa observação era esperada de acordo com a Eq. 3.22 e está alinhada com

as expectativas. Isso porque, a uma certa concentração mássica de sementes ρ_0 , o aumento da concentração inicial de monômeros, $\rho_{1,0}$, aumenta a probabilidade de colisões entre as sementes e os monômeros em solução. No entanto, a Eq. 3.22 não explica o fato das curvas experimentais representadas na Fig. 3.11 apresentarem um ponto de cruzamento. Em tempos superiores a 150 min, uma maior concentração inicial de monômeros resulta na diminuição da taxa de concentração de monômeros em solução. E essa observação da cinética do crescimento de cristais de MSUM contradiz a previsão da Eq. 3.22 e, conseqüentemente, da Eq. 3.3.

Capítulo 4

Modelo cinético II: Equação mestra

Não obtendo êxito na correspondência com os dados experimentais de forma expressiva com a solução analítica descrita pela Eq. 3.11, um formalismo baseado na equação mestra¹ é considerado. Tratando-se de uma equação genérica com aplicabilidade em muitos problemas biológicos, físicos e químicos, tem como mecanismo de evolução a associação e a dissociação de partículas [46, 47]. Essa abordagem permite incorporar a supersaturação dependente do tempo e a concentração de sementes cristalinas. Além disso, permite levar em consideração cenários nos quais a cinética de cristalização é afetada pela viscosidade η_s da solução [42] e, à princípio, pela distribuição inicial do tamanho dos cristais de MSUM.

Baseado na equação mestra, o modelo é descrito pela difusão molecular para um sistema composto por monômeros isolados em solução, $C_1(t)$. Por possibilitar uma maior transparência dos parâmetros e permitir alterações nas distribuições dos tamanhos de cristais de MSUM, este tratamento é mais vantajoso em relação ao anterior. Contudo, dependendo do grau de aproximação da equação, a obtenção de uma solução analítica torna-se um procedimento trabalhoso.

Assim, certas considerações foram aplicadas. O estado do sistema é especificado por uma distribuição discreta $C_n(t)$ de cristais de MSUM de tamanho n em um instante de tempo t . À medida que os monômeros de MSUM se difundem em solução, ocorrem colisões e, se efetivas, promovem o crescimento de cristais de MSUM. Esses cristais, por sua vez, não podem agregar-se para formar estruturas maiores ou fragmentar-se² em estruturas de tamanhos $n \geq 2$. Aqui, as colisões ocorrem sempre entre um monômero em solução com um cristal de MSUM de tamanho $n \geq 2$. A evolução temporal da distribuição $C_n(t)$ é descrita por um conjunto de equações

¹Na literatura, essa equação genérica é também apresentada como equação de Smoluchowski [46] ou equação de Zeldovich [47], sendo o modelo desta dissertação fundamentado na última.

²O fenômeno de coalescência não é considerado de forma que a associação e/ou dissociação se dá apenas entre um monômero e um cristal de MSUM de tamanho $n \geq 2$.

como apresenta-se mais adiante. Vale ressaltar que, apesar da diversidade de *kernéis*, o problema requer uma descrição da cinética de crescimento de cristais de MSUM em solução baseada na difusividade das moléculas de MSUM.

4.1 A equação mestra para $n = 1$

Considera-se a associação apenas entre um monômero e um cristal de tamanho n formando um cristal de MSUM de tamanho $n + 1$, ou seja, com $n + 1$ moléculas de MSUM. A um dado volume V , o sistema é constituído por uma concentração C_n com $n = 1, 2, \dots, n_{\max}$ como sendo a quantidade de moléculas de MSUM que constituem os cristais de MSUM de tamanho³ n .

A equação mestra é dada por [47]:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = - \sum_{n=1}^{n_{\max}-1} A_{1,n \rightarrow n+1} C_1(t) C_n(t) + \sum_{n=1}^{n_{\max}-1} F_{n+1 \rightarrow 1,n} C_{n+1}(t), \quad (4.1)$$

onde $A_{1,n \rightarrow n+1}$ é a taxa de associação de um monômero e um cristal de tamanho n e $F_{n+1 \rightarrow 1,n}$ é a taxa de dissociação de um cristal de tamanho $n + 1$ em um cristal de tamanho n e um monômero. Considera-se que $n_{\max} \gg 1$ é um número inteiro de moléculas de MSUM muito maior que o tamanho do maior cristal em solução.

A Eq. 4.1 pode ser também escrita na forma:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -\kappa_A(t) C_1(t) + \kappa_F(t) C_{1,e}, \quad (4.2)$$

onde

$$\kappa_A(t) = \sum_{n=1}^{n_{\max}-1} A_{1,n \rightarrow n+1} C_n(t), \quad (4.3)$$

e

$$\kappa_F(t) = \sum_{n=1}^{n_{\max}-1} \frac{F_{n+1 \rightarrow 1,n} C_{n+1}(t)}{C_{1,e}}, \quad (4.4)$$

são, respectivamente, a constante de taxa efetiva de associação e dissociação dependentes do tempo.

Ademais, como será demonstrado a seguir, a Eq. 4.1 pode ser reescrita como:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -k_e [C_1(t) - C_{1,e}] [C_{\text{tot}} - C_{1,e}], \quad (4.5)$$

³O tamanho máximo n_{\max} do cristal em solução é tal que $C_{n_{\max}} \approx 0$, pois a quantidade de cristais de tamanho n_{\max} é menor que um, isto é, $N_{n_{\max}} = VC_{n_{\max}} < 1$.

onde k_e é a constante de alongação, inversamente proporcional à viscosidade do meio η_s como será mostrado mais adiante.

4.2 Obtenção dos *kernéis* de associação e dissociação

Nesta seção apresenta-se a abordagem utilizada para obter uma solução matemática simples e exata para a equação diferencial representada pela Eq. 4.1 [47].

No equilíbrio cinético, a variação do número de moléculas de MSUM, tanto livres quanto associadas em cristais, é desprezível. Daí, as equações de taxa, em um tempo muito longo, são dadas aproximadamente por [47]:

$$\frac{dC_n}{dt} \approx 0, \quad (4.6)$$

onde $n = 1, 2, 3, \dots, n_{\max}$. Assim, pela Eq. 4.1 e Eq. 4.6, a equação de balanço detalhado é dada por [47]:

$$F_{n+1 \rightarrow 1, n} C_{n+1}(t) = A_{1, n \rightarrow n+1} C_1(t) C_n(t). \quad (4.7)$$

Agora, para $n \geq 2$, a relação entre os *kernéis* de associação e fragmentação é também dada por:

$$F_{n \rightarrow 1, n-1} = A_{1, n-1 \rightarrow n} C_1(t) e^{\Delta w(n, t)}, \quad (4.8)$$

onde $\Delta w(n, t)$ é o trabalho adimensional envolvido na formação de um cristal de tamanho n .

Considera-se um trabalho $W(n, t)$ necessário para formar um cristal com n monômeros [47]

$$W(n, t) = -n\Delta\mu(t) + \Phi(n), \quad (4.9)$$

onde $\mu(t)$ refere-se ao potencial químico e $\Phi(n)$ refere-se ao excesso de energia livre efetiva de um cristal de tamanho n .

Adimensionalmente [47],

$$w(n, t) = \frac{W(n, t)}{k_B T} = -n \frac{\Delta\mu(t)}{k_B T} + \frac{\Phi(n)}{k_B T}, \quad (4.10)$$

$$w(n, t) = -ns(t) + \tilde{\Phi}(n), \quad (4.11)$$

onde $s(t) = \ln(C_1(t)/C_{1,e})$ é a supersaturação e $\tilde{\Phi}(n)$ refere-se ao excesso de energia livre de superfície adimensional.

Como $\Phi(n)$ é um termo de superfície⁴ e assume-se aqui que $\Phi(n)$ é linear com

⁴Por exemplo, para moléculas com número de coordenação z , a energia livre $\Phi(n)$ pode ser es-

n , conseqüentemente, $\Delta\Phi(n)$ não depende de n . Isto deve-se ao fato do cristal de MSUM possuir uma estrutura no formato de agulha [6, 34], além de assumir-se que seu crescimento dá-se unidimensionalmente. Daí,

$$\Delta w(n, t) = w(n, t) - w(n - 1, t). \quad (4.12)$$

Como $\Delta\tilde{\Phi}(n)$ é constante, o trabalho adimensional da formação de um cristal de MSUM é dado por:

$$\Delta w(n, t) = -\ln(C_1(t)/C_{1,e}). \quad (4.13)$$

Logo, a Eq. 4.8 pode ser reescrita simplesmente como

$$\frac{F_{n+1 \rightarrow 1, n}}{C_{1,e}} = A_{1, n \rightarrow n+1}. \quad (4.14)$$

Agora, é apresentada a relação entre os *kernéis* de associação e dissociação com a viscosidade da solução η_s . Para isso, é empregado o *kernel* browniano [42], o qual considera uma constante de difusão D_1 relacionada ao movimento das moléculas de MSUM presentes em solução, proporcional a $k_B T / \eta_s$.

Aqui, é necessário impor uma constante de difusão efetiva $D_{1,n}^{ef}$ e um tamanho linear efetivo $R_{1,n}^{ef}$ de um cristal de n moléculas de MSUM relativo a seção transversal $\sigma_{1,n}^{ef} = \pi(R_1 + R_n)^2$ de colisão. Note que é considerada a interação entre um monômero e um cristal de MSUM de tamanho n em solução. Em geral, o *kernel* de associação é dado por:

$$A_{1, n \rightarrow n+1} \propto D_{1,n}^{ef} R_{1,n}^{ef} \quad (4.15)$$

onde,

$$R_{1,n}^{ef} = R_1 + R_n = a(1 + n^\nu), \quad (4.16)$$

e

$$D_{1,n}^{ef} = D_1 + D_n = D_1(1 + n^{-\nu}), \quad (4.17)$$

são, respectivamente, o tamanho linear efetivo de um cristal com n moléculas dado por aproximadamente $R_n = an^\nu$ com a sendo o tamanho linear de uma unidade monomérica e ν o expoente efetivo [42] e, a constante de difusão $D_n = D_1 n^{-\nu}$ correspondente ao movimento do cristal de MSUM de tamanho n presente em solução.

A determinação de um valor para o expoente ν provoca a obtenção de uma equação diferencial particular. Por exemplo, ao considerar $\nu = 0$, o *kernel* constante [42]

crita como [48] $\Phi(n) = (z\beta\psi/\alpha)(n^{\alpha-1}) + z\psi$, com parâmetros α e β dependentes da célula unitária da estrutura cristalina, e ψ sendo a energia livre efetiva proporcional à energia de ligação entre as moléculas.

produz uma equação diferencial para $C_1(t)$ equivalente à Eq. 3.4 com $q = 1$, conforme discutido no Apêndice A.2. Contudo, como os cristais de MSUM são caracterizados pelo formato de agulha [6, 34], o valor do expoente efetivo é considerado como sendo $\nu = 1$ para descrição destes cristais em uma dimensão. Somando a isto, é também assumido que a parte difusiva é dada aproximadamente por

$$D_{1,n}^{ef} \approx D_1 \approx \frac{k_B T}{a\eta_s}, \quad (4.18)$$

e o termo de colisão é dado aproximadamente por

$$R_{1,n}^{ef} \approx R_n \propto an, \quad (4.19)$$

pois o termo difusivo do *kernel* de associação é dominado pelo termo referente ao movimento das moléculas de MSUM em solução, e o termo de colisão é governado pelos cristais grandes. Devido seus tamanhos, seus movimentos em solução são facilitados quando comparado aos cristais de tamanho $n \geq 2$. À vista disso, o *kernel* de associação é reescrito como:

$$A_{1,n \rightarrow n+1} \propto D_1 R_n. \quad (4.20)$$

Finalmente, a partir das aproximações acima obtém-se a seguinte igualdade,

$$A_{1,n \rightarrow n+1} = \kappa_e n, \quad (4.21)$$

onde

$$\kappa_e = \kappa_0 \frac{k_B T}{\eta_s}, \quad (4.22)$$

com κ_0 sendo um pré-fator adimensional. Então, pela relação exposta na Eq. 4.14, o *kernel* de dissociação pode ser dado por:

$$F_{n+1 \rightarrow 1,n} = \kappa_e C_{1,e} n. \quad (4.23)$$

Neste ponto, vale ressaltar que ao considerar R_1 muito pequeno, a associação entre duas unidades monoméricas é desprezível. Assim, a Eq. 4.21 é válida apenas para $n \geq 2$, de modo que para $n = 1$ tem-se que $A_{1,1 \rightarrow 2} \approx D_1 R_1 \approx 0$. Entretanto, diferentemente do previsto pela Eq. 4.14, o *kernel* de dissociação é diferente de zero para $n = 1$, ou seja, a Eq. 4.23 é válida para $n \geq 1$ pois $F_{2 \rightarrow 1,1} \neq 0$.

Logo, utilizando as Eqs. 2.15, 2.16 e 4.21, a Eq. 4.3 é dada por:

$$\begin{aligned}
 \kappa_A(t) &= A_{1,1 \rightarrow 2} C_1(t) + \kappa_e \sum_{n=2}^{n_{\max}-1} n C_n(t) \\
 &= \kappa_e \sum_{n=2}^{n_{\max}-1} n \frac{N_n(t)}{V} \\
 &= \kappa_e \bar{n}(t) C_s \\
 &= \kappa_e [C_{\text{tot}} - C_1(t)],
 \end{aligned}$$

E, utilizando as Eqs. 2.15, 2.16 e 2.18, a Eq. 4.4 é reescrita como:

$$\begin{aligned}
 \kappa_F(t) &= \kappa_e \sum_{n=1}^{n_{\max}-1} n C_{n+1}(t) \\
 &= \kappa_e \sum_{n=2}^{n_{\max}-1} (n-1) C_n(t) \\
 &= \kappa_e \left[\sum_{n=2}^{n_{\max}-1} n C_n(t) - \sum_{n=2}^{n_{\max}-1} C_n(t) \right] \\
 &= \kappa_e [C_{\text{tot}} - C_1(t) - C_s] \\
 &\approx \kappa_e [C_{\text{tot}} - C_1(t)],
 \end{aligned}$$

pois $C_s \ll C_{\text{tot}} - C_1(t)$.

Portanto, a constante de taxa efetiva de associação e de dissociação dependentes do tempo é dada por:

$$\kappa_A(t) \approx \kappa_F(t) \approx \kappa_e [C_{\text{tot}} - C_1(t)]. \quad (4.24)$$

4.3 Solução analítica para $C_1(t)$

A Eq. 4.2 quando $\kappa_A(t) \approx \kappa_F(t) \approx \kappa(t)$ é dada por:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -\kappa(t) [C_1(t) - C_{1,e}]. \quad (4.25)$$

A Eq. 4.25 tem a mesma forma da Eq. 3.12 apesar da distinção entre os métodos utilizados na obtenção dessas equações serem nitidamente diferentes. Ou seja, o valor de $\kappa(t)$ obtido para o primeiro método (Eq. 3.13) não corresponde à aproximação dada pela Eq. 4.24.

Pretendendo obter a solução analítica para $C_1(t)$, a Eq. 4.25 com $\kappa(t)$ dada pela

Eq. 4.24 pode ser expressa como:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -\kappa_e [C_{\text{tot}} - C_1(t)][C_1(t) - C_{1,e}]. \quad (4.26)$$

A equação não-linear apresentada pela Eq. 4.26 compreende uma situação não observada pela modelagem via equações diferenciais de ordem q . Nota-se que a condição $dC_1(t)/dt \approx 0$ pode ser obtida não apenas quando $C_1(t) \approx C_{1,e}$, mas também quando $C_1(t) \approx C_{\text{tot}}$, correspondendo claramente a um efeito causado pela supersaturação finita.

A fim de obter a solução analítica, a Eq. 4.26 pode ser reescrita como

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -\kappa_e \left\{ - \left[C_1(t) - \left(\frac{C_{\text{tot}} + C_{1,e}}{2} \right)^2 \right] - C_{1,e} C_{\text{tot}} + \left(\frac{C_{\text{tot}} + C_{1,e}}{2} \right)^2 \right\}. \quad (4.27)$$

Agora, tomando,

$$x = C_1(t),$$

$$p = \left(\frac{C_{\text{tot}} + C_{1,e}}{2} \right)^2$$

e

$$\delta = -C_{1,e} C_{\text{tot}} + \left(\frac{C_{\text{tot}} + C_{1,e}}{2} \right)^2,$$

a Eq. 4.27 é dada por:

$$\frac{dx}{dt} = -\kappa_e [-(x - p)^2 + \delta]. \quad (4.28)$$

Ao integrar a Eq. 4.28 em termos logarítmicos, tem-se que

$$\frac{1}{C_{\text{tot}} - C_{1,e}} \left[\ln \left| \frac{(C_1(t) - C_{1,e})(C_{\text{tot}} - C_{1,0})}{(C_1(t) + C_{\text{tot}})(C_{1,0} - C_{1,e})} \right| \right] = -\kappa_e t, \quad (4.29)$$

ou,

$$\frac{C_1(t) - C_{1,e}}{C_{\text{tot}} - C_1(t)} = \left(\frac{C_{1,0} - C_{1,e}}{C_{\text{tot}} - C_{1,0}} \right) \exp[-(C_{\text{tot}} - C_{1,e})\kappa_e t], \quad (4.30)$$

pois $C_1(t) > C_{1,e}$ e $C_1(t) < C_{\text{tot}}$, incluindo em $t = 0$.

Com isso, a solução final para a equação diferencial (Eq. 4.25) obtida a partir da

equação mestra 4.1 é dada pela seguinte expressão:

$$C_1(t) = \frac{C_{1,e}(C_{\text{tot}} - C_{1,0}) + C_{\text{tot}}(C_{1,0} - C_{1,e})e^{-(C_{\text{tot}} - C_{1,e})\kappa_e t}}{C_{\text{tot}} - C_{1,0} + (C_{1,0} - C_{1,e})e^{-(C_{\text{tot}} - C_{1,e})\kappa_e t}}. \quad (4.31)$$

Pela Eqs. 4.31 verifica-se que o modelo concorda com o comportamento esperado. Isto é, em $t = 0$ constata-se que $C_1(0) = C_{1,0}$ e quando $t \rightarrow \infty$, $C_1(t \rightarrow \infty) = C_{1,e}$. Portanto, a equação que descreve a taxa temporal da concentração de um monômero em solução é dada pela Eq. 4.26 e sua solução analítica é dada pela Eq. 4.31.

4.4 As equações mestras para $n \geq 2$

Agora, por completeza, considera-se também a agregação de n monômeros, de forma que a equação mestra é escrita da forma:

$$\begin{aligned} \frac{dC_n(t)}{dt} = & -A_{1,n \rightarrow n+1}C_1(t)C_n(t) + F_{n+1 \rightarrow 1,n}C_{n+1} + A_{1,n-1 \rightarrow n}C_1(t)C_{n-1}(t) \\ & - F_{n \rightarrow 1,n-1}C_n(t), \end{aligned} \quad (4.32)$$

onde $n = 2, 3, 4 \dots n_{\text{max}}$. A taxa de associação $A_{1,n \rightarrow n+1}$ é o *kernel* referente à formação de um cristal de tamanho $n + 1$ a partir da associação entre um monômero e um cristal de tamanho n , e a taxa de dissociação $F_{n+1 \rightarrow 1,n}$ é o *kernel* referente à fragmentação de um cristal de tamanho $n + 1$ em um monômero e um cristal de tamanho n . A taxa de associação $A_{1,n-1 \rightarrow n}$ é o *kernel* referente à associação de um cristal de tamanho n a partir de um monômero e um cristal de tamanho $n - 1$, e a taxa de dissociação $F_{n \rightarrow 1,n-1}$ é o *kernel* referente à dissociação de um cristal de tamanho n em um monômero e um cristal de tamanho $n - 1$. As concentrações de números de cristais de MSUM de tamanhos $n - 1$ e $n + 1$ são, respectivamente, $C_{n-1}(t)$ e $C_{n+1}(t)$.

- Em particular, para $n = 2$:

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = -A_{1,2 \rightarrow 3}C_1(t)C_2(t) + F_{3 \rightarrow 1,2}C_3 + A_{1,1 \rightarrow 2}C_1(t)C_1(t) - F_{2 \rightarrow 1,1}C_2(t), \quad (4.33)$$

onde $A_{1,1 \rightarrow 2} = 0$ como já discutido.

Pelas Eqs. 4.21 e 4.23, a Eq. 4.33 para $n = 2$ é reescrita como:

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = -2\kappa_e C_1(t)C_2(t) + 2\kappa_e C_{1,e}C_3(t) - \kappa_e C_{1,e}C_2(t). \quad (4.34)$$

- Para $n > 3$ e $n \leq n_{\text{max}} - 1$, pelas Eqs. 4.21 e 4.23, a Eq. 4.32 é reescrita como:

$$\frac{dC_n(t)}{dt} = (n-1)\kappa_e C_1(t)C_{n-1}(t) + n\kappa_e C_{1,e}C_{n+1}(t) - n\kappa_e C_1(t)C_n(t) - (n-1)C_{1,e}\kappa_e C_n(t). \quad (4.35)$$

- Finalmente, para $n = n_{\max}$, utilizando a Eq. 4.33, os termos que envolvem $n = n_{\max} + 1$ não existem. Logo, tem-se que

$$\frac{dC_{n_{\max}}(t)}{dt} = A_{1,n_{\max}-1 \rightarrow n_{\max}} C_1(t)C_{n_{\max}-1}(t) - F_{n_{\max} \rightarrow 1, n_{\max}-1} C_{n_{\max}}(t). \quad (4.36)$$

Recorrendo às Eqs. 4.21 e 4.23, a Eq. 4.32 para $n = n_{\max}$ é reescrita como:

$$\frac{dC_{n_{\max}}(t)}{dt} = (n_{\max} - 1)\kappa_e C_1(t)C_{n_{\max}-1}(t) - (n_{\max} - 1)\kappa_e C_{1,e}C_{n_{\max}}(t). \quad (4.37)$$

4.5 Resultados e discussões

O objetivo desta seção é interpretar graficamente a solução analítica dada pela Eq. 4.31. A seguir, a interpretação dos resultados é apresentada de forma qualitativa por meio de comparações com os dados experimentais. A primeira análise envolve a influência da concentração inicial de monômeros em solução no processo de cristalização. Em seguida, é avaliado o efeito da concentração de cristais de MSUM a uma mesma concentração inicial de monômeros em solução. Por último, investiga-se o efeito da viscosidade do meio.

4.5.1 Efeito da concentração de monômeros

Para a avaliação do efeito da concentração inicial de monômeros em solução no crescimento de cristais de MSUM, são introduzidas estimativas para as grandezas da Eq. 4.31. Considerando $\kappa_e = 0,01 \times 10^{22} (\text{moléculas} \cdot \text{min}/\text{L})^{-1}$ e introduzindo os valores típicos para as concentrações em solução [24], a representação gráfica para $C_1(t)$ é mostrada na Fig. 4.1, à esquerda. Considerou-se dois sistemas, o primeiro com concentração inicial de monômeros igual a $C_{1,0} = 1,584 \times 10^{22}$ moléculas/L (ou, em termos de concentração mássica, $\rho_{1,0} = 5$ g/L) e o segundo com concentração inicial de monômeros igual a $C_{1,0} = 1,900 \times 10^{22}$ moléculas/L (ou, em termos de concentração mássica, $\rho_{1,0} = 6$ g/L). A análise do efeito da concentração de monômeros na evolução temporal da concentração $C_1(t)$ é realizada com solubilidade igual a $C_{1,e} = 0,4369 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_{1,e} = 1,379$ g/L) e concentração inicial de moléculas nas sementes igual a $C_0 = 0,254 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 0,8$ g/L) [18].

São apresentadas análises do modelo desenvolvido nesta dissertação na Fig. 4.1. Primeiramente, na Fig. 4.1, à esquerda, mostra que, em tempos iniciais, por exem-

plo em $t \approx 120$ min, a curva de concentração $C_1(t)$ obtida com $C_{1,0} = 1,584 \times 10^{22}$ moléculas/L diminui cerca de 12% enquanto que para $C_{1,0} = 1,900 \times 10^{22}$ moléculas/L diminui em 15%. A concentração de monômeros em solução $C_1(t \approx 120$ min) é maior para o sistema em que a concentração inicial $C_{1,0}$ é maior. Em segundo lugar, na metade do tempo da análise, observa-se que a concentração de monômeros em solução, $C_1(t \approx 240$ min), é maior para o sistema de concentração inicial, $C_{1,0} = 1,584 \times 10^{22}$ moléculas/L. Para que essa inversão seja obtida, é necessário que em um determinado instante de tempo as concentrações de monômeros sejam equivalentes em ambos os sistemas, como verificado em $t \approx 160$ min. Conclui-se que o crescimento dos cristais de MSUM depende da concentração inicial de monômeros, porém indica ser independente do estado final do crescimento de cristais de MSUM.

Agora, considerando as análises experimentais a partir da Fig. 4.1, tem-se, por exemplo, que em $t \approx 120$ min, $C_{1,0} = 1,584 \times 10^{22}$ moléculas/L diminui cerca de 16% e $C_{1,0} = 1,900 \times 10^{22}$ moléculas/L diminui em 22%. A concentração de monômeros em solução, $C_1(t \approx 120$ min), é maior para o sistema em que a concentração inicial, $C_{1,0}$ é maior. Em seguida, na metade do tempo da análise, há uma diminuição em 60% da concentração de monômeros $C_{1,0} = 1,584 \times 10^{22}$ moléculas/L e, para $C_{1,0} = 1,900 \times 10^{22}$ moléculas/L, uma diminuição em torno de 36%. Neste momento, a concentração de monômeros em solução é maior para o sistema de concentração inicial $C_{1,0} = 1,584 \times 10^{22}$ moléculas/L. Depois, no final do tempo de análise, a curva de concentração de $C_1(t)$ obtida com $C_{1,0} = 1,584 \times 10^{22}$ moléculas/L diminui cerca de 44%, enquanto que $C_{1,0} = 1,900 \times 10^{22}$ moléculas/L diminui em 90%, de forma que a concentração de monômeros em solução é maior para o sistema com $C_{1,0}$ menor.

Finalmente, a relação entre o modelo desenvolvido e os dados experimentais é realizada, a partir da Fig. 4.1. Qualitativamente, é verificado que em ambos gráficos há um instante de tempo no qual as concentrações $C_1(t)$ são equivalentes, sendo este momento anterior à metade do tempo de crescimento. Sendo assim, podemos realizar a análise em duas etapas: a primeira que antecede este tempo e, a segunda posterior. Na primeira etapa, a concentração $C_1(t)$ é superior para o sistema com uma maior concentração inicial $C_{1,0}$. Ademais, quanto maior $C_{1,0}$ maior a taxa de variação de $C_1(t)$. Estes comportamentos concordam com o modelo cinético de equação diferencial de ordem q dado pela Eq. 3.11, além também da verificação de um ponto de cruzamento nas curvas da Fig. 4.1. Entretanto, ao final da análise, as concentrações $C_1(t)$ atingem os mesmos valores apenas para o modelo proposto baseado na Eq. 4.31. Ademais, em contraste, o cruzamento das curvas não é expresso pela Eq. 3.11, independente do valor de q tal como observado nos dados mostrados da Fig. 4.1 à direita.

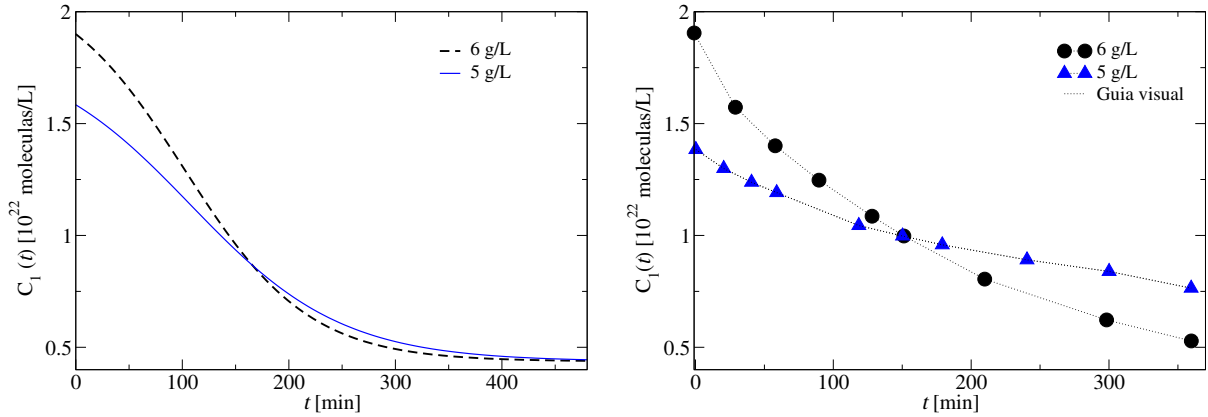


Figura 4.1: À esquerda. Comparação entre a concentração numérica de monômeros $C_1(t)$ para sistemas com concentração inicial de moléculas nas sementes igual a $C_0 = \rho_0/m_1 = 0,254 \times 10^{22}$ moléculas/L (i.e. $\rho_0 = 0,8$ g/L) e valores iniciais distintos $C_{1,0} = C_1(0)$ e iguais a $C_{1,0} = 1,584 \times 10^{22}$ moléculas/L e $C_{1,0} = 1,900 \times 10^{22}$ moléculas/L. Estas concentrações correspondem às concentrações mássicas $\rho_{1,0} = 5$ g/L e $\rho_{1,0} = 6$ g/L, respectivamente. Os resultados são obtidos a partir do modelo pela Eq. 4.31 com $C_{\text{tot}} = C_{1,0} + C_0$ e $\kappa_e = 0,01 \times 10^{-22}$ (moléculas.min/L) $^{-1}$. Ambos os resultados são obtidos assumindo que a solubilidade de MSUM é igual a [24] $C_{1,e} = 0,4369 \times 10^{22}$ moléculas/L (i.e. $\rho_{1,e} = 1,379$ g/L). À direita. Concentração numérica de monômeros $C_1(t)$ dependente do tempo com a concentração inicial de moléculas nas sementes igual a $C_0 = \rho_0/m_1 = 0,254 \times 10^{22}$ moléculas/L (i.e. $\rho_0 = 0,8$ g/L) e valores iniciais distintos $C_{1,0} = C_1(0)$ e iguais a $C_{1,0} = 1,584 \times 10^{22}$ moléculas/L e $C_{1,0} = 1,900 \times 10^{22}$ moléculas/L. Estas concentrações correspondem às concentrações mássicas $\rho_{1,0} = 5$ g/L e $\rho_{1,0} = 6$ g/L, respectivamente. Linhas tracejadas são apenas guias visuais. Dados extraídos da Fig. 3 da Ref. [24].

Aqui, é importante ressaltar novamente que não há uma correspondência entre a constante de taxa efetiva, κ_s , introduzida na Eq. 3.11, e a constante de alongação, κ_e , apresentada na Eq. 4.31. Diferentemente, a obtenção de κ_s decorre da equação diferencial de ordem q , já κ_e provém da equação mestra apresentada pela Eq. 4.1.

4.5.2 Efeito da concentração de sementes

Para a avaliação do efeito da concentração de sementes são introduzidos valores para as grandezas da Eq. 4.31. Considerando $\kappa_e = 0,01 \times 10^{22}$ (moléculas.min/L) $^{-1}$ e os valores típicos para as concentrações em solução [24], o gráfico para $C_1(t)$ é mostrado na Fig. 4.2. Seis curvas são mostradas com valores para a concentração inicial de moléculas nas sementes iguais a: $C_0 = 0,032 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 0,1$ g/L), $C_0 = 0,063 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 0,2$ g/L), $C_0 = 0,127 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 0,4$ g/L), $C_0 = 0,254 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 0,8$ g/L), $C_0 = 0,380 \times 10^{22}$ moléculas/L

($\rho_0 = 1,2 \text{ g/L}$) e $C_0 = 0,507 \times 10^{22} \text{ moléculas/L}$ ($\rho_0 = 1,6 \text{ g/L}$). A análise do efeito da quantidade de sementes na evolução temporal da concentração $C_1(t)$ é realizada com a solubilidade igual a $C_{1,e} = 0,4369 \times 10^{22} \text{ moléculas/L}$ ($\rho_{1,e} = 1,379 \text{ g/L}$) e a concentração inicial de monômeros igual a $C_{1,0} = 1,584 \times 10^{22} \text{ moléculas/L}$ ($\rho_{1,0} = 5 \text{ g/L}$).

Na Fig 4.2 são apresentadas análises do modelo desenvolvido nesta dissertação. À esquerda, observa-se que em tempos intermediários há uma grande diminuição de $C_1(t)$ em cada uma das curvas apresentadas. Ao considerar uma concentração $C_1(t)$, como $C_1(t) = 0,8 \times 10^{22} \text{ moléculas/L}$, o aumento da concentração C_0 acarreta na diminuição do tempo. E para um mesmo instante de tempo, ao aumentar C_0 há uma diminuição de $C_1(t)$, indicando um aumento na taxa de crescimento dos cristais de MSUM. Por último, ao diminuir a concentração inicial $C_0 = 0,380 \times 10^{22} \text{ moléculas/L}$ ($\rho_0 = 0,8 \text{ g/L}$) para $C_0 = 0,254 \times 10^{22} \text{ moléculas/L}$ ($\rho_0 = 0,4 \text{ g/L}$), além do aumento da concentração $C_1(t)$ em cada instante de tempo, verifica-se também uma mudança na concavidade da curva; de caráter exponencial para sigmoidal.

As análises experimentais são apresentadas na Fig 4.2, à direita. Em $t \rightarrow 0 \text{ min}$, os valores para concentração $C_1(t)$ não possuem uma alta variação para diferentes valores das concentrações iniciais C_0 . Para tempos longos, $t \approx 350 \text{ min}$, verificam-se que as concentrações $C_1(t)$ tendem a um mesmo valor, como apresentada na Fig. 4.2 à esquerda baseada no modelo proposto neste trabalho. Em tempos intermediários, também é observada uma elevada variação de $C_1(t)$. Além disso, ao aumentar C_0 , observa-se uma redução em $C_1(t)$. Adicionalmente, ao diminuir a concentração $C_0 = 0,158 \times 10^{22} \text{ moléculas/L}$ ($\rho_0 = 0,50 \text{ g/L}$) para $C_0 = 0,070 \times 10^{22} \text{ moléculas/L}$ ($\rho_0 = 0,25 \text{ g/L}$), a curva, que anteriormente apresentava um caráter exponencial, parece adotar um caráter sigmoidal.

Portanto, a relação entre o modelo desenvolvido e os dados experimentais é apresentada. Na Fig. 4.2, para $\rho_0 \geq 0,8 \text{ g/L}$, as curvas possuem caráter exponencial, análise em concordância com o modelo cinético de equação diferencial de ordem q . Já para $\rho_0 \leq 0,4 \text{ g/L}$, o caráter das curvas é sigmoidal e essa verificação é discordante da análise obtida pela Eq. 3.11. Essa mesma análise é verificada na representação gráfica dos dados experimentais.

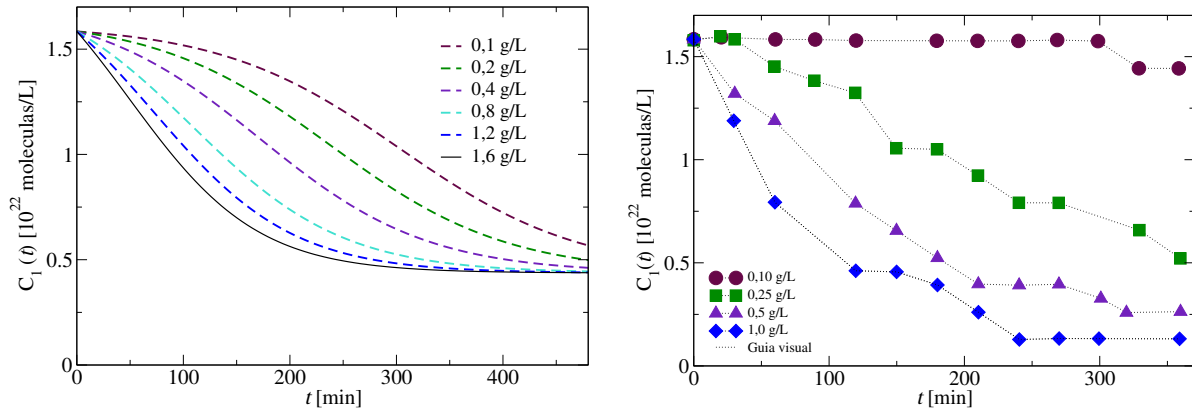


Figura 4.2: À esquerda. Concentração numérica de monômeros $C_1(t)$ obtida através da Eq. 4.31 para concentração mássica $\rho_0 = m_1 C_0$ com $C_{\text{tot}} = C_{1,0} + C_0$. Resultados obtidos assumindo $C_{1,0} = 1,584 \times 10^{22}$ moléculas/L (i.e. $\rho_{1,0} = m_1 C_{1,0} = 5$ g/L), $\kappa_e = 0,01 \times 10^{22}$ (moléculas.min/L) $^{-1}$, e a solubilidade de MSUM igual a $C_{1,e} = 0,4369 \times 10^{22}$ moléculas/L (i.e. $\rho_{1,e} = m_1 C_{1,e} = 1,379$ g/L). Concentrações iniciais de moléculas na sementes iguais a $C_0 = 0,032 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 0,1$ g/L), $C_0 = 0,063 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 0,2$ g/L), $C_0 = 0,127 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 0,4$ g/L), $C_0 = 0,254 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 0,8$ g/L), $C_0 = 0,380 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 1,2$ g/L) e $C_0 = 0,507 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 1,6$ g/L). À direita. Concentração numérica de monômeros $C_1(t)$ com concentrações iniciais de moléculas na sementes iguais a $C_0 = 0,032 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 0,1$ g/L), $C_0 = 0,080 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 0,25$ g/L), $C_0 = 0,160 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 0,5$ g/L) e $C_0 = 0,320 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 1$ g/L). Linhas tracejadas são apenas guias visuais. Dados extraídos da Fig. 2 da Ref. [24].

4.5.3 Efeito da viscosidade

Para finalizar, é analisado o efeito da viscosidade no crescimento de cristais de MSUM. Pela relação entre η_s e κ_e (Eq. 4.22) e com base *kérneis* de associação e dissociação utilizados no desenvolvimento do modelo proposto nesta dissertação, é possível analisar os dados experimentais da Fig. 4.3. Ao aumentar η_s há a diminuição de κ_e e, conseqüentemente, a difusão dos monômeros em solução é diminuída. Assim, a cinética de crescimento de cristais de MSUM é dificultada.

Deste modo, a evolução de $C_1(t)$ para diferentes valores de η_s é mostrada na Fig 4.3, à esquerda. Para tal, considera-se a solubilidade igual a $C_{1,e} = 0,4369 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_{1,e} = 1,379$ g/L), a concentração inicial igual a $C_0 = 0,254 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_0 = 0,8$ g/L), $C_{1,0} = 1,584 \times 10^{22}$ moléculas/L ($\rho_{1,0} = 5$ g/L) e a constante de alongação dada por $\kappa_e = 0,01 \times 10^{-22}$ (moléculas.min/L) $^{-1}$. Em $t \rightarrow 0$ min, não se verifica uma variação significativa de $C_1(t)$. Ao passo que, em tempos consideráveis, isto é, $t \approx 60$ min, observa-se uma diminuição de $C_1(t)$. A título de exemplo, para o caso quando $C_1(t) = 0,8 \times 10^{22}$ moléculas/L, ao aumentar a viscosi-

dade η_s , o tempo é aumentado indicando uma diminuição na taxa de crescimento dos cristais de MSUM. Para $t > 360$ min, ao aumentar η_s , o tempo no qual não se verifica alteração significativa de $C_1(t)$ é aumentado, indicando também uma diminuição na taxa de crescimento dos cristais de MSUM. Também é analisada a relação da diminuição de $C_1(t)$ para cada valor de η_s na Fig. 4.3 à esquerda. Para $\eta_s = \eta_s^{ref}$, observa-se uma redução de 80% em $C_1(t)$ em $t = 480$ min. No mesmo instante de tempo, para $\eta_s = 2\eta_s^{ref}$ observa-se uma diminuição de cerca de 70%, para $\eta_s = 3\eta_s^{ref}$ de cerca de 50%, para $\eta_s = 4\eta_s^{ref}$ de cerca de 40% e, para $\eta_s = 5\eta_s^{ref}$ de cerca de 25%. Conclui-se que a viscosidade η_s possui um efeito inibitório na crescimento de cristais de MSUM ao diminuir a constante de alongação κ_e (Eq. 4.22) e diminuir a constante de difusão efetiva $D_{1,n}^{ef}$ (Eq. 4.18).

Agora, para análises experimentais, o efeito inibitório da viscosidade é associado ao aumento da concentração de albumina, como mostra a Fig. 4.3 à direita. Assim, é possível verificar qualitativamente que o modelo baseado na equação mestra e elaborado por este trabalho permite uma descrição adequada dos dados experimentais, análise impossível de ser realizada a partir do modelo fundamentado na equação diferencial de ordem q .

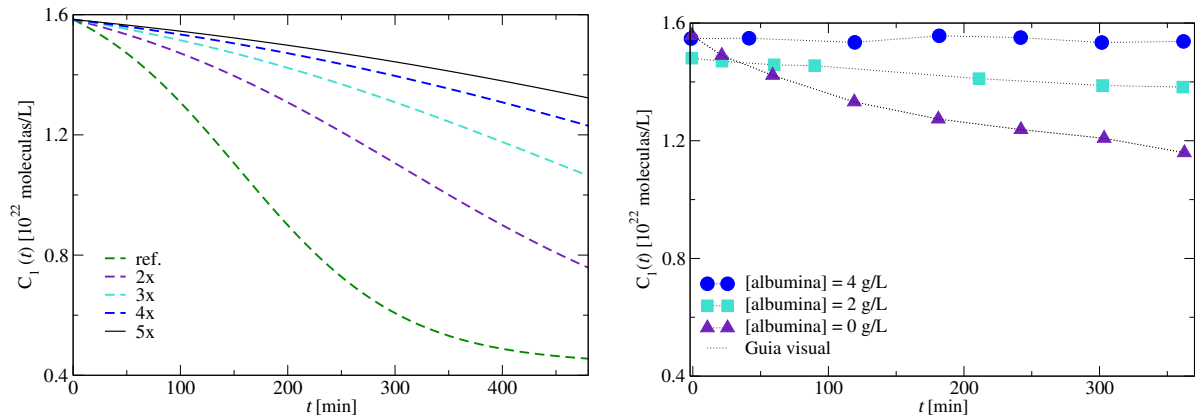


Figura 4.3: À esquerda. Concentração numérica de monômeros $C_1(t)$ obtida através da Eq. 4.31 para diferentes valores de viscosidade do solvente η_s . Resultado de referência obtido com $\kappa_e^{ref} = 0,01 \times 10^{-22} (\text{moléculas} \cdot \text{min}/\text{L})^{-1}$ e os resultados para viscosidades mais altas são gerados considerando valores múltiplos da viscosidade de referência, i.e. $\eta_s = \eta_s^{ref}$, $\eta_s = 2\eta_s^{ref}$, $\eta_s = 3\eta_s^{ref}$, $\eta_s = 4\eta_s^{ref}$ e $\eta_s = 5\eta_s^{ref}$, conforme indicado na legenda. Diferentes viscosidades são consideradas através da Eq. 4.31, de modo que as constantes de alongamento efetivas são dadas por $\kappa_e = \kappa_e^{ref}$, $\kappa_e = \kappa_e^{ref}/2$, $\kappa_e = \kappa_e^{ref}/3$, $\kappa_e = \kappa_e^{ref}/4$ e $\kappa_e = \kappa_e^{ref}/5$. Resultados obtidos assumindo $C_{1,0} = 1,584 \times 10^{22}$ moléculas/L (i.e. $\rho_{1,0} = m_1 C_{1,0} = 5$ g/L), $C_0 = \rho_0/m_1 = 0,254 \times 10^{22}$ moléculas/L (i.e. $\rho_0 = m_1 C_{1,0} = 6$ g/L) e a solubilidade do MSUM igual a $C_{1,e} = 0,4369 \times 10^{22}$ moléculas/L (i.e. $\rho_{1,e} = 1,379$ g/L). À direita. Concentração numérica de monômeros $C_1(t)$ com concentrações de albumina iguais a 0 g/L, 2 g/L e 4 g/L. Linhas tracejadas são apenas guias visuais. Dados extraídos da Fig. 1 da Ref. [18].

Capítulo 5

Considerações finais

Neste capítulo são apresentadas as considerações finais sobre o estudo da cinética de crescimento de cristais de MSUM. O presente trabalho, ao considerar os componentes essenciais envolvidos na cristalização do MSUM, apresenta duas metodologias matemáticas simplificadas. A primeira metodologia fundamenta-se em modelos cinéticos existentes na literatura, enquanto a segunda representa uma abordagem inovadora.

No primeiro momento, seguindo a metodologia utilizada na literatura baseada em equações diferenciais de ordem q , as seguintes considerações são realizadas:

- a cristalização é controlada apenas pelo processo de alongamento dos cristais;
- o único parâmetro cinético envolvido no processo de cristalização é a constante de taxa efetiva κ_s ;
- a constante de taxa efetiva κ_s independe da concentração dos monômeros e dos tamanhos dos cristais presentes em solução.

De acordo com a Ref. [18], a cinética de crescimento de cristais de MSUM deve ser descrita pela Eq. 3.11 com um expoente $q = 2$. Porém, as análises realizadas na seção 3.2 indicam que este valor é inapropriado para descrever adequadamente os dados experimentais. Na realidade, observa-se que o valor $q = 5$ parece ser o mais adequado na representação dos resultados levando em consideração medidas independentes da solubilidade $C_{1,e}$ (ou, em termos mássicos $\rho_{1,e}$). Nesse caso, a utilização de equações diferenciais de ordem q permite, indiretamente, observar a influência de propriedades reológicas da solução no processo de crescimento. Da análise do efeito da albumina na taxa de crescimento de cristais de MSUM [18], nota-se uma possível relação entre a constante de taxa efetiva e a viscosidade do meio.

Com esses resultados é possível concluir que a utilização da Eq. 3.11 é limitada. Uma análise cuidadosa dos dados experimentais indica que a abordagem teórica usual não é capaz de descrever todas as características observadas na cinética de crescimento de cristais de MSUM. Recorrer a uma equação diferencial de ordem q como método descritivo da cinética de crescimento não fornece uma reprodutibilidade significativa dos dados experimentais mostrados na Fig. 2.7. Ainda mais, é inviável o uso da solução obtida para a explicação das Figs. 3.10 e 3.11. A discrepância entre a previsão teórica e a observação experimental destaca a importância de análises detalhadas e o emprego de novos modelos para compreender com maior suporte teórico o crescimento de cristais de MSUM. Esta pesquisa propõe uma alternativa à abordagem de crescimento de cristais de MSUM baseada em equações diferenciais de ordem superiores para explorar diferentes aspectos da cinética de cristalização com foco na descrição de experimentos envolvendo o crescimento de cristais de MSUM.

O segundo modelo considerado e proposto nesta dissertação envolve o formalismo de equações mestras. Em geral, a cinética de crescimento de cristais moleculares pode ser formulada como um processo de associação/dissociação descrito por equação mestra. Apesar da simplicidade do modelo, seu emprego permite uma melhor adequação na descrição qualitativa dos dados experimentais. Para tal propósito, as seguintes considerações são realizadas. Ao recorrer a uma modelagem de agregação e fragmentação [47], a concentração de cristais em solução é muito pequena, de forma que a ocorrência de associação dá-se predominantemente entre um monômero ($n = 1$) e cristais com n moléculas de MSUM, desprezando outros modos de agregação. No equilíbrio, há a equivalência entre a taxa de associação e de dissociação. Com isso, estabeleceu-se a relação entre os *kernéis* de associação e fragmentação por meio do trabalho necessário para formar um cristal com n moléculas de MSUM. Este formalismo leva à obtenção de uma expressão para a concentração de monômeros em solução $C_1(t)$ (Eq. 4.31), sendo esta expressão um dos principais resultados desta pesquisa, que incorpora hipóteses para o crescimento de cristais de MSUM de forma mais transparente.

Em contraste com o modelo cinético baseado nas equações diferenciais de ordem q , este novo modelo oferece um detalhamento mais abrangente do sistema. Através desta abordagem, torna-se viável a análise explícita de como a viscosidade pode influenciar a cinética de crescimento de cristais de MSUM. A difusão molecular das moléculas de MSUM em solução pode ser descrita através do coeficiente de difusividade [41]. E, como a solução é um fluido com uma certa viscosidade η_s , utilizando o *kernel* browniano, é obtida a relação entre a difusão molecular e a viscosidade do meio [42]. Assim, é apresentada a relação entre a viscosidade η_s com a constante de taxa de alongação efetiva κ_e e, conseqüentemente, com as "constantes" de associação

$\kappa_A(t)$ e fragmentação $\kappa_F(t)$.

Os resultados indicam que, de forma qualitativa, a Eq. 4.31 reproduz significativamente dados experimentais da Ref. [18] e da Ref. [24]. Embora a descrição da cinética via abordagem da equação mestra seja uma modelagem efetivamente mesoscópica, a análise permite constatar sua conformidade. Ou melhor, conclui-se que o modelo proposto neste trabalho descreve com maior concordância os dados experimentais quando comparado ao modelo cinético de crescimento do MSUM até então estabelecido na literatura. O modelo simplificado proposto possibilita uma descrição do crescimento de cristais de MSUM mesmo que os detalhes específicos dos processos microscópicos elementares sejam desprezados. Dessa maneira, mesmo com o uso de um modelo simplificado, esta dissertação atinge seus objetivos de forma integral e complementar.

Como perspectivas, pretende-se examinar de forma quantitativa abordagens que consigam descrever tanto a evolução temporal dos monômeros em solução quanto sua relação com a viscosidade do meio. Com o modelo apresentado nessa pesquisa apenas um tratamento qualitativo é possível, porém acredita-se que melhorias adicionais podem ser atingidas considerando correções no trabalho necessário (Eq. 4.9) para a formação de um cristal de MSUM. Embora a obtenção de uma solução analítica para a Eq. 4.1 não seja simples, é possível obter uma solução numérica via simulações utilizando a Eq. 4.1 e a Eq. 4.32. Adicionalmente, a fim de validar os modelos cinéticos tais como o modelo proposto nesta dissertação, simulações numéricas baseadas na distribuição dos tamanhos dos cristais de MSUM em solução podem ser interessantes.

Ainda mais, além de analisar o crescimento de cristais de MSUM é também interessante analisar o processo de cristalização de cristais de MSUM. Como considera-se nesta pesquisa os cristais de MSUM previamente formados, para analisar o processo de cristalização, a exploração de modelos mais complexos como modelos de nucleação em dois passos [49] é necessária. Através de simulações computacionais torna-se possível desenvolver modelos que envolvam a nucleação complementando assim o estudo desta dissertação.

Finalmente, como na literatura as análises experimentais [18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 45] são limitadas, pode-se recorrer também a um tratamento experimental para a obtenção de uma quantidade mais significativa de dados a serem analisados. A partir de análises experimentais é possível investigar não apenas o processo de crescimento e de nucleação de cristais de MSUM, como também o efeito da viscosidade do meio sob o crescimento e a cristalização de cristais de MSUM. E, com uma maior quantidade de dados, a validação das simulações computacionais fica mais significativa. Desta maneira, diferentes análises poderão ser contempladas no estudo de cristais de MSUM:

o crescimento e a cristalização de cristais de MSUM via simulações computacionais e análises experimentais.

Referências Bibliográficas

- [1] G. Nuki e P. A. Simkin. “A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment”. Em: *Arthritis Res. Ther.* 8 (2006), pp. 1–5.
- [2] G. Nuki. “Treatment of crystal arthropathy—history and advances”. Em: *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 32 (2006), pp. 333–357.
- [3] N. Busso e H-K Ea. “The mechanisms of inflammation in gout and pseudogout (CPP-induced arthritis)”. Em: *Reumatismo* 63 (2011), pp. 230–237.
- [4] R. Terkeltaub. *Gout & Other Crystal Arthropathies E-Book*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2011.
- [5] M. A. Martillo, L. Nazzal e D. B. Crittenden. “The Crystallization of Monosodium Urate”. Em: *Curr. Rheumatol. Rep.* 16 (2014), pp. 1–8.
- [6] C. M. Perrin et al. “Monosodium urate monohydrate crystallization”. Em: *Cryst. Eng. Comm.* 13 (2011), pp. 1111–1117.
- [7] N. Dalbeth et al. “Gout”. Em: *Lancet* 397 (2021), pp. 1843–1855.
- [8] A. Chhana et al. “Human cartilage homogenates influence the crystallization of monosodium urate and inflammatory response to monosodium urate crystals: a potential link between osteoarthritis and gout”. Em: *Proteins* 71 (2019), pp. 2090–2099.
- [9] Y. Liu et al. “Self-suppression from metabolin with a precursor in pathology crystallization of gout”. Em: *CrystEngComm* 21 (2019), pp. 3774–3778.
- [10] G. Ragab, M Elshahaly e T. Bardin. “Gout: An old disease in new perspective—A review”. Em: *J. Adv. Res.* 8 (2017), pp. 495–511.
- [11] M. Wu et al. “Gout: a disease involved with complicated immunoinflammatory responses: a narrative review”. Em: *Clin. Rheumatol.* 39 (2020), pp. 2849–2859.
- [12] R. T. Keenan. “The biology of urate”. Em: *Semin. Arthritis. Rheum.* 50 (2020), S2–S10.
- [13] N. Dalbeth, L. Stamp e T. Merriman. *Gout*. Oxford University Press, 2016.
- [14] R. G. Molloy et al. “Structure and cleavage of monosodium urate monohydrate crystals”. Em: *Chem. Comm.* 55 (2019), pp. 2178–2181.

- [15] M. Li et al. "Understanding the Crystallization Pathway of Monosodium Urate Monohydrate in a Biomimetic Matrix". Em: *Cryst. Growth Des.* 20 (2020), pp. 804–812.
- [16] M. Matsumoto et al. "Controlling nucleation and crystal growth during reactive crystallization of monosodium urate monohydrate from simulated synovial fluid by N₂ fine bubble injection". Em: *J. Cryst. Growth* 539 (2019), p. 125622.
- [17] D. Furmann et al. "The effect of synovial fluid composition, speed and load on frictional behaviour of articular cartilage". Em: *Materials* 13 (2020).
- [18] H. M. Burt e Y. C. Dutt. "Growth of monosodium urate monohydrate crystals: effect of cartilage and synovial fluid components on in vitro growth rates". Em: *Ann. Rheum. Dis.* 45 (1986), pp. 858–864.
- [19] I. Kippen et al. "Factors affecting urate solubility in vitro". Em: *Ann. Rheum. Dis.* 33 (1974), p. 313.
- [20] A. A. Khalaf e W. R. Wilcox. "Solubility and nucleation of monosodium urate in relation to gouty arthritis". Em: *J. Cryst. Growth* 20 (1973), pp. 227–232.
- [21] N. W. McGill e P. A. Dieppe. "Evidence for a promoter of urate crystal formation in gouty synovial fluid". Em: *Ann. Rheum. Dis.* 50 (1991), pp. 558–561.
- [22] M. H. Chih, H. L. Lee e T. Lee. "The culprit of gout: triggering factors and formation of monosodium urate monohydrate". Em: *CrystEngComm* 18 (2016), pp. 290–297.
- [23] S. Ahamed et al. "Growth patterns of monosodium urate monohydrate (gouty and urinary) crystals in gel: An in vitro study". Em: *Pak. J. Pharm. Sci.* 30 (2017), pp. 2101–2108.
- [24] H. M. Burt e Y. C. Dutt. "Crystallization of monosodium urate monohydrate". Em: *J. Cryst. Growth* 94 (1989), pp. 15–22.
- [25] D. Kashchiev. "Kinetics of protein fibrillation controlled by fibril elongation". Em: *Proteins* 82 (2014), pp. 2229–2239.
- [26] F. Oliviero, A. Scanu e L. Punzi. "Metabolism of crystals within the joint". Em: *Reumatismo* 63 (2011), pp. 221–229.
- [27] C. Ozono, I. Hirasawa e F. Kohori. "Shape change and growth behavior of monosodium urate monohydrate in a gout model". Em: *Chem. Eng. Technol.* 40 (2017), pp. 1231–1234.
- [28] Y. Li et al. "Neutrophil extracellular traps formation and aggregation orchestrate induction and resolution of sterile crystal-mediated inflammation". Em: *Front. Immunol.* 9 (2018), p. 1559.

- [29] W. R. Wilcox et al. "Solubility of uric acid and monosodium urate". Em: *Med. Bio. Eng.* 10 (1972), pp. 522–531.
- [30] E. Pascual et al. "Mechanisms of crystal formation in gout—a structural approach". Em: *Nat. Rev. Rheumatol.* 11 (2015), pp. 725–730.
- [31] N. S. Mandel e G. S. Mandel. "Monosodium urate monohydrate, the gout culprit". Em: *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976), pp. 2319–2323.
- [32] C. Rinaudo e R. Boistelle. "Theoretical and experimental growth morphologies of sodium urate crystals". Em: *Ann. Rheum. Dis.* 42 (1983), pp. 75–81.
- [33] A. Z. Zellelow et al. "Doping uric acid crystals. 1. Uric acid dihydrate". Em: *Cryst. Growth Des.* 10 (2010), pp. 3340–3347.
- [34] C. M. Perrin e J. A. Swift. "Step kinetics on monosodium urate monohydrate single crystal surfaces: an in situ AFM study". Em: *CrystEngComm* 14 (2012), pp. 1709–1715.
- [35] S. N. Kalkura et al. "In-vitro crystallization of spherulites of monosodium urate monohydrate". Em: *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 6 (1995), pp. 577–580.
- [36] H. Paul et al. "Morphological characteristics of monosodium urate: a transmission electron microscopic study of intact natural and synthetic crystals". Em: *J. Cryst. Growth* 57 (1982), pp. 432–442.
- [37] M. A. Lovette e M. F. Doherty. "Needle-shaped crystals: causality and solvent selection guidance based on periodic bond chains". Em: *Cryst. Growth Des.* 13 (2013), pp. 3341–3352.
- [38] P. Hasselbacher. "Measuring synovial fluid viscosity with a white blood cell diluting pipette. A simple, rapid, and reproducible method". Em: *Arthr. Rheum.* 19 (1976), pp. 1358–1362.
- [39] R. S. Brannan. "Synovial fluid analysis". Em: *J. Emerg. Med.* 30 (2006), pp. 331–339.
- [40] H. M. Burt et al. "Intra-articular drug delivery systems: overcoming the shortcomings of joint disease therapy". Em: *Expert Opin. Drug Deliv.* 6 (2006), pp. 17–26.
- [41] P. W. Atkins et al. *Physical Chemistry for the life sciences*. Oxford University Press, 2023.
- [42] P. L. Krapivsky, S. Redner e E. Ben-Naim. "A Kinetic View of Statistical Physics". Em: Cambridge University Press, 2010.
- [43] Gell-Mann & Tsallis. *Nonextensive Entropy - Interdisciplinary Applications*. Oxford University Press, 2004.

- [44] R. F. Pasternack et al. "A nonconventional approach to supramolecular formation dynamics. the kinetics of assembly of DNA-bound porphyrins". Em: *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998), pp. 5873–5878.
- [45] D. J. Allen, G. Milosovich e A. M. Mattocks. "Inhibition of monosodium urate needle crystal growth". Em: *Arthritis Rheum.* 8 (1965), pp. 1223–1133.
- [46] B. Szala-Mendyk, A. Drajkowska e A. Molski. "Modified Smoluchowski Rate Equations for Aggregation and Fragmentation in Finite Systems". Em: *J. Phy. Chem. B.* 127 (2023), pp. 6154–6162.
- [47] D. Kashchiev. *Nucleation: Basic Theory with Applications*. Butterworth-Heinemann, 2000.
- [48] L. G. Rizzi, G. Viegas e S. Auer. "Ligancy effects on nucleation kinetics". Em: *J. Chem. Phys.* 157 (2023), pp. 6154–6162.
- [49] S. Auer e D. Kashchiev. "Two-step crystal nucleation kinetics: Solution of the master equation". Em: *J. Cryst. Growth* 580 (2022), p. 126469.

Apêndice A

Apêndices

A.1 Constante de taxa efetiva dependente do tempo

A equação para a constante temporal de taxa efetiva $\kappa(t)$ pode ser obtida por aproximação da equação diferencial não-linear de Bernoulli. Inicialmente, utiliza-se a definição da função q -exponencial [43]:

$$e_q(x) = [1 + (1 - q)x]^{1/1-q},$$

que também pode ser escrita como:

$$e_q(x) = \exp\{(1 - q)^{-1} \ln[1 + (1 - q)x]\},$$

onde reformula-se a solução da Eq 3.8 representada pelas equações Eq. 3.9 e Eq. 3.11.

Adicionalmente, tomando $x < 1$, com a expansão da função logarítmica $\ln(1 + x) \approx x - x^2/2 + x^3/3 - x^4/4\dots$, a Eq. 3.9 é reescrita como

$$y(x) = y(0)e_q(x) \approx z(0) \exp\left\{\frac{1}{1-q} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} (1-q)^n x^n\right\}. \quad (\text{A.1})$$

Com $y(t) = C_1(t) - C_{1,e}$ e $x_q(t) = -\kappa_s t / [y(0)]^{1-q}$, então

$$C_1(t) = C_{1,e} + (C_{1,0} - C_{1,e})e^{f_q(t)}, \quad (\text{A.2})$$

onde $f_q(t) = \left\{\frac{1}{1-q} \ln[1 + (1-q)x_q(t)]\right\}$.

Ao derivar a Eq. A.2, tem-se que:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = (C_1(t) - C_{1,e}) \frac{df_q(t)}{dt}, \quad (\text{A.3})$$

de forma que,

$$\frac{df_q(t)}{dt} \approx -\frac{\kappa_s}{[(C_{1,0} - C_{1,e})^{1-q} + (q-1)\kappa_s t]}, \quad (\text{A.4})$$

onde

$$\kappa(t) \equiv \frac{df_q(t)}{dt}. \quad (\text{A.5})$$

A.2 Kernel constante

A equação para concentração de monômeros em solução $C_1(t)$ pode ser obtida em condições específicas a partir do *kernel* constante. Com a consideração de que não haja influência do tamanho dos n cristais na frequência de agregação, o kernel de associação para $n \geq 2$ é dado por:

$$A_{1,n \rightarrow n+1} \approx D_1 R_n = \kappa_e. \quad (\text{A.6})$$

Adicionalmente, a probabilidade de associação entre duas unidades monoméricas pode ser considerada como improvável uma vez que R_1 possui um valor muito pequeno em comparação ao valor relacionado ao tamanho linear efetivo de um cristal R_n . Logo,

$$A_{1,1 \rightarrow 2} \approx D_1 R_1 \approx 0. \quad (\text{A.7})$$

Neste caso, a Eq. 4.3 é dada por:

$$\kappa_A(t) = \kappa_e \left[A_{1,1 \rightarrow 2} C_1(t) + \sum_{n=2}^{n_{\max}-1} C_n(t) \right]. \quad (\text{A.8})$$

Daí, a partir da Eq. 2.16

$$\kappa_A(t) = \kappa_e \sum_{n=2}^{M_{\text{tot}}-1} C_n(t) = \kappa_e C_s. \quad (\text{A.9})$$

Da Eq. 4.14, a qual relaciona os *kernéis* de associação e dissociação, tem-se que

$$F_{n+1 \rightarrow 1,n} = C_{1,e} A_{1,n \rightarrow n+1} = \kappa_e C_{1,e}. \quad (\text{A.10})$$

Aqui, é importante ressaltar que o caso em que $n = 1$ deve ser tratado com atenção e é dado por:

$$\kappa_F(t) = \kappa_e \sum_{n=2}^{M_{\text{tot}}} C_n(t) = \kappa_e C_s. \quad (\text{A.11})$$

Deste modo, quando o *kernel* for constante, obtém-se que

$$\kappa_A(t) = \kappa_F(t) = \kappa(t) = \kappa_e C_s, \quad (\text{A.12})$$

e, a equação mestra é dada por:

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -\kappa_e C_s [C_1(t) - C_{1,e}]. \quad (\text{A.13})$$

Ess equação, Eq. A.13, é equivalente à Eq. 3.4, tal que a constante de taxa efetiva é dada por $\kappa_s = \kappa_e C_s$.

Finalmente, a solução para a Eq. A.13 é dada por:

$$C_1(t) = C_{1,0} - (C_{1,0} - C_{1,e})(1 - e^{-\kappa_s t}), \quad (\text{A.14})$$

onde essa solução é obtida de maneira correspondente à Eq. 3.11 no limite em que $q \rightarrow 1$, tal como encontrado na Ref. [25].