RAFAEL ROCHA MATTAZIO

Modelo numérico mecanobiológico para a obtenção da matriz de rigidez estrutural e da densidade mineral na remodelagem óssea

Dissertação de mestrado apresentada à Escola de Engenharia de São Carlos, da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Engenharia Mecânica

Área de concentração: Projeto mecânico.

Orientadora: Profª Drª Zilda de Castro Silveira

ESTE EXEMPLAR TRATA-SE
DA VERSÃO CORRIGIDA.
A VERSÃO ORIGINAL
ENCONTRA-SE DISPONÍVEL
JUNTO AO DEPARTAMENTO
DE ENGENHARIA MECÂNICA
DA EESC-USP.

São Carlos, SP

2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

M435m Mattazio, Rafael Rocha
Modelo mecanobiológico para a obtenção da densidade mineral e da matriz de rigidez estrutural na remodelagem óssea. / Rafael Rocha Mattazio; orientadora Zilda de Castro Silveira. São Carlos, SP, 2016.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica e Área de Concentração em Projeto Mecânico -- Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo, 2016.

1. Linhagem celular. 2. Osso cortical. 3. Passo de solução adaptativo. 4. Propriedades mecânicas. 5. Regra das misturas. I. Título.

FOLHA DE JULGAMENTO

Candidato: Engenheiro **RAFAEL ROCHA MATTAZIO**.

Título da dissertação: "Modelo numérico mecanobiológico para a obtenção da matriz de rigidez estrutural e da densidade mineral na remodelagem óssea".

Data da defesa: 27/01/2016

Comissão Julgadora:

Profa. Dra. **Zilda de Castro Silveira**
(Orientadora)
(Escola de Engenharia de São Carlos/EESC)

Prof. Dr. **Emilio Graciliano Ferreira Mercuri**
(Universidade Federal do Paraná/UFPR)

Dra. **Janaina de Andrea Dernowsek**
(Pós Doutoranda CTI/Campinas)

Resultado:

Aprovado

Emilio Graciliano Ferreira Mercuri
APROVADO

Aprovado

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica:
Prof. Associado **Gherhardt Ribatski**

Presidente da Comissão de Pós-Graduação:
Prof. Associado **Paulo César Lima Segantine**

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela oportunidade da vida e do conhecimento. Todos leitores já conhecem os processos biológicos apresentados e mimetizados no modelo proposto nesse trabalho, entretanto, o fato curioso é que isso não ocorre em sua mente consciente. São seus corpos que conhecem e praticam esses processos biológicos extremamente complexos, necessários à manutenção do organismo, porém parcialmente conhecidos por sua mente consciente. Com isso, percebe-se a distância tão grande que existe entre o pequeno conhecimento da consciência humana e a grande capacidade de organização do corpo. Assim, milhões de anos de evolução da espécie humana parecem pouco tempo para que o corpo possa atingir tal grau de aperfeiçoamento. Portanto, acredito que algo maior o direcionou para essa evolução.

À minha família, pelo apoio infinito e incansável em todos os momentos.

À Professora Zilda, minha orientadora e exemplo de pessoa íntegra, por toda sua disposição, dedicação e orientação. Por ter aceitado a ideia e o desafio de desenvolver um trabalho multidisciplinar nas áreas da engenharia e da saúde, num campus da área de exatas. Por sua companhia e acolhimento durante todo o trajeto do mestrado. Por toda liberdade que me deu durante o período de desenvolvimento do trabalho e por toda sua paciência e compreensão nos momentos de baixo rendimento.

Ao Doutor Pedro Yoshito Noritomi, da Divisão de tecnologias tridimensionais do Centro de Tecnologia da informação Renato Archer de Campinas-SP, pela coorientação, ensinamentos e por permitir que eu desenvolvesse sua ideia nesse trabalho.

Ao Professor Dr. Emílio Graciliano Ferreira Mercuri e à Professora Dr^a. Mildred Ballin Hecke, ambos da Universidade Federal do Paraná (UFPR), por nos receber na UFPR e apresentar os modelos mecanobiológicos de remodelagem óssea, cruciais para o desenvolvimento do trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa de estudos.

Ao Professor Dr. Silvio Eduardo Duailibi e à Professora Dr^a. Monica Talarico Duailibi pela presença e contribuição na qualificação do trabalho.

Ao Professor Dr. Peter Pivonka, da Universidade de Melbourne, Austrália, pela disposição em responder dúvidas sobre seu modelo de remodelagem.

Ao Dr. Jorge Vicente Lopes da Silva, da Divisão de Tecnologias Tridimensionais do Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer de Campinas – SP, pela disponibilização da infraestrutura da Divisão para o desenvolvimento do início das atividades do trabalho.

À Professora Dr^a. Rosa Maria Rodrigues Pereira, da Universidade de São Paulo, pela disposição, recepção em seu laboratório e paciência na explicação de conceitos do metabolismo ósseo.

Ao Professor Marcos Antonio Sabino Gutiérrez, da Universidad Simón Bolívar, Venezuela, por seus ensinamentos na área da saúde, durante o início do trabalho.

À Dra. Janaina de Andrea Dernowsek, da Divisão de Tecnologias Tridimensionais do Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer de Campinas – SP, por seus ensinamentos e sugestões de bibliografias na área da saúde. Por seu exemplo de dedicação.

À Ana Paula Bueno Bardelotte e Iara Alice Oliveira, ambas da secretaria do Programa de Pós-Graduação da Área de Engenharia Mecânica da Escola de Engenharia de São Carlos.

Ao Professor Dr. Eduardo Alberto Fancello, pela avaliação do trabalho durante o 5º Encontro Nacional de Engenharia Biomecânica (ENEBI) e seu questionamento sobre a técnica do método numérico utilizada no trabalho.

Ao meu amigo Celso Raphael de Pádua Pacola pela revisão do texto e amizade de longa data.

À Professora Angela Cristina Pregnotato Giampetro do Centro Cultural da USP de São Carlos pela revisão do resumo em língua inglesa.

Ao meu amigo Luiz Eduardo Frezzatto Santos pela amizade, companhia e ajuda.

Ao meu amigo Luciano Falqueto Santana pela amizade e companhia e por sanar dúvidas de programação.

Ao meu amigo André Luis Lui por abrir minha mente para as boas práticas de programação.

Ao Professor Daniel “Pinguim” Henrique Silva, por tirar dúvidas sobre os métodos numéricos utilizados.

Ao Prof. Dr. Ronaldo Carrion, pelos ensinamentos, conversas e exemplo de humildade.

Ao Eduardo Vieira de Brito, da Agência USP de Inovação, pela atenção e orientação com relação à propriedade intelectual.

A todos funcionários da biblioteca da Escola de Engenharia de São Carlos da USP.

Aos Professores Dr. Orivaldo Lopes da Silva e Dr. Carlos Alberto Fortulan, pela presença na qualificação do trabalho.

Aos alunos e docentes do Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia, da Universidade de São Paulo, pelos ensinamentos.

Ao Professor Dr. José Marcos Alves, do Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia, pelos convites para assistir as palestras da disciplina SRB5009 – Tópicos em Bioengenharia.

Aos autores que me baseei na realização do trabalho.

Aos desenvolvedores dos software livres que utilizei no trabalho.

À felina Tólinha, *in memoriam*, pela companhia de longa data.

Aos colegas do grupo de pesquisa da Professora Dr^a Zilda de Castro Silveira.

Aos colegas do Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer de Campinas – SP, pela amizade e sempre me receber bem.

Aos colegas das diversas gerações da Equipe EESC-USP de Formula SAE, pela companhia e pela oportunidade de participar ativamente por mais um ano, especialmente ao Leon “Splinter” de Moraes Nunes, exemplo de pessoa justa e ética, que me inspirou a prosseguir nos momentos de dificuldade. Aos funcionários da EESC-USP que ajudam a equipe de Formula SAE, por sua contribuição ao aprendizado dos alunos.

Ao Guilherme “Raquete” Zozzi Petean, também pessoa ética e justa, pela amizade, companhia e reflexões.

Aos leitores, por acreditarem que esse trabalho possa ser útil.

RESUMO

MATTAZIO, R. R. (2016) **Modelo numérico mecanobiológico para a obtenção da matriz de rigidez estrutural e da densidade mineral na remodelagem óssea**. 254 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) – Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, SP.

Neste trabalho é proposto um modelo mecanobiológico de remodelagem óssea para a estimativa de variações, provocadas por perturbações mecânicas ou biológicas, na matriz de rigidez estrutural da escala macroscópica e na densidade mineral em uma região do osso. Na cooperação entre as áreas da saúde e da engenharia, como nos estudos estruturais de biomecânica no sistema esquelético, as propriedades mecânicas dos materiais devem ser conhecidas, entretanto os ossos possuem uma constituição material altamente complexa, dinâmica e variante entre indivíduos. Sua dinâmica decorre dos ciclos de absorção e deposição de matriz óssea na remodelagem óssea, a qual ocorre para manter a integridade estrutural do esqueleto e adaptá-lo aos estímulos do ambiente, sejam eles biológicos, químicos ou mecânicos. Como a remodelagem óssea pode provocar alterações no material do osso, espera-se que suas propriedades mecânicas também sejam alteradas. Na literatura científica há modelos matemáticos que preveem a variação da matriz de rigidez estrutural a partir do estímulo mecânico, porém somente os modelos mais recentes incluíram explicitamente processos biológicos e químicos da remodelagem óssea. A densidade mineral óssea é um importante parâmetro utilizado no diagnóstico de doenças ósseas na área médica. Desse modo, para a obtenção da variação da rigidez estrutural e da densidade mineral óssea, propõe-se um modelo numérico mecanobiológico composto por cinco submodelos: da dinâmica da população de células ósseas, da resposta das células ao estímulo mecânico, da porosidade óssea, da densidade mineral óssea e, baseado na Lei de Voigt para materiais compósitos, da rigidez estrutural. Os valores das constantes das equações dos submodelos foram obtidos de literatura. Para a solução das equações do modelo, propõe-se uma implementação numérica e computacional escrita em linguagem C. O método de Runge-Kutta-Dormand-Prince, cuja vantagem consiste no uso de um passo de solução variável, é utilizado no modelo para controlar o erro numérico do resultado do sistema de equações diferenciais. Foi realizada uma avaliação comparativa entre os resultados obtidos com o modelo proposto e os da literatura dos modelos de remodelagem óssea recentes. Conclui-se que o modelo e a implementação propostos são capazes de obter variações da matriz de rigidez estrutural macroscópica e da densidade mineral óssea decorrentes da perturbação nos parâmetros mecânicos ou biológicos do processo de remodelagem óssea.

Palavras-chave: Biomedicina sistêmica. Linhagem celular. Osso cortical. Passo de solução adaptativo. Regra das misturas.

ABSTRACT

MATTAZIO, R. R. (2016) **A mechanobiological numerical model for the obtaining of the structural stiffness matrix and mineral density in the bone remodeling phenomenon.** 254 p. Thesis (Master of Science in Mechanical Engineering) – São Carlos School of Engineering, University of São Paulo, São Carlos, SP.

This Master thesis addresses a mechanobiological model that estimates variations in the bone macroscopic stiffness matrix and mineral density caused by mechanical or biological disturbances in a bone site undergoing the bone remodeling phenomenon. In interdisciplinary studies in health and engineering sciences, as structural biomechanical studies of the skeleton, the mechanical properties of the materials must be known. However, the bone material is highly complex, displays a dynamic behavior and its characteristics vary among individuals. Its dynamic behavior results from the bone matrix deposition and resorption cycles of the bone remodeling phenomenon for the maintenance of the skeletal structural integrity and its adaptation to environmental stimuli, which can be biological, chemical or mechanical. As bone remodeling can change the quantities of the bone material, deviations in the bone mechanical properties are also expected. The literature reports mathematical models that can predict changes in the bone structural stiffness matrix promoted by mechanical stimuli, however, only the newest ones have explicitly included the biochemical processes from bone remodeling. Bone mineral density is an important parameter for the diagnosis of bone diseases, therefore, a mechanobiological numerical model of the bone remodeling phenomenon is proposed for the determination of changes in bone stiffness and mineral density. The method is composed of five modules, namely, bone cells population dynamics, response of bone cells to mechanical stimuli, bone porosity, bone mineral density and bone stiffness calculated by Voigt's Law for composite materials. The values of the constants for the equations of the modules were obtained from the literature. A numerical computational code written in C language was implemented, so that the equations of the model could be solved automatically. The Runge-Kutta-Dormand-Prince method, whose advantage is its variable solution step, solved the differential equations ensuring numerically controlled errors for the solutions. A benchmark analysis was conducted using the solutions of the proposed model and the latest bone remodeling models. The model, the numerical method and the code implementation estimated changes in the macroscopic structural stiffness matrix and mineral density of the bone caused by induced disturbances in the mechanical or biological parameters of the bone remodeling process.

Keywords: Adaptive solution step. Cellular lineage. Cortical bone. Rule of mixtures. Systems biomedicine.

Please contact the author (see “Apêndice A”) if you wish to receive the English translation of the whole text.

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 – Esqueleto humano.....	44
Figura 3.2 – Estrutura interna do fêmur.....	45
Figura 3.3 – Arranjos estruturais do osso trabecular na região proximal do fêmur.....	46
Figura 3.4 – Gráficos das propriedades mecânicas do osso cortical.....	47
Figura 3.5 – Seção transversal do osso cortical na escala microscópica.....	48
Figura 3.6 – Organização microestrutural do osso.....	49
Figura 3.7 – Padrões de organização da sub-microestrutura óssea.....	50
Figura 3.8 – Organização e componentes do fibril de colágeno.....	51
Figura 3.9 – Níveis hierárquicos da organização estrutural do osso.....	54
Figura 3.10 – Elementos do microambiente do tecido ósseo.....	57
Figura 3.11 – Osteócito.....	58
Figura 3.12 – Diagrama em corte de um osteoclasto fixado na superfície do tecido ósseo.	59
Figura 3.13 – Diagrama das células ósseas.....	60
Figura 3.14 – Etapas da remodelagem óssea.....	61
Figura 3.15 – Diagrama das linhagens celulares de osteoblastos e osteoclastos e suas interações.....	64
Figura 3.16 – Gráfico da variação da seção transversal e da massa óssea e em função da idade e sexo.....	67
Figura 3.17 – Curva força-deformação genérica de um material dúctil.....	68
Figura 3.18 – Forças e deformações geradas num sólido em equilíbrio estático.....	69
Figura 3.19 – Tensões no material.....	70
Figura 3.20 – Estado de tensão do ponto material.....	71
Figura 3.21 – Diversidade dos estados de tensão presentes no sólido.....	72
Figura 3.22 – Estado de deformação do ponto material.....	73

Figura 3.23 – Diversidade dos estados de deformação presentes no sólido.....	74
Figura 3.24 – Estado tridimensional de tensão do ponto material.....	75
Figura 4.1 – Fluxograma do impacto da remodelagem nos ossos.....	81
Figura 4.2 – Fluxograma da tradução dos fenômenos da remodelagem e seus reflexos no osso.....	82
Figura 4.3 – Diagrama das células ósseas e sinalizadores utilizados no modelo da dinâmica da população celular.....	83
Figura 4.4 – Comportamento da função de Hill de ativação e repressão para diferentes valores da constante H.....	85
Figura 4.5 – Interfaces da linhagem de OBp e suas representações matemáticas correspondentes.....	86
Figura 4.6 – Interfaces da linhagem de OBa e suas representações matemáticas correspondentes.....	87
Figura 4.7 – Interfaces da linhagem de OCa e suas representações matemáticas correspondentes.....	88
Figura 4.8 – Diagrama das quantidades de OPG, RANKL, RANK e suas ligações.....	91
Figura 4.9 – Gráfico da taxa de produção de RANKL pelas células ósseas em função da concentração total de RANKL.....	95
Figura 4.10 – Modelo de resposta da função de ativação da proliferação de OBp e da taxa de produção de RANKL em função do estímulo mecânico.....	98
Figura 4.11 – Gráfico da densidade mineral óssea em função da porosidade intracortical.	104
Figura 4.12 – Gráficos dos componentes do tensor $\mathbf{A}_{est,bm}$	106
Figura 4.13 – Fluxograma dos módulos do modelo mecanobiológico da dinâmica da população celular na remodelagem óssea.....	107
Figura 5.1 – Efeito de diferentes concentrações de PTH na secreção de OPG por células HUVEC.....	112
Figura 7.1 – Forma da indução da perturbação em uma constante do modelo ao longo do tempo da simulação.....	130
Figura 7.2 – Fluxograma da aplicação do método DOPRI5 na solução do modelo mecanobiológico.....	132

Figura 8.1 – Variações das populações celulares decorrentes da simulação da injeção externa de PTH.....	134
Figura 8.2 – Populações celulares normalizadas resultantes da simulação de injeção externa de PTH.....	135
Figura 8.3 – Variações das populações celulares decorrentes da simulação da injeção externa de OPG.....	135
Figura 8.4 – Populações celulares normalizadas resultantes da simulação de injeção externa de OPG.....	136
Figura 8.5 – Variações das populações celulares decorrentes da simulação da injeção externa de RANKL.....	137
Figura 8.6 – Variação da fração de volume ósseo resultante da perturbação de DOCp.....	138
Figura 8.7 – Simulação da redução da taxa de produção de OPG.....	138
Figura 8.8 – Variações das populações celulares decorrentes da simulação de estímulo mecânico baixo.....	140
Figura 8.9 – Variação da fração de volume ósseo, DMO e wcort para perturbação de baixo estímulo mecânico.....	141
Figura 8.10 – Variações das populações celulares decorrentes da simulação de estímulo mecânico moderado.....	142
Figura 8.11 – Variação da fração de volume ósseo, DMO e wcort para perturbação de estímulo mecânico moderado.....	143
Figura 8.12 – Variações das populações celulares decorrentes da simulação de estímulo mecânico excessivo.....	144
Figura 8.13 – Variação da fração de volume ósseo, DMO, wcort e RV para perturbação de estímulo mecânico excessivo.....	146

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Propriedades mecânicas do osso cortical.....	46
Tabela 3.2 – Propriedades mecânicas do osso trabecular.....	47
Tabela 3.3 – Aspectos dos minerais de apatita do osso.....	52
Tabela 3.4 – Aspectos do colágeno do osso.....	52
Tabela 3.5 – Aspectos dos fluidos do osso.....	52
Tabela 5.1 – Valores, unidades e fontes das constantes primárias do modelo.....	109
Tabela 5.2 – Valores, unidades e fontes das constantes secundárias do modelo.....	114
Tabela 8.1 – Valores dos parâmetros de configuração do modelo proposto.....	133

LISTA DE SIGLAS

CTI	Centro de Tecnologia da Informação
DMO	Densidade Mineral Óssea
DXA	<i>Dual-energy X-ray Absorptometry</i> (em Português: absorciometria de raios-X de energia dupla)
MEF	Método dos Elementos Finitos
ABNT	Associação Brasileira De Normas Técnicas
BMPs	<i>Bone Morphogenetic Proteins</i> (em Português: proteínas morfogenéticas do osso)
DMO	Densidade Mineral Óssea
DOPRI5	Runge-Kutta-Dorman-Prince 5
DT3D	Divisão de Tecnologias Tridimensionais
M-CSF	<i>Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> (em Português: fator estimulante de colônias de macrófagos)
MCTI	Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação
OBa	Osteoblastos ativos
OBp	Pré-osteoblastos
OBu	Progenitores dos osteoblastos
OCa	Osteoclastos ativos
OCp	Pré-osteoclastos
OPG	Osteoprotegerina
PTH	Hormônio da Paratireoide
RANK	Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa-B
RANKL	Ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa-B
TGF- β	Fator Beta de Transformação do Crescimento

LISTA DE SÍMBOLOS

Notação	Descrição	Unidade
A_{OBa}	Taxa de diferenciação de OBa em <i>bone lining cells</i> ou osteócitos ou apoptose	1/dia
A_{OCa}	Taxa de apoptose de OCa	1/dia
C_{OBa}	Concentração de osteoblastos ativos	pM
C_{OBp}	Concentração de pré-osteoblastos	pM
C_{OBu}	Concentração de OBu no volume de controle	pM
C_{OCp}	Concentração de OCp no volume de controle	pM
C_{OPG}	Concentração de OPG livre	pM
C_{OPGtot}	Concentração total de OPG	pM
C_{OPG}^{max}	Concentração máxima de OPG suficiente para cessar a produção de OPG por OBp e OBa	pM
C_{PTH}	Concentração de PTH	pM
C_{RANK}	Concentração de RANK no volume de controle	pM
C_{RANKL}	Concentração de RANKL livre	pM
$C_{RANKLtot}$	Concentração total de RANKL	pM
C_{RKL}^{max}	Concentração máxima de RANKL para produção por OBp e OBa	pM
$C_{RKL-OPG}$	Concentração do complexo RANKL-OPG	pM
C_{RKL-RK}	Concentração do complexo RANKL-RANK	pM
$C_{TGF-\beta}$	Concentração de TGF- β	pM
C_{bm}	Matriz de rigidez da matriz óssea	GPa
C_{cort}	Matriz de rigidez do osso cortical	GPa
C_{H2O}	Matriz de rigidez da água	GPa
D_{OBp}	Taxa de diferenciação de OBp em OBa	1/dia
D_{OBu}	Taxa de diferenciação de OBu em OBp	1/dia
D_{OCp}	Taxa de diferenciação de OCp em OCa	1/dia

Notação	Descrição	Unidade
D_{OPG}	Taxa de degradação de OPG	1/dia
D_{PTH}	Taxa de degradação de PTH	1/dia
D_{RANKL}	Taxa de degradação de RANKL	1/dia
$D_{TGF-\beta}$	Taxa de degradação de TGF- β	1/dia
f_{bm}	Fração de volume de matriz óssea	-
f_{lac}	Fração de volume de lacunas	-
f_{vas}	Fração de volume de canais	-
$H_{act, OB}^{PTH}$	Coeficiente de ativação de C_{RKL}^{max} por PTH	pM
$H_{rep, OB}^{PTH}$	Coeficiente de repressão da β_{OPG}^{max} por PTH	pM
$H_{act, OCp}^{RKL - RK}$	Coeficiente de ativação da diferenciação de OCp pelo complexo RANKL-RANK	pM
$H_{act, OBU}^{TGF - \beta}$	Coeficiente de ativação da diferenciação de OBU por TGF- β	pM
$H_{act, OCa}^{TGF - \beta}$	Coeficiente de ativação da apoptose de OCa por TGF- β	pM
$H_{rep, OBp}^{TGF - \beta}$	Coeficiente de repressão da diferenciação de OBp por TGF- β	pM
k_1	Constante de formação de RANKL-OPG a partir de moléculas RANKL e OPG livres	1/(pM.dia)
k_1'	Constante de dissociação de RANKL-OPG	1/dia
k_2	Constante de formação de RANKL-RANK a partir de moléculas RANKL e RANK livres	1/(pM.dia)
k_2'	Constante de dissociação de RANKL-RANK	1/dia
k_{form}	Coeficiente de proporcionalidade entre a fração de matriz óssea depositada e a concentração de OBA	1/(pM.dia)
k_{res}	Coeficiente de proporcionalidade entre a fração de matriz óssea absorvida e a concentração de OCa	1/(pM.dia)
$K_{RKL-OPG}$	Constante de equilíbrio da formação de RKL-OPG a partir de RANKL e OPG	1/pM
K_{RKL-RK}	Constante de equilíbrio da formação de RANKL-RANK a partir de RANKL e RANK	1/pM

Notação	Descrição	Unidade
N_{RKL}^{OB}	Número de sítios de expressão de RANKL na superfície de OBp ou OBa	-
N_A	Constante de Avogadro	-
p	Porosidade óssea	-
P_{OBp}	Taxa de proliferação de OBp	1/dia
p_{OPG}	Taxa de produção de OPG por OBp ou OBa	1/dia
P_{PTH}	Taxa de introdução externa de PTH no volume de controle	pM/dia
$P_{TGF-\beta}$	Injeção externa de TGF- β no volume de controle	pM/dia
R_V	Razão entre o volume total ocupado por OCa e OBa e o volume dos canais vasculares do volume representativo	-
V_{cel}	Volume ocupado por OBa e OCa	mm ³
V_{OBa}	Volume de um único OBa	mm ³
V_{OCa}	Volume de um único OCa	mm ³
V_{rep}	Volume representativo	mm ³
w_{cort}	Densidade da energia mecânica de deformação no cortical	Pa
w_{f1}	Estímulo mecânico limítrofe entre zona de equilíbrio mecânico da remodelagem e de formação	Pa
w_{f2}	Menor estímulo mecânico limítrofe do patamar de formação	Pa
w_{f3}	Maior estímulo mecânico limítrofe do patamar de formação	Pa
w_{f4}	Estímulo mecânico limítrofe entre formação e reabsorção	Pa
w_{r1}	Estímulo mecânico limítrofe entre zona de reabsorção e zona de equilíbrio mecânico da remodelagem	Pa
w_{r2}	Estímulo mecânico limítrofe entre zona de formação e zona de reabsorção	Pa
α	Coeficiente de proporcionalidade entre TGF- β e a fração de matriz óssea absorvida	pM
β_{PTH}	Taxa de introdução de PTH no volume de controle	pM/dia
β_{OPG}	Taxa de introdução total de OPG no volume de controle	pM/dia

Notação	Descrição	Unidade
β_{cel}^{OPG}	Taxa de produção de OPG por OBp e OBa	pM/dia
β_{OPG}^{max}	Taxa máxima possível de produção de OPG por OBp e OBa	pM/dia
$\beta_{externo}^{OPG}$	Taxa de introdução de OPG externo no volume de controle	pM/dia
$\beta_{externo}^{RKL}$	Taxa de introdução de RANKL externo no volume de controle	pM/dia
β_{max}^{RKL}	Taxa máxima de produção de RANKL por OBp e OBa	pM/dia
β_{cel}^{RKL}	Taxa de produção de RANKL por OBp e OBa	pM/dia
β_{mec}^{RKL}	Taxa de produção de RANKL promovida por estímulo mecânico	pM/dia
β_{RKL}	Taxa de introdução total de RANKL no volume de controle	pM/dia
ϵ_{ij}	Matriz do estado de deformação	-
K_1	Taxa de produção RANKL a baixa magnitude de estímulo mecânico	-
K_2	Taxa de produção RANKL a alta magnitude de estímulo mecânico	-
λ_1	Coefficiente de inclinação da reta de formação a valores de w reduzidos	-
λ_2	Coefficiente de inclinação da reta de formação a valores de w elevados	-
$\pi_{act, OBU}^{TGF-\beta}$	Função de ativação da diferenciação de OBU por TGF- β	-
$\pi_{act, OCa}^{TGF-\beta}$	Função de ativação da apoptose de OCa por TGF- β	-
$\pi_{act, OCp}^{RKL-RK}$	Função de ativação da diferenciação de OCp pelo complexo RANKL-RANK	-
$\pi_{act, OB}^{PTH}$	Função de ativação de C_{RKL}^{max} por PTH	-
$\pi_{rep, OBp}^{TGF-\beta}$	Função de repressão da diferenciação de OBp por TGF- β	-
$\pi_{rep, OB}^{PTH}$	Função de repressão da β_{OPG}^{max} por PTH	-
$\Pi_{act, OBp}^{mec}$	Função de ativação da proliferação de OBp por w	-

Notação	Descrição	Unidade
$\Pi_{\max}$	Valor máximo da função $\Pi_{\text{act}, \text{OB}_p}^{\text{mec}}$	-
Π_{ref}	Valor mínimo da função $\Pi_{\text{act}, \text{OB}_p}^{\text{mec}}$	-
σ_{ij}	Matriz do estado de tensão	Pa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	31
1.1	OBJETIVO.....	32
1.2	MOTIVAÇÃO.....	33
1.3	ORGANIZAÇÃO DA DISSERTAÇÃO.....	34
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	37
3	EMBASAMENTO TEÓRICO.....	43
3.1	SISTEMA ESQUELÉTICO.....	43
3.1.1	Hierarquia da organização estrutural do osso.....	43
3.1.1.1	Macroestrutura.....	44
3.1.1.2	Microestrutura.....	48
3.1.1.3	Sub-microestrutura.....	49
3.1.1.4	Nanoestrutura e sub-nanoestrutura.....	50
3.1.1.5	Escala nanométrica – Materiais.....	51
3.1.2	Mineralização.....	53
3.1.3	Modelos para determinação das propriedades mecânicas do osso.....	53
3.1.3.1	Regra de misturas na forma da Lei de Voigt.....	54
3.1.3.2	Homogenização micromecânica.....	55
3.1.3.3	Modelos empíricos.....	55
3.1.3.4	Tons de cinza de imagens médicas.....	56
3.1.4	O osso como órgão biologicamente ativo.....	56
3.1.5	Células ósseas e as ações de deposição e reabsorção de tecido.....	57
3.1.6	Remodelagem óssea.....	59
3.1.7	Linhagens celulares, diferenciação celular e sinalização bioquímica.....	62

3.1.8	Mecanotransdução óssea.....	65
3.1.9	Homeostase mineral e metabolismo ósseo.....	66
3.2	<i>COMPORTAMENTO MECÂNICO DOS MATERIAIS.....</i>	<i>67</i>
3.2.1	Comportamento de deformação.....	68
3.2.2	Tipos e natureza espacial da tensão e da deformação.....	69
3.2.3	Estado de tensão.....	69
3.2.4	Estado de deformação.....	72
3.2.5	Lei de Hooke e matriz de rigidez.....	76
3.2.6	Classificação dos tipos de rigidez.....	77
3.2.7	Densidade de Energia de deformação.....	78
3.2.8	Matriz de rigidez de materiais bifásicos conforme a Lei de Voigt.....	79
4	MODELOS MATEMÁTICOS.....	81
4.1	<i>MODELO DA DINÂMICA DA POPULAÇÃO DE CÉLULAS ÓSSEAS.....</i>	<i>82</i>
4.1.1	Concentrações das células ósseas.....	86
4.1.2	Concentração das moléculas sinalizadoras.....	89
4.1.2.1	<i>TGF-β.....</i>	<i>89</i>
4.1.2.2	<i>Via RANKL-RANK-OPG.....</i>	<i>90</i>
4.1.2.3	<i>Produção de OPG e RANKL.....</i>	<i>94</i>
4.1.2.4	<i>PTH.....</i>	<i>97</i>
4.2	<i>MODELO DA MECANOBIOLOGIA ÓSSEA.....</i>	<i>97</i>
4.3	<i>MODELO DA ALTERAÇÃO DA POROSIDADE EM FUNÇÃO DA POPULAÇÃO CELULAR.....</i>	<i>100</i>
4.4	<i>MODELO DE VOLUME OCUPADO PELAS CÉLULAS DE REMODELAGEM.....</i>	<i>101</i>
4.5	<i>MODELO PARA CÁLCULO DA DMO.....</i>	<i>103</i>
4.6	<i>MODELO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ DE RIGIDEZ ESTRUTURAL.....</i>	<i>104</i>

4.7	ESTÍMULO MECÂNICO.....	106
4.8	PANORAMA DO MODELO COMPLETO.....	107
5	VALOR E ORIGEM DAS CONSTANTES.....	109
5.1	UNIDADES.....	118
6	CALIBRAÇÃO DO MODELO.....	119
6.1	INDUÇÃO DE PERTURBAÇÕES NO SISTEMA.....	122
7	IMPLEMENTAÇÃO NUMÉRICA.....	123
7.1	SOLUÇÃO DO SISTEMA DE EQUAÇÕES NÃO-LINEARES DE C_{OPG} E C_{RANKL}.....	123
7.2	SOLUÇÃO DO SISTEMA DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS DE C_{OBPr}, C_{OBAr}, C_{OCA} E F_{VAS}.....	124
7.3	LÓGICA DA IMPLEMENTAÇÃO COMPUTACIONAL.....	127
7.3.1	Passo 1 – Leitura das constantes e das perturbações.....	129
7.3.2	Passos 2 e 3 – Cálculo das constantes obtidas a partir das constantes lidas e calibração do modelo.....	129
7.3.3	Passo 4 – Processo iterativo de solução das equações do modelo para o período de tempo pré-determinado no arquivo de entrada.....	129
8	AVALIAÇÃO COMPARATIVA.....	133
8.1	VARIAÇÃO DA POPULAÇÃO CELULAR ÓSSEA.....	133
8.2	VARIAÇÃO DA FRAÇÃO DE VOLUME ÓSSEO.....	138
8.3	PERTURBAÇÃO DO ESTÍMULO MECÂNICO.....	139
9	CONCLUSÃO.....	149
	REFERÊNCIAS.....	151
	APÊNDICE A – INFORMAÇÕES PARA CONTATO.....	159
	APÊNDICE B – FLUXOGRAMA DAS VARIÁVEIS DO MODELO DA DINÂMICA DA POPULAÇÃO CELULAR ÓSSEA.....	161
	APÊNDICE C – FLUXOGRAMA DA IMPLEMENTAÇÃO NUMÉRICA.....	163
	APÊNDICE D – CÓDIGO FONTE DA IMPLEMENTAÇÃO NUMÉRICA.....	165

1 INTRODUÇÃO

O sistema musculoesquelético é o sistema do corpo humano associado à movimentação e à estruturação do corpo. Nesse sistema, os músculos e as articulações (incluindo os ligamentos) produzem, guiam e absorvem as forças geradoras dos movimentos, enquanto os ossos, além de suas funções biológicas, cumprem a função de suportar os carregamentos mecânicos. Em algumas circunstâncias, como na osteoporose, ocorrem falhas no mecanismo de regulação biológica do osso, o que aumenta a probabilidade de ocorrência de fraturas. Quando estas ocorrem, gera-se um fardo socioeconômico ao paciente e ao sistema de saúde, até a recuperação completa do paciente, a qual pode durar meses. Assim, nota-se que o entendimento da mecânica óssea pode contribuir significativamente para a solução das causas de fraturas em indivíduos e para a redução do fardo associado a elas.

No auxílio à compreensão das demandas e capacidades mecânicas do esqueleto em diversas condições da saúde humana, desde os anos 70, a engenharia mecânica realiza análises estruturais com o Método dos Elementos Finitos (MEF). Ao traduzir o problema real em equações matemáticas, a técnica permite, por exemplo, estimar previamente qual magnitude de carregamento mecânico pode provocar a fratura do osso. Uma das etapas da tradução do problema é a inserção, nas equações do método, dos dados conhecidos do osso e seu ambiente, como geometria, estruturas anexas, forças envolvidas e propriedades mecânicas dos materiais.

A determinação das propriedades mecânicas dos ossos é uma tarefa difícil e representa um grande desafio à aplicação adequada do MEF, pois o material do osso é complexo, dinâmico e variável de indivíduo para indivíduo. Sua complexidade está no fato do osso ser constituído de vários materiais, como minerais de apatita, colágeno e fluidos, os quais estão organizados em cerca de seis níveis hierárquicos, sendo que existem distintas formas de organização em alguns níveis. Ele é dinâmico porque, por meio da remodelagem óssea, regenera-se estruturalmente e se adapta às alterações biológicas e mecânicas, como as provocadas por mudanças na dieta, uso de fármacos, doenças, práticas de atividade física ou até mesmo uma viagem ao espaço. Além disso, deve ocorrer variabilidade entre o material do osso de cada indivíduo, pois cada um possui uma genética única. Naturalmente, as propriedades mecânicas dos ossos, como sua rigidez estrutural, refletem todo esse espectro de variabilidade encontrado no organismo.

Para se obter os valores da rigidez estrutural de uma amostra de osso, podem ser realizados ensaios mecânicos com técnicas convencionais como a microindentação e a aplicação de extensômetros. Técnicas como essas podem ser aplicadas a ossos *ex vivo* ou *in vivo*. Entretanto, no caso de estudos *ex vivo*, não é possível observar variações da propriedade que ocorrem ao longo do tempo em resposta a estímulos do organismo. Já para o caso da utilização dessas técnicas em ossos *in vivo*, é necessário a realização de algum procedimento cirúrgico para se alcançar a região do osso a ser estudada, o que por si só já perturba o ambiente fisiológico do organismo na região analisada e pode provocar variações nas propriedades mecânicas na região da medição. Desse modo, modelos matemáticos podem auxiliar a determinação das propriedades mecânicas dos ossos, principalmente com relação a suas variações dinâmicas decorrentes dos estímulos do ambiente do osso e do organismo todo.

Sabe-se que os ossos possuem propriedades mais robustas em locais e direções de maior esforço mecânico. Assim, com o uso de equações de otimização matemática, é possível estimar as variações das propriedades mecânicas dos ossos exclusivamente a partir de suas solicitações mecânicas. Entretanto, modelos desse tipo não permitem simular condições de alteração no ambiente biológico do osso e do organismo. Para contemplar alterações desse tipo, há o recente desenvolvimento de modelos classificados como mecanobiológicos, que buscam integrar aspectos da biologia e da mecânica óssea.

Na área da saúde, a avaliação da qualidade estrutural óssea é realizada com base na quantidade de mineral contido no osso, a qual pode ser medida com o uso de tecnologias de aquisição de imagem médica, como o *Dual X-Ray Absorptometry* (DXA) e a tomografia computadorizada. Com efeito, para possibilitar uma aproximação entre as observações clínicas e os resultados de modelos, é interessante que deste também resultem valores para a densidade mineral óssea (DMO).

1.1 OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é o de propor um modelo mecanobiológico e sua implementação numérica, para a obtenção da matriz de rigidez estrutural macroscópica e da densidade mineral óssea na remodelagem óssea.

A proposta do modelo inclui:

- a) basear-se nos modelos de dinâmica populacional das células ósseas elaborados por Lemaire e coautores (2004), Pivonka e coautores (2010) e Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013);
- b) basear-se no modelo da alteração dinâmica da fração de volume ósseo elaborado por Pivonka e coautores (2008);
- c) basear-se no modelo de resposta biológica ao estímulo mecânico elaborado por Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013) e Mercuri (2013);
- d) utilizar a Regra de Misturas de materiais compósitos para obter a matriz de rigidez estrutural do osso na escala macroscópica;
- e) incorporar uma estimativa da densidade mineral óssea a partir da equação empírica proposta por Bousson e coautores (2000);
- f) buscar, na literatura científica, os valores dos parâmetros dos submodelos;
- g) possibilitar a aplicação de perturbações periódicas que reflitam o ambiente biomecânico do osso nos parâmetros dos submodelos;
- h) utilizar o método de Runge-Kutta-Dorman-Prince para obter a solução das equações diferenciais ordinárias dos submodelos e controle do erro numérico associado.

1.2 MOTIVAÇÃO

Desde o ano de dois mil e cinco, o MEF tem sido empregado como ferramenta de apoio aos estudos de Biomecânica realizados na Divisão de Tecnologias Tridimensionais do Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer (CTI), localizado em Campinas-SP. O CTI é um instituto de pesquisa brasileiro, vinculado ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), cujo objetivo é realizar e dar suporte a pesquisas em diversas áreas relacionadas a Tecnologia da Informação. A Divisão de Tecnologias Tridimensionais (DT3D) é focada em pesquisas na área de software para tratamento de imagens médicas, simulações na área de bioengenharia e aplicações de manufatura aditiva. No grupo de bioengenharia da Divisão, já foram realizadas simulações com o MEF em diversas áreas da saúde, dentre as quais se destaca a odontologia. Em seus trabalhos, foram utilizados diferentes modelos de rigidez do material ósseo, como isotrópico (BORIE e coautores, 2015; ASSIS e coautores, 2013) e anisotrópico (KEMMOKU e coautores, 2013). Segundo Noritomi (2015), coordenador do grupo,

atualmente, não há consenso nos trabalhos científicos a respeito de qual modelo, ou mesmo quais as propriedades mecânicas, são mais adequados para representar o comportamento mecânico do osso enquanto tecido vivo. Esta divergência pode ser justificada pela principal característica dos materiais de origem em tecidos vivos, que é a variabilidade natural dos organismos vivos. Assim, mesmo os modelos de comportamento material mais complexos consolidados para aplicação em engenharia convencional ainda não são capazes de representar materiais de origem biológica. Isso demanda novos estudos, hipóteses e conceitos interdisciplinares, capazes de considerar as características fundamentais de organismos vivos ao mesmo tempo em que atendem às demandas mínimas de modelos matemáticos aplicáveis a ferramentas computacionais de engenharia, como é o caso do método dos elementos finitos (informação pessoal)¹.

O modelo proposto neste trabalho busca fornecer, ao grupo de Bioengenharia da DT3D do CTI, um modelo que possibilite expandir a aplicação de suas simulações de estruturas ósseas em elementos finitos para simulações que contemplem a variação da matriz de rigidez estrutural óssea decorrentes de possíveis perturbações biomecânicas na remodelagem óssea.

1.3 ORGANIZAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

A dissertação está organizada da seguinte forma:

- a) na seção 2 é feita uma revisão da literatura sobre:
 - o potencial de aplicação das técnicas de engenharia na área da saúde, em particular do MEF;
 - as dificuldades de aplicação dessas técnicas em análises estruturais do sistema esquelético;
 - o emprego de modelos mecanobiológicos de remodelagem óssea na previsão das propriedades mecânicas dos ossos;
 - o modelo da dinâmica populacional celular na remodelagem óssea proposto por Lemaire e coautores (2004) e seu aperfeiçoamento pela comunidade científica;
- b) na seção 3 é apresentado o embasamento teórico necessário à compreensão da revisão da literatura e do desenvolvimento do modelo mecanobiológico proposto neste trabalho, o qual é apresentado na seção 4;

¹ Noritomi, P. Y. **Trecho sobre o CTI na dissertação** [mensagem pessoal]. Mensagem recebida por <mattazio@gmail.com> em 9 nov. 2015.

- c) na seção 5 é mostrada a origem dos valores dos parâmetros das equações do modelo proposto;
- d) na seção 6 é mostrado como alguns parâmetros são ajustados para calibrar o modelo em um estado de homeostase da remodelagem óssea;
- e) na seção 7 são apresentadas as técnicas que foram utilizadas na implementação computacional do modelo;
- f) na seção 8 é apresentada a conclusão do trabalho;
- g) no apêndice A estão as informações de contato do autor e orientadora;
- h) no apêndice B encontra-se um fluxograma da relação entre as variáveis do modelo de população celular óssea;
- i) do apêndice C consta um fluxograma representativo da implementação computacional do modelo;
- j) do apêndice D consta o código fonte da implementação computacional.

A formatação do manuscrito foi realizada conforme as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas NBR 6023 (2002), NBR 6028 (2003), NBR 14724 (2011), NBR 6024 (2012), NBR 6027 (2012) e as Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP – Parte I (FUNARO e coautoras, 2009) utilizando uma tipografia atualizada. O esquema de cores utilizado na tipografia do código fonte, no apêndice D, para a distinção entre os diferentes elementos da sintaxe da linguagem de programação foi selecionado para favorecer pessoas que possuem algum grau de daltonismo e a impressão do manuscrito em escala de cinza. Formatações não determinadas explicitamente nas normas ou diretrizes citadas anteriormente foram escolhidas para favorecer a legibilidade e estética do manuscrito.

Um vídeo com a síntese das informações do manuscrito pode ser obtido com o autor por meio dos contatos apresentados no apêndice A.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Doenças que alteram as propriedades mecânicas dos ossos podem ter grande incidência e impacto significativo para o indivíduo e a sociedade. Johnell e Kanis (2006) estimaram que a incidência de fraturas por osteoporose no mundo, no ano 2000, foi de nove milhões de casos e, conforme observado por Johnell (1997), essas geram um fardo socioeconômico ao indivíduo e ao sistema de saúde. Ainda no exemplo da osteoporose, na revisão de Kanis (2002) nota-se que o método utilizado atualmente na medicina para estimar o risco à fratura consiste na aplicação de um modelo probabilístico, o qual leva em consideração os fatores de risco e o valor de densidade mineral óssea do paciente. Entretanto, do ponto de vista mecânico, a fratura depende das propriedades mecânicas do material no local analisado. Desse modo, um importante passo pode ser dado em direção a prevenção e o tratamento da osteoporose se for possível criar um modelo matemático com o qual se possa observar as alterações nas propriedades mecânicas do osso em função de fatores de risco conhecidos. Cabe ressaltar que a importância da relação entre medicina e engenharia mecânica não foi notada recentemente. Por volta de 1892, tempo em que as técnicas de raio-X ainda não haviam se desenvolvido e a disciplina de ortopedia iniciava sua separação da medicina, Julius Wolff, um médico cirurgião da antiga Prússia Ocidental, agregou suas observações à de outros cientistas da época para consolidar o conceito da resposta dos ossos aos estímulos mecânicos na forma de adaptação e remodelagem, concebendo a conhecida “Lei de Wolff” (BRAND, 2010). Ainda, Wolff (1986) considerou um potencial efeito terapêutico do uso das forças mecânicas no tratamento de deformações ósseas e suscitou a ideia da possibilidade da previsão matemática do resultado de terapias.

Para obter uma compreensão da variação das propriedades mecânicas dos ossos, é necessário, inicialmente, conhecer o tecido ósseo e sua composição. Rho, Kuhn-Spearing e Zioupos (1998) e Weiner e Wagner (1998) evidenciaram que o osso é formado por materiais organizados em diversos níveis hierárquicos, de modo que seu comportamento mecânico é mais complexo que o dos materiais convencionais de engenharia. Além de sua complexa organização, o tecido ósseo é dinâmico, pois, em diversos sítios, ele é mineralizado gradualmente ao longo do tempo e é constantemente reabsorvido e depositado por células que respondem a diversos estímulos bioquímicos e mecânicos. Assim, ele reflete o histórico de vida da pessoa e possui a capacidade de se

adaptar aos diferentes microambientes presentes no corpo, mantendo a integridade estrutural do esqueleto (MARTIN; BURR; SHARKEY, 1998).

As propriedades mecânicas dos ossos refletem sua composição complexa e variável. Evans (1973) mostrou diferenças nos valores de tensão de ruptura e módulo de elasticidade, obtidos de ensaios mecânicos, para diferentes faixas etárias, sexo, etnias e sítios anatômicos. Devido a essa variabilidade e à adaptação constante da microestrutura ao ambiente bioquímico e mecânico, torna-se difícil determinar uma faixa de valores que seja aplicável a qualquer estudo estrutural de ossos, oposto ao que ocorre com os materiais típicos de engenharia, no qual há controle no processo de fabricação do material para que os valores de sua composição e propriedades mecânicas estejam compreendidas dentro de uma faixa normatizada. Ainda, as técnicas tradicionais de medição das propriedades mecânicas de um material são destrutivas e operam na escala milimétrica, tornando compreensível que as propriedades dos diferentes níveis hierárquicos do material ósseo relatadas por Rho, Kuhn-Spearing e Zioupos (1998) e Weiner e Wagner (1998) se restringiram a uma escala mínima de tamanho e a medições em ossos *in vitro*. Ou seja, a realização de ensaios mecânicos tradicionais para a determinação das propriedades mecânicas dos ossos fica restrita a condições muito particulares e não possibilitam a realização de estudos *in vivo* das propriedades, o que resulta na impossibilidade da utilização dessas técnicas no estudo das variações temporais das propriedades decorrentes de estímulos mecânicos e biológicos.

Uma das alternativas para a determinação da variação das propriedades mecânicas dos ossos consiste na modelagem matemática dos mecanismos que provocam alterações em suas propriedades. Noritomi e Sollero (1999) fizeram uma revisão de trabalhos empíricos e computacionais de determinação de propriedades mecânicas dos ossos e suas aplicações concluindo que as duas abordagens devem ser complementares para aperfeiçoar a técnica da modelagem das propriedades do material ósseo.

Como apresentado por Lotti e coautores (2006), Roesler e coautores (2004) e Prendergast (1997) o MEF é muito útil em análises computacionais do comportamento mecânico das estruturas do esqueleto. Contudo, Viceconti e coautores (2005), num editorial para a revista *Clinical Biomechanics*, indica que seu uso no estudo de problemas clínicos é válido somente se a técnica for aplicada corretamente, ou seja, se não forem

violadas as hipóteses simplificadoras da realidade, as quais são utilizadas para tornar possível a construção do modelo. Os resultados de Dalstra, Huiskes e Erning (1995) e Jones e coautores (2001) corroboram o que foi dito no editorial, mostrando que, se respeitados os limites dos modelos, os resultados obtidos com o MEF podem ser suficientes para representar o comportamento mecânico real da estrutura óssea. No campo das aplicações conjuntas do MEF com modelos de remodelagem óssea, Sotto-Maior e coautores (2015) compararam achados clínicos com a simulação computacional da reabsorção óssea no entorno de implantes dentários, não encontrando diferença estatística significativa entre os dois métodos para o período relatado de um ano. Schulte e coautores (2011) simularam o efeito dos esforços mecânicos na reabsorção e deposição óssea no osso trabecular da cauda de ratos e defrontaram os resultados obtidos computacionalmente com os obtidos do acompanhamento microtomográfico *in vivo*, concluindo que o modelo utilizado prevê satisfatoriamente a variação da fração de volume ósseo e os parâmetros globais da estrutura do osso. Neste caso, o período simulado foi de 4 semanas.

Na remodelagem, o tecido ósseo é constantemente reabsorvido e depositado por células específicas, as quais se diferenciam de outras células dentro de suas linhagens. A partir dessa interpretação, Lemaire e coautores (2004) propuseram um modelo matemático de equações diferenciais para as variações das populações de pré-osteoblastos, osteoblastos e osteoclastos em um mesmo sítio do osso. Seu objetivo foi prever, de maneira teórica, falhas do controle bioquímico da remodelagem óssea que pudessem culminar em doenças. No modelo, o comportamento dinâmico das populações dessas células, provocada pela diferenciação, apoptose ou alteração da função celular, ocorre segundo os mecanismos bioquímicos de regulação da remodelagem óssea. Os mecanismos considerados foram: a via RANK-RANKL-OPG, a ação da molécula do fator beta de transformação do crescimento (TGF- β , do inglês *Transforming Growth Factor- β*) e a ação do hormônio da paratireoide (PTH, do inglês *Parathyroid Hormone*). Foi assumida a hipótese de que a quantidade de matriz óssea formada ou reabsorvida depende da razão entre as populações de osteoclastos e osteoblastos. Assim, os autores puderam inferir alterações na densidade óssea e realizaram uma validação do modelo comparando os resultados das simulações numéricas com estudos experimentais da literatura. Foram obtidos resultados coerentes para todos os casos de comportamento simulados, incluindo o acoplamento

entre osteoblastos e osteoclastos, o efeito catabólico induzido pela injeção contínua de PTH, a ação catabólica do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL, do inglês *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand*), a ação anabólica da osteoprotegerina (OPG) e, indiretamente, a perda óssea induzida por ausência de carregamento. Também foram simuladas, com sucesso, doenças do metabolismo, como deficiência de estrógeno, deficiência de calcitriol, senescência e excesso de glucocorticoide. Os autores também simularam e avaliaram potenciais intervenções terapêuticas para doenças, constatando que o modelo permite o estudo de potenciais tratamentos.

Pivonka e coautores (2008) incorporaram outra equação diferencial ao modelo de Lemaire e coautores (2004), a qual possibilitou obter a variação da fração de volume ósseo a partir dos números de osteoblastos e osteoclastos, ponderados por constantes de proporcionalidade. Os autores também investigaram a expressão das moléculas de RANKL e OPG em diferentes estágios de maturação da linhagem osteoblástica (pré-osteoblastos e osteoblastos), seguindo indicativos encontrados em literatura. Pivonka e coautores (2010) fizeram uma revisão no modelo e incorporaram o conceito de funções de Hill (1921) para a ativação ou repressão das atividades celulares.

Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013), por sua vez, expandiram o modelo anterior ao considerar os efeitos do estímulo mecânico da densidade de energia de deformação elástica na proliferação de pré-osteoblastos e produção de RANKL, compondo, desse modo, um modelo mecanobiológico da remodelagem óssea. A partir do conceito de homogenização micromecânica aplicado ao tecido e aos canais da microestrutura óssea, os autores obtiveram a matriz de rigidez estrutural do tecido ósseo cortical para um volume representativo do osso e puderam realimentar as equações das populações celulares com o efeito da resposta celular à mecanotransdução óssea. O modelo de resposta ao estímulo mecânico considera um efeito catabólico ou anabólico no tecido, conforme a magnitude desse estímulo. O objetivo dos autores foi verificar como mudanças bioquímicas poderiam influenciar a composição e as propriedades mecânicas dos ossos.

Mercuri (2013) expandiu o modelo de Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013) considerando, além da resposta ao estímulo mecânico com reabsorção ou formação de tecido, uma região intermediária de equilíbrio mecânico do sistema, na qual a resposta

ao estímulo não provoca alteração líquida da quantidade de tecido ósseo. Ainda, Mercuri (2013) considerou a ação catabólica provocada por estímulos mecânicos excessivos.

Conforme exposto neste capítulo, o modelo de população celular inicialmente proposto por Lemaire e coautores (2004) foi gradativamente aperfeiçoado pela comunidade científica, de modo que, a cada aperfeiçoamento, o modelo adquiriu novas funcionalidades. O modelo proposto nesse trabalho compõe o agregado de funcionalidades adquiridas pelo modelo de remodelagem de Lemaire e coautores (2004) ao longo do tempo, sendo próximo a forma proposta por Mercuri (2013). Propõe-se realizar a obtenção da matriz de rigidez estrutural do tecido cortical com a Lei de misturas de Voigt e incorporar uma nova funcionalidade, a da obtenção de valores da DMO, para que seja possível comparar os resultados numéricos do modelo mecanobiológicos com exames de tomografia computadorizada ou DXA e aplicar seus resultados em estudos com modelos de probabilidade de fratura osteoporótica.

3 EMBASAMENTO TEÓRICO

Os fundamentos apresentados neste capítulo estão divididos em duas seções secundárias, referentes aos ossos, considerando sua composição e comportamento biológico, visando principalmente aos fatores de influência das propriedades mecânicas, e ao comportamento mecânico elástico dos materiais.

3.1 SISTEMA ESQUELÉTICO

O sistema esquelético corresponde ao conjunto de ossos e articulações do corpo humano. Esse sistema cumpre funções estruturais e metabólicas (GUYTON, 1988; MARTIN; BURR; SHARKEY, 1998; MCKINLEY; O'LOUGHLIN, 2012), como:

- a) proteger órgãos;
- b) suportar tecidos moles, dando forma ao corpo;
- c) resistir a esforços mecânicos;
- d) manter-se estruturalmente íntegro ao longo da vida;
- e) prover base para mobilidade do corpo;
- f) ser leve para favorecer a mobilidade do corpo;
- g) ser um sítio de hematopoese;
- h) ser fonte de cálcio e fósforo.

Na figura 3.1.A é apresentada uma representação didática da posição anatômica e nomenclatura de alguns ossos do esqueleto. Nota-se que os membros inferiores possuem três grandes ossos: Fêmur, Tíbia e Fíbula. Esses ossos suportam maior quantidade de carregamento mecânico – em magnitude e frequência – que os demais. Conforme se nota na figura 3.2.B, cada osso do corpo possui uma geometria específica. Os ossos podem ser classificados quanto à sua forma geométrica em: longos, curtos, pneumáticos, irregulares, planos e sesamoides.

3.1.1 Hierarquia da organização estrutural do osso

Entre a geometria macroscópica dos ossos, observável a olho nu, e sua composição na escala nanométrica, existem diversos níveis hierárquicos de organização de materiais e estruturas nas escalas intermediárias (RHO; KUHN-SPEARING; ZIOUPOS, 1998; WEINER; WAGNER, 1998). Nos tópicos seguintes são descritos os diferentes níveis de organização estrutural encontrados nos ossos humanos, incluindo, quando possível, informações sobre suas propriedades mecânicas.

Figura 3.1 – Esqueleto humano.

A – Representação didática da posição anatômica e nomenclatura de alguns ossos do esqueleto (KUEHN, 2015). B – Tipos de geometrias dos ossos (MCKINLEY; O'LOUGHLIN, 2012).

3.1.1.1 Macroestrutura

Os ossos longos, como o fêmur, a tíbia e a fíbula, são assim denominados pois apresentam um canal central, chamado de cavidade medular, e uma de suas dimensões é nitidamente maior que as outras duas, o que resulta numa estrutura aproximadamente tubular. Sua forma e estrutura interna típicas estão apresentadas no diagrama do fêmur da figura 3.2.A. Observa-se, em seu interior: tecido ósseo, medula, vasos sanguíneos, nervos e membranas.

Na figura 3.2.B, é possível observar o tecido ósseo encontrado na extremidade proximal do fêmur. Nota-se que ele se encontra organizado em duas formas, distinguidas pela morfologia e porosidade (SIMON, 1994). O osso com aspecto denso, encontrado nas regiões periféricas, é chamado de cortical (ou denso, ou compacto) e possui baixa porosidade. O osso com aspecto poroso, encontrado na região central, pode ser descrito como uma rede de pequenas placas e hastes interconectadas, as quais são a unidade estrutural desse tipo de osso. À unidade é dado o nome de trabécula, enquanto

o osso que apresenta a estrutura reticulada recebe o nome de trabecular (ou esponjoso) (MARTIN; BURR; SHARKEY, 1998). Da figura 3.2.B, nota-se, também, que a organização das trabéculas segue padrões de orientação nas diferentes regiões do osso trabecular. Combinações entre as duas formas de trabéculas originam os três tipos de arranjos estruturais do osso trabecular: haste-haste, haste-placa e placa-placa; as quais podem ser observadas na figura 3.3 (SIMON, 1994). Em algumas regiões adjacentes do interior dos ossos, a transição de porosidade é tão sutil que a distinção entre osso cortical e trabecular não é evidente. Assim, define-se que o osso cortical é o tecido ósseo que apresenta porosidade inferior a 30% (SIMON, 1994).

A – Nomenclatura da estrutura interna de ossos longos. Adaptado e traduzido da figura original de Lubopitko-BG (2015). B – Extremidade proximal do fêmur em secção frontal. (SMITHSONIAN NATIONAL MUSEUM OF NATURAL HISTORY, 2009).

Do mesmo modo que o osso cortical e trabecular possuem distinção de morfologia e porosidade, eles também apresentam propriedades mecânicas distintas. Nas tabelas 3.1 e 3.2 estão resumidas as características mecânicas do osso cortical e do osso trabecular, respectivamente, e na figura 3.4 são apresentados gráficos das propriedades mecânicas do osso cortical. A direção longitudinal do osso se refere a direção paralela à direção do maior comprimento do osso.

Figura 3.3 – Arranjos estruturais do osso trabecular na região proximal do fêmur.

A – Arranjo haste-haste. B – Arranjo placa-placa. C – Arranjo haste-placa. (GIBSON, 1985)

Tabela 3.1 – Propriedades mecânicas do osso cortical

Comportamento elástico: transversalmente isotrópico, refletindo sua microestrutura osteonal. Cerca de 1,5 vezes mais rígido na direção longitudinal do que na direção transversal. Ver figura 3.4.A.

Coefficiente de Poisson: da ordem de 0,6.

Resistência: transversalmente isotrópica. Sua resistência é maior na direção longitudinal. A resistência à compressão é superior à resistência à tração para cada direção ortogonal individualmente. Ver figura 3.4.A.

Ductilidade/Fragilidade: dúctil na direção longitudinal e frágil na direção transversal. Ver figura 3.4.A.

Tenacidade: Mais tenaz na direção longitudinal e à compressão. Ver figura 3.4.A.

Viscoelasticidade: seu comportamento elástico é sensível à taxa de deformação e à duração da aplicação da carga, portanto apresenta comportamento viscoelástico.

Sensibilidade à velocidade de deformação: atividades cotidianas e esportes induzem velocidades de deformação de até $0,1 \text{ s}^{-1}$, nas quais a rigidez, a tensão de ruptura e a tenacidade aumentam proporcionalmente à velocidade. Ver figura 3.4.B.

Fluência e viscoplasticidade: apresenta fluência e a resistência à falha por esse mecanismo é maior para compressão. Quanto maior a tensão, menor é o tempo de falha por fluência. O fato do osso apresentar deformações permanentes em situações de fluência severa permite sua classificação como material viscoplástico.

Fadiga: a resistência à fadiga é diferente para tração e compressão, sendo superior no caso de compressão (Ver figura 3.4.C). Os danos no material são provocados por mecanismos distintos para a tração e a compressão e podem ser reparados com a remodelagem óssea. A rigidez se degrada drasticamente para deformações de fadiga trativas e compressivas acima de 2500 e 4000 $\mu\epsilon$, respectivamente, mas é possível que o tecido vivo responda ao dano antes que a degradação ocorra.

Informações compiladas de Simon (1994) e Pattin, Caler e Carter (1996).

Tabela 3.2 – Propriedades mecânicas do osso trabecular

Comportamento elástico: não possui simetria que possa ser generalizada, ou seja, é anisotrópico em alguns sítios e isotrópicos em outros. A rigidez é diretamente proporcional à densidade aparente (exponencialmente com ordem 2) e é reflexo da arquitetura do reticulado de trabéculas.

Coefficiente de Poisson: indefinido. Foram reportados valores médios entre 0,06 a 0,95.

Informações compiladas de Simon (1994).

Figura 3.4 – Gráficos das propriedades mecânicas do osso cortical

A – Curva tensão-deformação para diferentes orientações do material. B – Curva tensão-deformação para diferentes velocidades de aplicação da deformação. C – Curvas de vida em fadiga a tração e compressão. Figuras originais de Simon (1994) traduzidas.

3.1.1.2 Microestrutura

No osso cortical adulto, o principal tipo de organização do tecido é chamado osso haversiano. Ele é composto de canais orientados, em geral, na direção longitudinal do osso que contêm fluido extracelular, células, vasos sanguíneos e, ocasionalmente, nervos. Os canais são envolvidos por camadas de tecido ósseo lamelar dispostas concentricamente ao seu redor de modo a formar aproximadamente um cilindro, normalmente orientado ao longo do eixo do osso. O arranjo cilíndrico formado ao redor dos canais é a principal unidade estrutural do osso cortical. A ele é dado o nome de *osteon*. O osso haversiano é, então, formado por vários *osteons* adjacentes, com lamelas intersticiais entre eles, como na figura 3.5.A. O dano de fadiga nessa microestrutura pode resultar em trincas, indicadas nas setas da figura 3.5.B, entretanto elas podem ser reparada com a remodelagem óssea. Os pequenos pontos, observados na figura 3.5, dispersos por toda seção transversal são espaços chamados lacunas, nos quais estão presentes células (osteócitos), e dos quais se propagam as ramificações da membrana osteocítica em pequenos canais denominados canalículos.

Figura 3.5 – Seção transversal do osso cortical na escala microscópica.

A

B

A altura das figuras corresponde a escala de cerca de 500 μm . A – Microestrutura cortical apresentando diversos *osteons*. B – Microtrincas. (ROBLING; CASTILLO; TURNER, 2006)

O osso trabecular também é composto por lamelas de tecido ósseo mineralizado, porém raramente contém canais. As lamelas formam trabéculas, que se organizam de modo a formar a estrutura trabecular reticulada. Na figura 3.6.A e 3.6.B são apresentados diagramas da geometria tridimensional das microestruturas do osso cortical e trabecular, respectivamente.

Figura 3.6 – Organização microestrutural do osso.

A – Microestrutura do osso cortical. B – Microestrutura do osso trabecular. Figuras originais de McKinley e O'Loughlin (2012) traduzidas.

3.1.1.3 Sub-microestrutura

As lamelas de tecido ósseo são compostas de fibras de colágeno, mineralizadas ou não, que apresentam um padrão ordenado de orientação das fibras, representado na figura 3.7.A. As lamelas começam a se formar a partir do primeiro mês após o nascimento, substituindo o tecido formado por fibras dispostas aleatoriamente, como apresentado na figura 3.7.B, denominado osso primário. Da ordenação das fibras de colágeno no osso lamelar resultam propriedades mecânicas anisotrópicas, enquanto do padrão aleatório das fibras no tecido primário resultam propriedades aproximadamente isotrópicas (SIMON, 1994). Em ambas formas de organização, quando o tecido ainda não se encontra mineralizado, ele é chamado de osteóide.

O osso primário é encontrado em recém-nascidos, na região da metáfise do osso em crescimento e em situações que ocorrem deposições rápidas do tecido ósseo, como na fase inicial da recuperação da fratura. Provavelmente não é um tipo de osso otimizado à resistência de esforços, com módulo elástico de 4 a 17 MPa (medidos por microdureza) (WEINER; WAGNER, 1998).

Figura 3.7 – Padrões de organização da sub-microestrutura óssea.

A – Osso lamelar. B – Osso primário. (WEINER; WAGNER, 1998)

3.1.1.4 Nanoestrutura e sub-nanoestrutura

Uma fibra de colágeno consiste num agrupamento de fibrilas de colágeno alinhados longitudinalmente à sua dimensão de maior comprimento. As fibras possuem propriedades mecânicas anisotrópicas, com maior rigidez na direção paralela ao eixo longitudinal dos fibrilas (WEINER; WAGNER, 1998).

O fibril de colágeno é composto por moléculas de colágeno, orientadas ao longo de seu eixo de maior comprimento, com espaços longitudinais entre moléculas consecutivas, nos quais se encontram camadas minerais de cristais de apatita, proteínas não colagenosas e água, como apresentado no diagrama da figura 3.8.A. Entre moléculas paralelas, também podem ser encontrados proteínas não colagenosas, água e depósitos minerais (SIMON, 1994). O fibril, ao menos o do tendão de peru do estudo de Weiner e Wagner (1998), possui seção transversal elipsoidal, com as camadas de cristais de apatita alinhadas com o eixo maior da elipse. O aspecto do fibril não mineralizado e mineralizado pode ser observado nas figuras 3.8.B e 3.8.C, respectivamente. Os cristais de apatita podem ser observados na figura 3.8.D.

A organização dos cristais indica que o fibril de colágeno mineralizado é um compósito que apresenta simetria ortotrópica. A interface entre o colágeno e a apatita é pouco compreendida, entretanto, Weiner e Wagner (1998) sugere que ela seja uma interface forte.

Figura 3.8 – Organização e componentes do fibril de colágeno.

A – Organização dos cristais minerais e das moléculas de colágeno no fibril de colágeno. Figura original de Rho, Kuhn-Spearing e Zioupos (1998) traduzida. B – Fibril de colágeno não mineralizado de tendão de peru (WEINER; WAGNER, 1998). C – Fibril de colágeno mineralizado de tendão de peru (WEINER; WAGNER, 1998). D – Cristais de apatita de osso humano (WEINER; WAGNER, 1998).

3.1.1.5 Escala nanométrica – Materiais

De modo geral, o osso é um material compósito, pois é constituído de diversos materiais, como minerais, proteínas e fluidos como o sangue e a medula óssea. A quantidade relativa e as características dos materiais mais abundantes no osso estão resumidas nas tabelas 3.3, 3.4 e 3.5. As quantidades médias apresentadas dependem do sítio anatômico observado, da idade, do histórico alimentar e da presença de doenças do indivíduo (SIMON, 1994), porém elas se mantêm aproximadamente constantes, devido a um processo biológico complexo de regulação, o qual é parcialmente entendido (WEINER; WAGNER, 1998).

Nos ossos ainda estão presentes proteínas não colagenosas, células e outras macromoléculas, como lipídios e açúcares. Suas quantidades em massa somam menos de 2% da composição material do osso, entretanto esses componentes possuem papel biológico e químico na constituição do osso (SIMON, 1994).

Tabela 3.3 – Aspectos dos minerais de apatita do osso.

Tipo	Material	Quantidade* [%]
Inorgânico	Apatita de fosfato de cálcio	60 a 70
Características		
a) Sua quantidade em volume aumenta com o crescimento dos cristais ao longo do tempo (WEINER; WAGNER, 1998); b) forma de placa hexagonal (WEINER; WAGNER, 1998); c) diferentes tamanhos; d) composições variantes com impurezas (por exemplo, sódio, carbonato, citrato, flúor, e outros) em menor quantidade; e) as impurezas afetam a solubilidade do mineral (SIMON, 1994; MARTIN; BURR; SHARKEY, 1998); f) algumas impurezas refletem o histórico alimentar (SIMON, 1994) e a composição dos fluidos corporais (MARTIN; BURR; SHARKEY, 1998); g) a rigidez e resistência de compressão ao osso (MARTIN; BURR; SHARKEY, 1998; WEINER; WAGNER, 1998); h) reduz a tenacidade do osso (CURREY, 1990 <i>apud</i> WEINER; WAGNER, 1998). i) muito difícil de medir a propriedade mecânica de um único cristal (WEINER; WAGNER, 1998).		

*(SIMON, 1994)

Tabela 3.4 – Aspectos do colágeno do osso.

Tipo	Material	Quantidade* [%]
Orgânico	Colágeno do tipo 1	20 a 32
Características		
a) Natureza fibrosa (WEINER; WAGNER, 1998); b) simetria ortotrópica (WEINER; WAGNER, 1998); c) molécula linear rígida (SIMON, 1994); d) da flexibilidade e resistência de tração ao osso (MARTIN; BURR; SHARKEY, 1998); e) muito difícil de medir a propriedade mecânica de um fibril individualmente (WEINER; WAGNER, 1998); f) baixa solubilidade (SIMON, 1994).		

*(SIMON, 1994)

Tabela 3.5 – Aspectos dos fluidos do osso.

Tipo	Material	Quantidade* [%]
Inorgânico	Água, sangue e medula	5 a 8
Características		
a) Cumprem papel na funcionalidade mecânica do osso (WEINER; WAGNER, 1998).		

*(SIMON, 1994)

3.1.2 Mineralização

A deposição mineral na matriz de colágeno requer a combinação do cálcio com íon fosfato, para formar fosfato de cálcio (CaHPO_4), e a lenta conversão desse composto em apatita. Entretanto, as concentrações de cálcio e fosfato nos líquidos extracelulares não são suficientes para promover a precipitação dos cristais nesse ambiente. Assim, a mineralização dos tecidos do esqueleto ocorre em duas fases: formação do depósito mineral inicial (fase de iniciação) e crescimento dos cristais com indução de novos sítios de nucleação (fase de crescimento).

Após a deposição inicial de cristais de fosfato de cálcio no colágeno, mais apatita deve ser adicionada para dar, ao osso, sua rigidez. Embora alguns dos minerais adicionados ao osteóide sejam depositados por nucleação inicial, a maioria do mineral adicional é obtida do crescimento dos cristais e da nucleação secundária, na qual novos cristais são depositados nos núcleos de apatita pré-existentes (SIMON, 1994). Com a formação e o crescimento dos cristais de apatita, gera-se uma pré-carga de compressão nas moléculas de colágeno e, com isso, o comportamento mecânico do fibril muda ao longo do tempo, conforme o tecido é mineralizado (WEINER; WAGNER, 1998).

A formação do cristal mineral inicial necessita de uma maior quantidade de energia que a adição de íons aos cristais já existentes. Para contornar essa quantidade de energia superior, uma fase percussora, menos estável, pode se formar primeiro. Esta fase consiste em um nucleador heterogêneo de apatita que possui uma ou mais superfícies, nas quais os cristais de apatita podem crescer (SIMON, 1994). A deposição mineral inicial pode ser promovida com a remoção ou modificação de inibidores bioquímicos.

Em suma, como resumido na figura 3.9, o osso possui diversas estruturas organizadas em níveis hierárquicos e cada uma delas possui características mecânicas particulares.

3.1.3 Modelos para determinação das propriedades mecânicas do osso

Devido à diversidade de níveis hierárquicos da microestrutura do osso e suas alterações locais e dinâmicas, torna-se muito difícil prever o comportamento mecânico *in vivo* do osso por completo. Entretanto, modelos matemáticos permitem estimar o comportamento a partir de dados iniciais e equações. Nesta seção são revistos alguns métodos para realizar a modelagem da rigidez elástica do osso.

Figura 3.9 – Níveis hierárquicos da organização estrutural do osso.

Figura original de Rho, Kuhn-Spearing e Zioupos (1998) traduzida.

3.1.3.1 Regra de misturas na forma da Lei de Voigt

Sendo o osso um material compósito, suas propriedades mecânicas devem depender das propriedades mecânicas de seus constituintes em cada nível de organização hierárquico. Desse modo, uma abordagem para a determinação das propriedades mecânicas do tecido ósseo é a utilização de modelos de materiais compósitos. A abordagem mais simples da modelagem do material compósito é a Regra de misturas, a qual considera o material como uma mistura de duas ou mais fases, descritas por suas frações volumétricas, sujeitas a deformação ou tensão uniformes. No caso de deformação uniforme, a Regra de misturas assume a forma da Lei de Voigt, dada pela equação 3.1 para duas fases, a qual estima a rigidez final como a soma da rigidez das fases constituintes, ponderadas por suas frações volumétricas (COWIN, 2001). Na equação 3.1, f corresponde a fração volumétrica da fase e $\mathbb{E}$ corresponde ao tensor de rigidez estrutural da fase.

$$\mathbb{E}_{\text{composito}} = f_1 \mathbb{E}_1 + f_2 \mathbb{E}_2 \quad (3.1)$$

Sendo o tecido ósseo constituído principalmente de colágeno tipo I e mineral de apatita, Katz (1971 *apud* MARTIN, 1999), (CURREY, 1962 *apud* COWIN, 2001) e (BONFIELD, 1967 *apud* COWIN, 2001) consideraram esses constituintes como fases na lei de Voigt.

Dong e Guo (2004) observaram dependência da elasticidade transversalmente isotrópica com a porosidade cortical no fêmur, exceto para os coeficientes de cisalhamento. Granke e coautores (2011), em um estudo semelhante com uma amostra maior e mais homogênea, concluíram que, em mulheres idosas, as alterações na porosidade do osso cortical são o principal determinante da variação de sua elasticidade transversalmente isotrópica na escala milimétrica. Apesar dessas evidências não foram encontrados, reportados na literatura, modelos de Voigt sem homogenização mecânica que considerassem o tecido ósseo lamelar e os canais intracorticais como fases do osso cortical.

3.1.3.2 Homogenização micromecânica

Outro método para estimar a propriedade mecânica do composto é o da homogenização micromecânica, no qual também é considerado a forma e orientação das fases na matriz do material, o que dá origem a um tensor de concentração, dado por $\mathbb{A}$, na ponderação da rigidez de cada fase na Lei de misturas, como se observa na equação 3.2 para duas fases constituintes.

$$\mathbb{E}_{\text{composito}} = f_1 \mathbb{E}_1 : \mathbb{A}_1 + f_2 \mathbb{E}_2 : \mathbb{A}_2 \quad (3.2)$$

Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013) utilizaram esse modelo para estimar a propriedade mecânica do osso cortical a partir do tecido ósseo e o conteúdo aquoso dos canais haversianos. O cálculo dos tensores $\mathbb{A}$ dessa técnica, utilizada também por Fritsch e Hellmich (2007), baseia-se em equações matemáticas de complexidade elevada.

3.1.3.3 Modelos empíricos

Outra maneira para estimar a propriedade mecânica dos ossos é com a utilização de equações empíricas que correlacionam propriedade mecânica, porosidade e o grau de mineralização do tecido ósseo (MARTIN, 1999). A equação 3.3 é de uma curva ajustada empiricamente por Martin (1991 *apud* MARTIN, 1999) que correlaciona rigidez isotrópica, dado por E , e porosidade, dado por p , para osso cortical e trabecular.

$$E = 15 (1 - p)^3 \quad (3.3)$$

As equações 3.4 e 3.5, propostas por Carter e Hayes (1976 *apud* MARTIN, 1999), levam em consideração a mineralização e porosidade na forma de densidade aparente (ρ), bem como a taxa de deformação ($\dot{\epsilon}$, em Hz), para estimar o módulo de elasticidade

(E, em GPa) e a tensão de falha por compressão (σ_c , em MPa), respectivamente, do cortical ou trabecular.

$$E = 3790 r^{0,06} \rho^3 \quad (3.4)$$

$$\sigma_c = 68 r^{0,06} \rho^2 \quad (3.5)$$

3.1.3.4 Tons de cinza de imagens médicas

Existe, ainda, a possibilidade de estimar a propriedade mecânica dos ossos utilizando valores de densidade aparente obtidos dos tons de cinza das imagens médicas, encontrados, por exemplo, em imagens de tomografia computadorizada. Os valores de densidade de cada região da imagem são utilizados em modelos empíricos, como os apresentados nas equações 3.4 e 3.3, para obter um valor de rigidez isotrópico para cada sítio observado, resultando numa malha heterogênea de propriedades no osso (TADDEI e coautores, 2006; SCHILEO e coautores, 2007).

3.1.4 O osso como órgão biologicamente ativo

Os ossos podem ser considerados órgãos biologicamente ativos no corpo humano (MCKINLEY; O'LOUGHLIN, 2012), pois possuem as seguintes características:

- a) mantêm sua integridade mecânica e a do esqueleto, apresentando fenômenos adaptativos direcionados a essa função;
- b) são dinâmicos, pois possuem a capacidade de se regenerar e de alterar sua geometria, composição e arquitetura microscópica em resposta a mudanças na demanda de seu ambiente fisiológico e mecânico;
- c) contribuem para a homeostase¹ do corpo e devem manter sua própria homeostase.

De modo geral, eles possuem essas características porque contêm diversos elementos, como vasos, nervos, células, moléculas, minerais e fluidos, representados no diagrama da figura 3.10, que operam no tecido ósseo ou na intermediação entre o tecido e o restante do corpo.

¹ Estado de equilíbrio do funcionamento do organismo (MCKINLEY; O'LOUGHLIN, 2012).

Figura 3.10 – Elementos do microambiente do tecido ósseo.

Composição de autoria própria elaborada com elementos gráficos de Servier (2013) e Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013).

3.1.5 Células ósseas e as ações de deposição e reabsorção de tecido

São encontrados quatro tipos de células que atuam diretamente na biologia óssea. São eles:

- a) osteoblastos;
- b) osteócitos;
- c) osteoclastos;
- d) *bone lining cells*.

Os osteoblastos são metabolicamente ativos e dedicados ao processo da síntese de osteóide da matriz óssea. São encontrados nas superfícies internas da microestrutura óssea, como a superfície das trabéculas e dos canais de Havers e Volkman. Dentre os elementos da matriz produzidos pela célula estão as proteínas estruturais, como o colágeno tipo I, uma variedade de proteínas não colagenosas e fatores de crescimento. Em seu citoplasma, encontram-se principalmente o núcleo, o aparato de Golgi e o retículo endoplasmático rugoso. Sua grande quantidade de retículo endoplasmático rugoso é característico de células que produzem proteína. O aparato de Golgi, adjacente ao núcleo, é responsável pela secreção dessas proteínas. Mitocôndrias e elementos do citoesqueleto também são encontrados em seu citoplasma.

Os osteócitos consistem em osteoblastos que ficaram aprisionados na matriz óssea osteóide e correspondem a aproximadamente 90% do total de células ósseas,

encontrados por toda matriz de tecido (ROSEN, 2013; SIMON, 1994). Caracterizam-se por uma maior razão núcleo/citoplasma e contém menos organelas que os osteoblastos. Os osteócitos se conectam entre si e entre células na superfície do tecido ósseo por processos dendríticos, ou seja, projeções citoplasmáticas, as quais atravessam a matriz óssea em pequenos canais, denominados canalículos, e alcançam a superfície óssea, o suprimento de sangue no osso e a medula óssea. Na figura 3.11.A, podem ser observadas as características do osteócito e, na figura 3.11.B, é possível notar a vasta quantidade de canalículos presentes no tecido.

Figura 3.11 – Osteócito.

A – Representação da célula com seus processos dendríticos (PAZZAGLIA e coautores, 2012). B – Rede tridimensional de osteócitos, próxima ao canal haversiano, interconectada por meio de diversos processos dendríticos (ARNETT, 2008).

Embora as suas funções metabólica e estrutural não estejam identificadas por completo, o osteócito cumpre um importante papel na manutenção da integridade estrutural e homeostase óssea (ROSEN, 2013). Sua distribuição tridimensional e seus processos celulares interconectados indicam que o conjunto desse tipo de célula serve como uma rede que ajuda a transmitir sinais de deformação e a regular o metabolismo geral do tecido.

Osteoclastos são as células responsáveis pela reabsorção do tecido ósseo e são caracterizados pelo grande tamanho e múltiplos núcleos (identificados pela letra “n” na figura 3.12). Conforme está representado na figura 3.12, são constituídos por retículo endoplasmático rugoso (ER), complexo de Golgi (Go), número moderado de ribossomos, mitocôndrias (mi) bem desenvolvidas e uma membrana apical sanfonada. Os osteoclastos se fixam a superfície do osso através de proteínas chamadas integrinas. Absorvem o tecido ósseo isolando a área do osso sob a região de fixação e reduzindo o pH local para aumentar a solubilidade dos cristais de apatita da matriz. Após absorver

uma certa profundidade da matriz óssea, o osteoclasto se desvincula da matriz e se move a uma outra região da superfície óssea, próxima da anterior, para novamente reabsorver matriz óssea (NODA, 1993). Os componentes orgânicos da matriz são removidos posteriormente por digestão proteolítico-ácida. Na figura 3.12 é apresentado um diagrama em corte de um osteoclasto fixado na superfície do tecido ósseo, no qual pode ser observado sua morfologia, organelas e atuação na matriz óssea.

Figura 3.12 – Diagrama em corte de um osteoclasto fixado na superfície do tecido ósseo.

Figura original de Noda (1993) traduzida.

Em toda superfície do osso que não há formação ativa de tecido, os osteoblastos se apresentam alongados, planos e são relativamente inativos, sendo chamados de *bone lining cells* (SIMON, 1994). Através dos canaliculos, essas células estão em contato químico direto com os osteócitos presentes no interior do tecido ósseo. Essa estrutura organizacional possibilita que células ósseas estejam em contato íntimo umas com as outras e que sinais locais e sistêmicos sejam transmitidos entre elas. Na figura 3.13 é apresentado um diagrama das células no ambiente ósseo.

3.1.6 Remodelagem óssea

Dentre as funções do esqueleto, estão a de servir como depósito de íons Cálcio e Fósforo e a de manter sua integridade estrutural. Desse modo, conforme a demanda mecânica da estrutura ou a demanda fisiológica dos íons no corpo, sinais bioquímicos e mecânicos locais ou sistêmicos estimulam ou inibem as células presentes nos ossos para promover ações ordenadas de absorção e deposição de tecido ósseo (SIMON, 1994; MARTIN; BURR; SHARKEY, 1998). A esse fenômeno de absorção e deposição de tecido

ósseo é dado o nome de remodelagem óssea e ele ocorre continuamente no esqueleto para suprir as demandas do organismo. Em circunstâncias normais, os processos de reabsorção e formação estão acoplados e não resultam na alteração líquida da massa óssea. À taxa de remodelagem é dado o nome *turnover*. O fenômeno como um todo é complexo e parcialmente compreendido pela comunidade científica.

Figura 3.13 – Diagrama das células ósseas.

Figura adaptada de Servier (2013) e traduzida.

A remodelagem óssea é um fenômeno que ocorre simultaneamente em diversos sítios da superfície do tecido ósseo, como nos canais intracorticais, trabéculas, periósteo e endósteo. Assim, devido a sua maior área superficial, o *turnover* no trabecular é maior que no cortical. No processo de remodelagem, uma região da superfície passa pelas etapas descritas nas seguintes alíneas, as quais estão exemplificadas na figura 3.14:

- a) demanda e sinalização: demandas como danos na matriz óssea ou hipocalcemia são percebidas e sinalizadores são emitidos no fluido extracelular;

- b) exposição da superfície: as *bone lining cells* recebem sinalizadores e expõem a superfície da matriz óssea que deverá ser reabsorvida;
- c) reabsorção: osteoclastos maduros migram para a região exposta e realizam o processo de absorção da matriz óssea;
- d) formação:
 - osteoblastos maduros migram para a região absorvida e realizam o processo de deposição do osteóide;
 - ao mesmo tempo ocorre o aprisionamento de alguns osteoblastos na matriz óssea, tornando-se osteócitos;
- e) recobrimento da superfície da matriz óssea depositada: as *bone lining cells* recobrem a superfície do osso recém-depositado;
- f) mineralização do tecido: ao longo do tempo, ocorre a mineralização do tecido depositado;
- g) novas demandas surgem e o processo é reiniciado.

Existem modelos matemáticos, como os propostos por Lemaire e coautores (2004) e Pivonka e coautores (2008), que buscam descrever a dinâmica do número de osteoblastos e osteoclastos para quantificar a fração volumétrica de osso removida e depositada durante o fenômeno da remodelagem óssea.

Figura 3.14 – Etapas da remodelagem óssea.

Composição de autoria própria elaborada com elementos gráficos de Servier (2013) e Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013).

3.1.7 Linhagens celulares, diferenciação celular e sinalização bioquímica

Osteoblastos e osteoclastos se originam de outras células de sua linhagem celular específica. As células avançam nos estágios de diferenciação de sua linhagem com a ativação dos seus receptores por moléculas sinalizadoras. A figura 3.15 indica alguns estágios e sinalizadores da linhagem de osteoblastos e osteoclastos. Considerando esses estágios, estão contempladas as principais funções dessas linhagens celulares na remodelagem óssea, ou seja, a formação e absorção do tecido ósseo e o acoplamento entre osteoblastos e osteoclastos.

Na figura 3.15 são observados 5 estágios de diferenciação dos osteoblastos: as células-tronco mesenquimais, as células osteoprogenitoras, os pré-osteoblastos, os osteoblastos maduros, os osteoblastos apoptóticos, os osteócitos e as *bone lining cells*. A diferenciação na linhagem osteoblástica é controlada por uma variedade de citocinas e fatores de crescimento como: Hedgehogs, proteínas morfogenéticas do osso (BMPs, do inglês *Bone Morphogenetic Proteins*), TGF- β , PTH e proteínas WNTs (ROSEN, 2013). Serão discutidas a seguir os mecanismos das citocinas PTH e TGF- β , as quais são utilizadas no modelo matemático da remodelagem descrito na seção 4.1. Explicações sobre as outras citocinas podem ser encontradas em literatura específica, como Rosen (2013).

TGF- β é uma família de proteínas homólogas (ou seja, com boa parte de sua cadeia de aminoácidos idêntica) classificadas como fatores de crescimento. Elas são multifuncionais, capazes de gerar uma gama de respostas distintas em diferentes tipos de células, inclusive nas células ósseas (NODA, 1993). Ela é abundante na matriz óssea, onde se encontra na forma latente (ROODMAN, 1999 *apud* PIVONKA e coautores, 2010; ZAIDI; ADEBANJO; HUANG, 1998). Com a absorção da matriz por osteoclastos, ela é liberada e ativada (BONEWALD; DALLAS, 1994 *apud* PIVONKA e coautores, 2010). Moléculas de TGF- β estimulam a diferenciação dos progenitores dos osteoblastos em pré-osteoblastos, reprimem a diferenciação dos pré-osteoblastos em osteoblastos ativos e estimulam a apoptose de osteoclastos.

O hormônio da paratireoide (PTH) é um hormônio sistêmico importante na regulação da homeostase do Cálcio sérico (PARFITT, 1976 *apud* PIVONKA e coautores, 2010; NODA, 1993). Esse hormônio pode ter efeito anabólico ou catabólico na remodelagem óssea (ROSEN, 2013) dependendo da frequência de sua liberação na corrente sanguínea, como na produção contínua pela glândula da paratireoide ou na injeção pulsada endovenosa no tratamento da osteoporose. Quando esse hormônio é

continuamente liberado no sistema circulatório, moléculas de PTH se ligam a receptores na superfície dos pré-osteoblastos e osteoblastos (GOLTZMAN, 1999 *apud* LEMAIRE e coautores, 2004; TEITELBAUM, 2000 *apud* LEMAIRE e coautores, 2004), estimulando a produção de moléculas do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL, do inglês *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) e reprimindo a produção de osteoprotegerina (OPG) (AUBIN e BONNELYE, 2000 *apud* LEMAIRE e coautores, 2004; TEITELBAUM, 2000 *apud* LEMAIRE e coautores, 2004; HALLADAY e coautores, 2001 *apud* LEMAIRE e coautores, 2004; MA e coautores, 2001 *apud* LEMAIRE e coautores, 2004). Entretanto, quando ocorre a administração pulsada de PTH, outro mecanismo de sinalização é acionado, provocando efeito anabólico no osso (DEMPSTER e coautores, 1993 *apud* LEMAIRE e coautores, 2004; MENG e coautores, 1996 *apud* LEMAIRE e coautores, 2004).

Na figura 3.15 são observados 3 estágios de diferenciação dos osteoclastos: os pré-osteoclastos, os osteoclastos ativos e os osteoclastos apoptóticos. O principal precursor do osteoclasto é o macrófago derivado da medula óssea, sendo duas citocinas essenciais e suficientes para a sua diferenciação em osteoclasto: o RANKL e o fator estimulante de colônias de macrófagos (M-CSF, do inglês *Macrophage Colony-stimulating Factor*) (ROSEN, 2013). Ambas citocinas existem tanto nas superfícies celulares ósseas, quanto solubilizadas no fluido ósseo extracelular, e são produzidas por osteoblastos e células estromais derivadas da medula óssea (ROSEN, 2013). Desse modo, parte do acoplamento entre os processos de absorção e formação de tecido ósseo é dado pela ligação RANK-RANKL, resultante do contato direto entre moléculas do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANK, do inglês *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B*) da superfície dos pré-osteoclastos e as moléculas de RANKL (NODA, 1993; MARTIN; NG, 1994) da superfície dos osteoblastos e pré-osteoblastos. Essa ligação estimula a diferenciação dos pré-osteoclastos em osteoclastos. Entretanto o OPG, produzido e secretado por osteoblastos e pré-osteoblastos (FILVAROFF e DERYNCK, 1998 *apud* LEMAIRE e coautores, 2004; HOFBAUER e coautores, 1998 *apud* PIVONKA e coautores, 2008; UDAGAWA e coautores, 1999 *apud* PIVONKA e coautores, 2008; AUBIN e BONNELYE, 2000 *apud* LEMAIRE e coautores, 2004; GORI e coautores, 2000 *apud* PIVONKA e coautores, 2008; HOFBAUER e coautores, 2000 *apud* LEMAIRE e coautores, 2004), também participa do processo sequestrando o RANKL com alta afinidade e, portanto, reduzindo a taxa de diferenciação de pré-osteoclastos em osteoclastos (ROSEN, 2013).

Figura 3.15 – Diagrama das linhagens celulares de osteoblastos e osteoclastos e suas interações.

Adaptado e traduzido da figura original de Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013).

Em suma, a dinâmica nas populações celulares ósseas, provocada pela diferenciação, apoptose ou alteração da função das células, ocorre segundo mecanismos bioquímicos de regulação da remodelagem óssea, inclusive com interações entre os tipos de células. No texto, os mecanismos abordados foram: a via RANK-RANKL-OPG, a ação do hormônio PTH e a ação da molécula de TGF- β ; as quais constituem uma das redes de controle capaz de regular a remodelagem óssea. Porém, além destes, existem vários mecanismos e moléculas presentes na diferenciação e ação dos osteoblastos e osteoclastos, os quais são poucos compreendidos em sua totalidade (NODA, 1993).

3.1.8 Mecanotransdução óssea

É conhecido que astronautas e pessoas que passam tempos prolongados em repouso podem apresentar uma rápida perda de massa óssea e que os esportistas tendem a ter ossos com propriedades mecânicas mais robustas que os sedentários (RUBIN, 2006). Esses são indicativos de que a remodelagem óssea responde a estímulos mecânicos, sendo um fator importante na regulação da densidade óssea. Também é conhecido que a frequência, a intensidade e o tempo dos carregamentos mecânicos influenciam a formação e reabsorção óssea (RUBIN, 2006; ROSEN, 2013).

As forças presentes no esqueleto podem gerar diversos tipos de esforços mecânicos simultâneos nos ossos, como deformações normais e cisalhantes, que chegam atingir picos de 2000 a 3500 $\mu\epsilon$ em atividades vigorosas (RUBIN, 2006), pressões na cavidade intramedular e nos canais intracorticais e esforços cisalhantes dos fluidos. Esses esforços podem ser transmitidos às células ósseas presentes na microestrutura por mecanismos como:

- a) deformações normais e cisalhantes, com componentes hidrostáticos e desviatórios e magnitude amplificada pelo fluxo de fluido nos canalículos (RUBIN, 2006);
- b) apoptose celular provocada por microtrincas (ROSEN, 2013);
- c) tensões cisalhantes nas membranas celulares geradas com o fluxo de fluido extracelular nos canais e canalículos (SIMON, 1994)
- d) deformações na membrana das células;
- e) movimento de um cílio, encontrado na superfície celular, gerado pelo fluxo de fluido extracelular (ROSEN, 2013).
- f) fluxo de fluido intersticial do entorno das células, gerado por pressão diferencial do sistema circulatório ou do carregamento mecânico (RUBIN, 2006).

Devido os osteócitos serem a maioria das células no osso e estarem distribuídos por todo cortical e trabecular numa rede tridimensional extensa, acredita-se que essas células são as principais responsáveis por sentir as deformações no tecido, entretanto já foram relatados respostas a sinais mecânicos por diferentes tipos de células, como as células estromais, os osteoblastos e os osteoclastos, além do próprio osteócito (RUBIN, 2006).

Nas células existem diversos candidatos a responsáveis por realizar a mecanotransdução do sinal mecânico para sinal bioquímico: canais de íons, integrinas e proteínas associadas, conexinas e a estrutura da membrana celular. Esses mecanorreceptores disparam vias de sinalização como proteínas-G, MPAK e óxido nítrico (RUBIN, 2006). Além disso a apoptose de osteócitos em sítios de microtrincas disparam vias de sinalização para iniciar a remodelagem no sítio danificado (ROSEN, 2013).

Existem teorias baseadas na transdução eletromecânica para a remodelagem utilizando o osso como meio. Os mecanismos de transdução eletromecânicos dos ossos são (SIMON, 1994; RUBIN, 2006):

- g) o piezoelétrico, no qual a deformação gera potencial elétrico a partir da natureza piezoelétrica dos componentes orgânicos do material, como o colágeno e os proteoglicanos;
- h) potenciais eletrostáticos resultantes do fluxo de fluido eletrolítico produzidos pela deformação do material (SIMON, 1994);
- i) campos elétricos dinâmicos gerados com o fluxo do fluido intersticial através dos minerais ósseos (RUBIN, 2006).

3.1.9 Homeostase mineral e metabolismo ósseo

A manutenção de um gradiente estável de cálcio entre os meios extra e intracelular é essencial à vida. Do total de cálcio no corpo, 99% está nos ossos e 1% é regulado pelo sistema endócrino PTH – vitamina D – calcitonina (SIMON, 1994). A homeostase mineral óssea é controlada pela ação sincronizada de metabólitos, vitamina D₃, hormônio da paratireoide (PTH) e calcitonina. Juntos, esses hormônios regulam a absorção de cálcio da dieta, reabsorção e deposição mineral do osso e a secreção e reabsorção renal de cálcio (Ca) e fósforo (P). A nutrição adequada de cálcio é crítica para a manutenção do osso. Uma deficiência na ingestão leva a um balanço negativo de cálcio e, conseqüentemente, a um aumento da absorção óssea na tentativa de restaurar as concentrações ideais do íon. Assim, pode-se supor que, em casos de hipocalcemia crônica, as propriedades do osso podem ser deterioradas em decorrência do aumento da atividade osteoclástica.

Os canais intracorticais, as paredes das lacunas e a parede dos canaliculos possuem uma vasta superfície onde pode ocorrer a troca de mineral entre o osso e o

fluido extracelular. Como resultado da atividade osteoclástica, tanto Ca como fosfato (PO_4) são liberados para o líquido extracelular, entretanto, para evitar efeitos letais de uma hipocalcemia severa, pode ocorrer a ativação do sistema da membrana osteocítica dos osteócitos, o qual pode causar a remoção muito rápida (em questão de minutos a horas) de cálcio e fosfato do osso sem reabsorção de matriz óssea (GUYTON, 1988). Porém, uma vez que 99% de Cálcio está presente nos ossos, não devem ser observadas alterações significativas de propriedade mecânica decorrentes da rápida remoção de cálcio da matriz pelo mecanismo de membrana osteocítica.

A massa óssea é variável com a idade e sexo, podendo ser observado pela quantidade de Cálcio no gráfico da figura 3.16. A partir da idade adulta, com o avanço da idade, as taxas de formação de tecido ósseo se mantêm, porém as taxas de reabsorção aumentam, gerando redução na quantidade de massa óssea e aumento da porosidade do osso (SIMON, 1994). Consequentemente as propriedades mecânicas como rigidez, resistência e tenacidade do osso são deterioradas. No entanto, como representado na figura 3.16, o osso tem a capacidade de aumentar sua seção transversal para compensar geometricamente a deterioração dessas propriedades mecânicas.

Figura 3.16 – Gráfico da variação da seção transversal e da massa óssea e em função da idade e sexo.

Figura original de Simon (1994) traduzida.

3.2 COMPORTAMENTO MECÂNICO DOS MATERIAIS

É intuitiva a ideia da deformação em objetos feitos de materiais macios, porém até mesmo os materiais mais rígidos sofrem deformações quando neles são aplicadas forças. A relação entre força e deformação é, na realidade, uma propriedade física intrínseca de cada material (BEER; JHONSTON, 1995).

3.2.1 Comportamento de deformação

Nos materiais estruturais de engenharia, como os metais, a aplicação de um par de forças nas extremidades de um cilindro rígido ao longo de seu eixo longitudinal, resulta num gráfico de força e deformação como o da figura 3.17. Nele a deformação é expressa pela razão entre o comprimento do cilindro deformado para cada valor de força aplicada e o comprimento inicial do cilindro. Em inglês a deformação é chamada de *strain* (DOWLING, 2007).

Figura 3.17 – Curva força-deformação genérica de um material dúctil.

(Autoria própria)

Observa-se que a curva apresenta duas regiões com comportamentos diferentes. Na região próxima à origem do gráfico, a deformação no material varia proporcionalmente com a força ao longo de uma linha reta. Ao aplicar e suprimir uma força no material que não exceda a força máxima dessa região linear, o material retrocede sua deformação e, conseqüentemente, recupera seu comprimento inicial, de maneira análoga a uma mola. Assim, a essa região do comportamento do material é dado o nome de região de comportamento elástico do material (BEER; JHONSTON, 1995).

Na região intermediária existe um patamar, no qual o material apresenta grandes variações de deformação para pequenos incrementos de força. Ao atingir esse patamar de deformação, o cilindro não retorna completamente ao seu comprimento original após a supressão da força aplicada, resultando numa pequena deformação residual no cilindro. A essa região é atribuído o nome de região de comportamento plástico do material. Portanto, todo material sofre deformações, sendo que, nessa região, parte da deformação será permanente, enquanto que na região elástica a deformação é restituída com a remoção da força atuante. O final da reta corresponde a fratura do cilindro (DOWLING, 2007).

3.2.2 Tipos e natureza espacial da tensão e da deformação

Na figura 3.18.A, é apresentado um cubo em vista lateral com uma força e sua reação na face superior e inferior, respectivamente. Como as forças estão na mesma linha de direção e possuem mesmo valor, mas sentidos opostos, o cubo está em equilíbrio estático. Decompondo a força em duas direções, como na figura 3.18.B, torna-se evidente que o cubo se deformará a partir das forças em duas maneiras distintas, como representado nas figuras 3.18.C e 3.18.D. O modo de deformação da figura 3.18.D recebe o nome de deformação de cisalhamento e a força recebe a nomenclatura de força cisalhante. O modo de deformação da figura 3.18.C recebe o nome de deformação normal e a força recebe a nomenclatura de força normal. Às forças e deformações normais que atuam no sentido de esmagar o material se inclui a denominação 'compressiva'. Àquela que atuam no sentido de “esticar” o material recebem a denominação adicional de 'trativa'. Portanto, na figura 3.18.C está representada uma força normal trativa.

Figura 3.18 – Forças e deformações geradas num sólido em equilíbrio estático.

A – Par de forças aplicado ao sólido. B – Forças decompostas em duas direções. C – Forma final da deformação na direção normal das forças. D – Forma final da deformação cisalhante. (Autoria própria)

3.2.3 Estado de tensão

Ao analisar uma seção transversal no meio do cubo é intuitivo supor que a força, antes concentrada em um ponto na superfície, se encontrará distribuída em toda a seção do cubo, como representado na figura 3.19.A. Deve-se lembrar que, como se está somente observando o interior do material e nada foi alterado, o cubo deve permanecer em equilíbrio estático. Conceitualmente, pode-se proceder indefinidamente

com secções sucessivas no cubo até que reste um ponto material em equilíbrio estático com tamanho infinitesimal, no qual estão atuando esforços normais e de cisalhamento, como mostrado na figura 3.19.B. Os esforços normais e cisalhantes, que não mais podem ser chamados de força, pois estão distribuídos por áreas planas no interior do material, são chamados de tensões. Estes possuem unidade de força por área, ou seja, Newton por metro quadrado (N/m^2), denominado Pascal (Pa). Na região inferior direita da figura 3.19.B são mostrados as direções de orientação 1, na horizontal, e 2, na vertical. Observa-se, também na figura 3.19.B, a nomenclatura para tensão, em que a letra grega sigma (σ) se refere a tensão, seu primeiro subíndice se refere a direção normal do plano no qual o esforço está contido e o segundo subíndice se refere a direção do esforço. Na figura 3.19.B está o exemplo da tensão de cisalhamento contida no plano cuja direção normal corresponde ao eixo 2 e sua direção é ao longo do eixo 1, portanto denominada σ_{21} (CHEN; SALEEB, 1994).

Figura 3.19 – Tensões no material.

A – Força resultante da tensão distribuída na seção do material. B – Componente da tensão do ponto material. (Autoria própria)

Na figura 3.20.A, é apresentado o ponto material com a nomenclatura dos esforços contidos em todos planos do ponto material. Para cada esforço de um plano material, existe uma reação simétrica, representada por uma seta tracejada no plano oposto, com mesmo valor e direção, porém sentido contrário, mantendo o equilíbrio estático do ponto. Desse modo, pode-se caracterizar o estado de tensão bidimensional do ponto material com quatro tensões: σ_{11} e σ_{12} no plano material de direção normal 1; e

σ_{22} e σ_{21} no plano material cuja direção normal é 2; como mostrado na figura 3.20.B. Assim, em notação matemática, o estado de tensão em cada plano material pode ser representado por vetores, σ_1 e σ_2 , nos quais cada componente corresponde a uma tensão do plano. O estado de tensão bidimensional completo do ponto material pode ser representado pela matriz σ , dada na equação 3.6, ou na forma de apresentação σ_{ij} , chamada de representação indicial, na qual os índices i e j podem assumir todas combinações possíveis com os números 1 ou 2 (11, 12, 21 e 22) (CHEN; SALEEB, 1994).

Figura 3.20 – Estado de tensão do ponto material.

A – Estado de tensão geral. B – Estado de tensão para a condição de equilíbrio estático. (Autoria própria)

$$\sigma = \begin{bmatrix} \sigma_1 \\ \sigma_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} \\ \sigma_{21} & \sigma_{22} \end{bmatrix} = \sigma_{ij} \quad (3.6)$$

A partir do ponto de vista dos esforços no ponto material, pode-se visualizar o cubo sujeito a forças da figura 3.18 como um sólido deformado (em equilíbrio estático) com uma infinidade de pontos materiais em seu interior, cada um com seu estado de tensão em equilíbrio estático, como representado na figura 3.21. Ao conjunto dos estados de tensão de todos os pontos do objeto (A, B, C, etc), é dado o nome de gradiente de tensão do objeto.

Na figura 3.20.B observa-se que σ_{12} e σ_{21} podem invalidar o equilíbrio do ponto material caso uma suposta rotação provocada por σ_{12} não seja impedida por outra suposta rotação promovida por σ_{21} . Portanto, σ_{12} e σ_{21} devem possuir o mesmo valor e suas direções serem complementares, tal que o equilíbrio é mantido. Desse modo, pode-se caracterizar o estado de tensão bidimensional do ponto material efetivamente com apenas três tensões: σ_{11} , σ_{22} e σ_{12} ; dispostas como componentes de um vetor, como mostrado na equação 3.7.

$$\sigma = \begin{bmatrix} \sigma_{11} \\ \sigma_{22} \\ \sigma_{12} \end{bmatrix} \quad (3.7)$$

Figura 3.21 – Diversidade dos estados de tensão presentes no sólido.

3.2.4 Estado de deformação

Utilizando um raciocínio análogo, pode-se definir o conceito de estado de deformação para o ponto material. Lembrando que a deformação expressa uma alteração relativa de dimensão, na figura 3.22.A é apresentado um exemplo de deformação trativa normal ao plano material na direção 1, representada por ϵ_{11} , enquanto na figura 3.22.B esta é apresentado um exemplo de deformação cisalhante contido no plano cuja normal é paralela ao eixo 2 e possui direção do eixo 1, representada por ϵ_{21} . O estado de deformação completo, nesse caso bidimensional, é a composição de todos os tipos de deformação para todos planos do ponto material, como mostrado na figura 3.22.C. Na equação 3.8 é apresentada a representação completa do estado de deformação no ponto material.

Figura 3.22 – Estado de deformação do ponto material.

A – Deformações normais. B – Deformações cisalhantes. C – Estado de deformação completo do ponto material. (Autoria própria)

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \begin{bmatrix} \boldsymbol{\varepsilon}_1 \\ \boldsymbol{\varepsilon}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{21} & \varepsilon_{22} \end{bmatrix} = \varepsilon_{ij} \quad (3.8)$$

De maneira análoga ao caso do estado de tensão, para que não ocorra rotação do cubo, ε_{12} e ε_{21} devem possuir o mesmo valor e suas direções serem complementares, tal que o equilíbrio é mantido. Desse modo, pode-se caracterizar o estado de deformação bidimensional do ponto material efetivamente com apenas três deformações: ε_{11} , ε_{22} e ε_{12} ; dispostas como componentes de um vetor, como mostrado na equação 3.9.

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \begin{bmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{12} \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

Da mesma maneira que no caso da tensão, pode-se visualizar o cubo sujeito a forças da figura 3.18.A como um sólido deformado (em equilíbrio estático) com sua infinidade de pontos materiais em seu interior, cada um com seu estado de deformação,

como representado na figura 3.23. Ao conjunto dos estados de deformação de todos os pontos do objeto (A, B, C, etc), é dado o nome de gradiente de deformação do objeto.

Figura 3.23 – Diversidade dos estados de deformação presentes no sólido.

(Autoria própria)

Assim, num mesmo ponto material, coexistem seu estado de deformação e seu estado de tensão. Ambos estão relacionados pela Lei de Hooke. Porém, anterior a apresentação da Lei de Hooke, realiza-se a extrapolação do conceito para o caso tridimensional, no qual existem três direções (1, 2 e 3). Como apresentado, por exemplo, no estado de tensão do ponto material tridimensional da figura 3.24, na qual os esforços simétricos de reação estão nas faces opostas do sólido, portanto não visíveis. Os estados de tensão e deformação no caso tridimensional são dados pelas equações 3.10 e 3.11, respectivamente.

Figura 3.24 – Estado tridimensional de tensão do ponto material.

$$\boldsymbol{\sigma} = \begin{bmatrix} \sigma_1 \\ \sigma_2 \\ \sigma_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} & \sigma_{13} \\ \sigma_{21} & \sigma_{22} & \sigma_{23} \\ \sigma_{31} & \sigma_{32} & \sigma_{33} \end{bmatrix} = \sigma_{ij} \quad (3.10)$$

$$\boldsymbol{\epsilon} = \begin{bmatrix} \epsilon_1 \\ \epsilon_2 \\ \epsilon_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \epsilon_{11} & \epsilon_{12} & \epsilon_{13} \\ \epsilon_{21} & \epsilon_{22} & \epsilon_{23} \\ \epsilon_{31} & \epsilon_{32} & \epsilon_{33} \end{bmatrix} = \epsilon_{ij} \quad (3.11)$$

De modo análogo, para que o ponto material permaneça em equilíbrio, deve-se ter, no caso das tensões, σ_{12} igual a σ_{21} , σ_{23} igual a σ_{32} e σ_{31} igual a σ_{13} e, no caso das deformações, ϵ_{12} igual a ϵ_{21} , ϵ_{23} igual a ϵ_{32} e ϵ_{31} igual a ϵ_{13} . Assim, os estados tridimensionais de tensão e deformação podem ser representados efetivamente com os vetores das equações 3.12 e 3.13, respectivamente.

$$\boldsymbol{\sigma} = \begin{bmatrix} \sigma_{11} \\ \sigma_{22} \\ \sigma_{33} \\ \sigma_{12} \\ \sigma_{23} \\ \sigma_{31} \end{bmatrix} \quad (3.12)$$

$$\boldsymbol{\epsilon} = \begin{bmatrix} \epsilon_{11} \\ \epsilon_{22} \\ \epsilon_{33} \\ \epsilon_{12} \\ \epsilon_{23} \\ \epsilon_{31} \end{bmatrix} \quad (3.13)$$

3.2.5 Lei de Hooke e matriz de rigidez

A Lei de Hooke relaciona os estados de tensão e deformação de um mesmo ponto material, como apresentado na forma tensorial na equação 3.14 ou na forma matricial equivalente na equação 3.15 (CHEN; SALEEB, 1994).

$$\sigma = \mathbb{C} \epsilon \quad \Leftrightarrow \quad \sigma_{ij} = C_{ijkl} \epsilon_{kl} \quad (3.14)$$

$$\sigma = \mathbf{C} \epsilon \quad \Leftrightarrow \quad \begin{bmatrix} \sigma_{11} \\ \sigma_{22} \\ \sigma_{33} \\ \sigma_{12} \\ \sigma_{23} \\ \sigma_{31} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} C_{11} & C_{12} & C_{13} & C_{14} & C_{15} & C_{16} \\ C_{21} & C_{22} & C_{23} & C_{24} & C_{25} & C_{26} \\ C_{31} & C_{32} & C_{33} & C_{34} & C_{35} & C_{36} \\ C_{41} & C_{42} & C_{43} & C_{44} & C_{45} & C_{46} \\ C_{51} & C_{52} & C_{53} & C_{54} & C_{55} & C_{56} \\ C_{61} & C_{62} & C_{63} & C_{64} & C_{65} & C_{66} \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} \epsilon_{11} \\ \epsilon_{22} \\ \epsilon_{33} \\ \epsilon_{12} \\ \epsilon_{23} \\ \epsilon_{31} \end{bmatrix} \quad (3.15)$$

A multiplicação da matriz $\mathbf{C}$ pelo vetor ϵ é feita a partir da multiplicação dos termos da linha da matriz pelos termos do vetor, como mostrado no exemplo da equação 3.16.

$$\sigma_{11} = C_{11} \epsilon_{11} + C_{12} \epsilon_{22} + C_{13} \epsilon_{33} + C_{14} \epsilon_{12} + C_{15} \epsilon_{23} + C_{16} \epsilon_{31} \quad (3.16)$$

Ou seja, da equação 3.16, nota-se que um componente de tensão pode ser afetado por todo o estado de deformação. Os componentes da matriz $\mathbf{C}$, chamada de matriz de rigidez estrutural, são característicos de cada material e correlacionam os efeitos das deformações em cada direção e plano material com cada componente do estado de tensão. Para a maioria dos materiais, a matriz $\mathbf{C}$ é simétrica com relação a diagonal, como mostrado na equação 3.17. Para cada estado de tensão existe um único estado de deformação correspondente e vice-versa.

$$\mathbf{C} = \begin{bmatrix} C_{11} & C_{12} & C_{13} & C_{14} & C_{15} & C_{16} \\ C_{12} & C_{22} & C_{23} & C_{24} & C_{25} & C_{26} \\ C_{13} & C_{23} & C_{33} & C_{34} & C_{35} & C_{36} \\ C_{14} & C_{24} & C_{34} & C_{44} & C_{45} & C_{46} \\ C_{15} & C_{25} & C_{35} & C_{45} & C_{55} & C_{56} \\ C_{16} & C_{26} & C_{36} & C_{46} & C_{56} & C_{66} \end{bmatrix} \quad (3.17)$$

Com efeito, realizam-se experimentos mecânicos no material para caracterizá-lo em termos de seus coeficientes de rigidez. A figura 3.4.A é um exemplo de resultado

de experimento mecânico para caracterizar os coeficientes de rigidez para o osso cortical, para a qual é utilizada a mesma classificação das regiões da curva apresentada na figura 3.17. Na região linear elástica, os coeficientes da matriz de rigidez C são constantes, uma vez que, nessa região, a proporção entre tensão e deformação não se altera. Em geral, os materiais são utilizados nessa região, pois sua forma original pode ser restituída completamente, isto é, sem ocorrer qualquer deformação residual.

3.2.6 Classificação dos tipos de rigidez

Os materiais podem ser classificados a partir de comportamentos comuns de rigidez. Consideram-se, os materiais nos quais as deformações cisalhantes não afetam as tensões normais. Se, além disso, as deformações cisalhantes não sofrem interações tridimensionais, essa categoria de materiais é denominada material ortotrópico e a configuração da sua matriz de rigidez está representada na equação 3.18 (CHEN; SALEEB, 1994).

$$C_{\text{ortotrópico}} = \begin{bmatrix} c_{11} & c_{12} & c_{13} & 0 & 0 & 0 \\ c_{12} & c_{22} & c_{23} & 0 & 0 & 0 \\ c_{13} & c_{23} & c_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & c_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{66} \end{bmatrix} \quad (3.18)$$

Se, além de ortotrópico, o material apresenta o mesmo comportamento em duas direções, ele é chamado de transversalmente isotrópico e sua matriz de rigidez é dada pela equação 3.19, para o caso de igualdade no comportamento das direções 1 e 2 (CHEN; SALEEB, 1994).

$$C_{\text{transv. isotrópico}} = \begin{bmatrix} c_{11} & c_{12} & c_{13} & 0 & 0 & 0 \\ c_{12} & c_{11} & c_{13} & 0 & 0 & 0 \\ c_{13} & c_{13} & c_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & c_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{55} \end{bmatrix} \quad (3.19)$$

Caso um material ortotrópico apresente o mesmo comportamento nas três direções, ele é chamado de isotrópico e sua matriz de rigidez é dada pela equação 3.20 (CHEN; SALEEB, 1994).

$$\mathbf{C}_{\text{isotrópico}} = \begin{bmatrix} c_{11} & c_{12} & c_{12} & 0 & 0 & 0 \\ c_{12} & c_{11} & c_{12} & 0 & 0 & 0 \\ c_{13} & c_{13} & c_{11} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c_{55} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & c_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{55} \end{bmatrix} \quad (3.20)$$

Por fim, materiais cuja matriz de rigidez não apresenta nenhuma particularidade, como no caso da equação 3.17, são chamados materiais anisotrópicos (CHEN; SALEEB, 1994).

3.2.7 Densidade de Energia de deformação

É intuitivo o conceito de que as forças e deformações num sólido introduzem uma certa quantidade de energia nas moléculas do material, tornando-as mais próximas ou mais distantes entre si, e que essa energia é liberada após retirada dos esforços. No regime de deformação elástica, essa energia recebe o nome de energia de deformação elástica e o material retorna a sua forma original após a retirada dos esforços (DOWLING, 2007). Assim, esse efeito pode ser analisado nos pontos materiais definidos anteriormente. Neles, a energia de deformação elástica é resultado dos esforços de tensão e deformação e, uma vez que o ponto material não apresenta volume, a energia de deformação é tratada de maneira independente do volume, como uma densidade, recebendo o nome de densidade de energia de deformação elástica. A equação para o cálculo da densidade de energia de deformação elástica para o ponto material é dado na equação 3.21, que consiste no produto da tensão pela deformação na forma de notação indicial (CHEN; SALEEB, 1994).

$$w = \frac{1}{2} \cdot \sigma_{ij} \cdot \varepsilon_{ij} \quad (3.21)$$

Nota-se que a equação se assemelha ao cálculo da área do triângulo destacado no gráfico tensão deformação da figura 3.17. De fato isso ocorre, pois o gráfico corresponde ao comportamento de tensão-deformação para uma direção do material, ou seja, a área do triângulo do gráfico corresponde a uma parcela da densidade de energia de deformação elástica ($\frac{1}{2} \sigma_{11} \varepsilon_{11}$, por exemplo).

3.2.8 Matriz de rigidez de materiais bifásicos conforme a Lei de Voigt

Materiais compósitos são aqueles compostos por um ou mais materiais. O osso pode ser considerado um material compósito, pois é formado por diferentes materiais, principalmente colágeno, cristais de apatita e água. No entanto, o osso possui diferentes níveis hierárquicos de organização do material, os quais, por sua vez, também podem ser considerados materiais compósitos. Na escala milimétrica, por exemplo, é possível interpretar o osso cortical como um compósito de seus componentes da escala milimétrica, ou seja, tecido ósseo e fluidos dos canais intracorticais e lacunas. Assim, é intuitivo supor que a rigidez do osso cortical seja proporcional a rigidez e as quantidades relativa de seus componentes (SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013).

Assim, a Regra de misturas na forma da Lei de Voigt propõe que a rigidez de um ponto material observado na maior escala pode ser obtida da rigidez de seus componentes na menor escala e suas proporções (TITA, 2011). Sejam A e B componentes do material C. Se f_A é a proporção que o material A ocupa no espaço do material C e f_B é a proporção de espaço restante ocupada pelo material B, as equações 3.22 e 3.23 definem a Lei de Voigt.

$$f_A + f_B = 1 \quad (3.22)$$

e

$$\mathbf{C}_C = f_A \cdot \mathbf{C}_A + f_B \cdot \mathbf{C}_B$$

$$= \begin{bmatrix} f_A C_{11}^A + f_B C_{11}^B & f_A C_{12}^A + f_B C_{12}^B & f_A C_{13}^A + f_B C_{13}^B & f_A C_{14}^A + f_B C_{14}^B & f_A C_{15}^A + f_B C_{15}^B & f_A C_{16}^A + f_B C_{16}^B \\ f_A C_{12}^A + f_B C_{12}^B & f_A C_{22}^A + f_B C_{22}^B & f_A C_{23}^A + f_B C_{23}^B & f_A C_{24}^A + f_B C_{24}^B & f_A C_{25}^A + f_B C_{25}^B & f_A C_{26}^A + f_B C_{26}^B \\ f_A C_{13}^A + f_B C_{13}^B & f_A C_{23}^A + f_B C_{23}^B & f_A C_{33}^A + f_B C_{33}^B & f_A C_{34}^A + f_B C_{34}^B & f_A C_{35}^A + f_B C_{35}^B & f_A C_{36}^A + f_B C_{36}^B \\ f_A C_{14}^A + f_B C_{14}^B & f_A C_{24}^A + f_B C_{24}^B & f_A C_{34}^A + f_B C_{34}^B & f_A C_{44}^A + f_B C_{44}^B & f_A C_{45}^A + f_B C_{45}^B & f_A C_{46}^A + f_B C_{46}^B \\ f_A C_{15}^A + f_B C_{15}^B & f_A C_{25}^A + f_B C_{25}^B & f_A C_{35}^A + f_B C_{35}^B & f_A C_{45}^A + f_B C_{45}^B & f_A C_{55}^A + f_B C_{55}^B & f_A C_{56}^A + f_B C_{56}^B \\ f_A C_{16}^A + f_B C_{16}^B & f_A C_{26}^A + f_B C_{26}^B & f_A C_{36}^A + f_B C_{36}^B & f_A C_{46}^A + f_B C_{46}^B & f_A C_{56}^A + f_B C_{56}^B & f_A C_{66}^A + f_B C_{66}^B \end{bmatrix} \quad (3.23)$$

4 MODELOS MATEMÁTICOS

Considera-se um volume do osso cortical na escala de sua microestrutura e de tamanho não inferior a um *osteon*, de modo que, nesse volume, coexistem diversas células ósseas em seus estágios de diferenciação, sinais bioquímicos e mecânicos, além do tecido ósseo e fluidos preenchendo os canais intracorticais. Os osteoclastos (OCa) e osteoblastos (OBa) contidos nesse volume, atuam removendo ou depositando matriz óssea, respectivamente. Como consequência, a porosidade do osso pode ser alterada conforme a proporção entre esses dois tipos de células. Como as variações na porosidade significam uma maior ou menor quantidade de matriz óssea mineralizada no interior do volume analisado, conforme mostrado nos trabalhos de Bousson e coautores (2000) e Martin (1999), a densidade mineral e a rigidez do osso cortical refletem essa variação. Portanto, como mostrado no fluxograma da figura 4.1, a remodelagem, que ocorre simultaneamente em diversos sítios da microestrutura, impacta as propriedades mecânicas e a densidade mineral por meio de variações na porosidade do osso. Entretanto, se o sistema está numa situação de homeostase, a proporção entre as células é tal que as taxas de absorção e remoção de matriz óssea são iguais (PIVONKA e coautores, 2008), não resultando em alteração líquida da porosidade, densidade mineral ou propriedade mecânica.

Figura 4.1 – Fluxograma do impacto da remodelagem nos ossos.

(Autoria própria)

Para estimar a variação na propriedade mecânica do tecido a partir dos fatores bioquímicos e mecânicos da remodelagem óssea, são utilizados modelos matemáticos que traduzem, em equações, os fenômenos descritos, conforme apresentado no fluxograma da figura 4.2. Para obtenção de variações no número de células ósseas em seus estágios de diferenciação em função da ação dos estímulos bioquímicos e mecânicos, pode ser utilizado um modelo da dinâmica da população de células ósseas, como o proposto por Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013). A partir da proporção obtida

entre OBa e OCa, é utilizado outro modelo proposto pelos mesmos autores para estimar a variação da porosidade no osso cortical. Em seguida, é possível estimar a DMO com a equação empírica proposta por Bousson e coautores (2000) e a propriedade mecânica com a regra de misturas na forma da Lei de Voigt, considerando a matriz óssea e o fluido do interior dos canais intracorticais como as fases do material. Das propriedades mecânicas e esforços do tecido ósseo decorrem um novo estímulo mecânico, o qual é reintroduzido no modelo de população celular. Então, pode-se prosseguir com iterações entre os modelos dos fenômenos até o sistema atingir o equilíbrio ou até o período de tempo de remodelagem que se deseja observar com a simulação. Os modelos de cada fenômeno, são explicados detalhadamente neste capítulo.

Figura 4.2 – Fluxograma da tradução dos fenômenos da remodelagem e seus reflexos no osso.

4.1 MODELO DA DINÂMICA DA POPULAÇÃO DE CÉLULAS ÓSSEAS

No modelo da dinâmica da população das células ósseas apresentado por Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013), são propostas equações diferenciais que expressam a variação no número de pré-osteoblastos, osteoblastos e osteoclastos em um volume representativo do osso. As variações nas populações são consequências da diferenciação, apoptose ou proliferação das células, as quais ocorrem a partir de estímulos de sinalizadores bioquímicos e mecânicos que podem ativar ou reprimir respostas específicas das células. Um diagrama contendo as células e os sinalizadores considerados no modelo de Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013) é apresentado na figura 4.3.

Figura 4.3 – Diagrama das células ósseas e sinalizadores utilizados no modelo da dinâmica da população celular.

Adaptado da figura original de Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013).

Na figura 4.3, são observados 4 estágios de diferenciação dos osteoblastos: os progenitores dos osteoblastos (OBu), os pré-osteoblastos (OBp), os osteoblastos ativos (OBa) e o conjunto formado por osteoblastos apoptóticos, osteócitos e *bone lining cells*; e 3 estágios de diferenciação dos osteoclastos: os pré-osteoclastos (OCp), os osteoclastos ativos (OCa) e os osteoclastos apoptóticos. Considerando esses estágios, estão contempladas as principais funções dessas linhagens celulares na remodelagem, ou seja, a formação e absorção do tecido ósseo. Com relação aos sinalizadores:

- moléculas do hormônio da paratireoide (PTH) se ligam a receptores na superfície dos pré-osteoblastos e osteoblastos, estimulando a produção de RANKL e reprimindo a produção de OPG;
- moléculas de RANKL, produzidas por osteoblastos, podem ser sequestradas por moléculas de OPG ou se ligar às moléculas de RANK na superfície dos pré-osteoclastos, consequentemente reduzindo a diferenciação dos pré-osteoclastos no primeiro caso, e, no segundo caso, aumentando a população de

osteoclastos por meio da diferenciação dos pré-osteoblastos em osteoclastos ativos, determinando o acoplamento entre osteoblastos e osteoclastos;

- c) moléculas de TGF- β , liberadas do tecido ósseo reabsorvido, estimulam a apoptose de osteoclastos e a diferenciação dos progenitores dos osteoblastos em pré-osteoblastos, mas reprimem a diferenciação dos pré-osteoblastos em osteoblastos ativos, portanto provocando aumento da população de pré-osteoblastos e a redução da população de osteoclastos;
- d) o estímulo mecânico, dependendo de sua magnitude, pode estimular a proliferação de pré-osteoblastos ou a produção de RANKL, promovendo, no primeiro caso, aumento da população de pré-osteoblastos.

As equações que expressam a taxa de variação do número de cada tipo de célula são representadas, de forma genérica, pelo sistema de equações diferenciais dado pelas equações 4.1 e 4.2, nas quais:

$$\begin{cases} \frac{dC_i}{dt} = \sum \pm T_j C_j \pi_{\text{estímulo}, j}^{\text{molécula}}, & \text{para } t_{\text{inicial}} < t < t_{\text{final}} \\ C_{i,0} & , \text{ para } t_{\text{inicial}} \end{cases} \quad (4.1)$$

- e) os índices “i” e “j” se referem aos tipos de célula óssea, sejam OCp, OCa, OBU, OBp ou OBa;
- f) o termo “C” se refere à concentração, em mols por litro, de células do tipo “i” ou “j”;
- g) o termo “T” se refere a constante de diferenciação, proliferação ou apoptose das células;
- h) com relação ao sinal “ $\pm$ ”, nos casos de diferenciação da célula predecessora ou proliferação das células do estágio analisado, o sinal é “+”, pois se aumenta a quantidade de células do estágio analisado. Nos casos de diferenciação para a célula sucessora ou apoptose celular, o sinal é “-”, pois a quantidade de células do estágio analisado é reduzida;
- i) o termo “ $\pi_{\text{estímulo}, j}^{\text{molécula}}$ ” se refere a uma função de ativação ou repressão de atividade da célula “j” conforme a concentração da molécula sinalizadora. Ela assume valores entre 0 e 100%, alterando o peso de cada termo do somatório;

- j) o termo “ $C_{i,0}$ ” se refere à concentração inicial das células do tipo “i”;
- k) t_{inicial} é o tempo inicial considerado para solução da equação e t_{final} é o tempo final desejado para a simulação da variação populacional.

As funções π possuem a forma de função de Hill (1921), utilizadas em representações matemáticas do comportamento da resposta a moléculas sinalizadoras em sistemas biológicos. As funções π de ativação (act), apresentadas na equação 4.3, possuem coeficiente de Hill de 1 e as funções de repressão (rep), apresentadas na equação 4.4, possuem coeficiente -1. Nelas, o termo $C_{\text{molécula}}$ se refere à concentração da molécula sinalizadora e o termo H é uma constante.

$$\pi_{\text{act}, j}^{\text{molécula}} = \frac{1}{\frac{H_{\text{act}, j}^{\text{molécula}}}{C_{\text{molécula}}} + 1} = \frac{C_{\text{molécula}}}{H_{\text{act}, j}^{\text{molécula}} + C_{\text{molécula}}} \quad (4.3)$$

$$\pi_{\text{rep}, j}^{\text{molécula}} = \frac{1}{\frac{C_{\text{molécula}}}{H_{\text{rep}, j}^{\text{molécula}}} + 1} = \frac{H_{\text{rep}, j}^{\text{molécula}}}{H_{\text{rep}, j}^{\text{molécula}} + C_{\text{molécula}}} \quad (4.4)$$

O comportamento dessas funções π podem ser observadas na figura 4.4 para diferentes valores da constante H . Nota-se que, quanto maior o valor de H , mais rápido ocorre a saturação da função.

Figura 4.4 – Comportamento da função de Hill de ativação e repressão para diferentes valores da constante H .

(Autoria própria)

4.1.1 Concentrações das células ósseas

Utilizando como referência a equação no formato genérico, dado pela equação 4.1, as equações diferenciais do modelo de população de pré-osteoblastos, osteoblastos e osteoclastos é desenvolvida com auxílio de diagramas, nos quais cada interface da linhagem das células é analisado separadamente. As interfaces de linhagem dos pré-osteoblastos são apresentadas na figura 4.5, mostrando que a população deste tipo de célula é:

- l) aumentada pela diferenciação das células progenitoras (OBu), com ativação por TGF- β , conforme a figura 4.5.A;
- m) aumentada por sua proliferação, a qual é ativada pelo estímulo mecânico, conforme a figura 4.5.B;
- n) reduzida com sua diferenciação em osteoblastos ativos, com repressão pela molécula de TGF- β , conforme a figura 4.5.C.

Figura 4.5 – Interfaces da linhagem de OBp e suas representações matemáticas correspondentes.

A – Diferenciação de OBU para OBp. B – Proliferação de OBp. C – Diferenciação de OBp para OBa.

Adaptado da figura original de Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013).

A taxa de variação da população de pré-osteoblastos no tempo é formada pela composição dos três termos apresentados nas figuras 4.5.A, 4.5.B e 4.5.C, resultando na equação 4.5, na qual a população de OBU é considerada constante.

$$\frac{d C_{OBp}}{dt} = D_{OBu} C_{OBu} \pi_{act, OBu}^{TGF-\beta} + P_{OBp} C_{OBp} \Pi_{act, OBp}^{mec} - D_{OBp} C_{OBp} \pi_{rep, OBp}^{TGF-\beta} \quad (4.5)$$

As funções de ativação da diferenciação de OBU por TGF- β e de repressão da diferenciação de OBp por TGF- β são apresentadas nas equações 4.6 e 4.7,

respectivamente. O parâmetro “ $C_{TGF-\beta}$ ” corresponde à concentração de moléculas de TGF- β presente no volume de osso em análise. A equação de ativação da proliferação de OBp por estímulo mecânico, $\Pi_{act, OBp}^{mec}$, é analisada na seção 4.2, referente ao modelo da mecanobiologia óssea.

$$\pi_{act, OBu}^{TGF-\beta} = \frac{C_{TGF-\beta}}{H_{act, OBu}^{TGF-\beta} + C_{TGF-\beta}} \quad (4.6)$$

$$\pi_{rep, OBp}^{TGF-\beta} = \frac{H_{rep, OBp}^{TGF-\beta}}{H_{rep, OBp}^{TGF-\beta} + C_{TGF-\beta}} \quad (4.7)$$

A modelagem do comportamento dinâmico da população de osteoblastos pode ser determinada de maneira análoga com auxílio da figura 4.6, a qual mostra que a população de osteoblastos é:

- o) aumentada pela diferenciação dos pré-osteoblastos, com repressão pela molécula de TGF- β ;
- p) reduzida devido a apoptose, transformação em *bone lining cells* ou diferenciação em osteócitos.

Figura 4.6 – Interfaces da linhagem de OBa e suas representações matemáticas correspondentes.

A – Diferenciação de OBp para OBa. B – Apoptose de OBa ou diferenciação para osteócitos ou *bone lining cells*. Adaptado da figura original de Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013).

Assim, a taxa de variação da população de osteoblastos no tempo, resultante da composição dos dois termos apresentados nas figuras 4.6.A e 4.6.B, é apresentada na equação 4.8. Note que o primeiro termo aparece com o sinal oposto na equação 4.5,

referente a população de pré-osteoblastos, como reflexo da simetria do efeito da diferenciação.

$$\frac{d C_{OBa}}{dt} = D_{OBp} C_{OBp} \pi_{rep, OB}^{TGF-\beta} - A_{OBa} C_{OBa} \quad (4.8)$$

A modelagem da dinâmica da população de osteoclastos é feita com o auxílio da figura 4.7, da qual se observa que a população de osteoclastos é:

- q) aumentada pela diferenciação de pré-osteoclastos, com ativação pela ligação de moléculas de RANKL e RANK;
- r) reduzida por sua apoptose, com ativação por TGF- β .

Figura 4.7 – Interfaces da linhagem de OCa e suas representações matemáticas correspondentes.

A – Diferenciação de OCp para OCa. B – Apoptose. Adaptado da figura original de Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013).

A partir da composição dos termos apresentados nas figuras 4.7.A e 4.7.B, obtém-se a equação 4.9, referente a taxa de variação da concentração de osteoclastos no tempo. A população de OCp é considerada constante.

$$\frac{d C_{OCa}}{dt} = D_{OCp} C_{OCp} \pi_{act, OCp}^{RKL-RK} - A_{OCa} C_{OCa} \pi_{act, OCa}^{TGF-\beta} \quad (4.9)$$

As equações das funções de ativação da diferenciação de OCp pela ligação RANKL-RANK e da apoptose de OCa ativada por TGF- β são apresentadas nas equações 4.10 e 4.11, respectivamente. O parâmetro “ C_{RKL-RK} ” corresponde à concentração de moléculas do complexo RANKL-RANK presentes na região observada.

$$\pi_{act, OCp}^{RKL-RK} = \frac{C_{RKL-RK}}{H_{act, OCp}^{RANKL} + C_{RKL-RK}} \quad (4.10)$$

$$\pi_{act, OCa}^{TGF-\beta} = \frac{C_{TGF-\beta}}{H_{act, OCa}^{TGF-\beta} + C_{TGF-\beta}} \quad (4.11)$$

4.1.2 Concentração das moléculas sinalizadoras

Os resultados das funções de Hill são obtidos com as concentrações das moléculas sinalizadoras de cada função. Das equações 4.5, 4.8 e 4.9, observa-se que as moléculas de TGF- β e o complexo molecular RANKL-RANK estão envolvidos diretamente com as populações celulares. Nas seções seguintes são deduzidas e descritas as equações das concentrações de cada molécula sinalizadora considerada no modelo. Um fluxograma de todo encadeamento das variáveis do modelo de população celular óssea pode ser encontrado no Apêndice B. As deduções apresentadas são feitas a partir da metodologia encontrada no trabalho de Pivonka e coautores (2008).

4.1.2.1 TGF- β

Uma das fontes de TGF- β e a única considerada neste modelo é a matriz óssea, na qual as moléculas de TGF- β se encontram aprisionadas. Portanto, a concentração da molécula aumenta proporcionalmente a quantidade de matriz óssea reabsorvida pelos osteoclastos. Por outro lado, sua concentração diminui a uma taxa “ $D_{TGF-\beta}$ ” conforme ocorre a degradação das moléculas. Conforme será explicado na seção 4.3, referente ao modelo da alteração da porosidade, “ $k_{res}C_{OCa}$ ” é a quantidade de matriz óssea absorvida por unidade de tempo. Desse modo, se “ α ” é a proporção entre a quantidade de TGF- β liberada e a quantidade de matriz óssea reabsorvida, a variação total da concentração de TGF- β no tempo pode ser calculada com a equação 4.12. O termo “ $P_{TGF-\beta}$ ” se refere a uma taxa de injeção externa da molécula no volume de osso observado.

$$\frac{d C_{TGF-\beta}}{dt} = +\alpha k_{res} C_{OCa} - D_{TGF-\beta} C_{TGF-\beta} + P_{TGF-\beta} \quad (4.12)$$

Quando comparada com a velocidade da variação das concentrações das células ósseas, a velocidade da variação das concentrações das moléculas sinalizadoras é tão superior que permite assumir a hipótese de que suas concentrações atingem o equilíbrio instantaneamente a cada variação da concentração das células ósseas, sendo,

portanto, uma condição quasi-estática da variação da quantidade das moléculas sinalizadoras no tempo. Desse modo, fazendo o uso dessa hipótese, a condição de equilíbrio impõe que a taxa de variação da concentração de TGF- β seja nula, como apresentado nas equações 4.13 e 4.14.

$$\frac{d C_{\text{TGF}-\beta}}{dt} = 0 \quad (4.13)$$

$$\Leftrightarrow \alpha k_{\text{res}} C_{\text{OCa}} - D_{\text{TGF}-\beta} C_{\text{TGF}-\beta} + P_{\text{TGF}-\beta} = 0 \quad (4.14)$$

Ao isolar o parâmetro $C_{\text{TGF}-\beta}$ na equação 4.14, obtém-se a equação 4.15, a qual fornece a concentração da molécula de TGF- β no volume observado a partir da concentração de OCa. Os valores das constantes das equações são dados no capítulo 5.

$$C_{\text{TGF}-\beta} = \frac{\alpha k_{\text{res}} C_{\text{OCa}} + P_{\text{TGF}-\beta}}{D_{\text{TGF}-\beta}} \quad (4.15)$$

4.1.2.2 Via RANKL-RANK-OPG

Na via de sinalização RANKL-RANK-OPG, as ligações entre moléculas do ligante RANKL e moléculas do receptor RANK, encontrado na superfície dos pré-osteoclastos, formam o complexo molecular RANKL-RANK. Entretanto, também ocorrem ligações entre moléculas de RANKL e moléculas do receptor OPG, formando o complexo molecular RANKL-OPG. Neste caso, diz-se que ocorreu o “sequestro” da molécula de RANKL por OPG. As ligações das moléculas da via RANKL-RANK-OPG estão representadas nas equações 4.16 e 4.17 e no diagrama dado na figura 4.8. Os termos k_1 e k_2 são as constantes de formação das ligações RANKL-OPG e RANKL-RANK, respectivamente. Os termos k'_1 e k'_2 são as constantes de dissociação das ligações RANKL-OPG e RANKL-RANK, respectivamente.

A quantidade total de RANKL no volume de osso observado, C_{RANKLtot} , corresponde a soma das concentrações de RANKL não ligado, RANKL ligado ao OPG e RANKL ligado ao RANK, conforme a equação 4.18. De modo análogo, a quantidade total de OPG, C_{OPGtot} , corresponde a soma da concentração da molécula livre com a concentração do complexo RANKL-OPG, conforme a equação 4.19. Já a concentração total de RANK é considerada constante, pois a quantidade de OCp é constante.

Figura 4.8 – Diagrama das quantidades de OPG, RANKL, RANK e suas ligações.

$$C_{\text{RANKLtot}} = C_{\text{RANKL}} + C_{\text{RKL-RK}} + C_{\text{RKL-OPG}} \quad (4.18)$$

$$C_{\text{OPGtot}} = C_{\text{OPG}} + C_{\text{RKL-OPG}} \quad (4.19)$$

Novas moléculas de OPG e RANKL são introduzidas no volume de controle a taxas β_{OPG} e β_{RKL} , respectivamente. Por outro lado, as moléculas de OPG e RANKL, inclusive as presentes nos complexos moleculares, se degradam a taxas constantes D_{OPG} e D_{RKL} , respectivamente, e saem do volume de controle. Com isso, a variação das concentrações totais de RANKL e OPG no tempo são expressas pelas equações 4.20 e 4.21, respectivamente.

$$\frac{d C_{\text{RKLtot}}}{dt} = +\beta_{\text{RKL}} - D_{\text{RKL}} C_{\text{RKLtot}} \quad (4.20)$$

$$\frac{d C_{\text{OPGtot}}}{dt} = +\beta_{\text{OPG}} - D_{\text{OPG}} C_{\text{OPGtot}} \quad (4.21)$$

Da mesma maneira que no cálculo da concentração de TGF- β , é assumida a condição quasi-estática de variação das concentrações totais de RANKL e OPG e, com isso, obtém-se as equações 4.22 e 4.23.

$$C_{\text{RKLtot}} = \frac{\beta_{\text{RKL}}}{D_{\text{RKL}}} \quad (4.22)$$

$$C_{\text{OPGtot}} = \frac{\beta_{\text{OPG}}}{D_{\text{OPG}}} \quad (4.23)$$

A partir da reação de RANKL com OPG e de RANKL com RANK, como apresentado nas equações 4.16 e 4.17, respectivamente, determinam-se as equações das variações das concentrações das moléculas no tempo utilizando o conceito de cinética química apresentado por Lauffenburger e Linderman (1993) para o caso da ligação monovalente simples entre receptores e ligantes. Conceito esse que é análogo ao do cálculo da velocidade de reações químicas e baseia-se no princípio da conservação da massa. Então, aplicando o conceito à reação de RANKL com OPG, obtêm-se as equações 4.24, 4.25 e 4.26. Para a reação de RANKL com RANK, obtém-se a equação 4.27.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d C_{\text{RKL-OPG}}}{dt} = -k_1^I C_{\text{RKL-OPG}} + k_1 C_{\text{RKL}} C_{\text{OPG}} \end{array} \right. \quad (4.24)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d C_{\text{OPG}}}{dt} = \beta_{\text{OPG}} + k_1^I C_{\text{RKL-OPG}} - k_1 C_{\text{RKL}} C_{\text{OPG}} - D_{\text{OPG}} C_{\text{OPGtot}} \end{array} \right. \quad (4.25)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d C_{\text{RKL}}}{dt} = \beta_{\text{RKL}} + k_1^I C_{\text{RKL-OPG}} - k_1 C_{\text{RKL}} C_{\text{OPG}} - D_{\text{RKL}} C_{\text{RKLtot}} \end{array} \right. \quad (4.26)$$

$$\frac{d C_{\text{RKL-RK}}}{dt} = -k_2^I C_{\text{RKL-RK}} + k_2 C_{\text{RKL}} C_{\text{RK}} \quad (4.27)$$

Valendo-se da condição quasi-estática para esses casos, a condição de equilíbrio químico das ligações apresentada nas equações 4.28 a 4.31, resultam nas equações 4.32 a 4.35, nas quais $K_{\text{RKL-OPG}}$ e $K_{\text{RKL-RK}}$ são as constantes de equilíbrio de associação das reações, obtidos das razões k_1/k_1^I e k_2/k_2^I , respectivamente. Nota-se que as equações 4.32 e 4.33 são idênticas às equações 4.22 e 4.23, obtidas a partir de um raciocínio independente da cinética das reações químicas.

Substituindo as equações 4.35, de $C_{\text{RKL-RK}}$, e 4.34, de $C_{\text{RKL-OPG}}$, nas equações 4.19, de C_{OPGtot} , e 4.18, de C_{RKLtot} , obtêm-se as equações 4.36 e 4.37, em que RKL_{TOT} e OPG_{TOT} são dados por 4.38 e 4.39, respectivamente.

Substituindo as equações 4.40 ou 4.36, de C_{RKLtot} , na equação 4.33, obtém-se a equação 4.42. Substituindo as equações 4.41 ou 4.37 na equação 4.32, obtém-se a equação 4.43.

$$\frac{d C_{\text{RKL-OPG}}}{dt} = 0 \Leftrightarrow -k_1^I C_{\text{RKL-OPG}} + k_1 C_{\text{RKL}} C_{\text{OPG}} = 0 \dots\dots\dots (4.28)$$

$$\frac{d C_{\text{OPG}}}{dt} = 0 \Leftrightarrow \beta_{\text{OPG}} + k_1^I C_{\text{RKL-OPG}} - k_1 C_{\text{RKL}} C_{\text{OPG}} - D_{\text{OPG}} C_{\text{OPGtot}} = 0 \dots\dots\dots (4.29)$$

$$\frac{d C_{\text{RKL}}}{dt} = 0 \Leftrightarrow \beta_{\text{RKL}} + k_1^I C_{\text{RKL-OPG}} - k_1 C_{\text{RKL}} C_{\text{OPG}} - D_{\text{RKL}} C_{\text{RKLtot}} = 0 \dots\dots\dots (4.30)$$

$$\frac{d C_{\text{RKL-RK}}}{dt} = 0 \Leftrightarrow -k_2^I C_{\text{RKL-RK}} + k_2 C_{\text{RKL}} C_{\text{RK}} = 0 \dots\dots\dots (4.31)$$

$$\text{Somando (4.28) e (4.29): } C_{\text{OPGtot}} = \frac{\beta_{\text{OPG}}}{D_{\text{OPG}}} \dots\dots\dots (4.32)$$

$$\text{Somando (4.30) e (4.31): } C_{\text{RANKLtot}} = \frac{\beta_{\text{RANKL}}}{D_{\text{RANKL}}} \dots\dots\dots (4.33)$$

$$\text{De (4.28): } C_{\text{RKL-OPG}} = K_{\text{RKL-OPG}} C_{\text{RANKL}} C_{\text{OPG}} \dots\dots\dots (4.34)$$

$$\text{De (4.31): } C_{\text{RKL-RK}} = K_{\text{RKL-RK}} C_{\text{RANKL}} C_{\text{RANK}} \dots\dots\dots (4.35)$$

$$C_{\text{RKLtot}} = C_{\text{RANKL}} + K_{\text{RKL-RK}} C_{\text{RANKL}} C_{\text{RANK}} + K_{\text{RKL-OPG}} C_{\text{RANKL}} C_{\text{OPG}} \dots\dots\dots (4.36)$$

$$C_{\text{OPGtot}} = C_{\text{OPG}} + K_{\text{RKL-OPG}} C_{\text{OPG}} C_{\text{RKL}} \dots\dots\dots (4.37)$$

$$\text{RKL}_{\text{TOT}} = (1 + K_{\text{RKL-RK}} C_{\text{RANK}} + K_{\text{RKL-OPG}} C_{\text{OPG}}) \dots\dots\dots (4.38)$$

$$\text{OPG}_{\text{TOT}} = (1 + K_{\text{RKL-OPG}} C_{\text{RKL}}) \dots\dots\dots (4.39)$$

$$\text{Substituindo (4.38) em (4.36): } C_{\text{RANKLtot}} = C_{\text{RANKL}} \text{RKL}_{\text{TOT}} \dots\dots\dots (4.40)$$

$$\text{Substituindo (4.39) em (4.37): } C_{\text{OPGtot}} = C_{\text{OPG}} \text{OPG}_{\text{TOT}} \dots\dots\dots (4.41)$$

$$\frac{\beta_{\text{RKL}}}{D_{\text{RKL}}} = C_{\text{RANKL}} (1 + K_{\text{RKL-RK}} C_{\text{RANK}} + K_{\text{RKL-OPG}} C_{\text{OPG}}) \Leftrightarrow \frac{\beta_{\text{RKL}}}{D_{\text{RKL}}} = C_{\text{RANKL}} \cdot \text{RKL}_{\text{TOT}} \dots\dots\dots (4.42)$$

$$\frac{\beta_{\text{OPG}}}{D_{\text{OPG}}} = C_{\text{OPG}} (1 + K_{\text{RKL-OPG}} C_{\text{RKL}}) \Leftrightarrow \frac{\beta_{\text{OPG}}}{D_{\text{OPG}}} = C_{\text{OPG}} \cdot \text{OPG}_{\text{TOT}} \dots\dots\dots (4.43)$$

Nota-se que o desenvolvimento das equações está de acordo com Hill (1921).

4.1.2.3 Produção de OPG e RANKL

A taxa total de introdução de RANKL no volume de controle, β_{RKL} , ocorre a partir da produção da molécula por OBp e OBa, definida pela taxa $\beta_{\text{cel}}^{\text{RKL}}$, da produção ativada por estímulo mecânico, definido pela taxa $\beta_{\text{mec}}^{\text{RKL}}$, e da injeção externa, definida pela taxa $\beta_{\text{externo}}^{\text{RKL}}$, conforme a equação 4.44. A taxa de produção ativada por estímulo mecânico, $\beta_{\text{mec}}^{\text{RKL}}$ é descrita na seção 4.2, referente a mecanobiologia óssea.

$$\beta_{\text{RKL}} = \beta_{\text{cel}}^{\text{RKL}} + \beta_{\text{mec}}^{\text{RKL}} + \beta_{\text{externo}}^{\text{RKL}} \quad (4.44)$$

A produção de RANKL pelas células óssea é regulada pela concentração total de RANKL, C_{RANKLtot} , ocorrendo da seguinte maneira:

- a) quando a concentração de RANKL for nula, ou seja, $C_{\text{RANKLtot}}=0$, sua produção deve ser máxima, $\beta_{\text{max}}^{\text{RKL}}$;
- b) por outro lado, quando a concentração total de RANKL for superior ou igual a uma concentração máxima, $C_{\text{RKL}}^{\text{max}}$, sua produção deve ser nula.

Assim, adotando uma proporção linear, a produção de RANKL pelas células ósseas é dada pela equação 4.45, a qual está ilustrada na figura 4.9.

$$\beta_{\text{cel}}^{\text{RKL}} = \begin{cases} \beta_{\text{max}}^{\text{RKL}} \left(1 - \frac{C_{\text{RKLtot}}}{C_{\text{RKL}}^{\text{max}}} \right) & , \text{ se } 0 \leq C_{\text{RKLtot}} < C_{\text{RKL}}^{\text{max}} \\ 0 & , \text{ se } C_{\text{RKL}}^{\text{max}} \leq C_{\text{RKLtot}} \end{cases} \quad (4.45)$$

A concentração máxima para a produção de RANKL, $C_{\text{RKL}}^{\text{max}}$, é definida pelo número total de sítios de expressão dessa molécula na superfície de pré-osteoblastos e osteoblastos, denominado $N_{\text{RKL}}^{\text{OB}}$, com ativação por PTH. No modelo, foi considerado que o estímulo por PTH exerce o mesmo efeito para OBa e OBp e que os dois tipos de células apresentam o mesmo número de sítios de expressão de RANKL. Logo, $C_{\text{RKL}}^{\text{max}}$ pode ser calculado com a equação 4.46, em que a ativação por PTH é dada pela equação 4.47, a partir da concentração de PTH, C_{PTH} , no interior do volume observado do osso.

Figura 4.9 – Gráfico da taxa de produção de RANKL pelas células ósseas em função da concentração total de RANKL.

(Autoria própria)

$$C_{RKL}^{max} = N_{RKL}^{OB} (C_{OBp} + C_{OBa}) \pi_{act, OB}^{PTH} \quad (4.46)$$

$$\pi_{act, OB}^{PTH} = \frac{C_{PTH}}{H_{act, OB}^{PTH} + C_{PTH}} \quad (4.47)$$

Com isso, a partir das equações 4.45, 4.44 e 4.42, obtém-se a equação 4.48 para o cálculo da concentração de RANKL presente no volume observado do osso.

$$C_{RANKL} = \begin{cases} \frac{\beta_{max}^{RKL} + \beta_{mec}^{RKL} + \beta_{externo}^{RKL}}{\left(D_{RKL} + \frac{\beta_{max}^{RKL}}{C_{RKL}^{max}} \right) RKL_{TOT}} & , \text{ se } 0 \leq C_{RKLtot} < C_{RKL}^{max} \\ \frac{\beta_{mec}^{RKL} + \beta_{externo}^{RKL}}{D_{RKL} RKL_{TOT}} & , \text{ se } C_{RKL}^{max} \leq C_{RKLtot} \end{cases} \quad (4.48)$$

No caso do OPG, sua taxa de introdução no volume de controle resulta da sua produção por OBp e OBa, definida pela taxa β_{cel}^{OPG} , e da injeção externa a uma taxa β_{ext}^{OPG} , conforme mostrado na equação 4.49.

$$\beta_{OPG} = \beta_{cel}^{OPG} + \beta_{externo}^{OPG} \quad (4.49)$$

De modo análogo ao RANKL, a taxa de produção de OPG pelas células ósseas:

- c) é regulada por sua concentração total, C_{OPGtot} ;
- d) é nula quando a concentração de OPG excede uma concentração máxima, C_{OPG}^{max} ;

e) é máxima, com valor de $\beta_{OPG}^{\max}$, quando a concentração total de OPG é nula;

Desse modo, adotando uma proporção linear, a taxa de produção de OPG pelas células ósseas é dada pela equação 4.50.

$$\beta_{cel}^{OPG} = \begin{cases} \beta_{max}^{OPG} \left(1 - \frac{C_{OPGtot}}{C_{OPG}^{\max}} \right) & , \text{ se } 0 \leq C_{OPGtot} < C_{OPG}^{\max} \\ 0 & , \text{ se } C_{OPG}^{\max} \leq C_{OPGtot} \end{cases} \quad (4.50)$$

A taxa máxima de produção de OPG pelas células ósseas depende das concentrações de OBp e OBa e da capacidade de produção de OPG por uma única célula, p_{OPG}^{OB} , reprimida por PTH, como é apresentado na equação 4.51. Considera-se que as capacidades de produção de OPG por OBa e OBp são idênticas, assim como o efeito do PTH sobre elas. A função de repressão da capacidade de produção de OPG por ação do PTH é dada na equação 4.52.

$$\beta_{max}^{OPG} = p_{OPG}^{OB} (C_{OBp} + C_{OBa}) \pi_{rep, OB}^{PTH} \quad (4.51)$$

$$\pi_{rep, OB}^{PTH} = \frac{H_{rep, OB}^{PTH}}{H_{rep, OB}^{PTH} + C_{PTH}} \quad (4.52)$$

Com isso, das equações 4.49, 4.48 e 4.43, obtém-se a equação 4.53 para o cálculo da concentração de OPG no volume de osso observado.

$$C_{OPG} = \begin{cases} \frac{\beta_{max}^{OPG} + \beta_{externo}^{OPG}}{\left(D_{OPG} + \frac{\beta_{max}^{OPG}}{C_{OPG}^{\max}} \right) OPG_{TOT}} & , \text{ se } 0 \leq C_{OPGtot} < C_{OPG}^{\max} \\ \frac{\beta_{externo}^{OPG}}{D_{OPG} OPG_{TOT}} & , \text{ se } C_{OPG}^{\max} \leq C_{OPGtot} \end{cases} \quad (4.53)$$

Assim como nos modelos originais propostos por Pivonka e coautores (2010) e Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013), foi assumido que a degradação de RANKL afeta todas as moléculas desse tipo, ou seja, as moléculas que estão livres e as que estão no complexo RANKL-OPG. Para a degradação das moléculas de OPG, foi assumido uma

condição semelhante, ou seja, a degradação afeta todas as moléculas de OPG, estejam elas livres ou ligadas ao RANKL. Porém, nos modelos originais propostos por Pivonka e coautores (2010) e Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013) é assumido que a degradação de OPG afeta somente as moléculas livres, resultando na ausência do termo OPG_{TOT} na equação 4.53. Caso o produto $K_{RKL-OPG}C_{RKL}$ seja muito menor que 1, o resultado da equação 4.39 se torna muito próximo de 1. Com isso, a equação 4.53 retorna a sua forma originalmente proposta por Pivonka e coautores (2010) e Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013), não ocorrendo diferenças significativas nos resultados de C_{OPG} obtidos a partir das duas hipóteses distintas para a degradação de OPG.

4.1.2.4 PTH

A variação na concentração de PTH decorre da sua taxa de produção, β_{PTH} , injeção externa, P_{PTH} , e de sua taxa de degradação, D_{PTH} , conforme mostrado na equação 4.54. A adoção da condição quasi-estática, na qual as variações na concentração de PTH são muito mais rápidas que as variações nas populações celulares, resulta na equação 4.55 para o calculo da concentração de PTH no interior do volume representativo.

$$\frac{d C_{PTH}}{dt} = \beta_{PTH} - D_{PTH} C_{PTH} + P_{PTH} \quad (4.54)$$

$$\Rightarrow C_{PTH} = \frac{\beta_{PTH} + P_{PTH}}{D_{PTH}} \quad (4.55)$$

Maiores detalhes sobre a fundamentação biológica do modelo podem ser encontrados em Lemaire e coautores (2004), Pivonka e coautores (2010), Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013) e Mercuri (2013).

4.2 MODELO DA MECANOBIOLOGIA ÓSSEA

Como apresentado nas equações 4.44 e 4.5, a partir de um estímulo mecânico, a produção de RANKL ou a proliferação de pré-osteoblastos podem ser ativados, respectivamente. O modelo matemático utilizado para representar esses fenômenos na remodelagem óssea foi obtido de Mercuri (2013) e o estímulo mecânico considerado é a energia de deformação elástica do osso cortical por unidade de volume, w_{cort} , cujo cálculo é apresentado na seção 4.7. Por simplicidade de escrita, a energia de deformação elástica por unidade de volume será denominada “energia de deformação” a partir deste ponto do texto.

No modelo da mecanobiologia óssea, a taxa de produção de RANKL promovida por estímulo mecânico, representada pelo parâmetro β_{mec}^{RKL} , e a função de ativação da proliferação de pré-osteoblastos, representado por $\Pi_{act,OBp}^{mec}$, das equações 4.44 e 4.5, respectivamente, variam conforme a energia de deformação do osso cortical como apresentado no gráfico da figura 4.10.

Figura 4.10 – Modelo de resposta da função de ativação da proliferação de OBp e da taxa de produção de RANKL em função do estímulo mecânico.

Adaptado da figura original de Mercuri (2013).

Se a magnitude do estímulo mecânico for inferior a w_{r1} ou superior a w_{r2} , ocorre produção de RANKL. Com isso, a maior disponibilidade de RANKL para ligação com RANK na superfície dos pré-osteoclastos promove o aumento no número de osteoclastos e, conseqüentemente, um aumento da reabsorção óssea. Se a magnitude do estímulo for superior a w_{r1} ou inferior a w_{f1} , não há produção de RANKL determinada por estímulo mecânico e a proliferação de pré-osteoblastos se mantém em um nível mínimo, Π_{ref} , não prevalecendo a promoção da reabsorção ou formação óssea pelo estímulo mecânico. Assim, nesse intervalo de valores do estímulo mecânico, é dito que ocorre um equilíbrio mecânico da remodelagem. Se a magnitude do estímulo for superior a w_{f1} ou inferior a w_{f4} , ocorre aumento na proliferação de pré-osteoblastos, atingindo um patamar máximo, Π_{max} , se a magnitude do estímulo for superior a w_{f2} ou

inferior a w_{f3} . O aumento da proliferação de pré-osteoblastos, com sua diferenciação posterior, aumenta o número de osteoblastos ativos e, assim, aumenta-se a taxa de formação óssea. Em suma, a produção de RANKL estimulada pela energia de deformação do osso cortical é descrita na equação 4.56, enquanto a ativação da proliferação de pré-osteoblastos pela energia de deformação do osso cortical é descrita na equação 4.57, em que as constantes λ_1 , w_{f1} e w_{f2} estão correlacionados conforme a equação 4.58 e as constantes λ_2 , w_{f3} e w_{f4} estão correlacionados conforme a equação 4.59.

$$\beta_{mec}^{RKL} = \begin{cases} \kappa_1 \left(1 - \frac{w_{cort}}{w_{r1}} \right) & , \text{ se } w_{cort} < w_{r1} \\ 0 & , \text{ se } w_{r1} < w_{cort} < w_{r2} \\ \kappa_2 \left(\frac{w_{cort}}{w_{r2}} - 1 \right) & , \text{ se } w_{r2} < w_{cort} \end{cases} \quad (4.56)$$

$$\Pi_{act,OBp}^{mec} = \begin{cases} \Pi_{ref} & , \text{ se } w_{cort} < w_{f1} \\ \lambda_1 \left(\frac{w_{cort}}{w_{f1}} - 1 \right) + \Pi_{ref} & , \text{ se } w_{f1} < w_{cort} < w_{f2} \\ \Pi_{max} & , \text{ se } w_{f2} < w_{cort} < w_{f3} \\ \lambda_2 \left(\frac{w_{cort}}{w_{f3}} - 1 \right) + \Pi_{max} & , \text{ se } w_{f3} < w_{cort} < w_{f4} \\ \Pi_{ref} & , \text{ se } w_{f4} < w_{cort} \end{cases} \quad (4.57)$$

$$\lambda_1 = \frac{\Pi_{max} - \Pi_{ref}}{\left(\frac{w_{f2}}{w_{f1}} - 1 \right)} \quad (4.58)$$

$$\lambda_2 = \frac{-\Pi_{max} - \Pi_{ref}}{\left(\frac{w_{f4}}{w_{f3}} - 1 \right)} \quad (4.59)$$

A proposta de utilização da energia de deformação do osso cortical como estímulo mecânico difere da proposta de Mercuri (2013), o qual utiliza a energia de deformação da matriz óssea cortical ou trabecular, determinadas após utilização da técnica da homogenização micromecânica da estrutura. Essa divergência das propostas é analisada na seção 4.6.

4.3 MODELO DA ALTERAÇÃO DA POROSIDADE EM FUNÇÃO DA POPULAÇÃO CELULAR

No modelo da dinâmica da população de células ósseas, foram propostas equações diferenciais que expressam a variação no número das células em um volume representativo do osso. Nesta seção é definido o volume representativo do osso a partir do conceito encontrado em Pivonka e coautores (2010).

Para utilização dos modelos, considera-se uma região do osso cortical com volume ' V_{rep} '. A microestrutura do tecido cortical nesse volume é interpretada como canais dispersos numa matriz óssea, na qual também existem inclusões de lacunas. Assim, a soma do volume de matriz óssea, V_{bm} , do volume dos canais, V_{vas} , e do volume de lacunas, V_{lac} , resulta no volume representativo do osso cortical, V_{rep} , como na equação 4.60.

$$V_{bm} + V_{vas} + V_{lac} = V_{rep} \quad (4.60)$$

Reorganizando a equação 4.60, obtém-se a equação 4.61.

$$\frac{V_{bm}}{V_{rep}} + \frac{V_{vas}}{V_{rep}} + \frac{V_{lac}}{V_{rep}} = 1 \quad (4.61)$$

Sejam ' f_{bm} ' a fração volumétrica de matriz óssea, ' f_{vas} ' a fração volumétrica de canais e ' f_{lac} ' a fração volumétrica de lacunas dados pela equação 4.62. Com a substituição da equação 4.62 na equação 4.61, obtém-se a equação 4.63, ou seja, a soma das frações volumétricas de matriz óssea, canais e lacunas deve ser igual à unidade.

$$f_{bm} = \frac{V_{bm}}{V_{rep}} \quad ; \quad f_{vas} = \frac{V_{vas}}{V_{rep}} \quad ; \quad f_{lac} = \frac{V_{lac}}{V_{rep}} \quad (4.62)$$

$$\Rightarrow f_{bm} + f_{vas} + f_{lac} = 1 \quad (4.63)$$

Nos canais se encontram fluidos, como o sangue e medula óssea, e nas lacunas se encontram osteócitos, cujo conteúdo é aproximadamente um fluido. Portanto, a

soma de f_{vas} e f_{lac} corresponde a uma aproximação da porosidade do osso e é circunstancialmente denominada porosidade, 'p'. Desse modo, a equação 4.64 é utilizada para estimar a porosidade do osso cortical.

$$p = f_{vas} + f_{lac} \quad (4.64)$$

No osso cortical, os osteoclastos absorvem a matriz óssea produzindo o núcleo dos canais, enquanto os osteoblastos depositam matriz óssea. Assim, a fração de volume dos canais intracorticais aumenta proporcionalmente ao número de osteoclastos e diminui proporcionalmente ao número de osteoblastos, como representado na equação diferencial 4.65 da variação da fração volumétrica de canais no tempo, conforme proposto por Pivonka e coautores (2008). Na equação 4.65, k_{res} é a constante de reabsorção óssea e k_{form} é a constante de formação óssea.

$$\frac{d f_{vas}}{dt} = +k_{res} C_{OCa} - k_{form} C_{OBa} \quad (4.65)$$

Os osteoblastos são aprisionados na matriz óssea na forma de osteócitos, resultando na formação de lacunas, entretanto a fração volumétrica de lacunas é considerada constante no modelo.

4.4 MODELO DE VOLUME OCUPADO PELAS CÉLULAS DE REMODELAGEM

As populações de osteoblastos e osteoclastos realizam a absorção e deposição de matriz óssea nas superfícies dos canais do volume representativo, portanto, ocupando parte do volume dos canais intracorticais. Seja R_v a razão entre o volume total da população de células OCa e OBa, V_{cel} , e o volume dos canais intracorticais, V_{vas} , conforme mostrado na equação 4.66.

$$R_v = \frac{V_{cel}}{V_{vas}} \quad (4.66)$$

Fisicamente, não há como as células e a matriz óssea ocuparem o mesmo volume simultaneamente, logo o volume de células está restrito ao volume dos canais intracorticais, conforme representado na inequação 4.67.

$$R_v < 1 \quad (4.67)$$

Se cada osteoclasto possui volume V_{OCa} e cada osteoblasto possui volume V_{OBa} , é possível calcular o volume total ocupado pelas células com a equação 4.68, na qual N_{OBa} e N_{OCa} são os números totais, em unidades, de osteoblastos e osteoclastos, respectivamente.

$$V_{cel} = V_{OBa} N_{OBa} + V_{OCa} N_{OCa} \quad (4.68)$$

As populações de osteoblastos e osteoclastos, determinadas a partir das equações apresentadas no modelo de população celular, se encontram no fluido presente nos canais intracorticais em concentrações C_{OBa} e C_{OCa} , respectivamente. Assim, os números de células N_{OBa} e N_{OCa} podem ser obtidos das concentrações celulares a partir do volume de fluido no canal intracortical e de uma conversão de unidades, como mostrado para N_{OBa} nas equações 4.69 e 4.70 e para N_{OCa} na equação 4.71, nas quais N_A é o número de Avogadro.

$$N_{OBa} [\text{unidades}] = C_{OBa} \left[\frac{\text{pmol}}{L_{\text{fluido intracortical}}} \right] \cdot \frac{1}{10^{12}} \left[\frac{\text{mol}}{\text{pmol}} \right] \cdot N_A \left[\frac{\text{unidades}}{\text{mol}} \right] \cdot f_{\text{vas}} \left[\frac{L_{\text{fluido intracortical}}}{L_{\text{total}}} \right] \cdot V_{\text{rep}} [\text{mm}^3] \cdot \frac{1}{100^3} \left[\frac{L_{\text{total}}}{\text{mm}^3} \right] \quad (4.69)$$

$$\Rightarrow N_{OBa} = \frac{C_{OBa} N_A f_{\text{vas}} V_{\text{rep}}}{10^{18}} \quad (4.70)$$

$$N_{OCa} = \frac{C_{OCa} N_A f_{\text{vas}} V_{\text{rep}}}{10^{18}} \quad (4.71)$$

Substituindo as equações 4.70 e 4.71 na equação 4.68, obtém-se a equação 4.72 para o cálculo do volume total ocupado pelas células ósseas no interior dos canais.

$$V_{cel} = (V_{OBa} C_{OBa} + V_{OCa} C_{OCa}) \frac{N_A f_{\text{vas}} V_{\text{rep}}}{10^{18}} \quad (4.72)$$

Substituindo a equação 4.72 na equação 4.66, obtém-se a equação 4.73.

$$R_v = \frac{(V_{OBa} C_{OBa} + V_{OCa} C_{OCa}) \cdot \frac{N_A f_{\text{vas}} V_{\text{rep}}}{10^{18}}}{V_{\text{rep}} f_{\text{vas}}} = (V_{OBa} C_{OBa} + V_{OCa} C_{OCa}) \frac{N_A}{10^{18}} \quad (4.73)$$

Por simplicidade de cálculo, propõe-se que as células possuem formato de esferas e que os diâmetros médios das células das populações de osteoblastos e osteoclastos são dados por d_{OBa} e d_{OCa} , respectivamente, em milímetros. Assim, com as equações 4.74 e 4.75, calcula-se o volume do osteoblasto e do osteoclasto, respectivamente, e os resultados são utilizados na equação 4.73 para o cálculo de R_v .

$$V_{OBa} = \frac{4}{3} \pi \left(\frac{d_{OBa}}{2} \right)^3 \quad (4.74)$$

$$V_{OCa} = \frac{4}{3} \pi \left(\frac{d_{OCa}}{2} \right)^3 \quad (4.75)$$

4.5 MODELO PARA CÁLCULO DA DMO

A matriz óssea é mineralizada, entretanto os canais e lacunas não são. Portanto, a porosidade e a densidade mineral óssea devem ser proporcionais, pois, quanto mais poros, menos matriz óssea mineralizada no volume observado. Bousson e coautores (2000) realizaram um estudo experimental radiológico em ossos corticais da metáfise do fêmur de uma população para correlacionar a porosidade cortical com a densidade mineral óssea. Foi obtida a relação linear da equação 4.76 para porosidades entre 0 a 30% para homens e mulheres. O gráfico do estudo de Bousson e coautores (2000) referente ao ajuste da equação 4.76 aos dados é apresentado na figura 4.11.

$$DMO \left[\frac{\text{mmHA}}{\text{ml}} \right] = -15,754 p + 1384 \quad , \text{ se } 0 \leq p \leq 30\% \quad (\text{osso cortical}) \quad (4.76)$$

Para permitir o cálculo da DMO para porosidades superiores a 30%, referente à faixa de porosidade do osso trabecular, a relação da equação 4.76 foi extrapolada utilizando uma curva de grau 2, contínua e tangente à reta da equação 4.76, que resulte em DMO nula para porosidade de 100%, conforme as condições apresentadas nas equações 4.77 e 4.78. A equação 4.79 é a curva de extrapolação obtida a partir das condições apresentadas.

$$DMO_{0 \leq p \leq 30\%} (30\%) = DMO_{30\% \leq p \leq 100\%} (30\%) \quad ; \quad DMO (100\%) = 0 \quad (4.77)$$

$$\frac{d DMO_{0 \leq p \leq 100\%}}{dt} (30\%) = \frac{d DMO_{30\% \leq p \leq 100\%}}{dt} (30\%) \quad (4.78)$$

$$\text{DMO} = (3,906 \times 10^{-2}) p^2 - 18,1 p + 1419,2, \text{ se } 30\% \leq p \leq 100\% \text{ (trabecular)} \quad (4.79)$$

Figura 4.11 – Gráfico da densidade mineral óssea em função da porosidade intracortical.

Figura original de Bousson e coautores (2000) traduzida.

4.6 MODELO PARA OBTENÇÃO DA MATRIZ DE RIGIDEZ ESTRUTURAL

Já foi apresentado, na seção 4.3, a interpretação da microestrutura do tecido cortical como canais e lacunas dispersos numa matriz óssea e o conceito da aproximação da porosidade do osso cortical pela soma das frações volumétricas dos canais e lacunas, dado pela equação 4.64. Conforme o estudo experimental realizado por Granke e coautores (2011) e mostrado na revisão de Martin (1999), a propriedade mecânica estrutural do osso cortical varia principalmente com a porosidade e a mineralização do tecido. Assim, é proposto a adoção da regra de misturas na forma da lei de Voigt para o cálculo da matriz de rigidez estrutural do tecido ósseo cortical, $\mathbf{C}_{\text{cort}}$, considerando como fases a matriz óssea e o conteúdo dos canais e lacunas, conforme apresentado na equação 4.80, na qual $\mathbf{C}_{\text{bm}}$ é a matriz de rigidez estrutural da matriz óssea mineralizada, $\mathbf{C}_{\text{vas}}$ é a matriz de rigidez estrutural do conteúdo dos canais e $\mathbf{C}_{\text{lac}}$ é a matriz de rigidez estrutural do conteúdo das lacunas.

$$\mathbf{C}_{\text{cort}} = f_{\text{bm}} \mathbf{C}_{\text{bm}} + f_{\text{vas}} \mathbf{C}_{\text{vas}} + f_{\text{lac}} \mathbf{C}_{\text{lac}} \quad (4.80)$$

De modo similar ao proposto por Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013), foi assumido que o conteúdo dos canais vasculares e das lacunas possuem propriedades mecânicas próximas às propriedades mecânicas da água. A partir disso, das equações 4.80, 4.64 e 4.63, obtém-se a equação 4.81 para o cálculo da matriz de rigidez estrutural do osso cortical.

$$\mathbf{C}_{\text{cort}} = (1 - p) \mathbf{C}_{\text{bm}} + p \mathbf{C}_{\text{H}_2\text{O}} \quad (4.81)$$

Nota-se que a variação das frações volumétricas obtidas com o modelo da alteração da porosidade devem ser utilizadas para a obtenção da variação da propriedade mecânica do tecido ósseo cortical.

O uso da regra das misturas na forma da lei de Voigt foi inspirado na simplificação do modelo proposto por Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013), os quais utilizam a equação 4.82, originária da teoria da homogeneização micromecânica, para o cálculo do tensor de rigidez estrutural do tecido cortical a partir das frações de matriz óssea e canais.

$$\mathbb{C}_{\text{cort}} = f_{\text{bm}} \mathbb{C}_{\text{bm}} : \mathbb{A}_{\text{est, bm}} + f_{\text{vas}} \mathbb{C}_{\text{vas}} : \mathbb{A}_{\text{est, vas}} \quad (4.82)$$

Quando os tensores $\mathbb{A}_{\text{est}}$ são muito próximos do tensor identidade de 4ª ordem, definido na equação 4.83, em que δ_{ij} é a função delta de Kronecker, definida na equação 4.84, a equação 4.82 é aproximada conforme a condição apresentada na equação 4.85, resultando na equação 4.86.

$$I_{ijkl} = 0,5 (\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk}) \quad (4.83)$$

$$\delta_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se } i = j \\ 0, & \text{se } i \neq j \end{cases} \quad (\text{função delta de Kronecker}) \quad (4.84)$$

$$\mathbb{A}_{\text{est, bm}} = \mathbb{A}_{\text{est, vas}} = \mathbb{I} \quad (4.85)$$

$$\mathbb{C}_{\text{cort}} = f_{\text{bm}} \mathbb{C}_{\text{bm}} : \mathbb{I}_{\text{est, bm}} + f_{\text{vas}} \mathbb{C}_{\text{vas}} : \mathbb{I}_{\text{est, vas}} \quad (4.86)$$

Com o cálculo da dupla contração de tensores da equação 4.86, obtém-se a equação 4.87, a qual possui o formato da regra de misturas na forma da lei de Voigt.

$$\mathbb{C}_{\text{cort}} = f_{\text{bm}} \mathbb{C}_{\text{bm}} + f_{\text{vas}} \mathbb{C}_{\text{vas}} \quad (4.87)$$

Ao observar o gráfico dos componentes de $\mathbb{A}_{\text{est, bm}}$, mostrado na figura 4.12, percebe-se que, para baixos valores de porosidade, de fato o tensor se aproxima de um tensor identidade de 4ª ordem.

Figura 4.12 – Gráficos dos componentes do tensor $\mathbb{A}_{est,bm}^*$.

A – Componentes da diagonal. B – Componentes não diagonais. (SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013)

Ainda, para verificar a coerência física da proposta de simplificação, pode-se analisar o caso limite da ausência de canais vasculares no osso cortical, situação na qual não haverá inclusão alguma na matriz óssea. Nesse caso, o osso cortical será somente constituído por matriz óssea, não sendo necessário realizar o procedimento de homogeneização, pois a microestrutura terá somente um componente.

Portanto, a partir da análise do gráfico da figura 4.12 e do caso limite de porosidade nula, conclui-se que as propostas de modelo para obtenção da rigidez do osso cortical a partir da homogeneização micromecânica ou da regra de misturas na forma da lei de Voigt devem fornecer resultados próximos nas situações em que o osso apresente valores baixos de porosidade.

4.7 ESTÍMULO MECÂNICO

O estímulo mecânico de energia de deformação elástica do tecido cortical por unidade de volume, w_{cort} , utilizado no modelo da mecanobiologia óssea apresentado na seção 4.2, é calculado a partir das matrizes do estado de deformação e tensão do osso cortical, definidas por ϵ_{ij}^{cort} e σ_{ij}^{cort} , respectivamente, conforme mostrado na equação 4.88.

$$w_{cort} = \frac{1}{2} \epsilon_{ij}^{cort} \sigma_{ij}^{cort} \quad (4.88)$$

A matriz do estado de tensão pode ser calculada da matriz do estado de deformação utilizando o tensor de rigidez do material, como mostrado na equação 4.89.

$$\sigma_{ij} = \mathbb{C}_{ijkl} \epsilon_{kl} \quad (4.89)$$

4.8 PANORAMA DO MODELO COMPLETO

Um panorama do modelo completo para a remodelagem óssea em equilíbrio é mostrado no fluxograma da figura 4.13, no qual é possível observar a correlação entre os diferentes módulos utilizados e os processos de realimentação do volume ocupado pelas células e do estímulo mecânico no modelo da dinâmica das populações celulares ósseas.

Figura 4.13 – Fluxograma dos módulos do modelo mecanobiológico da dinâmica da população celular na remodelagem óssea.

(Autoria própria)

5 VALOR E ORIGEM DAS CONSTANTES

Este capítulo traz informações sobre as constantes utilizadas nas equações. Elas podem ser agrupadas em dois tipos: primárias e secundárias. As primárias são as constantes básicas do modelo, das quais algumas são utilizadas diretamente e outras são utilizadas nos cálculos das constantes secundárias. As secundárias são obtidas de equações, a partir das constantes primárias, e são aplicadas aos modelos.

Conforme descrito por Lemaire e coautores (2004), as constantes também podem ser classificadas em três categorias: químicas, biológicas e de injeção externa; sendo que as constantes químicas pouco variam com a região observada, porém as biológicas podem apresentar variações significativas. Entende-se que essas variações decorrem do sexo, idade, sítio anatômico do osso, presença de alguma patologia ou do uso de fármacos. Nos principais trabalhos publicados (LEMAIRE e coautores, 2004; PIVONKA e coautores, 2008; PIVONKA e coautores, 2010; SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013; MERCURI, 2013) apenas é indicado que as constantes podem ser obtidas de experimentos, literatura ou estimadas, não sendo mostradas as fontes de seus valores. Entretanto, o trabalho de Wang e coautores (2011) indica a origem de algumas delas, sendo crucial para o entendimento da origem dos valores das constantes.

A notação, o valor, unidade e fonte das constantes primárias são apresentadas na tabela 5.1. Os detalhes da origem de cada constante são apresentados nas notas da tabela seguindo o numeral indicado na coluna referente a sua fonte.

Tabela 5.1 – Valores, unidades e fontes das constantes primárias do modelo.

Notação	Valor	Unidade	Fonte
A_{OBa}	2,1107E-1	1/dia	(SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013)
A_{OCa}	7,000E-1	1/dia	(PIVONKA e coautores, 2010)
a_{P_OBp}	1,000E-1	-	(SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013)
$C_{OPG,0}$	2,250	pM	(1)
$C_{PTH,0}$	3,374	pM	(2)
$C_{RANKL,0}$	0,1	pM	(LACROIX e coautores, 2013) – Concentração de RANKL solúvel
$C_{TGFb,0}$	24	pM	(PFEILSCHIFTER e coautores, 1998)

Notação	Valor	Unidade	Fonte
d_{OBa}	20E-3	mm	(JAYAKUMAR; DI SILVIO, 2010; STANDRING, 2010)
d_{OCa}	80E-3	mm	(ROODMAN, 1991; STANDRING, 2010)
f_{lac}	2	%	(WANG; NI, 2003)
$H_{rep, OB}^{PTH}$	2,478E1	pM	(3)
k_{res}	5,637E0	1/(pM.dia)	(KANEHISA; HEERSCHKE, 1988)
$K_{RKL-OPG}$	5,8E-4	1/pM	(SCHNEEWEIS; WILLARD; MILLA, 2005. Tabela 5, 1ª linha, 5ª coluna.)
K_{RKL-RK}	1,0E-2	1/pM	(ZHANG e coautores, 2009)
N_{RKL}^{OB}	2,703E6	-	(SCHEINER; PIVONKA; HELLMICH, 2013)
p_{OPG}	2,090E4	1/dia	(3)
$T_{1/2, PTH}$	2,63	min	(SCHMITT e coautores, 1998)
$T_{1/2, RANKL}$	240	min	(FAN e coautores, 2004)
$T_{1/2, TGF-\beta}$	108,6	min	(WAKEFIELD e coautores, 1990)
β_{PTH}	9,744E2	pM/dia	(SCHMITT e coautores, 1998)
$\pi_{act, OB, 0}^{PTH}$	5	%	(4) – Hipótese.
$\pi_{act, OCp, 0}^{RKL-RK}$	5	%	(4) – Hipótese.
$\pi_{act, OBU, 0}^{TGF-\beta}$	5	%	(4) – Hipótese.
$\pi_{act, OCa, 0}^{TGF-\beta}$	5	%	(4) – Hipótese.
$\pi_{rep, OBp, 0}^{TGF-\beta}$	95	%	(4) – Hipótese.
Π_{ref}	0,5	-	(MERCURI, 2013)
Π_{max}	1	-	(MERCURI, 2013)
κ_1	1,0E3	pM/dia	(MERCURI, 2013)
κ_2	1,0E1	pM/dia	(MERCURI, 2013)
w_{r1}	2,0E2	Pa	(MERCURI, 2013)

Notação	Valor	Unidade	Fonte
w_{f1}	9,8E6	Pa	(MERCURI, 2013)
w_{f2}	7,0E7	Pa	(MERCURI, 2013)
w_{f3}	1,2E8	Pa	(MERCURI, 2013)
w_{f4}	1,0E10	Pa	(MERCURI, 2013)
w_{r2}	1,0E10	Pa	(MERCURI, 2013)
C_{H2O}	Ver nota	GPa	(5)
C_{bm}	Ver nota	GPa	(6)
MM_{OPG}	60000	Da	(Massa molecular de OPG)
MM_{PTH}	9400	Da	(Massa molecular de PTH)
MM_{RANKL}	37000	Da	(Massa molecular de RANKL)
MM_{RANK}	110000	Da	(Massa molecular de RANK)
$MM_{TGF-\beta}$	25000	Da	(Massa molecular de TGF- β)
N_{Da}	1,66054E-24	g	(Unidade de massa atômica)
N_A	6,02214x10 ²³	#/mol	(Número de Avogadro)
Volume de sangue no adulto	5	L	(WANG e coautores, 2011)

(Autoria própria)

Notas:

- (1) Concentração sérica de OPG. Valor obtido da média entre o valor apresentado por Szulc e coautores (2001) (1,033 pM) para o sexo masculino e a média dos valores reportados por Mazziotti e coautores (2005) (2,2 pM), Dovio e coautores (2008) (3,2 pM) e LaCroix e coautores (2013) (5,0 pM) para o sexo feminino.
- (2) Concentração sérica de PTH. Valor obtido da média entre o valor apresentado por Szulc e coautores (2001) (4,1 pM) para o sexo masculino e a média dos valores reportados por Mazziotti e coautores (2005) (2,660 pM) e Davis e coautores (1988) (2,638 pM) para o sexo feminino.

Esse valor pode ser utilizado para verificar a coerência dos valores de β_{PTH} e D_{PTH} , também obtidos da literatura. Conforme se observa na equação 5.1, a

utilização dos valores de β_{PTH} e D_{PTH} das tabelas 5.1 e 5.2, respectivamente, resultam numa concentração sérica de C_{PTH} próxima à obtida empiricamente. Portanto, pode-se dizer que essas unidades apresentam valores coerentes.

$$C_{PTH} = \frac{\beta_{PTH}}{D_{PTH}} = \frac{9,744E2}{3,795E2} = 2,568 \text{ pM} \quad (5.1)$$

- (3) $H_{rep,OB}^{PTH}$ e p_{OPG} . Do gráfico da figura 5.1 são obtidos os valores da secreção de OPG de 5,417 pM/dia e 3,859 pM/dia para concentrações de PTH nula e 10 pM, respectivamente.

Figura 5.1 – Efeito de diferentes concentrações de PTH na secreção de OPG por células HUVEC.

100% de secreção corresponde a taxa de 325 pg/ml. (RASHID e coautores, 2009)

No caso da concentração nula de PTH, tem-se da equação 4.52, $\pi_{rep,OB}^{PTH} = 1$. Utilizando esse resultado na equação 4.51, juntamente ao valor de 5,417 pM/dia da ausência de PTH e aos valores de C_{OBa} e C_{OBp} da tabela 5.2, é possível obter o valor de 2,090E4 1/dia para a secreção relativa de OPG, p_{OPG} .

O valor da taxa de produção de OPG apresentado por Brandstrom, Bjorkman, e Ljunggren (2001) para *bone marrow stromal cells*, $\beta_{OPG} = 200$ (pg/mL)/dia = 3,333 pM/dia, é próximo aos reportados para células HUVECs.

No caso da concentração de PTH de 10 pM e secreção de OPG de 3,859 pM/dia, a partir das equações 4.52 e 4.51, obtém-se o valor de $H_{rep,OB}^{PTH}$, como apresentado na equação 5.2.

$$3,859 = \frac{3,855E3 \cdot (1,2 + 1) \cdot 6,387E-4}{1 + \frac{10}{H_{rep,OB}^{PTH}}} \Rightarrow H_{rep,OB}^{PTH} = 24,78 \text{ pM} \quad (5.2)$$

- (4) A hipótese $\pi_{act} = 5\%$ e $\pi_{rep} = 95\%$ foi assumida para obter π inicialmente distante da região de saturação da função.
- (5) O cálculo de C_{H_2O} é feito conforme Scheiner, Pivonka e Hellmich (2013), substituindo os valores de $k_{H_2O} = 2,3 \text{ GPa}$ e $\mu_{H_2O} = 0$ na equação 5.3, na qual o tensor J é dado pela equação 5.4 com δ_{ij} sendo a função delta de Kronecker, definida por $\delta_{ij} = 1$, para $i = j$, e $\delta_{ij} = 0$, caso contrário. O resultado é apresentado na equação 5.5 com a forma matricial do tensor C_{H_2O} .

$$C_{H_2O} = k_{H_2O} \cdot J + \mu_{H_2O} \cdot K \quad (5.3)$$

$$J_{ijkl} = \frac{1}{3} \delta_{ij} \delta_{kl} \quad (5.4)$$

$$C_{H_2O} = \begin{bmatrix} 0,767 & 0,767 & 0,767 & 0 & 0 & 0 \\ 0,767 & 0,767 & 0,767 & 0 & 0 & 0 \\ 0,767 & 0,767 & 0,767 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (5.5)$$

- (6) Da matriz C_{H_2O} , da matriz de rigidez estrutural do osso cortical encontrada em Ashman e coautores (1984) e considerando 10% a média aproximada da porosidade do cortical encontrada trabalho de Wang e Ni (2003), a partir da equação 4.81 é possível obter a matriz de rigidez estrutural do tecido ósseo como exposto na equação 5.6.

No trabalho de Ashman e coautores (1984) é definida a orientação do sistema de coordenadas de modo que a direção de índice 3 corresponde à direção longitudinal do eixo do osso, a direção de índice 2 corresponde à direção tangencial da diáfise do osso e a direção de índice 1 corresponde a direção radial da diáfise do osso.

Nota-se que a matriz de rigidez obtida é aproximadamente transversalmente isotrópica.

$$C_{bm} = \frac{1}{0,9} \cdot (C_{cort} - 0,1 \cdot C_{H_2O}) \Rightarrow C_{bm} = \begin{bmatrix} 19,9 & 11,0 & 11,1 & 0 & 0 & 0 \\ 11,0 & 22,4 & 11,8 & 0 & 0 & 0 \\ 11,1 & 11,8 & 30,6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 6,92 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 6,23 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 5,02 \end{bmatrix} \quad (5.6)$$

A notação, o valor, unidade e fonte das constantes secundárias são apresentadas na tabela 5.2. O detalhamento da obtenção das constantes são apresentados nas notas da tabela seguindo o numeral indicado na coluna referente a sua fonte.

Tabela 5.2 – Valores, unidades e fontes das constantes secundárias do modelo.

Notação	Valor	Unidade	Fonte
$C_{OBa,0}$	6,387E-4	pM	(7)
$C_{OBp,0}$	7,664E-4	pM	(8)
C_{OBu}	1,307E-5	pM	(9)
$C_{OCa,0}$	1,067E-4	pM	(7)
C_{OCp}	7,863E-4	pM	(10)
C_{OPG}^{max}	45,00	pM	(11)
C_{RANK}	7,863E-1	pM	(12)
D_{PTH}	3,795E2	1/dia	(13) e (14)
D_{RANKL}	4,159E0	1/dia	(13) e (15)
$D_{TGF-\beta}$	9,191E0	1/dia	(13) e (16)

(Autoria própria)

Notas:

- (7) Concentração inicial de osteoblastos ativos. Determinada com a metodologia apresentada no trabalho de Wang e coautores (2011). Segundo Lerner (2004 *apud*

WANG e coautores, 2011), existem entre 1.10^6 e 2.10^6 *Bone Modeling Units* (BMU) no corpo humano inteiro. Segundo Cowin (2001 *apud* WANG e coautores, 2011), existem entre 100 a 1000 OBa e 10 a 100 OCa por BMU. Considerando que há $1,5.10^6$ BMUs no corpo, 123 OBa e 76 OCa por BMU, estima-se o número total de osteoblastos e osteoclastos presentes no corpo conforme as equações 5.7 e 5.8, respectivamente.

$$N_{OBa} = 1,5E6 \times 123 = 1,845E8 \text{ células} = \frac{1,845E8}{6,022E23} \text{ mol} = 3,064E-16 \text{ mol} \quad (5.7)$$

$$N_{OCa} = 1,5E6 \times 76 = 1,140E8 \text{ células} = \frac{1,140E8}{6,022E23} \text{ mol} = 2,765E-16 \text{ mol} \quad (5.8)$$

Para o cálculo da concentração média de OBa e OCa no corpo, é necessário determinar o volume total de medula óssea, na qual encontram-se os OBa's e OCa's se encontram. A massa total de medula óssea no corpo é estimada em 2,6kg (WANG e coautores, 2011). Portanto, assumindo que a densidade da medula seja próxima à densidade da água (1kg/L), o volume estimado de medula no corpo é 2,6L. Logo, a concentração inicial de osteoblastos ativos e osteoclastos pode ser obtidos como apresentado nas equações 5.9 e 5.10, respectivamente.

$$C_{OBa,0} = \frac{3,064E-16}{2,6} \frac{\text{mol}}{\text{L}} \frac{10^{12} \text{ pM}}{1 \text{ M}} = 1,178E-4 \text{ pM}_{\text{medula}} \quad (5.9)$$

$$C_{OCa,0} = \frac{1,893E-16}{2,6} \frac{\text{mol}}{\text{L}} \frac{10^{12} \text{ pM}}{1 \text{ M}} = 7,281E-5 \text{ pM}_{\text{medula}} \quad (5.10)$$

Os números de OBa e OCa foram determinados respeitando a faixa de valores da literatura e assumindo as condições apresentadas na equação 5.11, referentes à proporção áurea e a média do número de células igual ao valor comum de suas faixas de valores.

$$\frac{OBa}{OCa} = 1,618 \quad \text{e} \quad \frac{OBa + OCa}{2} = 100 \quad (5.11)$$

- (8) Concentração inicial de pré-osteoblastos. Utilizando o mesmo procedimento de Wang e coautores (2011), assume-se que a concentração de OBp é 1,2 vezes maior que a concentração de OBa, como apresentado na equação 5.12.

$$C_{OBp,0} = 1,2 \cdot C_{OBa,0} = 7,664E-4 \text{ pM} \quad (5.12)$$

- (9) Concentração de precursores dos osteoblastos. Determinado utilizando a mesma metodologia de Wang e coautores (2011). Caplan (2007 *apud* WANG e coautores, 2011) diz que as células-tronco mesenquimais dos ossos correspondem a $1/(2,5 \cdot 10^5)$ do total de células da medula óssea em adultos. O número estimado do total de células na medula óssea da perna é de $4,4 \cdot 10^{11}$ (WANG e coautores, 2011). Com isso, o número de OBU's na perna pode ser calculado como apresentado na equação 5.13.

$$N_{OBU}^{perna} = 4,4E11 \cdot \frac{1}{2,5E5} = 1,76E6 \text{ Cells} = \frac{1,76E6}{6,022E23} \text{ mol} = 2,923E-18 \text{ mol} \quad (5.13)$$

Segundo Cristy (1981 *apud* WANG e coautores, 2011), o volume de medula óssea da perna corresponde a 8,6% do volume de medula óssea total do corpo (considerado 2,6L conforme nota 7 da tabela 5.2), ou seja, 0,2236 L. Assumindo que as células da medula estão igualmente distribuídas nos diferentes sítios dos ossos, é possível calcular a concentração média dos precursores dos osteoblastos como apresentado na equação 5.14.

$$C_{OBU} = \frac{2,923E-18 \text{ mol}}{0,2236 \text{ L}} \cdot \frac{10^{12} \text{ pM}}{1 \text{ M}} = 1,307E-5 \text{ pM}_{medula} \quad (5.14)$$

- (10) Concentração de pré-osteoclastos. Conforme Parfitt (1994 *apud* WANG e coautores, 2011) apresenta, os OCa's possuem 9 núcleos (originários da fusão de OCp's). Assim, conforme assumido por Wang e coautores (2011) que a concentração de OCp é 1,2 vezes maior que a concentração de OCa, a concentração de pré-osteoclastos pode ser calculada como mostrado na equação 5.15.

$$C_{OCp} = 1,2 \cdot (9 \cdot C_{OCa}) = 7,863E-4 \text{ pM} \quad (5.15)$$

- (11) Concentração máxima de OPG. Conforme observado em Wang e coautores (2011), assume-se a máxima concentração de OPG para a taxa de produção de OPG como 20 vezes a concentração de OPG na homeostase. O parâmetro correspondente a esse valor é denominado R_{OPGmax} . Assim, a partir do valor fornecido na tabela 5.1 para a concentração de OPG na homeostase, calcula-se a concentração máxima conforme a equação 5.16.

$$C_{OPG}^{\max} = R_{OPG\max} \cdot C_{OPG,0} = 20 \cdot C_{OPG,0} = 20 \cdot 2,250 = 4,500E1 \text{ pM} \quad (5.16)$$

(12) Concentração de RANK. Pivonka e coautores (2010) justificam a concentração constante de RANK pela população constante de OCp, célula responsável pela expressão de RANK. Assim, de Pivonka e coautores (2010) obtém-se a equação 5.17 para o cálculo da concentração de RANK a partir da concentração de pré-osteoclastos, a qual fornece $C_{RANK} = 7,863E-1$ para o valor de C_{OCp} apresentado na tabela 5.2.

$$C_{RANK} = 1000 \cdot C_{OCp} \quad (5.17)$$

(13) Taxas de degradação. As taxas de degradação são calculadas a partir do tempo de meia vida da molécula. Como encontrado em Schmitt e coautores (1998), a vida da molécula pode ser ajustada a uma equação exponencial, como a equação 5.18, na qual “ C_0 ” é a concentração inicial da molécula, “ C_f ” é a concentração final, “ e ” é o número de Euler, “ D ” é a taxa de degradação e “ t ” é o tempo decorrido.

$$C_f = C_0 e^{-Dt} \quad (5.18)$$

Para atingir metade da concentração inicial, ou seja, meia vida da molécula, é necessário um tempo $T_{1/2}$. Desse modo, a equação 5.19 pode ser aplicada para se obter a taxa de degradação de uma molécula a partir do seu tempo de meia vida.

$$\frac{C_0}{2} = C_0 e^{-DT_{1/2}} \Rightarrow e^{DT_{1/2}} = 2 \Rightarrow D T_{1/2} = \ln(2) \quad (5.19)$$

$$\Rightarrow D_{\text{molec}} = \frac{\ln(2)}{T_{1/2}} \quad (5.20)$$

(14) Taxa de degradação de PTH. Em Schmitt e coautores (1998), encontra-se $T_{1/2,PTH} = 2,63\text{min}$. Assim, D_{PTH} é obtido conforme a equação 5.21.

$$D_{PTH} = \frac{\ln(2)}{\frac{2,63 \text{ min}}{\frac{24 \text{ h}}{\text{dia}} \cdot \frac{60 \text{ min}}{\text{h}}}} = 3,795E2 \frac{1}{\text{dia}} \quad (5.21)$$

(15) Taxa de degradação de RANKL. A partir de experimentos com ratos, Fan e coautores (2004) encontraram $T_{1/2, \text{RANKL}} = 4\text{h}$. Assim, calcula-se D_{RANKL} como na equação 5.22.

$$D_{\text{RANKL}} = \frac{\ln(2)}{\frac{4 \text{ h}}{\frac{24 \text{ h}}{\text{dia}}}} = 4,159\text{E}0 \frac{1}{\text{dia}} \quad (5.22)$$

(16) Taxa de degradação de TGF- β . A partir de experimentos com ratos, Wakefield e coautores (1990) encontraram $T_{1/2, \text{TGF-}\beta \text{ latente}} = 108,6\text{min}$. Com isso, como na equação 5.23, determina-se a taxa de degradação do TGF- β .

$$D_{\text{TGF-}\beta} = \frac{\ln(2)}{\frac{108,6 \text{ min}}{\frac{24 \text{ h}}{\text{dia}} \cdot \frac{60 \text{ min}}{\text{h}}}} = 9,191\text{E}0 \frac{1}{\text{dia}} \quad (5.23)$$

5.1 UNIDADES

Quando utilizadas nas equações dos submodelos, todas constantes devem possuir unidades coerentes entre si, como no exemplo da análise dimensional apresentada na equação 5.24, referente a equação 4.48 do cálculo da concentração de RANKL.

$$[C_{\text{RANKL}}] = \frac{\left[\frac{\text{pM}}{\text{dia}} \right] \cdot \left[\frac{\text{pM}}{\text{dia}} \right] \cdot \left[\frac{\text{pM}}{\text{dia}} \right]}{\left(\left[\frac{1}{\text{dia}} \right] + \left[\frac{\text{pM}/\text{dia}}{\text{pM}} \right] \right) \cdot \left([-] + \left[\frac{1}{\text{pM}} \right] \cdot [\text{pM}] + \left[\frac{1}{\text{pM}} \right] \cdot [\text{pM}] \right)} = [\text{pM}] \quad (5.24)$$

Quando necessário, as conversões de unidade de concentração de pg/mL para pM podem ser feitas com a equação 5.26, obtida da equação 5.25.

$$C [\text{pM}] = \frac{C \left[\frac{\text{pg}}{\text{ml}} \right] \cdot 10^{-12} \left[\frac{\text{g}}{\text{pg}} \right] \cdot 10^3 \left[\frac{\text{ml}}{\text{L}} \right]}{\text{MM} \left[\frac{\text{Da}}{\text{unidade}} \right] \cdot N_{\text{Da}} \left[\frac{\text{g}}{\text{Da}} \right] \cdot N_{\text{A}} \left[\frac{\text{unidade}}{\text{mol}} \right] \cdot 1 \left[\frac{\text{M}}{\text{mol}} \right] \cdot 10^{12} \left[\frac{\text{pM}}{\text{M}} \right]} \quad (5.25)$$

$$\Rightarrow C [\text{pM}] = \frac{C \left[\frac{\text{pg}}{\text{ml}} \right]}{\text{MM} \left[\frac{\text{Da}}{\text{unidade}} \right]} \cdot 10^3 \left[\frac{\text{ml} \cdot \text{Da}}{\text{pg} \cdot \text{unidade}} \cdot \text{pM} \right] \quad (5.26)$$

6 CALIBRAÇÃO DO MODELO

A calibração do modelo consiste em determinar valores para alguns de seus parâmetros de modo que seja representada uma condição de homeostase da remodelagem óssea com as concentrações iniciais das células e sinalizadores dadas na tabela 5.1. A condição de homeostase ocorre quando não há variação nos resultados dos modelos, ou seja, quando as taxas de variações das variáveis do modelo são nulas.

Aplicando a condição de homeostase na equação 4.65, referente a taxa de variação da fração volumétrica de canais no osso, obtém-se a equação 6.1, a qual é reorganizada na forma da equação 6.2 para obter k_{res} em função de k_{form} e as quantidades iniciais de OBa e OCa, dadas na tabela 5.2.

$$\frac{d f_{vas}}{dt} = 0 \quad \Leftrightarrow \quad 0 = +k_{res} C_{OCa,0} - k_{form} C_{OBa,0} \quad (6.1)$$

$$k_{res} = \frac{k_{form} C_{OBa,0}}{C_{OCa,0}} \quad (6.2)$$

Considerando que na homeostase não há a injeção externa de moléculas no volume de controle e determinado o parâmetro k_{res} , com a equação 6.3, obtida da equação 4.15, é possível calcular a constante α de proporção entre TGF- β e a quantidade de matriz reabsorvida a partir das concentrações iniciais de TGF- β e das células ósseas, dadas na tabela 5.1 e 5.2.

$$\alpha = \frac{D_{TGF-\beta} C_{TGF-\beta,0}}{k_{res} C_{OCa,0}} \quad (6.3)$$

Aplicando as constantes das tabelas 5.1 e 5.2 nas equações 4.48 e 4.53 e considerando que não há injeção externa de moléculas no volume observado, obtém-se as equações 6.4 e 6.5 para as concentrações iniciais de OPG e RANKL, respectivamente. Na equação 6.4, isola-se o termo D_{OPG} , referente a taxa de degradação da molécula de OPG, para calculá-lo conforme a equação 6.6. De modo análogo, obtém-se a equação 6.7, a partir da equação 6.5, para o cálculo da taxa máxima de produção de RANKL por OBp e OBa.

$$C_{OPG,0} = \frac{\beta_{max}^{OPG}}{\left(D_{OPG} + \frac{\beta_{max}^{OPG}}{C_{OPG}^{max}} \right) (1 + K_{RKL-OPG} C_{RKL,0})} \quad (6.4)$$

$$C_{RANKL,0} = \frac{\beta_{max}^{RKL}}{RKL_{tot_0} \cdot \left(D_{RKL} + \frac{\beta_{max}^{RKL}}{C_{RKL,0}^{max}} \right)} \quad (6.5)$$

$$\Rightarrow D_{OPG} = \left(\frac{R_{OPGmax}}{1 + K_{RKL-OPG} C_{RKL,0}} - 1 \right) \cdot \frac{\beta_{OPG}^{max}}{R_{OPGmax} \cdot C_{OPG,0}} \quad (6.6)$$

$$\Rightarrow \beta_{max}^{RKL} = \frac{D_{RKL}}{\frac{1}{RKL_{tot_0} \cdot C_{RANKL,0}} - \frac{1}{C_{RKL,0}^{max}}} \quad (6.7)$$

Aplicando a condição de homeostase às equações 4.5, 4.8 e 4.9, das taxas de variação das concentrações de células ósseas, obtém-se as equações 6.8, 6.9 e 6.10, respectivamente.

$$\frac{d C_{OBp}}{dt} = 0 \quad \Leftrightarrow \quad D_{OBu} C_{OBu} \pi_{act,OBu}^{TGF-\beta} + P_{OBp} C_{OBp} \Pi_{act,OBp}^{mec} - D_{OBp} C_{OBp} \pi_{rep,OBp}^{TGF-\beta} = 0 \quad (6.8)$$

$$\frac{d C_{OBa}}{dt} = 0 \quad \Leftrightarrow \quad D_{OBp} C_{OBp} \pi_{rep,OBp}^{TGF-\beta} - A_{OBa} C_{OBa} = 0 \quad (6.9)$$

$$\frac{d C_{OCa}}{dt} = 0 \quad \Leftrightarrow \quad D_{OCp} C_{OCp} \pi_{act,OCp}^{RKL-RK} - A_{OCa} C_{OCa} \pi_{act,OCa}^{TGF-\beta} = 0 \quad (6.10)$$

Isolando o termo D_{OBp} da taxa de diferenciação de OBp na equação 6.9, obtém-se a equação 6.11.

$$D_{OBp} = \frac{A_{OBa,0} C_{OBa,0}}{C_{OBp,0} \pi_{rep,OBp,0}^{TGF-\beta}} \quad (6.11)$$

Seguindo o mesmo procedimento de Scheiner e coautores (2013), determina-se o valor da contante D_{OBu} na condição de homeostase do sistema com ausência do efeito

mecânico na proliferação de OBp, como apresentado nas equações 6.12 e 6.13, sendo que, nesse caso, a taxa de diferenciação de OBU é denominada D_{OBU}^{piv} .

$$D_{OBU}^{piv} C_{OBU} \pi_{act, OBU,0}^{TGF-\beta} - D_{OBp} C_{OBp,0} \pi_{rep, OBp,0}^{TGF-\beta} = 0 \quad (6.12)$$

$$\Rightarrow D_{OBU}^{piv} = \frac{D_{OBp} C_{OBp,0} \pi_{rep, OBp,0}^{TGF-\beta}}{C_{OBU} \pi_{act, OBU,0}^{TGF-\beta}} \quad (6.13)$$

Conforme apresentado na equação 6.14, considerando a mecanobiologia no modelo é atribuída a D_{OBU} apenas uma fração de D_{OBU}^{piv} , determinado pela constante a_{P_OBp} , cujo valor é dado na tabela 5.1.

$$D_{OBU} = (1 - a_{P_OBp}) D_{OBU}^{piv} \quad (6.14)$$

Substituindo a equação 6.14 na equação 6.8 obtém-se a equação 6.15.

$$(1 - a_{P_OBp}) D_{OBU}^{piv} C_{OBU} \pi_{act, OBU}^{TGF-\beta} + P_{OBp} C_{OBp} \Pi_{act, OBp}^{mec} - D_{OBU}^{piv} C_{OBU} \pi_{act, OBU,0}^{TGF-\beta} = 0 \quad (6.15)$$

Da soma da equação 6.15 com a equação 6.12, obtém-se a equação 6.16, da qual se obtém a equação 6.17 para o cálculo da constante de proliferação dos pré-osteoblastos.

$$- a_{P_OBp} D_{OBU}^{piv} C_{OBU} \pi_{act, OBU}^{TGF-\beta} + P_{OBp} C_{OBp} \Pi_{act, OBp}^{mec} = 0 \quad (6.16)$$

$$\Rightarrow P_{OBp} = a_{P_OBp} \frac{D_{OBU}^{piv} C_{OBU} \pi_{act, OBU,0}^{TGF-\beta}}{C_{OBp,0} \Pi_{act, OBp}^{mec}} \quad (6.17)$$

Isolando-se o termos D_{OCp} , na equação 6.10, obtém-se a equação 6.19.

$$D_{OCp} = \frac{A_{OCa} C_{OCa,0} \pi_{act, OCa,0}^{TGF-\beta}}{C_{OCp} \pi_{act, OCp,0}^{RKL-RK}} \quad (6.18)$$

Das concentrações iniciais das moléculas sinalizadoras e os valores iniciais da função de Hill, dados na tabela 5.1, é possível calcular as diversas constantes H conforme mostrado nas equações 6.20 a 6.23.

$$\pi_{\text{rep},0} = \frac{H}{H + C_0} = \frac{1}{1 + \frac{H}{C_0}} \Rightarrow \frac{C_0}{H} = \frac{1}{\pi_{\text{rep},0}} - 1 \quad (6.19)$$

$$\Rightarrow H_{\text{rep}} = \frac{C_0}{\frac{1}{\pi_{\text{rep},0}} - 1} = \frac{C_0 \pi_{\text{rep},0}}{1 - \pi_{\text{rep},0}} \quad (6.20)$$

$$\pi_{\text{act},0} = \frac{C_0}{H + C_0} \Rightarrow H = \frac{C_0}{\pi_{\text{act},0}} - C_0 = C_0 \left(\frac{1}{\pi_{\text{act},0}} - 1 \right) \quad (6.21)$$

$$\Rightarrow H_{\text{act}} = C_0 \left(\frac{1 - \pi_{\text{act},0}}{\pi_{\text{act},0}} \right) \quad (6.22)$$

6.1 INDUÇÃO DE PERTURBAÇÕES NO SISTEMA.

A calibração do modelo é baseada em uma situação de homeostase, para a qual o comportamento do modelo é constante, conhecido e independente do tempo. No caso real o organismo pode sair da condição de homeostase a partir de alguma perturbação externa, como a presença de uma doença, por exemplo. No modelo, a perturbação pode ser representada pela alteração do valor de uma ou mais constantes das equações, sem realizar novamente os procedimentos de calibração do modelo. Com isso, as equações podem simular o comportamento de remodelagem perante a perturbação induzida.

7 IMPLEMENTAÇÃO NUMÉRICA

O modelo foi concebido aplicando o conceito de homeostase, de modo que o estado inicial do sistema se mantém constante ao longo do período de tempo simulado. Quando esse comportamento é observado, diz-se que o modelo está calibrado. Entretanto é possível perturbar o valor das constantes do problema durante o tempo de simulação e observar a resposta do modelo. Com isso, pode-se aplicar perturbações no sistema mecanobiológico para simular situações como doenças, aplicação de fármacos ou rotina de atividades físicas. Neste capítulo são apresentadas as técnicas para a realização de simulações com o modelo, como os métodos de solução das equações, a técnica de perturbação e a implementação computacional dos métodos e equações por meio de um código de programação. Para a solução de equações interdependentes e equações diferenciais, foram utilizados métodos numéricos, como o iterativo linear para sistemas de equações não lineares e o Runge-Kutta-Dorman-Prince para sistemas de equações diferenciais.

7.1 SOLUÇÃO DO SISTEMA DE EQUAÇÕES NÃO-LINEARES DE C_{OPG} E C_{RANKL}

As equações 4.48 e 4.53 das concentrações de OPG e RANKL possuem uma interdependência, formando um sistema de equações não-lineares. Essa interdependência está ilustrada no fluxograma do apêndice. Para sua solução, é utilizado o método numérico iterativo linear para sistemas não lineares (FRANCO, 2006), definido, nesse caso, pelo processo iterativo das equações 7.1 a 7.6.

$$OPG_{TOT, k} = 1 + K_{RKL-OPG} C_{RKL, k} \quad (7.1)$$

$$C_{OPGtot, k} = C_{OPG, k} OPG_{TOT, k} \quad (7.2)$$

$$C_{OPG, k+1} = \begin{cases} \frac{\beta_{max}^{OPG} + \beta_{externo}^{OPG}}{\left(D_{OPG} + \frac{\beta_{max}^{OPG}}{C_{OPG}^{max}} \right) \cdot OPG_{TOT, k}} & , \text{ se } 0 \leq C_{OPGtot, k} < C_{OPG}^{max} \\ \frac{\beta_{externo}^{OPG}}{D_{OPG} \cdot OPG_{TOT, k}} & , \text{ se } C_{OPG}^{max} \leq C_{OPGtot, k} \end{cases} \quad (7.3)$$

$$RKL_{TOT, k} = 1 + K_{RKL-RK} C_{RANK} + K_{RKL-OPG} C_{OPG, k} \quad (7.4)$$

$$C_{RKLtot, k} = C_{RKL, k} \cdot RKL_{TOT, k} \quad (7.5)$$

$$C_{RANKL, k+1} = \begin{cases} \frac{\beta_{max}^{RKL} + \beta_{mec}^{RKL} + \beta_{externo}^{RKL}}{D_{RKL} + \frac{\beta_{max}^{RKL}}{C_{RKL}^{max}}} \cdot RKL_{TOT, k} & , \text{ se } 0 \leq C_{RKLtot, k} < C_{RKL}^{max} \\ \frac{\beta_{mec}^{RKL} + \beta_{externo}^{RKL}}{D_{RKL} \cdot RKL_{TOT, k}} & , \text{ se } C_{RKL}^{max} \leq C_{RKLtot, k} \end{cases} \quad (7.6)$$

O critério de parada, definido nas equações 7.7 e 7.8, cessa o processo iterativo quando o maior erro, dentre os erros das concentrações C_{OPG} e C_{RANKL} forem inferiores ao erro desejado (FRANCO, 2006).

$$erro_{OPG} = \frac{|C_{OPG, k+1} - C_{OPG, k}|}{\max(1, C_{OPG, k+1})} \quad \text{e} \quad erro_{RANKL} = \frac{|C_{RANKL, k+1} - C_{RANKL, k}|}{\max(1, C_{RANKL, k+1})} \quad (7.7)$$

$$erro = \max(erro_{OPG}, erro_{RANKL}) \leq erro_{desejado} \quad (7.8)$$

Nota-se que, se o valor da variável for inferior à unidade, usa-se o erro absoluto para evitar instabilidades numéricas no método, caso contrário é utilizado o erro relativo.

As condições suficientes (mas não necessárias) para a convergência do modelo não foram utilizadas, pois se adotou um número máximo de iterações como critério alternativo de parada.

7.2 SOLUÇÃO DO SISTEMA DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS DE C_{OBP} , C_{OBA} , C_{OCA} E F_{VAS}

As equações 4.5, 4.8, 4.9 e 4.65 formam um sistema de equações diferenciais ordinárias, pois, como pode ser percebido no fluxograma apresentado no apêndice B, a solução de cada uma das equações diferenciais impacta nas outras equações diferenciais, inclusive na equação de f_{vas} , a qual não está representada no fluxograma. Esse sistema de equações é o cerne do modelo, pois dele resultam os valores das populações celulares e da fração de volume ósseo utilizados nas equações dos demais submodelos. Para a solução do sistema de equações diferenciais é utilizado o método numérico de Runge-Kutta-Dorman-Prince 5(4), também chamado de DOPRI5

(HAIRER; NØRSETT; WANNER, 1993). A diferença do método DOPRI5 para os membros tradicionais da família de métodos de Runge–Kutta consiste em seu passo de solução variável.

Sejam $\mathbf{v}_n$ um vetor de componentes $C_{OBp,n}$, $C_{OBa,n}$, $C_{OCa,n}$ e $f_{vas,n}$, das concentrações celulares e fração de volume ósseo no tempo de simulação n , $\mathbf{f}$ um vetor cujas componentes são os resultados das equações 4.5 (de dC_{OBp}/dt), 4.8 (de dC_{OBa}/dt), 4.9 (de dC_{OCa}/dt) e 4.65 (de df_{vas}/dt), $\mathbf{k}$ um vetor de 7 posições, na qual cada posição comporta um outro vetor da mesma dimensão de $\mathbf{f}$, e h o passo de solução. Assim como nos métodos tradicionais de Runge–Kutta, o método DOPRI5 tem início com o cálculo dos componentes do vetor $\mathbf{k}$ a partir da equação 7.9. Os valores dos termos a_j e b_j para esse método são apresentados nas equações 7.10 a 7.16.

$$\mathbf{k}_j = \mathbf{f}(t_n + a_j h; \mathbf{v}_n + \mathbf{b}_j h) \quad , \text{ para } j \text{ inteiro, tal que } 1 \leq j \leq 7 \quad (7.9)$$

$$\text{Para } j=1: \begin{cases} a_1 = 0 \\ \mathbf{b}_1 = 0 \end{cases} \quad (7.10)$$

$$\text{para } j=2: \begin{cases} a_2 = \frac{1}{5} \\ \mathbf{b}_2 = \frac{1}{5} \mathbf{k}_1 \end{cases} \quad (7.11)$$

$$\text{para } j=3: \begin{cases} a_3 = \frac{3}{10} \\ \mathbf{b}_3 = \frac{3}{40} \mathbf{k}_1 + \frac{9}{40} \mathbf{k}_2 \end{cases} \quad (7.12)$$

$$\text{para } j=4: \begin{cases} a_4 = \frac{4}{5} \\ \mathbf{b}_4 = \frac{44}{45} \mathbf{k}_1 - \frac{56}{15} \mathbf{k}_2 + \frac{32}{9} \mathbf{k}_3 \end{cases} \quad (7.13)$$

$$\text{para } j=5: \begin{cases} a_5 = \frac{8}{9} \\ \mathbf{b}_5 = \frac{19372}{6561} \mathbf{k}_1 - \frac{25360}{2187} \mathbf{k}_2 + \frac{64448}{6561} \mathbf{k}_3 - \frac{212}{729} \mathbf{k}_4 \end{cases} \quad (7.14)$$

$$\text{para } j=6: \begin{cases} a_6 = 1 \\ \mathbf{b}_6 = \frac{9017}{3168} \mathbf{k}_1 - \frac{355}{33} \mathbf{k}_2 + \frac{46732}{5247} \mathbf{k}_3 + \frac{49}{176} \mathbf{k}_4 - \frac{5103}{18656} \mathbf{k}_5 \end{cases} \quad (7.15)$$

$$\text{para } j=7: \begin{cases} a_7 = 1 \\ \mathbf{b}_7 = \frac{35}{384} \mathbf{k}_1 + \frac{500}{1113} \mathbf{k}_3 + \frac{125}{192} \mathbf{k}_4 - \frac{2187}{6784} \mathbf{k}_5 + \frac{11}{84} \mathbf{k}_6 \end{cases} \quad (7.16)$$

Ainda como nos métodos tradicionais, calcula-se a aproximação da solução do sistema de equações diferenciais para o tempo t_{n+1} , definido na equação 7.17, a partir dos fatores de $\mathbf{k}$ já determinados, como apresentado nas equações 7.18 e 7.19. Nota-se que, na equação 7.18, foram utilizados somente 5 termos do vetor $\mathbf{k}$.

$$t_{n+1} = t_n + h \quad (7.17)$$

$$\Delta_n = \left(\frac{35}{384} \mathbf{k}_1 + \frac{500}{1113} \mathbf{k}_3 + \frac{125}{192} \mathbf{k}_4 - \frac{2187}{6784} \mathbf{k}_5 + \frac{11}{84} \mathbf{k}_6 \right) \quad (7.18)$$

$$\mathbf{v}_{n+1} = \mathbf{v}_n + h \cdot \Delta_{n+1} \quad (7.19)$$

Para o cálculo do erro neste método é realizado o cálculo de outra aproximação da solução do sistema de equações diferenciais para o mesmo tempo $n+1$, utilizando um número maior de termos dos fatores de $\mathbf{k}$ já determinados, como apresentado nas equações 7.20 e 7.21, resultando numa solução mais precisa que a anterior. Nota-se que, na equação 7.20, foram utilizados 6 termos do vetor $\mathbf{k}$.

$$\Delta_n^{\text{ref}} = \left(\frac{5179}{57600} \mathbf{k}_1 + \frac{7571}{16695} \mathbf{k}_3 + \frac{393}{640} \mathbf{k}_4 - \frac{92097}{339200} \mathbf{k}_5 + \frac{187}{2100} \mathbf{k}_6 + \frac{1}{40} \mathbf{k}_7 \right) \quad (7.20)$$

$$\mathbf{v}_{n+1}^{\text{ref}} = \mathbf{v}_n + h \cdot \Delta_{n+1}^{\text{ref}} \quad (7.21)$$

Como foram obtidas duas aproximações para o vetor $\mathbf{v}$ no mesmo tempo t_{n+1} , sendo uma delas mais precisa que a outra, a determinação do erro numérico da solução para o intervalo de tempo t_n a t_{n+1} é feita a partir da diferença nos resultados obtidos, como apresentado na equação 7.22.

$$\mathbf{R} = \frac{1}{h} \left| \mathbf{v}_{n+1}^{\text{ref}} - \mathbf{v}_{n+1} \right| = \left| \Delta_{n+1}^{\text{ref}} - \Delta_{n+1} \right| \quad (7.22)$$

Então, aplica-se o critério apresentado na equação 7.23, no qual R_i corresponde aos componentes do vetor de erro $\mathbf{R}$, e calcula-se o novo valor para o passo h e o tempo t_{n+1} , conforme as equações 7.24 e 7.25, na qual t_f corresponde ao período final de interesse da simulação com o modelo mecanobiológico.

$$\begin{cases} \text{Se existir algum } i \text{ tal que: } R_i > \text{erro}_{\text{desejado}} \Rightarrow \text{recalcular } \mathbf{v}_{n+1} \text{ e } \mathbf{v}_{n+1}^{\text{ref}} \\ \text{Se, para todo } i: & R_i \leq \text{erro}_{\text{desejado}} \Rightarrow \mathbf{v}_{n+1}^{\text{ref}} \text{ é a solução final} \end{cases} \quad (7.23)$$

$$\delta = 0.84 \left(\frac{\text{erro}_{\text{desejado}}}{R_{\max}} \right)^{\frac{1}{4}} \quad (7.24)$$

$$h_{\text{nov}} = \begin{cases} \text{mínimo}(h_{\min}, t_f - t_n) & , \text{ se } \text{mínimo}(\delta \cdot h, h_{\max}, t_f - t_n) < h_{\min} \\ \text{mínimo}(\delta \cdot h, h_{\max}, t_f - t_n) & , \text{ caso contrário} \end{cases} \quad (7.25)$$

Caso seja necessário recalcular os vetores $\mathbf{v}_{n+1}$ e $\mathbf{v}_{n+1}^{\text{ref}}$, o procedimento é refeito a partir da equação 7.17 com o valor de h_{nov} , caso contrário encerra-se o método com o valor de h_{nov} para a próxima aplicação do método referente ao avanço do tempo n e $n+1$ para o tempo $n+1$ e $n+2$. Desse modo, se é necessário reduzir o erro da solução, o passo é reduzido, caso contrário o erro pode aumentar para reduzir a demanda computacional.

7.3 LÓGICA DA IMPLEMENTAÇÃO COMPUTACIONAL

O objetivo de realizar a implementação computacional é o de automatizar a aplicação das perturbações e o cálculo das equações do modelo a partir dos valores das constantes fornecidos pelo usuário do programa. Portanto, de modo geral, o programa deve:

- a) ler as informações de entrada do programa, fornecidas pelo usuário, sobre as constantes do modelo e as perturbações desejadas;
- b) realizar a calibração inicial do modelo a partir das constantes fornecidas;
- c) realizar a perturbação no valor das constantes nos instantes determinados pelo usuário;
- d) calcular o resultado das equações do modelo, aplicando os métodos numéricos quando necessário;
- e) escrever os resultados das variáveis do modelo para todo período de tempo simulado.

Assim, definiram-se as etapas lógicas do programa de computador conforme os passos listados abaixo e mostrados no fluxograma do apêndice C.

»Início do programa

- 1 Leitura das constantes e das perturbações.
- 2 Cálculo das constantes obtidas a partir das constantes lidas.
- 3 Calibração do modelo.
- 4 Processo iterativo de solução das equações do modelo para o período de tempo pré-determinado:
 - a. Caso seja o tempo determinado para a perturbação, aplica-se a perturbação.
 - b. Cálculo das equações dos submodelos:
 - i. Cálculo de f_{bm} e p .
 - ii. Cálculo da DMO.
 - iii. Cálculo da matriz de rigidez do osso cortical.
 - iv. Cálculo do estímulo mecânico da remodelagem.
 - v. Cálculo das equações do modelo mecanobiológico:
 1. Cálculo das equações de resposta à mecanotransdução.
 2. Cálculo das equações implícitas, referentes aos sinalizadores químicos.
 3. Cálculo das equações da dinâmica da população celular óssea.

- c. Escrita dos resultados.
- d. Aplicação do método numérico para solução do sistema de equações diferenciais.
- e. Retorno ao passo 4.a. com a solução do sistema de equações diferenciais.

»Fim do programa.

A seguir são apresentados os detalhes da execução de cada passo da implementação.

7.3.1 Passo 1 – Leitura das constantes e das perturbações

Após o início do programa, os valores das constantes primárias do modelo, referentes à tabela 5.1, e das configurações da simulação (como o erro máximo desejado para os métodos numéricos, o tempo final da simulação, o tempo de início de aplicação das perturbações, entre outros) são lidos de um arquivo fornecido pelo usuário. Esse arquivo possui uma formatação específica que deverá ser respeitada para o funcionamento correto do programa. Caso o usuário disponibilize um arquivo adicional em formato adequado, o programa também realiza a leitura dos valores das perturbações que se deseja simular. No apêndice D estão exemplos de arquivos de entrada e de perturbação.

7.3.2 Passos 2 e 3 – Cálculo das constantes obtidas a partir das constantes lidas e calibração do modelo

A partir dos valores obtidos na etapa 1, calculam-se as constantes secundárias, referentes à tabela 5.2, utilizadas diretamente nas equações dos modelos. Após o cálculo das constantes secundárias, é realizada a calibração do modelo, conforme os procedimentos do capítulo 6.

Ao final dos passos 1, 2 e 3, têm-se o conjunto dos valores de todas as constantes dos modelos. A partir desse conjunto e dos valores de perturbação lidos, é composto o conjunto de valores de constantes perturbadas do modelo.

7.3.3 Passo 4 – Processo iterativo de solução das equações do modelo para o período de tempo pré-determinado no arquivo de entrada.

Concluídos os passos 1, 2 e 3, é iniciada a contagem de tempo virtual da simulação e tem início o processo iterativo de solução das equações do modelo para o período de tempo pré-determinado pelo usuário no arquivo de entrada. No início do processo iterativo são utilizados os valores iniciais para as populações celulares e fração

de volume ósseo definidos pelo usuário no arquivo de entrada. O processo de obtenção das respostas do modelo a cada iteração de tempo virtual é composto das seguintes etapas:

- a) Aplicação da perturbação quando necessário. Compara-se o tempo virtual da iteração com o tempo definido para a perturbação. Caso o tempo virtual corresponda ao tempo da perturbação, são utilizadas, nas equações do modelo, as constantes com valores perturbados. Caso contrário são utilizadas as constantes não perturbadas. A perturbação é aplicada de maneira gradual por um período de tempo e numa certa frequência, como mostrado na figura 7.1.

Figura 7.1 – Forma da indução da perturbação em uma constante do modelo ao longo do tempo da simulação.

- b) Cálculos das equações dos submodelos:

- i. Cálculo de p e f_{bm} através das equações 4.63 e 4.64 com f_{vas} já obtido.
- ii. Cálculo de DMO através da equação 4.76 ou 4.79 com p já obtido.
- iii. Cálculo da matriz de rigidez por meio da regra de misturas da equação 4.81 com p e f_{bm} já obtidos do item (i).
- iv. Cálculo do estímulo mecânico com a equação 4.89 e 4.88 utilizando a matriz de rigidez obtida do item (iii).
- v. Cálculo das equações do modelo mecanobiológico, sendo:

- (1) Cálculo das equações mecanobiológicas, utilizando o valor de w_{cort} de (iv);
 - (2) Cálculo das equações implícitas, referentes aos sinalizadores, a partir dos resultados das equações de (1) e utilizando o método numérico iterativo linear descrito na seção 7.1;
 - (3) Cálculo das equações da dinâmica da remodelagem com as equações 4.5, 4.8 e 4.9, a partir dos resultados obtidos de (2).
- c) Escrita em arquivo de todos os resultados das equações do item (b).
- d) Utilização do método numérico DOPRI5 para determinação da solução do sistema de equações diferenciais no instante de tempo seguinte. A aplicação do método DOPRI5 para a determinação da solução do sistema de equações pode ser observada no fluxograma da figura 7.2. Os resultados dos parâmetros do método são escritos em arquivo.
- e) Caso o tempo virtual não tenha chegado ao tempo de término estipulado para o final da simulação, retornar ao item (a) utilizando os resultados obtidos no item (d).

Para aplicação prática, foi desenvolvido um código de programação modular, em linguagem C, a partir das etapas lógicas. Cada etapa lógica constitui um módulo do programa e a chamada dos módulos é feita a partir de um programa principal. O código do programa principal e de seus módulos pode ser encontrado no apêndice D. Também no apêndice, encontra-se o módulo de declaração das variáveis utilizadas no programa. Esse módulo não é descrito nos passos do programa, pois não é essencial a lógica do programa, mas é imprescindível para o código na linguagem escolhida.

Figura 7.2 – Fluxograma da aplicação do método DOPRI5 na solução do modelo mecanobiológico.

8 AVALIAÇÃO COMPARATIVA

Nesta seção são comparados resultados obtidos dos modelos dos autores clássicos com os resultados obtidos do modelo proposto, a fim de avaliar seu funcionamento. Para a geração dos resultados do modelo proposto foram realizadas as mesmas perturbações dos trabalhos de Lemaire e coautores (2004), Pivonka e coautores (2008, 2010) e Mercuri (2013), foram utilizados os parâmetros de configuração apresentados na tabela 8.1 e, para os valores das constantes, os quais podem diferir dos valores utilizados pelos autores clássicos, foram utilizados os valores apresentados nas tabelas 5.1 e 5.2.

Tabela 8.1 – Valores dos parâmetros de configuração do modelo proposto.

Valor	Notação	Unidade	Descrição
0,200	h	dia	Passo de solução inicial no método de Runge-Kutta-Dorman-Prince
0,024	h_min	dia	Passo de solução mínimo no método de Runge-Kutta-Dorman-Prince
2,000	h_max	dia	Passo de solução máximo no método de Runge-Kutta-Dorman-Prince
$1,00^{-10}$	errotgt	-	Erro desejado para os processos iterativos em geral
1,250	vol_tgt	mm ³	Volume observado
2000	it_max	-	Número máximo permitido de iterações nos métodos em geral
4,000	deltat_pert	dia	Período de tempo de aplicação da rampa de perturbação ou restauração das constantes
0,000	freq_pert	dia	Intervalo de tempo entre aplicações consecutivas de perturbação. Se 0 (zero), então a perturbação é constante.
0,100	por_ini	-	Porosidade óssea inicial
0,020	f_lac	-	Fração volumétrica de lacunas no cortical

(Autoria própria)

8.1 VARIAÇÃO DA POPULAÇÃO CELULAR ÓSSEA

As variações das populações celulares, obtidas com o modelo de Lemaire e coautores (2004) e com o modelo proposto a partir da injeção externa de 1000pM/dia de PTH (P_{PTH}), são mostradas nas figuras 8.1.A e 8.1.B, respectivamente. A perturbação ocorre entre os dias 20 e 80 da simulação, num total de 140 dias simulados.

Figura 8.1 – Variações das populações celulares decorrentes da simulação da injeção externa de PTH.

A – Resultados obtidos por Lemaire e coautores (2004). B – Resultados obtidos com o modelo proposto (autoria própria).

Observa-se da figura 8.1:

- a) que os valores constantes, nos primeiros 20 dias, indicam que os modelos estavam calibrados;
- b) aumento da população de todos os tipos de células durante o período da perturbação;
- c) que esse aumento das populações foi menor no modelo proposto;
- d) que, após a retirada da perturbação no 80º dia, as populações celulares tenderam a retornar aos valores iniciais calibrados.

As mesmas variações das populações celulares da figura 8.1.B são mostradas, como fração de seus valores iniciais, no gráfico da figura 8.2. Com isso, é possível comparar o comportamento do modelo proposto com o comportamento do modelo de Lemaire e coautores (2004).

Comparando as figuras 8.1.A e 8.2 é possível notar que:

- e) as populações de pré-osteoblastos (OBp) e osteoclastos (OCa) são as que mais aumentaram em ambos os modelos, sendo que no modelo proposto o aumento foi de cerca de 8% enquanto no modelo de Lemaire e coautores (2004) o aumento foi de cerca de 400%;
- f) em ambos os modelos, a resposta de OBa é mais lenta e menos intensa que a resposta das demais células e a resposta de OCa é a mais rápida e mais intensa;

g) o modelo proposto, após a aplicação ou retirada da perturbação, não apresentou a oscilação rápida da população de osteoblastos e osteoclastos presentes no resultado da figura 8.1.A. Na teoria de Controle de Sistemas Dinâmicos, o fenômeno de oscilação rápida da resposta logo após a perturbação recebe o nome de *overshoot*.

Figura 8.2 – Populações celulares normalizadas resultantes da simulação de injeção externa de PTH.

Os resultados da perturbação por injeção externa de OPG de $2,0 \cdot 10^5$ pM/dia ($\beta_{\text{externo}}^{\text{OPG}}$) obtidos com o modelo de Lemaire e coautores (2004) e com o modelo proposto são mostrados nas figuras 8.3.A e 8.3.B, respectivamente.

Figura 8.3 – Variações das populações celulares decorrentes da simulação da injeção externa de OPG.

A – Resultados obtidos por Lemaire e coautores (2004). B – Resultados obtidos com o modelo proposto (autoria própria).

Das figuras 8.3.A e 8.3.B, observa-se que:

- h) durante a perturbação, há diminuição geral de todas populações
- i) após a retirada da perturbação, as populações tendem a retornar ao valor inicial de equilíbrio;
- j) no modelo proposto, as populações atingem cerca de 1/5 do valor inicial, enquanto no modelo de Lemaire e coautores (2004) as populações atingem até 1/10 do valor inicial;
- k) no modelo de Lemaire e coautores (2004), a população de OCa era inicialmente maior que a população de OBa, entretanto, durante a perturbação, a situação se inverteu;
- l) não ocorreu *overshoot* de OBa no modelo proposto.

As mesmas variações das populações celulares da figura 8.3.B são mostradas, como fração de seus valores iniciais, no gráfico da figura 8.4, com o qual se percebe que a resposta de OCa é a mais rápida e a mais intensa, enquanto que a resposta de OBa é a mais lenta e menos intensa, igual ao ocorrido no resultado obtido por Lemaire e coautores (2004).

Figura 8.4 – Populações celulares normalizadas resultantes da simulação de injeção externa de OPG.

Os resultados da perturbação por injeção externa de RANKL de 10,0 pM/dia ($\beta_{\text{externo}}^{\text{RANKL}}$) obtidos com o modelo de Lemaire e coautores (2004) e com o modelo proposto são mostrados nas figuras 8.5.A e 8.5.B, respectivamente, porém, nesse caso, só é possível comparar os resultados obtidos até o 80º dia, pois não foi simulado a

perturbação subsequente de OPG no modelo proposto. Das figuras 8.5.A e 8.5.B, observa-se que ocorre aumento das populações celulares no período da perturbação em ambos os modelos, entretanto no modelo proposto não ocorre *overshoot* de OCa e OBa. As mesmas variações das populações celulares da figura 8.5.B são mostradas, como fração de seus valores iniciais, no gráfico da figura 8.5.C.

Figura 8.5 – Variações das populações celulares decorrentes da simulação da injeção externa de RANKL.

A – Resultados obtidos por Lemaire e coautores (2004). B – Resultados obtidos com o modelo proposto (autoria própria). C – Resultados normalizados obtidos com o modelo proposto (autoria própria).

Percebe-se das figuras 8.5.A e 8.5.C que, em ambos os modelos:

- m) a resposta de OBa é mais lenta e menos intensa que a resposta das demais células e a resposta de OCa é a mais rápida e mais intensa;
- n) o aumento da população de OBa é inferior ao aumento das populações dos outros tipos de células;

- o) o aumento das populações de OBp e OCa é de cerca de 325% e o da população de OBa é de cerca de 225%.

8.2 VARIAÇÃO DA FRAÇÃO DE VOLUME ÓSSEO

No trabalho de Pivonka e coautores (2008), com as populações celulares inicialmente calibradas, a taxa de diferenciação de pré-osteoclastos (D_{ocp}) é perturbada para um valor 2,718 vezes maior entre os dias 0 e 100 da simulação, num total de 200 dias simulados. Para essa perturbação, os resultados da fração de volume ósseo obtidos com o modelo de Pivonka e coautores (2008) e com o modelo proposto são mostrados na figura 8.6. Nota-se que, em ambos modelos, a fração de volume ósseo decresce, porém a magnitude do decréscimo é superior no modelo proposto.

Figura 8.6 – Variação da fração de volume ósseo resultante da perturbação de D_{ocp} .

No trabalho de Pivonka e coautores (2010), com as populações inicialmente calibradas, a taxa de produção de OPG (p_{OPG}) é perturbada para um valor 0,1 vezes menor entre os dias 0 e 100 da simulação, num total de 200 dias simulados. Os resultados das populações celulares obtidos com o modelo de Pivonka e coautores (2010) e com o modelo proposto são mostrados nas figuras 8.7.A e 8.7.B, respectivamente. Os resultados de fração de volume ósseo da mesma perturbação, obtidos com o modelo de Pivonka e coautores (2010) e com o modelo proposto, são mostrados nas figuras 8.7.C e 8.7.D, respectivamente. Nesse caso, para o modelo proposto, foi utilizada uma porosidade inicial de 0,01%.

Figura 8.7 – Simulação da redução da taxa de produção de OPG.

A – Variações das populações celulares obtidas com o modelo de Pivonka e coautores (2010). B – Variações das populações celulares obtidas com o modelo proposto (autoria própria). C – Variação da fração de volume ósseo obtida com o modelo de Pivonka e coautores (2010). D – Variação da fração de volume ósseo obtida com o modelo proposto (autoria própria).

Da figura 8.7, observa-se que, em ambos os modelos, as populações celulares aumentam e a fração de volume ósseo diminui durante o período de perturbação, porém os valores resultantes do modelo proposto são desprezíveis, possivelmente sendo consequência do pequeno efeito de p_{OPG} na quantidade de RANKL livre do modelo proposto.

8.3 PERTURBAÇÃO DO ESTÍMULO MECÂNICO

Para as comparações com o modelo de Mercuri (2013), a porosidade inicial utilizada foi de 50% e, como nos comparativos anteriores, o modelo proposto foi inicialmente calibrado. Além disso, as perturbações de estímulo mecânico realizadas com o modelo proposto foram feitas alterando os valores da matriz do estado de deformação (ϵ_{ij}), de modo que o estímulo mecânico resultante estivesse na região desejada da figura 4.10, com valor próximo ao utilizado por Mercuri (2013). Nas figuras 8.8.A e 8.8.B são mostrados os resultados das populações celulares obtidos com o modelo de Mercuri (2013) e com o modelo proposto, respectivamente, para perturbação de estímulo mecânico pequeno, referente à região de reabsorção óssea da figura 4.10.

Figura 8.8 – Variações das populações celulares decorrentes da simulação de estímulo mecânico baixo.

A – Resultados obtidos por Mercuri (2013). B – Resultados obtidos com o modelo proposto (autoria própria).

Das figuras 8.8.A e 8.8.B, nota-se que:

- em ambos os modelos, ocorre aumento das populações e estas, após a retirada da perturbação, tendem a retornar aos valores iniciais de equilíbrio;
- o aumento das populações é maior no modelo proposto;
- em ambos os modelos, a resposta de OCa é a mais rápida e mais intensa, enquanto a resposta de OBa é a mais lenta e a menos intensa;
- no modelo proposto, ocorre *overshoot* na população de OBa após a retirada da perturbação.

Com relação a perturbação de estímulo mecânico pequeno, as figuras 8.9.A e 8.9.B correspondem aos gráficos das frações de volume ósseo para o modelo de Mercuri (2013) e o modelo proposto, respectivamente, enquanto na figura 8.9.C estão apresentados os gráficos de DMO e w_{cort} obtidos do modelo proposto.

Figura 8.9 – Variação da fração de volume ósseo, DMO e w_{cort} para perturbação de baixo estímulo mecânico.

A – Resultados de fração de volume ósseo obtidos por Mercuri (2013). B – Resultados de fração de volume ósseo obtidos com o modelo proposto (autoria própria). C – Resultados de DMO e w_{cort} obtidos com o modelo proposto (autoria própria).

Observa-se, das figuras 8.9.A, 8.9.B e 8.9.C, que:

- e) em ambos modelos, a fração de volume ósseo decresce durante o período de perturbação, apresentando maior redução no modelo proposto;
- f) no modelo proposto, a fração de volume ósseo final da simulação é inferior à inicial;
- g) a variação da DMO acompanha a variação da fração de volume ósseo;

- h) após a retirada da perturbação, w_{cort} retorna a um valor inferior ao inicial;
- i) a aplicação e retirada do estímulo mecânico ocorre gradualmente.

Nas figuras 8.10.A e 8.10.B são mostrados os resultados das populações celulares obtidos com o modelo de Mercuri (2013) e com o modelo proposto, respectivamente, para perturbação de estímulo mecânico moderado, referente à região de formação óssea da figura 4.10.

Figura 8.10 – Variações das populações celulares decorrentes da simulação de estímulo mecânico moderado.

A – Resultados obtidos por Mercuri (2013). B – Resultados obtidos com o modelo proposto (autoria própria).

Das figuras 8.10.A e 8.10.B se nota que:

- j) em ambos os modelos, ocorre aumento das populações de OBp e OBa e estas, após a retirada da perturbação, tendem a retornar aos valores iniciais de equilíbrio;
- k) no modelo proposto, a população de OCa se manteve constante.

Com relação a perturbação de estímulo mecânico moderado, as figuras 8.11.A e 8.11.B correspondem aos gráficos das frações de volume ósseo para o modelo de Mercuri (2013) e o modelo proposto, respectivamente, enquanto na figura 8.11.C estão apresentados os gráficos de DMO e w_{cort} obtidos do modelo proposto.

Figura 8.11 – Variação da fração de volume ósseo, DMO e w_{cort} para perturbação de estímulo mecânico moderado.

A – Resultados de fração de volume ósseo obtidos por Mercuri (2013). B – Resultados de fração de volume ósseo obtidos com o modelo proposto (autoria própria). C – Resultados de DMO e w_{cort} obtidos com o modelo proposto (autoria própria).

Observa-se, das figuras 8.11.A, 8.11.B e 8.11.C, que:

- l) em ambos modelos, a fração de volume ósseo aumenta, sendo o aumento muito menor no modelo proposto;
- m) em ambos modelos, a fração de volume ósseo não retorna ao valor inicial no final do período simulado;
- n) no modelo proposto, a variação de DMO é quase nula.

Nas figuras 8.12.A e 8.12.B são mostrados os resultados das populações celulares obtidos com o modelo de Mercuri (2013) e com o modelo proposto, respectivamente, para perturbação de estímulo mecânico excessivo, referente à região de reabsorção óssea da figura 4.10.

Figura 8.12 – Variações das populações celulares decorrentes da simulação de estímulo mecânico excessivo.

A – Resultados obtidos por Mercuri (2013). B – Resultados obtidos com o modelo proposto (autoria própria).

Das figuras 8.12.A e 8.12.B é possível notar que:

- o) em ambos modelos, todas populações aumentaram durante o período da perturbação, tendendo a retornar aos valores iniciais de equilíbrio após a retirada da perturbação;
- p) o aumento das populações do modelo proposto foi inferior ao aumento das populações do modelo de Mercuri (2013);
- q) no modelo proposto, a população de OCa não foi a que apresentou maior aumento;
- r) em ambos modelos, a resposta de OCa é a mais rápida e mais intensa, enquanto a resposta de OBa é a mais lenta e menos intensa;
- s) no modelo proposto, não ocorre *overshoot* na população de OCa logo após a aplicação da perturbação, porém ocorre na população de OBa após a retirada da perturbação.

Com relação a perturbação de estímulo mecânico excessivo, as figuras 8.13.A e 8.13.B correspondem aos gráficos das frações de volume ósseo para o modelo de Mercuri (2013) e o modelo proposto, respectivamente, enquanto na figura 8.13.C estão apresentados os gráficos de DMO e w_{cort} obtidos do modelo proposto.

Observa-se, das figuras 8.13.A, 8.13.B e 8.13.C, que:

- t) em ambos modelos, ocorre redução da fração de volume ósseo;
- u) no modelo proposto, a fração de volume ósseo atinge valores inferiores e não retorna ao seu valor inicial no fim do período da simulação;
- v) a energia de deformação w_{cort} decresce durante o período de aplicação do estímulo mecânico excessivo.

Na figura 8.13.D se encontra o resultado da razão R_v referente ao volume dos canais intracorticais ocupado pelas populações de OBa e OCa na região analisada. Nota-se que a curva apresenta formato semelhante à curva da população de osteoclastos, o que era esperado, pois os osteoclastos são maiores que osteoblastos. Desse modo, mesmo no caso dessa perturbação de estímulo mecânico excessivo, da qual decorreu a maior população de osteoclastos dentre as perturbações analisadas, a ocupação do volume intracortical por OBa e OCa foi pequena, não excedendo 5%, ou seja, distante da restrição de ocupação total do volume intracortical dada na equação 4.67.

Figura 8.13 – Variação da fração de volume ósseo, DMO, w_{cort} e R_v para perturbação de estímulo mecânico excessivo.

A – Resultados de fração de volume ósseo obtidos por Mercuri (2013). B – Resultados de fração de volume ósseo obtidos com o modelo proposto (autoria própria). C – Resultados de DMO e w_{cort} obtidos com o modelo proposto (autoria própria). D – Resultados da razão R_v referente ao volume dos canais intracorticais ocupado pelas populações de OBa e OCa (autoria própria).

Com relação a adaptação do passo de solução promovido pelo método de Runge-Kutta-Dorman-Prince, nos gráficos das figuras 8.9.B, 8.11.B e 8.13.B foram mostrados os pontos de solução obtidos com o método, tornando evidente os diferentes tamanhos e a progressão dos passos de solução utilizados em cada simulação.

9 CONCLUSÃO

Conclui-se que foi proposto um modelo mecanobiológico e sua implementação numérica para a simulação da remodelagem óssea em um sítio do osso cortical adulto. Além disso, o modelo e a implementação são capazes de obter, para regiões do osso cortical adulto, a matriz de rigidez estrutural macroscópica, a densidade mineral e suas variações decorrentes da perturbação nos parâmetros mecânicos ou biológicos do processo de remodelagem óssea. Adicionalmente, nota-se que:

- a) os valores dos parâmetros dos submodelos encontrados na literatura científica apresentaram variabilidade conforme os critérios de amostragem (como faixa etária e sexo) dos próprios estudos da literatura;
- b) o método de Runge-Kutta-Dorman-Prince permitiu obter a solução das equações diferenciais do modelo com controle do erro numérico;
- c) a introdução da equação para o cálculo da DMO possibilita que os resultados obtidos com o modelo possam ser comparados com resultados obtidos a partir de técnicas típicas de aquisição da DMO na prática clínica;
- d) o cálculo aproximado do volume da população de osteoblastos e osteoclastos possibilitou estimar seu preenchimento no volume dos canais intracorticais;
- e) o modelo auxilia na compreensão do funcionamento mecanobiológico e da variação das propriedades mecânicas dos ossos em diversas condições da saúde humana;
- f) para os casos de perturbação testados, o comportamento do modelo proposto foi correspondente aos modelos tradicionais de Lemaire e coautores (2004), Pivonka e coautores (2008, 2010) e Mercuri (2013), apesar dos valores das constantes diferirem entre os modelos;
- g) as divergências entre os resultados do modelo proposto e os resultados dos modelos tradicionais podem ser decorrentes das diferenças entre os equacionamentos dos modelos, entre os métodos numéricos utilizados e entre os diferentes valores das constantes utilizados pelos autores de cada modelo, sendo possivelmente, essa última, a principal fonte das divergências;
- h) o modelo e a implementação propostas podem ser acoplados ao MEF nas aplicações da DT3D do CTI para a realização de simulações com variações da elasticidade do osso cortical decorrentes de perturbações na remodelagem óssea.

REFERÊNCIAS

- ARNETT, T. (2008) **Osteocytes_20x_caption.jpg**. [S.l.]: University College London. 1 fotografia. Disponível em: <https://www.ucl.ac.uk/cdb/research/arnett/gallery_bone2/Osteocytes_20x_caption.jpg>. Acesso em: 29 nov. 2015.
- ASHMAN, R. B.; COWIN, S. C.; VAN BUSKIRK, W. C.; RICE, J. C. (1984) A continuous wave technique for the measurement of the elastic properties of cortical bone. **Journal of biomechanics**, v. 1, n. 5, p. 349-361.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. (2002) **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro.
- _____. (2003) **NBR 6028**: informação e documentação: resumo: apresentação. Rio de Janeiro.
- _____. (2011) **NBR 14724**: informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. Rio de Janeiro.
- _____. (2012) **NBR 6024**: informação e documentação: numeração progressiva das seções de um documento: apresentação. Rio de Janeiro.
- _____. (2012) **NBR 6027**: informação e documentação: sumário: apresentação. Rio de Janeiro.
- AUBIN, J. E.; BONNELYE, E. (2000) Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. **Osteoporosis international**, v. 11, n. 11, p. 905-913.
- BEER, F. P.; JOHNSTON JUNIOR, E. R. (1995) **Resistência dos materiais**. Tradução e revisão técnica de Celso Pinto Morais Pereira. 3. ed. São Paulo: Pearson Makron Books.
- ASSIS, D. S. F. R. D.; XAVIER, T. A.; NORITOMI, P. Y.; GONÇALES, A. G. B.; FERREIRA JUNIOR, O.; CARVALHO, P. C. P. D.; GONÇALES, E. S. (2013) Finite element analysis of stress distribution in anchor teeth in surgically assisted rapid palatal expansion. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, n. 42, p. 1093-1099.
- BONEWALD, L. F.; DALLAS, S. L. (1994) Role of active and latent transforming growth factor β in bone formation. **Journal of cellular biochemistry**, v. 55, n. 3, p. 350-357.
- BONFIELD, W.; LI, C. H. (1967). Anisotropy of nonelastic flow in bone. **Journal of applied physics**, v. 38, n. 6, p. 2450-2455.
- BORIE, E.; ORSI, I. A.; NORITOMI, P. Y.; KEMMOKU, D. T. (2015) Three-dimensional finite element analysis of the biomechanical behavior of implants with different connections, lengths, and diameters placed in the maxillary anterior region. **International journal of oral and maxillofacial implants**, v. 31, n. 1, p. 1-10.
- BOUSSON, V.; BERGOT, C.; MEUNIER, A.; BARBOT, F.; PARLIER-CUAU, C.; LAVAL-JEANTET, A. M.; LAREDO, J. D. (2000) CT of the middiaphyseal femur: cortical bone mineral density and relation to porosity. **Radiology**, v. 217, n. 1, p.179-187.

BRAND, R. A. (2010) Biographical sketch: Julius Wolff, 1836–1902. **Clinical orthopaedics and related research**, n. 468, p. 1047–1049.

BRÄNDSTRÖM, H.; BJÖRKMAN, T.; LJUNGGREN, Ö. (2001) Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 280, n. 3, p. 831–835.

CAPLAN, A. I. (2007) Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. **Journal of cellular physiology**, v. 213, n. 2, p. 341–347.

CARTER, D. R.; HAYES, W. C. (1976) Bone compressive strength: the influence of density and strain rate. **Science**, v. 194, n. 4270, p. 1174–1176.

CHEN, W.-F.; SALEEB, A. F. (1994) **Constitutive equations for engineering materials**. Volume 1: elasticity and modeling. 2. ed. Amsterdam: Elsevier.

COWIN, S.C. (Ed.) (2001) **Bone mechanics handbook**. 2. ed. Boca Raton: CRC Press LLC.

CRISTY, M. (1981) Active bone marrow distribution as a function of age in humans. **Physics in medicine and biology**, v. 26, n. 3, p. 389–400.

CURREY, J. D. (1962). Strength of bone. **Nature**, v. 195, n. 4840, p. 513–514.

_____. (1990) Physical characteristics affecting the tensile failure properties of compact bone. **Journal of biomechanics**, v. 23, n. 8, p. 837–844.

DALSTRA, M.; HUISKES, R.; VAN ERNING, L. (1995) Development and validation of a three-dimensional finite element model of the pelvic bone. **Journal of biomechanical engineering**, v. 117, n. 3, p. 272–278.

DAVIS, O. K.; HAWKINS, D. S.; RUBIN, L. P.; POSILLICO, J. T.; BROWN, E. M.; SCHIFF, I. (1988) Serum parathyroid hormone (PTH) in pregnant women determined by an immunoradiometric assay for intact PTH. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 67, n. 4, p. 850–852.

DEMPSTER, D. W.; COSMAN, F.; PARISIEN, M.; SHEN, V.; LINDSAY, R. (1993) Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. **Endocrine Reviews**, v. 14, n. 6, p. 690–709.

DOVIO, A.; GANERALI, D.; TAMPELLINI, M.; BERRUTI, A.; TEDOLDI, S.; TORTA, M.; BONARDI, S.; TUCCI, M.; ALLEVI, G.; AGUGGINI, S.; BOTTINI, A.; DOGLIOTTI, L.; ANGELI, A. (2008) Variations along the 24-hour cycle of circulating osteoprotegerin and soluble RANKL: a rhythmometrical analysis. **Osteoporosis international**, v. 19, n. 1, p. 113–117.

DONG, X. N.; GUO, X. E. (2004) The dependence of transversely isotropic elasticity of human femoral cortical bone and porosity. **Journal of biomechanics**, v. 37, n. 8, p. 1281–1287.

DOWLING, N. E. (2007) **Mechanical behavior of materials: engineering methods for deformation, fracture and fatigue**. 3. ed. Upper Saddle River: Pearson Prentice Hall.

EVANS, F. G. (1973) Factors affecting the mechanical properties of bone. **Bulletin of the New York academy of medicine**, v. 49, n. 9, p. 751–764.

FAN, X.; ROY, E.; ZHU, L.; MURPHY, T. C.; ACKERT-BICKNELL, C.; HART, C. M.; ROSEN, C.; NANES, M. S.; RUBIN, J. (2004) Nitric oxide regulates receptor activator of nuclear factor- κ ligand and osteoprotegerin expression in bone marrow stromal cells. **Endocrinology**, v. 145, n. 2, p. 751-759.

FILVAROFF, E.; DERYNCK, R. (1998) Bone remodelling: a signalling system for osteoclast regulation. **Current biology**, v. 8, n. 19, p. R679-R682.

FRANCO, N.B. (2007) **Cálculo numérico**. São Paulo: Pearson Prentice Hall.

FRITSCH, A.; HELLMICH, C. (2007) 'Universal' microstructural patterns in cortical and trabecular, extracellular and extravascular bone materials: micromechanics-based prediction of anisotropic elasticity. **Journal of theoretical biology**, v. 244, n. 4, p. 597-620.

FUNARO, V. M. B. O.; PESTANA, M. C.; GARCIA, E. M.; REBELLO, M. A. F. R.; AYELLO, M. A. B.; CARVALHO, M. J. J.; NASCIMENTO, M. M.; PASCHOALINO, R. A.; CARDOSO, S. C.; LOMBARDI, V. V. (2009) **Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP**: documento eletrônico e impresso – Parte I (ABNT). 2. ed. São Paulo: Sistema integrado de bibliotecas da USP.

GIBSON, L.J. (1985) The mechanical behavior of cancellous bone. **Journal of biomechanics**, v. 18, n. 5, p. 317-328.

GOLTZMAN, D. (1999) Interactions of PTH and PTHrP with the PTH/PTHrP receptor and with downstream signaling pathways: exceptions that provide the rules. **Journal of bone and mineral research**, v. 14, n. 2, p. 173-177.

GORI, F.; HOFBAUER, L. C.; DUNSTAN, C. R.; SPELSBERG, T. C.; KHOSLA, S.; RIGGS, B. L. (2000) The expression of osteoprotegerin and RANK ligand and the support of osteoclast formation by stromal-osteoblast lineage cells is developmentally regulated. **Endocrinology**, v. 141, n. 12, p. 4768-4776.

GRANKE, M.; GRIMAL, Q.; SAÏED, A.; NAULEAU, P.; PEYRIN, F.; LAUGIER, P. (2011) Change in porosity is the major determination of the variation of cortical bone elasticity at the millimeter scale in aged women. **Bone**, v. 49, n. 5, p. 1020-1026.

GUYTON, A. C. (1988) **Fisiologia humana**. Tradução de Charles Alfred Esberard. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 484-497.

HAIRER, E.; NØRSETT, S. P.; WANNER, G. (2008) **Solving ordinary differential equations I: nonstiff problems**. 2. ed. Berlin: Springer.

HALLADAY, D. L.; MILES, R. R.; THIRUNAVUKKARASU, K.; CHANDRASEKHAR, S.; MARTIN, T. J.; ONYIA, J. E. (2002) Identification of signal transduction pathways and promoter sequences that mediate parathyroid hormone 1-38 inhibition of osteoprotegerin gene expression. **Journal of cellular biochemistry**, v. 84, n. 1, p. 1-11.

HILL, A. V. (1921) The combinations of haemoglobin with oxygen and carbon monoxide, and the effects of acid and carbon dioxide. **Biochemical journal**, v. 15, n. 5, p. 577-586.

HOFBAUER, L. C.; DUNSTAN, C. R.; SPELSBERG, T. C.; RIGGS, B. L.; KHOSLA, S. (1998) Osteoprotegerin production by human osteoblast lineage cells is stimulated by vitamin D, bone morphogenetic protein-2, and cytokines. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 250, n. 3, p. 776-781.

HOFBAUER, L. C.; KHOSLA, S.; DUNSTAN, C. R.; LACEY, D. L.; BOYLE, W. J.; RIGGS, B. L.; (1998) The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. **Journal of bone and mineral research**, v. 15, n. 1, p. 2-12.

JAYAKUMAR, P.; DI SILVIO, L. (2010) Osteoblasts in bone tissue engineering. **Proceedings of the institution of mechanical engineers, part H: journal of engineering in medicine**, v. 224, n. 12, p. 1415-1440.

JOHNELL, O. (1997) The socioeconomic burden of fractures: today and in the 21st century. **The american journal of medicine**, v. 103, n. 2, p.20S-26S. Suplemento 1.

JOHNELL, O.; KANIS, J. A., (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. **Osteoporosis international**, v. 17, n. 12, p. 1726-1733.

JONES, M. L.; HICKMAN, J.; MIDDLETON, J.; KNOX, J.; VOLP, C. (2001) A validated finite element method study of orthodontic tooth movement in the human subject. **Journal of orthodontics**, v. 28, n. 1, p. 29-38.

KANEHISA, J.; HEERSCHE, J. N. M. (1988) Osteoclastic bone resorption: In vitro analysis of the rate of resorption and migration of individual osteoclasts. **Bone**, v. 9, n. 2, p. 73-79.

KANIS, J. A. (2002) Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. **The Lancet**, v.359, n. 9321, p. 1929-1936.

KATZ, J. L. (1971) Hard tissue as a composite material—I. Bounds on the elastic behavior. **Journal of biomechanics**, v. 4, n. 5, p. 455-473.

KEMMOKU, D. T.; GARCIA-ROMEU, M. L.; MAYUGO, J. A.; NORITOMI, P. Y.; SILVA, J. V. L. D. (2013) Anisotropy material properties assignation in a subject-specific human mandible bone. In: ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA BIOMECÂNICA, 4., 2013, Vitória. **Anais...** Vitória: Universidade Federal do Espírito Santo. p. 198-199.

KUEHN, A. (2015) **SkeletonTypogram-AaronKuehn.png**. 1 ilustração. Disponível em: <<http://aaronkuehn.com/art/skeleton-typogram>>. Acesso em: 29 nov. 2015.

LACROIX, A. Z.; JACKSON, R. D.; ARAGAKI, A.; KOOPERBERG, C.; CAULEY, J. A.; CHEN, Z.; LEBOFF, M. S.; DUGGAN, D.; WACTAWSKI-WENDE, J. (2013) OPG and sRANKL serum levels and incident hip fracture in postmenopausal caucasian women in the Women's Health Initiative Observation Study. **Bone**, v. 56, n. 2, p. 474-481.

LAUFFENBURGER, D. A.; LINDERMAN, J. J. (1993) **Receptors: models for binding, trafficking, and signaling**. New York: Oxford University Press.

LEMAIRE, V.; TOBIN, F. L.; GRELLER, L. D.; CHO, C. R.; SUVA, L. J. (2004) Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. **Journal of theoretical biology**, v. 229, n. 3, p. 293-309.

LERNER, U. H. (2004) New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. **Critical reviews in oral biology and medicine**, v. 15, n. 2, p.64-81.

LOTTI, R. S.; MACHADO, A. W.; MAZZIEIRO, E. T.; LANDRE JÚNIOR, J. (2006) Aplicabilidade científica do método dos elementos finitos. **Revista dental press de ortodontia e ortopedia facial**, v. 11, n. 2, p. 35-43.

LUBOPITKO-BG (2015) **The structure of a long bone.jpg**. 1 ilustração. Disponível em: <[http://encyclopedia.lubopitko-bg.com/images/The structure of a long bone.jpg](http://encyclopedia.lubopitko-bg.com/images/The%20structure%20of%20a%20long%20bone.jpg)>. Acesso em: 29 nov. 2015.

MA, Y. L.; CAIN, R. L.; HALLADAY, D. L.; YANG, X.; ZENG, Q.; MILES, R. R.; CHANDRASEKHAR, S.; MARTIN, T. J.; ONYIA, J. E. (2001) Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. **Endocrinology**, v. 142, n. 9, p. 4047-4054.

MARTIN, R. B. (1991) Determinants of the mechanical properties of bones. **Journal of biomechanics**, v. 24, p. 79-88. Suplemento 1.

_____. (1999) Bone as a ceramic composite material. **Materials science forum**, v. 293, p. 5-16.

MARTIN, R. B.; BURR, D. B.; SHARKEY, N. A. (1998) **Skeletal tissue mechanics**. New York: Springer.

MARTIN, T. J.; NG, K. W. (1994) Mechanisms by which cells of the osteoblast lineage control osteoclast formation and activity. **Journal of cellular biochemistry**, v. 56, n. 3, p. 357-366.

MAZZIOTTI, G.; SORVILLO, F.; PISCOPO, M.; CIOFFI, M.; PILLA, P.; BIONDI, B.; IORIO, S.; GIUSTINA, A.; AMATO, G.; CARELLA, C. (2005) Recombinant human TSH modulates *in vivo* C-telopeptides of type-1 collagen and bone alkaline phosphatase, but not osteoprotegerin production in postmenopausal women monitored for differentiated thyroid carcinoma. **Journal of bone and mineral research**, v. 20, n. 3, p. 480-486.

MCKINLEY, M.; O'LOUGHLIN, V. D. (2012) **Human anatomy**. 3. ed. Nova Iorque: McGraw-Hill. Cap. 6.

MENG, X. W.; LIANG, X. G.; BIRCHMAN, R.; WU, D. D.; DEMPSTER, D. W.; LINDSAY, R.; SHEN, V. (1996) Temporal expression of the anabolic action of PTH in cancellous bone of ovariectomized rats. **Journal of bone and mineral research**, v. 11, n. 4, p. 421-429.

MERCURI, E. G. F. (2013) **Modelagem multiescala de tecidos mineralizados considerando a micromecânica da dinâmica celular**. Tese (Doutorado em Métodos Numéricos em Engenharia) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

NODA, M. (1993) **Cellular and molecular biology of bone**. San Diego: Academic Press.

NORITOMI, P. Y.; SOLLERO, P. (1999) Revisão dos métodos de análise mais comumente utilizados para verificação de propriedades de interesse em ossos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA MECÂNICA, 15., 1999, Águas de Lindóia. **Anais...** Campinas: Associação Brasileira de Ciências Mecânicas. 1 CD-ROM.

PARFITT, A. M. (1976) The actions of parathyroid hormone on bone: Relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone disease. Part IV of IV parts: The state of the bones in uremic hyperparathyroidism—The mechanisms of skeletal resistance to PTH in renal failure and pseudohypoparathyroidism and the role of PTH in osteoporosis, osteopetrosis, and osteofluorosis. **Metabolism**, v. 25, n. 10, p. 1157-1188.

_____. (1994) Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. **Journal of cellular biochemistry**, v. 55, n. 3, p. 273-286.

PATTIN, C. A.; CALER, W. E.; CARTER, D. R. (1996) Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone. **Journal of biomechanics**, v. 29, n. 1, p. 69-79.

PAZZAGLIA, U. E.; CONGIU, T.; MARCHESE, M.; ZARATTINI, G.; DELL'ORBO, C. (2012) The canalicular system and the osteoblast domain in human secondary osteons. **Anatomia, histologia, embryologia**, v. 41, n. 6, p. 410-418.

PFEILSCHIFTER, J.; DIEL, I.; SCHEPPACH, B.; BRETZ, A.; KREMPIEN, R.; ERDMANN, J.; SCHIMID, G.; RESKE, N.; BISMAR, H.; SECK, T.; KREMPIEN, B.; ZIEGLER, R. (1998) Concentration of transforming growth factor beta in human bone tissue: relationship to age, menopause, bone turnover, and bone volume. **Journal of bone and mineral research**, v. 13, n. 4, p. 716-730.

PRENDERGAST, P. J. (1997) Finite element models in tissue mechanics and orthopaedic implant design. **Clinical biomechanics**, v. 12, n. 6, p. 343-366.

PIVONKA, P.; ZIMAK, J.; SMITH, D. W.; GARDINER, B. S.; DUNSTAN, C. R.; SIMS, N. A.; MARTIN, T. J.; MUNDY, G. R. (2008) Model structure and control of bone remodeling: A theoretical study. **Bone**, v. 43, n. 2, p. 249-263.

_____. (2010) Theoretical investigation of the role of the RANK-RANKL-OPG system in bone remodeling. **Journal of theoretical biology**, v. 262, n. 2, p. 306-316.

RASHID, G.; PLOTKIN, E.; KLEIN, O.; GREEN, O.; BERNHEIM, J.; BENCHETRIT, S. (2009) Parathyroid hormone decreases endothelial osteoprotegerin secretion: role of protein kinase A and C. **American journal of physiology – Renal physiology**, v. 296, n. 1, p. F60-F66.

RHO, J. Y.; KUHN-SPEARING, L.; ZIOUPOS, P. (1997) Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. **Medical engineering & physics**, v. 20, n. 2, p. 92-102.

ROBLING, A. G.; CASTILLO, A. B.; TURNER, C. H. (2006) Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. **Annual review of biomedical engineering**, v. 8, p. 455-498.

ROESLER, C. R. M.; BENTO, D. A.; FANCELLO, E. A.; ROSA, E. D. (2004) Algumas aplicações de simulação numérica em biomecânica óssea. In: WORKSHOP DE INFORMÁTICA APLICADA À SAÚDE-CBCOMP, 4., 2004, Joinville. **Anais...** [S.l.: s.n.]. p. 536-540. Relatos de pesquisa. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/niee/eventos/CBCOMP/2004/pdf/Workshop_Saude/Relatos_Pesquisa/t170100139_3.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2015.

ROODMAN, G. D. (1991) Osteoclast differentiation. **Clinical reviews in oral biology and medicine**, v. 2, n. 3, p. 389-409.

_____. (1999) Cell biology of the osteoclast. **Experimental hematology**, v. 27, n. 8, p. 1229-1241.

ROSEN, C. J. (Ed.) (2013) **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. 8. ed. [S.l.]: John Wiley & Sons; [S.l.]: American society for bone and mineral research.

RUBIN, J.; RUBIN, C.; JACOBS, C. R. (2006) Molecular pathways mediating mechanical signaling in bone. **Gene**, v. 367, p. 1-16.

SCHEINER, S.; PIVONKA, P.; HELLMICH, C. (2013) Coupling system biology with multiscale mechanics, for computer simulations of bone remodeling. **Computer methods in applied mechanics and engineering**, v. 254, p. 181-196.

SCHILEO, E.; TADDEI, F.; MALANDRINO, A.; CRISTOFOLINI, L.; VICECONTI, M. (2007) Subject-specific finite element models can accurately predict strain levels in long bone. **Journal of biomechanics**, v. 40, n. 13, p. 2982-2989.

SCHMITT, C. P.; HUBER, D.; MEHLS, O.; MAIWALD, J.; STEIN G.; VELDHUIS, J. D.; RITZ, E.; SCHAEFER, F. (1998) Altered instantaneous and calcium-modulated oscillatory PTH secretion patterns in patients with secondary hyperparathyroidism. **Journal of the american society of nephrology**, v. 9, n. 10, p. 1832-1844.

SCHNEEWEIS, L. A.; WILLARD, D.; MILLA, M. E. (2005) Functional dissection of osteoprotegerin and its interaction with receptor activator of NF- κ B ligand. **The journal of biological chemistry**, v. 280, n. 50, p. 41155-41164.

SCHULTE, F. A.; LAMBERS, F. M.; WEBSTER, D. J.; KUHN, G.; MÜLLER, R. (2011) *In vivo* validation of a computational bone adaptation model using open-loop control and time-lapsed micro-computed tomography. **Bone**, v. 49, n. 6, p. 1166-1172.

SERVIER (2013) **Bone_structure.ppt**. 21 telas de ilustrações. Disponível em: <<http://www.servier.com/slidekit/?item=2>>. Acesso em: 29 nov. 2015.

SIMON, S.R. (Ed.) (1994) **Orthopaedic basic science**. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons.

SMITHSONIAN NATIONAL MUSEUM OF NATURAL HISTORY (2009) **A0281.jpg**. 1 fotografia. Disponível em: <http://anthropology.si.edu/writteninbone/inside_look.html>. Acesso em: 29 nov. 2015.

SOTTO-MAIOR, B. S.; MERCURI, E. G. F.; SENNA, P. M.; ASSIS, N. M. S. P.; FRANCISCHONE, C. E.; CURY, A. A. D. B. (2015) Evaluation of bone remodeling around single dental implant of different lengths: a mechanobiological numerical simulation and validation using clinical data. **Computer methods in biomechanics and biomedical engineering**, v. 19, n.7, p. 699-706.

STANDRING, S. (Ed.) (2010) **Gray's anatomia**. Tradução de Denise Costa Rodrigues e outros. 40. ed. Rio de Janeiro: Elsevier.

SZULC, P.; HOFBAUER, L. C.; HEUFELDER, A. E.; ROTH, S.; DELMAS, P. D. (2001) Osteoprotegerin serum levels in men: correlation with age, estrogen, and testosterone status. **The Journal of clinical endocrinology & metabolism**, v. 86, n. 7, p. 3162-3165.

TADDEI, F.; CRISTOFOLINI, L.; MARTELLI, S.; GILL, H. S.; VICECONTI, M. (2006) Subject-specific finite element models of long bones: an in vitro evaluation of the overall accuracy. **Journal of biomechanics**, v. 39, n. 13, p. 2457-2467.

TEITELBAUM, S. L. (2000) Bone resorption by osteoclasts. **Science**, v. 289, n. 5484, p. 1504-1508.

TITA, V. (2011) **Projeto e fabricação de estruturas em material compósito polimérico**. São Carlos: Escola de Engenharia de São Carlos. Apostila.

UDAGAWA, N.; TAKAHASHI, N.; JIMI, E.; MATSUZAKI, K.; TSURUKAI, T.; ITOH, K.; NAKAGAWA, N.; YASUDA, H.; GOTO, M.; TSUDA, E.; HIGASHIO, K.; GILLESPIE, M. T.; MARTIN, T. J.; SUDA, T. (1999) Osteoblasts/stromal cells stimulate osteoclast activation through expression of osteoclast differentiation factor/RANKL but not macrophage colony-stimulating factor. **Bone**, v. 25, n. 5, p. 517-523.

VICECONTI, M.; SIGBJORN, O.; LUTZ-P., N.; KIM, B. (2005) Extracting clinically relevant data from finite element simulations. **Clinical biomechanics**, v. 20, n. 5, p. 451-454. Editorial.

WAKEFIELD, L. M.; WINOKUR, T. S.; HOLLANDS, R. S.; CHRISTOPHERSON, K.; LEVINSON, A. D.; SPORN, M. B. (1990) Recombinant latent transforming growth factor beta 1 has a longer plasma half-life in rats than active transforming growth factor beta 1, and a different tissue distribution. **The Journal of clinical investigation**, v.86, n. 6, p. 1976-1984.

WANG, X.; NI, Q. (2003) Determination of cortical bone porosity and pore size distribution using a low field pulsed NMR approach. **Journal of orthopaedic research**, v. 21, n. 2, p.312-319.

WANG, Y.; PIVONKA, P.; BUENZLI, P. R.; SMITH D. W.; DUNSTAN, C. R. (2011) Computational modeling of interaction between multiple myeloma and the bone microenvironment. **PLoS One**, v. 6, n. 11, p. 1-21.

WEINER, S.; WAGNER, H. D. (1998) The material bone: structure-mechanical function relations. **Annual review of materials science**, v. 28, p. 271-298.

WOLFF, J. (1986) **The law of bone remodeling**. Berlin: Springer. Versão inglesa de Paul Maquet e Ronald Furlong do original alemão.

ZAIDI, M.; BITTAR, E. E.; ADEBANJO, O. A.; HUANG, C. L.-H. (Ed.) (1998) **Molecular and cellular biology of bone**. Stamford: Jai Press.

ZHANG, S.; CHANGZHEN, L.; HUANG, P.; ZHOU, S.; REN, J.; KITAMURA, Y.; TANG, P.; BI, Z.; GAO, B. (2009) The affinity of human RANK binding to its ligand RANKL. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 487, n. 1, p. 49-53.

APÊNDICE A – Informações para contato

Autor: Rafael Rocha Mattazio

E-mail: mattazio@gmail.com

Telefone: +55 16 98156-1953

Orientadora: Professora Doutora Zilda de Castro Silveira

Escola de Engenharia de São Carlos – Universidade de São Paulo

Departamento de Engenharia Mecânica

E-mail: silveira@sc.usp.br

Telefone: +55 16 3373-8604

Departamento de Engenharia Mecânica

Escola de Engenharia de São Carlos – Universidade de São Paulo

Telefone: +55 16 3373-9407

APÊNDICE B – Fluxograma das variáveis do modelo da dinâmica da população celular óssea.

(Autoria própria)

(Autoria própria.)

APÊNDICE D – Código fonte da implementação numérica

Versão: 08-Mar-2016-15:25

Arquivos de entrada:

Nome do arquivo	Descrição	Página
input.txt	Arquivo de entrada que contém os valores dos parâmetros das equações do modelo	167
input_pert.txt	Arquivo de entrada de exemplo que contém as perturbações a serem introduzidas no modelo	173

Módulos:

Nome do arquivo	Descrição	Página
10_main.c	Programa principal.	175
00_var_common.h	Declaração das variáveis globais.	179
12_modelo.h	Rotina de chamada das funções e rotinas do modelo do sistema ósseo.	189
20_leitura.h	Rotina de leitura dos valores dos arquivos de input.	191
22_atribuicao.h	Rotina de atribuição de valores para as variáveis globais do programa.	199
24_calibracao.h	Rotina de calibração dos parâmetros para condição de homeostase do sistema.	207
30_perturbacao.h	Funções para realização da perturbação das constantes do modelo.	211
35_volume.h	Rotina que calcula o volume representativo.	217
60_estimulo_mec.h	Rotina que calcula o estímulo mecânico da remodelagem.	219
70_remodelagem.h	Rotinas de cálculo das funções do modelo de remodelagem óssea.	223
72_itlin_opg_rkl.h	Rotina de aplicação do método numérico iterativo linear para a solução do sistema de equações da concentração de OPG e RANKL.	227
80_runge_kutta.h	Rotina que aplica o método numérico de Runge-Kutta de 4ª ordem.	233
80_runge_kutta_do_pri.h	Rotina que aplica o método numérico adaptativo de Runge-Kutta-Dorman-Prince.	237
90_escrita.h	Rotina que realiza os procedimentos para escrita em arquivo dos valores calculados no modelo.	247

Nome do arquivo		Descrição	
input.txt		Arquivo de entrada que contém os valores dos parâmetros das equações do modelo.	
1	Instrucoes		
2	-Esse arquivo texto eh o arquivo de input do programa.		
3	-As notacoes nao devem ser alteradas.		
4	-A unidade e descricao sao somente informativos. portanto nao sao utilizados como input do programa.		
5	-A ordem dos termos das matrizes de rigidez e do vetor epsilon devem ser mantidas.		
6	//Parametros de configuracao//		
7	Valor	Notação	Unidade Descrição
8	2.000E-01	h	dia Passo de solução inicial no método de Runge-Kutta. 0,008=10min
9	0.024E-00	h_min	dia Passo de solução mínimo no método de Runge-Kutta-Dorman-Prince
10	2.000E-00	h_max	dia Passo de solução máximo no método de Runge-Kutta-Dorman-Prince
11	1.000E-10	errotgt	- Erro desejado para os processos iterativos em geral
12	1.250E+02	vol_tgt	mm^3 Volume observado
13	2000.0E+00	it_max	- Numero maximo permitido de iteracoes nos métodos em geral
14	140.0E+00	tempo_final	dia Período de tempo total simulado
15	20.00E+00	DiaP_ini	dia Dia inicial da perturbacao
16	80.00E+00	DiaP_fim	dia Dia final da perturbacao
17	4.000E+00	deltat_pert	dia Periodo de tempo de aplicacao da rampa de perturbacao ou restauracao das constantes
18	0.000E+00	freq_pert	dia Intervalo de tempo entre aplicações consecutivas de perturbação. Se 0, então a perturbação é constante.
19	0.050E-00	por_ini	- Porosidade óssea inicial
20	0.020E+00	f_lac	- Fração volumétrica de lacunas no cortical
21	//Constantes do modelo//		
22	Valor	Notação	Unidade Descrição
23	2.1107E-01	A0Ba	dia-1 Taxa de apoptose de osteoblastos ativos

24	7.000E-01	AOCa	dia-1	Taxa de apoptose dos osteoclastos
25	1.000E-01	aPOBp	-	Fracao de proliferação de preosteoblastos
26	1.178E-04	C_OBa_ini	pM	'Chute' inicial da pop de osteoblastos ativos para o metodo iterativo linear na calibracao da pop inicial
27	7.664E-04	C_OBp_ini	pM	'Chute' inicial da pop de pré-osteoblastos para o metodo iterativo linear na calibracao da pop inicial
28	1.307E-05	C_OBu	pM	População de precursores de osteoblastos
29	1.067E-04	C_OCa_ini	pM	'Chute' inicial da pop de osteoclastos ativos para o metodo iterativo linear na calibracao da pop inicial
30	1.152E-03	C_OCp	pM	População de precursores de osteoclastos
31	2.250E+00	C_OPG_0	pM	Concentração sérica normal de OPG
32	2.000E+01	R_OPG_max	pM	Concentração máxima possível de OPG
33	1.152E+00	C_RANK	pM	Concentração fixa de RANK
34	1.000E-01	C_RKL_0	pM	Concentração sérica normal de RANKL
35	2.400E+01	C_TGFb_0	pM	Concentração sérica normal de TGFb
36	2.477E+01	Hpth_rep_ob	pM	Coefficiente de repressão relacionado a ligação de PTH nos precursores dos osteoblastos e osteoblastos ativos regulando o OPG
37	1.000E-03	Ka_RL_OPG	pM-1	Constante de associação RANKL-OPG
38	3.4118E-02	Ka_RL_R	pM-1	Constante de associação RANKL-RANK
39	5.637E+00	Kres	pM-1.dia-1	Taxa relativa de formacao de osso
40	2.703E+06	N_RKL_OB	-	Número máximo de receptores de RANKL em cada superfície de osteoblastos ativos ou pré-osteoblastos
41	3.855E+03	p_opg_ob	dia-1	Taxa de produção de OPG (Por pre-osteoblastos ou osteoblastos ativos)
42	0.050E+00	Pi_pth_act_ob_0	-	Coefficiente de ativação relacionado a ligação de PTH nos precursores dos osteoblastos e osteoblastos ativos regulando o RANKL
43	0.050E+00	Pi_rkl_rk_act_ocp_0	-	Coefficiente de equilíbrio para ligação (dissociação) do RANKL no RANK
44	0.050E+00	Pi_Tb_act_Obu_0	-	Coefficiente de ativação relacionado a ligação de TGF-b nos osteoblastos

				acometidos e osteoclastos
45	0.050E+00	Pi_Tb_act_Oca_0	-	Coeficiente de ativação relacionado a ligação de TGF-b nos osteoblastos
				acometidos e osteoclastos
46	0.950E+00	Pi_Tb_rep_Obp_0	-	Coeficiente de repressão relacionado a ligação de TGF-b nos precursores dos osteoblastos
47	2.630E+00	Tmv_PTH	min	Tempo de meia vida da molécula de PTH
48	2.400E+02	Tmv_RKL	min	Tempo de meia vida da molécula de RANKL
49	1.086E+02	Tmv_TGFb	min	Tempo de meia vida da molécula de TGF-b
50	9.744E+02	Beta_PTH	pM.dia-1	Taxa de produção de PTH sistêmico
51	0.500E+00	Pi_mech_ref	-	Valor mínimo de referencia da Funcao de ativacao da proliferacao de pre-osteoblasto por estimulo mecanico
52	1.000E+00	Pi_mech_max	-	Valor máximo da Funcao de ativacao da proliferacao de pre-osteoblasto por estimulo mecanico
53	1.000E+03	kappa1	pM.dia-1	Coeficiente de inclinacao da reta de descida na funcao de producao de RANKL por estimulo mecânico
54	1.000E+01	kappa2	pM.dia-1	Coeficiente de inclinacao da reta de subida na funcao de producao de RANKL por estimulo mecânico
55	2.000E+02	w_r1	Pa	Estimulo mecanico inferior entre regioao de reabsorcao e zona de equilibrio mecanico
56	9.800E+06	w_f1	Pa	Estimulo mecanico de inicio da subida ao patamar de formacao
57	7.000E+07	w_f2	Pa	Estimulo mecanico de inicio do patamar de formacao
58	1.200E+08	w_f3	Pa	Estimulo mecanico de fim do patamar de formacao e inicio da reta de descida
59	1.000E+10	w_f4	Pa	Estimulo mecanico do fim da descida do patamar de formacao
60	1.000E+10	w_r2	Pa	Estimulo mecanico superior entre regioao de zona de equilibrio mecanico e reabsorcao
61	1.990E+01	c_bm_11	GPa	Componente c_1111 do tensor de rigidez da matriz óssea
62	1.100E+01	c_bm_12	GPa	Componente c_1122 do tensor de rigidez da matriz óssea
63	1.110E+01	c_bm_13	GPa	Componente c_1133 do tensor de rigidez da matriz óssea
64	0.000E+00	c_bm_14	GPa	Componente c_1112 do tensor de rigidez da matriz óssea

65	0.000E+00	c_bm_15	GPa	Componente c_1123 do tensor de rigidez da matriz óssea
66	0.000E+00	c_bm_16	GPa	Componente c_1131 do tensor de rigidez da matriz óssea
67	2.240E+01	c_bm_22	GPa	Componente c_2222 do tensor de rigidez da matriz óssea
68	1.180E+01	c_bm_23	GPa	Componente c_2233 do tensor de rigidez da matriz óssea
69	0.00E+00	c_bm_24	GPa	Componente c_2212 do tensor de rigidez da matriz óssea
70	0.00E+00	c_bm_25	GPa	Componente c_2223 do tensor de rigidez da matriz óssea
71	0.00E+00	c_bm_26	GPa	Componente c_2231 do tensor de rigidez da matriz óssea
72	3.060E+01	c_bm_33	GPa	Componente c_3333 do tensor de rigidez da matriz óssea
73	0.00E+00	c_bm_34	GPa	Componente c_3312 do tensor de rigidez da matriz óssea
74	0.00E+00	c_bm_35	GPa	Componente c_3323 do tensor de rigidez da matriz óssea
75	0.00E+00	c_bm_36	GPa	Componente c_3331 do tensor de rigidez da matriz óssea
76	6.920E+00	c_bm_44	GPa	Componente c_1212 do tensor de rigidez da matriz óssea
77	0.00E+00	c_bm_45	GPa	Componente c_1223 do tensor de rigidez da matriz óssea
78	0.00E+00	c_bm_46	GPa	Componente c_1231 do tensor de rigidez da matriz óssea
78	6.230E+00	c_bm_55	GPa	Componente c_2323 do tensor de rigidez da matriz óssea
79	0.00E+00	c_bm_56	GPa	Componente c_2331 do tensor de rigidez da matriz óssea
80	5.020E+00	c_bm_66	GPa	Componente c_3131 do tensor de rigidez da matriz óssea
81	7.66667E-01	c_vas_11	GPa	Componente c_1111 do tensor de rigidez dos canais vasculares
82	7.66667E-01	c_vas_12	GPa	Componente c_1122 do tensor de rigidez dos canais vasculares
83	7.66667E-01	c_vas_13	GPa	Componente c_1133 do tensor de rigidez dos canais vasculares
84	0.00E+00	c_vas_14	GPa	Componente c_1112 do tensor de rigidez dos canais vasculares
85	0.00E+00	c_vas_15	GPa	Componente c_1123 do tensor de rigidez dos canais vasculares
86	0.00E+00	c_vas_16	GPa	Componente c_1131 do tensor de rigidez dos canais vasculares
87	7.66667E-01	c_vas_22	GPa	Componente c_2222 do tensor de rigidez dos canais vasculares
88	7.66667E-01	c_vas_23	GPa	Componente c_2233 do tensor de rigidez dos canais vasculares
89	0.00E+00	c_vas_24	GPa	Componente c_2212 do tensor de rigidez dos canais vasculares
90	0.00E+00	c_vas_25	GPa	Componente c_2223 do tensor de rigidez dos canais vasculares

91	0.00E+00	c_vas_26	GPa	Componente c_2231 do tensor de rigidez dos canais vasculares
92	7.66667E-01	c_vas_33	GPa	Componente c_3333 do tensor de rigidez dos canais vasculares
91	0.00E+00	c_vas_34	GPa	Componente c_3312 do tensor de rigidez dos canais vasculares
92	0.00E+00	c_vas_35	GPa	Componente c_3323 do tensor de rigidez dos canais vasculares
93	0.00E+00	c_vas_36	GPa	Componente c_3331 do tensor de rigidez dos canais vasculares
94	0.00E+00	c_vas_44	GPa	Componente c_1212 do tensor de rigidez dos canais vasculares
95	0.00E+00	c_vas_45	GPa	Componente c_1223 do tensor de rigidez dos canais vasculares
96	0.00E+00	c_vas_46	GPa	Componente c_1231 do tensor de rigidez dos canais vasculares
97	0.00E+00	c_vas_55	GPa	Componente c_2323 do tensor de rigidez dos canais vasculares
98	0.00E+00	c_vas_56	GPa	Componente c_2331 do tensor de rigidez dos canais vasculares
99	0.00E+00	c_vas_66	GPa	Componente c_3131 do tensor de rigidez dos canais vasculares
100	0.00E-06	eps_1	GPa	Componente eps_11 (radial) da matriz deformação do osso cortical
101	0.00E-06	eps_2	GPa	Componente eps_22 (angular) da matriz deformação do osso cortical
102	-500.0E-06	eps_3	GPa	Componente eps_33 (longitudinal) da matriz deformação do osso cortical
103	0.00E+00	eps_4	GPa	Componente eps_12 da matriz deformação do osso cortical
104	0.00E+00	eps_5	GPa	Componente eps_23 da matriz deformação do osso cortical
105	0.00E+00	eps_6	GPa	Componente eps_31 da matriz deformação do osso cortical

Nome do arquivo		Descrição				
input_pert.txt		Arquivo de entrada de exemplo que contém as perturbações a serem introduzidas no modelo				
1	//Variaveis perturbadas e seus valores//					
2	//Tipos disponiveis: desl=desligado, fracao=multiplica constante pela perturbação, valor=substitui valor da constante					
3	Tipo	Valor	Notação	Unidade	Descrição	
4	desl	5.000E-05	P_TGFb	pM		
5	desl	1.000E+03	P_PTH	pM		
6	valor	2.000E+05	P_OPG	pM	>>>valor	
7	desl	10.00E-00	P_RANKL	pM		
8	desl	0.250	Tmv_TGFb			
9	desl	1.000	D_TGFb			
10	desl	0.250	DOBu			
11	desl	2.000	DOCp	dia-1	Taxa de diferenciação das células precursoras dos osteoclastos	
12	desl	2.000	AOBa	dia-1	Taxa de apoptose de osteoblastos ativos	
13	desl	5.000	AOCa	dia-1	Taxa de apoptose dos osteoclastos	
14	desl	0.0001	p_opg_ob	dia-1	Taxa de produção de OPG (Por pre-osteoblastos ou osteoblastos ativos)	
15	desl	1.820E-01	alfa	pM	Conteúdo de TGF-b armazenado na matriz óssea	
16	desl	5.00	Beta_PTH	pM.dia-1	Taxa de produção de PTH sistêmico	
17	desl	3.10E-04	eps_1	GPa	Componente radial do vetor deformação no osso	
18	desl	6.50E-04	eps_2	GPa	Componente angular do vetor deformação no osso	
19	desl	-1.30E-03	eps_3	GPa	Componente longitudinal do vetor deformação no osso	

Nome do arquivo	Descrição
10_main.c	Programa principal

```

1  #include <stdlib.h>
2  #include <stdio.h>
3  #include <math.h>
4  #include <string.h>
5  #include "00_var_common.h"
6  #include "12_modelo.h"
7  #include "20_leitura.h"
8  #include "22_atribuicao.h"
9  #include "24_calibracao.h"
10 #include "30_perturbacao.h"
11 #include "60_estimulo_mec.h"
12 #include "80_runge_kutta.h"
13 #include "80_runge_kutta_dopri.h"
14 #include "90_escrita.h"
15
16 int main (void)
17 {
18     //Declaração das variáveis em '00_var_common.h'
19     leitura();           //Leitura das configuracoes do programa, das constantes dos modelos e das
    perturbacoes a partir dos arquivos de input (20_leitura.h)
20     ins_param_calc();    //Inserção dos parâmetros calculados no vetor de parâmetros (20_leitura.h)
21     atribuicao_config(vet_ctes); //Atribuicao dos valores das configs. do vetor 'vet_ctes' para as variaveis
    globais. (22_atribuicao.h)
22     atribuicao_ctes(vet_ctes); //Atribuicao dos valores das constantes do vetor 'vet_ctes' para as variaveis

```

globais e Calculo das constantes dependentes. (22_atribuicao.h)

```
23
24     C_OBp_i = C_OBp_ini;
25     C_OBa_i = C_OBa_ini;
26     C_OCa_i = C_OCa_ini;
27     f_vas_i = por_ini - f_lac;           //f_vas_i = f_vas_ini;
28
29     ini_arquivos_saida();                //Abertura dos arquivos de escrita e escrita dos cabecalhos.
30     (90_escrita.h)
31     flagesc=1;                          //Instrução de escrita: 1-habilita escrita dos resultados do metodo
32     itlin de OPG_RKL da calibracao (ver 72_itlin_opg_rkl.h)
33     calibracao ();                      //Calibração de parametros para obtenção de regime
34     permanente(24_calibracao.h)
35     atribuicaoinv_calc (vet_ctes);       //Armazena em vet_ctes os valores calibrados (22_atribuicao.h)
36     if (status_ctes != SEM_PERTURB) monta_vet_pert(); //Montagem do vetor de constantes perturbadas
37     (30_pertubacao.h)
38
39     printf ("\nPressione qualquer tecla para iniciar a solucao do modelo...\n\n");
40     getchar();
41
42     tempo_atual=0;
43     while (tempo_atual<tempo_final+h)   //Laço para realizar as simulações do modelo de remodelagem a cada passo
44     de tempo simulado
45     {
46         perturbacao ();                //Realizacao das perturbações (30_perturbacao.h)
```

```

44         flagesc=2;           //Instrução de escrita: 2-habilita escrita dos resultados do metodo
    itlin de OPG_RKL do 'tempo_atual' (ver 72_itlin_opg_rkl.h)
45         modelo ();           //Solução das equações dos modelos no 'tempo_atual' (12_modelo.h)
46
47         vet_esc_model_par();   //Armazena os valores dos parâmetros do modelo no vetor de dados a serem
    escritos (90_escrita.h)
48         escreve_linha();       //Escreve em arquivo os valores armazenados no vetor de dados a serem
    escritos (90_escrita.h)
49         printf ("\r Andamento = %.2lf %% = dia %.0lf de %.0lf\r", (tempo_atual/tempo_final)*100,
    tempo_atual, tempo_final);   //Mostra na tela o andamento da simulacao
50
51         //Solução das edos
52         flagesc=0;           //Instrução de escrita: 0-desabilita escrita dos resultados do metodo
    itlin de OPG_RKL (ver 72_itlin_opg_rkl.h);
53         dopri5();           //Solução do sistema de edos de população e volume - Runge-Kutta-Dorman-
    Prince de passo adaptativo (80_runge_kutta_dopri.h)
54         //runge_kutta();       //Solução do sistema de edos de população e volume - Runge-
    Kutta(80_runge_kutta.h)
55         escreve_linha_mrk();   //Escreve em arquivo os valores relativos ao metodo numerico armazenados
    no vetor de dados a serem escritos (90_escrita.h)
56         } //Fim dos cálculos de id_tempo
57
58         fecha_arq_saida ();     //Fecha os arquivos de saida (90_escrita.h)
59         printf("\n\n\tCalculos concluidos!\n\n");
60
61         return (0);
62     }

```


Nome do arquivo	Descrição
00_var_common.h	Declaração das variáveis globais.

```

1  #ifndef _VAR_COMMON
2  #include <stdio.h>
3  #define _VAR_COMMON
4
5  //Parametros de configuracao do programa
6  int      Kipt;          //Tipo do Input de kres ou kform
7  #define iptKres 0
8  #define iptKform 1
9
10 int      flagesc;        //Flag de escrita: 0=desligado, 1=calibração, 2=estágio1do método de RKF
11 int      nlin_max=140;   //nlin_max=numero de parametros do arquivo de input. Não deve ser maior que o
    tamanho de 'vet_ctes'.
12 int      nlin, nlin_pert;//nlin=numero de linhas do vetor de dados de entrada; nlin_pert=numero de linhas do
    arquivo de input de perturbacao
13 struct    tipo_cte {      //Tipo de dado criado para armazenar o valor e nome da constante lida dos arquivos
    de input em uma mesmo índice/posição de um vetor. 'tipo' é usado no input de perturbacao.
14     char  nome[20];
15     float  valor;
16     char  tipo[20];
17 };
18 struct tipo_cte  vet_ctes[140];          //Vetor em que serao armazenados os dados das constantes lidas do
    arquivo input.txt
19 struct tipo_cte  vet_ctes_pert[140];     //Vetor copia do vet_ctes, porem com os valores perturbados
20 struct tipo_cte  vet_ctes_pert_aux[140]; //Vetor copia do vet_ctes, porem com os valores perturbados

```

```

21 struct tipo_cte vet_ctes_pert_lidos[140]; //Vetor em que serao armazenados os dados das constantes lidas do
    arquivo input_pert.txt
22
23 int status_ctes; //Variavel para identificação do status das constantes com relacao a perturbacao
24 #define N_PERTURBADO 1
25 #define RAMPA_PERT 2
26 #define PERTURBADO 3
27 #define RAMPA_REST 4
28 #define RESTAURADO 5
29 #define SEM_PERTURB 0
30
31 #define ITMAX 1 //Codigo referente ao 'atingimento' do numero maximo de iteracoes
32
33 //Parametros de calibracao//
34 // Notação Unidade Descrição
35 double vol_tgt; //mm^3 Volume representativo desejado
36 double vol; //mm^3 Volume do volume representativo
37
38 //Parâmetros de execucao dos métodos numericos//
39 // Notação Unidade Descrição
40 double h; // - Passo de tempo da solução no método de Runge-Kutta
41 double h_min; // - Passo minimo de tempo da solução no método de Runge-Kutta
42 double h_max; // - Passo máximo de tempo da solução no método de Runge-Kutta
43 int erk; // - Identificador do estágio de solução do método de Runge-Kutta.
    erk=1,2,3,4,... .
44 double errotgt; // - Erro desejado para a calibração da populacao inicial e de OPG-RANK nos
    métodos iterativo linear de ambos

```



```

45 double    it_max;          //    -          Numero maximo permitido de iteracoes no metodo iterativo linear
46 double    tempo_atual;     //    dia        Tempo em simulacao pelo modelo
47 double    tempo_final;     //    dia        Período de tempo total simulado
48
49 //Populações celulares//
50 //          Notação          Unidade          Descrição
51 double    C_OBu;           //    pM        População de precursores de osteoblastos
52 double    C_OBp_i;         //    pM        População de pré-osteoblastos da i-esima iteracao
53 double    C_OBp_n_i;       //    pM        População normalizada de pré-osteoblastos da i-esima iteracao
54 double    C_OBp_ini;       //    pM        População inicial de pré-osteoblastos do modelo de remodelagem
55 double    C_OBa_i;         //    pM        População de osteoblastos ativos da i-esima iteracao
56 double    C_OBa_n_i;       //    pM        População normalizada de osteoblastos ativos da i-esima iteracao
57 double    C_OBa_ini;       //    pM        População inicial de osteoblastos ativos
58 double    C_OCp;           //    pM        População de precursores de osteoclastos
59 double    C_OCa_i;         //    pM        População de osteoclastos ativos da i-esima iteracao
60 double    C_OCa_n_i;       //    pM        População normalizada de osteoclastos ativos da i-esima iteracao
61 double    C_OCa_ini;       //    pM        População inicial de osteoclastos ativos
62
63 //Parâmetros do modelo de fração de volume e densidade mineral//
64 //          Notação          Unidade          Descrição
65 double    df_vas;
66 double    f_bm_i;          //    -          Fração de matriz óssea da i-esima iteracao
67 double    f_vas_i;         //    -          Fração de canais vasculares da i-esima iteracao
68 double    f_lac;           //    -          Fração volumétrica de lacunas na matriz óssea
69 double    por_i;           //    -          Porosidade da i-esima iteração
70 double    por_ini;         //    -          Porosidade inicial
71 double    Kform ;          //    pM-1.dia-1 Taxa relativa de deposição de osso

```

```

72 double Kres ; // pM-1.dia-1 Taxa relativa de absorção de osso
73 double bmd_i; // mg.HA/ml Densidade mineral ossea da i-esima iteracao
74 double Rv; // - Razão entre o volume das células (OBa+OCa) e o volume vascular
75
76 //Constantes do modelo de remodelagem//
77 // Notação Unidade Descrição
78 double DOBu_piv; // dia-1 Taxa de diferenciação máxima de progenitores de osteoblastos
79 double aPOBp ; // - Fração de proliferação de preosteoblastos
80 double DOBu ; // dia-1 Taxa de diferenciação dos osteoblastos acometidos
81 double DOBp ; // dia-1 Taxa de diferenciação das células precursoras dos osteoblastos
82 double DOCp ; // dia-1 Taxa de diferenciação das células precursoras dos osteoclastos
83 double POBp ; // dia-1 Taxa de proliferação das células precursoras dos osteoblastos
84 double AOBa ; // dia-1 Taxa de apoptose de osteoblastos ativos
85 double AOCa ; // dia-1 Taxa de apoptose dos osteoclastos
86 double Htb_act_obu; // pM Coeficiente de ativação relacionado a ligação de TGF-b nos osteoblastos
    acometidos e osteoclastos
87 double Htb_rep_obp; // pM Coeficiente de repressão relacionado a ligação de TGF-b nos precursores
    dos osteoblastos
88 double Htb_act_oca; // pM Coeficiente de ativação relacionado a ligação de TGF-b nos osteoblastos
    acometidos e osteoclastos
89 double Hrkl_act_ocp; // pM Coeficiente de equilíbrio para ligação (dissociação) do RANKL no RANK
90 double alfa ; // pM.%-1 Conteúdo de TGF-b armazenado na matriz óssea
91 double Tmv_TGFb; // min Tempo de meia vida da molécula de TGF-b
92 double D_TGFb; // dia-1 Taxa de degradação de TGF-b
93 double Beta_PTH; // pM.dia-1 Taxa de produção de PTH sistêmico
94 double Tmv_PTH ; // min Tempo de meia vida da molécula de PTH
95 double D_PTH ; // dia-1 Taxa de degradação de PTH

```


	<i>estimulo mecanico</i>		
117	double Beta_rkl_mech;	//pM.dia ⁻¹	Taxa de producao de RANKL produzido a partir do estimulo mecânico
118	double C_TGFb_0;	//pM	
119	double TGFb;	//pM	Concentracao de TGF-b
120	double Pi_Tb_act_Obu;	//-	Funcao de ativacao da diferenciacao de OBU por TGF-b
121	double Pi_Tb_rep_Obp;	//-	Funcao de repressao da diferenciacao de OBp por TGF-b
122	double Pi_Tb_act_oCa;	//-	Funcao de ativacao da apoptose de osteoclastos ativos por TGF-b
123	double Pi_Tb_act_Obu_0;	/// TGF-b	Valor inicial da Funcao de ativacao da diferenciacao de OBU por
124	double Pi_Tb_rep_Obp_0;	/// TGF-b	Valor inicial da Funcao de repressao da diferenciacao de OBp por
125	double Pi_Tb_act_OCa_0;	/// ativos por TGF-b	Valor inicial da Funcao de ativacao da apoptose de osteoclastos
126	double PTH;	//pM	Concentracao de PTH sistêmico
127	double Pi_pth_act_ob;	//- pré-osteoblastos por PTH	Funcao de ativacao da expressao maxima de RANKL nos osteoblastos e
128	double Pi_pth_rep_ob;	//- pré-osteoblastos por PTH	Funcao de repressao da expressao maxima de OPG nos osteoblastos e
129	double Pi_pth_act_ob_0;	/// nos osteoblastos e pré-osteoblastos por PTH	Valor inicial da Funcao de ativacao da expressao maxima de RANKL
130	//double Pi_pth_rep_ob_0;	/// nos osteoblastos e pré-osteoblastos por PTH	Valor inicial da Funcao de repressao da expressao maxima de OPG
131	double Beta_opg_max;	//pM.dia ⁻¹	Taxa de produção maxima de OPG
132	double C_OPG_0;		
133	double OPG;	//pM	Concentracao de OPG
134	double OPGtot;	//-	Fator de proporcao entre OPG livre e OPG total
135	double RKLmax;	//pM	Concentracao maxima de RANKL considerando OBp e OBa

136	double	RKLtot;	//-	<i>Fator de proporcao entre RANKL livre e RAANKL total</i>
137	double	C_RKL_0;		
138	double	C_RKL;	//pM	<i>Concentracao de RANKL</i>
139	double	C_RKL_RK;	//pM	<i>Concentracao do complexo RANK-RANKL</i>
140	double	Pi_rkl_rk_act_ocp;	//-	<i>Funcao de ativacao da diferenciacao de OCp por RANKL</i>
141	double	Pi_rkl_rk_act_ocp_0;	//-	<i>Valor inicial da Funcao de ativacao da diferenciacao de OCp por RANKL</i>
142	double	dC_OBp;	//pM	<i>Taxa de variacao da concentracao de OBp no tempo</i>
143	double	dC_OBa;	//pM	<i>Taxa de variacao da concentracao de OBa no tempo</i>
144	double	dC_OCa;	//pM	<i>Taxa de variacao da concentracao de OCa no tempo</i>
145				
146		<i>//Parâmetros da biomecânica//</i>		
147		<i>//</i>	<i>Notação</i>	<i>Unidade</i>
148	double	Pi_mech_ref;	// -	<i>Valor mínimo de referencia da Funcao de ativacao da proliferacao de pre-osteoblasto por estimulo mecanico</i>
149	double	Pi_mech_max;	// -	<i>Valor máximo da Funcao de ativacao da proliferacao de pre-osteoblasto por estimulo mecanico</i>
150	double	lambda1;	// -	<i>Coeficiente de inclinacao da reta de subida na funcao de regulacao da proliferacao de OBp por estimulo mecânico</i>
151	double	lambda2;	// -	<i>Coeficiente de inclinacao da reta de descida na funcao de regulacao da proliferacao de OBp por estimulo mecânico</i>
152	double	kappa1;	// pM.dia-1	<i>Coeficiente de inclinacao da reta de descida na funcao de producao de RANKL por estimulo mecânico</i>
153	double	kappa2;	// pM.dia-1	<i>Coeficiente de inclinacao da reta de subida na funcao de producao de RANKL por estimulo mecânico</i>
151	double	w ;	// Pa	<i>Estímulo mecânico de energia de deformacao no volume</i>
152	double	w_r1 ;	// Pa	<i>Estimulo mecanico inferior entre regioa de reabsorcao e equilibrio</i>

```

153 double    w_r2 ;      //Pa      Estimulo mecanico superior entre regioao de zona de equilibrio e reabsorcao
154 double    w_f1 ;      //Pa      Estimulo mecanico de inicio da subida ao patamar de formacao
155 double    w_f2 ;      //Pa      Estimulo mecanico de inicio do patamar de formacao
156 double    w_f3 ;      //Pa      Estimulo mecanico de fim do patamar de formacao e inicio da reta de descida
157 double    w_f4 ;      //Pa      Estimulo mecanico do fim da descida do patamar de formacao
158 double    c_vas[21]; //GPa      Matriz de rigidez da 'inclusão' vascular
159 double    c_bm[21];  //GPa      Matriz de rigidez da matriz óssea
160 double    c_cort[21]; //GPa      Matriz de rigidez do osso cortical
161 double    epsilon[6]; //-      Vetor de input de deformação do tecido - [1] Direção Radial; [2] Direção
Angular; [3] Direção Longitudinal
162
163 //Perturbacoes//
164 //      Notação      Unidade      Descrição
165 double    DiaP_ini;  //      dia      Dia inicial da perturbacao
166 double    DiaP_fim;  //      dia      Dia final da perturbacao
167 double    deltat_pert; //      dia      Período de tempo da rampa de perturbação ou restauração
168 double    freq_pert;  //      pM      Intervalo de tempo entre aplicações consecutivas de perturbação.
169 double    P_TGFb;     //      pM      Variavel referente a injecao externa de TGFb
170 double    P_PTH ;     //      pM      Variavel referente a injecao externa de PTH
171 double    P_OPG ;     //      pM      Variavel referente a injecao externa de OPG
172 double    P_RANKL;    //      pM      Variavel referente a injecao externa de RANKL
173
174 //Arquivos de escrita//
175 double    vet_esc[60]; //Vetor para armazenar valores de saida do modelo
176 FILE *ofp_pop;      //Arquivo dos valores de população
177 FILE *ofp_pim;      //Arquivo dos valores dos Parâmetros adquiridos de Imagem Medica
178 FILE *ofp_mtr;      //Arquivo dos valores da matriz de rigidez do osso

```

```
179 FILE *ofp_rmd;    //Arquivo dos valores do parametros de remodelagem
180 FILE *ofp_ork;    //Arquivo com sumario dos parametros do metodo itlin de OPG e RANKL
181 FILE *ofp_mrk;    //Arquivo dos valores do metodo de runge-kutta
182 double      vet_info[50]; //Vetor para armazenar valores de saida dos parametros do metodo numerico itlin
183
184 #endif /* _VAR_COMMON */
```


Nome do arquivo	Descrição
12_modelo.h	Rotina de chamada das funções e rotinas do modelo do sistema ósseo.

```

1  #ifndef _REMODELAGEM
2  #include "00_var_common.h"
3  #include "35_volume.h"
4  #include "60_estimulo_mec.h"
5  #include "70_remodelagem.h"
6  #include <math.h>
7  #include <stdlib.h>
8  #define    _REMODELAGEM
9
10 void modelo (void)
11 {
12     //Cálculo da fração de volume f_bm
13     por_i = f_vas_i + f_lac;
14     f_bm_i = 1 - por_i;           //f_bm_i = 1 - f_vas_i;
15     volume();
16
17     //Cálculo da BMD
18     if ( por_i<0.3 )             //Se a porosidade for menor que 30% - Modelo linear
19         bmd_i = -15.754*por_i + 1384;
20     else                         //Se a porosidade for maior que 30% - Hipótese assumida
21         bmd_i = 0.03906*por_i*por_i - 18.098*por_i + 1419.155;
22
23     //Cálculo da matriz de Rigidez
24     int  con;

```

```
25     for (con=0 ; con<21 ; con++)           //Para todos os 21 termos da matriz de rigidez
26         c_cort[con] = f_bm_i*c_bm[con] + por_i*c_vas[con]; //A rigidez do cortical é a soma ponderada das
//rigidez dos materiais constituintes ponderados por suas frações volumetricas (Modelo de Voigt para compósitos)
27
28     //Cálculo do estímulo mecânico de remodelamento (60_estimulo_mec.h)
29     estimulo_mec();
30
31     //Solução do modelo de remodelagem
32     //Calcula população normalizada
33     C_0Bp_n_i = C_0Bp_i / C_0Bp_ini;
34     C_0Ba_n_i = C_0Ba_i / C_0Ba_ini;
35     C_0Ca_n_i = C_0Ca_i / C_0Ca_ini;
36     //Cálculo dos parâmetros mecânicos de remodelamento (70_remodelagem.h)
37     remodelagem_biomecanica();
38     //Solução das Equações implícitas (Equações de estímulo ou repressão) do modelo de remodelagem
(70_remodelagem.h)
39     remodelagem_implicitas();           //
40     //Solução das funções das edos (Equações da dinâmica das populações celulares) do modelo de
remodelagem (70_remodelagem.h)
41     remodelagem_dinamica();
42 }
43
44 #endif
45
```

Nome do arquivo	Descrição
20_leitura.h	Rotina de leitura do valores dos arquivos de input.

```

1  #ifndef _LEITURA
2  #include <stdlib.h>
3  #include <stdio.h>
4  #include <string.h>
5  #include "00_var_common.h"
6  #include "22_atribuicao.h"
7  #define    _LEITURA
8
9  void leitura (void)
10 {
11     FILE        *ifp;                //Variavel do ponteiro do arquivo de entrada
12     char        eol='\0';            //Variavel usada para indicar fim de uma linha - end of line
13     int          con;//, aux;        //con=Contador, aux= variável auxiliar para identificar presença
    ou ausencia do arquivo input_calib.txt
14
15     //Abre arquivo
16     ifp = fopen("input_calib.txt", "r");//Abertura do arquivo com constantes já calibradas
17     if (ifp == NULL) {                //Se o arquivo input_calib não existir
18         ifp = fopen("input.txt", "r"); //Abertura do arquivo de dados de entrada
19         if (ifp == NULL) {            //Se o arquivo input não existir
20             printf("No input file!\nVerifique o arquivo de entrada...\n\n"); //Avisa o usuario
21             exit(0);                  //e sai do programa
22         }
23     } else {                          //Se o arquivo input existir

```

```
24         printf ("Arquivo input.txt aberto.\n");
25         //aux=0;                                //Variavel auxiliar recebe valor 0
26     }
27 }
28 else {                                           //Se o arquivo input_calib existir
29     printf ("Arquivo input_calib.txt aberto.\n");
30     //aux=1;                                    //Variavel auxiliar recebe o valor 1
31 }
32
33 //Leitura dos valores e nomes das constantes com armazenamento no vetor vet_ctes do tipo struct 'tipo_cte'
34 for (nlin=0 ; nlin<nlin_max ;nlin++) {          //Enquanto não atingir o numero total de parâmetros
35     //permitidos
36     if (eol!= EOF) {                            //Se não for o final do arquivo
37         fscanf (ifp, "%f %s", &vet_ctes[nlin].valor, vet_ctes[nlin].nome);    //Armazene o valor e o
38         //nome nas suas respectivas posicoes no vetor
39         do {eol=fgetc(ifp);} while ( eol != '\n' && eol!=EOF );                //Vai para a próxima
40         //linha ou final do arquivo
41         printf ("Linha %2d: %.3E \t %s\n", nlin+1, vet_ctes[nlin].valor, vet_ctes[nlin].nome);
42         //Debug: Imprime todo o vetor vet_ctes.
43     }
44     else
45         break;                                  //Se for o final do arquivo
46                                             //sai do laço
47 }
48
49 fclose (ifp);                                //Fechamento do arquivo
50
51 //Busca Kform ou Kres para definir configuracao de input
```

```

48     printf ("\n>Busca Kform ou Kres para definir configuracao de input.\n");
49     for (con=0; con<nlin ; con++) {
50         if ( strcmp("Kform",vet_ctes[con].nome) ==0 ) {           //strcmp:Se valor for 0 as strings são iguais.
51             printf ("Operando com Kform de input.\n");
52             Kipt = iptKform;                                       //Altera a situacao da variavel 'Kipt' para o
código de Kform
53         }
54         else if ( strcmp("Kres", vet_ctes[con].nome) ==0 ) { //strcmp:Se valor for 0 as strings são iguais.
55             printf ("Operando com Kres de input.\n");
56             Kipt = iptKres;
57         }
58     }
59
60     //*****Leitura das perturbacoes*****
61     ifp = fopen("input_pert.txt", "r"); //Abre arquivo
62     if (ifp == NULL) {                                             //Se não for encontrado arquivo de perturbacao com nome
input_pert.txt
63         printf("\n>>>No input_pert file!\n");                     //Mostra mensagem
64         status_ctes = SEM_PERTURB;                                //Altera a situacao das constantes para simulacao sem
perturbacao
65     }
66     else {                                                         //Se houver arquivo de perturbacao com nome input_pert.txt
67         status_ctes = N_PERTURBADO;                                //Altera a situacao das constantes para não
perturbadas
68         printf ("\n>>>Arquivo de input_pert aberto.\n");
69         eol = '\0';                                                //inicializa eol
70         //Leitura dos tipos, valores e nomes das perturbações

```

```
71         for (nlin_pert=0 ; nlin_pert<nlin_max ;nlin_pert++) {           //Enquanto não atingir o numero total de
parâmetros permitidos
72             if (eol!= EOF) {                                           //Se não for o final do arquivo
73                 fscanf (ifp, "%s %f %s", vet_ctes_pert_lidos[nlin_pert].tipo,
&vet_ctes_pert_lidos[nlin_pert].valor, vet_ctes_pert_lidos[nlin_pert].nome); //Lê o tipo, valor e nome e os
armazena no vetor de perturbações lidas
74                 do {eol=fgetc(ifp);} while ( eol!='\n' && eol!=EOF );      //Vai para a próxima linha ou
até o fim do arquivo
75                 printf ("Linha %2d:%s %.3E \t %s\n", nlin_pert+1, vet_ctes_pert_lidos[nlin_pert].tipo,
vet_ctes_pert_lidos[nlin_pert].valor, vet_ctes_pert_lidos[nlin_pert].nome); //Debug: Imprime todo o vetor
vet_ctes.
76             }
77             else                                                         //Se for o final do arquivo
78                 break;                                                  //Sai do laço
79         }
80     }
81
82     if (ifp != NULL) fclose (ifp);    //Fechamento do arquivo de perturbação se ele existir
83
84     printf("\n>>>Fim do procedimento de leitura.\n\n");
85 }
86
87 void ins_param_calc (void)          //Inicializa as variáveis das constantes calculadas no vetor de constantes
88 {
89     //Insere os parâmetros a serem calibrados no final do vetor
90     strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "D_TGFB");
91     vet_ctes[nlin].valor = 0;      //Receberao valor apos calculo ou calibracao
```

```

92     nlin++;
93     strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "D_PTH");
94     vet_ctes[nlin].valor = 0;      //Receberao valor apos calculo ou calibracao
95     nlin++;
96     strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "D_rank1");
97     vet_ctes[nlin].valor = 0;      //Receberao valor apos calculo ou calibracao
98     nlin++;
99     strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "D_opg");
100    vet_ctes[nlin].valor = 0;      //Receberao valor apos calculo ou calibracao
101    nlin++;
102    strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "Htb_act_obu");
103    vet_ctes[nlin].valor = 0;      //Receberao valor apos calculo ou calibracao
104    nlin++;
105    strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "Htb_rep_obp");
106    vet_ctes[nlin].valor = 0;      //Receberao valor apos calculo ou calibracao
107    nlin++;
108    strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "Htb_act_oca");
109    vet_ctes[nlin].valor = 0;      //Receberao valor apos calculo ou calibracao
110    nlin++;
111    strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "Hrkl_act_ocp");
112    vet_ctes[nlin].valor = 0;      //Receberao valor apos calculo ou calibracao
113    nlin++;
114    strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "Hpth_act_ob");
115    vet_ctes[nlin].valor = 0;      //Receberao valor apos calculo ou calibracao
116    nlin++;
117    strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "C_OPG_max");
118    vet_ctes[nlin].valor = 0;      //Receberao valor apos calculo ou calibracao

```

```
119     nlin++;
120     strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "alfa");
121     vet_ctes[nlin].valor = 0;    //Receberao valor apos calculo ou calibracao
122     nlin++;
123     strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "Beta_rkl_max");
124     vet_ctes[nlin].valor = 0;    //Receberao valor apos calculo ou calibracao
125     nlin++;
126     strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "DOBP");
127     vet_ctes[nlin].valor = 0;    //Receberao valor apos calculo ou calibracao
128     nlin++;
129     strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "DOBu");
130     vet_ctes[nlin].valor = 0;    //Receberao valor apos calculo ou calibracao
131     nlin++;
132     strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "DOCp");
133     vet_ctes[nlin].valor = 0;    //Receberao valor apos calculo ou calibracao
134     nlin++;
135     //Insere os parâmtros de injeção externa com valor zero no final do vetor
136     strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "P_TGFb");
137     vet_ctes[nlin].valor = 0;    //Receberao valor no dia da perturbacao
138     nlin++;
139     strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "P_PTH");
140     vet_ctes[nlin].valor = 0;    //Receberao valor no dia da perturbacao
141     nlin++;
142     strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "P_OPG");
143     vet_ctes[nlin].valor = 0;    //Receberao valor no dia da perturbacao
144     nlin++;
145     strcpy (vet_ctes[nlin].nome, "P_RANKL");
```



```
146     vet_ctes[nlin].valor = 0;    //Receberao valor no dia da perturbacao
147     nlin++;
148 }
149
150 #endif
151
```


Nome do arquivo	Descrição
22_atribuicao.h	Rotina de atribuição de valores para as variáveis globais do programa.

```

1  #ifndef _ATRIBUICAO
2  #include <stdlib.h>
3  #include <stdio.h>
4  #include <string.h>
5  #include "00_var_common.h"
6  #define    _ATRIBUICAO
7
8  int   rtrn_cte_id (char *strg, struct tipo_cte *ctes);    //Funcao que retorna o id da constante assim que
encontra um nome igual ao recebido, buscando em todo vetor ctes
9
10 void atribuicao_config (struct tipo_cte *ctes)                //Atribuicao dos valores das configs. do vetor
'vet_ctes' para as variaveis globais. (22_atribuicao.h)
11 {
12     //printf ("\n>Atribuicao dos valores do vetor para as variaveis globais de mesmo nome.\n");
13     //Chamadas da função rtrn_cte_id para cada constante
14     h           = ctes[rtrn_cte_id("h",ctes)].valor;
15     h_min       = ctes[rtrn_cte_id("h_min",ctes)].valor;
16     h_max       = ctes[rtrn_cte_id("h_max",ctes)].valor;
17     errotgt     = ctes[rtrn_cte_id("errotgt",ctes)].valor;
18     vol_tgt     = ctes[rtrn_cte_id("vol_tgt",ctes)].valor;
19     it_max      = ctes[rtrn_cte_id("it_max",ctes)].valor;
20     tempo_final = ctes[rtrn_cte_id("tempo_final",ctes)].valor;
21     DiaP_ini    = ctes[rtrn_cte_id("DiaP_ini",ctes)].valor;
22     DiaP_fim    = ctes[rtrn_cte_id("DiaP_fim",ctes)].valor;

```

```
23     deltat_pert = ctes[rtrn_cte_id("deltat_pert", ctes)].valor;
24     freq_pert   = ctes[rtrn_cte_id("freq_pert", ctes)].valor;
25     por_ini     = ctes[rtrn_cte_id("por_ini", ctes)].valor;
26     f_lac       = ctes[rtrn_cte_id("f_lac", ctes)].valor;
27     C_OBa_ini   = ctes[rtrn_cte_id("C_OBa_ini", ctes)].valor;
28     C_OBp_ini   = ctes[rtrn_cte_id("C_OBp_ini", ctes)].valor;
29     C_OCa_ini   = ctes[rtrn_cte_id("C_OCa_ini", ctes)].valor;
30
31     // printf("\n>>>Fim do procedimento de atribuicao.\n\n");
32 }
33
34 void atribuicao_ctes (struct tipo_cte *ctes)
35 {
36     int    con, aux;                //con=Contador
37
38     //printf ("\n>Atribuicao dos valores do vetor para as variaveis globais de mesmo nome.\n");
39     //Chamadas da função rtrn_cte_id para cada constante
40     {
41         AOBa      = ctes[rtrn_cte_id("AOBa", ctes)].valor;
42         AOCa      = ctes[rtrn_cte_id("AOCa", ctes)].valor;
43         aPOBp     = ctes[rtrn_cte_id("aPOBp", ctes)].valor;
44         C_OBu     = ctes[rtrn_cte_id("C_OBu", ctes)].valor;
45         C_OCp     = ctes[rtrn_cte_id("C_OCp", ctes)].valor;
46         C_OPG_0   = ctes[rtrn_cte_id("C_OPG_0", ctes)].valor;
47         //C_OPG_max = ctes[rtrn_cte_id("C_OPG_max", ctes)].valor;
48         R_OPG_max = ctes[rtrn_cte_id("R_OPG_max", ctes)].valor;
49         C_RANK    = ctes[rtrn_cte_id("C_RANK", ctes)].valor;
```

```

50      C_RKL_0      = ctes[rtrn_cte_id("C_RKL_0", ctes)].valor;
51      C_TGFb_0     = ctes[rtrn_cte_id("C_TGFb_0", ctes)].valor;
52      // DOBp      = ctes[rtrn_cte_id("DOBp", ctes)].valor;
53      // DOBu_piv   = ctes[rtrn_cte_id("DOBu_piv", ctes)].valor;
54      // DOBu       = ctes[rtrn_cte_id("DOBu", ctes)].valor;
55      // DOCp       = ctes[rtrn_cte_id("DOCp", ctes)].valor;
56      // D_opg      = ctes[rtrn_cte_id("D_opg", ctes)].valor;
57      Tmv_PTH      = ctes[rtrn_cte_id("Tmv_PTH", ctes)].valor;
58      // D_PTH      = ctes[rtrn_cte_id("D_PTH", ctes)].valor;
59      Tmv_RKL      = ctes[rtrn_cte_id("Tmv_RKL", ctes)].valor;
60      // D_rankl    = ctes[rtrn_cte_id("D_rankl", ctes)].valor;
61      Tmv_TGFb     = ctes[rtrn_cte_id("Tmv_TGFb", ctes)].valor;
62      // D_TGFb     = ctes[rtrn_cte_id("D_TGFb", ctes)].valor;
63      // Hpth_act_ob = ctes[rtrn_cte_id("Hpth_act_ob", ctes)].valor;
64      // Hpth_rep_ob = ctes[rtrn_cte_id("Hpth_rep_ob", ctes)].valor;
65      // Hrkl_act_ocp = ctes[rtrn_cte_id("Hrkl_act_ocp", ctes)].valor;
66      // Htb_act_obu = ctes[rtrn_cte_id("Htb_act_obu", ctes)].valor;
67      // Htb_act_oca = ctes[rtrn_cte_id("Htb_act_oca", ctes)].valor;
68      // Htb_rep_obp = ctes[rtrn_cte_id("Htb_rep_obp", ctes)].valor;
69      Pi_pth_act_ob_0 = ctes[rtrn_cte_id("Pi_pth_act_ob_0", ctes)].valor;
70      Hpth_rep_ob    = ctes[rtrn_cte_id("Hpth_rep_ob", ctes)].valor;
71      Pi_rkl_rk_act_ocp_0 = ctes[rtrn_cte_id("Pi_rkl_rk_act_ocp_0", ctes)].valor;
72      Pi_Tb_act_Obu_0 = ctes[rtrn_cte_id("Pi_Tb_act_Obu_0", ctes)].valor;
73      Pi_Tb_act_Oca_0 = ctes[rtrn_cte_id("Pi_Tb_act_Oca_0", ctes)].valor;
74      Pi_Tb_rep_Obp_0 = ctes[rtrn_cte_id("Pi_Tb_rep_Obp_0", ctes)].valor;
75      Ka_RL_OPG     = ctes[rtrn_cte_id("Ka_RL_OPG", ctes)].valor;
76      Ka_RL_R       = ctes[rtrn_cte_id("Ka_RL_R", ctes)].valor;

```

```

77         if (Kipt==iptKform)                                     //Se Kform foi dado de input
78             Kform = ctes[rtrn_cte_id("Kform",ctes)].valor;
79         else if (Kipt==iptKres)                                 //Se Kres foi dado de input
80             Kres = ctes[rtrn_cte_id("Kres", ctes)].valor;
81         N_RKL_OB      = ctes[rtrn_cte_id("N_RKL_OB", ctes)].valor;
82         // N_RKL_OBp   = ctes[rtrn_cte_id("N_RKL_OBp", ctes)].valor;
83         // N_RKL_OBa   = ctes[rtrn_cte_id("N_RKL_OBa", ctes)].valor;
84         p_opg_ob      = ctes[rtrn_cte_id("p_opg_ob", ctes)].valor;
85         // p_opg_obp   = ctes[rtrn_cte_id("p_opg_obp", ctes)].valor;
86         // p_opg_obba  = ctes[rtrn_cte_id("p_opg_obba", ctes)].valor;
87         // alfa        = ctes[rtrn_cte_id("alfa", ctes)].valor;
88         Beta_PTH      = ctes[rtrn_cte_id("Beta_PTH", ctes)].valor;
89         // Beta_rkl_max = ctes[rtrn_cte_id("Beta_rkl_max", ctes)].valor;
90         Pi_mech_ref   = ctes[rtrn_cte_id("Pi_mech_ref", ctes)].valor;
91         Pi_mech_max   = ctes[rtrn_cte_id("Pi_mech_max", ctes)].valor;
92         kappa1        = ctes[rtrn_cte_id("kappa1", ctes)].valor;
93         kappa2        = ctes[rtrn_cte_id("kappa2", ctes)].valor;
94         w_r1          = ctes[rtrn_cte_id("w_r1", ctes)].valor;
95         w_f1          = ctes[rtrn_cte_id("w_f1", ctes)].valor;
96         w_f2          = ctes[rtrn_cte_id("w_f2", ctes)].valor;
97         w_f3          = ctes[rtrn_cte_id("w_f3", ctes)].valor;
98         w_f4          = ctes[rtrn_cte_id("w_f4", ctes)].valor;
99         w_r2          = ctes[rtrn_cte_id("w_r2", ctes)].valor;
100        P_TGFb        = ctes[rtrn_cte_id("P_TGFb", ctes)].valor;
101        P_PTH          = ctes[rtrn_cte_id("P_PTH", ctes)].valor;
102        P_OPG          = ctes[rtrn_cte_id("P_OPG", ctes)].valor;
103        P_RANKL        = ctes[rtrn_cte_id("P_RANKL", ctes)].valor;

```

```

104     aux = rtnr_cte_id("c_bm_11", ctes);           //Busca a posicao do primeiro termo da matriz no vetor
de ctes. Obs: não pode mudar ordem do vetor no input.txt!!!
105     for (con=0; con<21 ; con++)                 //Para todo comprimento do vetor
106         c_bm[con]=ctes[aux+con].valor*1.0E9;      //Atribui os valores na sequencia previamente
definida. O termo '*1.0E9' Realiza a conversão de unidades de GPa para Pa
107     aux = rtnr_cte_id("c_vas_11", ctes);         //Busca a posicao do primeiro termo da matriz no vetor
de ctes. Obs: não pode mudar ordem do vetor no input.txt!!!
108     for (con=0; con<21 ; con++)                 //Para todo comprimento do vetor
109         c_vas[con]=ctes[aux+con].valor*1.0E9;      //Atribui os valores na sequencia previamente
definida. O termo '*1.0E9' Realiza a conversão de unidades de GPa para Pa
110     aux = rtnr_cte_id("eps_1", ctes);            //Busca a posicao do primeiro termo do vetor no vetor
de ctes. Obs: não pode mudar ordem do vetor no input.txt!!!
111     for (con=0; con<6 ; con++)                 //Para todo comprimento do vetor
112         epsilon[con]=ctes[aux+con].valor;          //Atribui os valores na sequencia previamente
definida.
113         // Obs: epsilon é utilizado no dia da perturbação. Fora dela são assumidas as regiões do
equilíbrio mecânico da remodelagem.
114
115     //      printf ("Amostra:\nCRANK= %.3E \t kappa2= %.3E \t c_bm_22= %.3E \t eps_3= %.3E.\n", C_RANK, kappa2,
c_bm[6], epsilon[2]); //Debug: imprime alguns valores para verificação
116     }
117     //      printf("\n>>>Fim do procedimento de atribuicao.\n\n");
118 }
119
120 void atribuicaoinv_calc (struct tipo_cte *ctes) { //Realiza a atribuição das constantes calculadas para o vetor
121     ctes[rtnr_cte_id("DOBP", ctes)].valor = DOBP;
122     ctes[rtnr_cte_id("DOBU", ctes)].valor = DOBU;

```

```

123     ctes[rtrn_cte_id("DOCp", ctes)].valor = DOCp;
124
125     ctes[rtrn_cte_id("D_TGFb", ctes)].valor = D_TGFb;
126     ctes[rtrn_cte_id("D_PTH", ctes)].valor = D_PTH;
127     ctes[rtrn_cte_id("D_rankl", ctes)].valor = D_rankl;
128     ctes[rtrn_cte_id("D_opg", ctes)].valor = D_opg;
129
130     ctes[rtrn_cte_id("Htb_act_obu", ctes)].valor = Htb_act_obu;
131     ctes[rtrn_cte_id("Htb_rep_obp", ctes)].valor = Htb_rep_obp;
132     ctes[rtrn_cte_id("Htb_act_oca", ctes)].valor = Htb_act_oca;
133     ctes[rtrn_cte_id("Hrkl_act_ocp", ctes)].valor = Hrkl_act_ocp;
134     ctes[rtrn_cte_id("Hpth_act_ob", ctes)].valor = Hpth_act_ob;
135
136     ctes[rtrn_cte_id("C_OPG_max", ctes)].valor = C_OPG_max;
137     ctes[rtrn_cte_id("alfa", ctes)].valor = alfa;
138     ctes[rtrn_cte_id("Beta_rkl_max", ctes)].valor = Beta_rkl_max;
139
140     printf ("Constantes calculadas:\n");
141     int con=0;
142     for (con=nlin-19; con<nlin ; con++) //Laço para imprimir na tela as linhas do vetor referentes as ctes
    calculadas
143         printf ("Linha inserida %2d: %.3E \t %s\n", con+1, vet_ctes[con].valor, vet_ctes[con].nome);
144 }
145
146 void atribuicao_calc (struct tipo_cte *ctes) { //Realiza a atribuição das constantes calculadas para o vetor
147     DOBp = ctes[rtrn_cte_id("DOBp", ctes)].valor;
148     DOBu = ctes[rtrn_cte_id("DOBu", ctes)].valor;

```



```

149     DOCp          = ctes[rtrn_cte_id("DOCp", ctes)].valor;
150
151     D_TGFb        = ctes[rtrn_cte_id("D_TGFb", ctes)].valor;
152     D_PTH         = ctes[rtrn_cte_id("D_PTH", ctes)].valor;
153     D_rankl       = ctes[rtrn_cte_id("D_rankl", ctes)].valor;
154     D_opg         = ctes[rtrn_cte_id("D_opg", ctes)].valor;
155
156     Htb_act_obu    = ctes[rtrn_cte_id("Htb_act_obu", ctes)].valor;
157     Htb_rep_obp    = ctes[rtrn_cte_id("Htb_rep_obp", ctes)].valor;
158     Htb_act_oca    = ctes[rtrn_cte_id("Htb_act_oca", ctes)].valor;
159     Hrkl_act_ocp   = ctes[rtrn_cte_id("Hrkl_act_ocp", ctes)].valor;
160     Hpth_act_ob    = ctes[rtrn_cte_id("Hpth_act_ob", ctes)].valor;
161
162     C_OPG_max      = ctes[rtrn_cte_id("C_OPG_max", ctes)].valor;
163     alfa           = ctes[rtrn_cte_id("alfa", ctes)].valor;
164     Beta_rkl_max   = ctes[rtrn_cte_id("Beta_rkl_max", ctes)].valor;
165 }
166
167 void atribuicaoinv_calc_pert (struct tipo_cte *ctes, struct tipo_cte *ctes_pert) //Realiza a atribuição das
//constantes calculadas para o vetor
168 {
169     if (ctes_pert[rtrn_cte_id("Tmv_TGFb", ctes_pert)].valor!=ctes[rtrn_cte_id("Tmv_TGFb", ctes)].valor)
ctes_pert[rtrn_cte_id("D_TGFb", ctes_pert)].valor = D_TGFb;
170     if (ctes_pert[rtrn_cte_id("Tmv_PTH", ctes_pert)].valor!=ctes[rtrn_cte_id("Tmv_PTH", ctes)].valor)
ctes_pert[rtrn_cte_id("D_PTH", ctes_pert)].valor = D_PTH;
171     if (ctes_pert[rtrn_cte_id("Tmv_RKL", ctes_pert)].valor!=ctes[rtrn_cte_id("Tmv_RKL", ctes)].valor)
ctes_pert[rtrn_cte_id("D_rankl", ctes_pert)].valor = D_rankl;

```

```
172
173     if (ctes_pert[rtrn_cte_id("R_OPG_max", ctes_pert)].valor!=ctes[rtrn_cte_id("R_OPG_max", ctes)].valor)
ctes_pert[rtrn_cte_id("C_OPG_max", ctes_pert)].valor = C_OPG_max;
174 }
175
176 //////////Funções
177 int  rtrn_cte_id (char *strg, struct tipo_cte *ctes)    //Funcao que retorna a posicao da constante de nome
'strg' assim que encontra um nome igual no vetor 'ctes'
178 {                                                       //Caso não encontre nome igual, exibe mensagem de erro
e sai do programa.
179     int  con=0;      //contador
180
181     while ( strcmp(ctes[con].nome,strg)!=0 && con!=nlin )    //Enquanto as strings forem diferentes e não for
o fim do vetor. strcmp:Se valor for 0 as strings são iguais.
182         con++;                                              //Vai para o próximo índice do vetor
183
184     if ( strcmp(ctes[con].nome, strg)==0 )    //Se as strings forem iguais,
185         return      (con);                    //Retorna o índice do vetor 'ctes' que se encontra o
parâmetro cujo nome é 'strg'
186     else {                                           //Se varrer todas as posições do vetor ctes recebido e não
encontrar string igual,
187         printf ("\\n%s nao encontrado! Verifique o nome das constantes.\\n\\n", strg);    //retorna uma mensagem
de erro         exit(0);
188         // e sai do programa.
189     }
190 }
191 #endif
```

Nome do arquivo	Descrição
24_calibracao.h	Rotina de calibração dos parâmetros para condição de homeostase do sistema.

```

1  #ifndef _CALIBRACAO_H
2  #include "00_var_common.h"
3  #include "22_atribuicao.h"
4  #include "70_remodelagem.h"
5  #include <math.h>
6  #define      _CALIBRACAO_H
7
8  double      convTmv_to_D (double Tmv);    //Função que converte o valor de meia vida da molécula para taxa de
   degradação ao dia
9
10 void calibracao (void)
11 {
12     //Cálculos das constantes dependentes
13     if (Kipt==iptKform)           //Se Kform foi dado de input
14         Kres = Kform * (C_0Ba_ini/C_0Ca_ini);
15     else if (Kipt==iptKres)       //Se Kres foi dado de input
16         Kform = Kres * (C_0Ca_ini/C_0Ba_ini);
17     D_TGFb = convTmv_to_D (Tmv_TGFb);
18     D_PTH = convTmv_to_D (Tmv_PTH);
19     D_rankl = convTmv_to_D (Tmv_RKL);
20
21     Htb_act_obu = C_TGFb_0 * (1.0-Pi_Tb_act_Obu_0)/Pi_Tb_act_Obu_0;
22     Htb_rep_obp = C_TGFb_0 * Pi_Tb_rep_Obp_0/(1.0-Pi_Tb_rep_Obp_0);
23     Htb_act_oca = C_TGFb_0 * (1.0-Pi_Tb_act_Oca_0)/Pi_Tb_act_Oca_0;

```

```

24      C_RKL_RK = Ka_RL_R * C_RKL_0 * C_RANK;
25      Hrkl_act_ocp = C_RKL_RK * (1.0-Pi_rkl_rk_act_ocp_0)/Pi_rkl_rk_act_ocp_0;
26
27      alfa = C_TGFb_0 * D_TGFb / (Kres * C_OCa_ini);
28      TGFb = (alfa * Kres * C_OCa_ini + P_TGFb) / D_TGFb;
29      Pi_Tb_act_Obu = TGFb / (Htb_act_obu + TGFb);
30      Pi_Tb_rep_Obp = Htb_rep_obp / (Htb_rep_obp + TGFb);
31      Pi_Tb_act_oCa = TGFb / (Htb_act_oCa + TGFb);
32
33      PTH = (Beta_PTH + P_PTH) / D_PTH;
34      Pi_pth_rep_ob = Hpth_rep_ob / (Hpth_rep_ob + PTH);
35      Hpth_act_ob = PTH * (1.0-Pi_pth_act_ob_0)/Pi_pth_act_ob_0;
36      Pi_pth_act_ob = PTH / (Hpth_act_ob + PTH);
37
38      C_OPG_max = R_OPG_max * C_OPG_0;
39      Beta_opg_max = p_opg_ob * (C_OBp_ini + C_OBa_ini) * Pi_pth_rep_ob;
40      D_opg = ( (R_OPG_max-(1.0+Ka_RL_OPG*C_RKL_0)) / (R_OPG_max*(1.0+Ka_RL_OPG*C_RKL_0)) )
41      *(Beta_opg_max/C_OPG_0);
42
43      RKLmax = N_RKL_OB * (C_OBp_ini + C_OBa_ini) * Pi_pth_act_ob;
44      RKLtot = (1.0 + Ka_RL_OPG*C_OPG_0 + Ka_RL_R*C_RKL_0);
45      Beta_rkl_max = D_rankl / (1.0/(RKLtot*C_RKL_0)-1.0/RKLmax);
46
47      lambda1 = (Pi_mech_max-Pi_mech_ref)/((w_f2/w_f1)-1.0);
48      lambda2 = -(Pi_mech_max+Pi_mech_ref)/((w_f4/w_f3)-1.0);
49      //Chute inicial de OPG

```

```

50     RKLtot = (1.0 + Ka_RL_OPG*OPG + Ka_RL_R*C_RANK);
51     C_RKL = (Beta_rkl_max + Beta_rkl_mech + P_RANKL) / (RKLtot * (D_rankl + Beta_rkl_max/RKLmax)); //Chute
        inicial de RKL
52     itlin_OPG_RKL ();          //Solucao de OPG e C_RKL atraves do metodo iterativo linear
53     if (flagesc!=0) fprintf (ofp_ork, "calibracao \t %.5E \t %.5E \t %.5E \t %.5E \t %.5E\n", vet_info[0],
vet_info[1], vet_info[2], vet_info[3], vet_info[4]); //Escreve no arquivo as infos do método itlin de OPG-RKL
54
55     C_RKL_RK = Ka_RL_R * C_RKL * C_RANK;
56     Pi_rkl_rk_act_ocp = C_RKL_RK / (Hrkl_act_ocp + C_RKL_RK);
57     /////
58
59     DOBp = (AOBa*C_OBa_ini)/(C_OBp_ini*Pi_Tb_rep_Obp);          //Calibração de DOBp
60     DOBu_piv = (DOBp*C_OBp_ini*Pi_Tb_rep_Obp)/(C_OBu*Pi_Tb_act_Obu); //Calibração de DOBu_piv
61     DOBu = (1.0-aPOBp) * DOBu_piv;
62     POBp = (DOBu_piv*C_OBu*Pi_Tb_act_Obu*aPOBp)/(C_OBp_ini*Pi_mech_ref);
63     DOCp = (AOCa*C_OCa_ini*Pi_Tb_act_oca)/(C_OCp*Pi_rkl_rk_act_ocp); //Calibração de DOCp
64 }
65
66 double convTmv_to_D (double Tmv) { //Função que converte o valor de meia vida da molécula para taxa de
        degradação ao dia
67     return (log(2.0)/(Tmv/1440.0)); //O fator '1440' corresponde ao número de minutos em um dia. A função
        log corresponde ao logaritmo natural.
68 }
69
70 #endif
71

```


Nome do arquivo	Descrição
30_perturbacao.h	Funções para realização da perturbação das constantes do modelo.

```

1  #ifndef _PERTURBACAO_H
2  #include "00_var_common.h"
3  #include "22_atribuicao.h"
4  #include "24_calibracao.h"
5  #include <string.h>
6  #define    _PERTURBACAO_H
7
8  void monta_vet_pert (void)           //Montagem do vetor de constantes perturbadas
9  {
10     int con;
11
12     //Cópia do vet_ctes para o vet_ctes_pert e vet_ctes_pert_aux
13     for (con=0; con<nlin; con++) {
14         vet_ctes_pert[con].valor = vet_ctes[con].valor;
15         strcpy (vet_ctes_pert[con].nome, vet_ctes[con].nome);
16         vet_ctes_pert_aux[con].valor = vet_ctes[con].valor;
17         strcpy (vet_ctes_pert_aux[con].nome, vet_ctes[con].nome);
18     }
19
20     //Substituicao dos valores de perturbação lidos para o vet_ctes_pert. Obs: o valor das variaveis globais não
    serao substituidos agora!!
21     for (con=3 ; con<nlin_pert-1 ;con++) {           //Para toda extensão do vetor
22         if ( strcmp(vet_ctes_pert_lidos[con].tipo,"valor")==0 )    //Se o tipo de perturbacao é de 'valor'
23             vet_ctes_pert[ rtn_cte_id(vet_ctes_pert_lidos[con].nome,vet_ctes_pert) ].valor =

```

```
vet_ctes_pert_lidos[con].valor;    //0 valor de perturbacao lido é atribuido. (funcao rtrn_cte_id em
22_atribuicao.h)
24     else if ( strcmp(vet_ctes_pert_lidos[con].tipo,"fracao")==0 )    //Se o tipo de perturbacao é de
'fracao'
25         vet_ctes_pert[ rtrn_cte_id(vet_ctes_pert_lidos[con].nome,vet_ctes_pert) ].valor =
vet_ctes_pert_lidos[con].valor*vet_ctes[ rtrn_cte_id(vet_ctes_pert_lidos[con].nome,vet_ctes) ].valor; //0 valor
atribuido é a multiplicacao do valor lido pelo valor da constante
26     else if ( strcmp(vet_ctes_pert_lidos[con].tipo,"desl")!=0 ){    //Se o tipo de perturbacao não for
'valor', 'fracao' ou 'desl'
27         printf ("\nTipo de perturbacao nao reconhecido. Verifique o nome do Tipo."); //É mostrada
mensagem de tipo inválido de perturbacao
28         exit(0);    //e termina o programa.
29     }
30 }
31
32 printf ("\n\n");
33
34 for (con=0; con<nlin; con++)
35     printf ("vet_ctes_pert %2d: %.3E \t %s\n", con, vet_ctes_pert[con].valor,
vet_ctes_pert[con].nome); //Debug: Imprime todo o vetor vet_ctes_pert com os valores substituidos.
36
37     printf ("\n");
38 }
39
40 void perturbacao (void)
41 {
42     int con=0;
```



```

43      //Realizacao das perturbacoes e recuperção das constantes
44      if (status_ctes == N_PERTURBADO) {          //Se as constantes não foram perturbadas
45          if (tempo_atual >= DiaP_ini)            //Verifica se iniciou o período de perturbação do sistema
46              status_ctes = RAMPA PERT;          //Altera a situacao da perturbacao para rampa de
aplicacao da perturbacao.
47      }
48      if (status_ctes == RAMPA PERT) {
49          for (con=0 ; con<nlin ; con++)
50              vet_ctes_pert_aux[con].valor = vet_ctes[con].valor + (tempo_atual-
DiaP_ini)*(vet_ctes_pert[con].valor-vet_ctes[con].valor)/deltat_pert; //Equação da rampa de subida
51          atribuicao_ctes (vet_ctes_pert_aux);      //Atribui valores de perturbação
52          calibracao ();                          //Calculo das constantes dependentes
53          atribuicaoinv_calc_pert (vet_ctes, vet_ctes_pert_aux); //Atribuição inversa para as constantes
dependentes calculadas
54          atribuicao_calc (vet_ctes_pert_aux);      //Atribuição dos valores calculados
55
56          if (tempo_atual >= DiaP_ini+deltat_pert ) { //Se terminou o período da rampa
57              if (freq_pert!=0) {                  //Caso a perturbação NÃO seja contínua
58                  status_ctes = RAMPA REST;        //se freq!=0, altera status para RAMPA REST para
restauração das constantes
59              } else if (freq_pert==0) {           //Caso a perturbacao seja contínua
60                  atribuicao_ctes (vet_ctes_pert);  //Atribui valores de perturbação
61                  calibracao ();                  //Calculo das constantes dependentes
62                  atribuicaoinv_calc_pert (vet_ctes, vet_ctes_pert); //Atribuição inversa para as
constantes dependentes calculadas
63                  atribuicao_calc (vet_ctes_pert); //Atribuição dos valores calculados
64                  status_ctes = PERTURBADO;      //Altera a situacao das constantes para pertubado.

```

```

65         }
66     }
67 }
68 else if (status_ctes == PERTURBADO){
69     if (tempo_atual >= DiaP_fim) status_ctes = RAMPA_REST;    //Se terminou o período da perturbação
70     Altera a situacao das constantes para rampa de restauração das constantes.
71     }
72     else if (status_ctes == RAMPA_REST) {
73         for (con=0 ; con<nlin ; con++)
74             vet_ctes_pert_aux[con].valor = vet_ctes_pert[con].valor - (tempo_atual-
75             DiaP_fim)*(vet_ctes_pert[con].valor-vet_ctes[con].valor)/deltat_pert; //Equação da rampa de subida
76             atribuicao_ctes (vet_ctes_pert_aux); //Atribui valores de perturbação
77             calibracao (); //Calculo das constantes dependentes
78             atribuicaoinv_calc_pert (vet_ctes, vet_ctes_pert_aux); //Atribuição inversa para as constantes
79             dependentes calculadas
80             atribuicao_calc (vet_ctes_pert_aux); //Atribuição dos valores calculados
81
82     if ( freq_pert!=0 && tempo_atual >= DiaP_ini+2*deltat_pert ) { //Se terminou o período da rampa no
83     caso NÃO contínuo
84         atribuicao_ctes (vet_ctes); //Em caso positivo, restaura o sistema alterando os
85         valor das constantes com os valores do vetor original de constantes calibradas
86         atribuicao_calc (vet_ctes);
87         if (tempo_atual<DiaP_fim) {
88             DiaP_ini += freq_pert; //Atualiza o diapini para o próximo dia de perturbação
89             //Note que se deve obedecer FREQ>2*Deltat_pert
90             status_ctes = N_PERTURBADO; //Altera a situacao das constantes
91         } else status_ctes = RESTAURADO; //Altera a situacao das constantes para restaurado

```

```

86         } else if ( freq_pert==0 && tempo_atual >= DiaP_fim+deltat_pert ) {    //Se terminou o período da
rampa no caso contínuo
87             atribuicao_ctes (vet_ctes);          //Em caso positivo, restaura o sistema alterando os valor
das constantes com os valores do vetor original de constantes calibradas
88             atribuicao_calc (vet_ctes);
89             status_ctes = RESTAURADO;
90         }
91     }
92 }
93
94 #endif
95

```


Nome do arquivo	Descrição
35_volume.h	Rotina que calcula o volume aproximado ocupado por OBa e OCa

```

1  #ifndef _VOLUME_H
2  #include "00_var_common.h"
3  #define    _VOLUME_H
4
5  void volume (void)
6  {
7      double      V_OBa, V_OCa;           //Volume total ocupado pelas células OBa e OCa, em mm^3
8      double      d_OBa=20.0E-3, d_OCa=80.0E-3; //Diâmetro das células em mm
9      double      NA=6.022E23;           //Número de Avogrado;
10
11     V_OBa = (4.0/3.0)*3.14159265*(d_OBa/2)*(d_OBa/2)*(d_OBa/2); //Volume de uma esfera de diâmetro 'd_OBa'
12     em mm^3
13     V_OCa = (4.0/3.0)*3.14159265*(d_OCa/2)*(d_OCa/2)*(d_OCa/2);
14
15     Rv = (V_OBa*C_OBa_i + V_OCa*C_OCa_i) * NA * 1.0E-18; //Razão entre volume das células e volume vascular
16 }
17 #endif
18

```


Nome do arquivo	Descrição
60_estimulo_mec.h	Rotina que calcula o estímulo mecânico da remodelagem.

```

1  #ifndef _EST_MECANICO_H
2  #include "00_var_common.h"
3  #include <math.h>
4  #include <stdlib.h>
5  #define    _EST_MECANICO_H
6
7  int busca_na_matriz (int l, int c); //Função que retorna a posicao do vetor (da matriz simetrica) referente a linha
   l e coluna c da matriz completa. Obs: l e c vão de 1 a 6; primeira posição do vetor é [0].
8  int elem_diag_normal (int lc); //Funcao que retorna o id do vetor referente ao elemento da diagonal principal
   de uma matriz (completa de 36 posições). Obs: lc vai de 1 a 6; primeira posição do vetor é [0].
9  int elem_diag_simetrica (int lc); //Funcao que retorna o id do vetor referente ao elemento da diagonal principal
   da matriz simetrica (21 posições). Obs: lc vai de 1 a 6; primeira posição do vetor é [0].
10 int conv_ind (int i, int j); //Funcao que realiza a conversao de indices duplos (com simetria) para os
   indices de um vetor. Exemplos: c_(ij)(kl) e epsilon_(ij). No caso do tensor c, essa funcao converte c numa matriz.
   // Obs: i e j vão de 1 a 3. A funcao retorna indices de 1 a 6.
11
12
13 void estimulo_mec (void)
14 {
15     double sigma[6]; //vetor tensao que será o resultado de (matriz_rigidez*vetor_epsilon)
16     int i, j, k, l; //contadores i,j,k e l
17     double acm=0; //acumulador
18
19     //Cálculo de sigma: sigma_ij=c_cort_ijkl*epsilon_kl
20     for (i=1; i<=3; i++) {

```

```

21         for (j=i; j<=3; j++) {           //Usa-se o fato de sigma ser simétrico --> j=i
22             for (k=1; k<=3; k++) {
23                 for (l=1; l<=3; l++)
24                     acm+= c_cort[busca_na_matriz( conv_ind(i,j) , conv_ind(k,l) )] *
25 epsilon[conv_ind(k,l)-1];
26             }
27             sigma[conv_ind(i,j)-1] = acm;
28             acm=0;
29         }
30         //Calculo de w: w=0,5*epsilon_ij*sigma_ij
31         for (i=1; i<=3; i++) {
32             for (j=1; j<=3; j++)
33                 acm+= epsilon[ conv_ind(i,j)-1 ] * sigma[ conv_ind(i,j)-1 ];
34         }
35         w = 0.5*acm;
36     }
37
38     /////Funcoes/////
39     int busca_na_matriz (int l, int c) //Função que retorna a posicao do vetor (da matriz simetrica) referente a linha
40     //l e coluna c da matriz completa. Obs: l e c vão de 1 a 6; primeira posição do vetor é [0].
41     {
42         if (l>c) //elementos da diagonal inferior
43             return (elem_diag_simetrica(c) + (l-c)); //(l-c) é a distância até o elemento da diagonal na coluna
44         else //diagonal e elementos da diagonal superior
45             return (elem_diag_simetrica(l) + (c-l)); //(c-l) é a distância até o elemento da diagonal na linha
46     }

```



```

46 int elem_diag_normal (int lc) { //Funcao que retorna o id do vetor referente ao elemento da diagonal principal
    de uma matriz (completa de 36 posições). Obs: lc vai de 1 a 6; primeira posição do vetor é [0].
47     return ((6+1) * (lc-1)); //Termo de uma progressão aritmética de 'passo' 7 iniciada em 0. O 'passo' é
    sete, pois percorre os seis elementos de uma linha mais um, para alcançar o elemento da diagonal.
48 }
49
50 int elem_diag_simetrica (int lc) { //Funcao que retorna o id do vetor referente ao elemento da diagonal principal
    da matriz simetrica (21 posições). Obs: lc vai de 1 a 6; primeira posição do vetor é [0].
51     return (elem_diag_normal(lc) - (lc-1)*lc/2); //Elem da diagonal na matriz normal menos soma da progressão
    aritmética de 'passo' -1 iniciando em 0.
52 }
53
54 int conv_ind (int i, int j) { //Funcao que realiza a conversao de indices duplos (com simetria) para os
    indices de um vetor. Exemplos: c_(ij)(kl) e epsilon_(ij). No caso do tensor c, essa funcao converte c numa matriz.
    // Obs: i e j vão de 1 a 3. A funcao retorna indices de 1 a 6.
55     int aux = 0;
56     if (i==j) aux = (i); // Ou seja, se (i,j)==[(1,1) ou (2,2) ou (3,3)]
57 else if (i!=j) {
58     if ( (i+j)==(3) ) aux = (4); // Ou seja, se (i,j)==[(1,2) ou (2,1)]
59 else if ( (i+j)==(5) ) aux = (5); // Ou seja, se (i,j)==[(2,3) ou (3,2)]
60 else if ( (i+j)==(4) ) aux = (6); // Ou seja, se (i,j)==[(3,1) ou (1,3)]
61 }
62 return (aux);
63 }
64 }
65 #endif
66

```


Nome do arquivo	Descrição
70_remodelagem.h	Rotinas de calculo das funcoes do modelo de remodelagem ossea

```

1  // Rotinas de calculo das funcoes do modelo de remodelagem ossea
2  // As equações foram divididas em três categorias: biomecânica, implícitas e dinâmica.
3  //      Fonte: modelo de remodelagem de Scheiner/Pivonka 2013
4  #ifndef _REMODELAGEM
5  #include "00_var_common.h"
6  #include "72_itlin_opg_rkl.h"
7  #include <math.h>
8  #include <stdlib.h>
9  #define      _REMODELAGEM
10
11 void remodelagem_biomecanica (void)
12 {
13     //Funcao de estimulo mecânico a proliferação dos pré-osteoblastos. Acao mecânica anabolica.
14     if (w < w_f1)                                //Zona inativa
15         Pi_mech_act_obp = Pi_mech_ref;
16     else
17     if (w < w_f2)                                //Rampa de subida
18         Pi_mech_act_obp = lambda1 * ((w/w_f1) - 1) + Pi_mech_ref;
19     else
20     if (w < w_f3)                                //Patamar maximo
21         Pi_mech_act_obp = Pi_mech_max;
22     else
23     if (w < w_f4)                                //Rampa de descida
24         Pi_mech_act_obp = lambda2 * ((w/w_f3) - 1) + Pi_mech_max;

```

```

25     else
26         Pi_mech_act_obp = Pi_mech_ref;           //Zona inativa
27
28         //Taxa de produção de RANKL ativada por estímulo mecânico. Acao mecânica catabolica.
29         if (w < w_r1)                             //Rampa de descida
30             Beta_rkl_mech = kappa1 * (1 - (w/w_r1));
31         else
32             if (w < w_r2)                             //Zona inativa
33                 Beta_rkl_mech = 0;
34             else
35                 Beta_rkl_mech = kappa2 * ((w/w_r2) - 1); //Rampa de subida
36     }
37
38
39 void remodelagem_implicitas (void)
40 {
41     TGFb = (alfa * Kres * C_0Ca_i + P_TGFb) / D_TGFb;
42     Pi_Tb_act_Obu = TGFb / (Htb_act_obu + TGFb);
43     Pi_Tb_rep_Obp = Htb_rep_obp / (Htb_rep_obp + TGFb);
44
45     Pi_Tb_act_oCa = TGFb / (Htb_act_oCa + TGFb);
46     PTH = (Beta_PTH + P_PTH) / D_PTH;
47     Pi_pth_act_ob = PTH / (Hpth_act_ob + PTH);
48     Pi_pth_rep_ob = Hpth_rep_ob / (Hpth_rep_ob + PTH);
49
50     Beta_opg_max = p_opg_ob * (C_0Bp_i + C_0Ba_i) * Pi_pth_rep_ob;
51     RKLmax = N_RKL_OB * (C_0Bp_i + C_0Ba_i) * Pi_pth_act_ob;

```

```

52     OPG = (Beta_opg_max+P_OPG) / ((D_opg+Beta_opg_max/C_OPG_max)*(1.0)); //Chute inicial de OPG
53     RKLtot = (1 + Ka_RL_OPG*OPG + Ka_RL_R*C_RANK);
54     C_RKL = (Beta_rkl_max + Beta_rkl_mech + P_RANKL) / (RKLtot * (D_rankl + Beta_rkl_max/RKLmax)); //Chute
    inicial de RKL
55     itlin_OPG_RKL ();          //Solucao de OPG e C_RKL atravez do metodo iterativo linear
56
57     C_RKL_RK = Ka_RL_R * C_RKL * C_RANK;
58     Pi_rkl_rk_act_ocp = C_RKL_RK / (Hrkl_act_ocp + C_RKL_RK);
59 }
60
61
62 void remodelagem_dinamica (void)
63 {
64     dC_OBp = (DOBu * C_OBu * Pi_Tb_act_Obu) + (POBp * C_OBp_i * Pi_mech_act_obp) - (DOBp * C_OBp_i *
65     Pi_Tb_rep_Obp);
66     dC_OBa = (DOBp * C_OBp_i * Pi_Tb_rep_Obp) - (AOBa * C_OBa_i);
67     dC_OCa = (DOCp * C_OCp * Pi_rkl_rk_act_ocp) - (AOCa * C_OCa_i * Pi_Tb_act_oca);
68     df_vas = Kres * C_OCa_i - Kform * C_OBa_i;
69 }
70 #endif
71

```


Nome do arquivo	Descrição
72_itlin_opg_rkl.h	Rotina de aplicação do método numérico iterativo linear para a solução do sistema de equações da concentração de OPG e RANKL.

1	<code>#ifndef _REMODELAGEM</code>
2	<code>#include "00_var_common.h"</code>
3	<code>#include <math.h></code>
4	<code>#include <stdlib.h></code>
5	<code>#define _REMODELAGEM</code>
6	
7	<code>void itlin_OPG_RKL (void)</code>
8	<code>{</code>
9	<code>//Sistema não linear de 2eqs e 2incognitas: C_RKL e C_OPG</code>
10	<code>// printf ("\n>Metodo Iterativo linear para calculo de OPG e RANKL.\n");</code>
11	
12	<code>double OPG1, C_RKL1;</code>
13	<code>double erroOPG, erroRKL, erroOPG1=0, erroRKL1=0, erro;</code>
14	<code>int con=1; //contadores</code>
15	<code>FILE *ofp;</code>
16	<code>char str[100];</code>
17	
18	<code>if (flagesc!=0) {</code>
19	<code>if (flagesc==1) sprintf (str, "out_41_itlin_OPG_RKL_erk1/out_41_itlin_OPG_RKL_calibracao.txt");</code>
20	<code>else if (flagesc==2) sprintf (str, "out_41_itlin_OPG_RKL_erk1/out_41_itlin_OPG_RKL_tempo%.5lf.txt",</code>
21	<code>tempo_atual);</code>
	<code>//else if (flageesc==2) sprintf (str, "out_41_itlin_OPG_RKL_erk%d/out_41_itlin_OPG_RKL_tempo</code>
	<code>%.1lf.txt", erk+1, tempo_atual/h);</code>

```

22         ofp = fopen( str , "w");
23
24         fprintf (ofp, "iteracao OPG \t\t RKL \t\t erroOPG \t erroRKL \t erro_max\n"); //Escreve cabeçalho do
arquivo output
25         fprintf (ofp, "ini \t %.3E \t %.3E\n", OPG, C_RKL);          //Escreve os valores iniciais no arquivo
26     }
27
28     erro=fmin(C_RKL,OPG)*errotgt+1;          //'Inicializa' o valor do erro. Força a entrada no laço while
29     while ( erro>(fmin(C_RKL,OPG)*errotgt) && con<it_max ) { //Enquanto erro for menor que o desejado e não
for atingido o número maximo de iteracoes
30
31         //Solução das Equações de iteração das populações
32         OPGtot = (1+Ka_RL_OPG*C_RKL);
33         if ( OPG*OPGtot>C_OPG_max )
34             OPG1 = (P_OPG) / (OPGtot * D_opg);
35         else
36             OPG1 = (Beta_opg_max+P_OPG) / (OPGtot * (D_opg+Beta_opg_max/C_OPG_max));
37
38         RKLtot = (1 + Ka_RL_OPG*OPG + Ka_RL_R*C_RANK);
39         if ( C_RKL*RKLtot>RKLmax )
40             C_RKL1 = (Beta_rkl_mech + P_RANKL) / (RKLtot * D_rankl);
41         else
42             C_RKL1 = (Beta_rkl_max + Beta_rkl_mech + P_RANKL) / (RKLtot * (D_rankl +
43 Beta_rkl_max/RKLmax));
44
45         //Verificação de valores válidos
46         if ( OPG1<0 )

```



```

47         OPG1 = 0;
48         if ( C_RKL1<0 )
49             C_RKL1 = 0;
50
51         //Cálculo do erro
52         erroOPG = erroOPG1;
53         erroRKL = erroRKL1;
54         erroOPG1 = fabs((OPG1-OPG)/fmax(1,OPG1)); //Calcula o erro relativo entre os parametros
55         erroRKL1 = fabs((C_RKL1-C_RKL)/fmax(1,C_RKL1));
56         erro = fmax(erroOPG, fmax(erroRKL, fmax(erroOPG1, erroRKL1))); //Acha a população com maior erro
57
58         //Mostra a iteração e o erro
59         //printf ("\rIteracao = %d \t\t Erro = %.3E", con, erro);
60         //Escreve em arquivo os valores de id_iteração, Populações k1, erros e erro_max
61         if (flagesc!=0) fprintf (ofp, "%d \t %.3E \t %.3E \t %.3E \t %.3E \t %.3E\n", con, OPG, C_RKL,
erroOPG1, erroRKL1, erro);
62
63         //Atualiza os valores das populacoes para a próxima iteração
64         OPG = OPG1;
65         C_RKL = C_RKL1;
66         con++; //Incremento do contador de iteracoes
67     }//fim while ( erro>errotgt & con<=it_max )
68
69     if (flagesc!=0) {
70         // rewind(ofp); //Escreve no inicio do arquivo os principais parâmetros: populações calibradas, no
de iterações, errotgt e erro final
71         if (con==it_max)

```

```
72         fprintf (ofp, "\nNao foi possivel calibrar: numero maximo de iteracoes atingido!");
73         fprintf (ofp, "\n\nOPG = %.20E\n", OPG);
74         fprintf (ofp, "C_RKL = %.20E\n", C_RKL);
75         fprintf (ofp, "Numero total de iteracoes = %d\n", con);
76         fprintf (ofp, "Erro obtido = %.3E\n", erro);
77         fprintf (ofp, "Erro desejado = %.3E\n", (fmin(C_RKL,OPG)*errotgt));
78         fflush (ofp);
79         fclose (ofp);
80         //  getchar();
81     }
82
83     if (con<it_max) {
84         //Atribui as informacoes que serão escritas ao aquivo sumerio de informacoes do metodo
85         vet_info[0] = OPG;
86         vet_info[1] = C_RKL;
87         vet_info[2] = con;
88         vet_info[3] = erro;
89         vet_info[4] = (fmin(C_RKL,OPG)*errotgt);
90     }
91
92     if (con==it_max) { //Se for atingido o numero maximo permitido de iteracoes, é mostrada uma
mensagem de erro e sai do programa.
93         printf ("\nNao foi possivel resolver o sistema OPG_RKL: numero maximo de iteracoes atingido!");
94         printf ("\n\nPressione qualquer tecla para continuar o programa...");
95         getchar();
96         //exit(0);
97         vet_info[0] = 0;
```

```
98         vet_info[1] = 0;
99         vet_info[2] = 0;
100        vet_info[3] = 0;
101        vet_info[4] = 0;
102    }
103 }
104
105 #endif
106
```


Nome do arquivo	Descrição
80_runge_kutta.h	Rotina que aplica o método numérico de Runge-Kutta de 4ª ordem.

1	<code>#ifndef _RUNGE_KUTTA_H</code>
2	<code>#include "00_var_common.h"</code>
3	<code>#include <math.h></code>
4	<code>#include <stdlib.h></code>
5	<code>#include <stdio.h></code>
6	<code>#include "12_modelo.h"</code>
7	<code>#include "35_volume.h"</code>
8	<code>#define _RUNGE_KUTTA_H</code>
9	
10	<code>void runge_kutta (void)</code>
11	<code>{</code>
12	<code>double tempo_atual_aux, C_OBp_aux, C_OBa_aux, C_OCa_aux, f_vas_aux; //Variáveis para armazenar o</code> <code>valor de C_0Xx_i antes da aplicação do método</code>
13	<code>double k[4], l[4], m[4], p[4]; //Paramteros de runge-kutta (abreviado RK)</code>
14	<code>int con;</code>
15	<code>//int erk; //contador para percorrer todos 4 'estados' do método de runge-kutta</code>
16	
17	<code>tempo_atual_aux = tempo_atual;</code>
18	<code>C_OBp_aux = C_OBp_i;</code>
19	<code>C_OBa_aux = C_OBa_i;</code>
20	<code>C_OCa_aux = C_OCa_i;</code>
21	<code>f_vas_aux = f_vas_i;</code>
22	

```
23      //Primeiro 'estado' de Runge-kutta já foi resolvido: observar ordem da chamada da funcao 'runge_kutta' em
24      'main.c'.
25      k[0] = dC_OBp;
26      l[0] = dC_OBa;
27      m[0] = dC_OCa;
28      p[0] = df_vas;
29
30      //Termos 2, 3 e 4 do método de RK
31      for (erk=1; erk<4 ; erk++) //Note que erk inicia em 1 devido a essa ser a posição dos vetores k,l e m
referentes aos termos 2 do metodo de RK.
32      {
33          tempo_atual = tempo_atual_aux + (0.25*erk*erk-0.75*erk+1)*h;
34          C_OBp_i = C_OBp_aux + (0.25*erk*erk-0.75*erk+1)*h*k[erk-1]; // Note que  $f(erk)=0.25*erk^2-$ 
0.75*erk+1 possui a seguinte característica:  $f(1)=0.5$ ,  $f(2)=0.5$ ,  $f(3)=1$ .
35          C_OBa_i = C_OBa_aux + (0.25*erk*erk-0.75*erk+1)*h*l[erk-1]; // com isso é possível agrupar
todos os 3 últimos termos de runge-kutta num mesmo laço.
36          C_OCa_i = C_OCa_aux + (0.25*erk*erk-0.75*erk+1)*h*m[erk-1];
37          f_vas_i = f_vas_aux + (0.25*erk*erk-0.75*erk+1)*h*p[erk-1];
38
39          modelo();
40
41          k[erk] = dC_OBp;
42          l[erk] = dC_OBa;
43          m[erk] = dC_OCa;
44          p[erk] = df_vas;
45      }
46
```

```

47      //Obtenção da solução da EDO por RK, ou seja, obtenção de C_0Xx_i do intervalo de tempo seguinte
48      tempo_atual = tempo_atual_aux + h;
49      C_0Bp_i = C_0Bp_aux + (h/6)*(k[0] + 2*k[1] + 2*k[2] + k[3]);
50      C_0Ba_i = C_0Ba_aux + (h/6)*(l[0] + 2*l[1] + 2*l[2] + l[3]);
51      C_0Ca_i = C_0Ca_aux + (h/6)*(m[0] + 2*m[1] + 2*m[2] + m[3]);
52      f_vas_i = f_vas_aux + (h/6)*(p[0] + 2*p[1] + 2*p[2] + p[3]);
53      erk      = 0;
54
55      //Verificação de valores válidos fisicamente
56      volume();
57      if (C_0Bp_i<0)          C_0Bp_i = 0;
58      else if (Rv>1)          C_0Bp_i = C_0Bp_aux;    // Se o volume está 100% ocupado, o número de
células não aumenta
59      if (C_0Ba_i<0)          C_0Ba_i = 0;
60      else if (Rv>1)          C_0Ba_i = C_0Ba_aux;    // Se o volume está 100% ocupado, o número de
células não aumenta
61      if (C_0Ca_i<0)          C_0Ca_i = 0;
62      else if (Rv>1)          C_0Ca_i = C_0Ca_aux;    // Se o volume está 100% ocupado, o número de
células não aumenta
63      if (f_vas_i < 0)          f_vas_i = 0;
64      else if (f_vas_i > 1)    f_vas_i = 1;
65
66      //Atribui as informacoes que serão escritas ao vetor de informacoes do metodo
67      for (con=0;con<4;con++)    vet_info[5+con] = k[con];
68      vet_info[9] = (h/6)*(k[0] + 2*k[1] + 2*k[2] + k[3]);
69      for (con=0;con<4;con++)    vet_info[10+con] = l[con];
70      vet_info[14] = (h/6)*(l[0] + 2*l[1] + 2*l[2] + l[3]);

```

```
71     for (con=0;con<4;con++)      vet_info[15+con] = m[con];
72     vet_info[19] = (h/6)*(m[0] + 2*m[1] + 2*m[2] + m[3]);
73     for (con=0;con<4;con++)      vet_info[20+con] = p[con];
74     vet_info[24] = (h/6)*(p[0] + 2*p[1] + 2*p[2] + p[3]);
75 }
76
77 #endif
78
```


Nome do arquivo	Descrição
80_runge_kutta_dopri.h	Rotina que aplica o método numérico adaptativo de Runge-Kutta-Dorman-Prince.

```

1  #ifndef _RUNGE_KUTTA_DOPRI_H
2  #include "00_var_common.h"
3  #include <math.h>
4  #include <stdlib.h>
5  #include <stdio.h>
6  //#include <windows.h>
7  #include "12_modelo.h"
8  #include "35_volume.h"
9  #define    _RUNGE_KUTTA_DOPRI_H
10
11 #define TRUE    1
12 #define FALSE   0
13
14 void dopri5 (void)
15 {
16     double    tempo_atual_aux, tempo_final_aux, C_0Bp_aux, C_0Ba_aux, C_0Ca_aux, f_vas_aux; //Variáveis para
armazenar o valor de C_0Xx_i antes da aplicação do método
17     double    k[7], l[7], m[7], p[7], a[6], b[6][6] , errofvas, deltafvas, delta0Bp, delta0Ba, delta0Ca,
delta;    //Paramteros de runge-kutta-dorman-prince (abreviado RKDopri)
18     double    C_0Bp_iref, C_0Ba_iref, C_0Ca_iref, f_vas_iref, erro0Bp, erro0Ba, erro0Ca; // h_min=0.2,
h_max=2;    //h_min: 0.008=10min
19     int        TOBp, TOBa, TOCa, Tfvas, errogrande;
20     int        con, conh=0;
21     //int erk;    //contador para percorrer todos 4 'estados' do método de runge-kutta

```

```

22
23     a[0] = 1.0/5.0;           a[1] = 3.0/10.0;           a[2] = 4.0/5.0;           a[3] =
8.0/9.0;           a[4] = 1.0;           a[5] = 1.0;
24
25     b[0][0] = 1.0/5.0;
                                     for (con=1 ; con<6 ; con++) b[0][con]=0;
26     b[1][0] = 3.0/40.0;           b[1][1] = 9.0/40.0;
                                     for (con=2 ; con<6 ; con++) b[1][con]=0;
27     b[2][0] = 44.0/45.0;   b[2][1] = -56.0/15.0;           b[2][2] = 32.0/9.0;
                                     for (con=3 ; con<6 ; con++) b[2][con]=0;
28     b[3][0] = 19372.0/6561.0; b[3][1] = -25360.0/2187.0; b[3][2] = 64448.0/6561;           b[3][3] = -
212.0/729.0;           b[3][4] = 0;           b[3][5] = 0;
29     b[4][0] = 9017.0/3168.0; b[4][1] = -355.0/33.0;           b[4][2] = 46732.0/5247.0;   b[4][3] =
49.0/176.0;           b[4][4] = -5103.0/18656.0; b[4][5] = 0;
30     b[5][0] = 35.0/384.0;   b[5][1] = 0;           b[5][2] = 500.0/1113.0;           b[5][3] =
125.0/192.0;           b[5][4] = -2187.0/6784.0; b[5][5] = 11.0/84.0;
31
32     tempo_atual_aux = tempo_atual;
33     C_OBp_aux = C_OBp_i;
34     C_OBa_aux = C_OBa_i;
35     C_OCa_aux = C_OCa_i;
36     f_vas_aux = f_vas_i;
37
38     switch (status_ctes) {           //Verifica qual regioao de perturbacao está o tempo atual para determinar o
tempo final da regioao
39         case N_PERTURBADO:
40             tempo_final_aux = DiaP_ini;

```

```

41         break;
42
43     case RAMPA_PERT:
44         tempo_final_aux = DiaP_ini+deltat_pert;
45         break;
46
47     case PERTURBADO:
48         tempo_final_aux = DiaP_fim;
49         break;
50
51     case RAMPA_REST:
52         if (freq_pert==0) tempo_final_aux = DiaP_fim+deltat_pert; //Se for o caso continuo
53         else tempo_final_aux = DiaP_ini+2*deltat_pert;
54         break;
55
56     case RESTAURADO:
57         tempo_final_aux = tempo_final;
58         break;
59
60     default:
61         printf("Nao foi possivel determinar valor para variavel tempo_final_aux em
62 80_runge_kutta_dopri.h ou nao foi encontrado input_pert.txt\n");
63         printf("Programa prosseguira utilizando tempo_final_aux = tempo_final\n");
64         tempo_final_aux = tempo_final;
65     }
66
67     //Primeiro 'estado' de Runge-kutta já foi resolvido: observar ordem da chamada da funcao 'runge_kutta_dopri'

```

```

em 'main.c'.
67         k[0] = dC_OBp;
68         l[0] = dC_OBa;
69         m[0] = dC_OCa;
70         p[0] = df_vas;
71
72         errogrande = TRUE;           // 'Inicializa' o valor do erro. Força a entrada no laço while
73
74         while ( errogrande==TRUE && conh<it_max ) {    // Enquanto erro for menor que o desejado e não for atingido
// o número máximo de iteracoes
75             // Termos 2, 3, 4, 5, 6 e 7 do método de RK Dormand-Prince
76             for (erk=0; erk<6 ; erk++)                // Note que erk inicia em 0 devido a essa ser a posição dos
// vetores k, l e m referentes aos termos 2 do metodo de RKF.
77             {
78                 tempo_atual = tempo_atual_aux + a[erk]*h;
79                 // printf ("\r tempo atual = %.6lf", tempo_atual);
80                 // Sleep (200);
81                 C_OBp_i = C_OBp_aux + h*(b[erk][0]*k[0]+b[erk][1]*k[1]+b[erk][2]*k[2]+b[erk][3]*k[3]+b[erk]
[4]*k[4]+b[erk][5]*k[5]);    // Note que f(erk)=0.25*erk^2-0.75*erk+1 possui a seguinte característica: f(1)=0.5,
f(2)=0.5, f(3)=1.
82                 C_OBa_i = C_OBa_aux + h*(b[erk][0]*l[0]+b[erk][1]*l[1]+b[erk][2]*l[2]+b[erk][3]*l[3]+b[erk]
[4]*l[4]+b[erk][5]*l[5]);    // Com isso é possível agrupar todos os 3 últimos termos de runge-kutta num
mesmo laço.
83                 C_OCa_i = C_OCa_aux + h*(b[erk][0]*m[0]+b[erk][1]*m[1]+b[erk][2]*m[2]+b[erk][3]*m[3]+b[erk]
[4]*m[4]+b[erk][5]*m[5]);
84                 f_vas_i      = f_vas_aux + h*(b[erk][0]*p[0]+b[erk][1]*p[1]+b[erk][2]*p[2]+b[erk]
[3]*p[3]+b[erk][4]*p[4]+b[erk][5]*p[5]);

```

```

85
86         modelo();
87
88         k[erk+1] = dC_OBp;
89         l[erk+1] = dC_OBa;
90         m[erk+1] = dC_OCa;
91         p[erk+1] = df_vas;
92     }
93
94     //Obtenção do delta da solução da EDO por RKF, ou seja, obtenção de C_OXx_i do intervalo de tempo
seguinte
95     C_OBp_i = 35.0/384.0*k[0] + 0 + 500.0/1113.0*k[2] + 125.0/192.0*k[3] - 2187.0/6784.0*k[4] +
11.0/84.0*k[5];
96     C_OBa_i = 35.0/384.0*l[0] + 0 + 500.0/1113.0*l[2] + 125.0/192.0*l[3] - 2187.0/6784.0*l[4] +
11.0/84.0*l[5];
97     C_OCa_i = 35.0/384.0*m[0] + 0 + 500.0/1113.0*m[2] + 125.0/192.0*m[3] - 2187.0/6784.0*m[4] +
11.0/84.0*m[5];
98     f_vas_i = 35.0/384.0*p[0] + 0 + 500.0/1113.0*p[2] + 125.0/192.0*p[3] - 2187.0/6784.0*p[4] +
11.0/84.0*p[5];
99
100     C_OBp_iref = 5179.0/57600.0*k[0] + 0 + 7571.0/16695.0*k[2] + 393.0/640.0*k[3] -
92097.0/339200.0*k[4] + 187.0/2100.0*k[5] + 1.0/40.0*k[6];
101     C_OBa_iref = 5179.0/57600.0*l[0] + 0 + 7571.0/16695.0*l[2] + 393.0/640.0*l[3] -
92097.0/339200.0*l[4] + 187.0/2100.0*l[5] + 1.0/40.0*l[6];
102     C_OCa_iref = 5179.0/57600.0*m[0] + 0 + 7571.0/16695.0*m[2] + 393.0/640.0*m[3] -
92097.0/339200.0*m[4] + 187.0/2100.0*m[5] + 1.0/40.0*m[6];
103     f_vas_iref = 5179.0/57600.0*p[0] + 0 + 7571.0/16695.0*p[2] + 393.0/640.0*p[3] -

```

```

104      92097.0/339200.0*p[4] + 187.0/2100.0*p[5] + 1.0/40.0*p[6];
105      erroOBp = fabs(C_OBp_iref-C_OBp_i);
106      erroOBa = fabs(C_OBa_iref-C_OBa_i);
107      erroOCa = fabs(C_OCa_iref-C_OCa_i);
108      errofvas = fabs(f_vas_iref-f_vas_i);
109
110      printf ("\r Andamento = %.2lf %% = dia %.1lf de %.0lf >RKF45: conh=%d , h=%.3e\r",
(tempo_atual_aux/tempo_final)*100, tempo_atual_aux, tempo_final, conh, h); //Mostra na tela o andamento da
simulacao
111      //Sleep (25);
112
113      Tfvas = (errofvas>f_vas_aux*errotgt)? TRUE:FALSE;
114      TOBp = (erroOBp>C_OBp_aux*errotgt)? TRUE:FALSE;
115      TOBa = (erroOBa>C_OBa_aux*errotgt)? TRUE:FALSE;
116      TOCa = (erroOCa>C_OCa_aux*errotgt)? TRUE:FALSE;
117      errogrande = ( Tfvas==TRUE || TOBp==TRUE )? TRUE:FALSE;
118      errogrande = ( errogrande==TRUE || TOBa==TRUE )? TRUE:FALSE;
119      errogrande = ( errogrande==TRUE || TOCa==TRUE )? TRUE:FALSE;
120
121      if ( errogrande==FALSE || h==fmin(h_min,tempo_final_aux-tempo_atual_aux)) {
122          C_OBp_i = C_OBp_aux + h*(5179.0/57600.0*k[0] + 7571.0/16695.0*k[2] + 393.0/640.0*k[3] -
92097.0/339200.0*k[4] + 187.0/2100.0*k[5] + 1.0/40.0*k[6]);
123          C_OBa_i = C_OBa_aux + h*(5179.0/57600.0*l[0] + 7571.0/16695.0*l[2] + 393.0/640.0*l[3] -
92097.0/339200.0*l[4] + 187.0/2100.0*l[5] + 1.0/40.0*l[6]);
124          C_OCa_i = C_OCa_aux + h*(5179.0/57600.0*m[0] + 7571.0/16695.0*m[2] + 393.0/640.0*m[3] -
92097.0/339200.0*m[4] + 187.0/2100.0*m[5] + 1.0/40.0*m[6]);

```

```

125         f_vas_i = f_vas_aux + h*(5179.0/57600.0*p[0] + 7571.0/16695.0*p[2] + 393.0/640.0*p[3] -
126         92097.0/339200.0*p[4] + 187.0/2100.0*p[5] + 1.0/40.0*p[6]);
127
128         //Verificação de valores válidos fisicamente
129         volume();
129         if (C_OBp_i<0)                C_OBp_i = 0;
130         else if (Rv>1)                C_OBp_i = C_OBp_aux;    // Se o volume está 100% ocupado, o
131         número de células não aumenta
131         if (C_OBa_i<0)                C_OBa_i = 0;
132         else if (Rv>1)                C_OBa_i = C_OBa_aux;    // Se o volume está 100% ocupado, o
133         número de células não aumenta
133         if (C_OCa_i<0)                C_OCa_i = 0;
134         else if (Rv>1)                C_OCa_i = C_OCa_aux;    // Se o volume está 100% ocupado, o
135         número de células não aumenta
135         if (f_vas_i<=-f_lac)          f_vas_i = 0;
136         else if ( f_vas_i>(1-f_lac) )  f_vas_i = 1;
137
138         //Atribui as informacoes que serão escritas ao vetor de informacoes do metodo
139         for (con=0;con<7;con++)        vet_info[5+con] = k[con];
140         vet_info[12] = h*(5179.0/57600.0*k[0] + 7571.0/16695.0*k[2] + 393.0/640.0*k[3] -
141         92097.0/339200.0*k[4] + 187.0/2100.0*k[5] + 1.0/40.0*k[6]);
141         for (con=0;con<7;con++)        vet_info[13+con] = l[con];
142         vet_info[20] = h*(5179.0/57600.0*l[0] + 7571.0/16695.0*l[2] + 393.0/640.0*l[3] -
143         92097.0/339200.0*l[4] + 187.0/2100.0*l[5] + 1.0/40.0*l[6]);
143         for (con=0;con<7;con++)        vet_info[21+con] = m[con];
144         vet_info[28] = h*(5179.0/57600.0*m[0] + 7571.0/16695.0*m[2] + 393.0/640.0*m[3] -
145         92097.0/339200.0*m[4] + 187.0/2100.0*m[5] + 1.0/40.0*m[6]);

```

```

145         for (con=0;con<7;con++)      vet_info[29+con] = p[con];
146         vet_info[36] = h*(5179.0/57600.0*p[0] + 7571.0/16695.0*p[2] + 393.0/640.0*p[3] -
92097.0/339200.0*p[4] + 187.0/2100.0*p[5] + 1.0/40.0*p[6]);
147         vet_info[37] = erroOBp; vet_info[38] = erroOBa; vet_info[39] = erroOCa; vet_info[40] =
errofvas;
148         vet_info[41] = f_vas_aux*errotgt; vet_info[42] = errogrande;
149     }
150
151     if ( h==fmin(h_min,tempo_final_aux-tempo_atual_aux )) { //Se o h já está em seu valor minimo
152         errogrande=FALSE; //Força a saída do método para o caso h==minimo
153         printf ("\nNao foi possivel resolver RK-Dopri com o erro desejado: h atingiu o valor
minimo!\n\n");
154         //printf ("\n\nPressione qualquer tecla para continuar o programa...");
155         //getchar();
156     }
157
158     //calcula novo h
159     deltafvas = 0.84 * pow (f_vas_aux*errotgt/errofvas, 0.25);
160     deltaOBp = 0.84 * pow (C_OBp_aux*errotgt/erroOBp, 0.25);
161     deltaOBa = 0.84 * pow (C_OBa_aux*errotgt/erroOBa, 0.25);
162     deltaOCa = 0.84 * pow (C_OCa_aux*errotgt/erroOCa, 0.25);
163
164     delta = fmin(fmin(deltaOBp,fmin(deltaOBa,deltaOCa)),deltafvas);
165
166     h = fmin(fmin(delta*h,h_max),tempo_final_aux-tempo_atual_aux);
167
168     if (h<h_min)      h = fmin(h_min,tempo_final_aux-tempo_atual_aux);

```



```

169
170         conh++;
171
172         if ( errogrande==FALSE ) {
173             //Atribui as informacoes que serão escritas ao vetor de informacoes do metodo
174             vet_info[43] = conh; vet_info[44] = h; vet_info[45] = tempo_final_aux;
175         }
176
177         if (conh==it_max) {
178             printf ("\nNao foi possivel resolver RK-Dopri com o erro desejado: numero maximo de iteracoes
atingido!\n\n");
179             //printf ("\n\nPressione qualquer tecla para continuar o programa...");
180             //getchar();
181         }
182
183     }
184
185     tempo_atual = tempo_atual_aux + h;
186 }
187
188 #endif
189

```


Nome do arquivo	Descrição
90_escrita.h	Rotina que realiza os procedimentos para escrita em arquivo dos valores calculados no modelo.

1	<code>#ifndef _ESCRITA_H</code>
2	<code>#include <stdio.h></code>
3	<code>#include "00_var_common.h"</code>
4	<code>#define _ESCRITA_H</code>
5	
6	<code>#define TRUE 1</code>
7	<code>#define FALSE 0</code>
8	
9	
10	<code>void ini_arquivos_saida (void) {</code>
11	<code> //Abertura dos arquivos de escrita e escrita dos cabecalhos</code>
12	<code> //Arquivo com populações absolutas e normalizadas</code>
13	<code> ofp_pop = fopen("out_10_populacoes.txt", "w");</code>
14	<code> fprintf (ofp_pop, "Tempo \t\t C_OBp \t\t C_OBa \t\t C_OCa \t\t C_OBp_norm \t C_OBa_norm \t</code>
15	<code>C_OCa_norm \t dC_OBp \t dC_OBa \t dC_OCa\n"); //Escreve cabecalho do arquivo output</code>
16	<code> // ... com frações de volume, bmd e w</code>
17	<code> ofp_pim = fopen("out_20_param_mec_med.txt", "w");</code>
18	<code> fprintf (ofp_pim, "Tempo \t\t f_vas \t\t porosidade \t Vcel/Vvas \t BMD \t\t w \t\t</code>
19	<code>df_vas\n"); //Escreve cabecalho do arquivo output</code>
20	<code> // ... com matriz de rigidez c_meso</code>
21	<code> ofp_mtr = fopen("out_30_rigidez.txt", "w");</code>

```

22      fprintf (ofp_mtr, "Tempo \t\t c_cort_11 \t c_cort_12 \t c_cort_13 \t c_cort_14 \t c_cort_15 \t
c_cort_16 \t c_cort_22 \t c_cort_23 \t c_cort_24 \t c_cort_25 \t c_cort_26 \t c_cort_33 \t c_cort_34 \t
c_cort_35 \t c_cort_36 \t c_cort_44 \t c_cort_45 \t c_cort_46 \t c_cort_55 \t c_cort_56 \t c_cort_66\n");//Escreve
cabecalho do arquivo output
23
24      // ... com parâmetros de remodelagem
25      ofp_rmd = fopen("out_40_param_remmod.txt", "w");
26      fprintf (ofp_rmd, "Tempo \t\t Pi_mec_act_obp\t Beta_rkl_mech \t TGFb \t\t Pi_Tb_act_Obu \t
Pi_Tb_rep_Obp \t Pi_Tb_act_oca \t PTH \t\t Pi_pth_act_ob \t Pi_pth_rep_ob \t Beta_opg_max \t OPG \t\t RKLmax \t
RKLtot \t C_RKL \t\t C_RKL_RK \t Pi_rkl_act_ocp\n"); //Escreve cabecalho do arquivo output
27
28      // ... com sumario dos parâmetros do metodo itlin de OPG-RANKL
29      ofp_ork = fopen("out_41_itlin_OPG_RKL.txt", "w");
30      fprintf (ofp_ork, "Tempo \t\t OPG \t\t C_RKL \t\t no_its \t erro \t\t erro_tgt\n"); //Escreve
cabecalho do arquivo output
31
32      //Arquivo com parametros de runge-kutta
33      ofp_mrk = fopen("out_42_runge_kutta_ode45.txt", "w");
34      fprintf (ofp_mrk, "Tempo \t\t conh \t\t h_final \t k[0] \t\t k[1] \t\t k[2] \t\t k[3] \t\t k[4] \t\t
k[5] \t\t k[6] \t\t DeltaOBp \t l[0] \t\t l[1] \t\t l[2] \t\t l[3] \t\t l[4] \t\t l[5] \t\t l[6] \t\t DeltaOBa \t
m[0] \t\t m[1] \t\t m[2] \t\t m[3] \t\t m[4] \t\t m[5] \t\t m[6] \t\t DeltaOCa \t p[0] \t\t p[1] \t\t p[2] \t\t
p[3] \t\t p[4] \t\t p[5] \t\t p[6] \t\t Deltafvas \t erroOBp \t erroOBa \t erroOCa \t errofvas \t er_tgt_fvas \t
errogrande? \t tempo_final_aux\n");
35      //ofp_mrk = fopen("out_42_runge_kutta.txt", "w");
36      //fprintf (ofp_mrk, "Tempo \t\t k[0] \t\t k[1] \t\t k[2] \t\t k[3] \t\t k[4] \t\t k[5] \t\t k[6] \t\t
DeltaOBp \t l[0] \t\t l[1] \t\t l[2] \t\t l[3] \t\t l[4] \t\t l[5] \t\t l[6] \t\t DeltaOBa \t m[0] \t\t m[1] \t\t m[2] \t\t m[3] \t\t m[4] \t\t m[5] \t\t m[6] \t\t
DeltaOCa \t p[0] \t\t p[1] \t\t p[2] \t\t p[3] \t\t p[4] \t\t p[5] \t\t p[6] \t\t Deltafvas\n");

```

```

37 }
38
39
40 void escreve_linha (void) {
41     int con;
42
43     //Arquivo com populações absolutas e normalizadas
44     fprintf (ofp_pop, "%.5lf \t %.5E \t %.5E \t %.5E \t %.5E \t %.5E \t %.5E \t %.5E \t %.5E \t %.5E\n",
vet_esc[0], vet_esc[1], vet_esc[2], vet_esc[3], vet_esc[4], vet_esc[5], vet_esc[6], vet_esc[48], vet_esc[49],
vet_esc[50]);
45
46     //Arquivo com frações de volume, bmd e w
47     fprintf (ofp_pim, "%.5lf \t %.5E \t %.5E \t %.5E \t %.5E \t %.5E \t %.5E \t %.5E\n", vet_esc[0], vet_esc[7],
vet_esc[8], vet_esc[52], vet_esc[9], vet_esc[10], vet_esc[51]);
48
49     //Arquivo com matriz de rigidez c_cort
50     fprintf (ofp_mtr, "%.5lf", vet_esc[0]);
51     for (con=0; con<21 ; con++)
52         fprintf (ofp_mtr, " \t %.5E", vet_esc[11+con]);
53     fprintf (ofp_mtr, "\n");
54
55     //Arquivo com parâmetros de remodelagem
56     fprintf (ofp_rmd, "%.5lf", vet_esc[0]);
57     for (con=32; con<48 ; con++)
58         fprintf (ofp_rmd, " \t %.5E", vet_esc[con]);
59     fprintf (ofp_rmd, "\n");
60

```

```
61         //Arquivo com parâmetros do metodo itlin para OPG-RKL
62         fprintf (ofp_ork, "%.5lf \t %.5E \t %.5E \t %.5E \t %.5E \t %.5E\n", vet_esc[0], vet_info[0],
vet_info[1], vet_info[2], vet_info[3], vet_info[4]);
63     }
64
65
66 void escreve_linha_mrk (void) {
67     int con;
68
69     //Arquivo com informações sumario do método de rkf45
70     fprintf (ofp_mrk, "%.5lf \t %.5lf \t %.5lf", vet_esc[0], vet_info[43], vet_info[44]);
71     //fprintf (ofp_mrk, "%.5lf", vet_esc[0]);
72     for (con=5; con<42 ; con++)
73         fprintf (ofp_mrk, " \t %.5E", vet_info[con]);
74     (vet_info[42]==TRUE)? fprintf(ofp_mrk, " \t YES"):fprintf(ofp_mrk, " \t NO");
75     fprintf (ofp_mrk, " \t\t %.5E", vet_info[45]);
76     fprintf (ofp_mrk, "\n");
77 }
78
79
80 void fecha_arq_saida (void) {
81     //Fechamento dos arquivos de saida
82     //Arquivo com populações absolutas e normalizadas
83     fclose(ofp_pop);
84     //... com frações de volume, bmd e w
85     fclose(ofp_pim);
86     //... com matriz de rigidez c_meso
```

```

87         fclose(ofp_mtr);
88         //... com parâmetros de remodelagem
89         fclose(ofp_rmd);
90         fclose(ofp_ork);
91         fclose(ofp_mrk);
92     }
93
94
95     ///FUNCOES DE ARMAZENAMENTO NO VETOR DE ESCRITA
96     void vet_esc_populacoes (void) {
97         vet_esc[0] = tempo_atual;
98         vet_esc[1] = C_OBp_i;
99         vet_esc[2] = C_OBa_i;
100        vet_esc[3] = C_OCa_i;
101        vet_esc[4] = C_OBp_n_i;
102        vet_esc[5] = C_OBa_n_i;
103        vet_esc[6] = C_OCa_n_i;
104    }
105
106    void vet_esc_frac_volume (void) {
107        vet_esc[7] = f_vas_i;
108        vet_esc[8] = por_i;
109        vet_esc[52]= Rv;
110    }
111
112    void vet_esc_bmd (void) {
113        vet_esc[9] = bmd_i;

```

```
114 }
115
116 void vet_esc_estimulo_mec (void) {
117     vet_esc[10] = w;
118 }
119
120 void vet_esc_matriz (void) { //Armazena todos valores (sem valores simetricos) da matriz de rigidez do osso no
    vetor de dados a serem escritos
121     int con=0;
122     for (con=0 ; con<21 ; con++)
123         vet_esc[11+con] = c_cort[con]*1.0E-9;
124 }
125
126 void vet_esc_biomecanica (void) {
127     vet_esc[32] = Pi_mech_act_obp;
128     vet_esc[33] = Beta_rkl_mech;
129 }
130
131 void vet_esc_implicitas (void) {
132     vet_esc[34] = TGFb;
133     vet_esc[35] = Pi_Tb_act_Obu;
134     vet_esc[36] = Pi_Tb_rep_Obp;
135     vet_esc[37] = Pi_Tb_act_oca;
136     vet_esc[38] = PTH;
137     vet_esc[39] = Pi_pth_act_ob;
138     vet_esc[40] = Pi_pth_rep_ob;
139     vet_esc[41] = Beta_opg_max;
```



```

140     vet_esc[42] = OPG;
141     vet_esc[43] = RKLmax;
142     vet_esc[44] = RKLtot;
143     vet_esc[45] = C_RKL;
144     vet_esc[46] = C_RKL_RK;
145     vet_esc[47] = Pi_rkl_rk_act_ocp;
146 }
147
148 void vet_esc_dinamica (void) {
149     vet_esc[48] = dC_OBp;
150     vet_esc[49] = dC_OBa;
151     vet_esc[50] = dC_OCa;
152     vet_esc[51] = df_vas;
153 }
154
155 void vet_esc_model_par (void) {
156     vet_esc_frac_volume();           //Armazena os valores das frações de volume no vetor de dados a serem
escritos. (90_escrita.h)
157     vet_esc_bmd();                   // (90_escrita.h)
158     vet_esc_matriz();                 //Armazena todos valores (sem simetricos) da matriz de rigidez do osso
cortical no vetor de dados a serem escritos. (90_escrita.h)
159     vet_esc_estimulo_mec();           // (90_escrita.h)
160     //Armazena em vetor os seguintes parâmetros: id_tempo, Pop celular absoluta e normalizada, parâmetros das
equações implícitas
161     vet_esc_populacoes();             // (90_escrita.h)
162     vet_esc_biomecanica();             // (90_escrita.h)
163     vet_esc_implicitas();             // (90_escrita.h)

```

```
164         vet_esc_dinamica();           // (90_escrita.h)
165     }
166
167     #endif
168
```