



**Simpósio de Métodos
Numéricos em Engenharia**

25 a 27 de outubro, 2017

Remodelamento ósseo baseado na dinâmica de populações celulares com ação de agente antireabsortivo

Miguel Tobias Bahia
Departamento de Mecânica
Instituto Federal de Santa Catarina
Joinville, Brasil
migueltbahia@ifsc.edu.br

Mildred Ballin Hecke
PPGMNE
Universidade Federal do Paraná
Curitiba, Brasil
mildredhecke@gmail.com

Emílio Graciliano Ferreira Mercuri
Departamento de Engenharia Ambiental
Universidade Federal do Paraná
Curitiba, Brasil
mercuri@ufpr.br

Resumo—Este trabalho apresenta um modelo matemático para o remodelamento ósseo baseado nas atividades celulares, que incorpora o estímulo mecânico e a ação de agente antireabsortivo, que inibe a ação osteoclástica. Os autores propõem a utilização da densidade de energia de deformação como estímulo mecânico ou função ativadora do remodelamento [4]. A ação anti-reabsortiva é modelada através do aumento da taxa de apoptose de osteoclastos e com a inclusão de uma função fármaco-reguladora na expressão do RANKL. O modelo foi resolvido por integração numérica com o algoritmo de Runge-Kutta de 4ª ordem. O modelo geométrico com propriedades materiais isotrópicas heterogêneas foi construído a partir de imagens de tomografia computadorizada. A geração da malha, implementação e simulações foram desenvolvidas em linguagem Matlab. Resultados preliminares da pesquisa indicam que o modelo captura qualitativamente bem o comportamento adaptativo do osso e as interações celulares durante o remodelamento. O aumento da taxa de apoptose osteoclástica e a inclusão da função fármaco-reguladora reproduziram o efeito antireabsortivo do medicamento resultando em um acréscimo na densidade de massa óssea. A mudança percentual da área do osso cortical durante o remodelamento foi avaliada por segmentação de imagens em um corte transversal do fêmur na região diafisal com o algoritmo de agrupamento K-means.

Palavras-chave—remodelamento ósseo; elementos finitos; células ósseas; modelamento matemático

I. INTRODUÇÃO

O remodelamento ósseo corresponde a um processo fisiológico de adaptação do osso em resposta a estímulos metabólicos ou mecânicos.

No nível celular, o remodelamento envolve fundamentalmente a formação óssea mediada por osteoblastos e a reabsorção óssea mediada por osteoclastos.

Os modelos matemáticos para o remodelamento ósseo baseados na dinâmica das atividades celulares correspondem a uma área de pesquisa e desenvolvimento relativamente recente. Entre os trabalhos pioneiros pode-se destacar o de [21], que analisa a ação dual do hormônio da paratireoide (PTH) na formação e reabsorção óssea e o de [1], modelando as interações autócrinas e parácrinas de osteoblastos e osteoclastos. [11] explicita a participação de moléculas sinalizadoras como o OPG, RANKL e PTH. Fundamentando-se no modelo de [11], o trabalho de [12] reescreve as expressões de sinalização com funções de ativação e repressão oriundas da cinética química (funções de Hill) e incorpora outras sinalizações no modelo. Outro trabalho de destaque é o de [4] que combina o modelo de [12] com a micromecânica do contínuo e incorpora o estímulo mecânico avaliado na microescala mediante técnica de homogeneização de Mori-Tanaka [13].

Dada a importância do estudo de doenças ósseas, como a osteoporose, os modelos de remodelamento ósseo têm sido cada vez mais utilizados para recriar cenários que incluem a ação terapêutica de medicamentos. A simulação com modelos farmacológicos oferece novas possibilidades a serem exploradas. Parâmetros como dose, frequência e rota de administração de um medicamento, podem ser incluídos no modelo, o que torna a simulação bastante relevante no aspecto de análise de tratamento, prevenção e cura de doenças ósseas.

A associação de modelos de dinâmica de populações celulares com modelos farmacológicos tem ocorrido em poucos trabalhos. Pode-se destacar os trabalhos de [14] e [15] que incorporam um modelo farmacocinético do medicamento Denosumab, utilizado para o tratamento da osteoporose, aos modelos de [12] e [1], respectivamente.

No presente trabalho, propõe-se o desenvolvimento de um modelo matemático para o remodelamento ósseo que considere a dinâmica das populações celulares ósseas, o estímulo mecânico e a ação de um fármaco antireabsorptivo, utilizado para o tratamento da osteoporose. Além disso, aplica-se o modelo desenvolvido em um estudo clínico apresentado pelo Prof. Marcelo de Medeiros Pinheiro do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) ao Grupo de Biomecânica da UFPR. O modelo de populações celulares descrevendo as sinalizações entre osteoblastos e osteoclastos é fundamentado no modelo de [11]. Acrescenta-se o estímulo mecânico baseado na densidade de energia de deformação proposto por [4]. A ação anti-reabsorptiva do medicamento, representada por uma perda da eficácia dos osteoclastos ativos, é simulada através do aumento da apoptose da população de osteoclastos ativos e pela inclusão de uma função reguladora na expressão do RANKL.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

A. Modelo matemático

Lemaire *et al.* [11] propõe um modelo matemático para descrever a dinâmica das populações celulares ósseas (pré-osteoblastos, osteoblastos ativos e osteoclastos ativos) durante o remodelamento ósseo. O modelo inclui o acoplamento entre osteoblastos e osteoclastos, a sinalização RANK-RANKL-OPG, possibilita simular algumas doenças metabólicas ósseas e os efeitos antagonista da administração de PTH. O modelo de [11] considera quatro etapas no desenvolvimento dos osteoblastos: os precursores, os responsivos, ativos e um quarto grupo que agrega células apoptóticas e osteócitos. No caso dos precursores não comprometidos, estes formam um reservatório com uma quantidade constante de células que pode ser diferenciada em osteoblastos responsivos pela influência de uma fator de estímulo ao processo de diferenciação como a proteína $TGF-\beta$. Esta proteína também age nos osteoblastos responsáveis impedindo a diferenciação destes para a etapa seguinte. Os osteoblastos ativos são influenciados pelo PTH no controle da produção de OPG e RANKL [5].

O RANKL induz a diferenciação dos osteoclastos ativos que ao liberarem a $TGF-\beta$ causam a apoptose osteoclástica e o controle da diferenciação dos osteoblastos. Um esquema gráfico do modelo é apresentado na Fig.1

O comportamento das células é regulado quando os receptores localizados na superfície das células são ativados por citocinas, produzidas por outras células ou por si mesmo. A cinética química das reações pode ser representada pela lei da ação das massas. O modelo original proposto por [11], não inclui na simulação do

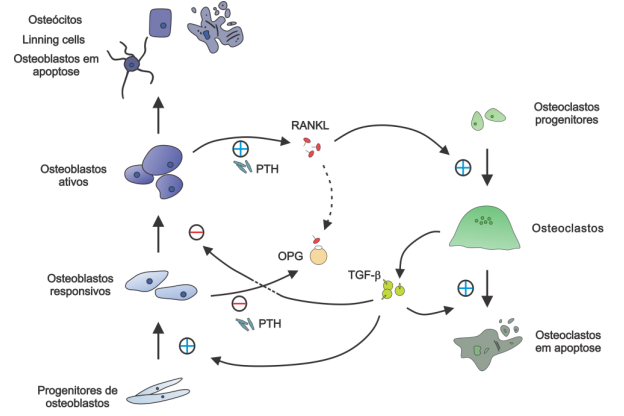


Figura 1: Diagrama do modelo de Lemaire [11]. Fonte: [16]

remodelamento a contribuição de estímulo mecânico e a ação de um agente antireabsorptivo ¹.

Na presente proposta, inclui-se tanto o estímulo mecânico, proposto por [4], quanto o de um agente antireabsorptivo, como o bisfosfonato, inspirado no trabalho de [17].

Em termos matemáticos, a evolução temporal das células ósseas pode ser expressa pelo sistema de equações diferenciais ordinárias mostrado abaixo, Eqs. 1 - 5. As variáveis OB_p , OB_a , OC_a representam pré-osteoblastos, osteoblastos ativos e osteoclastos ativos, respectivamente. As variáveis BA e BM são a concentração de medicamento antireabsorptivo na matriz óssea e o biomarcador para a densidade mineral óssea (DMO), respectivamente. Deste modo, obtém-se o seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\frac{dOB_p}{dt} = D_R \pi_C + P_{OB_p} OB_p \Pi_\epsilon - \frac{D_B}{\pi_C} \cdot OB_p \quad (1)$$

$$\frac{dOB_a}{dt} = \frac{D_B}{\pi_C} OB_p - k_B OB_a \quad (2)$$

$$\frac{dOC_a}{dt} = D_C \pi_L - (1 + k_7 BA) D_A \pi_C OC_a \quad (3)$$

$$\frac{dBA}{dt} = k_8 BI(1 - BA) - k_9 BA \quad (4)$$

$$\frac{dBM}{dt} = k_{10} \left(\frac{OB_a}{OC_a} - k_{12} \right) - k_{11} (BM - 1) \quad (5)$$

onde D_B é um fator de proporcionalidade e π_C é a influência de $TGF-\beta$, expressos por:

$$D_B = f_0 d_B, \quad \pi_C = \frac{C + f_0 C^S}{C + C^S} \quad (6)$$

¹Os fármacos utilizados para tratamento e prevenção da osteoporose podem ser divididos basicamente em duas categorias: agentes antireabsorptivos (ou anti-católicos) ou agentes anabólicos. Os agentes antireabsorptivos, reduzem a reabsorção óssea, levando a um aumento da DMO em vários graus. Nesta categoria são incluídos o estrogênio, o raloxifeno, os bisfosfonatos e o anticorpo monoclonal humano para o RANKL. Por outro lado, os agentes anabólicos como o teriparatide (PTH1-34) e o hormônio da paratireóide total (PTH1-84), estimulam a formação óssea, aumentando portanto a DMO [20].

A influência do RANKL, π_L é dada por:

$$\pi_L = \frac{k_3}{k_4} \frac{K_L^P \cdot \pi_P \cdot B}{1 + \frac{k_3}{k_4} + \frac{k_1}{k_2 k_0} \left(\frac{K_O^P}{\pi_P + I_0} \right)} \left(1 + \Pi_{BA} + \frac{I_L + P_{RL\epsilon_{bm}}}{r_L} \right) \quad (7)$$

onde π_P corresponde a fração de receptores PTH ocupados expressa por:

$$\pi_P = \frac{\frac{I_P}{k_P} + \frac{S_P}{k_P}}{\frac{I_P}{k_P} + \frac{k_6}{k_5}} \quad (8)$$

e BI é a concentração do medicamento antireabsorptivo no plasma. O termo $P_{RL\epsilon_{bm}}$ corresponde a variação do RANKL relacionada a mudanças na densidade de energia de deformação (DED), somente ativada no desuso e expressa por:

$$P_{RL\epsilon_{bm}} = \kappa \left(1 - \frac{w_{\epsilon_{bm}}}{w_{\epsilon_{bm_{inf}}}} \right) \quad (9)$$

onde a constante de ajuste κ é nula para $w_{\epsilon_{bm}} \geq w_{\epsilon_{bm_{inf}}}$ e positiva para os demais casos.

O termo Π_{BA} é uma função de fármaco-regulação que simula o efeito da administração externa de um medicamento antireabsorptivo na população de células. O termo foi acrescido na expressão original proposta por [11] para a equação da concentração de RANKL, sendo expresso por:

$$\Pi_{BA} = k_{BA} BA \quad (10)$$

onde BA é a concentração do medicamento antireabsorptivo na matriz óssea e k_{BA} é uma constante de ajuste para o modelo.

A população de pré-osteoblastos OB_p aumenta com a diferenciação de células osteoblastos progenitores com uma taxa de diferenciação máxima D_R , promovida pelo fator de crescimento $TGF - \beta$ quantificada pela função de ativação. Por outro lado, a população de osteoblastos precursores decresce devido a diferenciação dos osteoblastos precursores em osteoblastos ativos que ocorre com uma taxa máxima.

Seguindo a proposta de [4] o estímulo mecânico é modelado adicionando-se um termo na Eq. 1 regulando a proliferação de osteoblastos em função do valor da densidade de energia de deformação avaliada localmente. A função Π_ϵ corresponde a mecanoregulação e P_R é a constante indicando a proliferação de osteoblastos de acordo com a densidade de energia de deformação:

$$\Pi_\epsilon = \Pi_{\epsilon_{st}} \left(1 + \lambda \left(\frac{w_{\epsilon_{bm}}}{w_{\epsilon_{bm_{inf}}}} - 1 \right) \right) \quad (11)$$

onde $\Pi_{\epsilon_{st}}$ é o valor de equilíbrio de Π_ϵ , $w_{\epsilon_{bm}}$ é o valor da DED local e $w_{\epsilon_{bm_{inf}}}$ é o limite inferior da DED. O parâmetro λ é uma constante de ajuste cujo valor se anula para $w_{\epsilon_{bm}} \leq w_{\epsilon_{bm_{st}}}$ e positiva para os demais casos.

A população de osteoblastos ativos OB_a é aumentada conforme a diferenciação de pré-osteoblastos que ocorre com a taxa de diferenciação máxima D_B a qual é inibida pelo $TGF - \beta$. A população é reduzida pela apoptose de osteoblastos ativos que ocorre

com taxa de apoptose k_B .

Fármacos antireabsorptivos como os bisfosfonatos, prendem-se a hidroxiapatita no osso e inibem a sua reabsorção pelos osteoclastos. No modelo a perda de eficácia dos osteoclastos é simulada mediante uma alteração na concentração do RANKL na Eq. 7 e por um aumento na taxa de apoptose dos osteoclastos ativos na Eq. 3. O bisfosfonato prende-se ao osso em uma reação reversa de primeira ordem e segunda ordem para frente com locais de conexão na hidroxiapatita, [17], fornecendo valores entre [0,1]:

Conforme [17], o modelo utiliza a taxa de densidade mineral óssea (DMO) como biomarcador de referência, denotando esta pela variável BM na Eq. 5. Considerando que o termo que fundamenta a DMO é a razão osteoblasto/osteoclasto, esta é incorporada ao sistema de equações diferenciais incluindo uma proporção entre a diferença da razão osteoblasto/osteoclasto e seu valor de referência. Na ausência de tratamento o biomarcador para a DMO retorna ao valor referencial 1.

Os parâmetros utilizados no modelo são sumarizados na Tabela I

Tabela I: Valores e descrição dos parâmetros utilizados na simulação do modelo de remodelamento ósseo. Extraídos de [11] e [4] exceto $k_i (i = 7 - 12)$ e k_{BA} ajustados pelos autores

Símbolo	Valor	Descrição
$C^s [pM]$	5×10^{-3}	Valor de C para o fluxo de diferenciação média
$D_A [dia^{-1}]$	0.7	Taxa de apoptose de osteoclastos pelo $TGF - \beta$
$d_B [dia^{-1}]$	0.7	Taxa de diferenciação de osteoblastos responsivos
$D_C [pM.dia^{-1}]$	2.1×10^{-3}	Taxa de diferenciação de osteoclastos precursores
$D_R [pM.dia^{-1}]$	7×10^{-4}	Taxa de diferenciação de osteoblastos progenitores
f_0	0.05	Taxa constante
$I_L [pM.dia^{-1}]$	$0 - 10^6$	Taxa de administração de RANKL
$I_O [pM.dia^{-1}]$	$0 - 10^6$	Taxa de administração de OPG
$I_P [pM.dia^{-1}]$	$0 - 10^6$	Taxa de administração de PTH
$K [pM]$	10	Concentração constante de RANK
$k_1 [pM^{-1}.dia^{-1}]$	10^{-2}	Taxa de administração de OPG-RANKL
$k_2 [dia^{-1}]$	10	Taxa de dissociação de OPG-RANKL
$k_3 [pM^{-1}.dia^{-1}]$	5.8×10^{-4}	Connection rate of RANK-RANKL
$k_4 [pM.dia^{-1}]$	1.7×10^{-2}	Taxa de dissociação de RANK-RANKL
$k_5 [pM^{-1}.dia^{-1}]$	0.02	Taxa de ligação de PTH
$k_6 [dia^{-1}]$	3	Taxa de dissociação de PTH
$k_B [dia^{-1}]$	0.189	Taxa de reabsorção de osteoblastos ativos
$K_L^P [pmol/pmol]$	3×10^6	RANKL maximo na superfície de cada célula
$k_O [dia^{-1}]$	0.35	Taxa de reabsorção de OPG
$K_O^P [dia^{-1}]$	2×10^5	Taxa de formação mínima de OPG por célula
$k_P [dia^{-1}]$	86	Taxa de reabsorção de PTH
$r_L [pM.dia^{-1}]$	10^3	Taxa de produção e reabsorção de RANKL
$S_P [pM.dia^{-1}]$	250	Taxa de síntese de PTH sistêmico
$\lambda [adim]$	1.2	Parâmetro de ajuste anabólico
$\kappa [adim]$	5×10^2	Parâmetro de inibição para o RANKL
$\Pi_{\epsilon_{st}} [adim]$	0.5	Equilíbrio da função mecano-reguladora
$w_{\epsilon_{bm_{st}}} [Pa]$	0.78	Limite inferior da DED
$k_7 [adim]$	0.3	Parâmetro da função de Hill para apoptose de OC_a
$k_8 [pM.dia^{-1}]$	6×10^{-3}	Taxa de transferência plasma-matriz óssea
$k_9 [1/h]$	5×10^{-4}	Taxa de eliminação na matriz óssea
$k_{10} [1/(h)]$	25×10^{-5}	Taxa da DMO para a razão OC_a/OB_a
$k_{11} [1/h]$	1.5×10^{-4}	Valor de equilíbrio da DMO
$k_{12} [adim]$	0,7979	Valor inicial da razão OC_a/OB_a
$k_{BA} [adim]$	1	Parâmetro da função de Hill para fármaco-regulação

B. Modelo de Elementos Finitos

Para aplicação da proposta, um modelo geométrico contendo propriedades materiais isotrópicas heterogêneas foi construído a

partir de imagens de tomografia computadorizada (TC) de um fêmur osteoporótico. As imagens fazem parte de um estudo clínico e foram cedidas pelo Prof. Marcelo de Medeiros Pinheiro do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) ao Grupo de Biomecânica da UFPR. As densidades iniciais foram acessadas de imagens de TC e transferidas ao modelo MEF, conforme ilustra a Fig. 2. Adotou-se uma relação linear entre os valores dos pixels em escala de cinza [0,255] com as densidades ósseas. O módulo de elasticidade é modificado utilizando-se a relação entre densidade e módulo elástico proposta por [6] e validada por [7] e [8] para determinar o correspondente módulo de Young:

$$E_{cort} = 10200\rho_{ash}^{2.01} [MPa] \quad (12)$$

$$E_{trab} = 5307\rho_{ash} + 469 [MPa] \quad (13)$$

Para distinguir o osso trabecular do cortical define-se $\rho_{ash} > 0.6g/cm^3$ para osso cortical e $\rho_{ash} \leq 0.6g/cm^3$ para osso trabecular, conforme proposto por [9].

O modelo foi inteiramente implementado em linguagem Matlab com pós-processamento no Paraview 5.0.0. O procedimento de reconstrução e mapeamento de propriedades materiais não homogêneas isotrópicas é descrito com maiores detalhes no trabalho de [19].

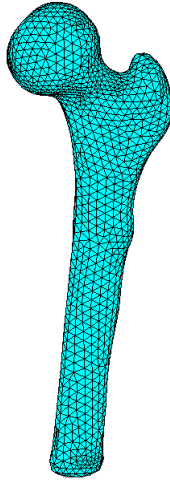


Figura 2: Discretização do fêmur reconstruído em uma malha de elementos finitos com 3846 nós e 16689 elementos tetraédricos. Fonte: Elaborada pelo autor.

Neste trabalho adaptou-se o modelo de articulação do quadril de [18] para definir os valores de pressão na cabeça do fêmur (forças adutoras) e no grande trocânter (forças abdutoras). A partir de um cálculo de equilíbrio estático considerando o peso de uma pessoa de 800 N foram obtidas as forças atuantes no fêmur [18]. Adotou-se uma força adutora atuando na cabeça do fêmur de 1920 N formando 16° com o plano sagital e uma força abduutora de 1850 N formando um ângulo de 22° . As forças foram proporcionalmente distribuídas nos nós de fronteira da cabeça do fêmur e no trocânter maior conforme

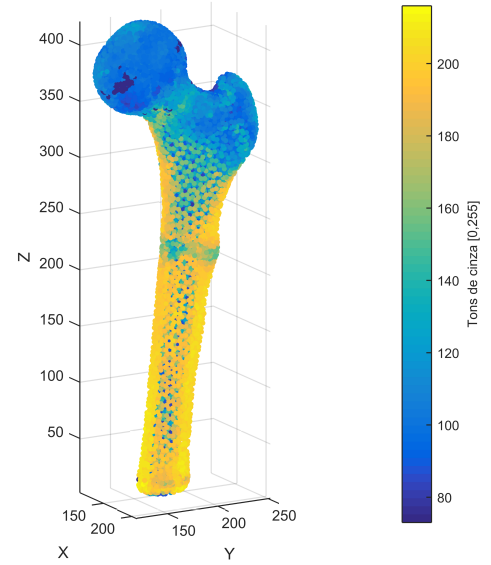


Figura 3: Atribuição dos valores de tons de cinza nos elementos da malha. Fonte: Elaborada pelo autor.

ilustra a Fig. 4. Os nós da parte inferior do fêmur foram mantidos fixos.

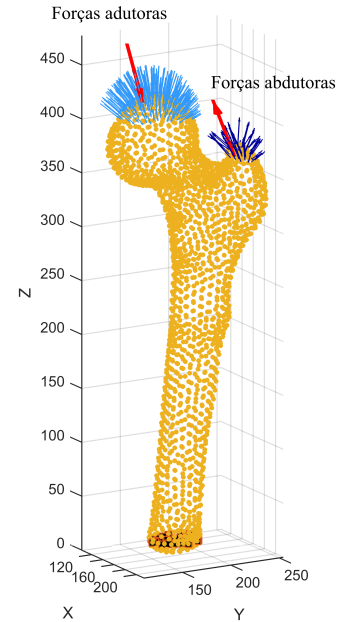


Figura 4: Condições de contorno aplicadas no modelo MEF (esquerda) e configurações deformada/indeformada (direita). Fonte: Elaborada pelo autor.

Deste modo, implementou-se o modelo de populações celulares incorporando um algoritmo de análise estrutural por elementos finitos para o caso tridimensional. Assim, a cada interação da análise

estrutural calcula-se a densidade de energia de deformação local para cada nó da malha discretizada. A partir disto, resolve-se o sistema de equações diferenciais que rege a evolução temporal das populações de células ósseas. Uma nova população celular é calculada em cada nó e a massa óssea é atualizada em cada iteração.

III. RESULTADOS PRELIMINARES

O modelo de populações celulares, Eq. 1 - 5 são ilustradas nas Figs. 5 e 6. O modelo foi analisado através de integração numérica com um algoritmo de Runge-Kutta de 4ª ordem. Na primeira simulação, ilustrada na Fig. 5, utilizou-se um valor de densidade de energia de deformação de 5,55 Pa e uma concentração de bisfosfonato nula na matriz óssea. Aproximadamente a partir do 180.º dia de iteração as populações celulares de osteoblastos precursores, osteoblastos ativos e osteoclastos atingem o regime permanente. Ao término de 200 dias a densidade mineral óssea sofre um acréscimo de 2,48%.

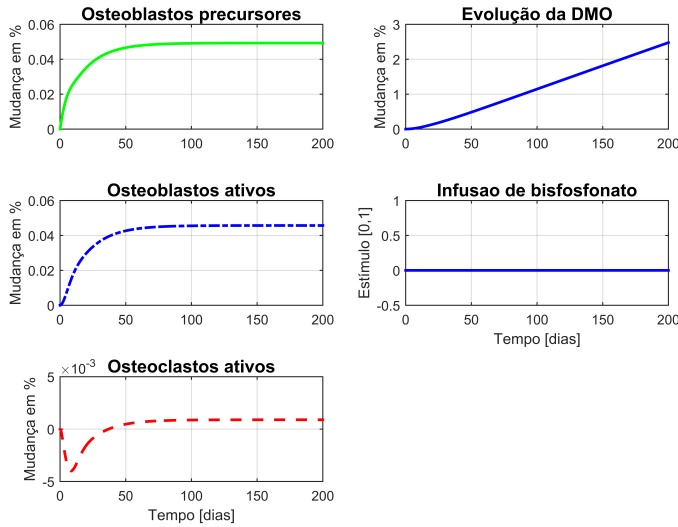


Figura 5: Efeito do estímulo mecânico na densidade mineral óssea. Simulação do modelo de Lemaire para a evolução temporal das populações ósseas de osteoblastos precursores (OB_p), osteoblastos ativos (OB_a) e osteoclastos ativos (OC_a). Fonte: Elaborada pelo autor.

A segunda simulação investiga o impacto da inclusão de um fármaco antireabsorptivo nas demais população celulares ósseas e no biomarcador de DMO, conforme ilustra a Fig. 6. O efeito antireabsorptivo foi reproduzido no modelo com um aumento na taxa de apoptose de osteoclastos ativos e a inclusão de uma função reguladora na expressão do RANKL. Deste modo, além do estímulo mecânico foi acrescentado um estímulo de agente antireabsorptivo. Utilizando-se os mesmos parâmetros da simulação, exceto pela inclusão de estímulo de agente antireabsorptivo a partir do 20.º dia, o acréscimo da DMO foi de 2,58%, ligeiramente superior ao obtido na simulação anterior.

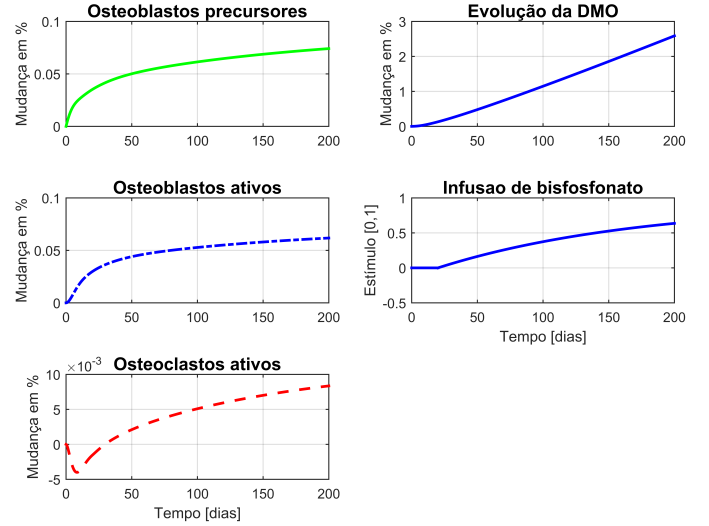


Figura 6: Efeito do estímulo mecânico na densidade mineral óssea. Simulação do modelo de Lemaire para a evolução temporal das populações ósseas de osteoblastos precursores (OB_p), osteoblastos ativos (OB_a) e osteoclastos ativos (OC_a). Fonte: Elaborada pelo autor.

O termo que especifica a diferenciação de pré-osteoblastos é função da concentração de osteoclastos ativos. Deste modo, aumentar apenas a apoptose de osteoclastos ativos não repercute em um aumento da população de osteoblastos ativos, mas sim reduz a taxa de diferenciação de osteoblastos precursores. O aumento da razão osteoblastos osteoclastos foi obtido modificando a expressão do RANKL com a inclusão da função fármaco-reguladora, Eq. 10, na Eq. 7.

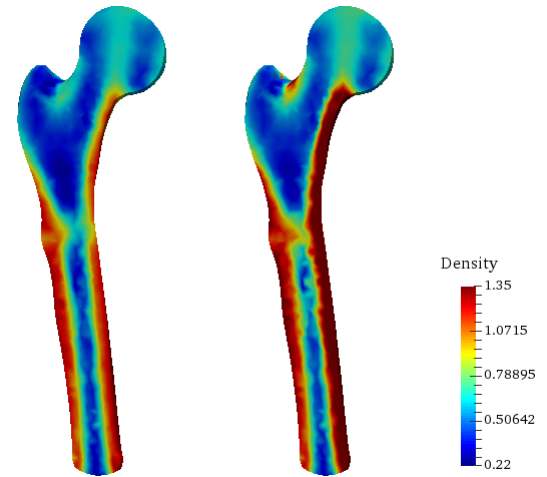


Figura 7: Distribuição das densidades inicial (esquerda) e final (direita) no fêmur após 480 dias. Fonte: Elaborada pelo autor.

Cada iteração do procedimento envolve uma análise estrutural

pelo método de elementos finitos, a integração numérica do sistema de equações diferenciais que rege a dinâmica de populações celulares e a atualização de propriedades mecânicas. A evolução temporal das populações celulares foi realizada em ciclos de 120 dias. A Fig. 7 apresenta a distribuição de densidades inicial e final do fêmur reconstruído em um corte longitudinal. A convergência do procedimento ocorreu após o 3.º ciclo de iteração, totalizando 360 dias.

A Fig. 8 apresenta a distribuição de densidades em um corte transversal do fêmur na região diafisal. Após a convergência do algoritmo houve um aumento percentual da área do osso cortical de aproximadamente 7.68% em relação a distribuição inicial. O osso cortical corresponde às áreas 1 e 2 obtidas na segmentação das imagens, Figs. 8 (b) e 8 (d), realizada com o algoritmo de agrupamento K-means. A área relativa ao osso cortical em cada imagem foi estimada pela soma dos pixels das áreas 1 e 2 das imagens segmentadas. A convergência do algoritmo está ilustrada na Fig. 9.

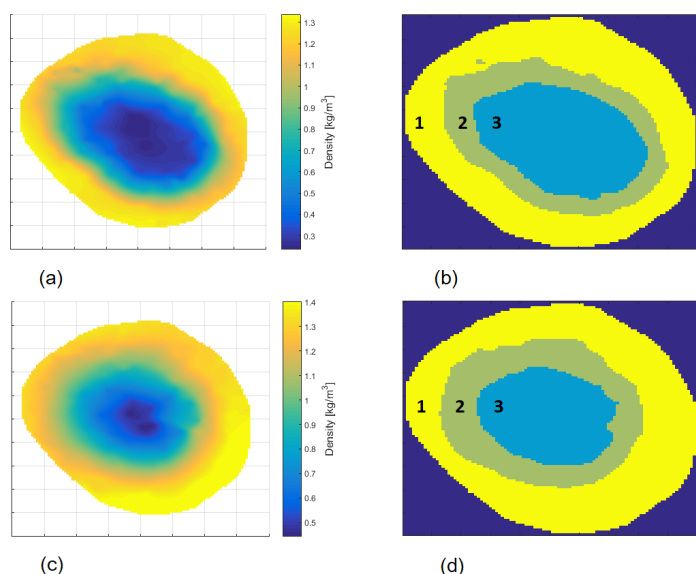


Figura 8: Corte transversal do fêmur na região diafisal. (a) e (c) correspondem as distribuições de densidades inicial e final, respectivamente. (b) e (d) ilustram as áreas do osso cortical (1 e 2) inicial e final, obtidas por segmentação de imagens com o algoritmo de agrupamento K-means. Fonte: Elaborada pelo autor.

Os resultados preliminares da pesquisa indicaram que o modelo captura qualitativamente bem o comportamento adaptativo do osso e as interações celulares durante o remodelamento. O aumento da taxa de apoptose de osteoclastos produz simultaneamente uma diminuição na taxa de diferenciação de pré-osteoblastos. Portanto, a ação antireabsorptiva não deve ser baseada apenas no aumento da taxa de apoptose osteoclástica pois esta não é suficiente para representar um acréscimo da DMO obtido com a administração de fármaco. Este efeito desejado foi obtido com uma modificação na expressão do RANKL incluindo uma função reguladora correspondente a presença de medicamento. A estimativa do aumento da área do

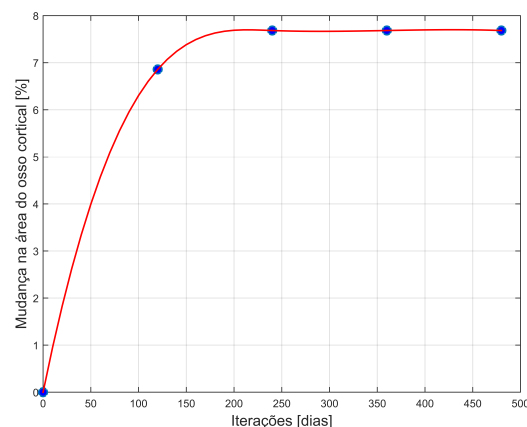


Figura 9: Convergência do algoritmo avaliada pelo aumento percentual da área do osso cortical nas imagens. Fonte: Elaborada pelo autor.

osso cortical através da segmentação de imagem com o algoritmo de agrupamento K-means demonstrou ser bastante prática para uma avaliação quantitativa da efetividade do procedimento.

AGRADECIMENTOS

O autores agradecem ao Prof. Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) por ceder as imagens de tomografia computadorizada utilizadas neste trabalho.

REFERÊNCIAS

- [1] Komarova, S. V., Smith, R. J., Dixon, S. J., Sims, S. M., and Wahl, L. M. (2003). *Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling*. Bone, 33(2), 206-215.
- [2] Bonfoh, N., Novinyo, E., and Lipinski, P. (2011). *Modeling of bone adaptive behavior based on cells activities*. Biomechanics and modeling in mechanobiology, 10(5), 789-798.
- [3] Rüberg, T. (2003). *Computer simulation of adaptive bone remodeling*. Master's thesis, Centro Politécnico Superior Zaragoza, Technische Universität at Braunschweig.
- [4] Scheiner, S., Pivonka, P., Hellmich, C. (2013). *Coupling systems biology with multiscale mechanics, for computer simulations of bone remodeling*. Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, 254, 181-196.
- [5] Daniel, A. L. (2013). *Um modelo mecanobiológico multiescala para remodelamento ósseo*. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR.
- [6] Keller, T. S. (1994). *Predicting the compressive mechanical behavior of bone*. Journal of biomechanics, 27(9), 1159-1168.
- [7] Yosibash, Z., Trabelsi, N., & Milgrom, C. (2007). *Reliable simulations of the human proximal femur by high-order finite element analysis validated by experimental observations*. Journal of biomechanics, 40(16), 3688-3699.
- [8] Trabelsi, N., Yosibash, Z., & Milgrom, C. (2009). *Validation of subject-specific automated p-FE analysis of the proximal femur*. Journal of biomechanics, 42(3), 234-241.
- [9] Trabelsi, N., Milgrom, C., & Yosibash, Z. (2014). *Patient-specific FE analyses of metatarsal bones with inhomogeneous isotropic material properties*. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials, 29, 177-189.
- [10] Ross, D. S., Mehta, K., & Cabal, A. (2017). *Mathematical Model of Bone Remodeling Captures the Antiresorptive and Anabolic Actions of Various Therapies*. Bulletin of mathematical biology, 79(1), 117-142.

- [11] 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, 229(3), 293-309.
- [12] Pivonka, P., Zimak, J., Smith, D. W., Gardiner, B. S., Dunstan, C. R., Sims, N. A., Mundy, G. R. (2008). *Model structure and control of bone remodeling: a theoretical study*. Bone, 43(2), 249-263.
- [13] Mori, T., Tanaka, K. (1973). *Average stress in matrix and average elastic energy of materials with misfitting inclusions*. Acta metallurgica, 21(5), 571-574.
- [14] Scheiner, S., Pivonka, P., Smith, D. W., Dunstan, C. R., Hellmich, C. (2014). *Mathematical modeling of postmenopausal osteoporosis and its treatment by the anti-catabolic drug denosumab*. International journal for numerical methods in biomedical engineering, 30(1), 1-27.
- [15] Hambli, R., Boughattas, M. H., Daniel, J. L., Kourta, A. (2016). *Prediction of denosumab effects on bone remodeling: a combined pharmacokinetics and finite element modeling*. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials, 60, 492-504.
- [16] Mercuri, E. G. F. (2013). *Modelagem multiescala de tecidos mineralizados considerando a micromecânica da dinâmica celular*. Tese de doutorado. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, Paraná.
- [17] Ross, D. S., Mehta, K., Cabal, A. (2017). *Mathematical Model of Bone Remodeling Captures the Antiresorptive and Anabolic Actions of Various Therapies*. Bulletin of mathematical biology, 79(1), 117-142.
- [18] Nedoma, J., Stehlik, J. (2011). *Mathematical and Computational Methods and Algorithms in Biomechanics: Human Skeletal Systems* (Vol. 12). John Wiley & Sons.
- [19] Bahia, M. T., Mercuri, E. G. F., Hecke, M. B. (2016). *FE analyses of a reconstructed femur with mapping of inhomogeneous isotropic material properties from CT images*. VII European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering. Crete Island.
- [20] Szulc, P., Boussein, M. L. (2011). Overview of osteoporosis: epidemiology and clinical management. Vertebral fracture initiative resource document. International Osteoporosis Foundation. Suíça.
- [21] Kroll, M. H. (2000). *Parathyroid hormone temporal effects on bone formation and resorption*. Bulletin of mathematical biology, 62(1), 163-188.