

**FALHAS INEVITÁVEIS NO ARRANJO GEOMÉTRICO DURANTE O
REMODELAMENTO ÓSSEO QUE DETERMINAM UMA PERDA ÓSSEA
IRREVERSÍVEL: UM ESTUDO POR SIMULAÇÕES MONTE CARLO**

Heberton Campos Neves Vieira de Souza,
Roosevelt Alves da Silva

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população mundial é um dos grandes desafios a serem enfrentados nas próximas décadas. Com o isso, verificam-se mudanças nas principais causas de morbidade e mortalidade, de tal modo que as doenças não transmissíveis e as causas externas passam a predominar sobre as doenças transmissíveis. Segundo Brundtland (2000), as doenças musculoesqueléticas serão apresentadas como a maior causadora de morbidade em todo o mundo². Não obstante a fragilidade óssea consequentemente as fraturas se tornam um importante problema, pois além de interferirem na qualidade de vida das pessoas são de grande peso financeiro para o sistema de saúde³. Assim o presente trabalho tem por retidão, demonstrar de forma clara através da simulação computacional como funciona o dinamismo ósseo em especial o seu remodelamento, os fatores mecânicos que são de suma importância dentro desse complexo sistema ósseo.

O osso é um tecido significativamente engenhoso, capaz de adaptar-se de acordo com estímulos e reparar danos devido ao seu constante remodelamento. A população de células do tecido ósseo é diferenciada em sua origem, formação e proliferação. Osteoblastos são de uma linhagem de células que além de regular formação de osso, também regula reabsorção de osso por um

@RGUMENTANDUM

REVISTA ELETRÔNICA DAS FACULDADES SUDAMÉRICA
ISSN 2178-4388

elegante eixo sinalizador que controla geração de osteoclastos e suas atividades. Mas adiante células ósseas, mas provavelmente os osteócitos são células sensíveis à tensão e traduzem os sinais mecânicos derivados de cargas mecânicas sugerindo no final um resultado de redução de massa óssea ou um ganho ⁴⁻⁶.

A remodelagem do osso pode ser de células derivadas de diferentes estruturas que são chamadas coletivamente de unidades multicelular básica (UMB). A UMB é uma estrutura anatômica temporária inclui osteoclastos e osteoblastos que substitui pacotes mais velhos de osso por tecido ósseo novo, é um mediador que atravessa a atividade celular individual para morfologia interna do osso⁷. Intracorticalmente mantém uma estrutura tridimensionalmente distinta enquanto eles se movem ao longo da diáfise do osso, numa orientação quase longitudinal^{4,6,8}.

Cargas mecânicas têm profunda influência no remodelamento ósseo respondendo-as através de alterações tanto na massa quanto na arquitetura óssea⁹. A deformação mecânica na matriz óssea é transmitida para as células ósseas, o que possibilita alterações. A deformação reduz reabsorção óssea e estimula formação óssea na região submetida à carga¹⁰. A tensão mecânica também melhora a força do osso por influência do alinhamento das fibras de colágeno, enquanto o osso novo está sendo formado. O Tecido do osso cortical localizado em regiões sujeita a força de tração predominantemente, têm uma porcentagem mais alta de fibras de colágeno alinhadas ao longo do eixo. Em regiões de tensões de compressão predominantes, as fibras de colágeno são mais alinhadas na transversal ao longo do eixo do osso⁴. As células respondem pelo processo denominado de mecanotransdução, o qual consegue captar e transmitir a informação de uma variação da deformação óssea provocando aumento do fluxo de fluido intersticial. Conseqüentemente, células de linhagem osteoblásticas parecem ser mediadores do efeito supressivo ao estímulo mecânico da reabsorção óssea. Assim as células ósseas têm a sensibilidade óssea retomada se houver um período

@RGUMENTANDUM

REVISTA ELETRÔNICA DAS FACULDADES SUDAMÉRICA
ISSN 2178-4388

de descanso entre elas, pois a aplicação continua levará a um quadro estável sem ganho^{11, 12}.

O padrão de formação do osso induzido pela carga se assemelha à distribuição de tensão, com mais formação de osso onde as tensões são mais altas. Após o estímulo mecânico, a mineralização da matriz do novo osso é visualizada, além de apresentar um efeito significativo na redução das taxas de mortalidade celular programada (apoptose) em osteócitos e provavelmente em osteoblastos ativos¹³. A Simulação computacional tem sido utilizada para responder uma grande variedade de problemas físicos, na tentativa de correlacionar discretas alterações observadas morfolologicamente no osso. É uma ferramenta utilizada principalmente para investigar o comportamento ósseo perante perturbações. Tayyar (1999) utilizou esse recurso, realizando um estudo computacional em mulheres na menopausa, para analisar o comportamento ósseo após a ativação aumentada das UMBs nesse período. Considerou as microlesões como fator de perda de massa. As UMBs foram ativadas durante a menopausa para se analisar a forma como os ossos seriam afetados pelo método. Assim, obteve que na idade de 80 anos, a mulher produziria uma perda óssea de aproximadamente 49%. Em comparação com 38% de perda óssea para o caso de não Menopausa. Para a menopausa, uma média de 40% do total da perda óssea foi devido à microlesões¹⁴.

Houve também, um estudo do processo de remodelando do osso trabecular dentro de um corpo vertebral humano usando um modelo estocástico, no qual a habilidade do osso para adaptar-se a estímulos mecânicos estaria incorporada. As simulações demonstraram com o tempo a fração de volume de osso chegando a um estado fixo de equilíbrio¹⁵.

Em uma simulação da superfície trabecular, o remodelamento foi levantado para investigar a harmonia entre espaço e tempo da estrutura óssea, causada por atividades celulares que respondam a estímulo mecânico local. Na simulação foram introduzidos dois parâmetros, o valor de limiar da zona de repouso, à distância e sentindo do ambiente mecânico, e a equação da taxa do remodelando

@RGUMENTANDUM

REVISTA ELETRÔNICA DAS FACULDADES SUDAMÉRICA
ISSN 2178-4388

para expressar a sensibilidade celular a estímulos mecânicos. Um resultado da simulação revelou que a estrutura trabecular sofreu uma mudança temporal e espacial as quais são dependentes da condição de carga. Os resultados demonstram que o equilíbrio espacial e temporal da estrutura trabecular é determinado pela sensibilidade das células sensíveis aos estímulos mecânicos¹⁶.

Huiske (2000) apresentou um modelo computacional do processo metabólico que confirma o aumento do remodelamento é governado através da imposição de carga mecânica. Seu modelo se propôs a explicar o aparecimento e manutenção da arquitetura trabecular, como uma ótima estrutura mecânica capaz de suportar e adaptar-se a alternadas cargas externas. Foi concluído por esse estudo que o alimentar mecânico, é a existência da qual é inegável o seu poder regulador e estabilizador do complexo ósseo e sua morfologia. O paradigma regulador que forma a base do modelo é relativamente simples e incrivelmente estável⁹.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a construção das séries de amostras independentes, são usados números randômicos, seguindo a distribuição das variáveis a serem estimadas. O método descreve muitos locais mais simples, como uma força dada num sistema bidimensional, porém pode descrever eventos mais complexos se aproximando da realidade. A simulação pode contar quantidades múltiplas simultaneamente, no entanto, o método por ser estatístico, conta com cálculo matemático da dinâmica do remodelamento pelo computador. Assim, no presente trabalho, considerando-se que o sistema ao estar sujeito a tensão, é conduzido a um estado fora do equilíbrio. No modelo estocástico, o alvo é a busca pelo estado de equilíbrio, não importando a ordem cronológica em que os eventos ocorram.

@RGUMENTANDUM

REVISTA ELETRÔNICA DAS FACULDADES SUDAMÉRICA
ISSN 2178-4388

Nos itens subseqüentes, são descritos os métodos para a obtenção da área óssea padrão ou inicial. Para isso houve a implementação realizada na linguagem fortran, sendo utilizado o fortran 90.

Para a obtenção da área óssea padrão inicialmente foi gerada uma matriz, com células dispostas lado a lado, com espaços entre elas sem preenchimento. Cada linha e cada coluna de uma região são consideradas como áreas do osso trabecular, onde em sua superfície ocorre o processo de remodelamento ósseo. Juntamente com os espaços interpostos dão à estrutura a forma da trabécula óssea. Para a demarcação se faz um emaranhado na forma de rede, para podermos localizar e demarcar cada região, sendo ela osso ou não. (rede). Os espaços interpostos inicialmente são uniformes demonstrando um equilíbrio do sistema. Após a trabécula ser formada é gerada uma distribuição aleatória de osteócitos em toda área de osso. Uma determinada região da rede pode ser sorteada e receber um osteócito ou vários.

Sequencialmente é gerado um sítio, que é uma região específica dessa rede, representa uma porção de massa do tecido ósseo. Essa região possui uma delimitação geométrica, devido à irrelevância de outro osteócitos dependendo da distância a qual se encontra, assim podemos aperfeiçoar o sistema. Posteriormente a essa geração, realiza-se uma distribuição randômica de osteócitos pela rede, evento esse de grande importância, pois sabemos que os osteócitos são células mecanotransdução¹⁷ e sofrem influência da sua vizinhança no processo de remodelamento. Quanto maior for o número de osteócitos vizinhos, maior será a chance de gerar osso. Além de um sorteio dos sítios os quais estarão ativos no sistema que inicialmente estará equilibrado (homeostase). Figura1.

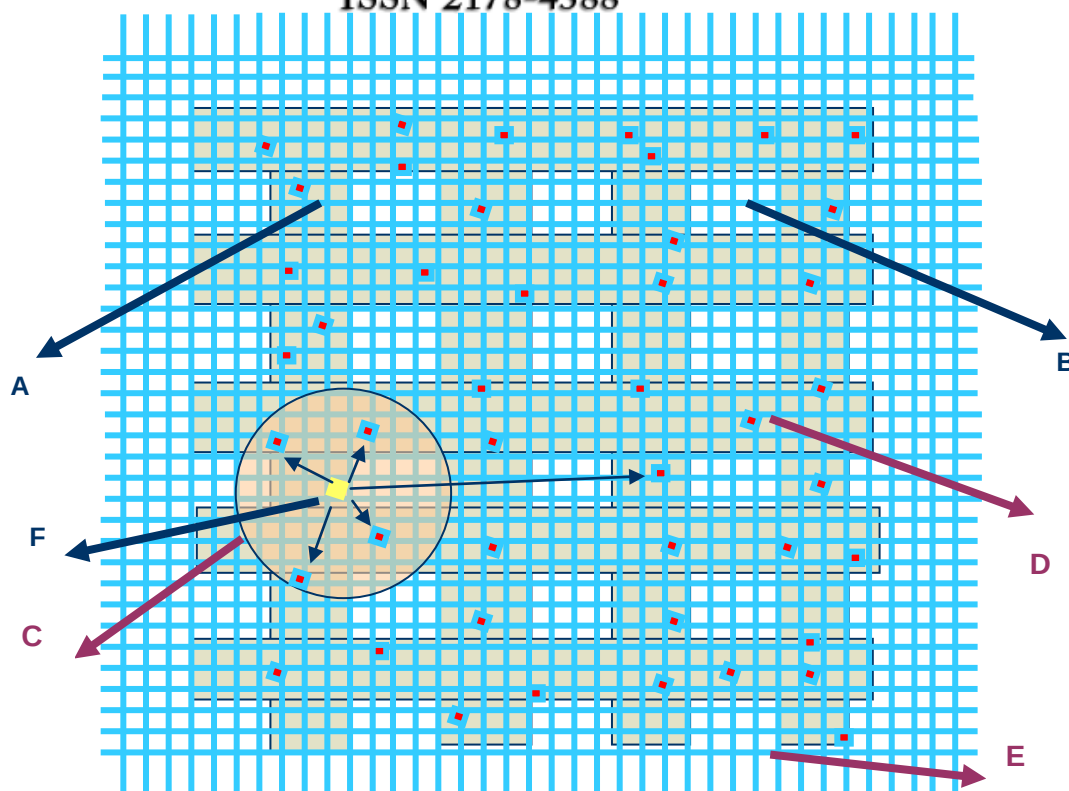


Figura 1: Esquema de disposição das estruturas

A) Corresponde a região da trabécula óssea, onde ocorre o processo de remodelamento. Estão presentes as UMBs e matriz inorgânica do osso. B) É o espaço intersticial, que mediante a imposição de uma força direcionando o remodelamento ósseo, poderá ocorrer em sua direção e assim preencher parte dele. No caso da perda de massa ele poderá ser aumentado tomando assim o espaço preenchido pela trabécula, seguindo a linha de acontecimento da estrutura ao permanecer em desuso por um determinado período de tempo. C) Determinação da região de atuação do osteoclastos. Demarca até onde ele poderá gerar seu potencial de ação, pois a pós essa demarcação há uma atuação insignificante para o processo de remodelamento. D) Representação do osteócito na superfície da trabécula. Está sujeito a receber e transmitir forças e informações necessárias para o remodelamento. É colocado aleatoriamente no osso. E) Rede gerada para demarcação e localização de pontos além de servir de parâmetro comparativo

@RGUMENTANDUM

REVISTA ELETRÔNICA DAS FACULDADES SUDAMÉRICA
ISSN 2178-4388

quanto ao tamanho e posicionamento da trabécula. F) Representação de um sítio ativo agindo em seus vizinhos mais próximos e não observando os seus vizinhos mais distantes.

Posteriormente é imposta uma carga mecânica, e o sistema irá desequilibrar-se devido à imposição de uma força externa. Assim posteriormente o sistema estará buscando o equilíbrio perante uma nova força imposta e uma melhoria estrutural, de modo a suportar novas cargas. Assim matematicamente foi representada dessa forma:

$$E^e(x) = \frac{1}{8} K^e E^2 \Delta x_i^4$$

A probabilidade de gerar osso é dada por:

$$P^+(x, z) = n\alpha + \beta \sum_{i=1}^n G_i$$

N = é o número de osso

Alfa e beta = probabilidade

Somatório= observa o nº de vizinhos

Pois quanto maior for a energia, os osteócito estarão mais ativos para recrutarem maior n de osteoblastos

$$\beta = 0,01 \quad \alpha = 0,003$$

RESULTADOS

@RGUMENTANDUM

REVISTA ELETRÔNICA DAS FACULDADES SUDAMÉRICA
ISSN 2178-4388

Foram realizadas diversas simulações computacionais, com intuito de gerar medias com maior fidedignidade. Assim cada parâmetro inicial ao ser inserido ou modificado sofreu quinhentos mil passos computacionais, além de rodar cada vez com uma semente diferente. Essa semente foi inserida aleatoriamente. Os gráficos abaixo mostrados compreendem informações individuais de cada simulação, além da media, conforme descritos na sequencia.

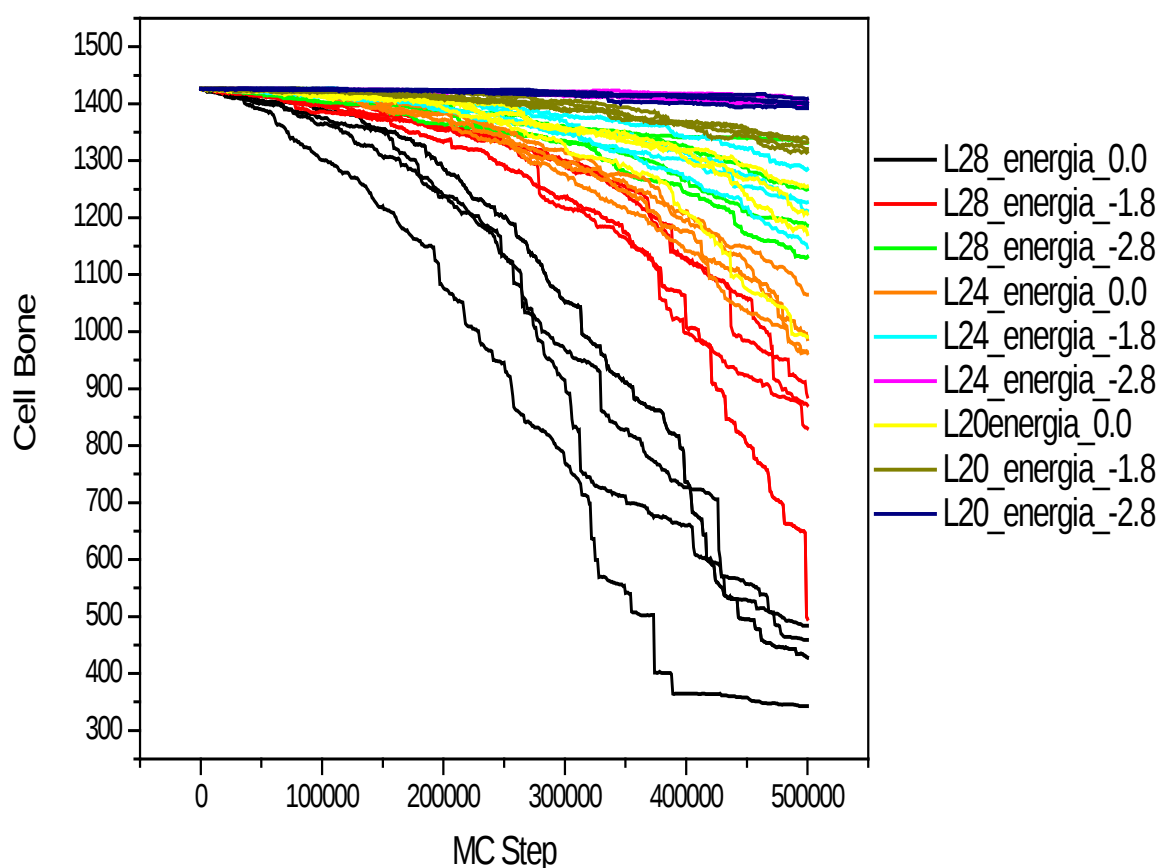


Gráfico 1. Parâmetro de ativação de osteoblasto 28,24,20:energia _0.0,-1.8,-2.8.

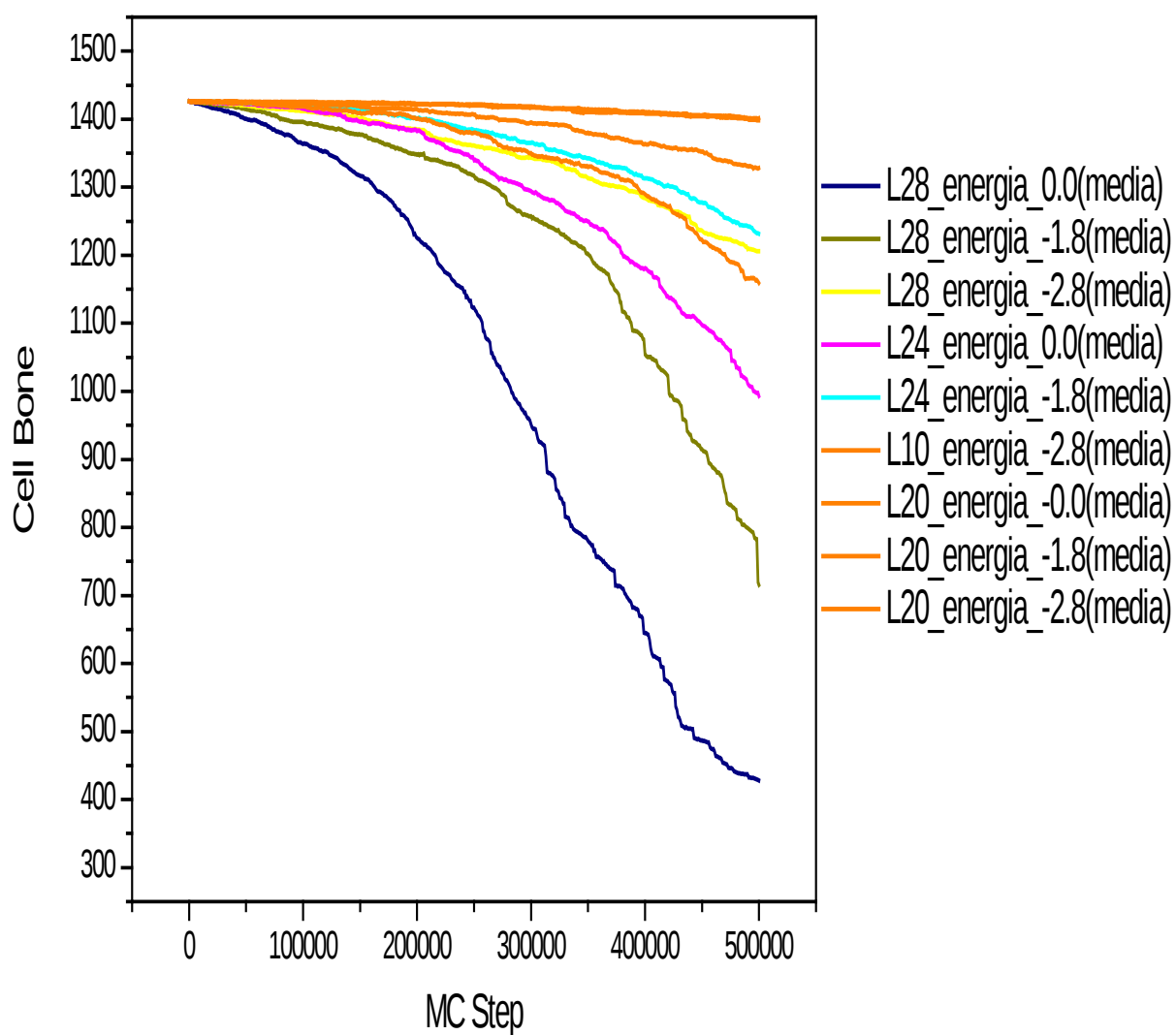


Gráfico 2. Parâmetro de ativação de osteoblasto 28,24,20:energia _0.0,-1.8,-2.8/médias.

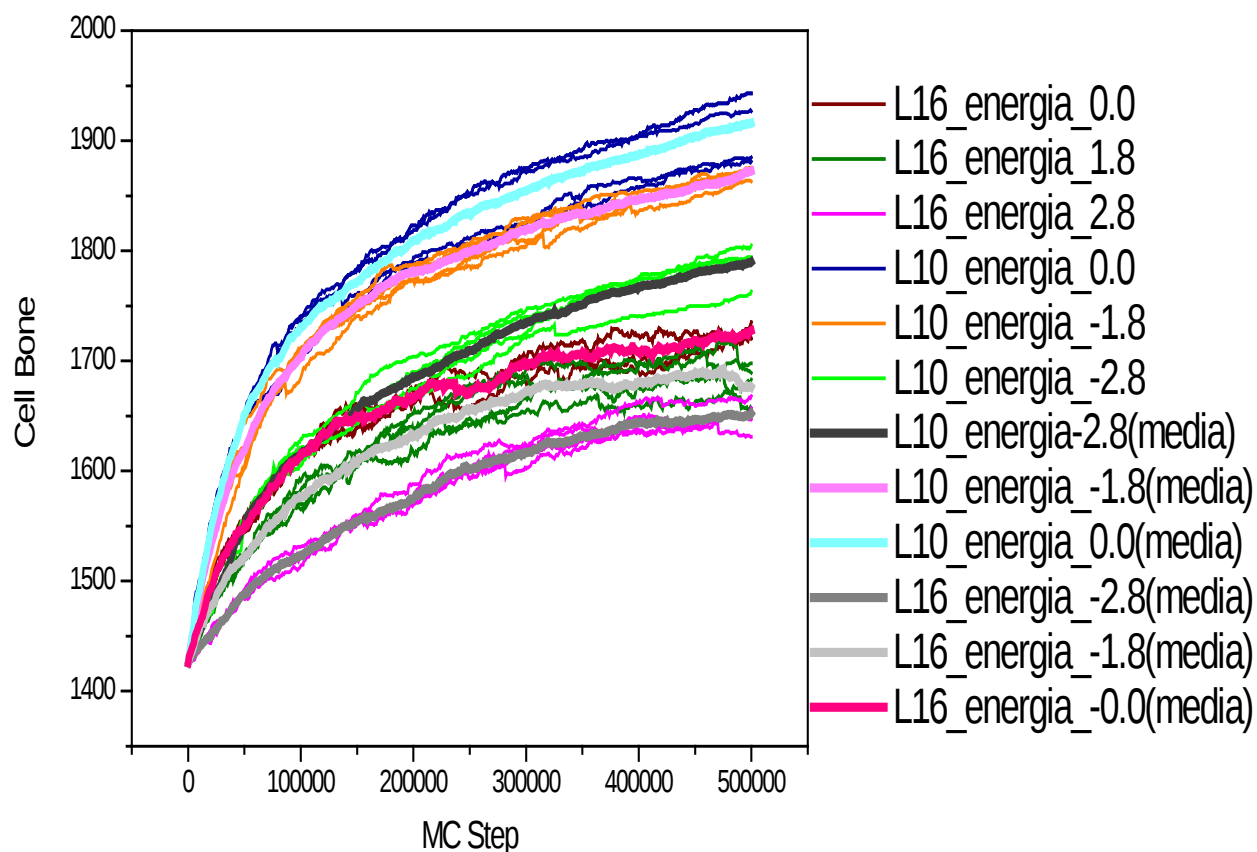


Gráfico 3. Parâmetro de ativação de osteoblasto 16,10:energia _0.0,-1.8,-2.8 e

médias.

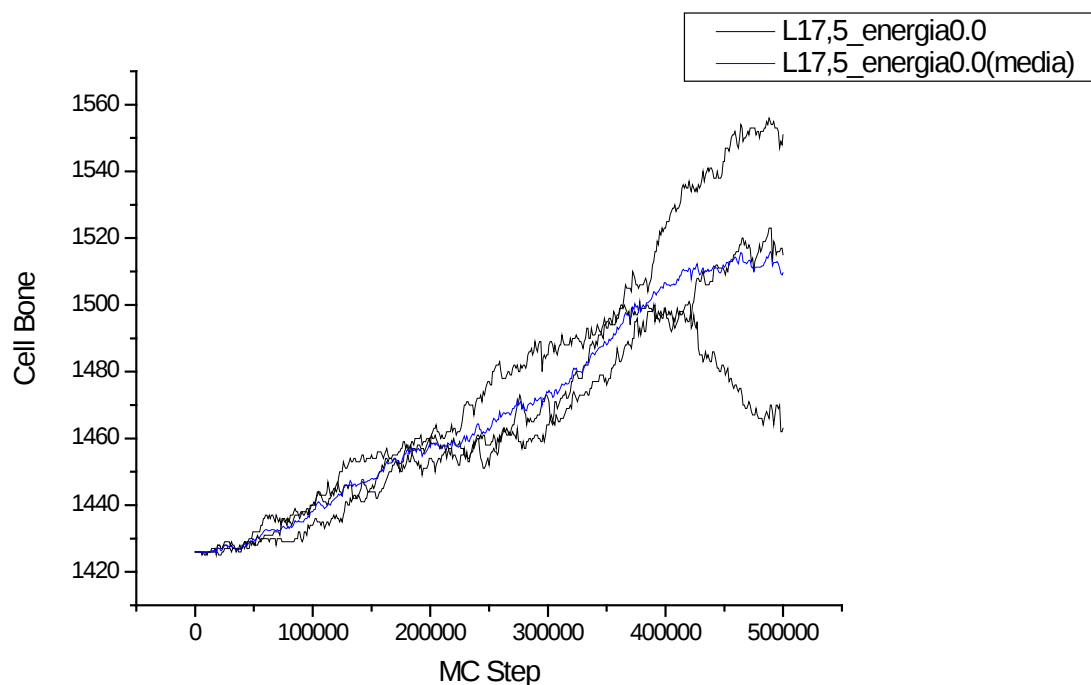


Gráfico 4. Parâmetro de ativação de osteoblasto 17,5:energia _0.0 e a média do mesmo.

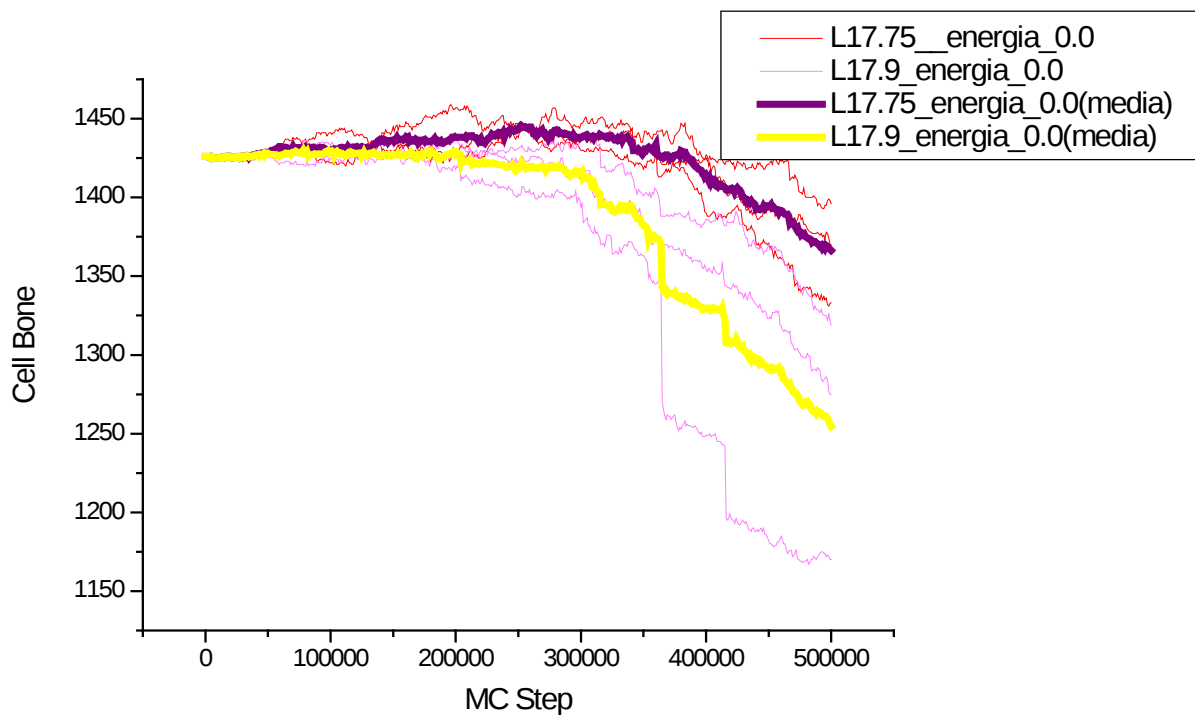


Gráfico 5. Parâmetro de ativação de osteoblasto 17.75,17. 9:energia_0.0 e as medias respectivas.

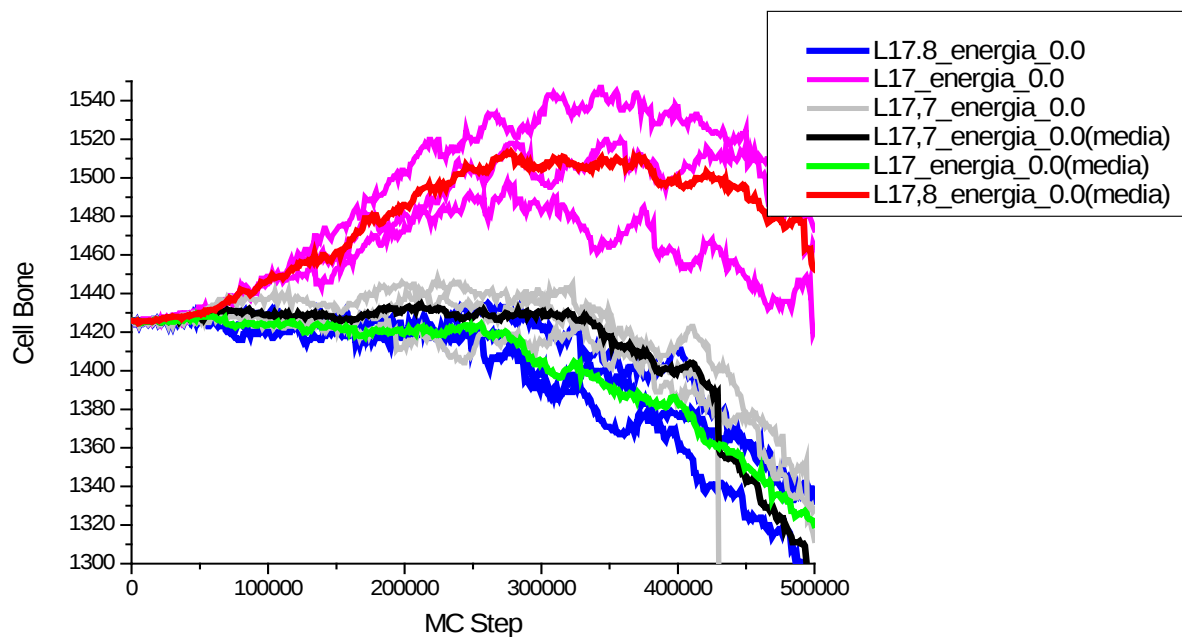


Gráfico 6. Parâmetro de ativação de osteoblasto 17.8,17,17.7:energia_0.0 e as medias.

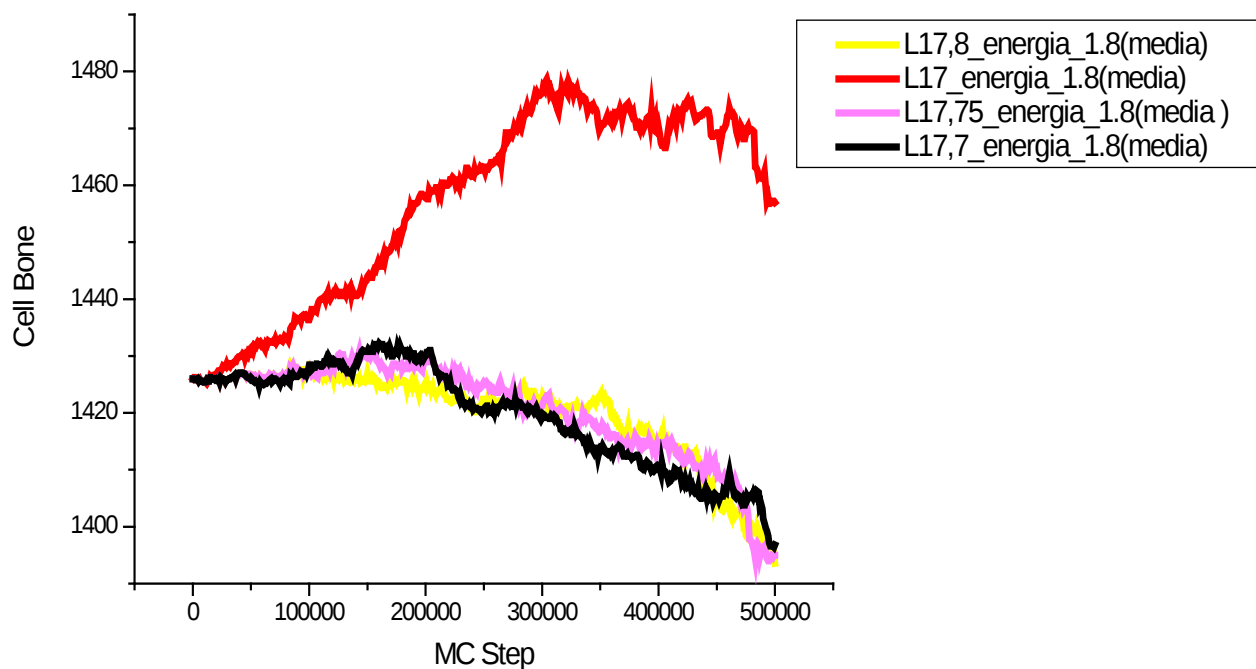


Gráfico 7. Parâmetro de ativação de osteoblasto 17.8, 17, 17.75: energia _1.8 medias.

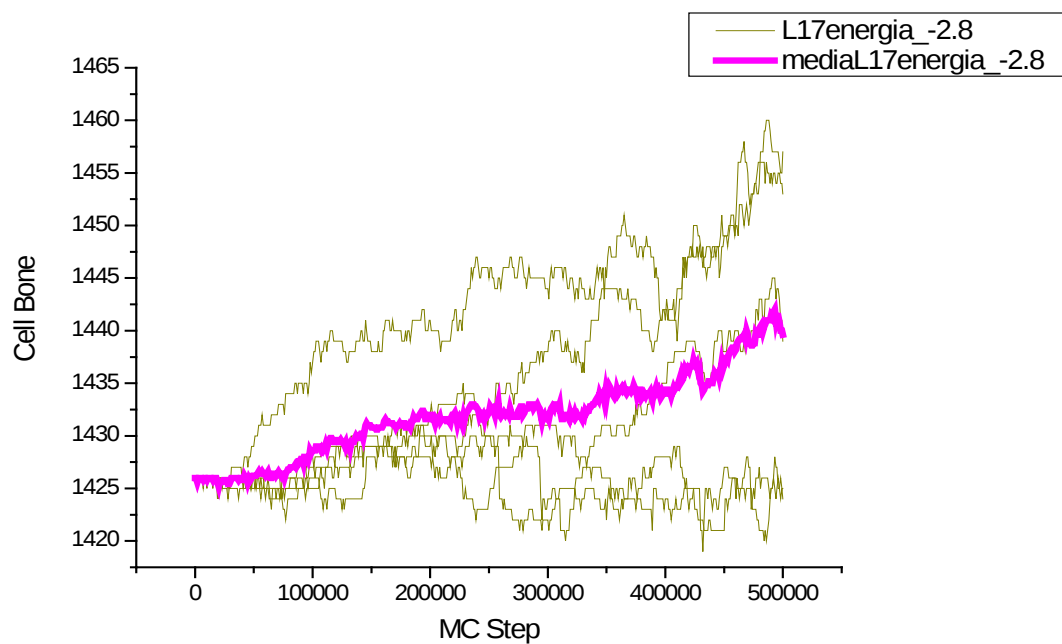


Gráfico 8. Parâmetro de ativação de osteoblasto 17:energia_-2.8 medias.

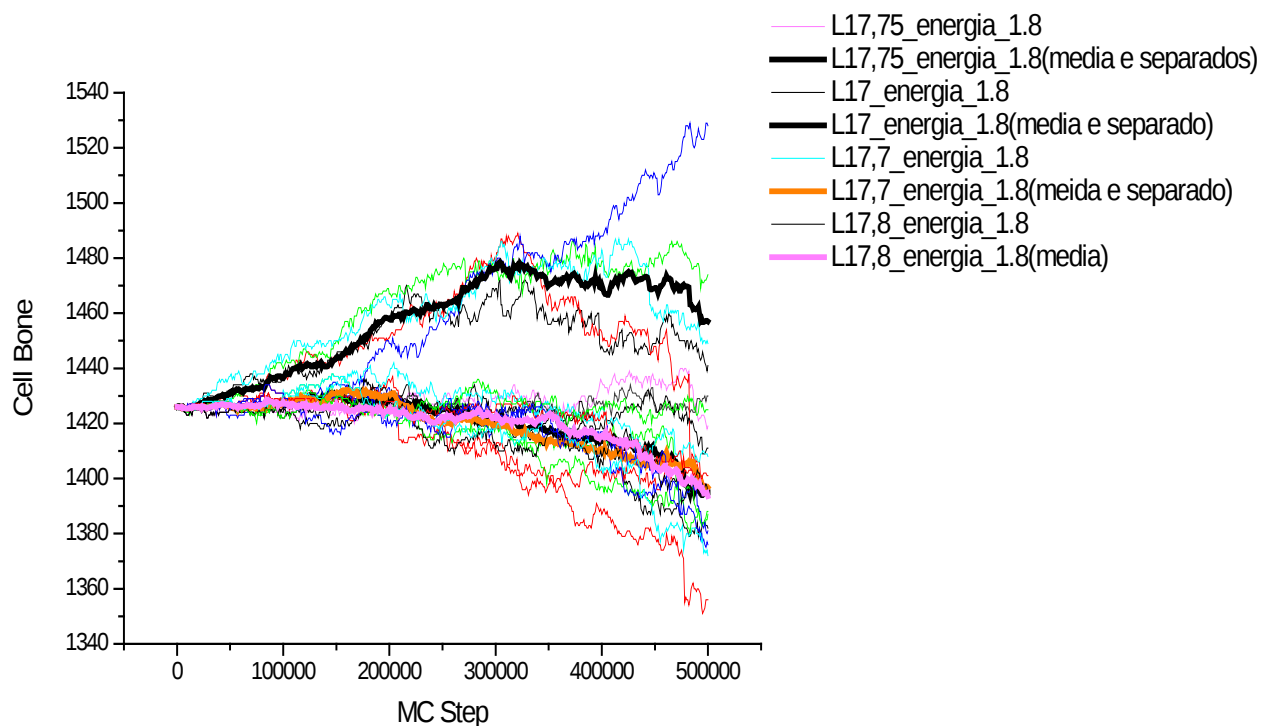


Gráfico 9. Parâmetro de ativação de osteoblasto 17.8, 17, 17.75: energia _1.8 e suas medias.

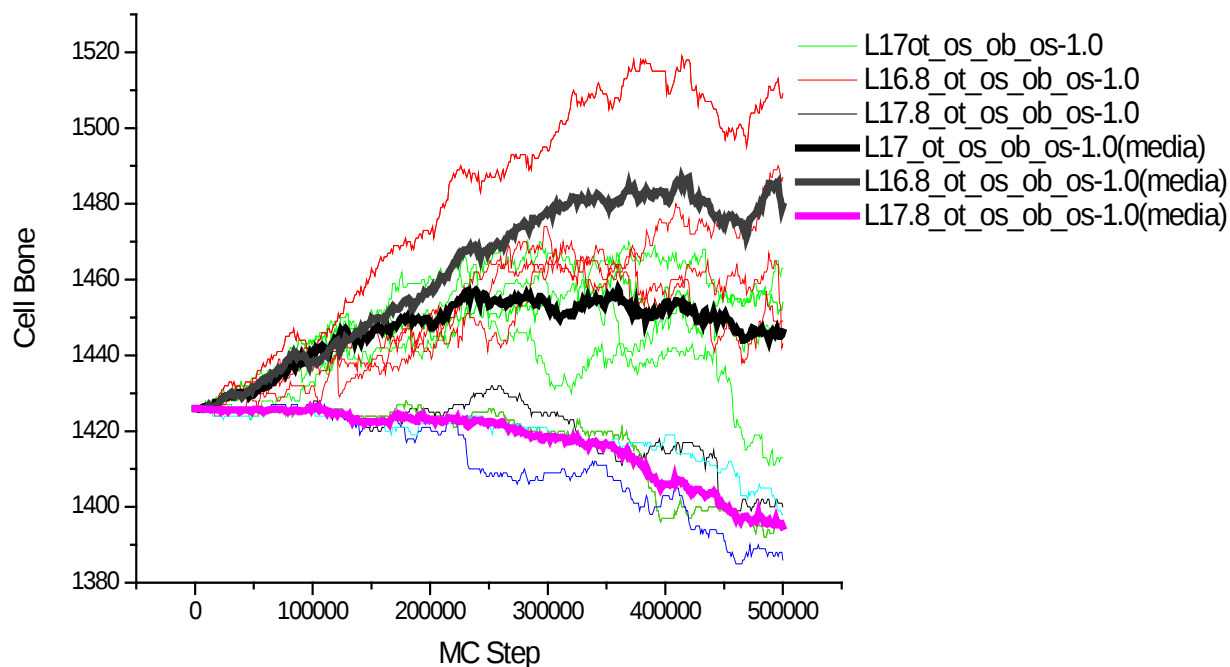


Gráfico 10. Parâmetro de ativação de osteoblasto 16.8,17,17.8:energia _0.0, além de energia OB_OS desativado e OT_OS desativado = -1.0 e as suas medias.

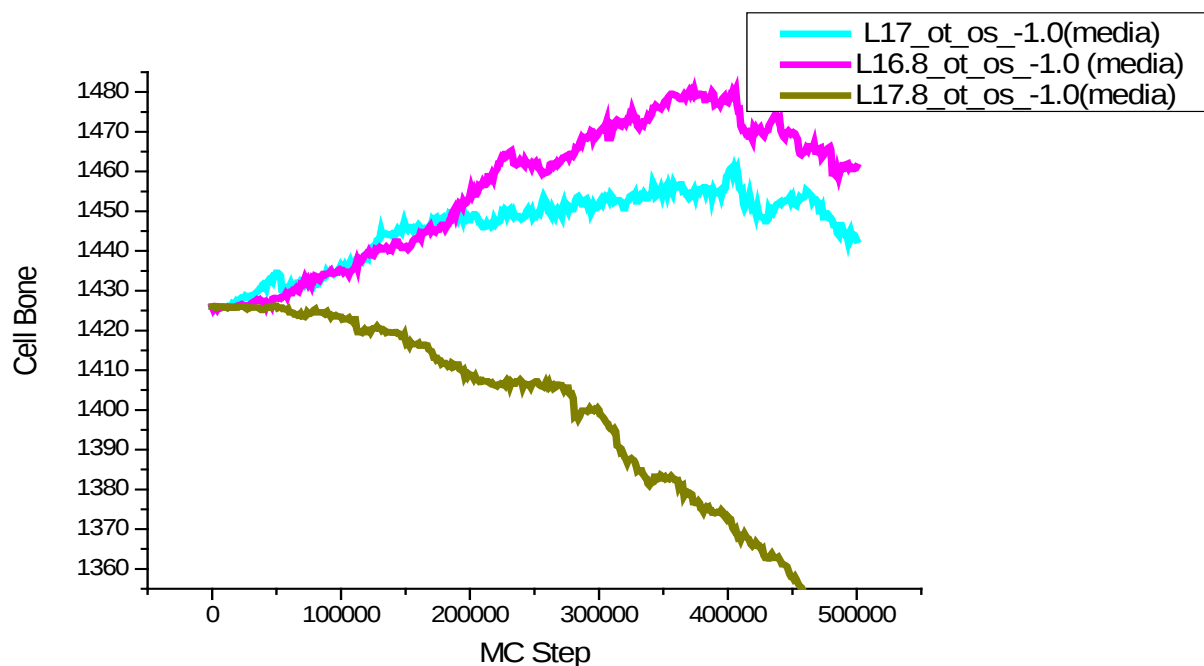


Gráfico 11. Parâmetro de ativação de osteoblasto 16.8,17,17.8:energia _0.0, além de energia OT_OS desativado = -1.0 medias.

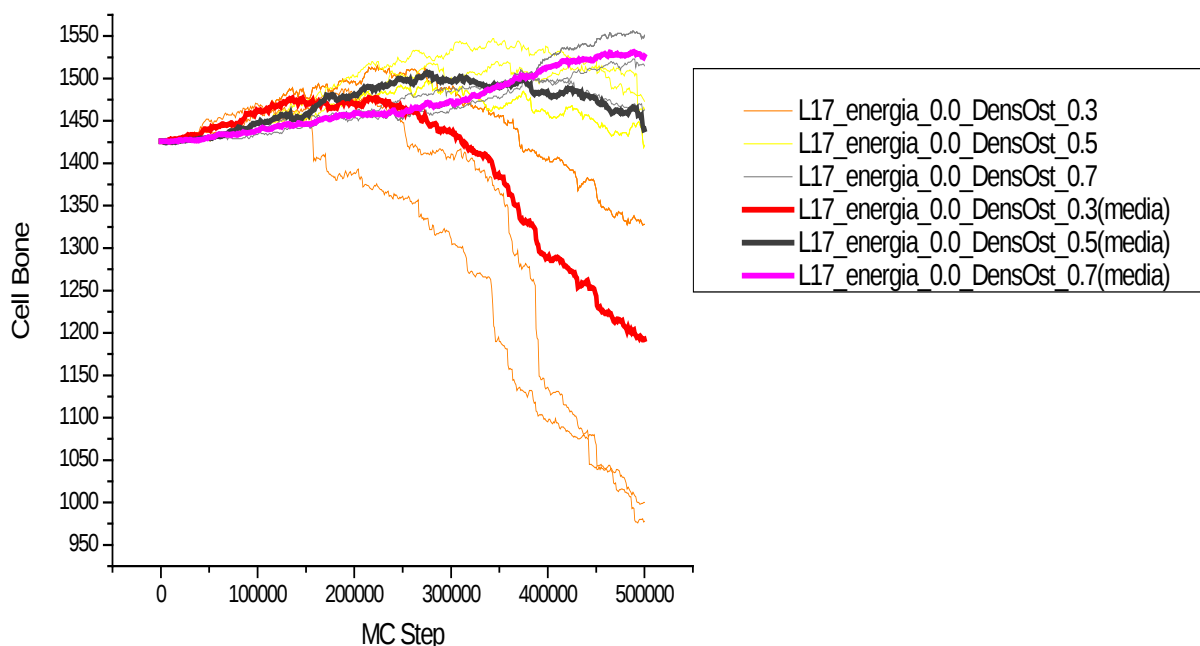


Gráfico 12. Parâmetro de ativação de osteoblasto 17:energia _0.0, além de densidade de osteoblastos 0.03, 0.05, 0.07 e densidade de osteoclastos 0.01 e as suas medias.

DISCUSSÃO

A utilização da simulação computacional para estudar fenômenos fisiológicos, bioquímicos entre outros, está cada vez mais ganhando campo. Isso se deve a diversos fatores vantajosos os quais ela pode proporcionar. Entre eles o baixo custo, o estudo mais aprofundado de situações que ainda não podem ser estudadas experimentalmente, além de podermos realizar várias simulações com alterações de parâmetros e posteriormente comparar resultados. Assim cada vez mais as simulações se aproximam de um modelo real e consequentemente a ela podem ser despertados novos estudos experimentais. A utilização dessa ferramenta no estudo do remodelamento ósseo está revolucionando as pesquisas. Tayyar (1999) estudou o efeito da menopausa no remodelando ósseo, Huiske (2000)

@RGUMENTANDUM

REVISTA ELETRÔNICA DAS FACULDADES SUDAMÉRICA
ISSN 2178-4388

estudou a imposição e o efeito de cargas mecânicas no osso, entre vários outros trabalhos revolucionários nessa área.

O presente estudo tem por retidão demonstrar, através da simulação o efeito de diversos fatores que influenciam no remodelamento ósseo. Mudando assim sua microarquitetura, a densidade mineral óssea. Como podemos observar nos gráficos supra escritos. No estudo focalizamos o problema do numero de células osteoblasticas e osteoclasticas, a possível influencia de estarem agrupadas em um grande numero ou em um menor numero, o comportamento ósseo durante e ao final de cada simulação.

Como visto em estudos anteriores, os osteoclastos também são denominadas células gigantes, tem vários núcleos e apresentam-se em maior tamanho comparado ao osteoblasto, que além de menor apresenta-se uninucleado (gyton, annurev). Assim esse fenômeno comprovado histologicamente, pode interferir grandemente no arranjo arquitetônico e na densidade óssea. Fisicamente ao ser realizada a reabsorção de uma dada região, é deixado uma fenda a ser preenchida posteriormente para que haja um balanço normal na estrutura. Essa abertura terá que ser preenchida, a incumbência deste é do osteoblasto que ao ser recrutado por irá se deslocar até lá para realizar o preenchimento. Então se essa célula estiver morfológicamente maior que o local a ser preenchida sua função não será realizada. Da mesma forma que se essa célula ainda que seja de tamanho ideal, esteja agrupada com um grande numero de outros osteoblastos, não conseguirá atingir seu alvo, deixando um déficit local. Não sendo viável que a célula depositora seja de tamanho igual ao osteoclasto, pois sua função será inversamente realizada. Da mesma forma não resolveremos o problema aumentando o numero dessas células, pois carregaremos o sistema causando assim uma superpopulação celular, que dificultará o deslocamento dessas até o ponto que esta sendo deteriorado. Gerando também uma função inversa ao esperado.

Alterando o parâmetro de ativação dos osteoblastos de forma que ao aumentarmos apenas esse parâmetro como podemos visualizar no gráfico 1 e no 2,

@RGUMENTANDUM

REVISTA ELETRÔNICA DAS FACULDADES SUDAMÉRICA
ISSN 2178-4388

há uma queda da massa óssea significativa. Ao contrario ocorre um ganho de massa como observado no gráfico 3. Porém há um valor critico no parâmetro de ativação de osteoblasto, entre 17 e 17.8(gráfico 4,5 e 6). Podemos observar seu desenho demonstra um crescimento inicial juntamente com momentos de estabilidade, porém posteriormente há um declínio na curva, o que se assemelha com o desenvolvimento ósseo do ser humano. Temo-nos um ganho ósseo até a idade adulta aproximadamente 33 anos, o qual chamamos de deposito ósseo. Pois após há uma perda devido ao desequilíbrio no remodelamento por motivos diversos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999; GUYTON, 1997). Ao observarmos o gráfico 7 que utiliza uma alteração na energia diferentemente nos gráficos citados ate agora. Então notamos que há uma maior estabilização, porém quando utilizado o limear 17 notamos um leve crescimento e depois uma sutil queda.

O Gráfico 8, o qual apresenta apenas um limear o de 17, pois é o que mais se aproxima de um padrão de estabilidade, deixa claro a influencia da energia OT-OT desativados e ativado, que ao aumentarmos negativamente nessa caso para -2.8, a estabilidade é maior devido a maior energia nessa célula. Já com a energia de -1.8, como mostra o gráfico 9, reduz um pouco essa estabilidade porem não é brusco demais.

Como podemos notar pelos gráficos 10 e 11, a energia OT_OS desativado e energia OB_OS desativado, tem um importante papel, pois quando utilizamos a energia negativa de -1.0 apenas em OT_OS há uma queda precoce e a curva não atinge o topo alcançado pela negativização de OT_OS e OB_OS juntos.

Já no gráfico 12, observamos que as alterações na densidade de células osteoblasticas, mudam o comportamento e a arquitetura do osso. Ao contrario do que se pensava um aumento na densidade dessas células exageradamente, não proporciona um aumento no volume ósseo, pelo menos a princípio. Isso pode ser devido a um maior numero de células que podem vir a si aglomerar, dificultando assim a chegada em uma determinada região. Não obstante um numero menor dessas células podem deixá-las mais livres para percorrer a

@RGUMENTANDUM

REVISTA ELETRÔNICA DAS FACULDADES SUDAMÉRICA
ISSN 2178-4388

superfície óssea e assim podendo enxergar até mais rapidamente e chegar ao local onde houve absorção e fazer a deposição para manter assim a homeostasia. Isso também pode ser observando no gráfico 12. Pois a densidade 0.05 consegue aumentar o volume mais rapidamente que a densidade 0.07, porém a segunda pode vir a ganhar em uma fase mais avançada cuja queda de massa ocorre posteriormente e também consegue atingir um pico maior em comparação com a anterior.

Estudos de metabologia mostraram que a densidade óssea aumenta até por volta dos 30 anos de idade, atingindo seu pico de massa óssea entre a adolescência e os 35 anos de idade e declina conforme uma rede complexa de fatores (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE, 1993). Uma das maneiras de retardar a osteoporose é aumentar a massa óssea na infância e na adolescência, principalmente através de atividades físicas. Tem sido mostrado que as atividades físicas para idosos que resultem em cargas mecânicas para o osso também podem ajudar a reduzir a osteoporose (NETO, 2002).

No entanto, apesar do remodelamento responder tanto ao aumento quanto à diminuição da carga mecânica, é mais fácil perder osso pelo desuso do que ganhar através de aumento da carga. Um adulto jovem acamado pode ter perda de 1% na densidade da coluna em uma semana, necessitando de quase um ano para ganhar esta mesma massa (MAGNUSSON, 2001). Em nosso modelo, as cargas mecânicas poderiam favorecer o aumento da energia, E_s por meio do parâmetro σ , aumentando assim a possibilidade de reduzir a perda de massa óssea mesmo com $LA > 15$. No entanto, por causa do dano na topologia que se propaga ao longo do tempo, mesmo sob ação de cargas mecânicas capaz de favorecer o ganho de massa, não haveria correspondência entre a absorção e deposição depois de um determinado tempo. Logo, por mais benéfica e eficaz que seja a tensão sob o osso, nos pontos extremos ela seria anulada por causa dos poros gerados pelas falhas na deposição. Consequentemente, tais regiões ficariam com seus sítios tipo AC comprometidos ao serem desativados por OB, gerando assim uma estrutura mais

@RGUMENTANDUM

REVISTA ELETRÔNICA DAS FACULDADES SUDAMÉRICA
ISSN 2178-4388

porótica. Observa-se através da Fig.12, que para $\varepsilon_{OC-OC}=2.5u$, em todos os casos, existe um ganho inicial de massa óssea, seguido de uma curta estabilidade. Mesmo nos casos onde o aumento de massa óssea é superior, $LA<15$, em algum momento posteriormente a queda parece iniciar-se inevitavelmente. Isto, sugere que mesmo sob ação de estímulos ou de qualquer substância capaz de alterar o balanço entre OB e OC para amenizando a perda, o declínio de massa óssea é irreversível devido ao inevitável dano na topologia do osso.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados permitiram capturar detalhes importantes extraídos do remodelamento, contendo informações gerais válidas para qualquer outro modelo que considere a ativação de OB função do inverso de r . A presente hipótese, é de que durante a deposição de osso pelas células OB, podem ocorrer falhas no arranjo geométrico e conseqüentemente, levar ao declínio de massa óssea independentemente do limiar de ativação para os osteoblasto ou da proporção destas células no sistema.

A ferramenta desenvolvida neste estudo permite também investigar o comportamento da estrutura óssea decorrente de fatores bioquímicos que afetam o equilíbrio das células OT e OB. Contudo, para abordar sistemas mais complexos para o remodelamento ósseo, tal como aqueles que tratam devidamente o efeito de forças mecânicas, será necessário implementar algoritmos mais sofisticados capazes de quantificar o stress nos diferentes pontos do sistemas (algoritmos de análises de elementos finito) . E assim, as hipóteses aqui apontadas poderão finalmente ser investigadas a partir de sistemas reais através de um modelo 3D.

@RGUMENTANDUM

REVISTA ELETRÔNICA DAS FACULDADES SUDAMÉRICA
ISSN 2178-4388

REFERÊNCIAS

GURALNIK, J.; HAVLIK, R. **The Merck manual of geriatrics**. 3. ed. Whitehouse Station: Merck Publishing Group, 2000. 9p.

BRUNDTLAND, G. H. Mental health in the 21st century. **Bull. World Health Organ.**, v. 78, n. 4, p. 411, 2000.

COOPER, J.M.; MANN, V.M.; SCHAPIRA, A.H.V. Analyses of mitochondrial respiratory chain function and mitochondrial DNA deletion in human skeletal muscle: effect of ageing. **J. Neurol. Sci.**, v. 113, p. 91-98, 1992.

ROBLING, A.G.; CASTILLO, A.B.; TURNER, C.H. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. **Annu Rev Biomed Eng.**, v. 8, p. 455-98, 2006.

VAANANEN, H. K.; ZHAO, H.; MULARI, M.; HALLEEN, J.M. The cell biology of osteoclast function. **J.Cell Sci.**, v. 113, n. 3, p. 377-381, 2000.

TURNER, C.H.; FORWOOD, M.R.; RHO, J.; YOSHIKAWA, T. Mechanical loading thresholds for lamellar and woven bone formation. **J. Bone Min. Res.**, v. 9, p. 87-97, 1994.

ERIKSEN E.F.; KASSEM M. The Cellular basis of bone remodeling. The changing architecture of the skeleton . **Triangle Sandoz j. med. Sci.**, v.31, n. 2-3, p. 45-58, 1992.

PETRITYL, M.; HERT, J.; FIALA, P.; Spatial organization of the haversian bone in man. **J Biomech.**, v. 29, p. 161-169, 1996.

HUISKES, R.; RUIMERMAN, R.; VAN LENTHE, G. H.; AND JANSSEN, J. D. Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. **Nature.**, v. 405, p. 704 –6, 2000.

GROSS, T.S.;EDWARDS, J.L.; MCLEOD, K.J.; RUBIN, C.T.: Strain gradients correlate with sites of periosteal bone formation. **Journal of Bone And Mineral Research.**, v. 12, n. 6, p. 982-8, 1997.

@RGUMENTANDUM

REVISTA ELETRÔNICA DAS FACULDADES SUDAMÉRICA
ISSN 2178-4388

SANDY, J.R.; FARNDAL, R.W.; Second messengers: regulators of mechanically induced tissue remodelling. **Eur. J. Orthod.**, v. 13, p. 271-8, 1991.

VANDEBURGH, H.H. Mechanical forces and their second messengers in stimulating cell growth in vitro. **Am J. Physiol.**, v. 262, p.350-5, 1992.

PAVALKO, F.M.; GERARD, R.L.; PONIK, S.M.; GALLAGHER, P.J.; JIN, Y.; NORVELL, S.M. Fluid shear stress inhibits TNF-alpha-induced apoptosis in osteoblasts: a role for fluid shear stress-induced activation of PI3-kinase and inhibition of caspase-3. **J. Cell Physiol.**, v. 194, n. 2, p. 194-205, 2003.

TAYYAR, S.; et al. Computer simulation of trabecular remodeling using a simplified structural model. **Bone.**, v. 25, p. 733-9, 1999.

WEINKAMER R.; HARTMANN M. A.; BRECHET Y.; FRATZL P.
A stochastic lattice model for bone remodeling and aging.
Phys. Rev. Lett., v. 93, p. 228102, 2004.

TSUBOTA, K.; ADACHI T. Spatial and temporal regulation of cancellous bone structure: characterization of a rate equation of trabecular surface remodeling. **Medical Engineering Physics**, v. 27, n. 4, p 305-311, 2005.

DUNCAN, R.L.; TURNER C.H.; Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. **Calcified Tissue International.**, v. 57, p. 344-58, 1995.