



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

DOUGLAS ANDRINI EDMUNDO

**ESTUDO DA VARIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA
CONSIDERANDO ESTÍMULOS MECÂNICOS**

2019

DOUGLAS ANDRINI EDMUNDO

**ESTUDO DA VARIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA CONSIDERANDO
ESTÍMULOS MECÂNICOS**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA E TECNOLOGIA APLICADA À ODONTOLOGIA.

Área: Inovação tecnológica multidisciplinar com ênfase em Odontologia. Linha de pesquisa: Inovação Tecnológica.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Kennety Silva Formiga

Co-orientadora: Profa. Dr^a. Vivian Silveira dos Santos Bardini

São José dos Campos

2019

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2019]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Edmundo, Douglas Andrini

Estudo da variação da densidade mineral óssea considerando estímulos mecânicos / Douglas Andrini Edmundo. - São José dos Campos : [s.n.], 2019. 87 f. : il.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Aplicada à Odontologia - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2019.

Orientador: Jorge Kennety Silva Formiga

Coorientadora: Vivian Silveira dos Santos Silva Bardini

1. Remodelagem óssea. 2. Densidade mineral óssea. 3. Modelagem matemática. 4. Estímulos mecânicos. I. Formiga, Jorge Kennety Silva, orient. II. Bardini, Vivian Silveira dos Santos Silva, coorient. III. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. IV. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. V. Universidade Estadual Paulista (Unesp). VI. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jorge Kennety Silva Formiga (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. João Maurício Ferraz da Silva

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Dr. Denilson Paulo Souza dos Santos

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Engenharia Eletrônica e de Telecomunicações e Engenharia Aeronáutica

Campus de São João da Boa Vista

São José dos Campos, 09 de agosto de 2019.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a Deus, que com sua infinita sabedoria, tem sido importante em minha vida e para que eu alcançasse esse objetivo.

As minhas filhas Ana Luiza e Isabela, presentes de Deus para a minha vida, que cuja simples existência me impulsionam a seguir cada vez mais adiante.

A minha mãe Luiza que sempre acreditou que podemos vencer e superar os obstáculos e ao meu pai Edmundo (*in memoriam*) que continua sendo uma força viva.

Dedico aos meus irmãos Jussara e Danny, pelo constante apoio.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Jorge Kennety Silva Formiga, pela paciência, empenho e a maneira prática que me orientou, corrigindo e conduzindo de forma motivadora e objetiva para alcançar os resultados desse trabalho.

A minha Co-orientadora, Professora Doutora Vivian Silveira dos Santos Bardini, sempre disposta a investir no potencial acadêmico dos seus alunos e dividir seus conhecimentos em educação que enriqueceram muito a minha formação.

Ao Professor Doutor Rubens Nisie Tango pelo apoio e auxílio desde o início desse projeto.

A Kátia, pelo apoio, incentivo e também por ajudar com seu olhar crítico a melhorar esse projeto.

Aos colegas de turma, em especial ao Constantino e ao Walter cuja parceria permitiu superar as barreiras dessa etapa em nossas vidas.

"Cada descoberta nova da ciência é uma porta nova pela qual encontro mais uma vez Deus, o autor dela". Albert Einstein

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	13
RESUMO.....	14
ABSTRACT	15
1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Fisiologia do tecido ósseo	18
1.1.1 Embriologia do desenvolvimento ósseo	19
1.1.2 Estrutura óssea.....	20
1.1.3 Remodelagem óssea	22
1.1.4 Implantodontia e a fisiologia óssea	25
1.1.5 Densidade do tecido ósseo	26
1.1.6 Densidade mineral óssea e a transferência de cargas.....	28
1.1.7 Mecanotransdução	29
1.2 Teoria da Elasticidade	30
1.3 Modelagem matemática.....	32
2 PROPOSIÇÃO	33
2.1 Objetivo geral.....	33
2.1.1 Objetivo específico.....	33
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	34
3.1. Modelo matemático	34
3.1.1 Modelo matemático computacional.....	37
4 RESULTADO	39
4.1 Resultados para estímulos mecânicos estáticos	39
4.1.1 Resultados para estímulos mecânicos variáveis	41
5 DISCUSSÃO	48
5.1 Análise do comportamento do tecido ósseo	48
5.2 Análise quantitativa dos resultados	52
5.3 Análise comparativa dos resultados	57
6 CONCLUSÃO	62

REFERÊNCIAS.....	64
APÊNDICE	69
ANEXO.....	81

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Curvatura de um osso longo submetido a aumento gradual de cargas de compressão apresentado o perfil da seção transversal em três etapas	22
Figura 2 – Visão esquemática do papel dos osteócitos no processo de remodelagem óssea.	23
Figura 3 – Modelo adaptado de Frost. A aplicação de tensões no tecido ósseo causa a mudança de perfil ou deformações. Microdeformações podem desencadear a liberação de citocinas ou a reabsorção óssea.	24
Figura 4 – Classificação de Lekholm e Zarb da densidade óssea com base na quantidade de osso cortical em relação ao osso trabecular.	27
Figura 5 - Classificação de Misch da densidade óssea.....	27
Figura 6 – Gráfico de tensão-deformação.	31
Figura 7 – Perfil de uma onda senoidal	35
Figura 8 – Perfil de uma onda cosseno-seno	37
Figura 9– Variação da densidade em função de diferentes níveis de tensão.	40
Figura 10 – Variação da densidade em função de diferentes níveis de tensão variando ao longo do tempo.	43
Figura 11 – Variação da densidade em função de diferentes níveis de tensão variando ao longo do tempo oscilando em uma frequência de onda resultante da combinação linear de seno-cosseno.	45
Figura 12 – Faixas de carregamento - Variação de tensão x Tipo de Carregamento	51
Figura 13 – Variação da densidade x Nível de tensão por Tipo de Carregamento ..	57

Figura 14 – Variação da densidade para diversos níveis de tensão.	58
Figura 15 – Faixas de carregamento - Variação de tensão x Tipo de Carregamento – Comparação entre os valores da literatura e os valores obtidos na simulação.	60
Figura 16 – Variação da densidade x Nível de tensão por Tipo de Carregamento – Comparação com os dados encontrados na Literatura.	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Módulo de Elasticidade para o osso da mandíbula humana	32
Tabela 2 – Faixa 1 de carregamento – Reabsorção óssea.	49
Tabela 3 – Faixa 2 de carregamento – Aumento de densidade óssea.....	50
Tabela 4 – Faixa 3 de carregamento – Reabsorção por sobrecarga.....	51
Tabela 5 – Variação da densidade óssea através de aplicação de carregamento estático.	53
Tabela 6 – Variação da densidade óssea através de aplicação de carregamento variado com padrão de onda senoidal.....	54
Tabela 7 – Variação da densidade óssea através de aplicação de carregamento variado com padrão de onda seno-cosseno.....	55
Tabela 8 – Comparação da variação da densidade óssea para os três tipos de carregamentos adotados na simulação.	56
Tabela 9 – Variação da densidade óssea através de aplicação de carregamento estático – valores obtidos na literatura.	59
Tabela 10 – Faixas de carregamento – Comparação dos valores da literatura com os valores obtidos na simulação.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DMO	Densidade mineral óssea
DET	Densidade de energia de tensão
MPa	Mega Pascal
kgf/mm ²	Quilograma força por milímetro quadrado
EDO	Equação diferencia ordinária
RK	Runge Kutta
RK5	Runge Kutta de ordem 5
g.cm ⁻³	Grama por centímetro cúbico
GPa	Giga Pascal
E	Módulo de Elasticidade
σ	Tensão
ε	Deformação

Edmundo DA. Estudo da variação da densidade mineral óssea considerando estímulos mecânicos [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2019.

RESUMO

Os modelos matemáticos utilizados atualmente para análise variação da densidade óssea quando submetido a estímulos mecânicos, consideram apenas carregamentos estáticos ou a variação dentro de um curto espaço de tempo e permanecendo estático novamente. Esse artigo tem o objetivo de desenvolver dois novos modelos que permitam simular o comportamento do tecido ósseo de remodelagem e determinar as faixas de subcarga e sobrecarga onde ocorrem a reabsorção óssea, quando submetido a estímulos mecânicos variados oscilando no tempo. Tradicionalmente os estudos realizados para determinação da variação da densidade óssea, vem utilizando um modelo adotando uma equação diferencial ordinária (EDO) para analisar essa variação. A partir do modelo dessa EDO, foram desenvolvidas duas novas equações matemáticas para simular o comportamento do tecido ósseo quando submetido à estímulos mecânicos variados no tempo. A primeira equação utiliza uma variação da tensão seguindo o padrão de oscilação de uma onda senoidal e a segunda equação utiliza um padrão de onda resultante da combinação linear entre seno e cosseno. A resolução dessa EDO foi feita utilizando o método de Runge-Kutta de 5ª ordem, um integrador de maior precisão e permitindo uma melhor análise do comportamento do tecido ósseo através dos resultados obtidos com maior precisão para diversos níveis de tensão. A análise dos resultados obtidos através das simulações matemáticas empregando três tipos de carregamentos, estático, variável de acordo com a oscilação de uma onda senoidal e variável através da oscilação de uma onda seno-cosseno, demonstraram que o comportamento do tecido ósseo em relação aos estímulos mecânicos varia conforme o tipo de carregamento. Os níveis de tensão aplicados para as três simulações foram os mesmos, porém a resposta do comportamento da remodelagem óssea foi diferente para cada tipo de carregamento. A faixa de tensão de reabsorção, faixa de tensão de remodelagem e a faixa de sobrecarga, se altera conforme o tipo do carregamento aplicado, demonstrando que o comportamento do tecido ósseo pode sofrer mudança quando utilizados diferentes tipos de estímulo mecânico. Os dois novos modelos descrevem como o comportamento do tecido ósseo, em relação a remodelagem, não é linear e que as faixas de carregamento para cada fase do comportamento também variam conforme o carregamento. Esses resultados demonstram que um nível de tensão que provoca reabsorção em um determinado tipo de carregamento, pode provocar aumento de densidade, quando aplicado o mesmo nível de tensão com outro tipo de carregamento.

Palavras-chave: Remodelagem óssea. Densidade mineral óssea. Modelagem matemática. Estímulos mecânicos.

Edmundo DA. *Study of the variation of bone mineral density considering mechanical stimuli [dissertation].* São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2019.

ABSTRACT

The mathematical models currently used for bone density variation analysis when subjected to mechanical stimuli, consider only static loading or variation within a short time and remaining static again. This article aims to develop two new models that allow simulating the behavior of bone remodeling tissue and determine the underload and overload ranges where bone resorption occurs when subjected to varying mechanical stimuli oscillating over time. Traditionally, studies performed to determine bone density variation have been using a model using an ordinary differential equation (ODE) to analyze this variation. From the model of this ODE, two new mathematical equations were developed to simulate the behavior of bone tissue when subjected to varying mechanical stimuli over time. The first equation uses a voltage variation following the sine wave oscillation pattern and the second equation uses a wave pattern resulting from the linear combination of sine and cosine. The resolution of this ODE was performed using the 5th order Runge-Kutta method, a more accurate integrator and allowing a better analysis of bone tissue behavior through the results obtained with greater precision for various stress levels. The analysis of the results obtained through mathematical simulations employing three types of loads, static, variable according to the oscillation of a sine wave and variable through the oscillation of a sine-cosine wave, demonstrated that the behavior of bone tissue in relation to the stimuli Mechanics vary by type of loading. The stress levels applied for the three simulations were the same, but the bone remodeling behavior response was different for each type of loading. The resorption tension range, remodeling tension range and overload range change according to the type of loading applied, demonstrating that bone tissue behavior may change when different types of mechanical stimulation are used. The two new models describe how bone tissue behavior in relation to remodeling is nonlinear and that loading ranges for each phase of behavior also vary with loading. These results demonstrate that a voltage level that causes resorption in a given type of load can cause density increase when the same voltage level is applied to another type of load.

Keywords: Bone remodeling. Mineral bone density. Mathematical modeling. Mechanical stimuli

1 INTRODUÇÃO

A resistência mecânica do tecido ósseo está diretamente relacionada à sua densidade mineral, que por sua vez é o resultado da deposição de sais de cálcio e outros minerais na matriz óssea inorgânica formada basicamente por cálcio e fosfato que formam cristais de hidroxiapatita com a composição de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ e pela formação de fibras de colágeno do tipo I que compõem 95% da matriz orgânica. A combinação da hidroxiapatita com as fibras de colágeno tipo I fornece ao tecido ósseo a resistência, onde a matriz inorgânica oferece rigidez e resistência aos esforços e a matriz orgânica fornece ao tecido ósseo a flexibilidade necessária para se deformar sem que ocorra a ruptura. O comportamento do tecido ósseo em relação ao seu crescimento, remodelagem e reabsorção, tem sido motivo de diversos estudos ao longo dos tempos devido a sua característica anisotrópica, em que o Módulo de elasticidade e as propriedades mecânicas são diferentes em cada direção (Cowin, Hegedus, 1976)(Cowin, Nachlinger, 1978)(Hegedus, Cowin, 1976)(Watzky, Naili, 2004).

A análise do comportamento do tecido ósseo torna-se complexa diante das inúmeras variáveis e parâmetros que constituem a condição de contorno desse estudo por se tratar de um material biológico. O estudo da remodelagem óssea adota a Teoria da Elasticidade segundo Cowin (Cowin, Hegedus, 1976), para a análise do comportamento estrutural e da variação da densidade óssea mineral DMO através de estímulos mecânicos e da resposta do tecido ósseo a esses estímulos (Ramaswamy et al., 2015).

O tecido ósseo é constituído pela combinação do osso cortical e esponjoso na formação da estrutura óssea que resulta na resistência à compressão, tração e cisalhamento, cujas propriedades mecânicas podem ser majoradas pelo aumento da densidade óssea. O aumento da densidade óssea somente ocorre pela formação do tecido ósseo, composto pela matriz mineral que fornece a rigidez e resistência ao tecido ósseo e da matriz orgânica, responsável pela flexibilidade. Essa combinação entre os elementos das duas matrizes fornece a capacidade elástica do tecido ósseo. A atividade celular do tecido ósseo pode ser provocada pela aplicação de estímulos mecânicos que induzem o fluxo de fluido intersticial na rede lacuno-canalicular

sinalizando a produção molecular (Dahl, Thompson, 2011).

O conhecimento da densidade mineral óssea associada a análise da regeneração óssea pode oferecer melhores condições de planejamento aos tratamentos de implantodontia (Misch, 2014).

O procedimento de implante dentário visa proporcionar ao indivíduo melhora na condição das funções bucais, entretanto a eficiência de um implante está relacionada a sua ancoragem, que se traduz na resistência a força de oclusão do indivíduo ou de ósseointegração. Essa condição está relacionada às propriedades mecânicas do osso sobre a fixação dos implantes dentários (Van Oosterwyck et al., 1998).

Para que essa função seja atendida, a formação óssea na região em torno do implante se faz importante e primordial para o sucesso no resultado do procedimento cirúrgico (Huiskes, Nunamaker, 1984). Tendo em vista que cada indivíduo responde de uma forma diferente e a formação biológica do tecido ósseo depende das condições de saúde de cada indivíduo, podendo ou não a resposta de regeneração atender a expectativa clínica normal. A aplicação de estímulos mecânicos para provocar o aumento da atividade celular e desenvolver o aumento da densidade óssea pode oferecer ao procedimento clínico a alternativa para que o tratamento atinja o grau de eficiência necessário para o desempenho e funcionamento das funções mandibulares (Klein-Nulend et al., 2012).

A literatura se baseia na Lei da remodelagem óssea de Julius Wolff (Wolff, 1986) desenvolvida em 1892. Wolff foi o primeiro a analisar o comportamento da estrutura do tecido ósseo submetida a carregamentos e a partir do seu trabalho pioneiro deu-se início aos estudos sobre a modelagem e remodelagem do tecido ósseo. Cowin e Hegedus (Cowin, Hegedus, 1976) em 1975, descrevem o tecido ósseo como um material elástico que adapta a sua estrutura em função do carregamento aplicado. Huiskes e Weinans (Huiskes et al., 1987) em 1987, apresenta estudo com modelo de remodelação adaptativa utilizando a Densidade de Energia de Tensão (DET) como variável de controle para determinar a forma ou a densidade óssea, assumindo a DET como objetivo de remodelação. Beaupré, Orr e Carter (Orr et al., 1990) em 1989, apresentam um abordagem em que a modelagem e a remodelagem do tecido ósseo é dependente do tempo em resposta a um histórico diário de carregamento para estabelecer o nível de estímulo mecânico do tecido local visando

a manutenção do tecido ósseo. Frost (Frost, 1990), em 1990, apresenta em seu estudo as adaptações estruturais do esqueleto ao uso mecânico e que no tempo de Wolff (Wolff, 1986) que os conhecimentos biológico, biomecânico e clínico-patológico não estavam disponíveis e não foram considerados em seus estudo. Yang, Karbel, Rietbergen, Odgaard, Huiskes e Cowin (Yang et al., 1998), em 1999, apresentam um método de análise para um conjunto de medições de constantes elásticas de osso esponjoso, cujos os resultados finais são a lei de Hooke ortotrópica dependente da fração de volume sólido para o osso esponjoso. Crupi (Crupi et al., 2004), em 2004, apresenta estudo sobre o valor do estímulo mecânico que corresponde ao valor máximo de tensão de sobrecarga através da aplicação da teoria da propagação de trinca de Taylor. Atualmente os métodos existentes e comprovados são capazes de fornecerem os dados necessários para satisfazer as equações matemáticas da teoria sugerindo valores para praticamente todos eles. A análise por modelos matemáticos permite o estudo do comportamento de um determinado fenômeno sem que sejam despendidos elevados custos de pesquisas laboratoriais e indicam a tendência do comportamento de determinado fenômeno, oferecendo uma orientação mais assertiva para os ensaios laboratoriais.

1.1 Fisiologia do tecido ósseo

Para entender melhor como funciona o processo celular que provoca a remodelagem óssea, antes falaremos da estrutura de formação do tecido ósseo, bem como a sua fisiologia, que nos permitirá entender melhor os fenômenos que são objeto de estudo desse trabalho.

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo, que é responsável pela sustentação e pela manutenção da forma do corpo, desempenhando o papel estrutural e mecânico do corpo.

A estrutura óssea do esqueleto é formada pelo tecido ósseo que é composto por duas matrizes de diferentes composições, sendo uma matriz mineral, composta basicamente por cálcio e fosfato que são os íons mais encontrados nessa matriz, também são encontrados outros elementos em pequenas quantidades, como o

bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato. A matriz mineral ou inorgânica compõe 50% do peso da matriz óssea total. A matriz orgânica que também compõe a matriz óssea é composta por 95% de fibras de colágeno do tipo I, além de proteoglicanos e glicoproteínas, ambos em pequenas quantidades. A formação do tecido ósseo ocorre desde o processo embrionário dando origem a estrutura óssea.

1.1.1 Embriologia do desenvolvimento ósseo

O desenvolvimento ósseo embrionário ocorre de duas formas: o desenvolvimento endocondral que é a formação do tecido ósseo através da substituição de uma estrutura cartilaginosa preexistente e o desenvolvimento intramembranoso que é a formação do tecido ósseo sem a existência de uma estrutura cartilaginosa(Shapiro, 2008)(Bruder et al., 1994). Mas que ocorre através da migração e agrupamento de células mesenquimatosas para os locais ricos em colagénio. Esse processo e desenvolvimento intramembranoso de tecido ósseo é o processo de formação da maxila e da mandíbula.

A principal diferença entre os dois processos de formação do tecido ósseo, endocondral e intramembranoso (Junqueira, Carneiro, 2013), é que no processo endocondral as células progenitoras se diferenciam em células condrogénicas. Os osteoblastos surgem a partir da diferenciação das células progenitoras mesenquimatosas presentes no pericôndrio, em torno dos condrócitos (Nakashima, Crombrughe, 2003). A formação da matriz mineral ao redor da matriz cartilaginosa ocorre pela ação dos osteoblastos. Essa formação mineral provoca a redução do fornecimento de nutrientes à matriz cartilaginosa, reduzindo também a tensão do oxigênio, que irá favorecer o crescimento endotelial vascular(Yang et al., 2012).

O crescimento endotelial vascular provoca uma invasão de vasos sanguíneos que por sua vez contribui para o crescimento da quantidade de osteoblastos e osteoclastos, promovendo a substituição da matriz cartilaginosa por uma matriz mineral óssea(Yang et al., 2012).

O novo núcleo da matriz mineral óssea possui duas camadas de tecido, onde uma camada é responsável pela troca com células osteocondrogénicas e são células

que promovem o crescimento do osso em dimensão e na regeneração do tecido ósseo e uma camada fibroelástica, exterior, proporcionando a formação da estrutura óssea(Olsen, 2006).

1.1.2 Estrutura óssea

Existem dois tipos de estrutura óssea. A estrutura externa é composta pelo osso cortical ou compacto, que possui uma estrutura lamelar e circunferencial formado em duas camadas, subperióssea e endoóssea, apresentando uma estrutura lamelar em torno do sistema vascular central, denominado canais de Havers (Standring, 2016a). E uma estrutura interna composta pelo osso trabecular ou esponjoso, cuja estrutura é formada por um padrão menos compacto, mais aberto, em forma de lamelas paralelas.

A capacidade de regeneração do osso trabecular é maior que a do osso cortical devido ser preenchido pela medula óssea que é a principal fonte de osteoblastos e osteoclastos, respondendo de maneira mais ativa aos fatores e estímulos sistêmicos responsáveis pelo controle da regeneração do tecido ósseo (Standring, 2016b).

A quantidade de tecido ósseo trabecular em relação a sua dimensão e densidade varia conforme uma série de fatores. Os homens possuem um volume de tecido ósseo trabecular maior que o das mulheres. Entre a mandíbula e a maxila existem diferenças da densidade do tecido ósseo trabecular. A maior densidade de tecido ósseo trabecular ocorre na mandíbula, já na maxila a densidade de tecido ósseo trabecular é menor (Standring, 2016b). A densidade mineral óssea na mandíbula ou na maxila varia ao longo da estrutura do tecido ósseo trabecular, onde em cada uma das arcadas a densidade é maior na região anterior (Standring, 2016b).

A formação celular do tecido ósseo é composta por um componente celular e um componente acelular (Standring, 2016b).

As células que formam a componente celular são os osteoblastos, osteoclastos e osteócitos (Standring, 2016b).

Os osteoblastos são células responsáveis pela formação da matriz mineral

não calcificada do tecido ósseo e pela deposição de minerais, sendo a principal função dos osteoblastos (Shapiro, 2008).

Já as células de osteoclastos são responsáveis pela reabsorção da matriz mineral do tecido ósseo, através da criação de um ambiente ácido sob a membrana celular. São células gigantes e multinucleadas e se posicionam na matriz mineral óssea (Shapiro, 2008).

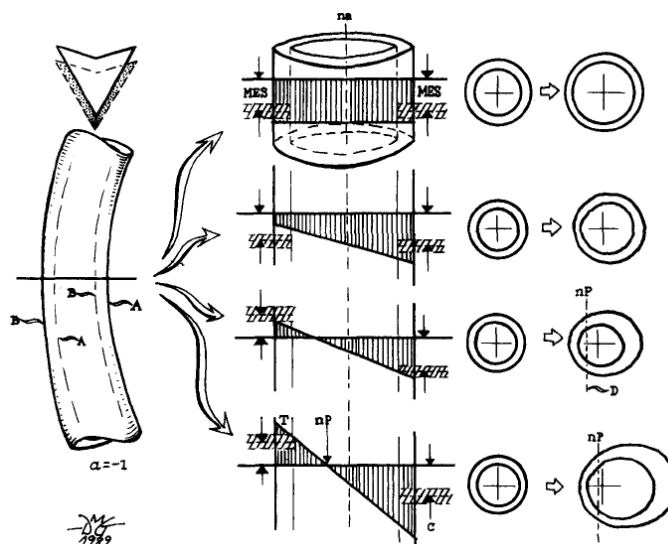
Os osteócitos constituem o maior percentual de células do tecido ósseo maduro. São células responsáveis pela mobilização de minerais na matriz óssea e são osteoblastos em repouso (Standring, 2016b). São interligados entre si por prolongamentos citoplasmáticos, permitindo a transferência de nutrientes e das moléculas sinalizadoras, são ligados aos osteoblastos, aos vasos sanguíneos e às células de revestimento que são osteoblastos que não mais produzem a matriz mineral do tecido ósseo (Bonewald, 2011).

Os osteócitos são essenciais para a manutenção da matriz óssea e a morte de uma célula de osteócitos é seguida pela reabsorção da matriz (Junqueira, Carneiro, 2013)

A componente acelular do tecido ósseo é composta pelas matrizes orgânica e inorgânica. A matriz orgânica é composta por 95% colágeno tipo I e os 5% restantes é composta por proteoglicanos e glicoproteínas (Junqueira, Carneiro, 2013).

A composição do tecido ósseo formado pela hidroxiapatita da matriz mineral e as fibras de colágeno da matriz orgânica, atribui ao tecido ósseo características de robustez, resistência mecânica e flexional. As fibras de colágeno da matriz orgânica oferecem ao tecido ósseo a resistência à tração ao passo que a hidroxiapatita da matriz mineral oferece ao tecido ósseo a resistência à compressão (Standring, 2016b). A composição das duas matrizes oferece ao tecido ósseo a resistência à flexão, que provoca uma distribuição de tensões de tração e compressão na seção transversal do osso, Figura 1.

Figura 1 – Curvatura de um osso longo submetido a aumento gradual de cargas de compressão apresentado o perfil da seção transversal em três etapas.



Fonte: Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefinig Wolff's Law: The bone modeling problem. Anat Rec. 1990.

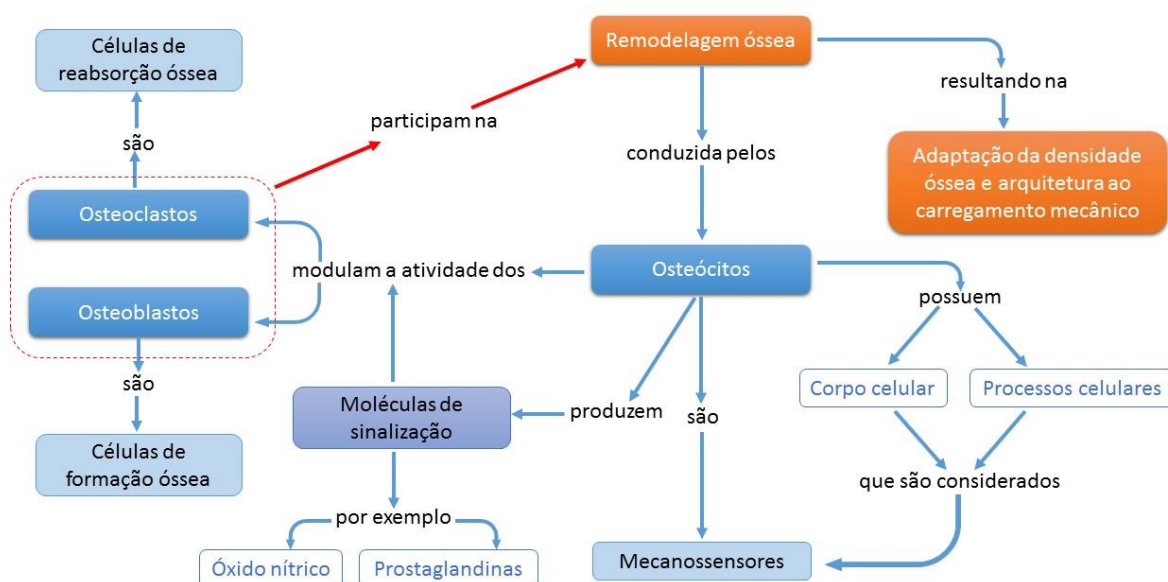
1.1.3 Remodelagem óssea

O controle da fisiologia óssea ocorre por fatores mecânicos e pelo conjunto de líquidos do organismo, ou seja, fatores humorais.

A formação óssea é guiada pela aplicação de cargas funcionais a que o tecido ósseo estiver sujeito, ao passo que a reabsorção do tecido ósseo é guiada pelos fatores humorais do metabolismo.

Todo o processo celular de remodelagem óssea é conduzido pelos osteócitos que são células mecanossensoras ativadas pelas deformações provocadas pelas cargas aplicadas ao tecido ósseo. A Figura 2 apresenta o fluxograma do processo de ativação celular que promove a remodelagem óssea resultando na adaptação da densidade óssea e da arquitetura para o carregamento mecânico (Klein-Nulend et al., 2013).

Figura 2 – Visão esquemática do papel dos osteócitos no processo de remodelagem óssea.

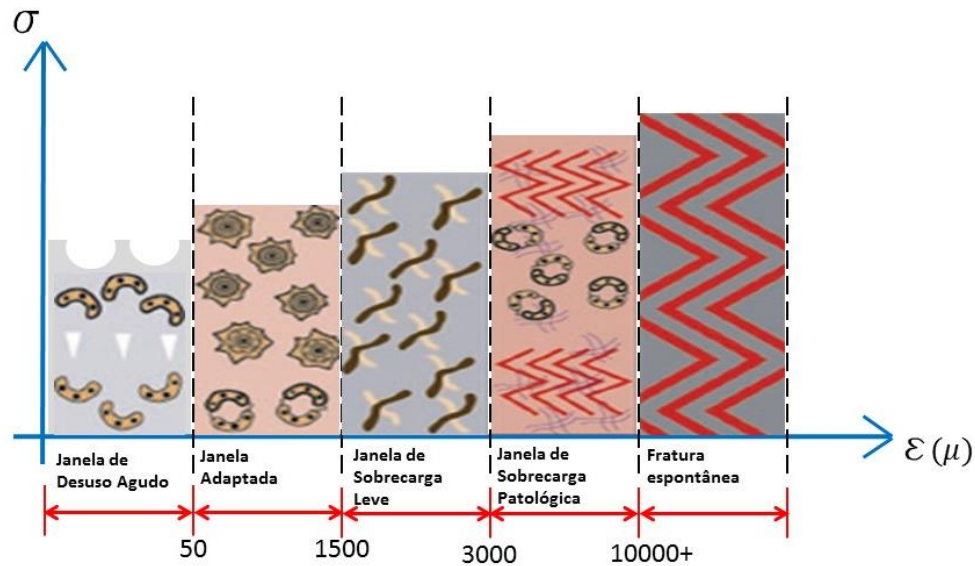


Fonte: Baseado em Klein-Nulend J, Bakker AD, Bacabac RG, Vatsa A, Weinbaum S. Mechanosensation and transduction in osteocytes. Bone. Elsevier Inc.; 2013.

Mecanossensores no tecido ósseo respondem a valores mínimos de deformação, deformações em níveis 100 vezes menores que a deformação limite do osso podem desencadear o processo de remodelagem óssea (Cowin et al., 2014)

Frost (Frost, 2003), desenvolveu um modelo combinado de efeitos de modelagem e remodelagem com base no suporte de carga do tecido ósseo, Figura 3.

Figura 3 – Modelo adaptado de Frost. A aplicação de tensões no tecido ósseo causa a mudança de perfil ou deformações. Microdeformações podem desencadear a liberação de citocinas ou a reabsorção óssea.



Fonte: Baseado em Misch CE. Contemporary Implant Dentistry. 3ª. Elsevier M, editor. St. Missouri; 2008.

No estágio da janela de desuso agudo ocorre o fenômeno de atrofia por desuso com a perda de densidade óssea, ocasionada pela inibição de modelagem e de formação óssea. A modelagem e remodelagem são caracterizados pelo processo de formação e reabsorção óssea alterando a forma e o tamanho do osso. Nessa condição as cargas aplicadas chegam apenas entre 1 e 2 MPa (0,1 kgf/mm²), com deformações limites de 50 a 100 micras (Frost, 2003), que não são suficientemente capazes de provocar o desencadeamento das reações bioquímicas celular. A baixa aplicação de tensões no osso pode levar a uma perda óssea de até 40% da densidade do osso cortical e de até 12% do osso trabecular.

Na condição de janela adaptada, o tecido ósseo mantém-se em equilíbrio podendo ser considerada como uma fase homeostática saudável. As tensões nessa fase chegam a 20 MPa (2,0 kgf/mm²), com deformações entre 1000 e 1500 micras (Frost, 2003). A remodelagem óssea ocorre em torno de 18% no osso trabecular e de até 5% no osso cortical num período de 12 meses, esse é o efeito esperado de

ósseointegração em implantes dentários.

Já no estágio de janela de sobrecarga leve, ocorre uma diminuição da resistência e da densidade óssea. As cargas aplicadas no osso variam entre 20 e 60 MPa (6,0 kgf/mm²), que é considerado aproximadamente o limite de escoamento do osso (Frost, 2003), provocando a modelagem em detrimento da remodelagem.

Quando a condição de carregamento atinge a janela de sobrecarga patológica, o processo que irá prevalecer é o da reabsorção óssea. As cargas aplicadas superam o limite de 60 MPa, atingindo o patamar entre 60 e 80% do limite de ruptura do osso (Frost, 2003).

1.1.4 Implantodontia e a fisiologia óssea

Quando se executa um procedimento para colocação de um implante dentário, o processo cria uma situação muito similar à de uma fratura no osso, provocando uma reação inflamatória no interstício formado entre o implante e o osso (Schenk, 1998). Este interstício será totalmente ocupado por uma matriz extracelular rica em fibrina, que tem a função de selar os vasos sanguíneos criando uma rede que permite a migração celular (Schenk, 1998). A matriz extracelular possui plaquetas responsáveis por liberar seus grânulos contendo proteínas, fatores de crescimento e citocinas. O tecido granular vascularizado substitui a fibrina dando início a formação do osso imaturo.

O osso perfurado para a colocação do implante, possui osteoclastos que possuem a função de promover a ósseointegração (Schenk, 1998).

A viabilidade do implante está diretamente ligada a remodelação óssea que deverá ocorrer na interface osso-implante.

A cicatrização inicial pode ocorrer com ou sem a aplicação de carga. A resposta do tecido ósseo ao implante dependerá da capacidade de suporte de carga inicial que depende diretamente da densidade óssea do paciente definindo a condição de estabilidade primária (Schenk, 1998). Se houver densidade óssea suficiente para aplicação de carga funcional, ocorrerá a aceleração do processo de neoformação óssea e ósseointegração. Caso contrário será necessário que o processo de

cicatrização seja feito sem a aplicação de carga até que ocorra a ósseointegração antes da instalação da supra construção do implante (Schenk, 1998).

A estabilidade a longo prazo de um implante depende diretamente da remodelagem da interface osso-implante e do osso de ancoragem (Verna, 2015).

A taxa de remodelagem do osso cortical peri-implantar pode chegar a 500% proporcionando maior estabilidade do implante. Esse índice de remodelagem óssea está diretamente relacionado com a aplicação de tensões ao longo do tempo, aumentando a estabilidade dos implantes (Garetto et al., 1995).

A aplicação de cargas no osso provoca reações de diversas formas. Provocando justaposição ou redução óssea, formando ou reabsorvendo, de tal maneira que o módulo de elasticidade sofre alteração devido a variação da densidade óssea provocada pela aplicação de cargas, que afetam também o comportamento do tecido ósseo quanto à tensão e deformação (Bidez, Misch, 2014).

A aplicação de cargas para promover a remodelagem óssea, tanto do osso cortical como o trabecular, devem observar parâmetros como o tempo de aplicação da carga, intensidade, direção e sentido das cargas.

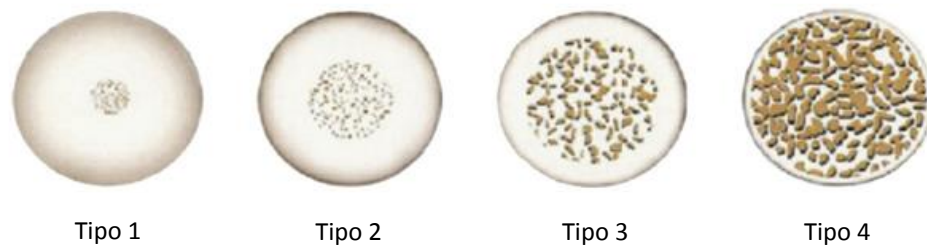
Uma vez que a aplicação de tensões para provocar o aumento da densidade mineral óssea e obter melhor ancoragem dos implantes, considerando que as propriedades mecânicas variam conforme a densidade também sofre variação, podemos dizer que a resistência do tecido ósseo é uma função da densidade mineral óssea.

1.1.5 Densidade do tecido ósseo

A variação da densidade do tecido ósseo define os parâmetros de resistência do osso, tornando-se um fator determinante em relação ao plano de tratamento para a colocação de um implante.

Segundo Lekholm e Zarb (Chugh et al., 2013), em 1985 classificaram em 4 categorias a região anterior da mandíbula conforme a sua densidade, Figura 4.

Figura 4 – Classificação de Lekholm e Zarb da densidade óssea com base na quantidade de osso cortical em relação ao osso trabecular.



Fonte: Chugh T, Jain AK, Jaiswal RK, Mehrotra P, Mehrotra R. Bone density and its importance in orthodontics. J Oral Biol Craniofacial Res. Elsevier; 2013.

Tipo 1: Osso compacto homogêneo

Tipo 2: osso com uma camada fina de osso compacto em torno de um núcleo de osso trabecular denso

Tipo 3: osso com uma camada fina de osso cortical em torno de um núcleo de osso trabecular denso, com resistência favorável

Tipo 4: osso com uma camada fina de osso cortical em torno de um núcleo de osso trabecular de baixa densidade.

A mais recente classificação de densidade óssea foi definida por Misch em 2008 (Misch, 2008) em quatro grupos de D1 à D4, em toda região da mandíbula variando o tipo de osso cortical ou trabecular, Figura 5:



Figura 5 - Classificação de Misch da densidade óssea.

Fonte: Misch CE. Contemporary Implant Dentistry. 3ª. Elsevier M, editor. St. Missouri; 2008, Cap. 7, pg 135

- D1: Osso cortical denso
- D2: Osso cortical fino com um núcleo trabecular
- D3: Osso cortical mais fino com núcleo trabecular fino
- D4: Osso quase sem cortical
- D5: Osso muito mole com mineralização incompleta

1.1.6 Densidade mineral óssea e a transferência de cargas

A distribuição de tensão entre o implante e o osso depende da área de contato entre ambos, portanto, quanto menor for a área de contato maior será a tensão entre os dois materiais. Um osso de classe D1, com maior espessura de osso cortical, proporciona maior superfície de contato com o implante permitindo uma distribuição de tensão pela superfície de contato, ao passo que em um osso de classe D4, que possui pouco osso cortical e osso trabecular fino, será necessário aumentar a área superficial do implante para possibilitar melhor distribuição de tensão sobre a superfície do osso.

Em 2001, Morris (Morris et al., 2001) demonstrou que a densidade óssea é um fator determinante para a taxa de sucesso em implantes. Implantes com maior profundidade e área de espiras proporciona melhor distribuição de tensão para o osso cortical e trabecular.

Tada (Tada et al., 2003), em 2003, verificou a relação do perfil do implante e a densidade óssea influenciariam na distribuição de tensões no osso cortical e trabecular, concluindo que os valores de tensão aplicada no osso aumenta à medida que a densidade do osso trabecular diminui, uma vez que o osso de baixa densidade possui rigidez baixa, não resistindo às tensões axiais provocando afundamento ao passo que quando submetido a esforços laterais ocorre a perda de estabilidade do implante.

1.1.7 Mecanotransdução

A redução de perda de densidade óssea é obtida pela osteogênese. O processo de osteogênese é estimulado de forma mais intensa por atividades que produzem impacto e que impõem deformações mecânicas ao osso dando início a um processo de reações em cadeia. Essas reações em cadeia são bioquímicas e de fundamental importância para o processo de remodelagem do tecido ósseo a partir de estímulos mecânicos provocando uma resposta celular (Duncan, Turner, 1995).

Segundo Lidan You (You et al., 2001), a taxa de ativação celular pela deformação das membranas dos osteócitos aumenta em função da frequência de vibração para diversos níveis de tensão aplicados ao tecido ósseo, quanto maior a frequência maior a taxa de amplificação de tensão na membrana.

Mecanotransdução é o processo de transformação do estímulo mecânico em estímulo biológico (reações bioquímicas). As tensões provocadas pelos estímulos mecânicos externos impõem deformações no tecido ósseo, provocando deformações circulares e tensões de cisalhamento ao nível celular, estimulando as membranas plasmáticas dos osteócitos sendo transmitidas por uma complexa rede por toda a célula, chamada de matriz extracelular (integrinas-citoesqueleto-núcleo) (Duncan, Turner, 1995).

A região composta pelas integrinas é a mais importante para o processo de transmissão do estímulo mecânico, a mecanotransdução, cuja função é integrar o interior do citoesqueleto com a matriz extracelular. Os agrupamentos de integrinas tem a função de promover a ancoragem nos elementos que compõem o citoesqueleto provocando a remodelagem e formando uma estrutura de adesão focal (Scott et al., 2008).

A estrutura de adesão focal é dinâmica em relação ao estímulo mecânico, sendo formada em resposta ao estímulo ou se desfazendo na ausência desse estímulo (Scott et al., 2008).

Os estímulos mecânicos provocam tensões nos elementos de todo sistema celular, propagando as deformações desde a matriz extracelular até o núcleo das células.

Outro efeito provocado pelo estímulo mecânico é a produção de cargas elétricas como uma resposta biológica a esses estímulos. Esse efeito piezoelétrico produz carga negativas nas regiões comprimidas do tecido ósseo e cargas positivas nas regiões tracionadas (Fukuda, Yasuda, 1957). O efeito piezoelétrico ativa os canais sensíveis aos estímulos mecânicos, em particular os canais de potássio e de cálcio, que induzem os fluxos iônicos nas células ósseas regulando a resposta aos estímulos mecânicos, transmitindo bioquimicamente as deformações mecânicas para as células de osteócitos, osteoclastos e osteoblastos (Scott et al., 2008).

A ativação ou a inativação dos canais iônicos (potássio e cálcio), provocados pelas deformações impostas pelos estímulos mecânicos, geram um potencial de ação negativo e hiperpolarizam a membrana, ativando as reações intracelulares devido a transmissão entre as células vizinhas (Taylor et al., 2006).

Ainda que algumas células não sofram deformação devido aos estímulos mecânicos, essas células produzem uma resposta bioquímica muito semelhante às células que sofreram deformações. Observou-se que estruturas de comunicação intracelular situadas nos osteócitos durante os processos citoplasmáticos, chamadas de *gap junction*, ativadas pela fosforilação da conexina 43, permitem troca entre osteócitos e entre osteócitos e osteoblastos, de íons e pequenas células.

A aplicação de estímulos mecânicos no tecido ósseo ocorre constantemente envolvendo um complexo sistema organizado de moléculas que interagem entre si repetidas vezes a cada deformação provocada pelos estímulos.

1.2 Teoria da Elasticidade

A maioria dos materiais apresentam uma relação linear entre tensão e deformação na região elástica dentro do limite de proporcionalidade e podem ser observados através dos diagramas de tensão deformação (Hibbeler, 2014). Por essa relação ser linear, a medida que é provocado o aumento da força, é provocado o aumento proporcional na tensão. Essa relação foi descoberta por Robert Hooke em 1676 utilizando um experimento com molas e ficou conhecido como a lei de Hooke (Hibbeler, 2014). A expressão matemática que traduz essa lei, é dada pela equação 1,

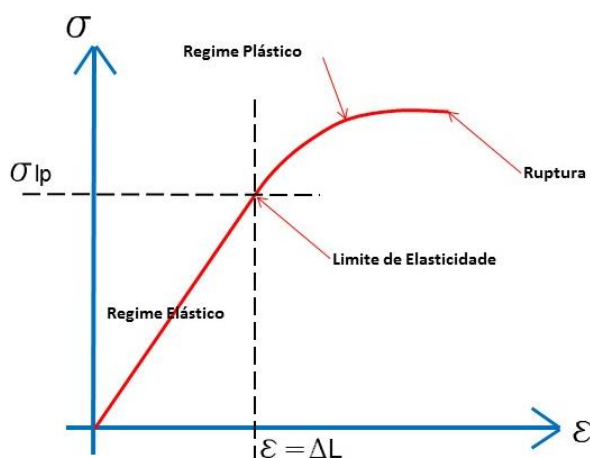
$$\sigma = E \cdot \varepsilon \quad (1)$$

Onde, E representa a constante de proporcionalidade tensão (σ) x deformação (ε), como visto no gráfico da figura 5, sendo chamada de módulo de elasticidade ou módulo de Young, em homenagem a Thomas Young, responsável pela publicação do relato em 1807 (Hibbeler, 2014).

A equação 1 representa a equação da porção inicial formada por uma reta do diagrama de tensão deformação até o limite de proporcionalidade.

O módulo de elasticidade representa a inclinação dessa linha, Figura 6.

Figura 6 – Gráfico de tensão-deformação.



Fonte: Baseado em Hibbeler RC. Mechanics of Materials. 9th ed. Hall P, editor. Pearson; 2014.

Ashman e Buskirk (Ashman, Van Buskirk, 1987), em 1987, desenvolveram estudo para determinar as propriedades mecânicas e elásticas do osso da mandíbula humana.

Os resultados apontaram que o osso da mandíbula humana possui características anisotrópicas, ou seja, possui valores diferentes para cada direção de tensão-deformação. Os valores dos coeficientes elásticos apontados por Ashman e Buskirk (Ashman, Van Buskirk, 1987), são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Módulo de Elasticidade para o osso da mandíbula humana

DIREÇÃO	E (GPa)
Radial	10,8
Circunferencial	13,3
Axial	19,4

Fonte: Ashman RB, Van Buskirk WC. The Elastic Properties of a Human Mandible. Adv Dent Res. 1987

1.3 Modelagem matemática

Os assuntos analisados por meio da elaboração dos modelos matemáticos específicos permitem fazer simulações computacionais onde podem ser verificadas diversas condições de contorno do mesmo problema e obter respostas para essas simulações sem que tenham sido gastos tempo e recursos em experimentos laboratoriais. Esse recurso permite analisar uma determinada situação ou comportamento de maneira mais idealizada no início, podendo incrementar o modelo tornando-o mais próximo de uma situação real. As análises feitas através de simulação computacional, permitem que as condições iniciais do problema sejam alteradas gerando gráficos das variáveis estudadas em tempo real, permitindo também analisar de forma comparativa cada caso, tornando a investigação mais rápida possibilitando analisar múltiplos cenários.

A modelagem matemática será realizada com a utilização de um algoritmo escrito em linguagem Python para integração numérica no estudo da variação da densidade óssea através de estímulos mecânicos estáticos e variáveis. Isto é possível através de equações diferenciais parciais que serão apresentadas a seguir, que permite a evolução de um determinado fenômeno que sofre variação ao longo do tempo (Leithold, 1994).

2 PROPOSIÇÃO

Este projeto tem como objetivo principal demonstrar através da análise de modelo matemático, a variação da densidade mineral óssea através de diferentes estímulos mecânicos considerando carregamentos estáticos e carregamentos variáveis.

2.1 Objetivo geral

Analisar o comportamento do tecido ósseo quando submetido a diferentes estímulos mecânicos estáticos ou variáveis e verificar a variação da densidade mineral óssea quanto a remodelagem e reabsorção ao longo do tempo buscando o entendimento da ocorrência da formação ou perda óssea.

2.1.1 Objetivo específico

Avaliar quantitativamente a variação da densidade mineral óssea na maxila e na mandíbula e realizar comparação dos resultados obtidos pela análise matemática com os resultados encontrados na literatura para análise com carregamentos estáticos.

Analisar quantitativamente os resultados encontrados através da aplicação de estímulos mecânicos variáveis e comparar o comportamento da variação da densidade óssea com os resultados obtidos para o carregamento estático.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Modelo matemático

O processo inicial de análise utiliza modelagem matemática para simulação da equação diferencial ordinária EDO (Li et al., 2007), utilizada para simulação de estímulos mecânicos aplicando cargas estáticas, onde o mesmo carregamento permanece aplicado por um período de tempo:

$$\frac{d\rho}{dt} = B \left(\left(\frac{\sigma^2}{2C\rho^4} \right) - k \right) - D \left(\left(\frac{\sigma^2}{2C\rho^4} \right) - k \right)^2 \quad (2)$$

Na equação (2), o valor de cada constante será dado segundo Huiskes (Weinans et al., 1992), onde k ($J.g^{-1}$) é o valor limite para o estímulo, B $((g.cm^{-3})^2 . (MPa . time unit)^{-1})$ e D $((g.cm^{-3})^3 . (MPa^{-2} . time unit)^{-1})$ são constantes. A densidade óssea é dado por ρ ($g.cm^{-3}$). C (MPa) é o módulo de compressão, conforme Carter (Carter, Hayes, 1977). A variação da densidade óssea ρ ($g.cm^{-3}$) é expressa em função dos estímulos mecânicos σ (MPa) (Weinans et al., 1992), onde o intervalo de variação da densidade óssea será $0 < \rho \leq \rho_{cb}$. Sendo ρ_{cb} ($g.cm^{-3}$) a densidade óssea máxima. Para resolver a equação (2) que corresponde a variação da densidade óssea no tempo um algoritmo será construído.

A equação (2) será modificada para o estudo da taxa de variação da densidade do tecido ósseo através de exposição a estímulos mecânicos variados, que será um diferencial desse estudo uma vez que não se encontrou na literatura trabalhos considerando essa hipótese para análise do comportamento do tecido ósseo utilizando. Serão utilizados nesse estudo dois formatos de onda para análise da variação da DMO: onda senoidal e onda gerada pela combinação linear de seno-cosseno.

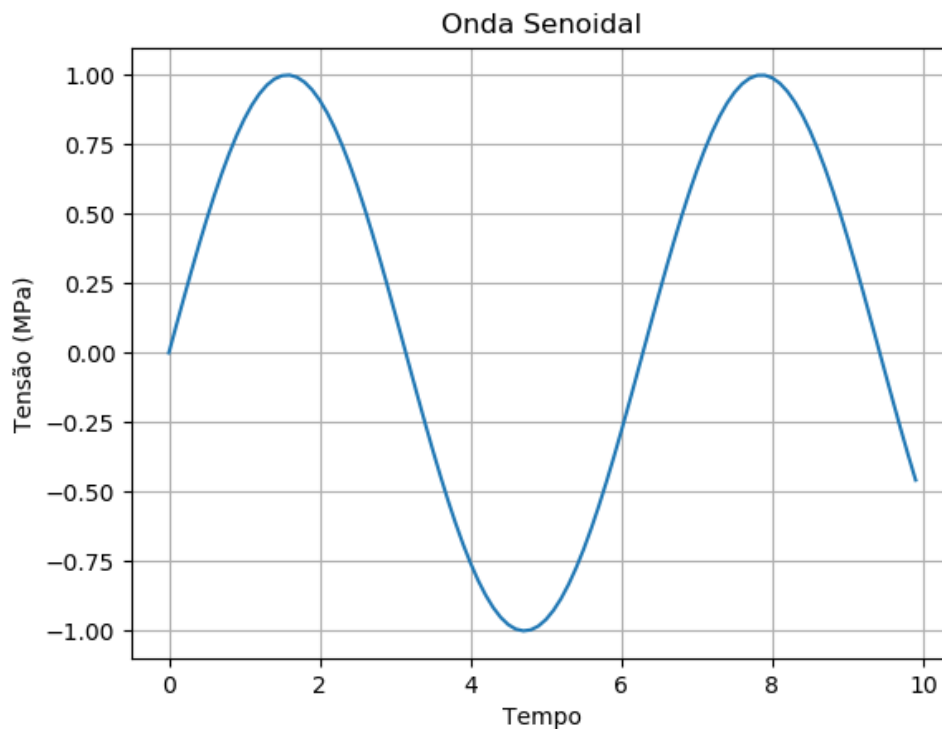
Na equação (2) a variável de tensão σ será substituída pela equação do movimento harmônico simples, onde A é a amplitude de tensão aplicada, ω é a

frequência do movimento oscilatório, t o tempo e α a fase inicial, portanto temos:

$$\sigma = A \cdot \text{sen}(\omega t + \alpha) \quad (3)$$

A Figura 7, apresenta o perfil de uma onda senoidal padrão $y=\text{sen}(x)$, com x variando de 0 a 10, amplitude da tensão igual a 1 MPa e frequência de 1,50 Hz, demonstrando como deverá ser a variação da tensão na equação 2 quando substituído σ pela equação 3, para simulação da variação da tensão, considerando a fase inicial α igual a zero.

Figura 7 – Perfil de uma onda senoidal



Fonte: Elaborado pelo autor

Substituindo a eq. 3 na eq. 2, temos a equação 4 que representa a simulação da variação da DMO em função de estímulos mecânicos variáveis por ondas periódicas com formato senoidal.

$$\frac{dp}{dt} = B \left(\left(\frac{(A \cdot \sin(\omega t + \alpha))^2}{2Cp^4} \right) - k \right) - D \left(\left(\frac{(A \cdot \sin(\omega t + \alpha))^2}{2Cp^4} \right) - k \right)^2 \quad (4)$$

A análise da variação da densidade óssea aplicando estímulos mecânicos com ondas periódicas, também serão avaliados estímulos mecânicos quando aplicados através de ondas com formato gerado pela combinação linear entre seno-cosseno. Da mesma forma, a tensão σ será substituída pela equação do movimento harmônico simples, onde A é a amplitude de tensão aplicada, ω é a pulsação, t o tempo, Φ e α são a fase inicial para cosseno e seno respectivamente, desta forma teremos a eq. 5:

$$\sigma = A \cdot (\cos(\omega t + \phi) + \sin(\omega t + \alpha)) \quad (5)$$

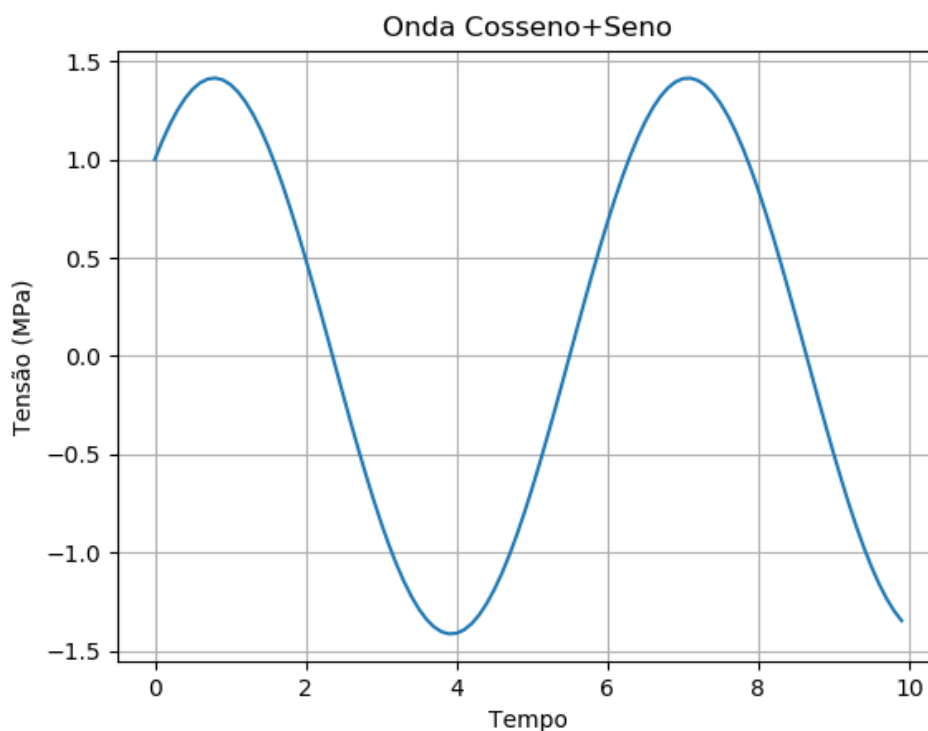
Substituindo a eq. 5 na eq. 2, temos a equação 6 que representa a simulação da variação da densidade óssea em função de estímulos mecânicos variáveis por ondas periódicas devido à combinação linear de seno e cosseno.

Na Figura 8, apresenta o perfil de uma onda gerada pela combinação linear de cosseno + seno, padrão $y = \cos(x) + \sin(x)$, com x variando de 0 a 10, amplitude da tensão igual a 1,41 MPa e frequência de 2 Hz, demonstrando o padrão de oscilação da tensão na equação 2 quando substituída a tensão σ pela equação 5. Nesse caso, mesmo considerando o valor da fase Φ igual a zero, o início da variação se dá partindo do pico da oscilação.

Substituindo a eq. 5 na eq. 2, temos a eq. 6 que representa a simulação da variação da DMO em função de estímulos mecânicos variáveis por ondas periódicas com formato gerado pela combinação linear de cosseno + seno.

$$\frac{dp}{dt} = B \left(\left(\frac{(A \cdot (\cos(\omega t + \phi) + \sin(\omega t + \alpha)))^2}{2Cp^4} \right) - k \right) - D \left(\left(\frac{(A \cdot (\cos(\omega t + \phi) + \sin(\omega t + \alpha)))^2}{2Cp^4} \right) - k \right)^2 \quad (6)$$

Figura 8 – Perfil de uma onda cosseno-seno



Fonte: Elaborado pelo autor

A aplicação de estímulos mecânicos variados nesse estudo, objetiva analisar o comportamento do tecido ósseo quando submetido a esse tipo de carregamento e verificar se a alteração da forma de aplicação de cargas oferece algum benefício para o aumento da densidade mineral óssea.

3.1.1 Modelo matemático computacional

Considerando o modelo matemático existente na literatura da equação (2), será construído um algoritmo para análise da remodelagem e adaptação óssea utilizando a linguagem de programação Python. Os algoritmos serão desenvolvidos para análise do comportamento da variação da densidade óssea considerando carregamentos estáticos e carregamentos variáveis.

O modelo matemático utilizará o método de Range Kutta de ordem 5,

mostrado abaixo, para resolução numérica da equação diferencial (1) que representa a variação da densidade óssea no tempo através de estímulos mecânicos, apresentado no Anexo A.

4 RESULTADO

A solução da equação (1) utilizando o método de Runge-Kutta 5, tomou como referência os parâmetros adotados por Jianying (Li et al., 2007), que serão utilizados para validação do algoritmo e do integrador que está sendo utilizado, são apresentados abaixo:

Constantes:

$$k = 0,004 \text{ Jg}^{-1}$$

$$B = 1,0 (\text{gcm}^{-3})^2 (\text{MPa time unit})^{-1}$$

$$D = 60,0 (\text{gcm}^{-3})^3 \text{MPa}^{-2} (\text{time unit})^{-1}$$

$$C = 3790 \text{ MPa} (\text{gcm}^{-3})^{-2}$$

O intervalo de tempo constante Δt é de 10^{-4} . Esse valor muito pequeno do passo da integração tem a função de evitar erros pontuais ou de truncamento no processo de integração numérica da equação diferencial parcial através do método de RK de ordem 5.

A densidade inicial do osso foi adotada como $\rho_0 = 1,0 \text{ g.cm}^{-3}$.

O algoritmo desenvolvido em Python para processamento do modelo utilizando o método de Runge-Kutta 5 está apresentado no Anexo B.

As diferenças dos resultados apresentadas ocorrem devido ao integrador utilizado ser mais preciso e pelo número maior de casas decimais consideradas.

4.1 Resultados para estímulos mecânicos estáticos

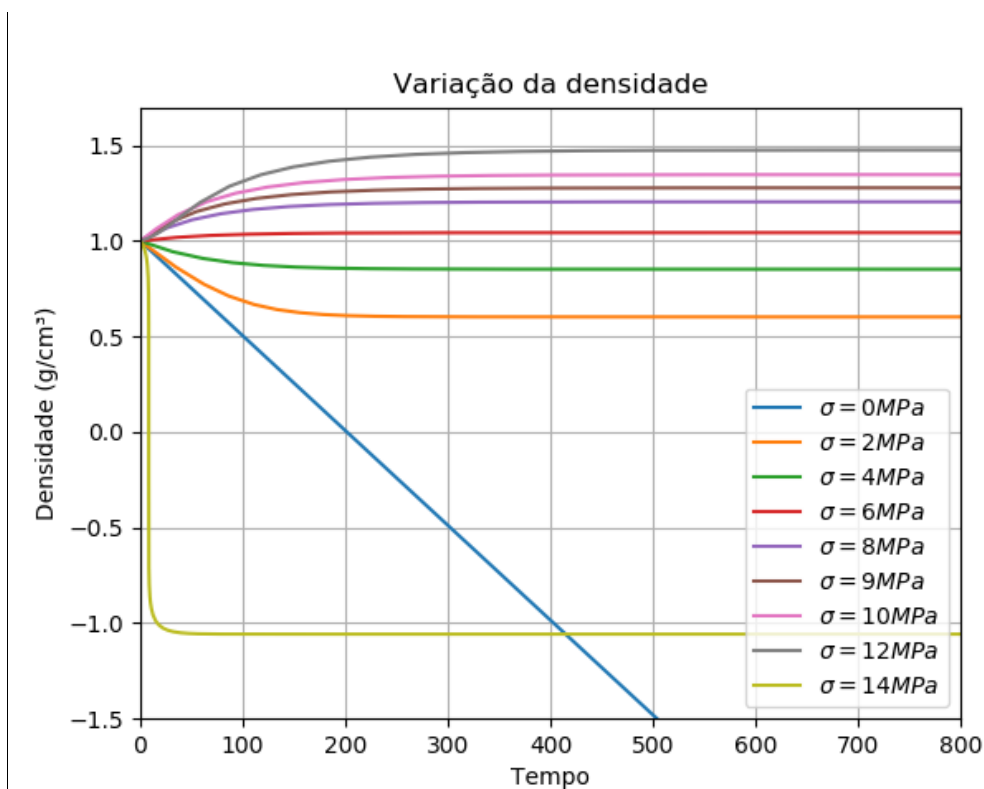
A simulação inicial foi realizada admitindo estímulos mecânicos estáticos, ou seja, após a aplicação do carregamento não houve variação de tensão durante o período de tempo previsto para a análise.

Os resultados obtidos com o processamento do algoritmo são apresentados na figura 9.

Considerando uma amostra de osso submetida a uma carga uniaxial, podemos obter os dados da evolução da variação da densidade óssea para diferentes

níveis de tensão.

Figura 9– Variação da densidade em função de diferentes níveis de tensão.



Fonte: Elaborado pelo autor

Submetendo o osso a uma tensão de 0 a 4 MPa, observamos que a densidade óssea diminui demonstrando perda óssea quando submetido a tensões baixas ou nulas. A perda óssea, nesse intervalo de tensão, ocorre porque os estímulos mecânicos até essa intensidade não são suficientes para provocar deformações que possibilitem desencadear os processos bioquímicos necessários para ativar as células e transmitir as tensões para todo o sistema celular, mantendo em um estado próximo ao repouso.

Sob a ação de uma tensão de 6 MPa a densidade óssea demonstra aumento de variação, apresentando início de ganho de densidade, mas atingindo o valor máximo de $1,04 \text{ g.cm}^{-3}$, muito próximo do valor inicial de $1,0 \text{ g.cm}^{-3}$. A partir dessa tensão é possível perceber uma variação da densidade, ainda que seja muito baixa, indica que a partir desse nível de tensão é possível estimular o tecido ósseo a ponto de provocar o início do desencadeamento das reações bioquímicas necessárias para

ativação das células que deverão desenvolver o processo de remodelagem óssea.

Já aplicando tensões de 8, 9, 10 e 12 MPa, observamos que a densidade mineral óssea sofre um acréscimo considerável ao longo do tempo de exposição ao estímulo mecânico, cujos valores máximos são $1,20 \text{ g.cm}^{-3}$, $1,28 \text{ g.cm}^{-3}$, $1,35 \text{ g.cm}^{-3}$ e $1,48 \text{ g.cm}^{-3}$ respectivamente. A variação da densidade óssea a partir dessa faixa de tensão apresenta uma atividade celular maior, proporcionando aumento considerável da densidade mineral óssea. Esse comportamento indica que para essa faixa de tensão, o desencadeamento das reações bioquímicas provocadas pelas deformações impostas pelas tensões também aumenta de intensidade a medida que se aumenta o nível de tensão.

Entretanto, sob a ação de uma tensão de 14 MPa a densidade mineral óssea decresce de forma rápida e abrupta devido à sobrecarga de reabsorção. Quando aplicado um nível de tensão muito alto o comportamento do tecido ósseo responde com a perda de densidade em função da reabsorção dentária (Li et al., 2007). Estímulos mecânicos excessivos aplicados ao tecido ósseo apresentam uma inversão do processo bioquímico celular, não somente anulando o efeito de aumento de densidade óssea, como provocando a perda rápida e total de massa óssea. Esse efeito estaria próximo ao da ruptura do tecido ósseo.

4.1.1 Resultados para estímulos mecânicos variáveis

As simulações realizadas admitindo um estímulo mecânico variável ao longo do tempo considerando variações de tensão representadas por ondas senoidais e ondas considerando a combinação linear de seno e cosseno.

A utilização de ondas geradas pela combinação linear entre seno e cosseno, nessa simulação, tem o objetivo de analisar o comportamento do tecido ósseo quando submetido a um estímulo mecânico variando conforme o padrão dessa onda. A combinação linear entre seno e cosseno permite a geração de ondas em perfis diferentes das ondas senoidais, como ondas quadradas, como se fosse um pulso ou ondas triangulares, simulando aumento e diminuição da tensão de forma linear dentro de um período de tempo t .

As constantes adotadas são as mesmas utilizadas por Jianying (Li et al., 2007).

Constantes:

$$k = 0,004 \text{ Jg}^{-1}$$

$$B = 1,0 (\text{gcm}^{-3})^2 (\text{MPa time unit})^{-1}$$

$$D = 60,0 (\text{gcm}^{-3})^3 \text{MPa}^{-2} (\text{time unit})^{-1}$$

$$C = 3790 \text{ MPa} (\text{gcm}^{-3})^{-2}$$

$$\omega = \pi/100$$

$$\alpha = \text{zero}$$

$$\Phi = \text{zero}$$

Para um período de $\pi/100$, a frequência será de 0,01 Hz.

A determinação da frequência ideal para aplicação dos carregamentos variáveis, foi feita considerando inicialmente uma faixa de frequência entre 1 e 20 Hz. Nessa faixa de frequência observou-se que ocorria a sobrecarga nos carregamentos de forma abrupta, portanto, tornado inviável a sua aplicação. A partir dessa análise inicial foram escolhidas frequências com valores menores até que obteve uma frequência, onde o comportamento do tecido ósseo se assemelhava ao comportamento quando aplicado um carregamento estático, mas com variações de faixas de carregamento e de valores de densidade óssea. Segundo Lidan You (You et al., 2001), a ativação celular dos osteócitos e osteoblastos ocorre em mais intensidade quando utilizadas frequências maiores, chegando a 20 Hz, porém observou-se que para o desenvolvimento do processo de remodelagem, a utilização de uma frequência menor proporciona resultados mais favoráveis ao aumento da densidade óssea. Essa análise aponta que, mesmo a taxa de ativação celular sendo maior quando aplicadas frequências maiores, a taxa de variação da densidade óssea ocorre com frequências muito menores.

O intervalo de tempo utilizado como passo da integração Δt , é de 10^{-4} .

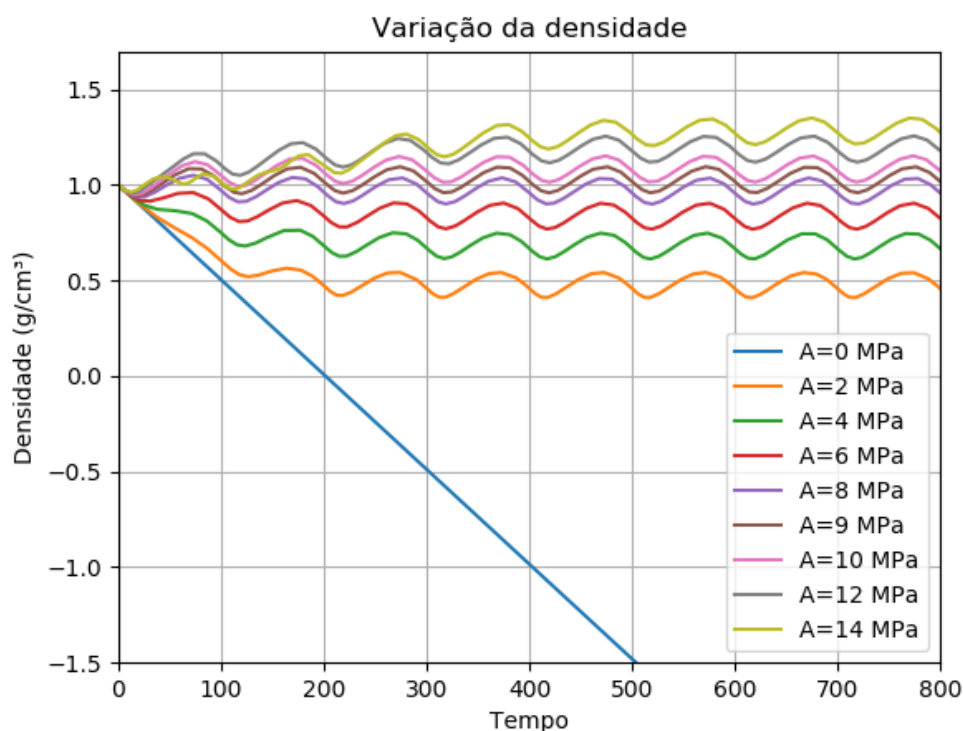
A densidade inicial do osso foi adotada como $\rho_0 = 1,0 \text{ g.cm}^{-3}$.

Foram desenvolvidos algoritmos na linguagem Python para processamento do modelo matemático considerando uma simulação com aplicação de estímulos mecânicos variáveis.

Os resultados obtidos com o processamento do algoritmo considerando estímulos mecânicos com frequência de ondas senoidais são apresentados na figura

10. A análise do efeito das variações de tensões sobre a densidade óssea utilizando ondas senoidais, deve-se à propriedade de fidelidade senoidal. As ondas senoidais entram em um sistema linear e saem da mesma forma, podendo sofrer possíveis mudanças na amplitude e fase, porém sempre mantendo a frequência original.

Figura 10 – Variação da densidade em função de diferentes níveis de tensão variando ao longo do tempo.



Fonte: Elaborado pelo autor

Submetendo o osso a uma tensão de 0, 2, 4 e 6 MPa, observamos que a densidade óssea diminui demonstrando perda óssea quando submetidos a uma tensão variável oscilando em uma frequência de onda senoidal. Os valores da densidade óssea para essa faixa de tensão são $0,0 \text{ g.cm}^{-3}$, $0,41 \text{ g.cm}^{-3}$, $0,61 \text{ g.cm}^{-3}$ e $0,76 \text{ g.cm}^{-3}$, respectivamente. Adotando um estímulo mecânico variável oscilando na forma de uma onda senoidal, observamos que a faixa de tensão que mantém o tecido ósseo em repouso, ou seja, não provocando deformações suficientes que possam

desencadear as reações bioquímicas para início do processo celular de aumento da densidade óssea, passa de 0-4MPa para 0-6 MPa. Esse resultado demonstra que até o nível de tensão de 6 MPa considerando a variação do estímulo mecânico em forma de onda senoidal e com uma frequência $f=0,01$ Hz, não é suficiente para alterar o estado de repouso mantendo o processo de reabsorção óssea.

Sob a ação de uma tensão de 8 MPa a densidade óssea sofre pequena variação, demonstrando ganho de densidade muito pequeno atingindo o valor máximo de $1,05 \text{ g.cm}^{-3}$. A partir desse nível de tensão, as deformações são suficientes para provocar o desencadeamento das reações bioquímicas, ativando os processos celulares, que irão dar início ao aumento de densidade óssea. Porém, ainda de forma muito tímida ocorre o aumento da densidade óssea, sendo necessário um nível de tensão maior que a simulação com tensões estáticas, para ativar as reações bioquímicas e os processos celulares que vão desenvolver o aumento da matriz mineral óssea.

Já para as tensões de 9, 10 e 12 MPa, observamos que a densidade mineral óssea sofre um acréscimo considerável ao longo do tempo de exposição ao estímulo mecânico, cujos valores máximos são $1,10 \text{ g.cm}^{-3}$, $1,15 \text{ g.cm}^{-3}$ e $1,25 \text{ g.cm}^{-3}$ respectivamente. Porém, esses valores são inferiores aos obtidos através da aplicação de estímulos mecânicos estáticos. Ainda que sejam desencadeadas as reações bioquímicas e ativando o processo celular, o comportamento do tecido ósseo apresenta mudança para esse tipo de estímulo mecânico.

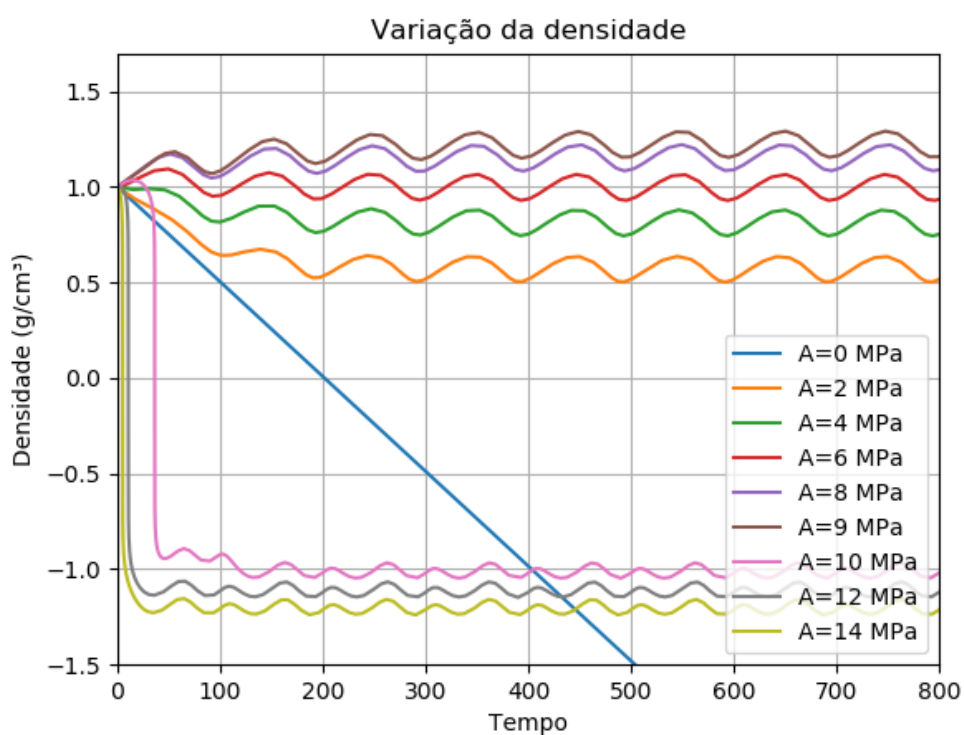
Entretanto, sob a ação de uma tensão de 14 MPa a densidade mineral óssea apresenta aumento da densidade óssea atingindo o valor máximo de $1,35 \text{ g.cm}^{-3}$, mudando o comportamento do tecido ósseo em relação a um carregamento estático que apresenta reabsorção óssea. Na simulação da aplicação de estímulo mecânico variado para esse nível de tensão apresentou uma alteração no comportamento do tecido ósseo, saindo de uma condição de reabsorção para um regime de aumento de densidade óssea. Isso demonstra que a variação da tensão nesse nível provoca deformações suficientes para provocar o desencadeamento das reações bioquímicas sem que o osso entre em ruptura, ativando o processo celular de remodelagem óssea.

Uma nova simulação foi realizada para análise de comportamento do tecido ósseo através de estímulos variáveis utilizando frequência de ondas senoidal, foi analisado o comportamento do tecido ósseo, em relação à variação da densidade,

sob a ação de estímulos mecânicos variados adotando ondas geradas pela combinação linear entre seno e cosseno na mesma frequência de 0,01 Hz.

Os resultados obtidos com o processamento do algoritmo considerando estímulos mecânicos com frequência de ondas pela combinação linear de cosseno + seno são apresentados na figura 11.

Figura 11 – Variação da densidade em função de diferentes níveis de tensão variando ao longo do tempo oscilando em uma frequência de onda resultante da combinação linear de seno-cosseno.



Fonte: Elaborado pelo autor

Submetendo o tecido ósseo a uma tensão de 0 a 4 MPa, observamos que a densidade diminui demonstrando reabsorção quando submetido a tensões baixas ou nulas para carregamento variando ao longo do tempo de acordo com uma onda gerada pela combinação linear entre seno e cosseno. Os valores obtidos para essa faixa de tensão foram $0,0 \text{ g.cm}^{-3}$, $0,50 \text{ g.cm}^{-3}$ e $0,74 \text{ g.cm}^{-3}$, respectivamente. O

resultado da simulação para essa faixa de tensão demonstra que mesmo alterando a forma de aplicação do estímulo mecânico, seja estático, variando como uma senóide ou uma onda resultante da combinação linear de seno e cosseno, a região de repouso se mantém a mesma. As tensões nesta faixa não são suficientemente fortes para promover deformações que estimulem o desencadeamento das reações bioquímicas para que os processos celulares trabalhem em favor do aumento da densidade óssea.

Sob a ação de uma tensão de 6 MPa a densidade óssea sofre pequena variação, demonstrando início de ganho de densidade atingindo o valor máximo de $1,10 \text{ g.cm}^{-3}$. Essa análise apresentou melhor resultado entre as simulações realizadas. Demonstra também, que as deformações foram maiores que as apresentadas pelas outras duas simulações de maneira que permitiu uma reação bioquímica maior, ativando maior número de células capazes de proporcionar o aumento da densidade óssea.

Quando aplicadas tensões entre 8 e 9 MPa, observamos que a densidade mineral óssea sofre um acréscimo ao longo do tempo de exposição ao estímulo mecânico, cujos valores máximos apresentados foram $1,22 \text{ g.cm}^{-3}$ e $1,29 \text{ g.cm}^{-3}$ respectivamente. Nessa faixa de tensão os valores obtidos, embora tenham demonstrado aumento da densidade óssea, foram ligeiramente maiores que os valores obtidos através de estímulos mecânicos estáticos para a mesma faixa de tensão. Esse resultado sinaliza que para essa faixa de tensão variar a forma do estímulo mecânico pode apresentar ganho de densidade, com aumento real em relação aos resultados das demais simulações. Também indica que o nível de reação bioquímica provocada por essas tensões pode ativar um número maior de processo celular em relação a forma de aplicação dos estímulos mecânicos.

Entretanto, sob a ação de uma tensão de 10, 12 e 14 MPa a densidade mineral óssea decresce de forma rápida e abrupta devido à sobrecarga de reabsorção. Para as tensões de 10 e 12 MPa, aplicadas utilizando estímulos mecânicos variados de acordo com uma onda gerada pela combinação linear de seno e cosseno, apresentam um comportamento totalmente contrário aos resultados obtidos em relação às demais simulações analisadas neste trabalho. A vibração imposta nessa simulação provoca uma sobrecarga no tecido ósseo levando a reabsorção, decaindo a densidade muito rapidamente. Já para a tensão de 14 MPa, assim como observado na simulação através da aplicação de um estímulo mecânico estático, também ocorre a reabsorção

de forma rápida no tecido ósseo. Para essa faixa de tensão, as tensões aplicadas por esse tipo de vibração, apresentam deformações que ultrapassam a resistência do tecido ósseo, levando a ruptura.

5 DISCUSSÃO

Diante da necessidade clínica de entender melhor o comportamento da variação da densidade óssea, quando o tecido ósseo é submetido a estímulos mecânicos, visando obter melhores condições para o tratamento clínico, os pesquisadores têm buscado entender todo o processo celular envolvido na remodelagem provocada por estímulos mecânicos (Klein-Nulend et al., 2013).

O estudo da variação da densidade óssea realizado nesse projeto com base na simulação matemática de parâmetros obtidos na literatura fornece a tendência de qual deverá ser o comportamento do tecido ósseo quando submetido a estímulos mecânicos estáticos e variados. O modelo matemático e os parâmetros das condições de contorno do problema foram obtidos na literatura através dos estudos realizados por diversos pesquisadores (Li et al., 2007) (Crupi et al., 2004) (Frost, 1994) (Weinans et al., 1992). As hipóteses analisadas nesse estudo consideraram a aplicação de estímulos mecânicos estáticos e variados ao longo do tempo e obtenção de resultados para os parâmetros utilizados.

5.1 Análise do comportamento do tecido ósseo

A resposta do tecido ósseo aos estímulos mecânicos pode variar conforme a intensidade da carga, tipo de carregamento, estático ou dinâmico. Nos casos onde foram simulados a aplicação de carregamentos dinâmicos, a frequência de vibração também influencia no seu comportamento alterando os valores de variação da densidade, os resultados mostram que quanto menor a frequência de vibração maior será a resposta em relação a aumento da densidade óssea até que se atinja o limite de reabsorção óssea.

Os resultados obtidos através da simulação indicam que o comportamento do tecido ósseo pode ser definido em três estados conforme a faixa e tipo de carregamento.

A faixa 1 de carregamento, indica o estado chamado de zona ociosa (Cowin,

Hegedus, 1976). Significa que as tensões provocadas pelos carregamentos não são suficientes para provocar deformações de tal maneira que provoquem vibrações no fluido canalicular e desencadeie reações bioquímicas, que são necessárias para ativação celular que promove a remodelagem óssea. Na faixa ociosa ocorre a reabsorção óssea, provocando a redução da densidade óssea. Essa faixa de carregamento varia conforme o tipo de aplicação de carga, assim como a variação dos parâmetros da aplicação desses carregamentos, portanto não fornecendo uma resposta linear do comportamento do tecido ósseo quanto aos estímulos mecânicos, conforme mostrado na Tabela 2.

Tabela 2 – Faixa 1 de carregamento – Reabsorção óssea.

Tipo de carregamento (MPa)	Estímulo mecânico	Faixa de carregamento (MPa)
Estático	Constante	$0 \leq \sigma < 6$
Variável	Onda Senoidal	$0 \leq \sigma < 8$
Variável	Onda Seno-cosseno	$0 \leq \sigma < 6$

Fonte: Elaborado pelo autor

A simulação com carregamento estático e variado, variando conforme uma onda seno-cosseno, apresentam a mesma faixa de tensão para a zona ociosa entre 0 e 4 MPa, já a simulação com carregamento variado, variando conforme uma onda seno, apresenta uma zona ociosa mais abrangente, atingindo o nível de carregamento de 6 MPa, demonstrando que para esse padrão de onda e para os parâmetros adotados no estudo, a faixa de carregamento da zona ociosa pode sofrer variação do nível de tensão capaz de provocar deformações suficientes com capacidade alterar o escoamento do fluido canalicular e desencadear a resposta bioquímica e celular.

A Faixa 2 de carregamento contém os limites de carregamento onde pode ocorrer a remodelagem do osso provocando aumento da densidade óssea (Frost, 2003). Essa faixa de carregamento provoca o efeito esperado no comportamento do tecido ósseo, resultando no aumento da densidade óssea e promovendo a

osseointegração, apresenta na Tabela 3.

Tabela 3 – Faixa 2 de carregamento – Aumento de densidade óssea.

Tipo de carregamento (MPa)	Estímulo mecânico	Faixa de carregamento (MPa)
Estático	Constante	$6 \leq \sigma \leq 12$
Variável	Onda Senoidal	$8 \leq \sigma \leq 14$
Variável	Onda Seno-cosseno	$6 \leq \sigma \leq 9$

Fonte: Elaborado pelo autor

Os resultados obtidos com as simulações realizadas indicam que o comportamento do tecido ósseo se torna ainda mais não linear a medida que se aumenta o nível de tensão os tipos de carregamentos adotados para análise. Nessa faixa de carregamento os níveis de tensão provocam deformações que alteram o padrão de escoamento do fluido canalicular a tal ponto de desencadear a resposta bioquímica e celular, promovendo a remodelagem óssea com o aumento da densidade. O carregamento estático apresenta uma faixa de remodelagem óssea entre 6 e 12 MPa, já o carregamento variado com padrão de onda seno-cosseno, apresenta uma faixa entre 6 e 9 MPa, ou seja, nesse tipo de carregamento a faixa de remodelagem óssea é menor, ainda tenham início na mudança de comportamento do tecido ósseo no mesmo nível de tensão. No carregamento variado, com padrão de onda senoidal, a faixa de remodelagem óssea se inicia a partir de um nível tensão maior, com 8 MPa, se estendendo até 14 MPa.

A terceira Faixa de carregamento apresenta um nível de sobrecarga que não promovem a remodelagem óssea, mas a reabsorção, ou seja, provocando perda da densidade óssea. Nessa faixa de tensão as deformações podem ser elevadas a ponto de provocar fraturas no tecido ósseo. Assim como nas faixas anteriores, a Faixa 3 de carregamento também não apresenta comportamento linear para cada tipo de carregamento como demonstrado na Tabela 4.

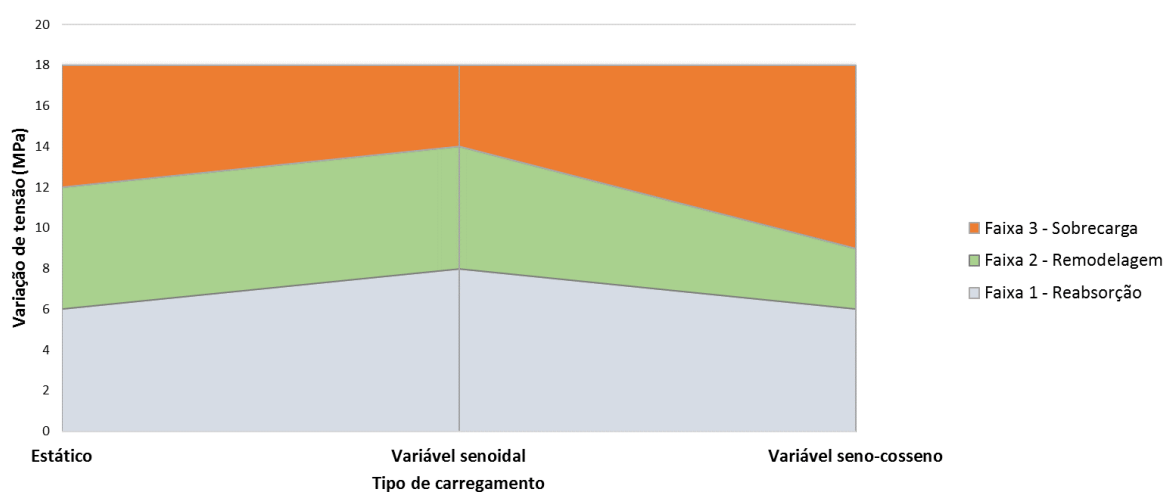
Tabela 4 – Faixa 3 de carregamento – Reabsorção por sobrecarga.

Tipo de carregamento (MPa)	Estímulo mecânico	Faixa de carregamento (MPa)
Estático	Constante	$\sigma > 12$ MPa
Variável	Onda Senoidal	$\sigma > 14$ MPa
Variável	Onda Seno-cosseno	$\sigma > 9$ MPa

Fonte: Elaborado pelo autor

A resposta do comportamento do tecido ósseo em relação ao nível de sobrecarga pode variar em função do tipo de carregamento e da forma de variação, podendo aumentar ou diminuir o limite de sobrecarga do tecido ósseo. Na Faixa 3 os resultados mostram que para um carregamento estático o limite de sobrecarga é de 12MPa, ao passo que para o carregamento variado com padrão de onda senoidal, o limite de sobrecarga sobe para 14 MPa. Porém, quando aplicado o carregamento variado com padrão de onda seno-cosseno, o limite de sobrecarga cai para 9 MPa. A Figura 12 apresenta o gráfico mostrando as faixas de carregamentos.

Figura 12 – Faixas de carregamento - Variação de tensão x Tipo de Carregamento



Fonte: Elaborado pelo autor

Os resultados obtidos na simulação do comportamento do tecido ósseo para estudo da variação da densidade, mostram que esse comportamento pode ser mudado alterando os parâmetros de aplicação das cargas para atender as necessidades clínicas uma vez que conhecemos as respostas desse comportamento em relação aos estímulos mecânicos estáticos e variados.

5.2 Análise quantitativa dos resultados

As simulações realizadas nesse estudo apresentaram resultados importantes sobre a variação da densidade óssea através da aplicação de estímulos mecânicos estáticos e variados no tecido ósseo. A variação da densidade óssea para os mesmos níveis de tensão e para cada tipo de carregamento, demonstra que a forma de aplicação dos estímulos mecânicos influencia no resultado da densidade podendo alternar entre reabsorção e remodelagem para o mesmo nível de carregamento.

Os resultados apontam que não existe uma condição única de estímulo mecânico para proporcionar o aumento da densidade óssea, mas que a mudança do tipo de carregamento permite alcançar níveis de tensão que não podem ser atingidos por determinados tipos de estímulos mecânicos. Da mesma forma que determinado tipo de carregamento podem necessitar de maior nível de tensão para dar início ao processo de remodelagem óssea, ao passo que para outro tipo de carregamento um nível menor de tensão pode iniciar os processos bioquímicos e celulares.

Os valores da variação da densidade óssea obtidos na simulação aplicando um carregamento estático estão apresentados na Tabela 5. O valor de referência utilizado na simulação para a densidade padrão foi de $1,0 \text{ g.cm}^{-3}$, portanto os valores da variação são calculados tendo como base o valor padrão da densidade.

Tabela 5 – Variação da densidade óssea através de aplicação de carregamento estático.

Tensão (MPa)	Densidade (g.cm ⁻³)	Variação
0	-	-
2	0,60	-40%
4	0,85	-15%
6	1,04	4%
8	1,20	20%
9	1,28	28%
10	1,35	35%
12	1,48	48%
14	-	-

Fonte: Elaborado pelo autor

A aplicação de estímulos mecânicos estáticos proporciona variação da densidade óssea com aumento de densidade entre os níveis de tensão 6 e 12 MPa, variando entre 4% e 48%, ou seja, proporcionando o desenvolvimento do tecido ósseo de até 48% em massa. Da mesma forma que níveis de tensão menores que 6 MPa e maiores do que 12 MPa provocar a perda óssea, indicando que para esse tipo de carregamento apenas entre essa faixa de tensão é que será possível obter o aumento da densidade óssea.

Aplicando um carregamento variado com padrão de onda senoidal na simulação, os resultados obtidos para a variação da densidade óssea apresentam um comportamento diferente se comparado com os resultados obtidos através da simulação com carregamento estático. O aumento de densidade se inicia a partir do nível de tensão de 8 MPa e vai até 14 MPa, variando entre 5% e 35%.

Importante observar que para o nível de tensão de 14 MPa, o tipo de carregamento altera o comportamento do tecido ósseo, alternando de reabsorção para aumento da densidade, indicando que mudando o tipo de carregamento pode-se obter resultados diferentes da variação da densidade.

Os valores da densidade óssea obtidos através da simulação utilizando estímulos mecânicos variados com padrão de onda senoidal são apresentados na

Tabela 6.

Tabela 6 – Variação da densidade óssea através de aplicação de carregamento variado com padrão de onda senoidal.

Tensão (MPa)	Densidade (g.cm ⁻³)	Variação
0	-	-
2	0,41	-59%
4	0,61	-39%
6	0,76	-24%
8	1,05	5%
9	1,10	10%
10	1,15	15%
12	1,25	25%
14	1,35	35%

Fonte: Elaborado pelo autor

Outro tipo de carregamento utilizado na simulação da variação da densidade foi a aplicação de tensões variando com padrão de onda seno-cosseno. Nessa simulação a faixa de aumento de densidade ficou entre 6 MPa e 9 MPa, apresentando uma faixa mais estreita que as simulações realizadas com outros tipos de carregamento, variando entre 10% e 29%. Os resultados dessa simulação demonstram que o ganho de densidade é maior que os valores obtidos na simulação com outros tipos de carregamento para os mesmos níveis de tensão, ou seja, permitindo aplicar uma tensão menor e obter um aumento de densidade maior dentro dessa faixa de tensão.

Na Tabela 7 são apresentados os resultados obtidos através da simulação utilizando carregamento variado com padrão de onda seno-cosseno para os mesmos níveis de tensão já adotados nas simulações anteriores.

Tabela 7 – Variação da densidade óssea através de aplicação de carregamento variado com padrão de onda seno-cosseno.

Tensão (MPa)	Densidade (g.cm ⁻³)	Variação
0	-	-
2	0,50	-50%
4	0,74	-26%
6	1,10	10%
8	1,22	22%
9	1,29	29%
10	-	-
12	-	-
14	-	-

Fonte: Elaborado pelo autor

Outro aspecto importante é intensidade da reabsorção provocada na Faixa 1 de carregamento para cada tipo de aplicação de carga para os mesmos níveis de tensão. Para o nível de tensão de 2 MPa os valores da reabsorção são 40%, 59% e 50% para aplicação de carga estática, variável seno e variável seno-cosseno respectivamente, demonstrando que a forma de se aplicar o carregamento também influencia no comportamento da reabsorção provocando maior perda óssea quando submetido a um carregamento variável seno, chegando a 47,5% maior que a reabsorção provocada quando utilizado carregamento estático e 18,0% maior em relação a variação da reabsorção resultante da aplicação do carregamento variável seno-cosseno. O mesmo comportamento pode ser observado para o nível de tensão de 4 MPa, porém atingindo valores ainda maiores que os apresentados para o nível de tensão de 2 MPa. A taxa de variação da reabsorção apresentada para o nível de tensão de 4 MPa é de 15%, 39% e 26% para os carregamentos estático, variável seno e variável seno-cosseno respectivamente. Nesse nível de tensão observasse que a taxa de reabsorção para o carregamento variável seno atinge uma diferença de 160% em relação a reabsorção provocada pelo carregamento estático e em relação a aplicação de carga variável seno-cosseno a diferença é de 50% maior.

Esses resultados demonstram que a utilização das diversas formas de aplicação de carga influencia a variação da densidade óssea não somente para o aumento da densidade, mas também pode provocar o aumento da perda óssea.

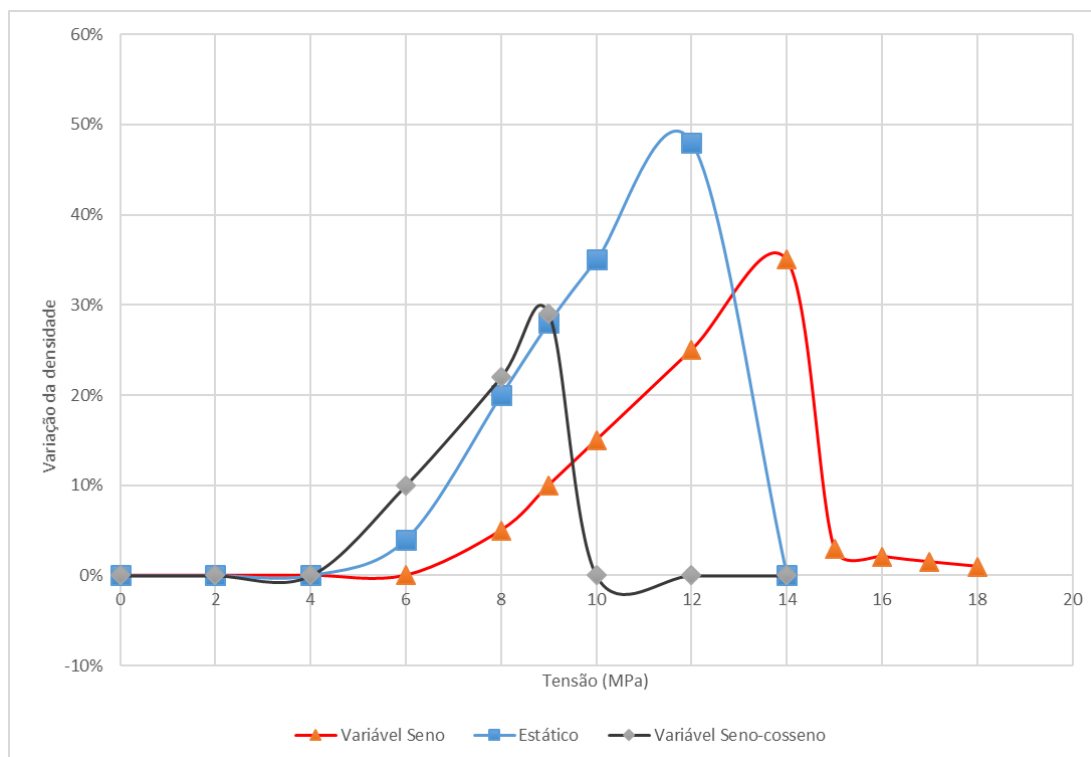
Na Tabela 8 são apresentados os dados comparativos da variação da densidade óssea e a Figura 13 apresenta o gráfico de variação da densidade x nível de carregamento, para os três tipos de carregamentos utilizados nesse estudo. Os valores negativos representam a taxa de reabsorção e os valores positivos representam a taxa de aumento da DMO. Para uma análise mais precisa do comportamento considerando estímulos variados seguindo um padrão de oscilação de uma onda senoidal, foram simulados apenas para esse caso, valores de tensão maiores que 14 MPa até o nível de tensão de 18 MPa, definindo o comportamento da variação da densidade óssea quando submetido a esse tipo de carregamento.

Tabela 8 – Comparação da variação da densidade óssea para os três tipos de carregamentos adotados na simulação.

Tensão (MPa)	Estático	Variável Seno	Variável Seno- cosseno
0	-	-	-
2	-40%	-59%	-50%
4	-15%	-39%	-26%
6	4%	-24%	10%
8	20%	5%	22%
9	28%	10%	29%
10	35%	15%	-
12	48%	25%	-
14	-	35%	-
15	-	3%	-
16	-	2%	-
17	-	1,4%	-
18	-	1%	-

Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 13 – Variação da densidade x Nível de tensão por Tipo de Carregamento



Fonte: Elaborado pelo autor

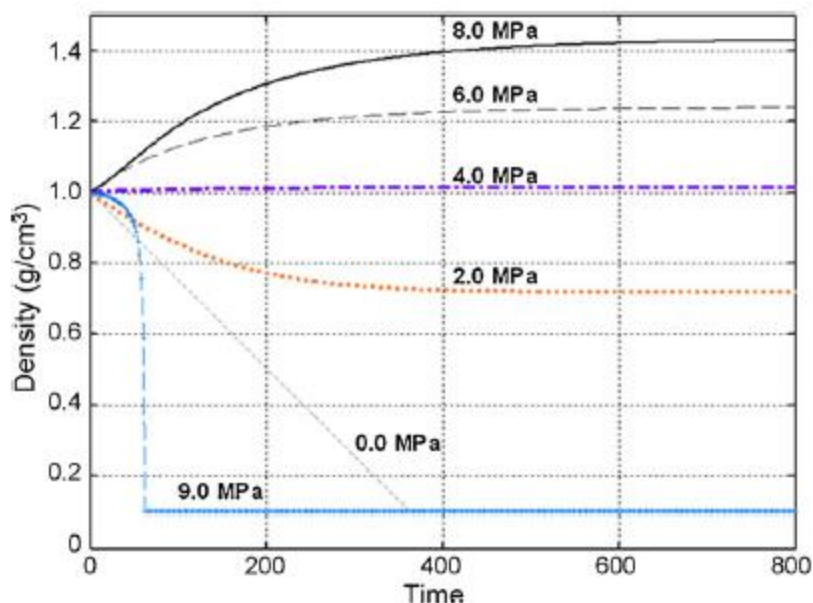
5.3 Análise comparativa dos resultados

A literatura apresenta estudos realizados sobre a variação da densidade óssea através de estímulos mecânicos, utilizando método de Euler para de integração da equação diferencial que descreve o comportamento do tecido ósseo da variação da densidade através de estímulos mecânicos.

O método de integração utilizado nesse estudo é o de Rung Kutta de 5ª ordem, que proporciona uma integração mais precisa e demandando menor esforço computacional.

Os resultados apresentados na literatura são mostrados na Figura 14, através do gráfico de variação da densidade para diversos níveis de tensão, considerando apenas a aplicação de carregamento estático.

Figura 14 – Variação da densidade para diversos níveis de tensão.



Fonte: Li J, Li H, Shi L, Fok ASL, Ucer C, Devlin H, et al. A mathematical model for simulating the bone remodeling process under mechanical stimulus. Dent Mater. 2007.

Os valores da densidade óssea obtidos na literatura foram retirados do gráfico da figura 14 e tabulados na Tabela 9. O estudo apresentado na literatura utilizou o limite máximo de tensão de 9 MPa, iniciando em 0 e adotando valores intermediários para os níveis de tensão que são 2, 4, 6 e 8 MPa. A literatura também utiliza o valor de referência da densidade igual a $1,0 \text{ g.cm}^{-3}$. A análise da variação da densidade será realizada com base no valor padrão de densidade adotado na literatura.

Os valores apresentados na Tabela 9 são aproximados, pois foram obtidos através da leitura do gráfico da Figura 14. A precisão dos valores está relacionada ao grau de precisão da leitura dos dados apresentados no gráfico.

Tabela 9 – Variação da densidade óssea através de aplicação de carregamento estático – valores obtidos na literatura.

Tensão (MPa)	Densidade (g.cm ⁻³)	Variação
0	-	-
2	0,72	-28%
4	1,02	2%
6	1,22	22%
8	1,41	41%
9	-	-

Fonte: Li J, Li H, Shi L, Fok ASL, Ucer C, Devlin H, et al. A mathematical model for simulating the bone remodeling process under mechanical stimulus. Dent Mater. 2007.

Os resultados da literatura indicam que a Faixa 1 de tensão, que representa os níveis de tensão que provocam reabsorção devido os estímulos mecânicos não serem suficientes para ativas os processos celulares fica entre 0 e 2 MPa.

O aumento de densidade óssea inicia a partir da aplicação de um nível de tensão de 4 MPa e se prolonga até o nível de tensão de 8 MPa, indicando os limites de tensão da Faixa 2 e atingindo o nível de sobrecarga a partir de 9 MPa, iniciando a Faixa 3 de tensão.

A Tabela 10 apresenta os resultados da literatura e os resultados obtidos através da simulação nesse estudo, demonstrando os limites das Faixas de carregamento que representam também os níveis de tensão que provocam reabsorção ou formação óssea.

A Figura 15, mostra graficamente as Faixas de tensão para o carregamento estático utilizado na literatura, comparado com os resultados obtidos através da simulação, considerando o carregamento estático aplicados nesse estudo.

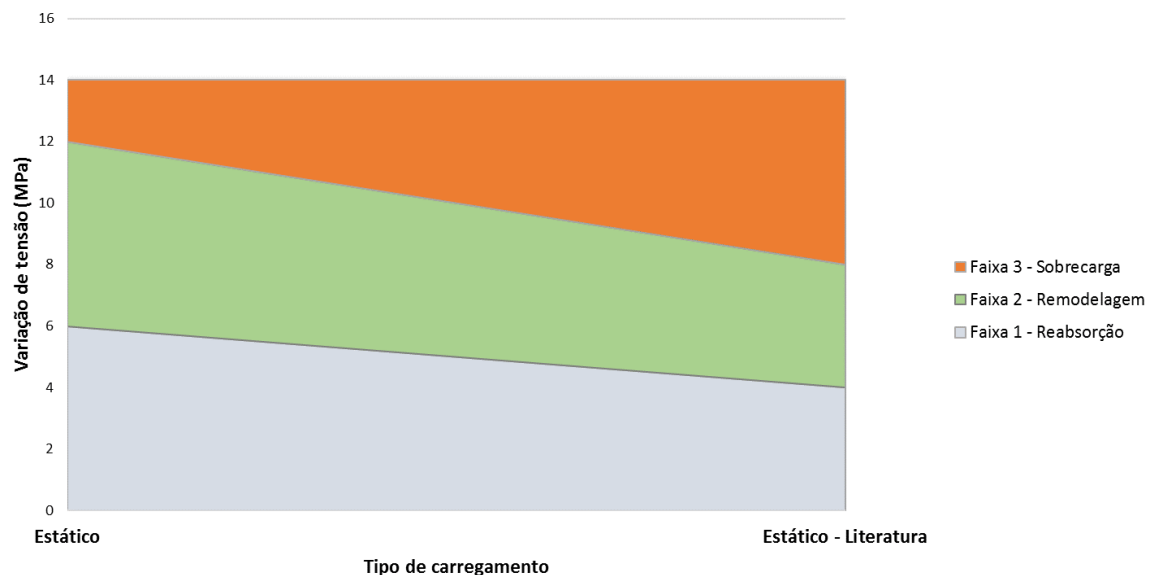
O Gráfico da Figura 16 apresenta os resultados encontrados na literatura comparado com os resultados obtidos através da simulação realizada nesse estudo.

Tabela 10 – Faixas de carregamento – Comparação dos valores da literatura com os valores obtidos na simulação.

Tipo de carregamento	Faixa 1 Reabsorção (MPa)	Faixa 2 Aumento de densidade (MPa)	Faixa 3 Reabsorção por sobrecarga (MPa)
Estático	$0 \leq \sigma < 6$	$6 \leq \sigma \leq 12$	$\sigma > 12$
Estático - Literatura	$0 \leq \sigma < 4$	$4 \leq \sigma \leq 8$	$\sigma > 8$

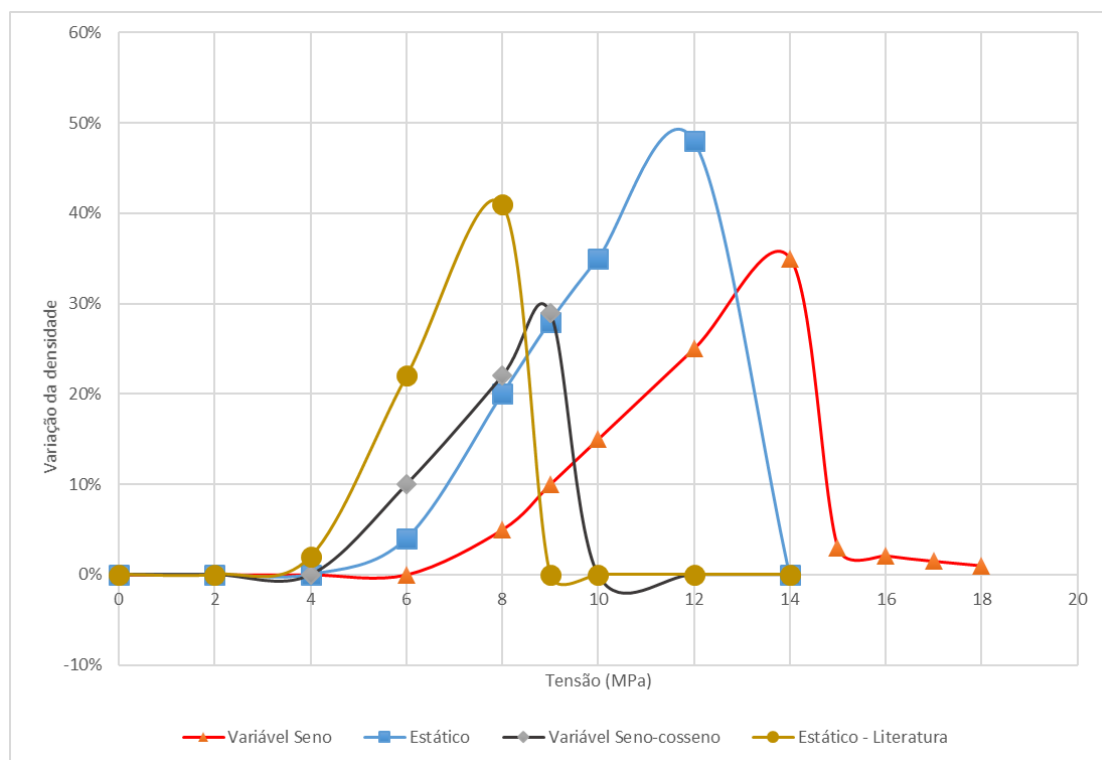
Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 15 – Faixas de carregamento - Variação de tensão x Tipo de Carregamento – Comparação entre os valores da literatura e os valores obtidos na simulação.



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 16 – Variação da densidade x Nível de tensão por Tipo de Carregamento – Comparação com os dados encontrados na Literatura.



Fonte: Elaborado pelo autor

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos na simulação dos modelos matemáticos desenvolvidos nesse estudo, demonstraram que o comportamento do tecido ósseo, quando submetido à estímulos mecânicos, sofre variação e sua resposta depende do tipo de carregamento, ou seja, não apresenta um comportamento linear. O mesmo nível de carregamento aplicado em diferentes formas de carregamento pode provocar uma resposta diferente em relação a variação da densidade óssea, podendo apresentar reabsorção para um determinado estímulo mecânico e aumento de densidade quando aplicado o mesmo nível de tensão, porém com outro tipo de carregamento. Um nível de tensão de sobrecarga quando aplicado com determinado tipo de carregamento, não atinge a faixa de sobrecarga quando aplicado o mesmo nível de tensão utilizando outro tipo de carregamento.

A utilização de um método de resolução da EDO permitiu a obtenção de resultados mais precisos o que permitiu, por consequência, uma análise mais precisa do comportamento do tecido ósseo, demonstrando que o comportamento do tecido ósseo difere do comportamento apresentado na literatura. O desenvolvimento de uma ferramenta computacional em Python para auxílio da resolução dos modelos, permitiu a utilização de métodos mais precisos que possibilitassem obter melhores resultados da variação da densidade óssea.

Na análise dos resultados foi observado que existem três faixas de carregamento, onde a primeira faixa foi classificada nesse estudo de Faixa 1 de carregamento, sendo definida pelos níveis de tensão que provocam reabsorção óssea quando utilizados baixos níveis de tensão.

Uma segunda faixa de carregamento pode ser observada através da análise dos resultados e é classificada nesse estudo como Faixa 2 de carregamento. Essa faixa de carregamento tem seu limite inicial a partir do final da Faixa 1 de carregamento indo até o início da Faixa 3 de carregamento. A Faixa 2 de carregamento é definida pelos os níveis de tensão que possibilitam o aumento da densidade óssea.

A terceira faixa que pode ser classificada nesse estudo foi a Faixa 3 de carregamento, que tem seu início ao final da Faixa 2 de carregamento e é definida

pela reabsorção por sobrecarga de carregamento, ou seja, são níveis de tensão que atingem o limite de resistência do tecido ósseo.

Nas três faixas de carregamento os valores limites entre as faixas variam, podendo aumentar ou diminuir conforme o tipo de carregamento aplicado e definem claramente os níveis de tensão que podem ser aplicados, com o objetivo de provocar o aumento da densidade óssea.

Os resultados obtidos nesse estudo apresentam valores que sinalizam a viabilidade do uso de estímulos mecânicos para aumento da densidade óssea e que os carregamentos podem ser aplicados de diversas maneiras para a obtenção de melhores respostas aos tratamentos odontológicos.

A variação no comportamento do tecido ósseo, frente aos diversos tipos de carregamentos que podem ser aplicados, oferece ao cirurgião dentista, outras possibilidades para o desenvolvimento de tratamentos pré-cirúrgicos, visando o aumento da densidade óssea do paciente, antes mesmo que o paciente seja submetido ao procedimento cirúrgico, com o aumento da densidade óssea que permita melhor desempenho para inserção de implantes dentários. Esse tratamento pode ser desenvolvido para níveis de tensão e serem aplicados no processo pós-cirúrgico, visando a manutenção da densidade óssea do paciente até a cicatrização.

O modelo apresenta claramente que o tipo de carregamento influencia na resposta do comportamento do tecido ósseo em relação a variação da densidade óssea, dessa forma, outros modelos podem ser desenvolvidos para simular esse comportamento e definir quais são os limites das faixas de carregamento, correspondentes a cada tipo de carregamento, aumentando as possibilidades de aplicação em tratamentos pré e pós-cirúrgicos.

REFERÊNCIAS*

- Ashman RB, Van Buskirk WC. The elastic properties of a human mandible. *Adv Dent Res*. 1987;1(1):64–7. doi: 10.1177/08959374870010011401.
- Bidez MW, Misch CE. Clinical biomechanics in implant dentistry. *Dental Implant Prosthetics*. 2 ed. London: Elsevier; 2014. p. 95–106 . doi: 10.1016/b978-0-323-07845-0.00005-1.
- Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res*. 2011;26(2):229–38. doi: 10.1002/jbmr.320.
- Bruder SP, Fink DJ, Caplan A. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. *J Cell Biochem*. 1994;56(3):283–94.
- Carter DR, Hayes WC. The compressive behavior porous of bone structure as a two-phase. *J Bone Jt Surg*. 1977;59(7):954–62. doi: 10.1007/978-1-4471-5451-8_116. PMID: 561786.
- Chugh T, Jain AK, Jaiswal RK, Mehrotra P, Mehrotra R. Bone density and its importance in orthodontics. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2013;3(2):92–7. doi: 10.1016/j.jobcr.2013.01.001.
- Cowin SC, Hegedus DH. Bone remodeling I: theory of adaptive elasticity. *J Elast*. 1976;6(3):313–26. doi: 10.1007/BF00041724.
- Cowin SC, Moss-Salentijn L, Moss ML. Candidates for the mechanosensory system in bone. *J Biomech Eng*. 1991 May;113(2):191-7
- Cowin SC, Nachlinger RR. Bone remodeling III: uniqueness and stability in adaptive elasticity theory. *J Elast*. 1978;8(3):285–95. doi: 10.1007/BF00130467.
- Crupi V, Guglielmino E, La Rosa G, Vander Sloten J, Van Oosterwyck H. Numerical analysis of bone adaptation around an oral implant due to overload stress. *Proc Inst Mech Eng Part H J Eng Med*. 2004;218(6):407–15. doi: 10.1243/0954411042632171. PMID: 15648664.

* Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [cited 2019 Jan 20]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int.* 1995;57:344–58. doi: 10.2307/1167758.

Frost HM. Bone 's mechanostat : a 2003 update. *Anat Rec.* 2003;275A:1081–101. <https://doi.org/10.1002/ar.a.10119>.

Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod.* 1994;64(3):175–88. doi: 10.1043/0003-3219(1994)064<0175:WLABSA>2.0.CO;2. PMID: 8060014.

Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. redefinig Wolff's law: the bone modeling problem. *Anat Rec.* 1990;226(4):423–32. doi: 10.1002/ar.1092260404. PMID: 2184695.

Fukuda E, Yasuda I. On the piezoelectric efect of bone. *J Phys Japan.* 1957;12(10):1158–62.

Garetto LP, Chen J, Parr JA, Roberts WE. Remodeling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium implants: a histomorphometric comparison in four species including humans. *Implant Dent.* 1995;4(4):235–43. doi: 10.1097/00008505-199500440-00002.

Hegedus DH, Cowin SC. Bone remodeling II: small strain adaptive elasticity. *J Elast.* 1976;6(4):337–52. doi: 10.1007/BF00040896.

Hibbeler RC. *Mechanics of materials*. 9 ed. Upper Saddle River: Pearson; 2014.

Huiskes R, Nunamaker D. Local stresses and bone adaption around orthopedic implants. *Calcif Tissue Int.* 1984;36:S110-7. doi: 10.1007/BF02406143. PMID: 6430510.

Huiskes R, Weinans H, Grootenboer HJ, Dalstra M, Fundala B, Slooff TJ. Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. *J Biomech.* 1987;20(11/12):1135–50.

Junqueira LCU, Carneiro J. *Histologia básica*. 12 ed. Rio de Janeiro: Koogan; 2013.

Klein-Nulend J, Bacabac RG, Bakker AD. Mechanical loading and how it affects bone cells: the role of the osteocyte cytoskeleton in maintaining our skeleton. *Eur Cells Mater*. 2012;24:278–91. doi: 10.22203/eCM.v024a20. PMID: 23007912.

Klein-Nulend J, Bacabac RG, Mullender MG. Mechanobiology of bone tissue. *Sci Direct*. 2005;53:576–80. doi: 10.1016/B978-0-08-088504-9.00419-0. PMID: 16364809.

Klein-Nulend J, Bakker AD, Bacabac RG, Vatsa A, Weinbaum S. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone*. 2013;54(2):182–90. doi: 10.1016/j.bone.2012.10.013.

Leithold L. O cálculo com geometria analítica. 3 ed. São Paulo: 1994. v.2

Li J, Li H, Shi L, Fok ASL, Ucer C, Devlin H, et al. A mathematical model for simulating the bone remodeling process under mechanical stimulus. *Dent Mater*. 2007;23(9):1073–8. doi: 10.1016/j.dental.2006.10.004. PMID: 17137621.

Misch CE. Bone density: a key determinant for treatment planning. In: Misch C. *Dent. Implant Prosthetics*. 2 ed. London: Elsevier; 2014. p. 237–52. doi: 10.1016/B978-0-323-07845-0.00011-7.

Misch CE. *Contemporary implant dentistry*. 3 ed. St Louis: MOsby Elsevier; 2008.

Morris HF, Winkler S, Ochi S, Kanaan A. A new implant designed to maximize contact with trabecular bone: survival to 18 months. *J Oral Implantol*. 2001;27:164–73.

Nakashima K, Crombrughe B De. Transcriptional mechanisms in osteoblast differentiation and bone formation. *Trends Genet*. 2003;19(8):458–66. doi: 10.1016/S0168-9525(03)00176-8.

Olsen BR. Bone embryology. In: Favus MJ. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6 ed. Washington, DC: The American Society for Bone Mineral Research; 2006. p. 2–6.

Van Oosterwyck H, Duyck J, Vander Sloten J, Van der Perre G, De Cooman M, Lievens S, et al. The influence of bone mechanical properties and implant fixation upon bone loading around oral implants. *Clin Oral Implants Res*. 1998;9(6):407–18. doi: 10.1034/j.1600-0501.1996.090606.x. PMID: 11429942.

Orr TE, Beaupré GS, Carter DR. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling—application A preliminary remodeling simulation. *J Orthop Res*. 1990;8(5):662–70.

Ramaswamy G, Bidez MW, Misch CE. Bone response to mechanical loads. In: Misch C. *Dent. Implant Prosthetics*. 2 ed. London: Elsevier; 2015. p. 107–25 . doi: 10.1016/B978-0-323-07845-0.00006-3.

Schenk RK. Osseointegration : a reality. *Periodontology* 2000. 1998;17:22–35.

Scott A, Khan KM, Duronio V, Hart DA. Mechanotransduction in human bone: In vitro cellular physiology that underpins bone changes with exercise. *Sport Med*. 2008;38(2):139–60. doi: 10.2165/00007256-200838020-00004.

Shapiro F. Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoclasts. *Eur Cells Mater*. 2008;15:53–76. doi: 10.22203/eCM.v015a05.

Standring S. *Gray's anatomy - The anatomical basis of clinical practice*. 41th ed. London: Elsevier; 2016a.

Standring S. *Gray's anatomy - The anatomical basis of clinical practice*. 41th ed. London: Elsevier; 2016b.

Tada S, Stegrius R, Kitamura E, Miyakawa O, Kusakari H. Influence of implant design and bone quality on stress/strain distribution in bone around the implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003;13(1):82–90. PMID: 9509784.

Taylor AF, Saunders MM, Shingle DL, Cimbala JM, Zhou Z, Donahue HJ. Mechanically stimulated osteocytes regulate osteoblastic activity via gap junctions. *Am J Physiol Physiol*. 2006;292(1):C545–52. doi: 10.1152/ajpcell.00611.2005.

Verna C. Regional acceleratory phenomenon. *Front Oral Biol*. 2015;18:28–35. doi: 10.1159/000351897. PMID: 26599115.

Watzky A, Naili S. Orthotropic bone remodeling: case of plane stresses. *Mech Res Commun*. 2004;31(5):617–25. doi: 10.1016/j.mechrescom.2004.03.013.

Weinans H, Huiskes R, Grootenboer HJ. The behavior of adaptive bone-remodeling simulation models. *J Biomech*. 1992;25(12):1425–41.

Wolff J. The law of bone remodelling. Berlin: Springer - Verlag; 1986.

Yang G, Kabel J, Van Rietbergen B, Odgaard A, Huiskes R, Cowin SC. Anisotropic Hooke's law for cancellous bone and wood. *J Elast.* 1998;53(2):125–46. doi: 10.1023/A:1007575322693.

Yang YQ, Tan YY, Wong R, Wenden A, Zhang LK, Rabie ABM. The role of vascular endothelial growth factor in ossification. *Int J Oral Sci.* 2012;4(2):64–8. doi: 10.1038/ijos.2012.33.

You L, Cowin SC, Schaffler MB, Weinbaum S. A model for strain amplification in the actin cytoskeleton of osteocytes due to fluid drag on pericellular matrix. *J Biomech.* 2001;34(11):1375–86. doi: 10.1016/S0021-9290(01)00107-5.

APÊNDICE - Artigo enviado para publicação no Periódico *Ciência & Saúde Pública*

Publicação Qualis B1 – Área de Avaliação: Odontologia

A viabilidade econômica do uso da tecnologia de prototipagem na Odontologia como recurso em transplante de osso.

Prototipagem: Órgãos artificiais

The economic feasibility of using prototyping technology in dentistry as a bone transplant resource.

Prototyping: Artificial Organs

Douglas Andrini Edmundo (<https://orcid.org/0000-0002-6329-5788>)

Jorge Kennety Silva Formiga (<https://orcid.org/0000-0002-0004-7496>)

Vivian Silveira dos Santos Bardini (<https://orcid.org/0000-0003-1573-2557>)

Resumo

As estatísticas de transplantes de órgãos no mundo são muito baixas, apresentando grande defasagem entre as listas de espera e o número de doadores efetivos, em torno de 15% do total. A utilização de novas tecnologias para desenvolvimento de órgãos e tecidos artificiais pode promover uma redução da defasagem existente entre o número de pessoas nas listas de espera e o número de doadores efetivos. O avanço das tecnologias tem proporcionado grandes benefícios para a sociedade nos mais variados setores. A bioimpressão e a prototipagem são exemplos de como o avanço da tecnologia tem contribuído positivamente com a biomedicina. Na odontologia, a possibilidade de imprimir modelos da anatomia bucal, partindo de imagens geradas por tomógrafos computadorizados e escâneres, resulta em benefícios até então impensáveis para os pacientes que procuram as clínicas para a realização de seus tratamentos. Essas novas tecnologias disponibilizadas aos Dentistas e a população, permite o desenvolvimento de políticas públicas e parcerias com a iniciativa privada criando novos caminhos para a solução do problema de transplante de órgãos no Brasil. Contudo, é importante considerar a viabilidade financeira antes da aquisição desses recursos em função dos preços atualmente praticados.

Palavras-chave: Órgãos Artificiais, Viabilidade econômica, Tecnologia, Impressão 3D, Bioimpressão.

Abstracty

Organ transplantation statistics in the world are very low, with a large gap between waiting lists and the number of effective donors, around 15% of the total. The use of new technologies for the development of artificial organs and tissues can promote a reduction of the gap between the number of people on the waiting lists and the number of effective donors. The advancement of technologies has provided great benefits to society in the most varied sectors. Bioprinting and prototyping are examples of how the advancement of technology has contributed positively to biomedicine. In dentistry, the possibility of printing models of the oral anatomy, starting from images generated by computerized tomography and scanners, results in hitherto unthinkable benefits for patients who seek the clinics to perform their treatments. These new technologies made available to Dentists and the population allows the development of public policies and partnerships with the private sector, creating new avenues for the solution of organ transplantation in Brazil. However, it is important to consider the financial viability before acquiring these resources based on current prices.

Key words: Artificial Organs, Economic viability, Technology, 3D printing, Bioprinting.

Introdução

As estatísticas de transplantes de órgãos em todo o mundo são muito baixas em relação a necessidade apresentada nas listas de espera por um transplante de órgão, ao passo que o número de doadores é ainda menor, cujo tempo de espera pode incorrer na morte do paciente durante o tempo de espera (1)(2)(3). No Brasil a lista de pacientes ativos possui 33.984 pessoas cadastradas até março de 2019, segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (4). O total de doadores potenciais é 2.722, ou seja, apenas 8,01%, já o total de doadores efetivos chega apenas a 874 indivíduos (4), não mais que 2,57% do total de pessoas na lista de espera.

Somente entre janeiro e março de 2019, 7.974 pessoas, do total de 33.984, ingressaram na lista de espera para transplante de órgãos. Outro dado importante é a taxa de mortalidade na lista de espera que chegou a 2,37% apenas nesse primeiro trimestre do ano (4).

A defasagem entre a necessidade e a disponibilidade de órgãos para transplante torna urgente a busca por alternativas tecnológicas para suprir a demanda de órgãos e tecidos visando diminuir o impacto sobre as listas de espera e taxa de mortalidade durante o período de espera por um transplante.

Esses dados representam os transplantes de órgãos como coração, fígado,

pâncreas, pulmão e rim, mas outros órgãos são transplantados também, como por exemplo, o osso.

O transplante de osso pode ser realizado para atender uma necessidade ortopédica ou odontológica, onde os transplantes de osso para fins odontológicos são realizados em maior número que os transplantes realizados com finalidade ortopédica. A Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos apresenta em seu relatório de 2018, dados referentes aos estados do Paraná, Rio grande do Sul, Rio de Janeiro e São Paulo (5).

O total de transplantes de osso com finalidade odontológica, atingiu somente no estado de São Paulo, 10.677 transplantes, do total de 11.860 transplantes realizados no ano de 2018 (5) em todo o Brasil. Em comparação com transplantes para fins ortopédicos, 1.175 transplantes foram realizados no estado de São Paulo em 2018. Esses dados indicam que o transplante de osso atinge uma parcela maior da população que necessita desse tipo de tratamento se comparado com os dados apresentados nas listas de espera por transplantes de outros órgãos.

Embora os avanços alcançados nos processos cirúrgicos para transplante de órgãos tenham atingido índices satisfatórios, outros aspectos também impõem limitações para que os transplantes sejam realizados, como a limitação a partir de doadores mortos, limitações entre doadores vivos, compatibilidade clínica entre o órgão do doador e o receptor, entre outros aspectos (2).

Uma forma de suprir as limitações de doadores é o uso de tecnologias para desenvolvimento de órgãos e tecidos construídos a partir de materiais biológicos que pode representar uma solução para reduzir a disparidade nas filas de espera por um transplante.

A utilização da bioimpressão 3D na construção de órgãos com sistemas vasculares complexos pode ser realizado a partir do uso de hidrogéis monolíticos que possibilitam o transporte de fluídos vitais e podem ser construídos de forma rápida por deposição em camadas (6). O processo consiste na prototipagem por adição de corantes alimentares que se solidificam quando expostos a luz azul formando camadas de gel biocompatível permitindo a construção de complexas redes vasculares com interconexões (6).

O uso de novas tecnologias para desenvolvimento de órgãos artificiais que permitam a aplicação em pacientes à espera de um transplante, poderá impactar

significativamente o déficit que existem entre o número de doadores efetivos e o número de pessoas nas filas de espera (2)(7).

Tecnologia de bioimpressão e prototipagem na odontologia

O avanço da tecnologia para aplicação no campo geral da medicina, bem como no desenvolvimento de órgãos artificiais, vem trabalhando para redução das barreiras e aumentar as oportunidades educacionais que permitam maior desenvolvimento acadêmico, melhorando as perspectivas sobre o uso de órgãos artificiais no campo da ciência e saúde coletiva(8).

Os objetivos dessa nova perspectiva visam avançar nas pesquisas e desenvolvimentos de educação em relação ao uso de órgãos artificiais, desenvolver maior compreensão do assunto pelos pacientes e sociedade (8), buscando romper as barreiras que hoje dificultam o acesso a um transplante pelas pessoas que estão em uma fila de espera (1).

A Bioimpressão ou a Prototipagem rápida utilizam materiais sintéticos, metais e até materiais biológicos para a construção de órgãos que possam ser aplicados na substituição de órgão que não apresentam mais suas funções, buscando melhorar a qualidade de vida dos pacientes (6).

O maior desafio encontrado no uso de novas tecnologias para desenvolvimento de órgãos artificiais é a garantia da qualidade da investigação científica e o controle ético-legal que pode beneficiar com o uso da ciência não colocando em risco os direitos individuais e da cidadania(9).

A tecnologia biomédica se desenvolve em uma velocidade muito maior que em outras áreas do conhecimento devido ao grande número de programas de Pós-Graduação, assim como detém maior número de pesquisadores atuantes em linhas de pesquisas(9).

Com o surgimento da tecnologia de impressão 3D, utilizando sistemas CAD/CAM na prototipagem biomédica a partir da década de 80 (10), o conceito torna-se mais amplo na medida em que os protótipos passaram a ser utilizados como:

1. Objeto de estudo, planejamento e simulação de procedimentos e cirurgias.
2. Elemento facilitador na comunicação entre as equipes cirúrgicas e discussão com outros especialistas.

3. Instrumento pedagógico para a explicação ao paciente e seus familiares sobre os procedimentos a serem executados.

Em específico no setor Odontológico, o modelo tradicional para a construção de um protótipo consiste na aplicação de materiais como gesso ou silicone diretamente sobre o elemento a ser moldado, utilizando métodos artesanais para construção desses modelos. Necessitando da atuação de diversos profissionais no processo de confecção de um único modelo, ao passo que com o uso das tecnologias biomédicas de scanners e impressoras tridimensional que utilizam materiais diversos, esse processo não somente se torna mais preciso, como também mais rápido tornado o tempo de tratamento mais curto (11).

Com o desenvolvimento tecnológico na área da Prototipagem, os processos se modificaram radicalmente provocando um salto qualitativo de grandes proporções nos tratamentos odontológicos.

A informática foi a base inicial através da qual se criou os métodos PR - Prototipagem Rápida, que possibilitou construir um modelo ou protótipo em tempo extremamente reduzido.

Esse ganho de tempo, eficiência e custo – só foi possível ser alcançado com a utilização de Softwares CAD – Computer Aided Design, e CAM – Computer Aided Manufacturing.

Na odontologia os Protótipos são amplamente utilizados em cirurgias Ortognáticas e Bucomaxilofaciais (11).

Uma das aplicações mais importantes é o uso do Protótipo no balizamento Pré-cirúrgico, permitindo ao cirurgião Dentista a condição adequada para planejar e avaliar os resultados Pós cirúrgicos com maior nível de detalhes antes mesmo de realizar o procedimento cirúrgico(11).

Os casos de tratamentos bem sucedidos a partir da utilização da PR – Prototipagem Rápida são abundantes, permitindo o uso de imagem Tomográficas para a construção de modelos tridimensionais sem que se utilize qualquer procedimento invasivo ao paciente (10).

As técnicas de Prototipagem Rápida mais utilizadas são a Estereolitografia (SLA), a Sinterização Seletiva a Laser (SLS), a Impressão Tridimensional (3D Printing), a Modelagem por Deposição Fundida (FDM) e a Thermojet (10).

Um aspecto muito importante para a indicação da construção de um protótipo é a realização de um diagnóstico rigoroso com o objetivo de garantir que os procedimentos previstos no tratamento, de fato proporcionarão reais benefícios ao paciente, iniciando o processo com a obtenção de imagens de máxima qualidade possível, pois será a partir dessas informações que se dará o desenvolvimento de todo o projeto, planejamento e análise de viabilidade técnica e econômica.

Viabilidade econômica

O custo médio estimado de transplante de órgãos e tecidos nos Estados Unidos pode variar entre US\$ 143.300,00 e US\$ 814.500,00, ainda que o custo relativo por pessoa por mês (PMPM) seja muito pequeno em relação aos custos per capita, segundo a Milliman USA Consultants and Actuaries(12).

No Brasil, o custo estimado de um transplante hepático pode variar entre US\$ 6.359,84 e US\$ 75.434,18, conforme as condições de cada paciente quanto ao número de dias de internação, ocorrência de complicações pós-operatórias e da quantidade de transfusão de hemoderivados(13).

Esses dados sinalizam que além das barreiras e limitações existentes no processo de transplante de órgãos e tecidos, os custos envolvidos para viabilização dos procedimentos cirúrgicos e pós-cirúrgicos para a realização de um transplante bem sucedido, também representa uma outra grande barreira a ser vencida, uma vez que o financiamento governamental para a realização das cirurgias via Sistema Único de Saúde podem aumentar o tempo de espera nas filas por um transplante(2).

O estudo sobre a viabilidade econômica e mercadológica do sistema de manufatura aditiva aplicada à odontologia demonstra ser viável e capaz de gerar um diferencial competitivo, entretanto a aplicação simples da tecnologia não é suficiente para garantir êxito, mas combinada com uma metodologia de gestão incorporada ao projeto de implantação de novas tecnologias(14).

Na área odontológica o uso da manufatura aditiva no planejamento de procedimentos cirúrgicos e de tratamentos ortodônticos oferece uma alternativa mais eficaz e segura para o cirurgião dentista e para o paciente com o desenvolvimento dos modelos tridimensionais a partir de um exame de tomografia computadorizada que oferece ao paciente maior conforto no tratamento permitindo técnicas menos invasivas antes da realização das intervenções cirúrgicas(11).

A utilização de novas tecnologias na área odontológica cria uma interface de processo produtivo através da criação de modelos reais do paciente e de dispositivos para orientação cirúrgica garantindo maior precisão e reduzindo o tempo do procedimento cirúrgico e cooperando para a redução dos custos incorridos nos transplantes de órgão e tecidos.

Esse novo conceito de produção incorporado aos procedimentos odontológicos, altera a maneira de avaliar os custos dos procedimentos oferecidos no consultório. O valor de novos produtos associados aos processos, que na essência resulta na redução de custos finais dos procedimentos cirúrgicos e tratamentos focado na minimização de cada um dos subprocessos individualmente.

A redução dos custos de horas de trabalho em um procedimento devido o planejamento utilizando o modelo impresso do paciente ao mesmo tempo que aumenta o número de horas produtivas do cirurgião dentista disponibilizando mais tempo para outros atendimentos.

O levantamento dos custos incorridos no processo de utilização deve considerar os insumos aplicados no procedimento e os componentes necessários e os modelos impressos utilizados para o planejamento do tratamento(15).

A aquisição dos equipamentos para manufatura aditiva individualmente para cada consultório somente deve ser efetivada após a análise dos custos fixos diretos e indiretos, custos variáveis decorrentes de cada tipo de tratamento, em relação ao investimento deve-se analisar o ponto de equilíbrio entre atendimentos e faturamento em função do volume de atendimentos em um determinado período para cada tipo de tratamento, tempo de amortização do investimento e análise da margem bruta antes dos impostos – EBIT (Earning Before Interest and Taxes) ou do EBITADA (Earning Before Interest, Taxes, Depreciation and Amortization) (15).

A engenharia econômica oferece as ferramentas necessárias para análise da viabilidade econômica e dos riscos do investimento, análise da sensibilidade da variação da taxa mínima de atratividade e análise da demanda de atendimentos que o cirurgião dentista necessita obter (16).

Os insumos que compõem a composição de custo devem ser analisados e avaliados para cada um dos procedimentos, onde a capacidade mensal de atendimento pode ser analisada adotando dois cenários de mercado, um mais conservador e outro mais otimista que visa comparar as previsões possíveis em

diferentes contextos (17).

O custo final de cada processo oferecidos, após definido, serve de base para o cálculo da viabilidade econômica dos investimentos desejados (15).

A definição da margem de lucro a partir da composição do BDI -Bonificações e Despesas Indiretas, que inclui o Lucro Líquido, Impostos, Despesas indiretas, Impostos e Taxas, deve ser ajustada de forma a garantir ao cirurgião dentista condições de remuneração adequada ao trabalho desenvolvido(18).

O prazo de amortização do investimento é calculado dividindo o investimento total pelo lucro líquido mensal e indica o total de meses em que o investimento será recuperado pela empresa(17).

O ponto de equilíbrio em valores e quantidades indica a quantidade mínima de atendimentos e de faturamento para se manter os custos fixos e as taxas de retorno do investimento e é determinado pela relação do total de despesas e o percentual da margem de contribuição (17).

A viabilidade de investimento em prototipagem depende da análise em diversos cenários e contextos, adequando às necessidades ao mercado que se pretende alcançar, bem como os equipamentos oferecidos atendem diversas aplicações e demanda devendo ser avaliada cada uma das possibilidades antes de efetivar o investimento (15).

A opção de formação de cooperativas odontológicas ou parcerias entre clínicas oferece uma boa maneira de diluir o investimento e viabilizar o crescimento da empresa com uso do avanço tecnológico. O objetivo comum entre os cooperados em consonância com um bem comum oferece melhores condições para sobreviver em um mercado altamente competitivo em busca de lucro (19).

Essa estratégia de mercado pode alavancar o seguimento odontológico para um novo patamar de prestação de serviço com precisão, segurança, qualidade e crescimento.

Prototipagem no mercado de odontologia

No sentido de integrar a prototipagem na oferta de serviços para construir de forma diferenciada em relação a uma necessidade de mercado e também apontar formas de viabilizar a sua utilização por clínicas e consultórios odontológicos

independente do porte da empresa o marketing odontológico busca aumentar a atuação no mercado de trabalho em busca de melhores serviços e da satisfação e retenção de clientes ao longo do tempo partindo dos fundamentos de diferenciação, valor para o cliente e segmentação.(20)(21):

1. A “diferenciação” deve ser baseada em estabelecer a oferta, de produtos e serviços que se proponham a atender o público alvo de forma superior a concorrência;
2. O “valor” para o cliente é formado pelo conjunto de benefícios, atributos, características e experiências que a oferta pretende entregar ao cliente;
3. A “segmentação” parte do princípio de que não é possível satisfazer todos os consumidores de um mercado e, propõe que o mercado seja dividido em vários segmentos e nichos (partes) para ser melhor atendido em suas necessidades e características peculiares.

A aplicação da bioimpressão e prototipagem na odontologia cria uma forma de atender as necessidades básicas de saúde bucal diferenciada, que possibilita a aplicação de novas tecnologias no tratamento de doenças, principalmente no osso da mandíbula e maxila, proporcionando melhoria na qualidade de vida do paciente e aumentando a segmentação de mercado para atender a demanda de paciente que necessitam de transplante de osso em seus tratamentos odontológicos.

Essa diversificação de aplicação de mercado permite uma produção em maior escala de diversos modelos e protótipos, refletindo diretamente nos custos diretos e indiretos de obtenção de imagens de tomografia e de construção de modelos tridimensionais para planejamento de cirurgias e de tratamentos odontológicos.

A relação de custo médio de transplantes tenderá a diminuir a medida que o desenvolvimento de novas tecnologias, ofereçam soluções adequadas para cada caso clínico possibilitando o aumento da aplicação de órgãos e tecidos artificiais para transplantes.

Discussão

É notória que a demanda por transplantes de órgãos e tecidos é muito maior que a realidade da medicina atender essa demanda, dados os inúmeros limites existentes em todo o processo de transplante de órgãos.

O desenvolvimento de novas tecnologias poderá ser uma solução viável para reduzir essa discrepância entre o número de pessoas que necessitam de transplantes e o número de doadores eficazes, tornando as expectativas de vida das pessoas em filas de espera algo mais realista de se alcançar.

A partir da aplicação dos conceitos de utilizados em estratégias de engenharia, gestão e marketing como diferenciação, vantagem competitiva e posicionamento é possível ampliar espectro tecnológico e empresarial mesmo em um cenário de forte demanda. E que a construção de diferenciais, depende da manutenção da motivação da capacidade inovadora dos pesquisadores e da iniciativa privada para o fomento das pesquisas e de desenvolvimento.

A introdução de novas tecnologias ou mesmo a atualização das existentes, pode gerar, diferenciais e vantagens competitivas, assim como a formação de alianças estratégicas que podem fortalecer o posicionamento de todas as empresas envolvidas na aliança que deve ser construída com base no trabalho colaborativo, evitando em alguns casos a necessidade de alto investimento financeiro, pois cada empresa parceira aproveita suas potencialidades e até mesmo, pode se evitar a necessidade de concorrência.

O aumento das pesquisas e de desenvolvimento de técnicas e materiais biológicos na odontologia permitirá que o acesso ao tratamento seja ampliado para um número maior de indivíduos proporcionando melhor qualidade de vida para as pessoas que necessitam desse tipo de tratamento.

Uma solução para os transplantes de órgãos e tecidos também está no desenvolvimento de novas tecnologias de construção de órgãos e tecidos artificiais que permitam sua atuação funcional exatamente como a de um órgão natural.

REFERÊNCIAS

1. Marinho A, Cardoso S de S, Almeida VV de. Disparidades na filas para transplantes de órgãos nos estados brasileiros. Cad Saude Publica. 2010;26(4):786–96.
2. Marinho A. Um estudo sobre as filas para transplantes no Sistema Único de Saúde brasileiro. Cad Saude Publica. 2007;22(10):2229–39.

3. Silva O de C e, Souza FF, Nejo P. Doação de órgãos para transplantes no Brasil: o que está faltando? O que pode ser feito? ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo). 2011;24(2):93–4.
4. Brazilian Organ Transplantation Society. Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: Janeiro/Março - 2019. Brazilian Transplant Rep. 2019;
5. Brazilian Organ Transplantation Society. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado 2018. Brazilian Transplant Rep. 2018;
6. Maynes EJ, Tchantchaleishvili V. Recent progress in the field of artificial organs. Artif Organs. 2019;43(1):97–8.
7. Zahn JD. Microdevice Development and Artificial Organs. Artif Organs. 2019;43(1):17–20.
8. Harmison LT. Artificial Organs: A Perspective on the Field. Artif Organs. 2004;28(1):5–8.
9. Guimarães R, Noronha J, Elias FTS, Gadelha CAG, Carneiro J da R, Ribeiro A. Política de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Cien Saude Colet. 2019;24(3):881–6.
10. Foggatto JA. O uso da prototipagem rápida na área médico-odontológica. p. 9.
11. Meurer E, Meurer MI, Vicente J, Da L. OS biomodelos de prototipagem rápida em cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial. 2002;349–73.
12. Hauboldt RH, Ortner NJ. Organ and Tissue Transplantation Costs and Discussion 2002. 2002.
13. Ferraz ÁAB, Lopes EP de A, Sette MJA, Godoy MMG, Lima MHOLA, Araújo Júnior JGC de, et al. Custo do transplante hepático no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Rev Bras Saúde Matern Infant. 2006;2(3):313–8.
14. Tenório M, Mello GA, Viana ALD. Políticas de fomento à ciência, tecnologia e inovação em saúde no Brasil e o lugar da pesquisa clínica. Cien Saude Colet. 2017;22(5):1441–54.
15. Pierre A, Rêgo G. Aplicação da contabilidade gerencial no custeio de um consultório odontológico como forma de ganhar vantagem competitiva. Encontro Nac Eng Produção. 2010;
16. Filipe L, Oliveira A De. Análise da viabilidade econômico-financeira de investimentos: O caso de um consultório odontológico em Natal/RN. 2011;
17. Simão AP. Plano de negócios para a implantação de uma clínica odontológica na cidade de Brusque. 2011;1–159.
18. Junqueira CHZ. Proposta De Modelo De Planejamento Estratégico Para Serviços Profissionais – Um Estudo De Caso Em Serviços Odontológicos. 2006;

19. Neto LS. Convenios e cooperativas odontologicas na regio metropolitana de São Paulo: Uma análise operacional. Universidade Estadual de Campinas; 2005.
20. Capon N. Credit scoring systems: A critical analisis. 1982;46(Spring):82–91.
21. Claudia A, Machado DO. Marketing no setor odontológico. 1984;
22. Ferreira J, Angela R. MARKETING DE SERVIÇOS: RETROSPECTIVA E TENDÊNCIAS. RAE-Clássicos. 2006;79–87.
23. Maso L. MARKETING DE RELACIONAMENTO: O que é? Para que Serve? Qual sua Importância para o cliente? Inst Desenv Educ do Alto Uruguai. 2010;5:3.

ANEXO

O modelo matemático utilizará o método de Range Kutta de ordem 5, mostrado abaixo, para resolução numérica da equação diferencial (1) que representa a variação da densidade óssea no tempo através de estímulos mecânicos.

$$C = [37./378, 0., 250./621, 125./594, 0., 512./1771]$$

$$D = [2825./27648, 0., 18575./48384, 13525./55296, 277./14336, 1./4]$$

$$K[0] = h \cdot F(x, y)$$

$$K[1] = h \cdot F(x + 1./5 \cdot h, y + 1./5 \cdot K[0])$$

$$K[2] = h \cdot F(x + 3./10 \cdot h, y + 3./40 \cdot K[0] + 9./40 \cdot K[1])$$

$$K[3] = h \cdot F(x + 3./5 \cdot h, y + 3./10 \cdot K[0] - 9./10 \cdot K[1] + 6./5 \cdot K[2])$$

$$K[4] = h \cdot F(x + h, y - 11./54 \cdot K[0] + 5./2 \cdot K[1] - 70./27 \cdot K[2] + 35./27 \cdot K[3])$$

$$K[5] = h \cdot F(x + 7./8 \cdot h, y + 1631./55296 \cdot K[0] + 175./512 \cdot K[1] + 575./13824 \cdot K[2] + 44275./110592 \cdot K[3] + 253./4096 \cdot K[4])$$

Algoritmo desenvolvido em linguagem Python para análise do comportamento da variação da densidade óssea através de estímulos mecânicos estáticos.

```
import matplotlib.pyplot as plt
from numpy import array,zeros,sqrt

def integrate5(F,x,y,xStop,h,tol=1.0e-6):

    def run_kut5(F,x,y,h):

        C = array([37./378, 0., 250./621, 125./594, 0., 512./1771])

        D = array([2825./27648, 0., 18575./48384, 13525./55296, 277./14336, 1./4])

        n = len(y)

        K = zeros((6,n))

        K[0] = h*F(x,y)

        K[1] = h*F(x + 1./5*h, y + 1./5*K[0])

        K[2] = h*F(x + 3./10*h, y + 3./40*K[0] + 9./40*K[1])

        K[3] = h*F(x + 3./5*h, y + 3./10*K[0] - 9./10*K[1] + 6./5*K[2])

        K[4] = h*F(x + h, y - 11./54*K[0] + 5./2*K[1] - 70./27*K[2] + 35./27*K[3])

        K[5] = h*F(x + 7./8*h, y + 1631./55296*K[0] + 175./512*K[1] + 575./13824*K[2] +
44275./110592*K[3] + 253./4096*K[4])

        E = zeros((n))

        dy = zeros((n))

        for i in range (6):

            dy = dy + C [i]*K[i]

            E = E + (C[i] - D[i])*K[i]

        e = sqrt(sum(E**2)/n)

        return dy,e

    X = []

    Y = []

    X.append(x)

    Y.append(y)
```

```

stopper = 0
for i in range (10000):
    dy,e = run_kut5(F,x,y,h)
    if e <=tol:
        y = y + dy
        x = x + h
        X.append(x)
        Y.append(y)
        if stopper == 1:
            break
    if e != 0:
        hNext = 0.9*h*(tol/e)**0.2
    else :
        hNext = h
    if (h > 0.0) == ((x + hNext) >= xStop):
        hNext = xStop - x
        Stopper = 1
    h = hNext
return array(X),array(Y)

def SolucaoRK5(sigma):
    def F(x,y):
        F = zeros(1)
        F[0] = f(sigma,y[0])
    return F

x = 0
xStop = 800
y = array([1.0])
h = 1e-4

```

```

X,Y = integrate5(F,x,y,xStop,h)

return X,Y

def f(sigma,rho):

    B = 1      #(gcm-3)^2 (MPa time unit)-1

    C = 3790   #MPa(gcm-3)^-2

    D = 60     #(gcm-3)^3 MPa^-2(time unit)-1

    k = 0.004  #Jg-1

    Tmp = ((sigma**2)/(2*C*rho**4))-k

    Tmp = B*Tmp - D*Tmp**2

    return Tmp

def salvar(ti,rho, nome):

    arquivo = open(nome, "w")

    for i in range(len(ti)):

        arquivo.write("{0},{1}\n".format(ti[i],rho[i]))

    arquivo.close()

def grid():

    import matplotlib.pyplot as plt

    import numpy as np

    x = np.arange (0.0, 800)

if __name__=="__main__":

    ti, rho = SolucaoRK5(0)

    maxrho=rho.max()

    print(maxrho)

    minrho=rho.min()

```

```

print(minrho)

salvar(ti,rho,"RK5_sigma_Estatic_sigma_0_.csv")

plt.plot(ti, rho,label=r"$\sigma=0$")

ti, rho = SolucaoRK5(2)

maxrho=rho.max()

print(maxrho)

minrho=rho.min()

print(minrho)

salvar(ti,rho,"RK5_sigma_Estatic_sigma_2_.csv")

plt.plot(ti, rho,label=r"$\sigma=2$")

ti, rho = SolucaoRK5(4)

maxrho=rho.max()

print(maxrho)

minrho=rho.min()

print(minrho)

salvar(ti,rho,"RK5_sigma_Estatic_sigma_4_.csv")

plt.plot(ti, rho,label=r"$\sigma=4$")

ti, rho = SolucaoRK5(6)

maxrho=rho.max()

print(maxrho)

minrho=rho.min()

print(minrho)

salvar(ti,rho,"RK5_sigma_Estatic_sigma_6_.csv")

plt.plot(ti, rho,label=r"$\sigma=6$")

ti, rho = SolucaoRK5(8)

maxrho=rho.max()

print(maxrho)

minrho=rho.min()

print(minrho)

```

```

salvar(ti,rho,"RK5_sigma_Estatic_sigma_8_.csv")

plt.plot(ti, rho,label=r"$\sigma=8$")

ti, rho = SolucaoRK5(9)

maxrho=rho.max()

print(maxrho)

minrho=rho.min()

print(minrho)

salvar(ti,rho,"RK5_sigma_Estatic_sigma_9_.csv")

plt.plot(ti, rho,label=r"$\sigma=9$")

ti, rho = SolucaoRK5(10)

maxrho=rho.max()

print(maxrho)

minrho=rho.min()

print(minrho)

salvar(ti,rho,"RK5_sigma_Estatic_sigma_10_.csv")

plt.plot(ti, rho,label=r"$\sigma=10$")

ti, rho = SolucaoRK5(12)

maxrho=rho.max()

print(maxrho)

minrho=rho.min()

print(minrho)

salvar(ti,rho,"RK5_sigma_Estatic_sigma_12_.csv")

plt.plot(ti, rho,label=r"$\sigma=12$")

ti, rho = SolucaoRK5(14)

maxrho=rho.max()

print(maxrho)

minrho=rho.min()

print(minrho)

salvar(ti,rho,"RK5_sigma_Estatic_sigma_14_.csv")

```

```
plt.plot(ti, rho,label=r"$\sigma=14$")  
#plt.yscale("log")  
plt.legend(loc='lower right')  
plt.grid (True)  
plt.axis ()  
(0.0, 800.0, 0.0, 1.7)  
plt.axis ([0, 800, -1.5, 1.7])  
[0, 800, -1.5, 1.8]  
plt.ylabel ('Density (g/cm3)')  
plt.xlabel ('Time')  
plt.title ('Density changing - RK5')  
plt.savefig ('plot_RK5_0-14.png')  
plt.show()
```