

IMPLEMENTAÇÃO DE UM MODELO MECANOBIOLOGICO PARA AVALIAÇÃO DA MATRIZ DE RIGIDEZ ESTRUTURAL DE TECIDO ÓSSEO CORTICAL

Mattazio, R.R., Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, mattazio@gmail.com
Noritomi, P.Y., Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer, pedro.noritomi@cti.gov.br
Silveira, Z.C., Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, silveira@sc.usp.br

Resumo. Esse trabalho tem como objetivo a implementação numérica do modelo mecanobiológico de remodelagem óssea proposto por Scheiner et al. (2013) para verificação da variação, ao longo do tempo, da rigidez estrutural do tecido ósseo cortical. Conforme demandas biológicas ou mecânicas, a remodelagem óssea promovida por osteoblastos e osteoclastos provoca aumento ou diminuição da fração de volume ósseo. Consequentemente, a rigidez do tecido é alterada. Scheiner et al. (2013) propuseram um modelo matemático que incorpora o fator do estímulo mecânico em equações de populações celulares, portanto compondo um modelo mecanobiológico do remodelamento ósseo. Além disso, seu modelo trata o tecido ósseo cortical como canais vasculares dispersos numa matriz óssea mineralizada, permitindo a obtenção da matriz de rigidez estrutural do tecido a partir de uma lei de misturas. Para a solução das equações foi utilizado o método numérico de Runge-Kutta de 4ª ordem e a planilha de cálculo Microsoft® Excel 2010. Em uma simulação da adição de 1pMol de PTH por dia, foi observado um efeito catabólico de longo prazo na fração de volume ósseo, acompanhado da redução da rigidez estrutural. Em uma simulação do carregamento compressivo de magnitude 110 μ mm/mm, foi observado efeito anabólico de curto prazo na fração de volume ósseo acompanhado de aumento da rigidez estrutural. O estudo permitiu observar que o modelo é capaz de fornecer uma previsão da variação da matriz de rigidez estrutural do osso cortical ao longo do tempo em função de variações em parâmetros biológicos e mecânicos. Assim, o modelo pode ser utilizado para observar a adaptação mecânica do osso ao longo do tempo de forma isolada ou de forma interativa, com auxílio de um modelo numérico baseado no método dos elementos finitos.

Palavras chave: remodelagem óssea, modelos de população celular, rigidez estrutural, tecido ósseo cortical.

1. INTRODUÇÃO

No corpo humano, os ossos cumprem funções estruturais. Eles protegem e sustentam órgãos nobres e, além disso, suportam os esforços externos e das estruturas dos sistemas musculoesquelético e articular (Langton e Njeh, 2004). O tecido ósseo possui duas organizações microestruturais distinguidas pela morfologia e porosidade (Simon, 1994). O osso cortical (ou denso), encontrado nas regiões periféricas dos ossos, apresenta baixa porosidade e é composto por lamelas de matriz óssea mineralizada, majoritariamente alinhadas em cilindros concêntricos a um canal central (canal de Havers). Essas unidades estruturais são chamadas de *osteons* e, em seu interior, se encontram vasos e nervos. O osso trabecular possui composição idêntica ao osso cortical, porém apresenta uma organização distinta. As lamelas formam trabéculas, que se organizam de modo a formar uma estrutura reticulada. Assim, esse tipo de osso se torna altamente poroso (Martin et al., 2004). As microestruturas do osso cortical e trabecular estão apresentadas na Fig. (1).

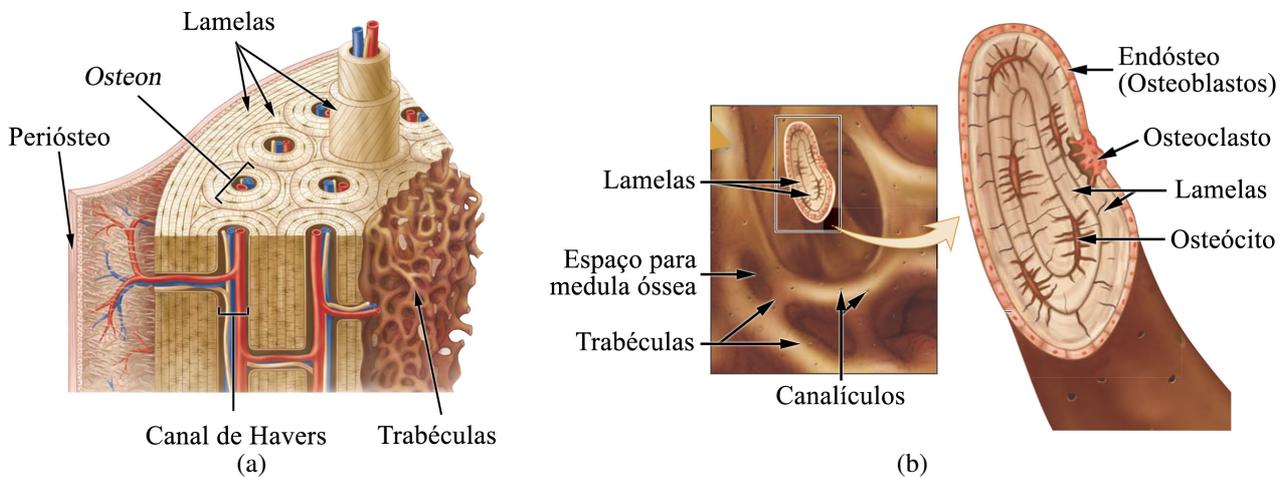


Figura 1. Organização estrutural microscópica do osso cortical e trabecular (fonte: adaptado de McKinley e O'Loughan, 2008). (a) Osso cortical. (b) Osso trabecular.

O tecido ósseo passa por constante processo de decomposição pela ação de células denominadas osteoclastos e é concomitantemente formado por células denominadas osteoblastos, que depositam uma matriz orgânica posteriormente mineralizada. Esse fenômeno é denominado remodelagem óssea. Ele é essencial para o metabolismo e manutenção da integridade estrutural óssea (Guyton, 1988). Sinalizadores bioquímicos e estímulos mecânicos podem estimular a diferenciação ou apoptose das células da linhagem dos osteoblastos e osteoclastos de acordo com a demanda biológica ou mecânica, sendo, portanto, responsáveis pelos mecanismos de regulação da remodelagem. Com a alteração da demanda biológica e mecânica, seja por doença ou colocação de um implante, por exemplo, a remodelagem óssea induz a mudanças na microestrutura do osso e, conseqüentemente, em sua rigidez estrutural (Martin *et al.*, 2004).

Desde a década de 70, a biomecânica dos ossos tem sido analisada com o auxílio do método dos elementos finitos (MEF) (Huiskes e Chao, 1983). Entretanto, para se obter informações clínicas relevantes a partir das simulações com MEF, é necessário que as simulações tenham precisão na geometria, propriedades mecânicas, esforços e vinculações dos ossos (Editorial, 2005). Portanto, em estudos no qual o osso é analisado por um longo prazo, é importante contemplar as mudanças em suas propriedades mecânicas induzidas pela remodelagem óssea ao longo do tempo. Assim, o objetivo desse estudo consiste na solução de um modelo mecanobiológico de remodelagem óssea para obtenção dos valores da matriz de rigidez estrutural do tecido ósseo cortical ao longo do tempo.

2. METODOLOGIA

Scheiner *et al.* (2013) propuseram um modelo matemático para a remodelagem óssea do osso cortical baseado na população celular dos precursores dos osteoblastos, osteoblastos e osteoclastos, na fração de volume ósseo e na homogeneização micromecânica da estrutura óssea cortical. A dinâmica das populações, provocada pela diferenciação, apoptose ou alteração da função celular, ocorre segundo mecanismos bioquímicos e mecânicos de regulação do remodelamento ósseo. No modelo, os mecanismos considerados são: a via RANK-RANKL-OPG, a ação do hormônio PTH, a ação da molécula de TGF- β e a energia de deformação. Na Fig. (2) é possível observar um diagrama com os tipos de células e os mecanismos de regulação considerados.

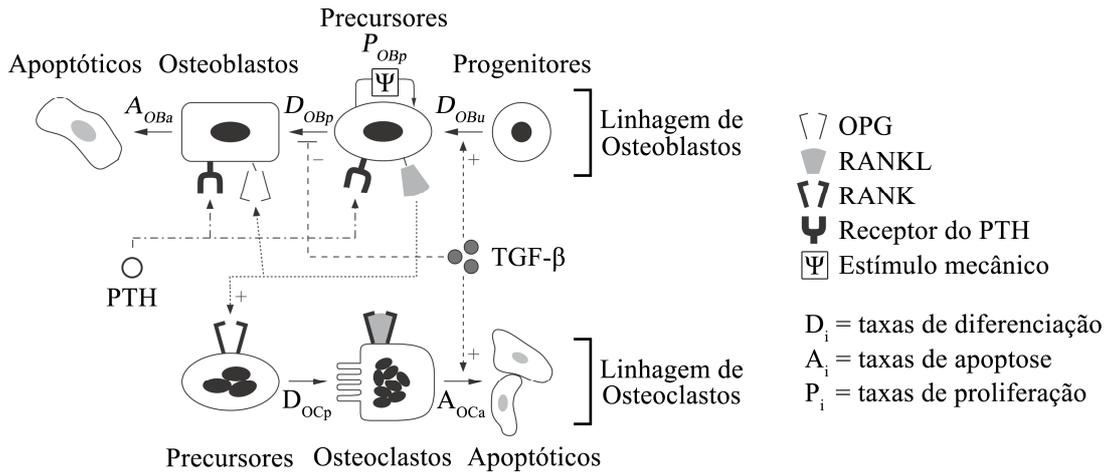


Figura 2. Diagrama das células e mecanismos de regulação considerados no modelo matemático do remodelamento ósseo. (fonte: adaptado de Scheiner *et al.*, 2013).

Os mecanismos representados na figura são traduzidos num conjunto de equações diferenciais ordinárias, composto pelas Eqs. (1), (2) e (3). A solução das equações fornece como resultado o número de cada tipo de célula ao longo do tempo. O termo básico das Eqs. (1), (2) e (3) é apresentado na Eq. (4).

$$\frac{dC_{OBp}}{dt} = D_{OBu} \cdot C_{OBu} \cdot \pi_{act,OBu}^{TGF-\beta} + P_{OBp} \cdot C_{OBp} \cdot \Pi_{act,OBp}^{mech} - D_{OBp} \cdot C_{OBp} \cdot \pi_{rep,OBp}^{TGF-\beta} \quad (1)$$

$$\frac{dC_{OBa}}{dt} = D_{OBp} \cdot C_{OBp} \cdot \pi_{rep,OBp}^{TGF-\beta} - A_{OBa} \cdot C_{OBa} \quad (2)$$

$$\frac{dC_{OCa}}{dt} = D_{OCp} \cdot C_{OCp} \cdot \pi_{act,OCp}^{RANKL} - A_{OCa} \cdot C_{OCa} \cdot \pi_{act,OCa}^{TGF-\beta} \quad (3)$$

$$\frac{dC_i}{dt} = \sum \pm T_j \cdot C_j \cdot \pi \quad (4)$$

Na Eq. (4), os índices “i” e “j” se referem aos tipos de célula óssea, sejam precursores dos osteoclastos (OC_p), osteoclastos ativos (OC_a), progenitores dos osteoblastos (OB_u), precursores dos osteoblastos (OB_p) ou osteoblastos ativos (OB_a). O termo “C” se refere ao número de células do tipo “i”. O termo “T”, acompanhado do sinal “±”, refere-se à diferenciação da célula predecessora, em que o sinal é “+”, ou diferenciação para a célula sucessora, proliferação ou apoptose, casos em que o sinal é “-”. O termo “π” se refere ao estímulo ou inibição, provocados por sinalizador bioquímico, da diferenciação ou apoptose celular.

A partir do número de osteoblastos, osteoclastos e da porosidade inicial, a Eq. (5) permite determinar a variação da fração de volume ósseo ao longo do tempo. O termo “ f_{bm} ” se refere à fração de matriz óssea, enquanto o termo “k” à sua constante de absorção (índice “res”) ou formação (índice “form”).

$$\frac{df_{bm}}{dt} = -k_{res} \cdot C_{OC_a} + k_{form} \cdot C_{OB_a} \tag{5}$$

Com a fração de volume ósseo, Scheiner *et al.* (2013) calculam a matriz de rigidez estrutural do tecido ósseo cortical por homogeneização micromecânica, considerando-o como um material bifásico, formado por poros cilíndricos de conteúdo aquoso (canais de Havers) dispersos numa matriz de tecido ósseo mineralizado. Nesse estudo, a homogeneização foi simplificada por uma lei de misturas, Eq. (6), que restringe a aplicação do modelo a ossos corticais de baixa porosidade. Na Eq. (6), “f” se refere a fração de matriz óssea (índice “bm”) ou a fração vascular (índice “vas”).

$$c_{cort} = f_{bm} \cdot c_{bm} + f_{vas} \cdot c_{vas} \tag{6}$$

Na Eq. (1), o termo “Π” indica o estímulo da proliferação de pré-osteoblastos a partir da energia mecânica de deformação. Nesse estudo, a energia de deformação considerada foi a atuante no osso em sua escala macroscópica, ou seja, em todo osso cortical. A energia de deformação é calculada conforme Eq. (7), em que “Ψ” é a energia de deformação, “ε” é o tensor da deformação e “c” é o tensor de rigidez, com índice “cort” referente ao osso cortical. Nesse estudo, foi contemplado somente o efeito anabólico do estímulo mecânico.

$$\Psi_{cort} = 0,5 \cdot \epsilon_{cort} : c_{cort} : \epsilon_{cort} \tag{7}$$

Para maiores detalhes sobre os mecanismos considerados para regulação da remodelagem, as interações entre os sinalizadores e células, os parâmetros das equações, o funcionamento do modelo, as hipóteses empregadas e o valor das constantes das equações, favor consultar Scheiner *et al.* (2013), Pivonka *et al.* (2010) e Pivonka *et al.* (2008).

Para solução do sistema de equações diferenciais das populações celulares, foi utilizado o método numérico de Runge-Kutta de ordem 4 com passo de solução de 0,01. Os cálculos foram realizados em Microsoft® Excel 2010 utilizando os valores das constantes das equações encontrados em Scheiner *et al.* (2013). Os valores iniciais foram obtidos com a calibração do modelo, ou seja, a partir da solução das equações para variações dos parâmetros nulas no tempo (homeostase do sistema). São eles: $OC_{a,ini} = 24,973 \times 10^{-3}$ pMol, $OB_{p,ini} = 7,638 \times 10^{-3}$ pMol, $OB_{a,ini} = 1,559 \times 10^{-3}$ pMol e $k_{form} = 32,044$ (pMol.dia)⁻¹. Foi utilizado $\Psi_{cq} = 1,351 \times 10^{-7}$ GPa para a situação de equilíbrio mecânico.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do modelo calibrado, foi realizada uma simulação computacional com uma adição de 1,0 pMol de PTH por dia, ao sistema, durante o período de 4000 dias, obtendo os resultados mostrados nas Figs. (3) e (4).

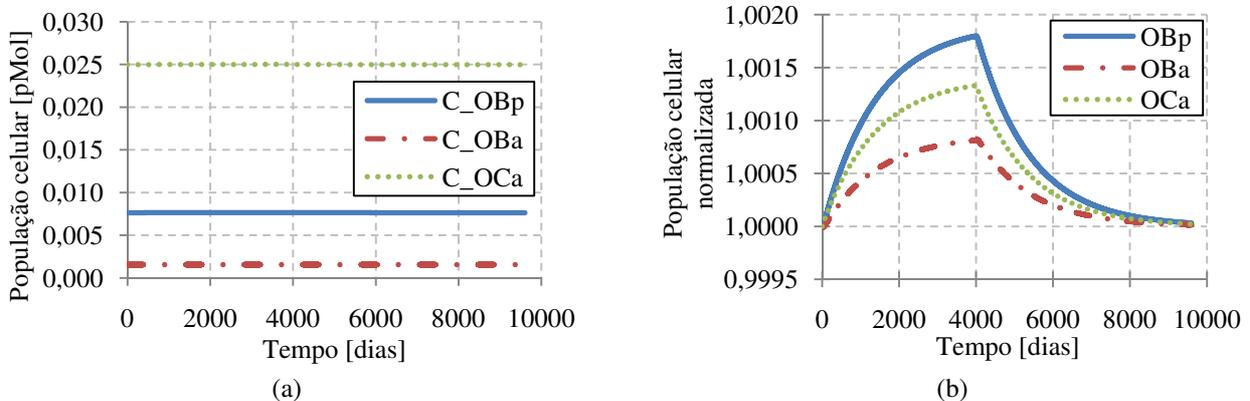


Figura 3 – Resultados da população celular para a adição de 1,0 pMol de PTH por dia. (a) População absoluta. (b) População normalizada pelo valor inicial.

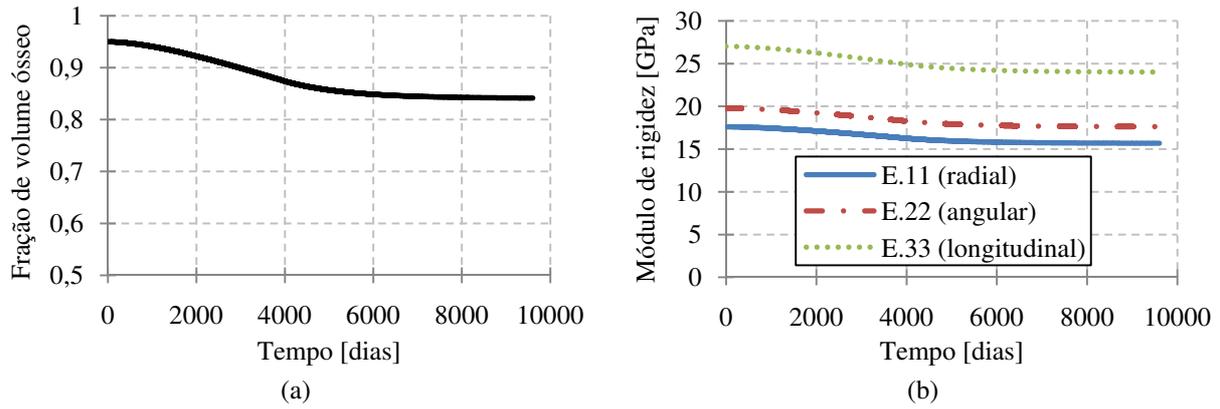


Figura 4. Resultados para adição de 1,0 pMol de PTH por dia. (a) Fração de volume ósseo. (b) Componentes 11, 22 e 33 da matriz de rigidez do osso cortical.

Dos resultados, observa-se pouca variação no número absoluto de células, decréscimo da fração de volume ósseo e decréscimo da rigidez estrutural do osso cortical.

Para a simulação de carregamento mecânico, foi utilizada uma entrada de deformação de $-110 \mu \text{ mm/mm}$ na componente referente à direção longitudinal dos *osteons*, componente ϵ_{33} , por todo o período simulado. Nesse caso, cujo resultado se encontra na Fig. (5), observa-se aumento da fração de volume ósseo, acompanhado de aumento da rigidez estrutural do osso cortical.

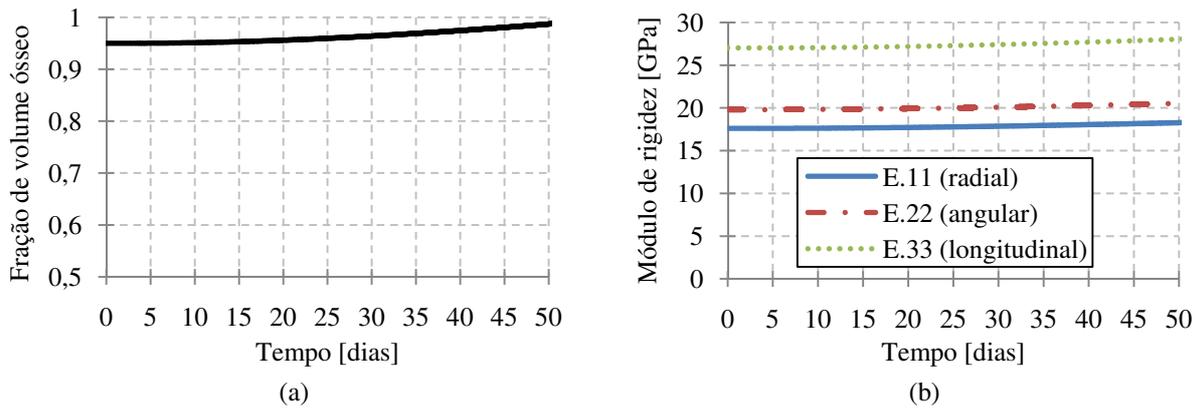


Figura 5. Resultados para deformação de $-110 \mu \text{ mm/mm}$. (a) Fração de volume ósseo. (b) Componentes 11, 22 e 33 da matriz de rigidez do osso cortical.

A Eq. (8) fornece o resultado das matrizes de rigidez do osso cortical no último dia dos casos testados.

$$\mathbf{c}_{cort}^{PTH} = \begin{bmatrix} 15,7 & 8,8 & 8,9 & & & & \\ & 17,6 & 9,4 & & 0 & & \\ & & 24,0 & & & & \\ & & & 10,9 & 0 & 0 & \\ sim. & & & 0 & 9,7 & 0 & \\ & & & 0 & 0 & 7,8 & \end{bmatrix} GPa; \quad \mathbf{c}_{cort}^{deform.} = \begin{bmatrix} 18,3 & 10,2 & 10,3 & & & & \\ & 20,5 & 10,9 & & 0 & & \\ & & 28,0 & & & & \\ & & & 12,7 & 0 & 0 & \\ sim. & & & 0 & 11,4 & 0 & \\ & & & 0 & 0 & 9,2 & \end{bmatrix} GPa \quad (8)$$

4. CONCLUSÕES

O estudo permitiu observar que o modelo, se for utilizado dentro do domínio limitado por suas hipóteses, é capaz de fornecer uma previsão da variação da matriz de rigidez estrutural do osso cortical ao longo do tempo. Assim, é possível utilizá-lo de forma isolada ou de forma interativa, com auxílio de um modelo numérico baseado no MEF. Nota-se que o fenômeno do remodelamento ósseo é complexo. Portanto, quanto maior for o intervalado de tempo analisado, maior será a probabilidade de o sistema real sofrer perturbações não contempladas nas hipóteses e, conseqüentemente, poderá ser maior o erro do resultado da simulação. Conforme as Eqs. (5) e (6), a previsão da rigidez depende da fração de volume ósseo inicial e da rigidez estrutural da matriz óssea. Desse modo, o modelo pode prever a rigidez óssea cortical nos casos em que esses parâmetros possam ser mensurados ou estimados.

5. REFERÊNCIAS

- Editorial, 2005, “Extracting clinically relevant data from finite element simulations”, Elsevier-Clinical biomechanics, Vol. 20, pp. 451-454.
- Guyton, A.C., 1988, “Fisiologia humana”, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 484-497.
- Huiskes, R. e Chao, E.Y.S., 1983, “A survey of finite element analysis on orthopedic biomechanics: the first decade”, Journal of Biomechanics, Vol. 16, No. 6, pp. 385-409.
- Langton, C.M. e Njeh, C.F., 2004, “The physical measurement of bone”, CRC Press, Bristol, England, 639p.
- Martin, R.B., Burr, D.B. e Sharkey, N.A., 2004, “Skeletal tissue mechanics”, Springer, New York, USA, 392p.
- McKinley, M. e O’Loughlin, V.D., 2008, “Human Anatomy”. 3 ed. McGraw-Hill. Cap. 6.
- 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, No. 43, pp. 249-263.
- Pivonka, P., Zimak, J., Smith, D.W., Gardiner, B.S., Dunstan, C.R., Sims, N.A., Martin, T.J., Mundy, G.R., 2010, “Theoretical investigation of the role of the RANK-RANKL-OPG system in bone remodeling”, Journal of Theoretical Biology, No. 262, pp. 306-316.
- Scheiner, S., Pivonka, P. e Hellmich, C., 2013, “Coupling systems biology with multiscale mechanics, for computer simulations of bone remodeling”, Computer methods in applied mechanics and engineering, No. 254, pp. 181-196.
- Simon, S. R. (Ed.), 1994, “Orthopaedic basic science”, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, 704p.

6. AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio financeiro da pesquisa. À Professora Mildred Ballin Hecke e ao Professor Emílio Graciliano Ferreira Mercuri, ambos da Universidade Federal do Paraná. Ao Dr. Jorge Vieira Lopes da Silva, coordenador da Divisão de Tecnologias Tridimensionais do Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer. Ao Professor Peter Pivonka da Universidade de Melbourne, Austrália. Ao discente Luiz Eduardo Frezzatto Santos da Escola de Engenharia de São Carlos da Universidade de São Paulo.

7. ABSTRACT

IMPLEMENTATION OF A MECHANOBIOLOGICAL MODEL TO EVALUATE THE CORTICAL BONE TISSUE STRUCTURAL STIFFNESS

Mattazio, R.R., São Carlos Engineering School, University of São Paulo, mattazio@gmail.com
Silveira, Z.C., São Carlos Engineering School, University of São Paulo, silveira@sc.usp.br
Noritomi, P.Y., Renato Archer Center of Information Technology, pedro.noritomi@cti.gov.br

***Abstract.** This work presents the numerical implementation of the mechanobiological bone remodeling model proposed by Scheiner et al. (2013) to evaluate the variation of cortical bone tissue structural stiffness throughout time. Osteoblasts and osteoclasts act modifying the bone volume fraction accordingly to biological and mechanical demands. The tissue structural stiffness changes as consequence. Scheiner et al. (2013) proposed a mathematical biomechanical bone remodeling model coupling the mechanical stimulus with cell population equations. Further in the model, the cortical bone tissue is treated as vascular channels dispersed in a mineralized bone matrix to obtain the tissue structural stiffness from a mixture law. The 4th order Runge-Kutta numerical method and the Microsoft® Excel 2010 spreadsheet were used to solve the equations. A long-term catabolic effect and a decrease in tissue structural stiffness were observed for the addition of 1pMol of PHT per day. For the simulation of a compressive load of 110 μ mm/mm was observed a short-term anabolic effect in the bone volume fraction with an increase in the tissue structural stiffness. The model can predict the variation of the cortical bone structural stiffness matrix along time for disturbances in biological and mechanical parameters. Therefore it can be used to observe the mechanical adaptation of bone along time by isolated or interactive means, which can be supported by a numerical model based on finite element method.*

Keywords: bone remodeling, cell population models, structural stiffness, bone cortical tissue.

8. RESPONSABILIDADE PELAS INFORMAÇÕES

Os autores são os únicos responsáveis pelas informações incluídas neste trabalho.