

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIA EXATAS/ FACULDADE DE ENGENHARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM
COMPUTACIONAL

Ana Clara Verly

Modelo *in silico* de consolidação de fratura óssea no contexto da osteoporose
durante a menopausa

Juiz de Fora

2025

Ana Clara Verly

**Modelo *in silico* de consolidação de fratura óssea no contexto da osteoporose
durante a menopausa**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional.

Orientadora: Profa. Dra. Bárbara M Quintela

Coorientadora: Profa. Dra. Flávia de Souza Bastos

Juiz de Fora

2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Verly, Ana Clara .

Modelo in silico da consolidação de fratura óssea no contexto da osteoporose durante a menopausa / Ana Clara Verly. -- 2025.

100 p. : il.

Orientadora: Bárbara de Melo Quintela

Coorientadora: Flávia de Souza Bastos

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2025.

1. modelo computacional. 2. sistema imune. 3. osteoporose. 4. estrogênio. 5. menopausa. I. de Melo Quintela, Bárbara , orient. II. de Souza Bastos, Flávia, coorient. III. Título.

Ana Clara Verly

Modelo in silico da remodelação óssea no contexto da osteoporose durante a menopausa

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional. Área de concentração: Modelagem Computacional.

Aprovada em 08 de setembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Bárbara de Melo Quintela - Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dr.^a. Flávia de Souza Bastos

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dr.^a Soraia Macari

Universidade Federal de Minas Gerais

Prof.^a Dr.^a Michelli Marlane Silva Loureiro

Universidade Federal de São João Del Rey

Juiz de Fora, 27/08/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Barbara de Melo Quintela, Professor(a)**, em 11/09/2025, às 11:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Soraia Macari, Usuário Externo**, em 11/09/2025, às 16:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Michelli Marlane Silva Loureiro, Usuário Externo**, em 15/09/2025, às 09:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2580648** e o código CRC **E64D8814**.

Dedico este trabalho aos meus pais Izabel e Haster, minhas irmãs Anny e Laís e meu companheiro Thiago, que apoiaram incondicionalmente minhas escolhas e me inspiraram a seguir na área acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar grande gratidão a todas as pessoas e instituições que, de diferentes formas, contribuíram para a realização deste trabalho e para o meu crescimento pessoal e acadêmico.

Agradeço, antes de tudo, aos meus pais, pelo amor incondicional, pela força, pela paciência e pelos valores que me guiaram ao longo de toda a vida. Às minhas irmãs, pelo apoio constante, pelas palavras de encorajamento e por estarem sempre ao meu lado, compartilhando alegrias e desafios. À minha avó, in memoriam, cuja sabedoria, fé e carinho continuam a me inspirar em cada passo.

Sou profundamente grata aos amigos que fiz durante o Mestrado em Modelagem Computacional, por cada conversa, parceria e momento compartilhado. Vocês tornaram o percurso mais leve e enriquecedor. Agradeço também aos amigos da vida, que, mesmo distantes, sempre me apoiaram e torceram por mim com carinho e constância.

Agradeço à Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) pela oportunidade de aprendizado e crescimento, e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa, que tornou possível a dedicação integral à pesquisa.

Meu sincero agradecimento aos técnicos do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, cuja competência, paciência e disponibilidade foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Registro também minha gratidão a todos os professores da Modelagem Computacional e de outras áreas, que me acolheram com generosidade e contribuíram para minha formação. Mesmo quando o tema fugia ao domínio das suas disciplinas, mostraram-se sempre dispostos a ensinar, orientar e partilhar conhecimento. Sem o apoio e a dedicação de cada um, nada disso seria possível.

Com especial carinho, agradeço à minha orientadora, Prof.^a Bárbara de Melo Quintela, pela orientação cuidadosa, pela confiança, pela paciência e pela constante presença ao longo de todas as etapas deste trabalho. Sua visão científica, apoio humano e incentivo foram essenciais para a consolidação desta pesquisa e para o meu amadurecimento acadêmico.

Agradeço igualmente à minha coorientadora, Prof.^a Flávia de Souza Bastos, pela disponibilidade, pelas valiosas contribuições e por compartilhar sua experiência e conhecimento com tanta generosidade. Sua parceria foi decisiva para a qualidade deste trabalho.

Por fim, estendo meu agradecimento às meninas do projeto Meninas Digitais e Programadoras, pela amizade, pelas trocas inspiradoras e pela constante motivação para

seguir acreditando no potencial transformador da ciência e da tecnologia.

A todos vocês, meu sincero e carinhoso muito obrigada.

RESUMO

A remodelação óssea é um processo complexo, regulado pelo sistema imunológico, que envolve vários desdobramentos celulares e moleculares em diferentes escalas de tempo e espaço. O equilíbrio entre formação e reabsorção óssea é vital para a estabilidade óssea e pode ser perturbado, levando ao aumento da reabsorção devido à atividade exacerbada dos osteoclastos ou diminuição dos osteoblastos. O estrogênio desempenha um papel protetor na reabsorção, mas sua redução durante a pós-menopausa favorece esse desequilíbrio. A modelagem matemática é uma alternativa para entender processos complexos como a remodelação óssea, permitindo explorar a influência do sistema imunológico na cicatrização óssea e elucidar mecanismos moleculares subjacentes. Neste trabalho, partimos de um modelo da literatura, baseado em equações diferenciais não lineares, acopladas, que incorporam interações complexas entre células imunes e células ósseas no local da fratura. Propomos atualizar um modelo para incluir o efeito da diminuição do estrogênio para melhor representar a cicatrização óssea no período pré e pós-menopausa. Os sistemas resultantes das equações são estudados analítica e numericamente. A análise numérica mostrou que a redução do estradiol compromete a capacidade de formação óssea, atrasando a consolidação e aumentando o tempo de permanência de detritos ósseos. Tais achados corroboram evidências experimentais de que a queda hormonal está fortemente associada ao aumento da fragilidade óssea. Conclui-se que o modelo atualizado fornece uma estrutura quantitativa e qualitativa para investigar a relação entre alterações imunológicas e hormonais e a cicatrização óssea, contribuindo para a compreensão dos mecanismos que tornam mulheres pós-menopausa mais suscetíveis a fraturas. Além disso, os resultados destacam o potencial da modelagem computacional para apoiar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e medicamentos direcionados à osteoporose, contribuindo para avanços no tratamento de fraturas ósseas e no desenvolvimento de novos medicamentos.

Palavras-chaves: modelo computacional; sistema imune; osteoporose; estrogênio; menopausa.

ABSTRACT

Bone remodeling is a complex process regulated by the immune system, involving multiple cellular and molecular events across different temporal and spatial scales. The balance between bone formation and resorption is essential for skeletal stability and may be disrupted, leading to increased resorption due to exacerbated osteoclast activity or reduced osteoblast function. Estrogen plays a protective role in bone resorption; however, its decline during postmenopause promotes this imbalance. Mathematical modeling provides an alternative means of understanding complex processes such as bone remodeling, allowing exploration of the immune system's influence on bone healing and elucidation of underlying molecular mechanisms. In this work, we build upon a model from the literature, based on coupled nonlinear differential equations, which incorporates complex interactions between immune and bone cells at the fracture site. We propose an updated version of this model to include the effect of estrogen depletion, thereby providing a more accurate representation of bone healing during the pre- and postmenopausal periods. The resulting systems of equations are studied both analytically and numerically. Numerical analysis demonstrated that estradiol reduction compromises bone formation capacity, delays consolidation, and prolongs the persistence of bone debris. These findings corroborate experimental evidence that hormonal decline is strongly associated with increased bone fragility. It is concluded that the updated model provides a quantitative and qualitative framework for investigating the relationship between immunological and hormonal alterations and bone healing, thereby contributing to the understanding of the mechanisms that render postmenopausal women more susceptible to fractures. Moreover, the results highlight the potential of computational modeling to support the development of new therapeutic strategies and pharmacological interventions targeting osteoporosis, ultimately contributing to advances in fracture treatment and drug development.

Keywords: computational model; immune system; osteoporosis; estrogens; menopause.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura do osso longo. Adaptado de (OPENSTAX, 2016).	21
Figura 2 – Interações entre os sistemas imunológico e esquelético. Fonte: Adaptado de (NOIRRIT-ESCLASSAN et al., 2021).	22
Figura 3 – Fases da consolidação de fratura óssea. Fonte: Adaptado de (PIVONKA; DUNSTAN, 2012)	23
Figura 4 – Um desequilíbrio da remodelação óssea leva à osteoporose. Adaptado de (SAXENA; ROUTH; MUKHOPADHAYA, 2021a).	26
Figura 5 – PRISMA 2020. Fluxograma representando a busca realizada.	32
Figura 6 – Classificação por ano de publicação.	35
Figura 7 – Tipos de modelos computacionais analisados.	35
Figura 8 – Diagrama de fluxo do modelo <i>in Silico</i> . Fonte: Adaptado de (TREJO; KOJOUHAROV; CHEN-CHARPENTIER, 2019a).	38
Figura 9 – Evolução da concentração de detritos ósseos (D) ao longo do tempo.	47
Figura 10 – Evolução temporal dos macrófagos indiferenciados (M_0), pró-inflamatórios (M_1) e anti-inflamatórios (M_2).	48
Figura 11 – Concentração de citocinas pró-inflamatórias (C_1) ao longo do tempo.	49
Figura 12 – Concentração de citocinas anti-inflamatórias (C_2) ao longo do tempo.	50
Figura 13 – Evolução temporal da concentração de células-tronco mesenquimais (C_m).	51
Figura 14 – Concentração de osteoblastos (C_b) ao longo do tempo.	52
Figura 15 – Formação e estabilização da cartilagem (M_c) ao longo do tempo.	53
Figura 16 – Evolução temporal da formação de osso (M_b).	54
Figura 17 – Variação da concentração de estradiol (E_2) ao longo do tempo para dois cenários hormonais.	55
Figura 18 – Comparação da concentração (C_2) sob diferentes níveis de estradiol.	56
Figura 19 – Efeito do estradiol na formação de cartilagem (M_c) ao longo do tempo.	57
Figura 20 – Variação da formação óssea (M_b) ao longo do tempo para dois cenários hormonais.	57
Figura 21 – Validação do modelo: comparação da formação de cartilagem (m_c) entre o modelo proposto (linha verde) e o estudo de referência (pontos azuis).	59
Figura 22 – Validação do modelo: comparação da formação de tecido ósseo (m_b) entre o modelo proposto (linha vermelha) e o estudo de referência (pontos azuis).	59
Figura 23 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro a_{12} , eficácia de c_2 na inibição da síntese de c_1	60
Figura 24 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro a_{22} , eficácia de c_2 na inibição da síntese de c_2	61
Figura 25 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro a_{e2} , síntese de E_2	62

Figura 26 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro apm_1 , efetividade da inibição de c_1 sobre a proliferação de C_m	63
Figura 27 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_{e2} , decaimento de E_2	64
Figura 28 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro $E2_{max}$, máxima densidade de E_2	65
Figura 29 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro q_{cd1} , taxa de degradação de fibrocartilagem.	66
Figura 30 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro K_{lb} , capacidade de suporte de C_b	67
Figura 31 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{lm} , capacidade de suporte de C_m	68
Figura 32 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro qbd , taxa de degradação do tecido ósseo.	83
Figura 33 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{12} , taxa de transição de M_1 para M_2	84
Figura 34 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_o , taxa de emigração de M_0	84
Figura 35 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro apb , eficácia de c_1 na inibição da proliferação de C_b	85
Figura 36 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro a_{01} , constante de meia-saturação de c_1 na ativação de M_1	85
Figura 37 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro a_{02} , constante de meia-saturação de c_2 na ativação de M_2	86
Figura 38 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro apm , aumento constante de c_1 na proliferação de C_m	86
Figura 39 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_1 , taxa de secreção de c_1 por macrófagos M_1	87
Figura 40 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{02} , taxa de ativação de M_0 para M_2	87
Figura 41 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_2 , taxa de secreção de c_2 por macrófagos M_2	88
Figura 42 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{21} , taxa de transição de M_2 para M_1	88
Figura 43 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{max} , taxa máxima de migração.	89
Figura 44 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro M_{max} , densidade máxima de macrófagos.	89
Figura 45 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro q_{cd2} , taxa de degradação da fibrocartilagem por osteoclastos.	90

Figura 46 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_{c1} , decaimento de c_1	90
Figura 47 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_{c2} , taxa de decaimento de c_2	91
Figura 48 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_o , taxa de secreção de c_1 por detritos	91
Figura 49 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro K_{pm} , taxa de proliferação de C_m	92
Figura 50 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{01} , taxa de ativação de M_1	92
Figura 51 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_3 , taxa de secreção de c_2 por C_m	93
Figura 52 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro p_{bs} , taxa de síntese de tecido ósseo.	93
Figura 53 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{pb} , taxa de proliferação de C_b	94
Figura 54 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_m , taxa de diferenciação de C_m	94
Figura 55 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{e2} , taxa de fagocitose de detritos por M_2	95
Figura 56 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_1 , taxa de emigração de M_1	95
Figura 57 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_2 , taxa de emigração de M_2	96
Figura 58 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_b , taxa de diferenciação de C_b	96
Figura 59 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro p_{cs} , taxa de síntese de fibrocartilagem.	97
Figura 60 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{e1} , taxa de fagocitose de detritos por M_1	97
Figura 61 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro a_{ed} , meia-saturação de detritos.	98
Figura 62 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro amb_1 , eficácia de c_1 na inibição da diferenciação de C_m	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Problema, conceito e contexto (PCC) para definição da <i>string</i> de busca.	30
Tabela 2	– Formatação da <i>string</i> de busca para ser utilizada em cada base de dados.	31
Tabela 3	– Descrição das equações do modelo matemático.	41
Tabela 4	– Parâmetros de base utilizados nas simulações. Parâmetros relacionados ao estradiol estão marcados com (*).	42
Tabela 5	– Condições iniciais utilizadas nas simulações. E_2^- e E_2^+ representam a concentração de Estradiol para mulheres adultas pré- e pós-menopausa respectivamente.	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG Algoritmo Genético
BMU Unidade Multicelular Básica (*Basic Multicellular Unit*)
DeCS Descritores em Ciências da Saúde
E2 17 β -estradiol (principal hormônio sexual feminino)
EDO / EDOs Equações Diferenciais Ordinárias
ENEBI Encontro Nacional de Engenharia Biomecânica
IFN- γ Interferon-gama
IL Interleucina (ex.: IL-1, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-13)
IL-10 Interleucina 10 (citocina anti-inflamatória, exemplo de C_2)
JBI *Joanna Briggs Institute*
MHRA *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*
M1 Macrófagos pró-inflamatórios (fenótipo clássico)
M2 Macrófagos anti-inflamatórios (fenótipo alternativo)
OB Osteoblasto
OC Osteoclasto
OPG Osteoprotegerina
PCC Problema, Conceito e Contexto
PKPD Farmacocinética-Farmacodinâmica
PRISMA-ScR *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*
R\$ Real (moeda brasileira)
RANK Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B
RANKL Ligante do Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B
RK45 Método de Runge–Kutta de ordem 4/5
SALib *Sensitivity Analysis Library* (biblioteca em Python)
SciPy *Scientific Python* (biblioteca em Python)
TNF- α Fator de Necrose Tumoral alfa

LISTA DE SÍMBOLOS

D	Detritos ósseos (fragmentos celulares e matriz danificada)
M_0	Macrófagos indiferenciados
M_1	Macrófagos pró-inflamatórios (fenótipo clássico)
M_2	Macrófagos anti-inflamatórios (fenótipo alternativo)
C_1	Citocinas pró-inflamatórias
C_2	Citocinas anti-inflamatórias
C_m	Células-tronco mesenquimais
C_b	Osteoblastos
M_c	Cartilagem (calo cartilaginoso intermediário)
M_b	Tecido ósseo regenerado (matriz óssea mineralizada)
E_2	17 β -estradiol (hormônio sexual feminino)
R_d	Taxa de remoção/fagocitose de detritos ósseos
R_m	Taxa de migração de macrófagos indiferenciados
G_1	Taxa de diferenciação de M_0 em M_1
G_2	Taxa de diferenciação de M_0 em M_2
H_1	Função inibitória da síntese de C_1 por C_2
H_2	Função inibitória da síntese de C_2 por C_2
A_m	Taxa de proliferação de células-tronco mesenquimais (C_m)
A_b	Taxa de proliferação de osteoblastos (C_b)
F_1	Taxa de diferenciação inibida de C_m por C_1
p_{cs}	Taxa de síntese de fibrocartilagem
q_{cd1}	Taxa de degradação da fibrocartilagem
q_{cd2}	Taxa de degradação da fibrocartilagem por osteoclastos
p_{bs}	Taxa de síntese de tecido ósseo
q_{bd}	Taxa de degradação do tecido ósseo
k_{e1}	Taxa de fagocitose de detritos por M_1
k_{e2}	Taxa de fagocitose de detritos por M_2
k_{01}	Taxa de ativação de M_1 por C_1
k_{02}	Taxa de ativação de M_2 por C_2
k_{12}	Taxa de conversão de M_1 em M_2
k_{21}	Taxa de conversão de M_2 em M_1
d_0	Taxa de morte/emigração de M_0
d_1	Taxa de morte de M_1
d_2	Taxa de morte de M_2
d_b	Taxa de morte/diferenciação de osteoblastos (C_b)
d_m	Taxa de diferenciação de células-tronco mesenquimais (C_m)
d_{C_1}	Taxa de decaimento de citocinas pró-inflamatórias
d_{C_2}	Taxa de decaimento de citocinas anti-inflamatórias
a_{ed}	Constante de meia-saturação de detritos
$k_{\max}$	Taxa máxima de migração de macrófagos

$M_{\max}$ Densidade máxima de macrófagos
 a_{01} Constante de meia-saturação de C_1 para ativação de M_1
 a_{12} Eficiência da inibição de C_1 pela ação de C_2
 a_{22} Eficiência da inibição de C_2 por C_2
 a_{pm} Eficiência da inibição de C_m por C_1
 a_{pm1} Constante de estímulo de C_1 na proliferação de C_m
 a_{mb1} Constante de inibição de C_m por C_1
 a_{pb} Eficiência da inibição da proliferação de C_b por C_1
 k_{pm} Taxa de proliferação de C_m
 k_{pb} Taxa de proliferação de C_b
 k_3 Taxa de secreção de C_2 por C_m
 k_{lb} Capacidade de carga de osteoblastos (C_b)
 k_{lm} Capacidade de carga de células-tronco mesenquimais (C_m)
 a_{E2} Taxa de crescimento/síntese do estradiol
 d_{E2} Taxa de degradação do estradiol
 $E2_{\max}$ Concentração máxima de estradiol
 S_1 Índice de sensibilidade de primeira ordem (Sobol)
 S_2 Índice de sensibilidade de segunda ordem (Sobol)
 S_T Índice de sensibilidade total (Sobol)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	OBJETIVOS GERAIS	19
1.1.1	Objetivos específicos	19
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1	UNIDADE CELULAR BÁSICA (BMU)	21
2.2	BIOLOGIA DA FRATURA ÓSSEA	23
2.3	“ <i>INFLAMMAGING</i> ”: INFLAMAÇÃO ASSOCIADA AO ENVELHECIMENTO	25
2.4	IMUNOPOROSE PÓS-MENOPAUSA	26
2.5	IMUNOLOGIA COMPUTACIONAL	28
3	REVISÃO DE ESCOPO	30
3.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	31
3.2	PROCESSO DE SELEÇÃO DE FONTES	31
3.3	ESTRATÉGIA DE BUSCA	31
3.4	EXTRAÇÃO DE DADOS	32
3.5	ANÁLISE DE EVIDÊNCIA	32
3.6	APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS	35
4	FORMULAÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO	37
4.1	PARÂMETROS DO MODELO	41
4.2	CONDIÇÕES INICIAIS	43
4.3	RESOLUÇÃO NUMÉRICA E IMPLEMENTAÇÃO COMPUTACIONAL DO MODELO	44
4.4	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARAMÉTRICA DO MODELO . . .	45
5	RESULTADOS	47
5.1	DINÂMICAS CELULARES	47
5.1.1	Detritos ósseos	47
5.1.2	Macrófagos	48
5.1.3	Citocinas Pró-Inflamatórias	48
5.1.4	Citocinas Anti-inflamatórias	49
5.1.5	Células-tronco mesenquimais	50
5.1.6	Osteoblastos	51
5.1.7	Cartilagem Óssea	52
5.1.8	Tecido ósseo	53
5.1.9	Variação do Estrogênio	54
5.2	VALIDAÇÃO DO MODELO	58
5.3	RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARAMÉTRICA DO MODELO	59
6	DISCUSSÃO	69

7	CONCLUSÃO	76
	REFERÊNCIAS	78
	APÊNDICE A – Outros Resultados	83

1 INTRODUÇÃO

Diferenças de sexo e gênero são frequentemente negligenciadas no delineamento de pesquisas, na implementação de estudos, na elaboração de relatórios científicos e também na comunicação científica em geral. Essa omissão limita a generalização dos achados de pesquisa e sua aplicabilidade à prática clínica, especialmente para mulheres (HEIDARI et al., 2016).

Foi reportado pela Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (MHRA) um desequilíbrio na representatividade de gênero em ensaios clínicos. O número de estudos exclusivamente masculinos foi quase o dobro daqueles conduzidos apenas com mulheres. Esse padrão reflete uma problemática histórica global de sub-representação feminina na pesquisa médica (PEREZ, 2025). O viés de gênero também é evidente nas pesquisas sobre envelhecimento, que continuam amplamente concentradas em indivíduos do sexo masculino (The Guardian, 2024).

No triênio de 2008 a 2010, foram realizados 3.252.756 procedimentos voltados ao tratamento da osteoporose em idosos no Brasil, totalizando um custo de R\$ 288.986.335,15. A faixa etária entre 60 e 69 anos concentrou a maior parte das intervenções, representando 46,3% do total. As mulheres corresponderam à ampla maioria tanto em quantidade de procedimentos (95,6%) quanto nos gastos associados (76%). Nesse contexto, torna-se evidente que as estratégias de prevenção e tratamento de doenças como a osteoporose devem considerar as particularidades biológicas do sexo feminino (PIVONKA; DUNSTAN, 2012).

A osteoporose é uma doença óssea caracterizada por baixa densidade mineral e pela desorganização da microarquitetura óssea, o que leva ao aumento da fragilidade e do risco de fraturas (KARLAFTI et al., 2019). Essas fraturas estão entre as lesões mais frequentes do sistema musculoesquelético. Embora o seu tratamento tenha evoluído consideravelmente nas últimas décadas, uma grande proporção ainda apresenta retardo na cicatrização óssea e complicações futuras (CLAES; RECKNAGEL; IGNATIUS, 2012).

Os estrogênios são reconhecidos como reguladores essenciais da remodelação óssea em ambos os sexos. Apesar de sua origem multifatorial não estar totalmente esclarecida, é bem estabelecido o dimorfismo sexual na massa e na arquitetura óssea: homens apresentam ossos longos mais largos e vértebras com maior volume e densidade mineral óssea trabecular em comparação às mulheres (NOIRRIT-ESCLASSAN et al., 2021). Entre os fatores reguladores, os estrogênios se destacam por sua ação protetora sobre o tecido ósseo. Esses hormônios atuam na manutenção da homeostase fisiológica, influenciando o desenvolvimento de diversos tecidos e inibindo a reabsorção óssea. A redução abrupta nos níveis de estrogênio observada no período pós-menopausa está diretamente associada ao aumento da incidência de osteoporose em mulheres (KONDOH et al., 2014). Esse efeito é

atribuído, em parte, à supressão da renovação óssea promovida pelo estradiol (WRONSKI et al., 1988).

A remodelação óssea é contínua ao longo da vida e é regulada por diversos fatores, entre os quais os hormônios estrogênicos desempenham papel central. Devido ao processo de senescência celular e a redução na secreção de hormônios sexuais, a reabsorção passa a superar a formação óssea, favorecendo o desenvolvimento da osteoporose e o aumento do risco de fraturas, sobretudo em mulheres após a menopausa (BILEZIKIAN; RAISZ; MARTIN, 2008). Nesse contexto, torna-se evidente que estratégias de prevenção e tratamento de doenças ósseas devem considerar as particularidades biológicas do sexo feminino (PIVONKA; DUNSTAN, 2012).

A compreensão sistêmica dos processos biológicos que contribuem para a perda óssea é desafiadora, dada a complexidade das interações envolvidas. No entanto, os avanços em biologia de sistemas, apoiados por tecnologias de alto rendimento, têm possibilitado a construção de modelos computacionais capazes de representar com maior precisão a progressão de doenças complexas, como a osteoporose (BOARETTI et al., 2022).

Modelos baseados em equações diferenciais ordinárias (EDO) são particularmente eficazes na reprodução da evolução temporal das populações celulares envolvidas na regeneração óssea (JI et al., 2019a). Por meio destes, é possível identificar, por exemplo, o momento mais adequado para a administração de terapias, favorecendo a aceleração do processo de consolidação óssea e aumentando a eficiência da reparação tecidual (LO et al., 2021). Associados a descobertas experimentais, tais modelos representam uma abordagem promissora para a análise de sistemas biológicos multifacetados, resultando na construção de representações matemáticas cada vez mais precisas (JI et al., 2019b).

Modelos matemáticos vêm sendo amplamente empregados para estudar a remodelação óssea, uma vez que permitem simular a dinâmica temporal e espacial de populações celulares e interações moleculares. Por meio da utilização de equações diferenciais ordinárias (EDOs), esses modelos são capazes de reproduzir a evolução de processos biológicos ao longo do tempo, viabilizando, por exemplo, a definição do momento ideal para intervenções terapêuticas ou a avaliação da resposta a diferentes condições de lesão (JI et al., 2019b; LO et al., 2021).

Nesse cenário, a modelagem matemática emerge como uma ferramenta poderosa para integrar dados experimentais e clínicos, contribuindo para a formulação de estratégias terapêuticas personalizadas. A capacidade de simular virtualmente cenários biológicos complexos fortalece o desenvolvimento de terapias mais eficazes, além de facilitar a descoberta de novos medicamentos. Com isso, a aplicação de modelos computacionais à remodelação óssea representa uma abordagem promissora para o avanço do conhecimento sobre a fisiopatologia da osteoporose e para a inovação em saúde pública (JI et al., 2019b).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo apresentar um modelo mate-

mático capaz de simular a influência do hormônio estradiol no processo de remodelação óssea em mulheres no período de pré e pós-menopausa.

1.1 OBJETIVOS GERAIS

Desenvolver um modelo computacional para simular a dinâmica da remodelação óssea sob a influência do estradiol, em mulheres na pré e pós-menopausa.

1.1.1 Objetivos específicos

Os objetivos específicos desta pesquisa são:

1. Representar matematicamente os principais processos celulares envolvidos na remodelação óssea, incorporando a influência do estradiol.
2. Implementar computacionalmente o modelo proposto, utilizando dados da literatura para definição de parâmetros e condições iniciais.
3. Simular diferentes cenários hormonais (pré e pós-menopausa) e avaliar seu impacto na dinâmica de células e mediadores envolvidos no processo de remodelação óssea.
4. Realizar análise de sensibilidade global para identificar os parâmetros mais influentes no comportamento do modelo.
5. Discutir as implicações dos resultados obtidos para a compreensão da osteoporose e para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas personalizadas para mulheres em com variação de estrogênio na pré e pós-menopausa

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O osso é um tecido conjuntivo altamente especializado, caracterizado por sua complexidade biológica e funcional. Sua matriz extracelular mineralizada, confere a ele rigidez e resistência elevadas (MA et al., 2022). Também exerce função de reservatório de íons inorgânicos e manutenção da homeostase mineral sistêmica. A constante remodelação óssea possibilita a liberação e o armazenamento desses íons em resposta às demandas fisiológicas do organismo (BILEZIKIAN; RAISZ; RODAN, 2002). Tal matriz é composta por uma fração orgânica, 95% formada por colágeno tipo I e os 5% por proteoglicanos e proteínas não colagenosas e uma mineral é composta majoritariamente por cristais de hidroxiapatita, formados por íons cálcio e fosfato (NODA, 2014).

O esqueleto é composto por aproximadamente 80% de osso cortical, localizado predominantemente nos ossos periféricos, e 20% de osso trabecular, presente principalmente no esqueleto axial, como evidenciado na figura 1. Embora o osso trabecular represente a menor parcela do tecido esquelético total, ele apresenta maior taxa de remodelação óssea, uma vez que sua área de superfície total é superior à do osso cortical (BAHNEY et al., 2019). As diferenças entre osso cortical e trabecular são tanto estruturais quanto funcionais. As variações nos arranjos estruturais desses dois tipos de osso estão diretamente relacionadas às suas funções principais: o osso cortical confere suporte mecânico e proteção, enquanto o osso trabecular desempenha funções metabólicas (BILEZIKIAN; RAISZ; RODAN, 2002).

Os ossos longos são divididos em três regiões principais como demonstrado na Figura 1: epífise, diáfise e metáfise. A epífise está localizada em ambas as extremidades dos ossos longos e é formada por osso esponjoso, preenchido por medula vermelha. As extremidades da epífise são recobertas por cartilagem articular, a qual otimiza a conexão e o movimento, reduz o atrito entre os ossos, absorve impactos, distribui cargas mecânicas, protege o osso subjacente e garante a nutrição dos condrócitos, sendo essencial para a integridade das articulações. A diáfise se estende entre as extremidades proximal e distal do osso, sendo delimitada por osso compacto. Em seu interior, apresenta uma região oca denominada cavidade medular, preenchida por medula amarela, podendo conter áreas de medula vermelha, especialmente em situações de maior demanda hematopoiética. Essa cavidade é delimitada pelo endóstio, uma fina membrana de tecido conjuntivo. O perióstio, por sua vez, é um tecido conjuntivo denso que recobre a superfície externa do osso. A metáfise corresponde à região de transição entre a epífise e a diáfise (OPENSTAX, 2016).

As células ósseas, principalmente osteoblastos, osteócitos e osteoclastos, e imunológicas, como linfócitos, monócitos e células dendríticas, não apenas coexistem na cavidade da medula óssea, mas também possuem células progenitoras comuns e compartilham uma variedade de moléculas regulatórias. As células do sistema imune participam da regulação da homeostase óssea; de modo inverso, as células ósseas também influenciam

a proliferação e a diferenciação das células imunológicas. Além disso, o sistema imune desempenha um papel fundamental na reparação e regeneração tecidual. O microambiente imunológico é crucial para os processos de cicatrização, reparo e regeneração do tecido ósseo, determinando sua capacidade de regeneração (YANG; LIU, 2021).

Os componentes celulares do osso incluem osteoblastos, osteoclastos, osteócitos, células estromais, células-tronco mesenquimais, células-tronco hematopoéticas, dentre outras. Entre essas células, osteoblastos e osteoclastos são fundamentais para a manutenção óssea. Os osteoblastos têm origem mesenquimal, apresentam atividade anabólica e são responsáveis pela produção do tecido osteoide, uma matriz orgânica rica em colágeno tipo I. Além disso, secretam enzimas como a fosfatase alcalina e proteínas reguladoras, incluindo a osteocalcina, que se liga aos íons de cálcio e favorece sua deposição na forma de cristais de hidroxiapatita, promovendo a mineralização da matriz extracelular. Por outro lado, os osteoclastos são grandes células multinucleadas derivadas da linhagem hematopoiética monócito–macrófago, que promovem a reabsorção óssea por meio da liberação de ácido clorídrico e enzimas proteolíticas, equilibrando a atividade anabólica dos osteoblastos (SAXENA; ROUTH; MUKHOPADHAYA, 2021a).

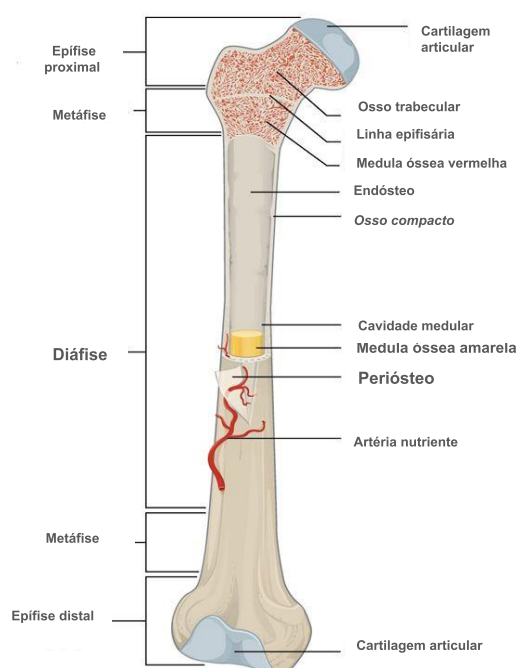


Figura 1 – Estrutura do osso longo. Adaptado de (OPENSTAX, 2016).

2.1 UNIDADE CELULAR BÁSICA (BMU)

A remodelação óssea é um processo dinâmico e complexo que ocorre em múltiplas escalas espaciais e temporais, envolvendo diversas vias celulares e mecanismos moleculares (PANT et al., 2021). Esta ocorre de forma assíncrona em todo o esqueleto através das

unidades multicelulares básicas (BMUs, do inglês basic multicellular units) (LORENZO et al., 2015). Nas BMUs, como ilustrado na Figura 2, pequenas porções de osso são removidos pelos osteoclastos e, subsequentemente, substituídos por novo tecido ósseo (LORENZO et al., 2015).

Uma BMU completamente desenvolvida é composta por um grupo de osteoclastos na frente, um grupo de osteoblastos atrás, algum tipo de suprimento sanguíneo e tecido conjuntivo associado. As células executoras constituintes têm vida útil relativamente curta e, portanto, precisam ser continuamente substituídas para o funcionamento adequado da BMU (JILKA, 2003).

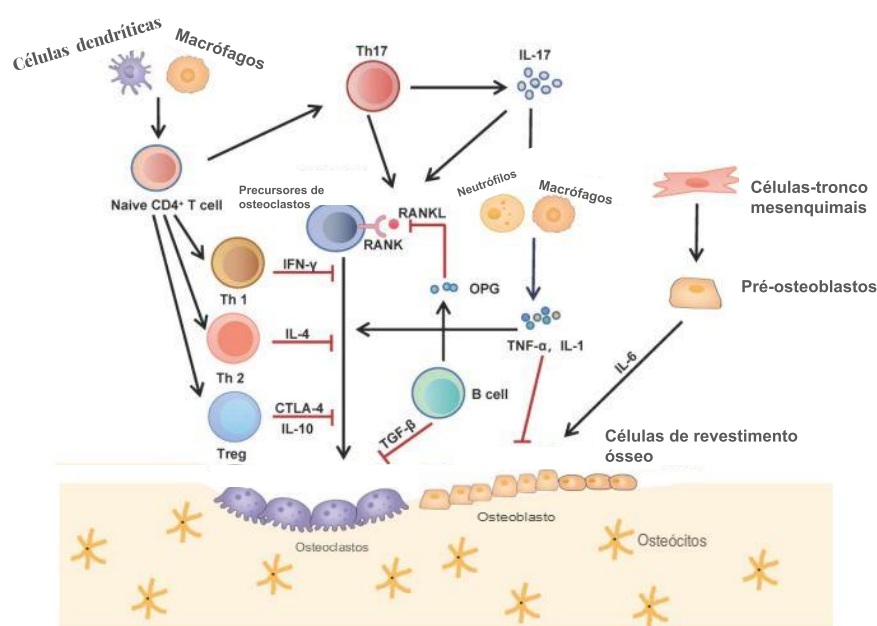


Figura 2 – Interações entre os sistemas imunológico e esquelético. Fonte: Adaptado de (NOIRRIT-ESCLASSAN et al., 2021).

O ciclo de remodelação óssea consiste em cinco fases sequenciais: ativação, reabsorção, reversão, formação e maturação. Na fase de ativação, osteoblastos e células de revestimento ósseo liberam sinais moleculares como o RANKL e o M-CSF, que determinam o local de início da remodelação óssea. Esses fatores promovem o recrutamento, a diferenciação e a fusão de precursores mononucleares, originando osteoclastos maduros capazes de iniciar a reabsorção. Na fase seguinte, de reabsorção, os osteoclastos dissolvem a matriz inorgânica criando um microambiente ácido e degradam a matriz orgânica com enzimas específicas. Em seguida, ocorre a fase de reversão, na qual, após a conclusão da reabsorção óssea, os osteoclastos entram em apoptose, enquanto células reversas semelhantes a macrófagos migram para a lacuna reabsorvida e removem os detritos deixados. Posteriormente, células de revestimento ósseo e progenitoras mesenquimais locais sofrem

diferenciação em osteoblastos ativos, que sintetizam nova matriz óssea e promovem sua mineralização, preenchendo a lacuna na fase de formação. Uma vez completa a mineralização, os osteoblastos sofrem apoptose, transformam-se em células de revestimento ósseo ou ficam aprisionados na matriz, diferenciando-se eventualmente em osteócitos, caracterizando a fase de terminação. O ambiente da superfície óssea em repouso é mantido até que uma nova remodelação seja iniciada (YANG; LIU, 2021).

2.2 BIOLOGIA DA FRATURA ÓSSEA

A consolidação de fraturas é um processo multifásico e complexo que envolve a participação de diversas células, um grande número de fatores regulatórios bioquímicos e biomecânicos (PIVONKA; DUNSTAN, 2012).

Quando ocorre essa fratura, a vascularização óssea é interrompida após a lesão e células imunes provenientes do sangue periférico são recrutadas para o local. Um hematoma é formado e em seguida forma-se um calo cartilaginoso, culminando na calcificação do calo cartilaginoso. Posteriormente, células osteoblastos residentes no tecido penetram no calo para depositar novo osso imaturo, substituindo o calo cartilaginoso por um calo ósseo. Por fim, ocorre o remodelação do calo, e o osso lamelar substitui o osso imaturo (MOLITORIS; HUANG; BAHT, 2024).

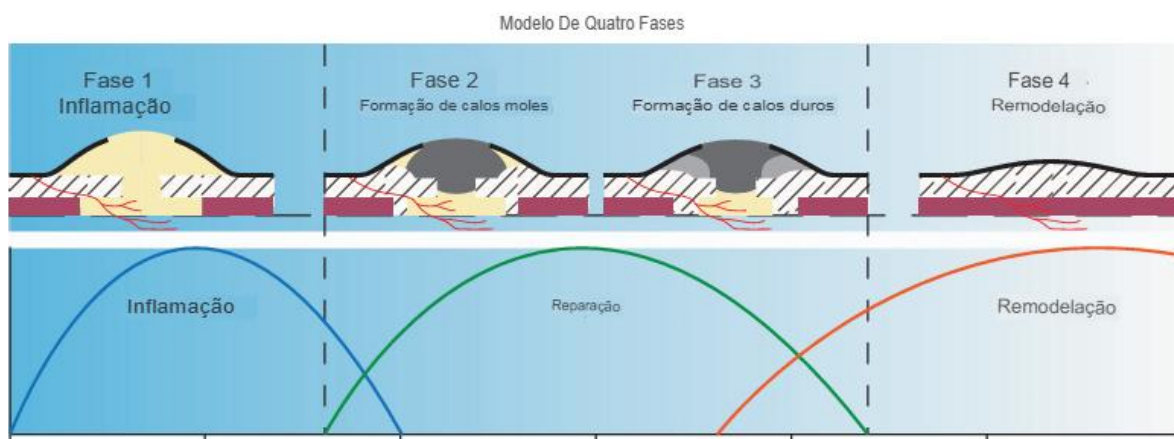


Figura 3 – Fases da consolidação de fratura óssea. Fonte: Adaptado de (PIVONKA; DUNSTAN, 2012)

Este processo, se inicia na fase inflamatória, seguido pela fase de reparo e, por fim, pela fase de remodelação (CLAES; RECKNAGEL; IGNATIUS, 2012; SHAPIRO, 2008), conforme ilustrado na Figura 3.

Após a lesão óssea, o osso cortical, o periósteo e os tecidos moles adjacentes são rompidos, causando a ruptura de diversos vasos sanguíneos. Esse é o início da

fase inflamatória, corre entre 1 e 5 dias após a fratura (CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024). Esse processo necrótico desencadeia uma resposta inflamatória imediata, atraindo células inflamatórias, leucócitos e macrófagos para a região e ativam-se em fenótipos clássicos e alternativos, de acordo com os estímulos das citocinas. Em seguida, ocorre a invasão de fibroblastos, células-tronco mesenquimais e células endoteliais (GERIS et al., 2008).

Os macrófagos são células monocíticas diferenciadas capazes de se polarizar em fenótipos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Em resposta a uma fratura, eles são recrutados para o local da lesão, desencadeando uma resposta inflamatória essencial para uma reparação eficaz, a qual é posteriormente seguida por uma resposta anti-inflamatória (MOLITORIS; HUANG; BAHT, 2024). Mudanças no fenótipo dos macrófagos podem explicar esse duplo papel na cicatrização de fraturas. Os macrófagos podem se polarizar ao longo de um contínuo entre estados pró- e anti-inflamatórios. Nos primeiros dias após a lesão, macrófagos pró-inflamatórios são gerados por meio da ativação clássica, típica da resposta imune inata a patógenos bacterianos e à lesão tecidual. Macrófagos classicamente ativados são primeiramente estimulados pela exposição ao interferon-gama (IFN-gama). Posteriormente, há aumento da produção das citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa, IL-1 e IL-6. Uma vez que os macrófagos completam o debridamento da lesão e deixam de estar classicamente ativados, podem assumir um estado anti-inflamatório. Esses macrófagos anti-inflamatórios, também chamados de alternativamente ativados, são gerados por meio da sinalização de IL-4 e IL-13. A polarização alternativa resulta em atividades celulares que promovem a deposição de colágeno e o restabelecimento da homeostase tecidual (BAHNEY et al., 2019).

A fase de reparo ocorre entre 5 e 21 dias após a fratura em humanos e consiste na formação de um calo cartilaginoso mole, que posteriormente é convertido em um calo ósseo rígido (CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024). A formação do calo ósseo duro marca o fim da fase de reparo da cicatrização óssea, deixando o local da fratura sólido, mecanicamente rígido, revascularizado e repovoado por células ósseas. Essa etapa é alcançada após várias semanas ou até meses do trauma e gera as condições mecano-biológicas necessárias para iniciar o processo de remodelação óssea (LAFUENTE-GRACIA et al., 2021).

As células-tronco mesenquimais derivam de diversas fontes, incluindo o periósteo e a medula óssea. Estas contribuem para a secreção de IL-10 e se proliferam ou se diferenciam em fibroblastos, condrócitos e osteoblastos, em resposta a diferentes estímulos moleculares e mecânicos. Fibroblastos e condrócitos proliferam e secretam a matriz extracelular fibrinosa/cartilaginosa, que preenche o espaço da fratura e fornece estabilidade, enquanto os osteoblastos proliferam e depositam o novo tecido ósseo, denominado osso imaturo. Esse depósito resulta da mineralização do colágeno e de outras proteínas secretadas pelos osteoblastos. Após a mineralização, parte dos osteoblastos permanece na superfície

óssea, enquanto outros se diferenciam em osteócitos, integrando-se à matriz extracelular (MOLITORIS; HUANG; BAHT, 2024).

A fase de remodelação óssea normalmente dura cerca de 18 semanas, mas pode se estender por até um ano sob condições típicas de cicatrização de fraturas em humanos. Durante esta fase, as células inflamatórias (exceto os osteoclastos) são drasticamente reduzidas, e o processo é conduzido por sinais celulares locais e sistêmicos contínuos (CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024). Nessa fase a fibrocartilagem e o osso imaturo são gradualmente removidos e substituídos por osso funcional e consiste em um ciclo sistemático de degradação e neoformação conduzido por osteoclastos e osteoblastos, respectivamente. Em fraturas moderadas, observa-se inflamação aguda 24 horas após a lesão, período em que o TNF-alfa atinge seu pico, retornando a níveis basais em até 72 horas (MARSELL; EINHORN, 2011). A produção de tecido fibrinoso/cartilaginoso inicia-se nos primeiros 3 dias, atingindo o pico entre 10 e 12 dias, e sua remoção começa por volta de 21 dias (BAILON-PLAZA; MEULEN, 2001).

Considera-se que a inflamação está resolvida quando os detritos são eliminados, os macrófagos ativados migram para os linfonodos onde sofrem apoptose e os macrófagos inativos retornam à sua densidade basal (SERHAN; SAVILL, 2005). Esses eventos ocorrem cerca de duas semanas após o início do processo de cicatrização. Entre 28 e 35 dias, osteoclastos colonizam o local da lesão e uma remoção substancial da fibrocartilagem é observada (EINHORN, 2005). A consolidação é considerada retardada se o tecido fibroso/cartilaginoso não for removido completamente em até 3 a 4 meses após a lesão, e considerada não consolidação se não houver formação de osso funcional em até 6 meses (GÓMEZ-BARRENA et al., 2015).

2.3 “*INFLAMMAGING*”: INFLAMAÇÃO ASSOCIADA AO ENVELHECIMENTO

O envelhecimento é um declínio biológico intrínseco marcado por alterações multidimensionais que abrangem níveis moleculares, celulares, teciduais e orgânicos. O declínio da competência imunológica representa uma consequência biológica chave do envelhecimento, denominado imunossenescência. Uma característica definidora desse processo envolve a degeneração estrutural e reorganização dos órgãos imunológicos, acompanhadas de queda na eficácia tanto dos mecanismos inespecíficos quanto dos específicos ao antígeno (XIAO et al., 2025).

O envelhecimento avançado está associado a maiores taxas de consolidação óssea tardia ou não consolidação, além de calos de fratura com menor volume ósseo, menor rigidez estrutural e menor resistência à refratura. Essas alterações morfológicas decorrem de mudanças relacionadas à idade nas populações celulares presentes no local da lesão, bem como de alterações nos sinais provenientes dessas células. Está também associado a um perfil inflamatório crônico de baixa intensidade, denominado “*inflammaging*”. Osteoblastos,

osteoclastos e macrófagos envelhecidos expressam marcadores de senescência, como *p16*, *p21* e a atividade de SA- β -gal, além de apresentarem um fenótipo secretor associado à senescência, o que reduz sua capacidade proliferativa e funcional. A inflamação pós-fratura também apresenta resolução mais lenta com o envelhecimento, acompanhada por alterações nas proporções das populações de células hematopoiéticas e na produção de citocinas. Além disso, células-tronco hematopoieticas envelhecidas apresentam menor potencial regenerativo. O “*inflammaging*” também está associado a maior polarização de macrófagos para o fenótipo *M1* pró-inflamatório em relação aos *M2* anti-inflamatórios, sendo que esses macrófagos apresentam menor capacidade proliferativa (MOLITORIS; HUANG; BAHT, 2024).

Induz também, alterações significativas no fenótipo e na funcionalidade dos macrófagos, caracterizadas por fagocitose e quimiotaxia reduzidas, autofagia prejudicada e aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, destacaram o papel central dos macrófagos no estresse oxidativo crônico associado à idade, posicionando-os como contribuintes-chave para a imunossenescência e para o eixo do “envelhecimento oxidativo-inflamatório” (XIAO et al., 2025)

2.4 IMUNOPOROSE PÓS-MENOPAUSA

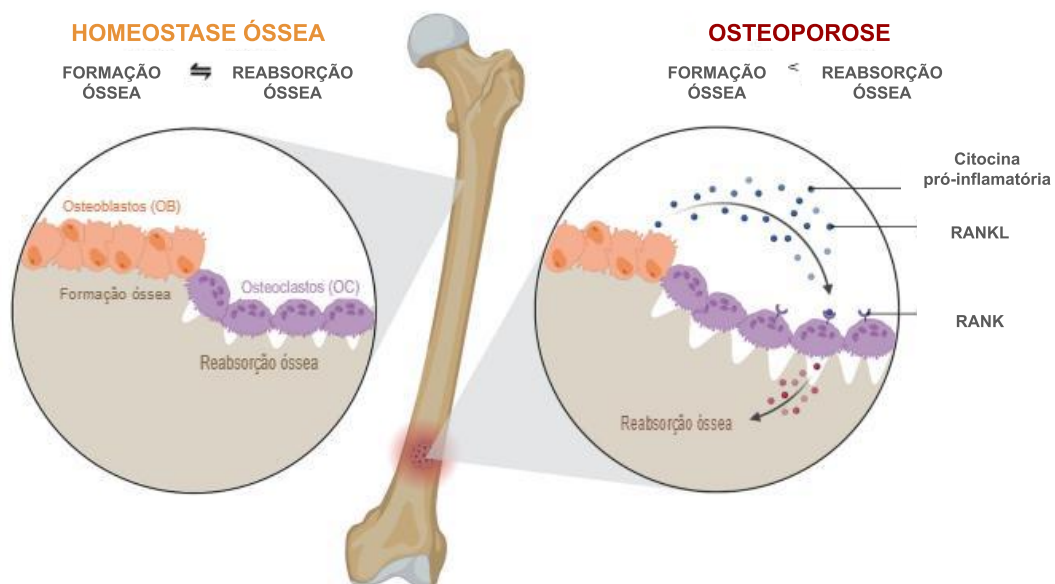


Figura 4 – Um desequilíbrio da remodelação óssea leva à osteoporose. Adaptado de (SAXENA; ROUTH; MUKHOPADHAYA, 2021a).

Os efeitos do desuso e da deficiência de estrogênio sobre o osso, em termos da frequência de ativação da unidade básica multicelular (BMU), da taxa de preenchimento e

da deformação compressiva principal, ainda não são bem conhecidos, embora possam ser importantes para a interpretação dos mecanismos subjacentes que regulam a perda óssea causada pelo descarregamento mecânico e pela deficiência de estrogênio (GONG et al., 2010).

Está bem estabelecido que homens e mulheres apresentam diferenças nos desfechos da consolidação de fraturas ósseas. O estrogênio (17β -estradiol; E2), principal hormônio sexual feminino, influencia diretamente a manutenção e o crescimento ósseo, sendo que receptores de estrogênio já foram identificados em osteoblastos (OBs), osteoclastos (OCs) e osteócitos. As alterações na saúde óssea sejam ainda mais acentuadas em mulheres pós-menopáusicas, nas quais os níveis circulantes de estrogênio diminuem progressivamente. Esse grupo apresenta maiores taxas de osteoporose e fraturas osteoporóticas do que homens da mesma faixa etária, sendo que a deficiência estrogênica está associada à redução da formação de novo tecido ósseo e da resistência mecânica do calo de fratura. O estrogênio também modula o perfil de células imunológicas durante a consolidação. A deficiência de E2 resulta no aumento de citocinas pró-inflamatórias associadas, incluindo Mdk, IL-6, IL-7 e IFN- γ . Esse estado inflamatório induzido pela baixa concentração de E2 está relacionado a maiores taxas de consolidação tardia ou não consolidação em mulheres pós-menopáusicas. Em condições fisiológicas, o estrogênio inibe a diferenciação e atividade osteoclástica, além de favorecer a sobrevivência e diferenciação de osteoblastos. A redução nos níveis de estrogênio, por sua vez, leva à redução da angiogênese, atrasando o processo de consolidação óssea. O estrogênio também regula diretamente a regeneração de células-tronco esqueléticas em humanos (MOLITORIS; HUANG; BAHT, 2024).

O período de potencial reprodutivo da mulher é delimitado pelo seu início, denominado “menarca”, por volta dos 12 anos de idade, e pelo seu término, a “menopausa”, por volta dos 51 anos. Esse intervalo é modulado por um ciclo hormonal, além das alterações hormonais graduais que ocorrem. Eventos naturais como envelhecimento exercem impacto significativo no processo. No entanto, análises quantitativas detalhadas dessa progressão, além da simples medição dos níveis séricos hormonais à medida que a mulher se aproxima da menopausa, são limitadas. Um modelo quantitativo preciso desse processo seria extremamente valioso para avaliar o risco individual para câncer de mama, câncer de ovário, doenças cardiovasculares, *osteoporose* e doença de Alzheimer, bem como para investigar questões de fertilidade e infertilidade, determinar a adequação à terapia de reposição hormonal e compreender as interações desses efeitos endócrinos com outros processos sensíveis a hormônios, como diabetes, respostas psicológicas e outras respostas a fatores ambientais e de estilo de vida (TSAVACHIDOU; LIEBMAN, 2002).

O termo *osteoimunologia* emergiu como um campo interdisciplinar voltado ao estudo das interações entre os sistemas ósseo e imunológico, evidenciando os seus processos biológicos compartilhados (YANG; LIU, 2021). Nesse contexto, destaca-se o papel da medula óssea, localizada no interior do tecido ósseo, que atua como órgão linfóide primário e

constitui o principal sítio de hematopoiese das células do sistema imunológico (OKAMOTO; TAKAYANAGI, 2018).

O sistema imunológico desempenha um papel crucial na regulação dos processos fisiológicos e patológicos relacionados à remodelação óssea. Qualquer desequilíbrio nessa dinâmica pode comprometer a estabilidade estrutural do esqueleto, que é mantida pelo balanço entre a formação e a reabsorção óssea, mediadas pelos osteoblastos e osteoclastos. Sob a influência de diferentes mediadores e componentes celulares, esse equilíbrio pode ser alterado, favorecendo um aumento na reabsorção óssea devido à hiperatividade osteoclástica. Esse desequilíbrio leva à redução da densidade mineral óssea e ao desenvolvimento da osteoporose, elevando significativamente o risco de fraturas recorrentes (SAXENA; ROUTH; MUKHOPADHAYA, 2021b).

2.5 IMUNOLOGIA COMPUTACIONAL

A imunologia computacional constitui um campo de pesquisa em rápida expansão, voltado ao desenvolvimento de métodos matemáticos e computacionais para investigar a dinâmica de entidades celulares e moleculares durante a resposta imune. Essa abordagem busca traduzir fenômenos complexos do sistema imunológico em modelos quantitativos, possibilitando simulações e previsões que auxiliam na compreensão dos mecanismos regulatórios, na formulação de hipóteses biológicas e no apoio a aplicações clínicas (PAPPALARDO et al., 2015).

Os modelos matemáticos têm se mostrado uma ferramenta valiosa para aprimorar a compreensão de fenômenos biológicos complexos, incluindo a remodelação óssea (JI et al., 2019b). Técnicas computacionais possibilitam a análise simultânea de sistemas multicelulares, permitindo que modelos matemáticos estimem parâmetros que, de outra forma, seriam desconhecidos.

Modelos fundamentados em equações diferenciais ordinárias (EDO) mostram-se especialmente adequados para descrever a dinâmica temporal das populações celulares envolvidas na regeneração óssea. Esses modelos possibilitam identificar períodos mais apropriados para a aplicação de intervenções terapêuticas, contribuindo para a redução do tempo necessário à consolidação do tecido ósseo. Também permitem investigar como as células respondem a lesões de distintas intensidades ou em condições clínicas particulares, como nos casos de fraturas que não cicatrizam adequadamente (LO et al., 2021). O aprofundamento do entendimento sobre os mecanismos que regem a remodelação óssea e as interações celulares relacionadas pode favorecer o delineamento de novas alternativas terapêuticas para enfermidades do tecido ósseo. Assim, a integração entre a modelagem matemática e os achados experimentais configura uma via promissora para o estudo de sistemas biológicos complexos, permitindo a formulação de modelos cada vez mais refinados (JI et al., 2019b).

Destaca-se que muitos dos fatores que influenciam o metabolismo ósseo, incluindo o microambiente celular e as interações com tecidos não ósseos, não podem ser plenamente reproduzidos apenas em modelos *in vitro* (BILEZIKIAN; RAISZ; RODAN, 2002) . A compreensão completa dos processos biológicos e das funções moleculares associadas à osteoporose ainda apresenta desafios, dada a complexidade dos fatores envolvidos. No entanto, avanços recentes em tecnologias de alto desempenho estão impulsionando a biologia de sistemas na direção de modelos mais precisos para doenças complexas (BOARETTI et al., 2022). A aplicação de modelos computacionais na biologia de sistemas possibilita a investigação aprofundada da patogênese de doenças, o aprimoramento do conhecimento sobre seus mecanismos moleculares e a otimização de estratégias terapêuticas e de descoberta de novos fármacos (PANT et al., 2021).

3 REVISÃO DE ESCOPO

Foi realizada uma revisão de escopo com o objetivo de mapear as evidências disponíveis na literatura sobre modelos matemáticos e computacionais aplicados à remodelação óssea, com ênfase na influência do sistema imunológico nesse processo. Paralelamente, buscou-se identificar lacunas de conhecimento e oportunidades para o avanço de investigações futuras, de modo a fortalecer o embasamento teórico e metodológico desta pesquisa. Os resultados dessa revisão foram apresentados e publicados no Encontro Nacional de Engenharia Biomecânica (ENEBI).

As revisões de escopo desempenham um papel relevante na síntese do conhecimento científico, sobretudo quando o objetivo é identificar lacunas na literatura, delimitar o alcance de um corpo de evidências, esclarecer conceitos, explorar metodologias de pesquisa ou fornecer subsídios para a elaboração de revisões sistemáticas. Apesar de possuírem finalidades distintas das revisões sistemáticas, as revisões de escopo também demandam a aplicação de métodos rigorosos e transparentes, a fim de assegurar a confiabilidade e a reprodutibilidade dos resultados (MUNN et al., 2018).

A revisão proposta por este protocolo foi conduzida com base na estrutura metodológica adotada pelo *Joanna Briggs Institute (JBI)* para revisões de escopo e no *check list* PRISMA-ScR, proporcionando mais clareza, rigor e confiabilidade. Este protocolo está detalhado conforme a lista de verificação de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e extensão de meta-análises para revisões de escopo (PETERS et al., 2017).

Para a elaboração da questão de pesquisa desta revisão, adotou-se a estratégia PCC, que contempla três elementos fundamentais: Problema, Conceito e Contexto (Tabela 1). Essa abordagem possibilita a definição estruturada e objetiva do foco investigativo. Assim, a questão norteadora foi formulada da seguinte maneira: *Quais são os modelos matemáticos e computacionais disponíveis na literatura que abordam a remodelação óssea e a influência do sistema imunológico?*

Tabela 1 – Problema, conceito e contexto (PCC) para definição da *string* de busca.

Critério	Problema	Conceito	Contexto
Inclusão	Estudos que envolvam modelos matemáticos e computacionais simulados	Estudos que apresentem elementos do sistema imune na pesquisa	Remodelação óssea e fratura recorrente do processo de desequilíbrio do sistema imune
Exclusão	Modelos não implementados e sem resultados.	Estudos não relacionados a osteoimunologia	Estudos que fujam ao tema

Os estudos que fizeram parte desta revisão serão considerados conforme critérios de inclusão alinhados à estratégia PCC delineada na questão de revisão (Tabela 1). Desta forma, o estudo pretende ampliar o rigor metodológico e reduzir possibilidades de vieses.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos apenas trabalhos publicados em revistas que foram revisados por pares na década de 2014 a 2024 em inglês e de acesso aberto. Foram considerados na pesquisa todos os tipos de modelos matemáticos computacionais que tivessem sido simulados e apresentassem resultados de simulações.

Foram excluídos trabalhos que apresentam modelos que não foram implementados e não contém resultados.

3.2 PROCESSO DE SELEÇÃO DE FONTES

Para identificar os estudos publicados sobre o tema desta revisão, as seguintes bases de dados foram consultadas: *Pubmed*, *Science Direct*, *Scopus* e *Web of science*. Os estudos de literatura cinzenta não foram considerados. O acesso às fontes de dados ocorreu através do Portal de Periódicos da CAPES. Para construção da estratégia de busca desta revisão, pesquisa preliminar foi realizada nas bases *Embase* e *PubMed*, nas quais foram considerados os cabeçalhos de assuntos da Medline (*MESH*) e os descritores em Ciências da Saúde (*DeCS*).

3.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Os termos relacionados ao acrônimo PCC foram adaptados para cada plataforma de dados, considerando-se as variações a combinação com os operadores booleanos *AND* e *OR*, para obtenção das estratégias finais. A *string* de busca utilizada foi definida a partir da pergunta norteadora: *((“mathematical model”) OR (“computational model”)) AND (“bone remodeling”) AND (immune)*. A Tabela 2 mostra a *string* de busca adaptada para atender cada uma das bases de dados utilizadas.

Tabela 2 – Formatação da *string* de busca para ser utilizada em cada base de dados.

Base de dados	Chave utilizada
Scopus	(“mathematical model”) OR (“computational model”) AND (“bone remodeling”) AND (“immune”) AND PUBYEAR > 2013 AND PUBYEAR < 2025 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , “English”)) AND (LIMIT-TO (OA , “all”))
Web of science	((ALL=((“mathematical model”))) OR ALL=((“computational model”))) AND ALL=((“bone remodeling”)) AND ALL=(immune)
Pubmed	(((((“mathematical model” [Title/Abstract])) OR ((“computational model”[Title/Abstract]))) AND ((“bone remodeling”[Title/Abstract]))) AND ((immune[Title/Abstract]))
Science Direct	((“mathematical model”) OR (“computational model”)) AND (“bone remodeling”) AND (“immune”)

3.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

A seleção do material acerca da temática foi realizada, inicialmente, com auxílio do sistema de gerenciamento de referências *Zotero*. Mediante exportação dos arquivos encontrados em cada base de dados para o gerenciador, foi efetuada a exclusão do material em duplicidade e, em seguida, a leitura dos resumos dos textos restantes, atribuindo os conceitos de aceitação ou rejeição para cada um, conforme os critérios de inclusão e exclusão definidos. Após esta etapa, os textos resultantes foram lidos na íntegra e analisados. Os textos considerados aceitos nesta etapa foram eleitos para análise dos dados. O diagrama de seleção de artigos nas bases de dados foi gerado utilizando o PRISMA 2020).

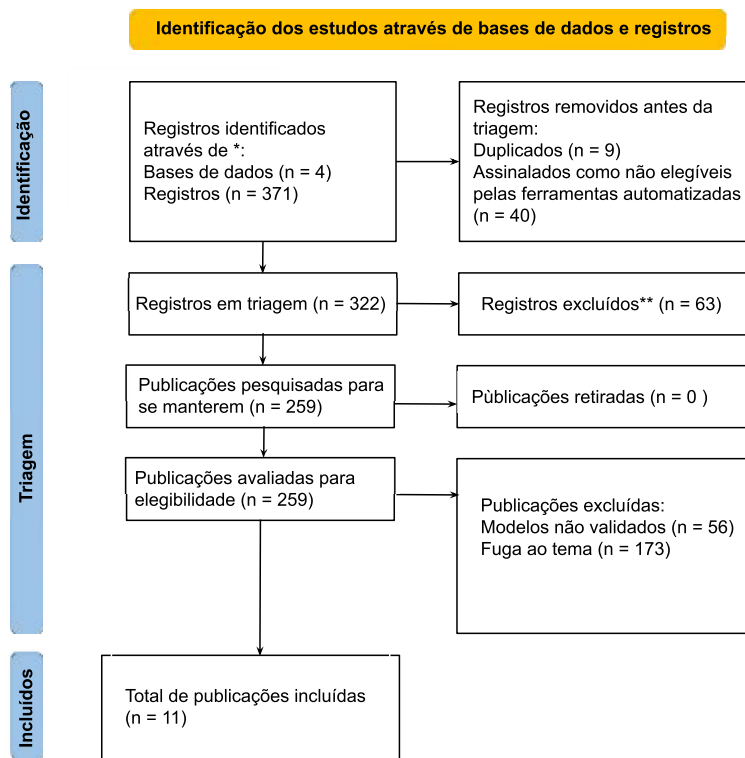


Figura 5 – PRISMA 2020. Fluxograma representando a busca realizada.

3.5 ANÁLISE DE EVIDÊNCIA

O processo de seleção dos estudos seguiu as diretrizes do método **PRISMA** para revisões de escopo. Inicialmente, foram identificados **371 registros** a partir da busca nas **quatro bases de dados** selecionadas. Antes da etapa de triagem, houve a remoção de **9 registros duplicados** e **40 registros assinalados como não elegíveis por ferramentas automatizadas**, resultando em **322 registros** encaminhados para triagem.

Durante a triagem, **63 registros** foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão definidos, permanecendo **259 publicações** para avaliação quanto à elegibilidade. Destas, **56 publicações** foram excluídas por apresentarem **modelos não validados**, e **173 publicações** por **fuga ao tema**, totalizando **229 exclusões**.

Assim, **11 publicações** foram incluídas na revisão final, representando estudos que abordam *modelos matemáticos capazes de descrever a atuação de agentes celulares e fatores externos na remodelação óssea*.

Pant et al. (2021) examinaram a literatura sobre os avanços mais recentes em algoritmos de remodelação óssea *in silico*, indo além dos estímulos puramente mecânicos. Ao longo do tempo, os algoritmos de remodelação óssea progrediram de simples modelos fenomenológicos, baseados em estímulos mecânicos, para algoritmos sofisticados, que englobam múltiplas escalas e multifísica, incorporando dinâmica de população celular e reações químicas. Estes algoritmos, baseados em estímulos mecanoquímicos, têm a capacidade de integrar diversas vias de sinalização química e os efeitos de diferentes medicamentos/produtos químicos usando modelagem PKPD (farmacocinética-farmacodinâmica).

Alsassa et al. (2020) empregaram a metodologia de modelagem baseada em agentes, que é uma abordagem ascendente, na qual o sistema é representado por meio de seus componentes individuais (agentes) que operam de maneira autônoma no ambiente. O comportamento global do sistema surge das interações locais acumuladas dos agentes. Essa abordagem pressupõe que as interações são principalmente locais, podendo ocorrer entre os agentes ou entre os agentes e o ambiente circundante. A simulação em si permite observar a evolução do sistema, permitindo que ele "viva" de acordo com as regras e interações definidas localmente. O modelo criado focou nas infecções ósseas e articulares em estágios iniciais. O tecido ósseo foi representado pelos principais tipos celulares e sinais envolvidos no processo de remodelação óssea: osteoclastos, osteoblastos e osteócitos, bem como uma matriz extracelular. Os osteoclastos foram modelados para promover a reabsorção óssea ao destruir osteócitos após a ativação pelo ligante RANKL. As interações entre essas células foram mediadas pelo sistema de sinalização RANKL/RANK/OPG. Os osteoblastos foram modelados para promover a formação de novos osteócitos e regular a atividade dos osteoclastos através dos sinais RANKL/OPG. Além disso, o modelo incluiu três tipos de células imunes inatas: macrófagos, neutrófilos e macrófagos derivados de monócitos.

Kendall et al. (2023) expandiram um modelo multifísico baseado em agentes para examinar os efeitos da revascularização e remodelação na regeneração óssea. O modelo micro-MPA integrou elementos microfinitos (micro-FE), diferenças microfinitas e modelagem baseada em agentes para simular a revascularização, formação óssea, reabsorção e diferenciação de tecidos em um defeito de osteotomia femoral de camundongo.

Islam et al. (2021) desenvolveram um modelo farmacocinético e farmacodinâmico multicompartimental para analisar o butirato e seus efeitos nas células T reguladoras em

três locais distintos: intestino, sangue e osso. O modelo, baseado em equações diferenciais ordinárias, descreve a dinâmica da concentração de butirato nos compartimentos intestinal, sanguíneo e ósseo. Ao ajustar o ciclo de remodelação óssea para ratos com base em dados experimentais, os pesquisadores sugerem que o butirato pode influenciar diretamente os osteoblastos e osteoclastos, resultando em alterações no volume ósseo intra trabecular. Outro modelo de equações diferenciais, representa osteoclastos, osteoblastos e a dinâmica do osso, levando em consideração as influências das células mieloides polarizadas durante a lesão trabecular. O modelo reproduz de maneira precisa a dinâmica do volume ósseo durante o processo de reparo da lesão e retorna ao estado de equilíbrio. Além disso, oferece uma série de novas perspectivas sobre o controle mieloide da reabsorção e formação óssea, mediado por osteoclastos e osteoblastos ao longo do tempo. Até onde temos conhecimento, este modelo é o primeiro a reproduzir dados longitudinais *in vivo* de populações ósseas e células mieloides medidas simultaneamente, juntamente com o volume ósseo durante a consolidação óssea (LO et al., 2021).

Já Baratchart et al. (2022) avaliaram quantitativamente por um período de tempo as células ósseas durante a lesão e extraíram dados longitudinais multicelulares. Com o uso de modelo equações diferenciais ordinárias estimaram as taxas de polarização de macrófagos pró e anti-inflamatórios e notaram que os macrófagos pró-inflamatórios não se repolarizam em um fenótipo anti-inflamatório dado o período de tempo, o que vai contra estudos sugerindo plasticidade e reprogramação de macrófagos.

Javed et al. (2017) descreveram o mecanismo profundo de uma prática de renovação óssea contínua, chamada remodelação óssea com a utilização do método matemático de *Lattice Boltzmann*, técnica numérica com paralelismo intrínseco e resolução direta de limites sólidos complexos e múltiplas fases de fluidos. Enquanto Arias et al. (2018) apresentaram e examinaram um modelo simplificado de remodelação óssea conduzido por Unidades Multicelulares Ósseas, visando substituir os tecidos ósseos antigos por novos. Eles buscaram identificar, por meio de um modelo matemático, um algoritmo básico para o funcionamento dessas unidades. Os resultados indicaram que conforme a área a ser reparada aumenta, há um ponto crítico em que os sinais inflamatórios se tornam significativos.

Kojouharov, Trejo e Chen-Charpentier (2017b) investigaram os efeitos iniciais das citocinas inflamatórias na consolidação de fraturas ósseas. Este modelo considera células imunológicas e teciduais, bem como seus sinais reguladores, proporcionando uma compreensão mais profunda dos processos celulares e moleculares envolvidos na cicatrização óssea. A análise matemática revelou que o sucesso da cicatrização depende da relação entre a taxa de mitose das células-tronco mesenquimais, a taxa de diferenciação osteogênica e a taxa de proliferação e apoptose dos osteoblastos.

3.6 APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

A modelagem matemática oferece uma ferramenta poderosa para auxiliar estudos experimentais em todos os níveis de organização hierárquica (PIVONKA; KOMAROVA, 2010)

A imunologia computacional tem ganhado destaque crescente nas últimas décadas, impulsionada pela intersecção entre a biologia e a ciência da computação. Neste estudo, analisamos uma coleção de artigos científicos relevantes para compreender as tendências e os avanços nesse campo em constante evolução (BOARETTI et al., 2022). A distribuição dos artigos analisados por ano de publicação é apresentada na Figura 6.

Entre os métodos computacionais mais frequentemente empregados nos estudos de imunologia computacional, destaca-se a prevalência de métodos de equações diferenciais, evidenciando o papel crucial da análise computacional na compreensão dos complexos sistemas imunológicos Figura 7.

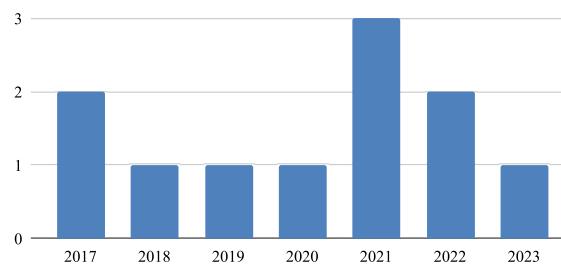


Figura 6 – Classificação por ano de publicação.

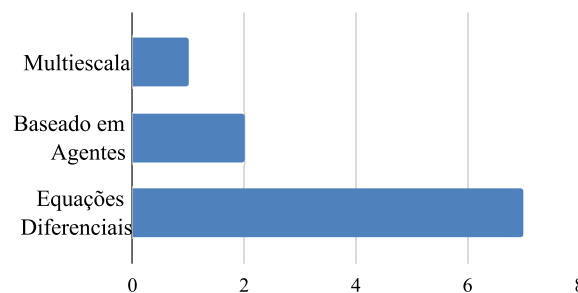


Figura 7 – Tipos de modelos computacionais analisados.

Com base na revisão de escopo apresentada, que evidenciou a ampla utilização de modelos baseados em equações diferenciais para investigar fenômenos relacionados à remodelação óssea e ao sistema imunológico, definiu-se que o presente trabalho adotaria essa abordagem. Entre os estudos analisados, identificou-se um artigo que emprega equações diferenciais ordinárias (EDOs) de forma consistente para descrever a dinâmica celular no processo de remodelação, servindo como principal referência para a formulação do modelo aqui proposto. A escolha por esse tipo de modelagem deve-se à sua capacidade

de representar a evolução temporal das populações celulares, possibilitando a simulação de diferentes cenários fisiológicos e patológicos, além de oferecer suporte à proposição de novas estratégias terapêuticas fundamentadas em evidências quantitativas.

4 FORMULAÇÃO DO MODELO MATEMÁTICO

O trabalho atual foi inspirado em um modelo matemático identificado no capítulo 3, na qual é representado o processo de remodelação óssea, especificamente as fases inflamatória e de reparo durante a consolidação de fratura óssea (KOJOUHAROV; TREJO; CHEN-CHARPENTIER, 2017a). O modelo utilizado neste estudo é uma versão estendida do modelo selecionado pela revisão de escopo, com a inclusão dos macrófagos das vias clássica (M_1) e alternativa (M_2), permitindo assim, uma descrição mais detalhada da dinâmica celular e molecular envolvida no processo de reparo ósseo (TREJO; KOJOUHAROV; CHEN-CHARPENTIER, 2019a).

A evolução do modelo original se deu a partir da necessidade de representar com maior fidelidade o papel dos macrófagos na transição entre as fases inflamatória e reparadora. A inclusão dos subtipos M_1 e M_2 permite capturar a plasticidade funcional desses elementos, essencial para compreender os efeitos pró e anti-inflamatórios durante a regeneração óssea (TREJO; KOJOUHAROV; CHEN-CHARPENTIER, 2019b). Além disso, a adição da variável do estradiol (E_2) busca representar a regulação hormonal do processo, especialmente no contexto de menopausa, onde sua queda está associada ao desequilíbrio da homeostase óssea.

O diagrama de fluxo apresentado na Figura 8 resume as principais interações do modelo. Os detritos ósseos (D) ativam a migração de macrófagos indiferenciados (M_0), os quais se diferenciam em M_1 ou M_2 conforme o microambiente inflamatório, mediado pelas citocinas pró-inflamatórias (C_1) e anti-inflamatórias (c_2). Os macrófagos M_1 estimulam C_1 , enquanto M_2 promovem a liberação de citocinas c_2 , cuja produção também é influenciada pelos níveis de estradiol (E_2). A cascata culmina na ativação de células-tronco mesenquimais (Cm), que se diferenciam em osteoblastos (Cb), responsáveis pela produção da **matriz osteoide**, composta principalmente por **colágeno tipo I** e outras proteínas não colagênicas, conduzindo à formação da matriz óssea (mb) e à regeneração tecidual.

Um sistema de ação em massa de equações diferenciais ordinárias não lineares são utilizadas para descrever dinâmicas nos sistemas biológicos de *Lotka – Volterra* (LEMOS-SILVA; TORRES, 2023). Todas as variáveis representam quantidades homogêneas em um determinado volume.

O modelo matemático proposto consiste do seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares, adaptado da literatura, cujas expressões estão descritas de forma resumida na tabela 3:

$$\frac{dE2}{dt} = E2[a_{E2}(1 - \frac{E2}{E2_{\max}}) - d_{E2}] \quad (4.11)$$

No qual D representa os detritos ósseos, considerando que a taxa de fagocitose é modelada pela equação de Hill tipo II (WEISS, 1997) para representar a saturação da taxa de fagocitose dos macrófagos, esta é expressa por:

$$R_d = \frac{D}{aed + D} \quad (4.12)$$

A Equação 4.2 representa os macrófagos indiferenciados (M_0) e descreve a taxa de mudança com relação ao tempo, da densidade desses macrófagos. A concentração aumenta devido à migração e diminui pela diferenciação em M_1 e M_2 ou por uma taxa de emigração constante. É assumido que M_0 migram para o local da lesão proporcionalmente a D , até uma taxa constante máxima $kmax$, sendo:

$$R_m = k_{\max} \left(1 - \frac{M}{M_{\max}}\right) D \quad (4.13)$$

Na qual:

$$M = M_0 + M_1 + M_2 \quad (4.14)$$

Os macrófagos das Equações 4.3 e 4.4 , são estimulados pelas citocinas de acordo com as equações de Hill Tipo II, sendo:

$$G_1 = k_{01} \left(\frac{C_1}{a_{01} + C_1} \right) \quad (4.15)$$

$$G_2 = k_{02} \left(\frac{C_2}{a_{02} + C_2} \right) \quad (4.16)$$

As Equações 4.5 e 4.6 representam respectivamente as citocinas pró e anti-inflamatórias e descrevem a taxa de mudança em relação ao tempo de C_1 e C_2 . Os efeitos inibitórios das citocinas anti-inflamatórias são modelados pelas seguintes funções:

$$H_1 = \frac{a_{12}}{a_{12} + C_2} \quad (4.17)$$

$$H_2 = \frac{a_{22}}{a_{22} + C_2} \quad (4.18)$$

A Equação 4.7 descreve a taxa de mudança em relação ao tempo de C_m , que aumenta pela divisão celular até uma capacidade de carga máxima constante que define o ponto em que o processo de formação óssea entra em equilíbrio com a reabsorção, klm , e diminui pela diferenciação. A taxa total de proliferação de células-tronco mesenquimais (C_m) é modelada por:

$$A_m = \frac{k_{pm} (a_{pm}^2 + a_{pm1}C_1)}{a_{pm}^2 + C_1^2} \quad (4.19)$$

A taxa de diferenciação de C_m é inibido por C_1 , que é modelado pela seguinte função:

$$F_1 = \frac{d_m A_{mb1}}{A_{mb1} + C_1} \quad (4.20)$$

A Equação 4.8 descreve a taxa de mudança com relação ao tempo osteoblastos (C_b), que aumenta quando as C_m se diferenciam em osteoblastos, ou quando os osteoblastos proliferam e diminui a uma taxa constante d_b quando os osteoblastos se diferenciam em osteócitos. A taxa de proliferação dos osteoblastos é inibida por C_1 , que é modelada por:

$$Ab = \frac{(k_{pb})(a_{pb})}{a_{pb} + C_1} \quad (4.21)$$

As Equações 4.9 e 4.10 descrevem a taxa de mudança em relação ao tempo da fibrocartilagem (M_c) e do tecido ósseo (M_b), p_{cs} e p_{bs} são as taxas de síntese constantes do tecido e q_{cd1} , q_{cd2} e q_{bd} são as taxas de degradação do tecido. A principal contribuição do presente trabalho foi a adição ao sistema da equação 4.11: representando a taxa de variação dos níveis de estradiol sérico no sistema (E_2). O termo (a_{e2}) representa a taxa de crescimento do Estradiol, o termo logístico $(1 - E_2/E_{2max})$ no qual a taxa de reprodução é proporcional tanto à população existente quanto à quantidade de recursos disponíveis e o termo (d_{E2}) representa o decaimento de estradiol sérico. Foi adicionado estradiol (E_2) na Equação 4.6 no termo referente a taxa de variação de citocinas anti-inflamatórias (C_2) representando a influência do Estradiol na produção de tais citocinas. A inclusão do termo E_2 nas equações C_1 e C_2 baseia-se na capacidade do estradiol em suprimir citocinas pró-inflamatórias e promover a polarização via M_2 em citocinas anti-inflamatórias (VEGETO et al., 1999).

Tabela 3 – Descrição das equações do modelo matemático.

Equação	Descrição
(4.1)	Degradação dos detritos mediada pela atividade de macrófagos M_1 e M_2 , proporcional a R_d , com taxas k_{e1} e k_{e2} .
(4.2)	Dinâmica dos macrófagos indiferenciados, ativados por R_m e diferenciados pelas vias G_1 , G_2 ou degradados com taxa d_0 .
(4.3)	Evolução dos macrófagos de via clássica, ativados por G_1 , convertidos de M_2 , ou inativados.
(4.4)	Evolução dos macrófagos de via alternativa, ativados por G_2 , convertidos de M_1 , ou inativados.
(4.5)	Produção do mediador inflamatório C_1 , ativada por detritos D e macrófagos M_1 , com regulação inibitória H_1 e E_2 .
(4.6)	Produção do mediador anti-inflamatório C_2 , dependente de M_2 , células C_m , e estrogênio E_2 , com modulação por H_2 .
(4.7)	Dinâmica das células-tronco C_m , com crescimento logístico modulado por A_m e inibição por F_1 .
(4.8)	Evolução dos osteoblastos C_b , com contribuição de A_b , estímulo E_s , e remoção mediada por F_1 e apoptose com taxa d_b .
(4.9)	Evolução dos fibroblastos M_c nas células C_m interações com C_m e C_b .
(4.10)	Evolução do tecido ósseo M_b nas células C_b , produzido por estímulo p_{bs} e degradado com taxa q_{bd} .

Fonte: Elaborado pelo autor com base na modelagem proposta neste trabalho.

4.1 PARÂMETROS DO MODELO

A Tabela 4 apresenta os valores dos parâmetros de base e as unidades para as simulações numéricas. Esses valores foram retirados de (TREJO; KOJOUHAROV; CHEN-CHARPENTIER, 2019a) e (ALNAHDI; IDREES, 2023), estudos baseados em experimentos *in silico*, *in vivo* e *in vitro*, alguns com células humanas e outras de murinos. Parâmetros associados ao estradiol foram marcados com (*), e sua inclusão visa explorar os efeitos moduladores dessa molécula na proliferação e diferenciação celular. As faixas de variação refletem incertezas inerentes às estimativas biológicas ou variações interespecies, e servem como motivação para aplicação de análises de sensibilidade dos parâmetros, a fim de quantificar o impacto de cada um deles sobre as variáveis de interesse do modelo.

Tabela 4 – Parâmetros de base utilizados nas simulações. Parâmetros relacionados ao estradiol estão marcados com (*).

Nome	Valor/Unidade	Descrição
k_{e1}	3-48/dia	taxa de fagocitose de detritos de M_1
k_{e2}	3-48/dia	taxa de fagocitose de detritos de M_1
a_{ed}	4.71×10^6 cels/ml	meia-saturação de D
k_{max}	0.015/dia	taxa máxima de migração
M_{max}	$6 \times 10^5 - 10^6$	densidade máxima de macrófagos
k_{01}	0.55-0.611/dia	taxa de ativação de M_1
k_{02}	0.0843-0.3/dia	taxa de ativação de M_0 para M_1
k_{12}	0.083-0.075/dia	taxa de ativação de M_1 para M_2
k_{21}	0.005-0.05/dia	taxa de ativação de M_2 para M_1
d_0	0.156-0.02/dia	taxa de emigração de M_0
d_1	0.121-0.2/dia	taxa de emigração de M_1
d_2	0.163-0.2/dia	taxa de emigração de M_2
k_0	5×10^{-7} - 8.5×10^{-6} ng/cels/dia	taxa de secreção de C_1 por D
k_1	8.3×10^{-6} ng/cels/dia	taxa de secreção de C_1 por M_1
k_2	3.72×10^{-6} ng/cels/dia	taxa de secreção de C_2 por M_2
k_3	7×10^{-7} - 8×10^{-6} ng/cels/dia	taxa de secreção de C_2 por C_m
d_{c1}	12.79-55/dia	taxa de decaimento de C_1
d_{c2}	2.5-4.632/dia	taxa de decaimento de C_2
a_{12}	0.025 ng/mL	eficácia da inibição de C_2 da síntese de C_1
a_{22}	0.1 ng/mL	eficácia da inibição de C_2 da síntese de C_2
a_{pm}	3.162 ng/mL	eficácia da inibição de C_1 da proliferação de C_m
a_{mb1}	0.1 ng/mL	eficácia da inibição de C_1 da diferenciação de C_m
a_{01}	0.01 ng/mL	meia saturação de C_1 para ativar M_1
a_{pb}	10 ng/mL	eficácia da inibição de C_1 da proliferação de C_b
a_{pm1}	13 ng/mL	aumento constante da proliferação de C_1 para C_m
k_{pm}	0.5/dia	taxa de proliferação de C_m
d_m	1/dia	taxa de diferenciação de C_m
k_{pb}	0.2202/dia	taxa de proliferação de C_b
d_b	0.15/dia	taxa de diferenciação de C_b
p_{cs}	3×10^{-6} g/cels/dia	taxa de síntese de fibrocartilagem
q_{cd1}	3×10^{-6} ml/cels/dia	taxa de degradação da fibrocartilagem
q_{cd2}	0.2×10^{-6} ml/cels/dia	taxa de degradação da fibrocartilagem pelos osteoclastos
p_{bs}	5×10^{-8} g/células/dia	taxa de síntese do tecido ósseo
q_{bd}	5×10^{-8} ml/cels/dia	taxa de degradação do tecido ósseo
k_{lb}	10^6 cels/ml	Capacidade de carga de C_b
aE_2^*	$10^2 - 10^3$ cels/ml	taxa de secreção de E_2
dE_2^*	0.03 - 0.07/dia	degradação natural de E_2

4.2 CONDIÇÕES INICIAIS

Para modelar as respostas inflamatória, reparadora e de remodelação do tecido ósseo frente à ocorrência de fratura em mulheres em diferentes estágios da menopausa, adotou-se um conjunto de condições iniciais representativas do estado fisiológico imediatamente após a ocorrência da lesão. Tais condições refletem a ativação inicial do sistema imune inato, bem como a mobilização das principais células envolvidas no processo de regeneração tecidual.

Os valores adotados para as condições iniciais estão apresentados na Tabela 5. Foram conduzidos dois experimentos correspondentes a cenários fisiológicos distintos, considerando concentrações de estradiol características de mulheres em fase pré-menopausa ($E2^+ = 0,060$ ng/ml) e pós-menopausa ($E2^- = 0,019$ ng/ml). Essa abordagem permite simular os efeitos do estradiol na remodelação óssea sob diferentes níveis hormonais. As concentrações específicas foram obtidas a partir de dados reportados por (JR et al., 2011).

A concentração inicial de **detritos celulares** foi definida como 1.000.000 células/ml, representando uma condição de acúmulo significativo de fragmentos celulares e matriz extracelular danificada resultante da fratura. Esse valor elevado é utilizado para simular o estímulo necessário à ativação do sistema imune inato, uma vez que a fagocitose desses detritos constitui o primeiro passo para o desencadeamento da resposta inflamatória e subsequente reparo tecidual. O valor utilizado representa uma fratura de gravidade intermediária (TREJO; KOJOUHAROV; CHEN-CHARPENTIER, 2019b).

A população de **macrófagos indiferenciados** foi definida como 4000 células/ml. A infiltração de monócitos e macrófagos no local da lesão ocorre de forma rápida após a fratura. Estudos indicam que a concentração de macrófagos pode alcançar valores na ordem de milhares por mililitro nas primeiras horas pós-lesão. Esse valor está de acordo, que simulam a progressão da inflamação e a diferenciação celular ao longo do tempo (BAHNEY et al., 2019).

As concentrações iniciais de **macrófagos** M_1 e M_2 foram consideradas nulas, zero células/ml. Parte-se da hipótese de que, no instante inicial, não há macrófagos diferenciados. A diferenciação de M_0 em M_1 ou M_2 ocorre em resposta a sinais inflamatórios, sendo regulada principalmente pela presença das citocinas C_1 (pró-inflamatórias) e C_2 (anti-inflamatórias). Essa suposição é amplamente adotada em modelos que seguem a lógica de ativação sequencial da resposta imune (WANG et al., 2010).

De forma análoga, as **citocinas inflamatórias** também são iniciadas com concentrações nulas, zero ng/ml. Elas são produzidas apenas após a ativação dos macrófagos e de outros leucócitos residentes, em resposta ao dano tecidual, o que justifica sua ausência no tempo inicial da simulação.

Para as **células-tronco mesenquimais**, foi adotada uma concentração inicial de

2500 células/ml. Mesmo em condições fisiológicas, há um estoque basal dessas células residente na medula óssea e no osso trabecular. Estudos como (YANG; LIU, 2021) indicam tal concentração, de modo que o valor adotado reflete uma condição inicial plausível.

Por fim, as populações de **células formadoras de cartilagem e osso** foram consideradas inicialmente nulas, 0 g/ml, uma vez que essas células surgem apenas após a progressão da resposta inflamatória e a diferenciação das células-tronco mesenquimais em linhagens osteocondrogênicas. Assim, é razoável assumir que sua presença seja inexistente no momento inicial da simulação.

Tabela 5 – Condições iniciais utilizadas nas simulações. E_2^- e E_2^+ representam a concentração de Estradiol para mulheres adultas pré- e pós-menopausa respectivamente.

Variáveis	Valores
D	500000
M_0	4000
M_1	0
M_2	0
C_1	700
C_2	14
C_m	2500
C_b	250
M_c	0
M_b	0
E_2^-	0.019
E_2^+	0.060

4.3 RESOLUÇÃO NUMÉRICA E IMPLEMENTAÇÃO COMPUTACIONAL DO MODELO

A implementação computacional do modelo matemático foi realizada na linguagem *Python*, amplamente utilizada em modelagem computacional devido à sua versatilidade e ao suporte a bibliotecas científicas robustas (GARRIDO, 2015). Para a resolução do sistema de equações diferenciais ordinárias (EDOs) que descreve a dinâmica das populações celulares e mediadores bioquímicos envolvidos nas fases inflamatória, reparo e remodelação da fratura óssea, empregou-se a função `odeint`, da biblioteca `SciPy.integrate`.

Utilizaram-se as bibliotecas `NumPy`, para operações vetoriais e manipulação eficiente de arrays, e `Matplotlib`, para a geração de gráficos ilustrativos dos resultados. Scripts auxiliares foram desenvolvidos com o objetivo de modularizar o código, permitindo a definição clara das equações do modelo, dos parâmetros utilizados, das condições iniciais e do domínio temporal. Tais condições iniciais, definidas a partir de hipóteses biológicas e dados da literatura, foram fornecidas à função `odeint`, a qual retornou a evolução temporal das variáveis do sistema.

A integração numérica foi realizada em um intervalo de tempo de 360 dias, com discretização uniforme, e utilizando condições iniciais baseadas em dados experimentais e literatura biológica. O vetor de estados inicial e o vetor de tempo foram fornecidos como argumentos para a função `odeint`, juntamente com a função que define o sistema de equações diferenciais. O resultado da integração é um vetor solução que representa, ao longo do tempo, a evolução de cada uma das variáveis biológicas do modelo.

A escolha pelo método `odeint` justifica-se por sua eficiência, robustez numérica e ampla validação na literatura científica em sistemas biológicos complexos. Essa abordagem é frequentemente empregada em diversos estudos de modelagem matemática de processos fisiológicos, especialmente por sua capacidade consolidada de resolver com precisão sistemas de equações diferenciais ordinárias não lineares (STÄDTER et al., 2021).

4.4 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARAMÉTRICA DO MODELO

As análises de sensibilidade constituem uma etapa adicional no processo de validação de modelos, fornecendo informações sobre quais parâmetros exercem maior influência sobre as saídas do modelo. Essas análises podem envolver perturbações nos parâmetros do modelo ou variações em sua estrutura e têm sido aplicadas a uma ampla gama de sistemas farmacocinéticos com diferentes graus de complexidade. Esses estudos oferecem uma compreensão do impacto dos parâmetros e de sua variabilidade sobre as saídas do modelo, o que pode ser utilizado para reduzir a complexidade de um modelo ou para orientar o delineamento experimental de forma a permitir a estimação precisa dos parâmetros mais sensíveis. A análise de sensibilidade local envolve a simulação das saídas do modelo após a perturbação de um único parâmetro. Um índice de sensibilidade indica os segmentos dos perfis de saída do modelo que são mais sensíveis às perturbações nos parâmetros e que, portanto, são críticos para a estimação paramétrica (FELMLEE et al., 2011).

A análise de sensibilidade local foi empregada no atual trabalho para avaliar a influência de cada parâmetro isoladamente, mantendo os demais constantes. Essa abordagem clássica é amplamente utilizada em modelagem biológica por sua simplicidade conceitual e baixo custo computacional, apesar das limitações em capturar interações entre parâmetros, na qual um parâmetro de interesse é sistematicamente perturbado enquanto os demais são mantidos constantes. Para cada valor do parâmetro testado, o sistema de EDOs é resolvido numericamente e os resultados da variável de interesse são registrados em função do tempo. A agregação dessas curvas permite a visualização da faixa de variação da saída do modelo associada às perturbações do parâmetro, bem como o cálculo de estatísticas temporais, como média e desvio padrão. Essa abordagem permite a identificação de janelas temporais de maior ou menor sensibilidade, informação relevante para calibração, validação e controle do modelo. A análise de sensibilidade temporal é amplamente empregada em modelos matemáticos da biologia sistêmica e medicina computacional (MESTER et al.,

2022).

O modelo foi formulado como um sistema de EDOs para as variáveis D , M_0 , M_1 , M_2 , C_1 , C_2 , C_m , C_b , M_c , M_b e E_2 , integradas em $t \in [0, 360]$ dias com o solver `solve_ivp` (método RK45, tolerâncias padrão) em 1000 pontos de avaliação. As condições iniciais seguiram o cenário de referência como comentado no capítulo 4.

5 RESULTADOS

5.1 DINÂMICAS CELULARES

Nesta seção, são apresentados os resultados obtidos a partir da simulação computacional do modelo matemático proposto para a consolidação de fraturas ósseas em mulheres pré e pós-menopausa. A simulação foi realizada com base na resolução numérica do sistema de equações diferenciais ordinárias descrito no capítulo 4. Destaca-se que as curvas obtidas representam o comportamento qualitativo das variáveis biológicas do modelo, evidenciando tendências temporais de evolução dos diferentes componentes celulares e teciduais envolvidos no processo.

5.1.1 Detritos ósseos

Os detritos ósseos (D) representam o material danificado resultante da fratura, o qual deve ser eliminado pelos macrófagos durante a fase inflamatória inicial da consolidação óssea. A Figura 9 mostra a evolução temporal da concentração de detritos ao longo de 360 dias de simulação.

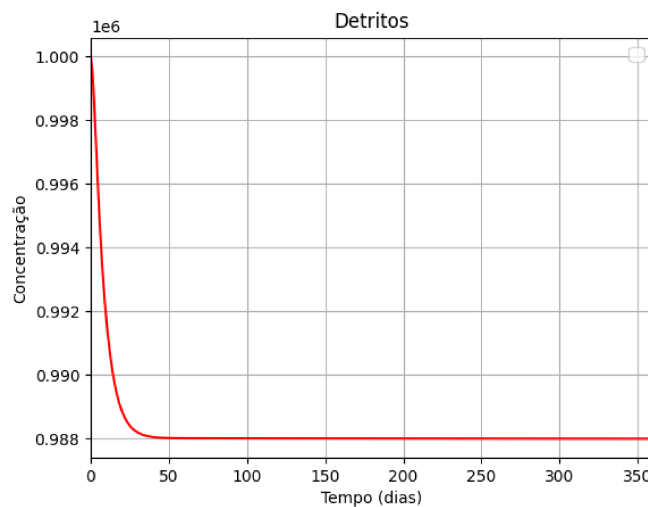


Figura 9 – Evolução da concentração de detritos ósseos (D) ao longo do tempo.

Observa-se uma queda exponencial acentuada nos primeiros dias, seguida de uma estabilização em torno de um valor residual constante, alcançada aproximadamente aos 50 dias. Esse comportamento é compatível com a dinâmica de fagocitose mediada por macrófagos, modelada por uma equação tipo Hill que reflete a saturação da taxa de remoção de detritos conforme a carga inflamatória diminui. A rápida eliminação inicial indica uma resposta inflamatória eficiente, fundamental para a transição adequada para a fase de reparo tecidual (TREJO; KOJOUHAROV; CHEN-CHARPENTIER, 2019b).

5.1.2 Macrófagos

A Figura 10 apresenta a evolução temporal das populações de macrófagos indiferenciados (M_0), pró-inflamatórios (M_1) e anti-inflamatórios (M_2), os quais desempenham papéis cruciais na transição entre as fases inflamatória e de reparo durante a consolidação óssea.

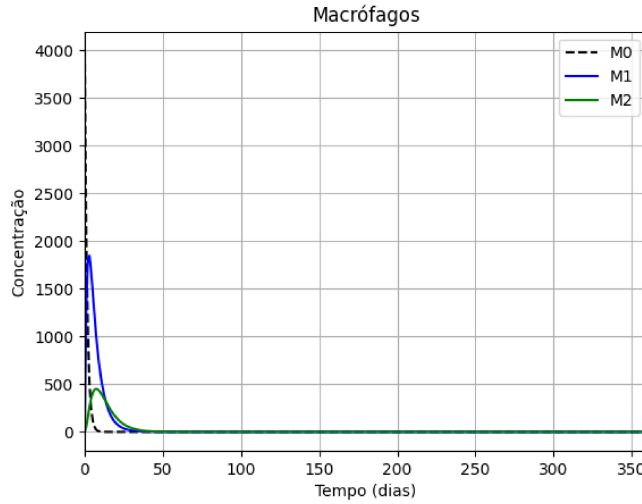


Figura 10 – Evolução temporal dos macrófagos indiferenciados (M_0), pró-inflamatórios (M_1) e anti-inflamatórios (M_2).

Inicialmente, observa-se uma rápida redução na população de macrófagos indiferenciados (M_0), que são recrutados para o sítio da lesão e diferenciam-se rapidamente em macrófagos do tipo M_1 e, posteriormente, em M_2 . O pico de M_1 ocorre precocemente e é seguido por um aumento em M_2 , o que representa a polarização dos macrófagos pró-inflamatórios em fenótipo anti-inflamatório, fenômeno essencial para a resolução da inflamação. Ambos os subtipos apresentam um decaimento gradual após seus respectivos picos, refletindo o esgotamento celular.

5.1.3 Citocinas Pró-Inflamatórias

A figura 11 ilustra a evolução temporal da concentração de citocinas pró-inflamatórias (C_1), que desempenham papel central na fase inicial da resposta imune durante a regeneração óssea.

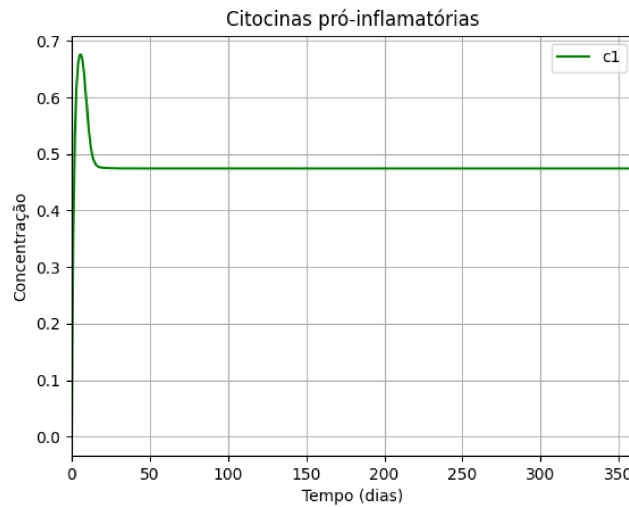


Figura 11 – Concentração de citocinas pró-inflamatórias (C_1) ao longo do tempo.

Verifica-se um aumento rápido de C_1 logo nos primeiros dias, atingindo um pico que coincide com a ativação de macrófagos do tipo M_1 . Em seguida, há uma queda gradual até a estabilização em um patamar constante. Esse comportamento reflete o papel temporário e agudo das citocinas pró-inflamatórias no processo inflamatório: sua liberação é essencial para o recrutamento celular e ativação do sistema imune inato, mas seu excesso ou manutenção prolongada pode comprometer o processo de reparo. O modelo reproduz adequadamente essa dinâmica, com resolução do pico inflamatório dentro da primeira quinzena de simulação.

5.1.4 Citocinas Anti-inflamatórias

A Figura 12 apresenta a evolução temporal da concentração de citocinas anti-inflamatórias (C_2), responsáveis por modular e conter a resposta inflamatória durante a regeneração do tecido ósseo.

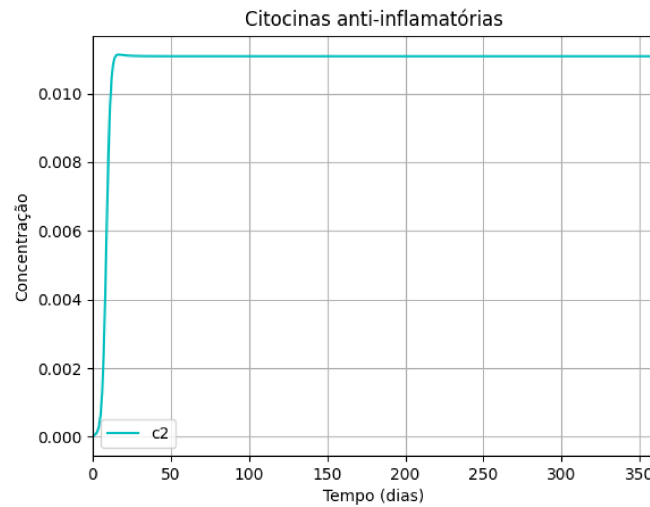


Figura 12 – Concentração de citocinas anti-inflamatórias (C_2) ao longo do tempo.

Observa-se um aumento contínuo de C_2 nos primeiros dias, com estabilização em um valor constante a partir da segunda semana de simulação. Esse comportamento está de acordo com o papel dessas citocinas na transição da fase inflamatória para a fase de reparo, uma vez que a liberação de C_2 está associada à polarização de macrófagos do tipo M_1 em M_2 , bem como à supressão de mediadores pró-inflamatórios. O modelo representa de forma coerente essa dinâmica biológica, evidenciando a importância da regulação anti-inflamatória para o adequado prosseguimento do processo de consolidação óssea.

5.1.5 Células-tronco mesenquimais

A Figura 13 mostra a dinâmica das células-tronco mesenquimais (C_m), que desempenham papel essencial na regeneração tecidual, especialmente na diferenciação celular durante a fase de reparo ósseo.

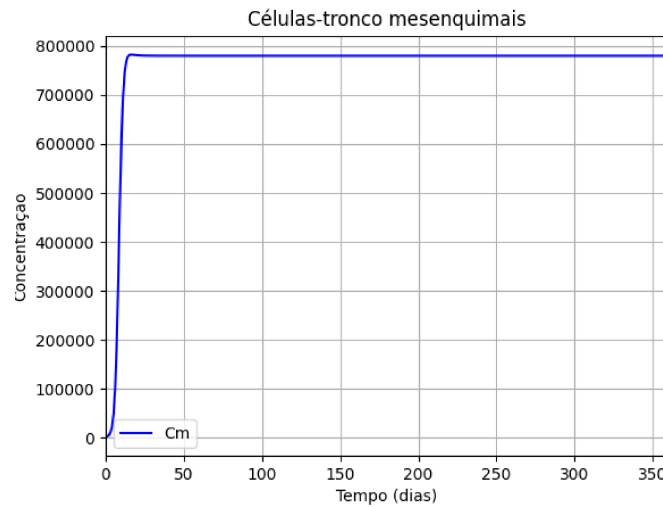


Figura 13 – Evolução temporal da concentração de células-tronco mesenquimais (C_m).

Verifica-se uma rápida expansão da população de C_m nos primeiros dias, atingindo um platô por volta do 15º dia de simulação. Esse crescimento inicial reflete o recrutamento e proliferação dessas células no local da lesão, processo que é regulado por citocinas e condições locais do microambiente inflamatório. Após esse pico, a estabilização da curva indica a manutenção de uma população funcional necessária para sustentar a diferenciação em osteoblastos e outros tipos celulares envolvidos na formação do tecido ósseo. O comportamento observado está de acordo com a literatura biológica sobre a atuação das células-tronco mesenquimais no reparo de fraturas.

5.1.6 Osteoblastos

A Figura 14 apresenta a evolução da população de osteoblastos (C_b), células fundamentais para o processo de formação do tecido ósseo durante a fase de reparo.

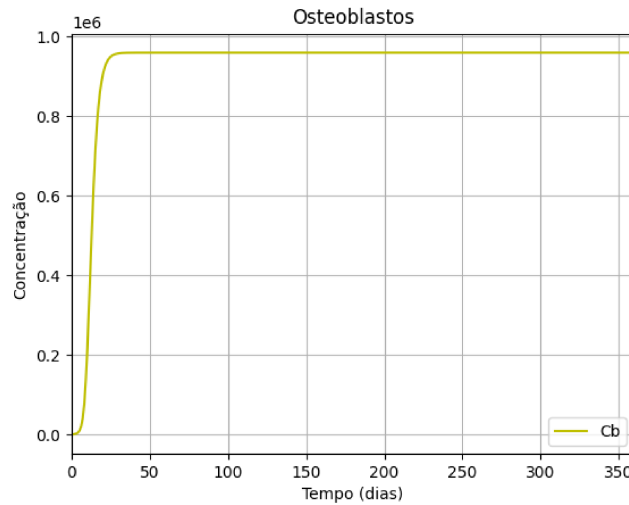


Figura 14 – Concentração de osteoblastos (C_b) ao longo do tempo.

O gráfico mostra um crescimento acentuado de osteoblastos nos primeiros 20 dias de simulação, seguido por uma estabilização em níveis elevados, indicando a maturação e permanência dessas células no sítio da lesão. A dinâmica observada decorre da diferenciação de células-tronco mesenquimais em resposta aos sinais locais do microambiente inflamatório e de proliferação óssea. Esse padrão é consistente com dados da literatura que descrevem o aumento sustentado de osteoblastos durante a formação do calo ósseo primário, necessário para a regeneração eficiente do osso lesionado.

5.1.7 Cartilagem Óssea

A Figura 15 apresenta a evolução temporal da concentração de tecido cartilaginoso (M_c), estrutura intermediária fundamental no processo de ossificação endocondral durante a consolidação óssea.

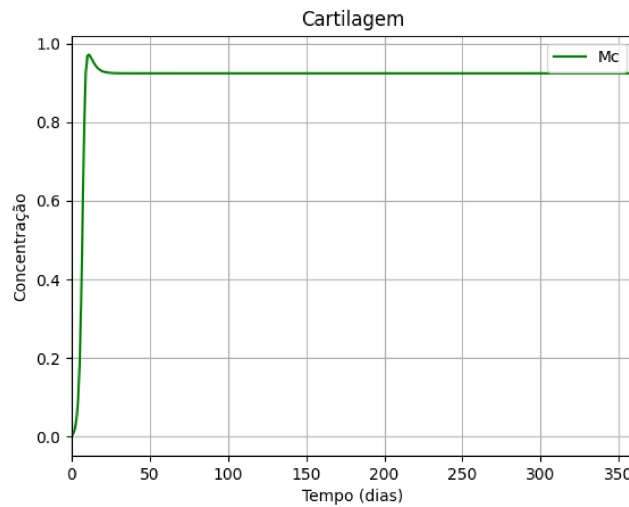


Figura 15 – Formação e estabilização da cartilagem (M_c) ao longo do tempo.

Observa-se um crescimento acelerado de M_c nos primeiros dias, com pico por volta do 10º dia, seguido por uma leve redução e posterior estabilização. Esse comportamento reflete a formação inicial do calo cartilaginoso, etapa essencial para estabilizar o local da fratura e servir de matriz para posterior ossificação. A leve queda após o pico pode ser interpretada como o início da substituição da cartilagem por osso trabecular, processo típico da ossificação endocondral. O padrão de resposta obtido no modelo está de acordo com a literatura fisiológica na consolidação óssea em condições normais.

5.1.8 Tecido ósseo

A Figura 16 apresenta a dinâmica da formação óssea (M_b) ao longo do tempo de simulação. Esse compartimento representa o tecido ósseo regenerado durante a fase final do processo de remodelação.

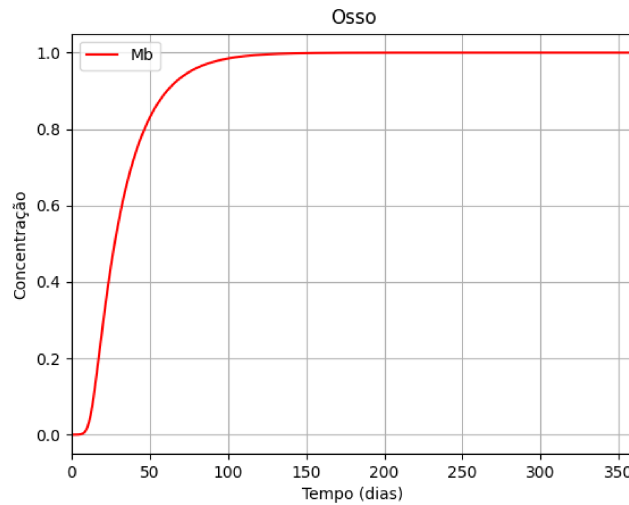


Figura 16 – Evolução temporal da formação de osso (M_b).

É possível observar uma fase inicial de latência nos primeiros dias, seguida por um crescimento progressivo e sustentado da quantidade de osso formado. A curva apresenta um comportamento sigmoide típico, refletindo a transição gradual entre a cartilagem intermediária e o osso trabecular, por meio do processo de ossificação. O aumento contínuo de M_b até o final do período simulado indica a eficiência do processo regenerativo, com estabilização em níveis próximos ao valor máximo da variável, compatível com a restauração do tecido ósseo.

5.1.9 Variação do Estrogênio

Com base no modelo modificado utilizando a nova Eq. 4.11, foram realizados dois experimentos em cenários distintos, levando em conta as concentrações de estradiol sérico em mulheres na pré-menopausa (0,060 ng/ml) e na pós-menopausa (0,019 ng/ml). Esses experimentos possibilitaram a simulação do impacto do estradiol na remodelação óssea em diferentes concentrações. Observou-se uma variação nas concentrações de C_2 ao longo dos 360 dias, com um impacto mais significativo na formação óssea.

A Figura 17 apresenta a evolução temporal da concentração de estradiol (E_2) para os dois cenários simulados.

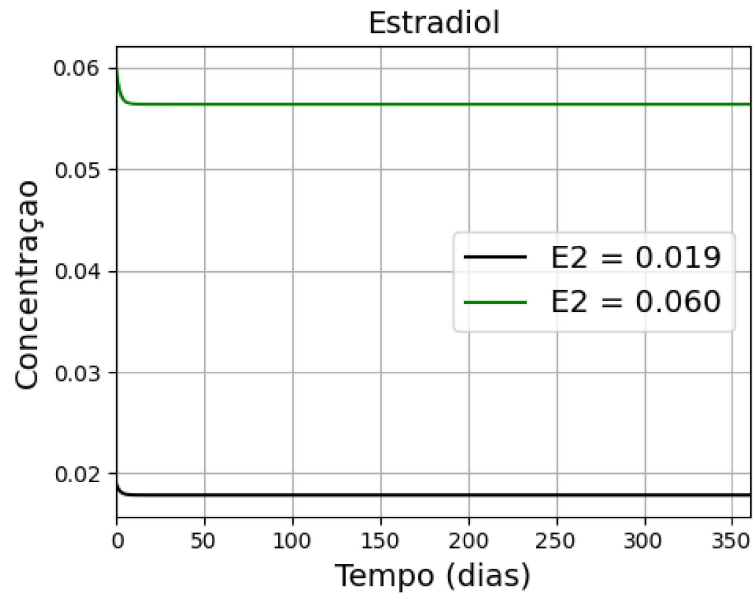


Figura 17 – Variação da concentração de estradiol (E_2) ao longo do tempo para dois cenários hormonais.

Observa-se que, em ambos os casos, o estradiol sofre um leve declínio inicial, estabilizando-se rapidamente próximo aos valores de partida. Esse comportamento reflete a modelagem da regulação hormonal implementada, que mantém o estradiol em níveis quase constantes, representando os perfis hormonais típicos de mulheres em fase pré e pós-menopausa. Dessa forma, o E_2 atua como um parâmetro de entrada estável, modulando indiretamente a dinâmica da remodelação óssea sem sofrer variações adicionais ao longo do tempo de integração.

A Figura 18 apresenta a comparação da concentração da citocina anti-inflamatória C_2 , representando como exemplo a interleucina 10 (IL-10), para dois cenários simulados.

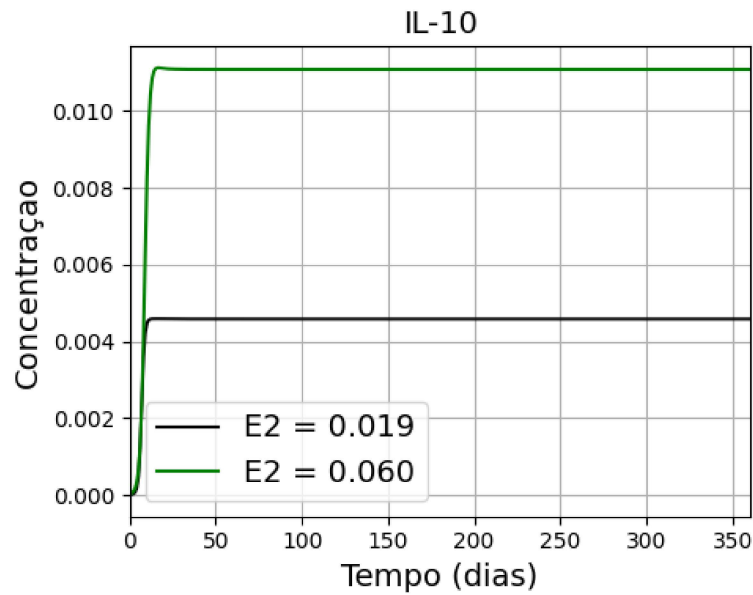


Figura 18 – Comparação da concentração (C_2) sob diferentes níveis de estradiol.

Verifica-se que o aumento da concentração de estradiol está diretamente associado a uma maior produção de IL-10. O cenário com a concentração de 0,060 apresenta níveis sustentados de C_2 significativamente superiores em relação ao cenário pós-menopausa. Esse resultado está em concordância com evidências experimentais que apontam o estradiol como um modulador da resposta imune, favorecendo a expressão de citocinas anti-inflamatórias. Assim, o modelo reproduz adequadamente o papel imunorregulador do estradiol no contexto da consolidação óssea.

A Figura 19 apresenta a concentração de cartilagem (M_c) ao longo do tempo para dois cenários hormonais distintos. Nota-se que há diferença na quantidade de cartilagem formada nos dois cenários. Antes da menopausa a concentração de cartilagem é maior e após da menopausa uma quantidade menor, corroborando com a literatura exposta no capítulo 2.

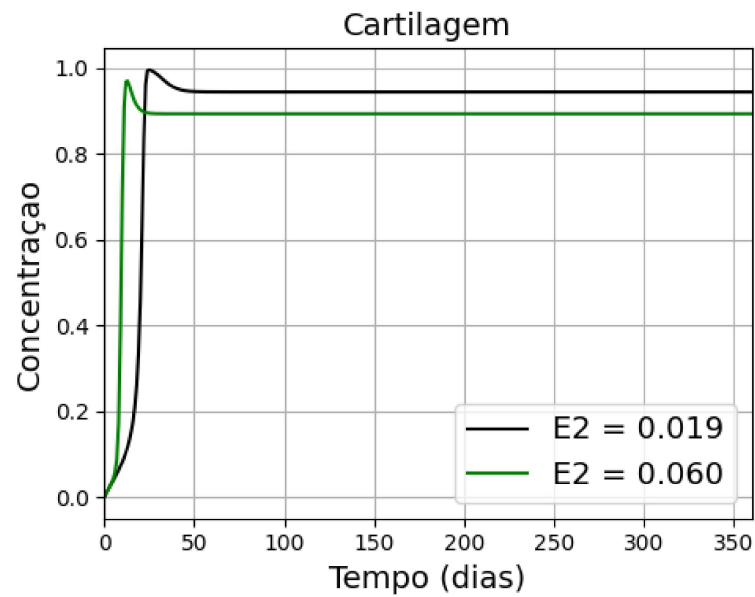


Figura 19 – Efeito do estradiol na formação de cartilagem (M_c) ao longo do tempo.

A Figura 20 apresenta a evolução temporal da formação de tecido ósseo (M_b) para os dois cenários simulados, pré e pós-menopausa com diferentes concentrações de estradiol. Pode-se observar que na concentração pré-menopausa a formação óssea se inicia mais cedo e atinge pico maior comparado ao cenário de queda de estradiol.

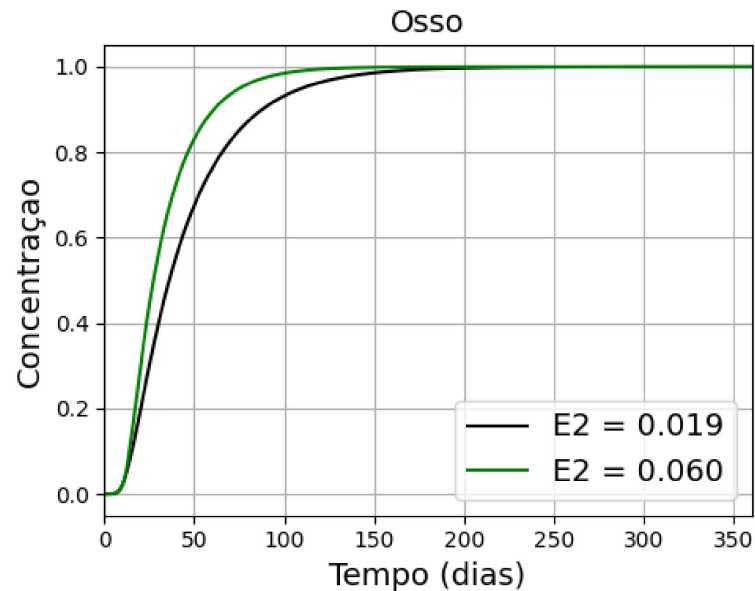


Figura 20 – Variação da formação óssea (M_b) ao longo do tempo para dois cenários hormonais.

5.2 VALIDAÇÃO DO MODELO

A fim de validar a implementação proposta, os resultados obtidos para as variáveis de formação de cartilagem (M_c) e formação de tecido ósseo (M_b) foram comparados com os dados do estudo de referência no qual o modelo original foi baseado. As figuras abaixo apresentam essa comparação, destacando o comportamento temporal de cada tecido durante o processo de consolidação óssea.

Na Figura 21, observa-se a dinâmica da formação de cartilagem. O modelo proposto (linha verde) reproduz adequadamente o padrão de crescimento inicial e a posterior estabilização observados no modelo de referência (pontos azuis), refletindo a fase condrogênica do processo de reparo. A incorporação da equação do estradiol (E) alterou ligeiramente a taxa de crescimento e o ponto de saturação do tecido cartilaginoso, indicando a influência hormonal sobre a diferenciação de células mesenquimais em condrócitos e sobre a transição entre os estágios de cartilagem e osso imaturo.

Na Figura 22, é apresentada a formação do tecido ósseo, caracterizada por um aumento gradual da matriz mineralizada ao longo do tempo. O modelo com a modulação pelo estradiol (linha vermelha) apresentou um crescimento mais acentuado em comparação ao modelo de referência (pontos azuis), evidenciando o papel anabólico do hormônio sobre a atividade osteoblástica. Esse comportamento está em consonância com observações experimentais que associam níveis adequados de estradiol à maior deposição de matriz osteoide e aceleração da fase de mineralização.

De forma geral, a comparação mostra que a adição da equação de estradiol ao sistema original melhora a representação fisiológica do processo de consolidação óssea, permitindo capturar efeitos hormonais que influenciam a transição entre os tecidos cartilaginoso e ósseo. O bom ajuste qualitativo dos resultados propostos aos dados de referência confirma a consistência numérica e biológica do modelo, sustentando sua adequação para análises mais complexas de remodelação óssea sob diferentes condições hormonais.

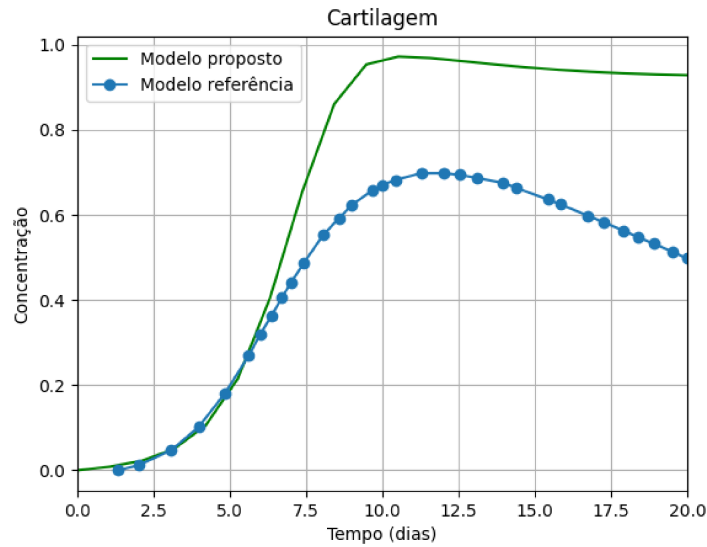


Figura 21 – Validação do modelo: comparação da formação de cartilagem (m_c) entre o modelo proposto (linha verde) e o estudo de referência (pontos azuis).

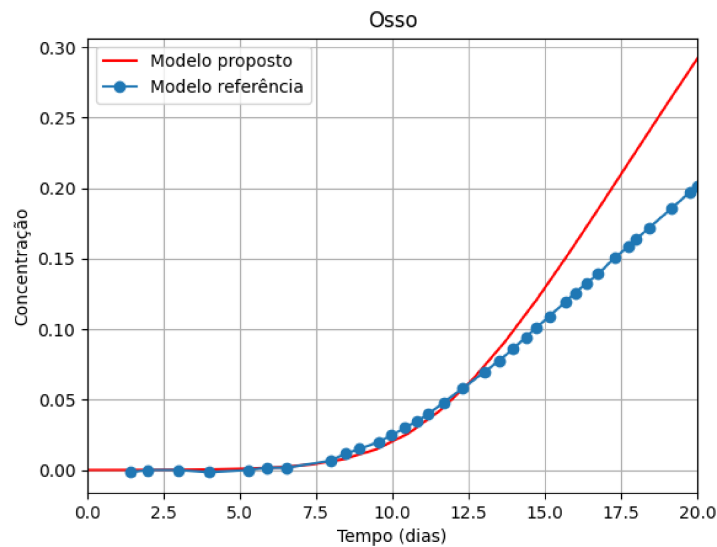


Figura 22 – Validação do modelo: comparação da formação de tecido ósseo (m_b) entre o modelo proposto (linha vermelha) e o estudo de referência (pontos azuis).

5.3 RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARAMÉTRICA DO MODELO

A análise de sensibilidade conduzida neste trabalho teve como objetivo avaliar a influência relativa de cada parâmetro do modelo de remodelação óssea sobre a dinâmica temporal das variáveis utilizadas. Para isso, foi empregada uma abordagem de variação uniparamétrica, na qual cada parâmetro foi perturbado individualmente em relação ao

seu valor de referência, mantendo-se todos os demais constantes. As variações aplicadas seguiram uma escala variando de 0.1 a 1.1 vezes o valor.

Esse procedimento possibilitou identificar, de maneira qualitativa, os parâmetros com maior influência sobre a amplitude, a forma e a tendência das curvas temporais de cada variável, além de evidenciar interações não lineares e efeitos indiretos mediados pela rede de equações do modelo. Tal análise fornece informações relevantes para etapas posteriores de calibração, ao destacar os parâmetros mais determinantes para o comportamento do sistema e, conseqüentemente, reduzir o esforço necessário no processo de ajuste do modelo.

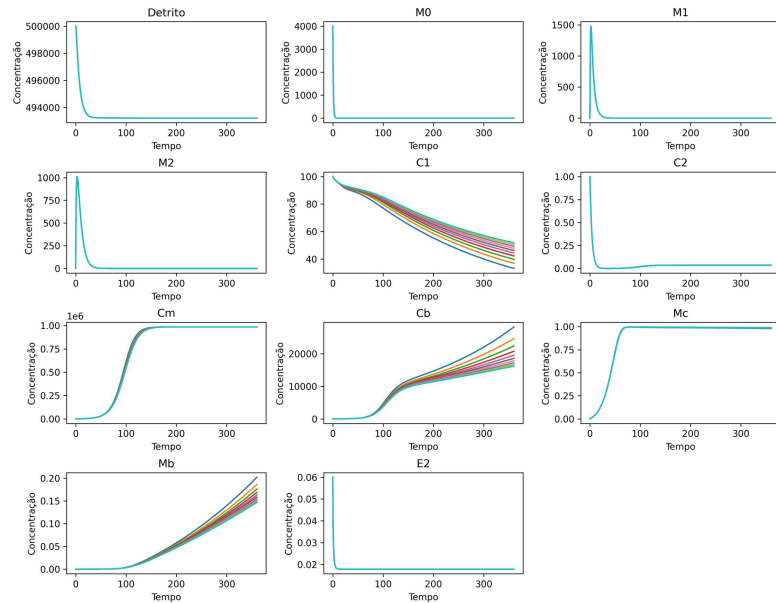


Figura 23 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro a_{12} , eficácia de c_2 na inibição da síntese de c_1 .

Observa-se na Figura 23 que a contribuição de a_{12} (eficácia de c_2 na inibição da síntese de c_1) para a variância do modelo não é constante no tempo, refletindo a natureza dinâmica das interações representadas nas equações diferenciais. Em fases iniciais, a sensibilidade apresenta valores reduzidos, indicando que alterações em a_{12} pouco afetam as respostas do sistema. Contudo, à medida que a simulação avança, há um aumento expressivo do índice de sensibilidade, o que sugere que o papel deste parâmetro torna-se mais relevante para a dinâmica do processo modelado. Essa transição temporal de importância está associada a mudanças no equilíbrio entre os termos de ganho e perda do sistema, sendo possivelmente influenciada por feedbacks não lineares presentes no modelo.

Nota-se que o parâmetro a_{12} exerce influência mais pronunciada sobre as variáveis c_1 , C_b e M_b . Tal comportamento está diretamente relacionado à estrutura das equações diferenciais do modelo, nas quais a_{12} atua como coeficiente de taxa que regula a transição ou interação entre compartimentos associados a c_1 . Dessa forma, variações em a_{12} modificam

de maneira imediata a dinâmica de c_1 , cuja evolução, por sua vez, afeta C_b e M_b devido às relações de dependência presentes no sistema.

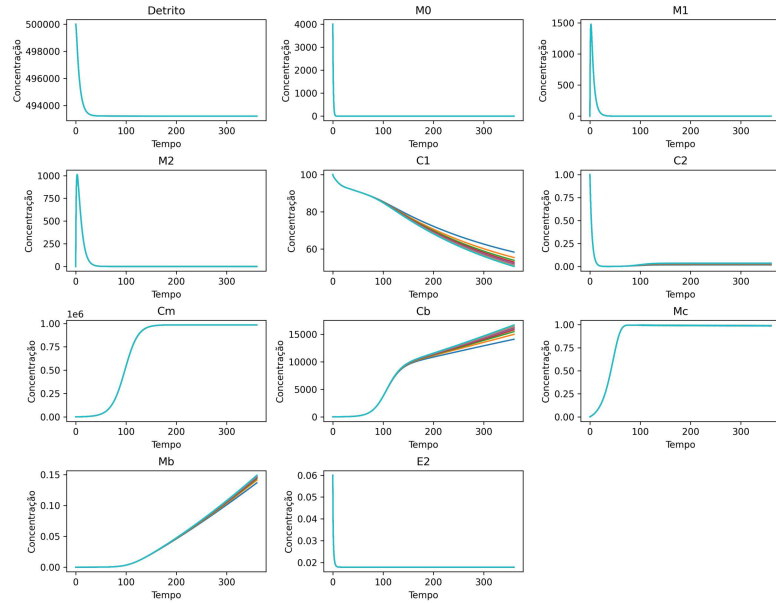


Figura 24 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro a_{22} , eficácia de c_2 na inibição da síntese de c_2 .

Observa-se da Figura 24 que tal parâmetro que demonstra a eficácia de c_2 na inibição da síntese de c_2 , exerce influência predominante sobre as variáveis c_1 , C_b e M_b ao longo da simulação e apenas um pouco em c_2 . Tal comportamento está associado ao fato do parâmetro atuar diretamente nas equações que regem a dinâmica de c_2 , variável que, por sua vez, influencia de forma significativa C_b e M_b devido ao acoplamento estrutural do modelo.

No início da simulação, a sensibilidade é elevada, indicando que pequenas variações em a_{22} provocam mudanças perceptíveis no comportamento do sistema. Com o avanço do tempo, observa-se uma redução dessa influência direta, reflexo da estabilização de c_2 e da diminuição da participação relativa de a_{22} nos fluxos dominantes do processo. Apesar disso, a sensibilidade total revela que interações com outros parâmetros mantêm a_{22} relevante, especialmente em fases intermediárias, onde o efeito combinado potencializa sua contribuição para a variabilidade de C_b e M_b .

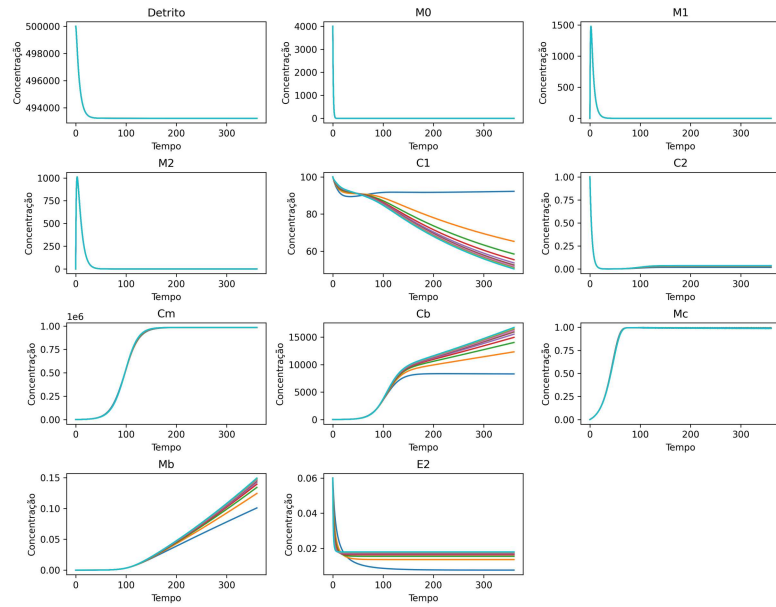


Figura 25 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro a_{e2} , síntese de E_2 .

A Figura 25 o este parâmetro exerce influência marcante sobre as variáveis c_1 , C_b e M_b , com efeito notável também sobre E_2 , especialmente nas fases iniciais da simulação. Esse comportamento decorre do papel de a_{e2} como coeficiente de taxa que relaciona diretamente a concentração de estradiol (E_2) a processos mediados por c_1 , afetando, de forma subsequente, a deposição e maturação da matriz óssea representadas por C_b e M_b . No início da simulação, a sensibilidade apresenta valores elevados, reflexo da ação imediata de a_{e2} sobre E_2 e, por consequência, sobre os fluxos associados a C_1 . À medida que o sistema evolui e o estradiol atinge níveis estabilizados, a influência direta diminui, mas o impacto indireto, via acoplamento dinâmico com outras variáveis, mantém o parâmetro relevante no controle de C_b e M_b .

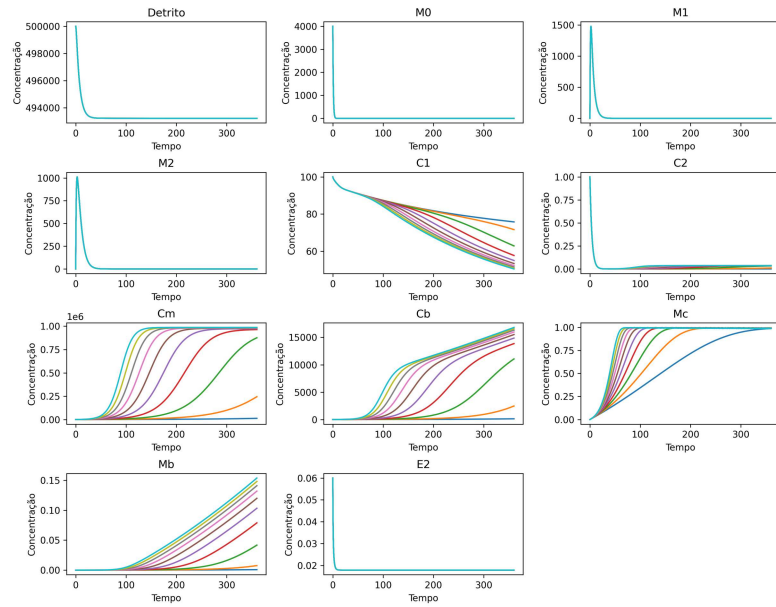


Figura 26 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro apm_1 , efetividade da inibição de c_1 sobre a proliferação de C_m .

Na figura 26 os resultados indicam que este parâmetro exerce influência direta sobre as variáveis, c_1 , C_m , C_b , M_b e M_c , com maior destaque para C_m devido ao seu papel como variável-alvo da ação modelada por apm_1 . Como C_m é precursor na formação de C_b e M_b , alterações neste parâmetro se propagam ao longo da cadeia de processos modelados, afetando também o acúmulo final de matriz óssea. Nos estágios iniciais, a sensibilidade é reduzida, pois C_m ainda não atingiu níveis elevados. À medida que a simulação progride, observa-se um aumento acentuado da sensibilidade, especialmente durante a fase de crescimento exponencial de C_m . Esse efeito se reflete em C_b e M_b com um atraso temporal, devido ao intervalo necessário para a conversão e acúmulo dessas populações. Em M_c , a influência se manifesta de forma mais prolongada, resultado do caráter acumulativo dessa variável.

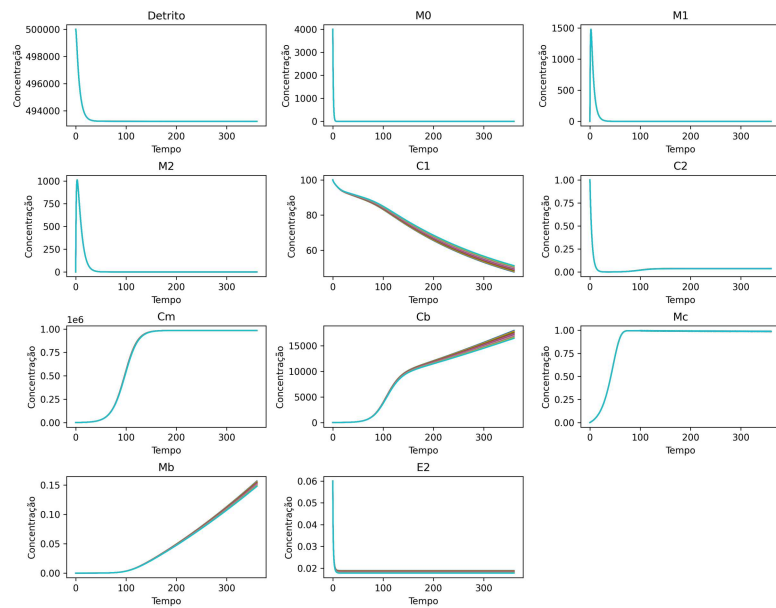


Figura 27 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_{e2} , decaimento de E_2 .

A análise de sensibilidade do parâmetro d_{e2} na figura 27, evidenciou que a taxa de degradação do estradiol influencia diretamente a duração e a intensidade da resposta inflamatória. Valores mais altos de d_{e2} aceleram a redução dos níveis de estradiol, resultando em um platô pró-inflamatório (C_1) mais elevado e sustentado, além de menor estabilização da resposta anti-inflamatória (C_2). Por outro lado, valores reduzidos de d_{e2} preservam a disponibilidade de estradiol ao longo do tempo, favorecendo a polarização de macrófagos M_2 e o aumento relativo de C_2 .

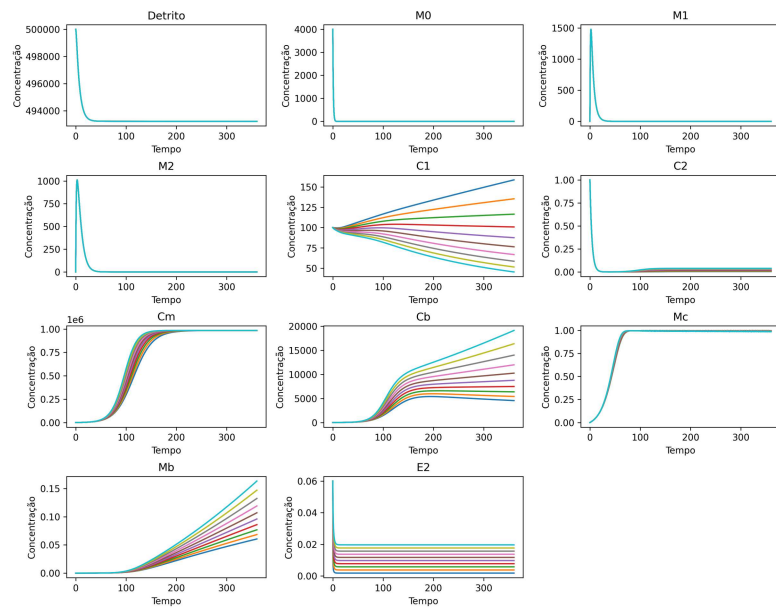


Figura 28 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro $E2_{max}$, máxima densidade de E_2 .

No caso do parâmetro $E2_{max}$ (Figura 28), que define o limite máximo de estradiol disponível no sistema, observou-se sensibilidade elevada nas variáveis relacionadas ao controle inflamatório. Aumentos em $E2_{max}$ resultaram em maior supressão de C_1 e incremento expressivo de C_2 , refletindo uma resposta anti-inflamatória mais eficiente e sustentada. Essa modulação repercute na dinâmica celular, favorecendo a conversão de macrófagos M_1 para M_2 e aumentando o aporte de sinais anabólicos no microambiente.

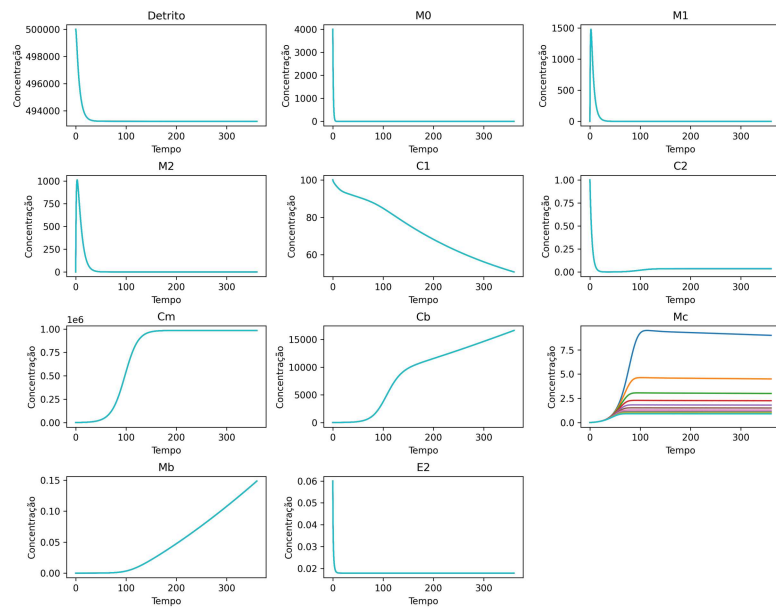


Figura 29 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro q_{cd1} , taxa de degradação de fibrocartilagem.

O parâmetro q_{cd1} (Figura 29), responsável pela degradação basal da fibrocartilagem, apresentou sensibilidade relativamente baixa quando comparado a outros parâmetros estruturais do modelo. As variações em q_{cd1} resultaram em pequenas diferenças no tempo de reabsorção de M_c , sem alterar de forma significativa a transição cartilagem–osso. Esse achado sugere que a degradação da matriz fibrocartilaginosa depende mais fortemente da ação mediada por osteoblastos (q_{cd2}) e pela atividade celular acoplada, do que de uma taxa basal constante. Portanto, q_{cd1} pode ser considerado um parâmetro de menor relevância isolada, mas complementar ao processo quando analisado em conjunto com q_{cd2} .

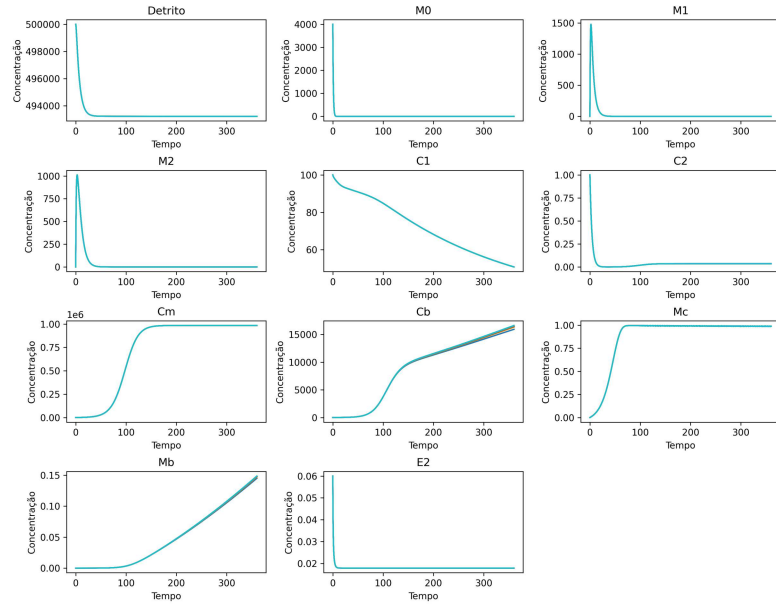


Figura 30 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro K_{lb} , capacidade de suporte de C_b .

A capacidade de carga de osteoblastos (k_{lb}), ilustrada na Figura 30, apresentou sensibilidade elevada, impactando diretamente o patamar final de C_b e, conseqüentemente, o volume de matriz óssea (M_b) produzido. Valores mais altos de k_{lb} permitem maior expansão osteoblástica, elevando o platô de C_b e acelerando a formação de osso trabecular. Por outro lado, valores baixos de k_{lb} limitam a população osteoblástica, resultando em ossificação incompleta ou tardia. Esse parâmetro, portanto, representa um limitador estrutural da neoformação óssea no modelo. A alta sensibilidade observada confirma que k_{lb} é um dos parâmetros-chave para a consolidação eficiente.

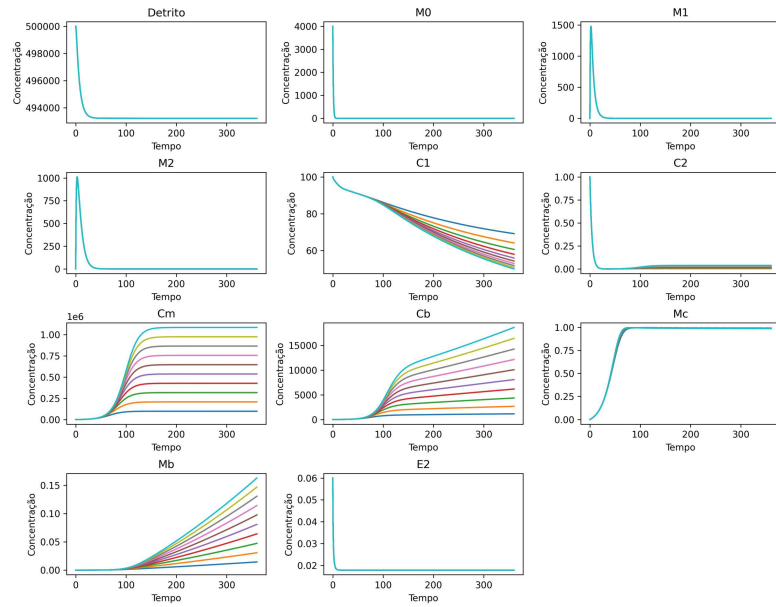


Figura 31 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{lm} , capacidade de suporte de C_m .

A análise do parâmetro k_{lm} (Figura 36), associado à capacidade de carga das células progenitoras, revelou sensibilidade significativa no comportamento de C_m . Valores mais elevados de k_{lm} possibilitam a manutenção de um estoque maior de células progenitoras indiferenciadas, que ao longo do tempo são convertidas em osteoblastos (C_b), impactando de forma indireta a deposição de matriz óssea (M_b). Em contrapartida, baixos valores de k_{lm} reduzem a disponibilidade de precursores, o que limita a formação óssea, mesmo em condições de resolução inflamatória adequada. Dessa forma, k_{lm} pode ser considerado um parâmetro regulador de primeira ordem, controlando a “capacidade de resposta” do sistema no longo prazo.

6 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos a partir do modelo computacional proposto permitem compreender, de forma integrada, a influência do estradiol e de parâmetros fisiológicos chave na dinâmica da remodelação óssea em mulheres no período pré e pós-menopausa e a influencia de cada parâmetro utilizado no sistema como um todo.

A variável D representa os detritos ósseos resultantes da fratura, compreendendo fragmentos de matriz mineralizada e componentes orgânicos que perderam a viabilidade celular. A sua remoção é importante na fase inflamatória inicial da consolidação óssea, devido a persistência desse material que pode atuar como barreira física à formação de novo tecido e como fonte de estímulos inflamatórios crônicos (BAHNEY et al., 2019).

Na Figura 9, observa-se o comportamento temporal dessa variável ao longo de 360 *dias* de simulação, evidenciando duas fases bem definidas: uma queda exponencial acentuada nos primeiros dias e uma estabilização em torno de um valor residual constante.

A fase inicial de rápida redução está associada à fagocitose intensa mediada por macrófagos ativados, recrutados precocemente para o sítio da lesão por quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, como $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$. Este comportamento é coerente com a literatura que descreve a capacidade fagocítica máxima ocorrendo nas primeiras 46 a 96 horas pós-fratura, quando há predominância de macrófagos M_1 com perfil inflamatório (CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024). Também em coerência com o modelo (TREJO; KOJOUHAROV; CHEN-CHARPENTIER, 2019b), que utiliza os valores iniciais de detritos para cenários de fraturas simples, moderadas ou severas.

A estabilização em um valor residual pode ser interpretada como a presença de uma fração de material não completamente removível, possivelmente integrada à matriz ou localizada em microambientes menos acessíveis às células fagocíticas. Esse comportamento residual é reportado em estudos histológicos (ESTAI et al., 2011), onde restos mineralizados podem permanecer encapsulados no calo ósseo maduro, sem comprometer necessariamente a biomecânica do tecido, mas potencialmente influenciando processos de remodelação de longo prazo.

Do ponto de vista biológico, a eficiência dessa remoção inicial é determinante para o sucesso da transição da fase inflamatória para a fase de reparo. Uma eliminação lenta ou incompleta de detritos pode prolongar a inflamação e atrasar a formação do calo mole, com impacto negativo na diferenciação osteoblástica (BAHNEY et al., 2019; CLAES; RECKNAGEL; IGNATIUS, 2012). Inversamente, uma depuração rápida favorece a deposição precoce de matriz osteoide e a subsequente mineralização (CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024; MARSELL; EINHORN, 2011). Essa dinâmica é modulada por fatores sistêmicos, como o estado hormonal, idade e comorbidades, que alteram perfis inflamatórios e a atividade fagocítica (MOLITORIS; HUANG; BAHT, 2024; XIAO

et al., 2025; VEGETO et al., 1999; MACARI et al., 2015).

Assim, a curva apresentada na Figura 9 não apenas reflete o comportamento esperado para um reparo ósseo fisiológico, como também fornece uma base quantitativa para investigar alterações patológicas ou intervenções terapêuticas que modulam a atividade de macrófagos e a depuração de detritos.

A figura 10 ilustra que, à medida que o número de macrófagos indiferenciados (M_0) diminui, os números de M_1 e M_2 aumentam devido à polarização dos macrófagos. Os macrófagos classicamente ativados ($M1$) liberam altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias e baixos níveis de citocinas anti-inflamatórias em resposta às suas funções de fagocitose. Por outro lado, os macrófagos alternativamente ativados secretam altos níveis de IL-10 e baixos níveis de TNF- α , enquanto continuam a eliminar detritos e modular a inflamação (SAXENA; ROUTH; MUKHOPADHAYA, 2021b).

O perfil temporal desses subpopulações previsto pelo modelo descreve uma sequência compatível com o reparo ósseo fisiológico. Observa-se que M_0 cai de aproximadamente 4000 células/mL no instante inicial para valores próximos de zero em aproximadamente 15 a 20 dias, sugerindo recrutamento rápido para o sítio da lesão e diferenciação dirigida por danos (D) e mediadores inflamatórios (C_1) na fase aguda de aproximadamente 1 a 5 dias. (CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024; BAHNEY et al., 2019; KOJOUHAROV; TREJO; CHEN-CHARPENTIER, 2017b).

Na mesma janela inicial, M_1 apresenta um pico precoce em torno de 5 dias com amplitude de 1,8 a 2000 células/mL, seguido de queda acentuada até níveis residuais por volta de 30 dias. Em seguida, M_2 sobe de forma mais tardia, atingindo um pico menor de aproximadamente 3 a 500 células/mL entre 8 e 10 dias, retornando gradualmente a valores próximos de zero até 30 a 40 dias. Esse encadeamento sinaliza a comutação necessária para resolver a inflamação e permitir o avanço do reparo, em consonância com dados *in vivo* de (BARATCHART et al., 2022; BAHNEY et al., 2019) e com modelos que explicitam o controle mieloide sobre reabsorção/neoformação (LO et al., 2021).

O comportamento de C_1 na figura 11 e C_2 na figura 12 traduz a sequência esperada para a resolução inflamatória na consolidação óssea: um pulso pró-inflamatório curto e intenso, seguido de contenção anti-inflamatória e estabilização do microambiente. Em aproximadamente 3 a 7 dias, C_1 sobe rapidamente até um pico de aproximadamente 0,65 a 0,70 ng/ml, acompanhado da ativação de macrófagos M_1 ; na sequência, há queda e estabelecimento de com tendência de equilíbrio em torno de 0,48 ng/ml de 20 a 30 dias. Já C_2 emerge mais lentamente, crescendo de 0 para 0,011 a 0,012 até de 20 a 25 dias, mantendo-se então estável. Esses tempos são coerentes com a janela aguda da fratura de 1 a 5 dias, a mudança fenotípica mieloide subsequente e a instalação do reparo (CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024; BAHNEY et al., 2019; BARATCHART et al., 2022; LO et al., 2021).

A presença de um patamar pró-inflamatório relativamente alto para C_1 de aproximadamente 0,48 ao longo de 360 dias sugere nível inflamatório basal persistente determinado pelo equilíbrio entre fontes residuais e sumidouros. Em termos paramétricos, esse platô tende a aumentar quando a inibição por C_2 é fraca, com valor de a_{12} alto, e a conversão M_1 para M_2 é ineficiente, baixo k_{12} e/ou alto k_{21} , o que reduz a fonte de C_2 . Esse quadro é compatível com um estado de inflamação de baixa intensidade, documentado no contexto do envelhecimento e associado a piores desfechos de consolidação (XIAO et al., 2025; CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024).

Por sua vez, o platô de C_2 de aproximadamente 0,011 resulta do balanço entre a fonte $k_2 M_2 + k_3 C_m$, impulsionada pelo aumento tardio de M_2 , e o termo de autolimitação ($H_2 C_2$), além do decaimento $d_{C_2} C_2$. O fato de C_2 estabilizar-se em magnitude muito menor que C_1 indica predominância pró-inflamatória no cenário simulado. Essa arquitetura temporal reproduz a transição inflamação-reparo descrita na literatura (BAHNEY et al., 2019; BARATCHART et al., 2022; CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024).

A trajetória de C_m na figura 13, mostra uma expansão muito rápida do estoque progenitor: partindo da condição inicial imposta esta cresce em aproximadamente 10 a 20 dias até um platô de 780000 células/mL, mantendo-se estável até 360 dias. Há coerência relacionada a fase de reparo, quando tais células são recrutadas e proliferam no leito da fratura sob a influência de sinais inflamatórios e ambientais (BAHNEY et al., 2019; GERIS et al., 2008; YANG; LIU, 2021).

No modelo, esse comportamento decorre do balanço na equação (4.7) entre o crescimento logístico $A_m C_m (1 - C_m/k_{lm})$ e a saída por diferenciação $F_1 C_m$. Em particular, A_m aumenta com C_1 (termo $a_{pm1} C_1$), enquanto F_1 diminui quando C_1 está alta. Assim, o pulso inicial de C_1 de aproximadamente 3 a 7 dias favorece a proliferação de C_m e, ao mesmo tempo, desacelera a diferenciação e efeito resultante. À medida que C_1 cai para o platô de aproximadamente 0,48, F_1 aumenta e a conversão para osteoblastos se estabelece, mas o sistema já opera próximo à capacidade k_{lm} , sustentando o patamar elevado de C_m enquanto alimenta C_b .

Em situações com C_1 persistentemente alta, como em uma inflamação crônica, o modelo prevê maior retenção de C_m e menor diferenciação efetiva, o que pode retardar a ossificação apesar do grande pool progenitor, em acordo com relatos de pior consolidação sob inflamação prolongada (CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024; BAHNEY et al., 2019).

A trajetória de C_b como demonstra no gráfico 14 exibe uma expansão muito rápida nos primeiros 15 a 30 dias, saindo de 250 células/mL para um platô próximo de 950000 células/mL, que se mantém estável até 360 dias. Esse perfil é consistente com a formação do calo ósseo primário, quando há intensa geração de osteoblastos a partir de precursores e manutenção de uma população elevada para sustentar a deposição de matriz (BAHNEY

et al., 2019; CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024; PIVONKA; DUNSTAN, 2012; YANG; LIU, 2021).

O ganho de C_b resulta do balanço descrito na equação (4.8), no qual a proliferação logística $A_b C_b(1 - C_b/k_{lb})$ é inibida por C_1 , enquanto um influxo adicional decorre da diferenciação de C_m (termo com F_1), que aumenta à medida que C_1 diminui. Assim, o pico inflamatório inicial (entre 3 e 7 dias) freia a proliferação dos osteoblasto e posteriormente, a queda de C_1 , aliada ao aumento de C_m , impulsiona a conversão para C_b , promovendo um crescimento acentuado até a proximidade da capacidade de carga $k_{lb} \sim 10^6$. O termo d_b atua estabilizando esse platô. Essa arquitetura reproduz o acoplamento entre resolução inflamatória e osteogênese descrito em séries experimentais e em modelos (BARATCHART et al., 2022; LO et al., 2021; BAHNEY et al., 2019).

Do ponto de vista fisiológico, o nível elevado e sustentado de C_b é desejável para mineralização e ganho de rigidez do calo. O modelo ainda sugere alvos claros para cenários in silico mostrando que reduzir a inibição por C_1 , que indiretamente aumenta A_b e o fluxo de C_m para C_b (MOLITORIS; HUANG; BAHT, 2024; LO et al., 2021). Em contrapartida, estados pró-inflamatórios prolongados (alto C_1 , menor E_2) tenderiam a achatá-la a ascensão e/ou reduzir o patamar de C_b , em acordo com piores desfechos de consolidação sob inflamação crônica (CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024; BAHNEY et al., 2019).

As trajetórias de M_c e M_b nas figuras 15 e 16 descrevem a sequência esperada: primeiro, a formação de um calo cartilaginoso e depois, sua substituição progressiva por osso trabecular. No cenário simulado, M_c cresce muito rapidamente nas primeiras duas semanas, pequena queda para um patamar estável em torno de $\sim 0,93$ g/ml a partir de 20 a 30 dias. Em paralelo, M_b apresenta latência inicial e, então, um crescimento sigmoide: eleva-se de 0 para 0,85 em 50 dias, alcança 0,98 g/ml por volta de 100 dias e se aproxima de 1,00 g/ml em até 150 dias, mantendo-se estável até 360 dias. Essa defasagem temporal é compatível com a fisiologia da consolidação (SHAPIRO, 2008; CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024; BAHNEY et al., 2019; LAFUENTE-GRACIA et al., 2021).

Assim, o pico de M_c é impulsionado por C_m alto nas primeiras semanas, enquanto a queda discreta subsequente coincide com a ascensão de C_b , que intensifica o termo de degradação $q_{cd2}M_cC_b$. Já o crescimento sigmoide de M_b reflete o acúmulo de osteoblastos e a ação de p_{bs} até o equilíbrio com q_{bd} . Em termos biológicos, isso espelha a ossificação endocondral: a fibrocartilagem fornece arcabouço de estabilidade mecânica inicial, depois é reabsorvida e substituída por osso (BAHNEY et al., 2019; CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024; MARSELL; EINHORN, 2011).

O platô relativamente alto de M_c ao longo de 360 dias sugere, no parâmetro atual, uma cartilagem residual não totalmente substituída. Esse comportamento pode emergir do

produto ($p_{cs}C_m$) elevado e/ou de q_{cd1} e q_{cd2} insuficientes frente ao grande C_b . Em tecidos reais, espera-se remoção substancial de fibrocartilagem por volta de 3 a 4 semanas, com remodelação contínua nos meses seguintes (BAILON-PLAZA; MEULEN, 2001; MARSELL; EINHORN, 2011; EINHORN, 2005). Logo, essa persistência pode sinalizar necessidade de calibração do modelo. A ascensão sustentada de M_b até 100 dias está em linha com o ganho de rigidez/volume ósseo ao fim do reparo e início da remodelação de longo prazo (LAFUENTE-GRACIA et al., 2021; CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024).

As hipóteses para aproximar tempos e magnitudes reportados em (CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024; MARSELL; EINHORN, 2011) seria aumentar q_{cd2} (degradação mediada por C_b) e/ou q_{cd1} para acelerar a remoção de cartilagem, reduzir p_{cs} ou modular C_m tardiamente via F_1 para diminuir a fonte de M_c quando C_b já está alto e favorecer resolução inflamatória/ polarização M_2 , pois ambientes menos pró-inflamatórios tendem a acelerar a osteogênese e a substituição de cartilagem (MOLITORIS; HUANG; BAHT, 2024; BAHNEY et al., 2019).

Os resultados obtidos para os diferentes cenários de concentração de estradiol (E_2) reforçam o papel central desse hormônio na regulação do reparo e da remodelação óssea. Observou-se que a concentração de IL-10 (C_2) foi significativamente maior no cenário pré-menopausa, referente a figura 18. Tal achado está em consonância com evidências experimentais que relacionam o estradiol ao aumento de citocinas anti-inflamatórias e à supressão da resposta pró-inflamatória exacerbada (KHOSLA; MONROE, 2010; PACIFICI, 2012; MACARI et al., 2018). Essa modulação imunológica desempenha papel crucial para o microambiente de reparo, já que a presença de citocinas reguladoras, como a IL-10, favorece a resolução da inflamação e a progressão do processo cicatricial em direção à formação óssea.

No que se refere à matriz cartilaginosa (M_c), a Figura 19 mostra que níveis adequados de estradiol estão associados a maior estabilidade da cartilagem formada. Essa observação é relevante, pois a cartilagem atua como estrutura transitória essencial na ossificação endocondral. A menor quantidade observada no cenário pós-menopausa sugere um comprometimento dessa etapa, corroborando relatos que associam a deficiência estrogênica à redução da qualidade do calo cartilaginoso e ao atraso na consolidação (ALMEIDA et al., 2016; MACARI et al., 2016).

Por fim, a figura 1 evidencia o impacto direto do estradiol sobre a formação óssea. Em mulheres na pré-menopausa ($E_2 = 0,060$ ng/ml), a curva de crescimento do tecido ósseo foi mais rápida e atingiu níveis superiores em comparação ao cenário pós-menopausa. Esse resultado é coerente com estudos clínicos e experimentais que associam a queda abrupta do estradiol ao aumento da reabsorção óssea, desequilíbrio na remodelação e risco elevado de osteoporose (RIGGS; KHOSLA; MELTON, 2002; KHOSLA; MONROE, 2010). O modelo, portanto, reproduz o efeito protetor do estradiol tanto no controle da

inflamação quanto na promoção da formação óssea, consolidando a relevância do eixo hormonal-imune para a manutenção da homeostase do tecido esquelético.

De forma integrada, os achados demonstram que a deficiência estrogênica compromete múltiplas etapas do processo de consolidação: reduz a resposta anti-inflamatória, fragiliza a matriz cartilaginosa e desacelera a formação óssea. Esse conjunto de evidências ressalta a importância de estratégias terapêuticas voltadas à modulação hormonal e imunológica em mulheres pós-menopausa, visando reduzir a vulnerabilidade a fraturas e melhorar o prognóstico do reparo ósseo.

Os resultados da análise de sensibilidade paramétrica permitem compreender como variações em parâmetros específicos modulam a dinâmica de consolidação óssea, integrando processos inflamatórios, hormonais e celulares. De modo geral, observou-se que parâmetros relacionados à resposta inflamatória (a_{12} , a_{22}), à influência hormonal (a_{e2} , d_{e2} , $E2_{max}$) e à capacidade proliferativa celular (apm_1 , k_{lb} , k_{lm}) apresentaram maior sensibilidade.

O parâmetro a_{12} demonstrou sensibilidade crescente ao longo da simulação (Figura 23), indicando que a eficácia de c_2 em inibir c_1 torna-se mais relevante em fases intermediárias e tardias, quando a resolução inflamatória depende do equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias. Esse resultado corrobora a literatura que associa o atraso na regulação de c_1 a estados inflamatórios persistentes que comprometem o reparo (BAHNEY et al., 2019; CAPOBIANCO; HANKENSON; KNIGHTS, 2024). Já o parâmetro a_{22} (Figura 24) apresentou sensibilidade alta no início, diminuindo com o tempo à medida que c_2 se estabiliza, comportamento compatível com a autolimitação das citocinas anti-inflamatórias descrita experimentalmente (BARATCHART et al., 2022).

Os parâmetros ligados ao eixo estrogênio-inflamação também se destacaram. A síntese hormonal (a_{e2} , Figura 25) modulou de forma marcante a dinâmica inicial de c_1 e c_2 , propagando seus efeitos para C_b e M_b , enquanto a taxa de degradação do estradiol (d_{e2} , Figura 27) mostrou-se crítica para determinar a duração da resposta inflamatória, em concordância com estudos que descrevem o papel do estradiol na contenção de inflamação crônica e na proteção contra osteoporose (KHOSLA; MONROE, 2010; ALMEIDA et al., 2016). De forma complementar, o parâmetro $E2_{max}$ (Figura 28) confirmou a importância do limite máximo hormonal: valores elevados favorecem a supressão de c_1 e o aumento de c_2 , simulando o efeito protetor observado em mulheres na pré-menopausa (MACARI et al., 2018; PACIFICI, 2012).

Quanto à proliferação celular, o parâmetro apm_1 (Figura 26) mostrou influência progressiva sobre C_m e, de forma indireta, sobre C_b e M_b , reforçando que a disponibilidade de precursores é um fator determinante para a eficiência da neoformação óssea (GERIS et al., 2008; YANG; LIU, 2021). Os parâmetros de capacidade proliferativa, k_{lb} e k_{lm} (Figuras 30 e 36), também exibiram sensibilidade alta, impactando diretamente os platôs de C_b e C_m , o que está alinhado a evidências de que o potencial regenerativo depende

tanto da reserva progenitora mesenquimal quanto da expansão osteoblástica (PIVONKA; DUNSTAN, 2012; MACARI et al., 2015). Em contraste, o parâmetro q_{cd1} (Figura 29) teve baixa relevância isolada, sugerindo que a degradação da fibrocartilagem é mais dependente da interação com osteoblastos (q_{cd2}) do que de taxas basais constantes (EINHORN, 2005; MARSELL; EINHORN, 2011).

De forma integrada, a análise de sensibilidade evidenciou que os parâmetros de maior impacto estão diretamente ligados à modulação hormonal e inflamatória, reforçando o papel central do eixo imunológico e endócrino no reparo ósseo (VEGETO et al., 1999; MOLITORIS; HUANG; BAHT, 2024). Ao mesmo tempo, parâmetros estruturais relacionados à capacidade proliferativa celular confirmaram-se essenciais para sustentar a ossificação endocondral e a consolidação trabecular. Esses achados não apenas validam a arquitetura proposta para o modelo, mas também sugerem alvos potenciais para intervenções terapêuticas *in silico*, como a modulação do estradiol ou da polarização macrofágica, em cenários de deficiência hormonal ou inflamação crônica.

7 CONCLUSÃO

O presente trabalho apresentou o desenvolvimento e a aplicação de um modelo computacional inovador para simular a influência do estradiol na consolidação óssea em mulheres nos períodos pré e pós-menopausa. As simulações revelaram que a redução nos níveis de estradiol compromete a produção de citocinas anti-inflamatórias, reduz a estabilidade da matriz cartilaginosa e retarda a formação de tecido ósseo, evidenciando o papel protetor do hormônio na homeostase do tecido esquelético.

Os resultados obtidos corroboram evidências experimentais descritas na literatura e demonstram a relevância de abordagens *in silico* para investigar fenômenos biológicos complexos, especialmente no contexto da osteoimunologia e da saúde óssea feminina. O modelo contribui, portanto, para a compreensão quantitativa dos mecanismos que ligam a queda hormonal pós-menopausa ao aumento da fragilidade óssea e ao risco de fraturas.

Além da contribuição metodológica, destaca-se a importância de direcionar esforços de pesquisa para cenários femininos historicamente pouco estudados. A literatura ainda é marcada por uma sub-representação das mulheres em experimentos e modelos preditivos, o que limita a generalização dos resultados clínicos. Ao focar especificamente na influência do estradiol e nas alterações pós-menopausa, esta dissertação avança no preenchimento dessa lacuna, trazendo evidências mais direcionadas à realidade fisiológica feminina.

Apesar dos avanços, este estudo apresenta algumas limitações. O modelo foi desenvolvido em uma dimensão temporal simplificada e não incorpora explicitamente aspectos espaciais da regeneração óssea. Ademais, a ausência de acoplamento com estímulos mecânicos e com dados experimentais de validação restringe a aplicabilidade imediata dos resultados ao contexto clínico. Outro ponto de limitação refere-se à representação simplificada das vias de sinalização celular, que, embora útil para capturar tendências gerais, não contempla toda a complexidade molecular envolvida no processo.

Essas limitações, entretanto, abrem caminho para pesquisas futuras. Estudos posteriores poderão explorar modelos mais abrangentes, capazes de integrar múltiplas escalas biológicas e biomecânicas, incorporando maior realismo às simulações. Além disso, o acoplamento com dados experimentais e clínicos se mostra essencial para validar os resultados e ampliar a aplicabilidade do modelo em contextos translacionais. Dessa forma, a presente pesquisa estabelece uma base sólida, que pode ser expandida para investigações mais complexas e direcionadas à personalização de estratégias terapêuticas.

De forma integrada, forneceu uma base consistente para o estudo da remodelação óssea sob influência hormonal e abre caminho para pesquisas futuras que busquem superar as limitações aqui identificadas, ampliando a compreensão do processo em maior complexidade espacial e mecanobiológica. Espera-se que os avanços propostos contribuam não apenas para o progresso do conhecimento científico, mas também para o desenvolvimento

de ferramentas computacionais, capazes de subsidiar estratégias terapêuticas e protocolos clínicos voltados à saúde óssea feminina no período pós-menopausa.

Os resultados obtidos corroboram evidências experimentais descritas na literatura e demonstram a relevância de abordagens *in silico* para investigar fenômenos biológicos complexos, especialmente no contexto da osteoimunologia e da saúde óssea feminina. O modelo contribui, portanto, para a compreensão quantitativa dos mecanismos que ligam a queda hormonal pós-menopausa ao aumento da fragilidade óssea e ao risco de fraturas.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M. et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*, American Physiological Society Bethesda, MD, 2016.
- ALNAHDI, A. S.; IDREES, M. Nonlinear dynamics of estrogen receptor-positive breast cancer integrating experimental data: A novel spatial modeling approach. *Mathematical Biosciences and Engineering*, AIMS Press, v. 20, n. 12, p. 21163–21186, 2023.
- ALSASSA, S. et al. Modeling early stages of bone and joint infections dynamics in humans: A multi-agent, multi-system based model. v. 7, p. 26–26, 2020. ISSN 2296-889X. Place: Switzerland Publisher: Switzerland: Frontiers Media SA.
- ARIAS, C. F. et al. Bone remodeling: A tissue-level process emerging from cell-level molecular algorithms. v. 13, n. 9, p. e0204171–e0204171, 2018. ISSN 1932-6203. Place: United States Publisher: United States: Public Library of Science.
- BAHNEY, C. S. et al. Cellular biology of fracture healing. *Journal of Orthopaedic Research®*, Wiley Online Library, v. 37, n. 1, p. 35–50, 2019.
- BAILON-PLAZA, A.; MEULEN, M. C. V. D. A mathematical framework to study the effects of growth factor influences on fracture healing. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 212, n. 2, p. 191–209, 2001.
- BARATCHART, E. et al. Integrated computational and in vivo models reveal key insights into macrophage behavior during bone healing. v. 18, n. 5, p. e1009839–e1009839, 2022. ISSN 1553-7358. Place: United States Publisher: United States: Public Library of Science.
- BILEZIKIAN, J. P.; RAISZ, L. G.; MARTIN, T. J. *Principles of bone biology*. [S.l.]: Academic press, 2008.
- BILEZIKIAN, J. P.; RAISZ, L. G.; RODAN, G. A. (Ed.). *Principles of Bone Biology*. 2. ed. San Diego: Academic Press, 2002. v. 1-2. ISBN 0-12-098652-3.
- BOARETTI, D. et al. Perspectives on in silico bone mechanobiology: computational modelling of multicellular systems. v. 44, p. 56–73, 2022. ISSN 1473-2262.
- CAPOBIANCO, C. A.; HANKENSON, K. D.; KNIGHTS, A. J. Temporal dynamics of immune-stromal cell interactions in fracture healing. *Frontiers in immunology*, Frontiers Media SA, v. 15, p. 1352819, 2024.
- CLAES, L.; RECKNAGEL, S.; IGNATIUS, A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nature reviews rheumatology*, Nature Publishing Group UK London, v. 8, n. 3, p. 133–143, 2012.
- EINHORN, T. A. The science of fracture healing. *Journal of orthopaedic trauma*, LWW, v. 19, n. 10, p. S4–S6, 2005.
- ESTAI, M. A. et al. Histological changes in the fracture callus following the administration of water extract of piper sarmentosum (daun kadok) in estrogen-deficient rats. *Iranian Journal of Medical Sciences*, v. 36, n. 4, p. 281, 2011.

- FELMLEE, M. A. et al. Use of a local sensitivity analysis to inform study design based on a mechanistic toxicokinetic model for γ -hydroxybutyric acid. *The AAPS Journal*, Springer, v. 13, n. 2, p. 240–254, 2011.
- GARRIDO, J. M. *Introduction to computational models with Python*. [S.l.]: CRC Press, 2015.
- GERIS, L. et al. Angiogenesis in bone fracture healing: a bioregulatory model. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, v. 251, n. 1, p. 137–158, 2008.
- GÓMEZ-BARRENA, E. et al. Bone fracture healing: cell therapy in delayed unions and nonunions. *Bone*, Elsevier, v. 70, p. 93–101, 2015.
- GONG, H. et al. Computational model for the underlying mechanisms regulating bone loss by mechanical unloading and estrogen deficiency. *Tsinghua Science And Technology*, TUP, v. 15, n. 5, p. 540–546, 2010.
- HEIDARI, S. et al. Sex and gender equity in research: rationale for the sager guidelines and recommended use. *Research integrity and peer review*, Springer, v. 1, n. 1, p. 2, 2016.
- ISLAM, M. A. et al. Mathematical modeling of the gut–bone axis and implications of butyrate treatment on osteoimmunology. v. 60, n. 49, p. 17814–17825, 2021. ISSN 0888-5885. Place: United States Publisher: United States: American Chemical Society.
- JAVED, S. et al. The lattice boltzmann method and computational analysis of bone dynamics-i. v. 5, n. 1, p. 1–14, 2017. ISSN 2194-3206. Place: Berlin/Heidelberg Publisher: Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- JI, B. et al. Mathematical modelling of bone remodelling cycles including the $\text{nf}\kappa\text{b}$ signalling pathway. *Computers in Biology and Medicine*, Elsevier, v. 107, p. 257–264, 2019.
- JI, B. et al. Mathematical modelling of bone remodelling cycles including the $\text{NF}\kappa\text{B}$ signalling pathway. v. 107, p. 257–264, 2019. ISSN 0010-4825. Place: United States Publisher: United States: Elsevier Ltd.
- JILKA, R. L. Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Medical and pediatric oncology*, Wiley Online Library, v. 41, n. 3, p. 182–185, 2003.
- JR, J. F. R. et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Oxford University Press, v. 96, n. 3, p. 746–754, 2011.
- KARLAFTI, E. et al. Effect of estrogen on bone cells: what is new? *Journal of Research & Practice on the Musculoskeletal System (JRPMS)*, v. 3, n. 4, 2019.
- KENDALL, J. J. et al. An in silico micro-multiphysics agent-based approach for simulating bone regeneration in a mouse femur defect model. v. 11, p. 1289127–1289127, 2023. ISSN 2296-4185. Place: Switzerland Publisher: Switzerland: Frontiers Media S.A.
- KHOSLA, S.; MONROE, D. G. Regulation of bone metabolism by sex steroids. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 1, n. 3, p. a003004, 2010.

- KOJOUHAROV, H.; TREJO, I.; CHEN-CHARPENTIER, B. Modeling the effects of inflammation in bone fracture healing. In: AIP PUBLISHING. *AIP Conference Proceedings*. [S.l.], 2017. v. 1895, n. 1.
- KOJOUHAROV, H. V.; TREJO, I.; CHEN-CHARPENTIER, B. M. Modeling the effects of inflammation in bone fracture healing. v. 1895, n. 1, p. 020005, 2017. ISSN 0094-243X.
- KONDOH, S. et al. Estrogen receptor α in osteocytes regulates trabecular bone formation in female mice. *Bone*, Elsevier, v. 60, p. 68–77, 2014.
- LAFUENTE-GRACIA, L. et al. Towards in silico models of the inflammatory response in bone fracture healing. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, Frontiers Media SA, v. 9, p. 703725, 2021.
- LEMOES-SILVA, M.; TORRES, D. F. The lotka-volterra dynamical system and its discretization. In: *Advanced Mathematical Analysis and its Applications*. [S.l.]: Chapman and Hall/CRC, 2023. p. 327–342.
- LO, C. H. et al. Computational modeling reveals a key role for polarized myeloid cells in controlling osteoclast activity during bone injury repair. v. 11, n. 1, p. 6055–6055, 2021. ISSN 2045-2322. Place: England Publisher: England: Nature Publishing Group.
- LORENZO, J. et al. *Osteoimmunology: interactions of the immune and skeletal systems*. [S.l.]: Academic Press, 2015.
- MA, C. et al. Biomechanics and mechanobiology of the bone matrix. *Bone research*, Nature Publishing Group UK London, v. 10, n. 1, p. 59, 2022.
- MACARI, S. et al. Oestrogen regulates bone resorption and cytokine production in the maxillae of female mice. *Archives of oral biology*, Elsevier, v. 60, n. 2, p. 333–341, 2015.
- MACARI, S. et al. St2 regulates bone loss in a site-dependent and estrogen-dependent manner. *Journal of cellular biochemistry*, Wiley Online Library, v. 119, n. 10, p. 8511–8521, 2018.
- MACARI, S. et al. Osteoprotective effects of estrogen in the maxillary bone depend on $\text{er}\alpha$. *Journal of Dental Research*, SAGE Publications, v. 95, n. 6, p. 736–744, 2016.
- MARSELL, R.; EINHORN, T. A. The biology of fracture healing. *Injury*, Elsevier, v. 42, n. 6, p. 551–555, 2011.
- MESTER, R. et al. Differential methods for assessing sensitivity in biological models. *PLoS computational biology*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 18, n. 6, p. e1009598, 2022.
- MOLITORIS, K. H.; HUANG, M.; BAHT, G. S. Osteoimmunology of fracture healing. *Current osteoporosis reports*, Springer, v. 22, n. 3, p. 330–339, 2024.
- MUNN, Z. et al. Systematic review or scoping review? guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. v. 18, n. 1, p. 143, 2018. ISSN 1471-2288.
- NODA, M. *Cellular and molecular biology of bone*. [S.l.]: Academic Press, 2014.

NOIRRIT-ESCLASSAN, E. et al. Critical role of estrogens on bone homeostasis in both male and female: From physiology to medical implications. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 4, 2021. ISSN 1422-0067. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1568>>.

OKAMOTO, K.; TAKAYANAGI, H. Osteoimmunology. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*, Elsevier, p. 261–282, 2018.

OPENSTAX. *Bone Structure Anatomy and Physiology*. OpenStax, 2016. Accessed: 2025-08-18. Disponível em: <<http://philschatz.com/anatomy-book/contents/m46281.html>>.

PACIFICI, R. Role of t cells in ovariectomy induced bone loss—revisited. *Journal of Bone and Mineral Research*, Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company Hoboken, v. 27, n. 2, p. 231–239, 2012.

PANT, A. et al. Integration of mechanics and biology in computer simulation of bone remodeling. v. 164, p. 33–45, 2021. ISSN 0079-6107. Place: England Publisher: England: Elsevier Ltd.

PAPPALARDO, F. et al. Advances in computational immunology. *Journal of immunology research*, v. 2015, p. 170920, 2015.

PEREZ, C. C. *Male bias in medical trials risks women's lives. But at least the data gap is finally being addressed*. The Guardian, 2025. Accessed: 2025-06-30. Disponível em: <<https://www.theguardian.com/commentisfree/2025/may/09/male-bias-medical-trial-s-women-lives-data-gap>>.

PETERS, M. D. et al. Scoping reviews. *Joanna Briggs Institute reviewer's manual*, The Joanna Briggs Institute Melbourne, v. 2015, p. 1–24, 2017.

PIVONKA, P.; DUNSTAN, C. R. Role of mathematical modeling in bone fracture healing. *BoneKEy reports*, v. 1, p. 221, 2012.

PIVONKA, P.; KOMAROVA, S. V. Mathematical modeling in bone biology: From intracellular signaling to tissue mechanics. *Bone*, Elsevier, v. 47, n. 2, p. 181–189, 2010.

RIGGS, B. L.; KHOSLA, S.; MELTON, L. J. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Reviews*, v. 23, n. 3, p. 279–302, 2002.

SAXENA, Y.; ROUTH, S.; MUKHOPADHAYA, A. Immunoporosis: role of innate immune cells in osteoporosis. *Frontiers in immunology*, Frontiers Media SA, v. 12, p. 687037, 2021.

SAXENA, Y.; ROUTH, S.; MUKHOPADHAYA, A. Immunoporosis: Role of innate immune cells in osteoporosis. v. 12, 2021. ISSN 1664-3224.

SERHAN, C. N.; SAVILL, J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nature immunology*, Nature Publishing Group US New York, v. 6, n. 12, p. 1191–1197, 2005.

SHAPIRO, F. Bone development and its relation to fracture repair. the role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. *Eur Cell Mater*, v. 15, n. 53, p. e76, 2008.

STÄDTER, P. et al. Benchmarking of numerical integration methods for ode models of biological systems. *Scientific reports*, Nature Publishing Group UK London, v. 11, n. 1, p. 2696, 2021.

The Guardian. *Why sex bias in labs means women are the losers in research into ageing*. The Guardian, 2024. Accessed: 2025-06-30. Disponível em: <<https://www.theguardian.com/science/article/2024/jul/22/sex-bias-labs-women-losers-research-ageing>>.

TREJO, I.; KOJOUHAROV, H.; CHEN-CHARPENTIER, B. Modeling the macrophage-mediated inflammation involved in the bone fracture healing process. *Mathematical and Computational Applications*, v. 24, n. 1, 2019. ISSN 2297-8747. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2297-8747/24/1/12>>.

TREJO, I.; KOJOUHAROV, H.; CHEN-CHARPENTIER, B. Modeling the macrophage-mediated inflammation involved in the bone fracture healing process. *Mathematical and Computational Applications*, MDPI, v. 24, n. 1, p. 12, 2019.

TSAVACHIDOU, D.; LIEBMAN, M. N. Modeling and simulation of pathways in menopause. *Journal of the American Medical Informatics Association*, BMJ Group BMA House, Tavistock Square, London, WC1H 9JR, v. 9, n. 5, p. 461–471, 2002.

VEGETO, E. et al. Estradiol down-regulates lps-induced cytokine production and nf-b activation in murine macrophages. *Endocrinology*, Oxford University Press, v. 140, n. 9, p. 3455–3461, 1999.

WANG, X. et al. *Fundamental biomechanics in bone tissue engineering*. [S.l.]: Morgan & Claypool Publishers, 2010.

WEISS, J. N. The hill equation revisited: uses and misuses. *The FASEB Journal*, Wiley Online Library, v. 11, n. 11, p. 835–841, 1997.

WRONSKI, T. et al. Estrogen treatment prevents osteopenia and depresses bone turnover in ovariectomized rats. *Endocrinology*, Oxford University Press, v. 123, n. 2, p. 681–686, 1988.

XIAO, J. et al. Immunoinflammation and post-translational modifications in the aging process. *Journal of Translational Medicine*, v. 23, p. 910, 2025.

YANG, N.; LIU, Y. The role of the immune microenvironment in bone regeneration. *International journal of medical sciences*, v. 18, n. 16, p. 3697, 2021.

APÊNDICE A – Outros Resultados

A análise de sensibilidade global realizada evidenciou que determinados parâmetros apresentaram impacto reduzido sobre as variáveis do modelo, uma vez que a variação de suas magnitudes não produziu alterações significativas nas trajetórias simuladas.

Do ponto de vista da modelagem matemática, a baixa relevância desses parâmetros sugere uma redundância estrutural dentro do arcabouço proposto. Assim, sua manutenção no sistema pode adicionar complexidade desnecessária sem ganhos de representatividade biológica. Uma estratégia adequada, portanto, consiste em simplificar o modelo por meio da remoção desses parâmetros ou pela sua agregação em termos mais gerais, desde que tal redução não comprometa os mecanismos essenciais do processo de consolidação óssea.

Essa simplificação traz vantagens adicionais, como a diminuição da dimensionalidade do espaço paramétrico, a redução do custo computacional e a maior robustez do ajuste futuro em análises de calibração e estimação de parâmetros.

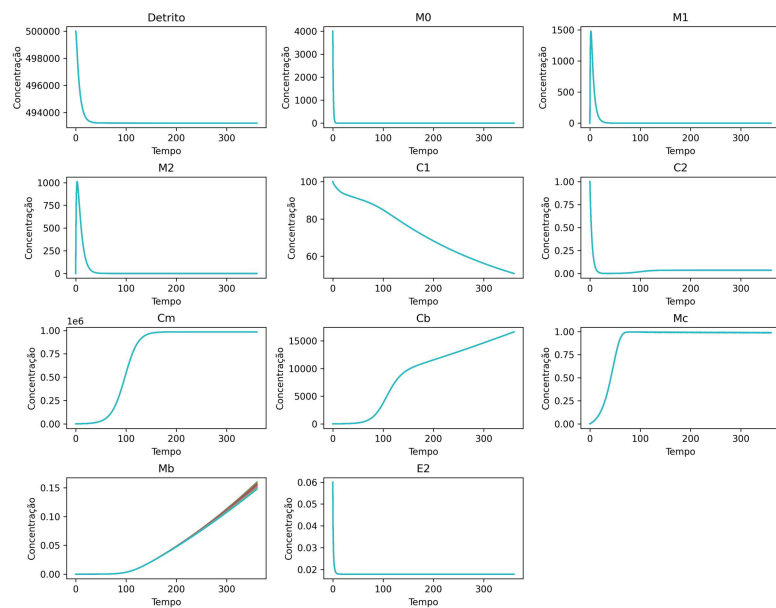


Figura 32 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro qbd , taxa de degradação do tecido ósseo.

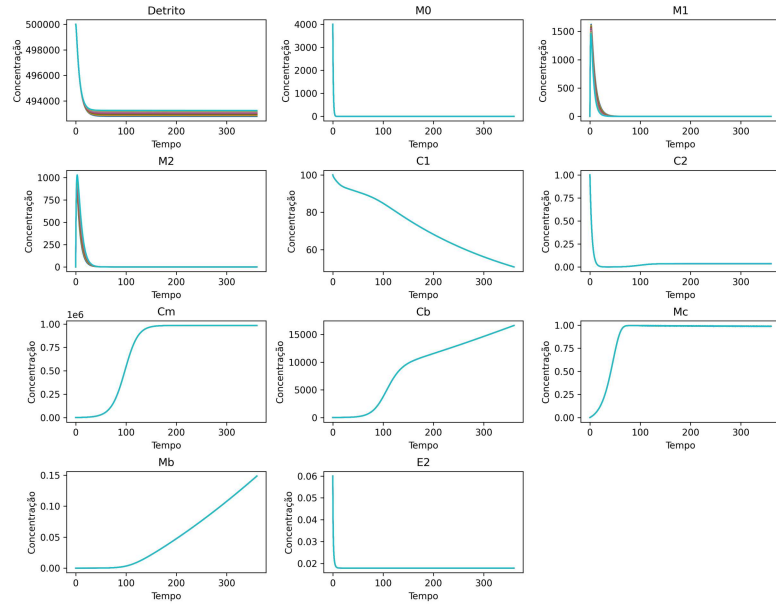


Figura 33 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{12} , taxa de transição de M_1 para M_2 .

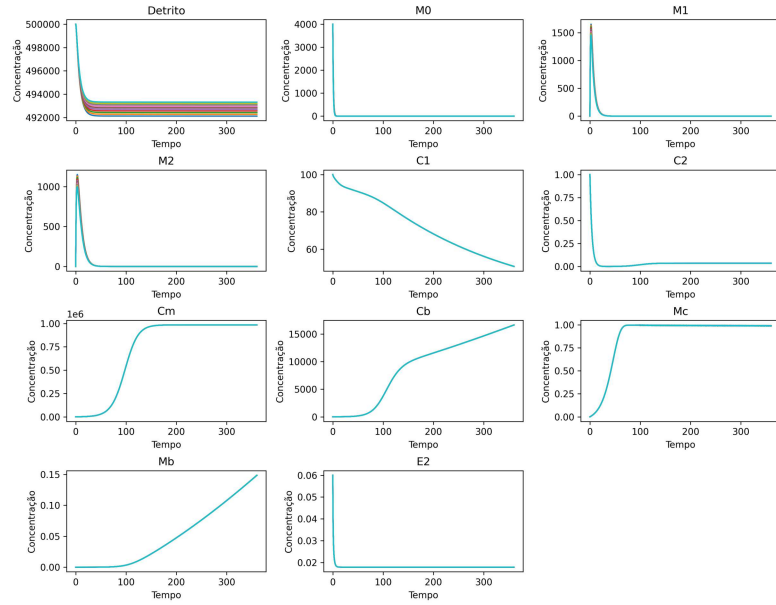


Figura 34 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_0 , taxa de emigração de M_0 .

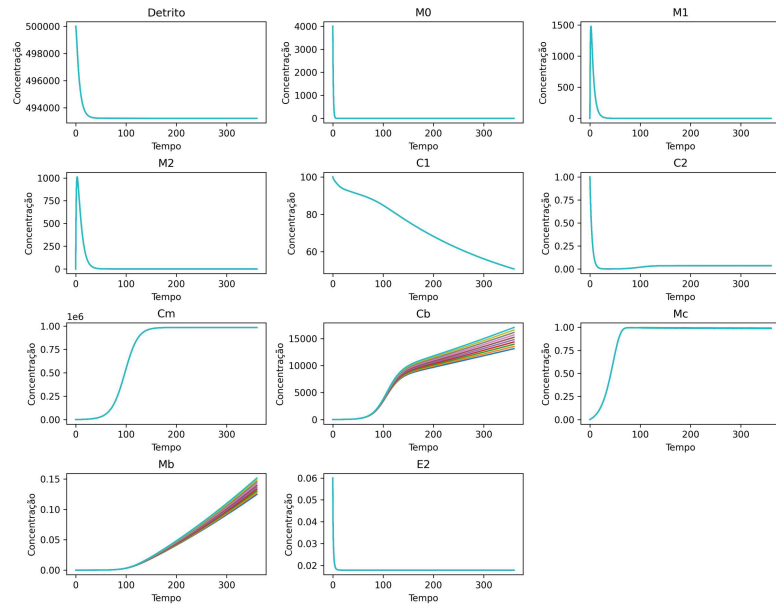


Figura 35 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro apb , eficácia de c_1 na inibição da proliferação de C_b .

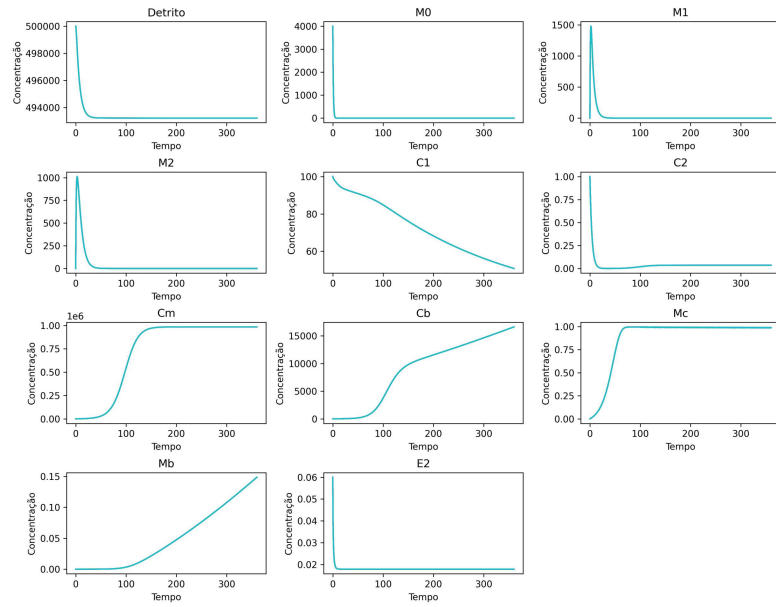


Figura 36 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro a_{01} , constante de meia-saturação de c_1 na ativação de M_1 .

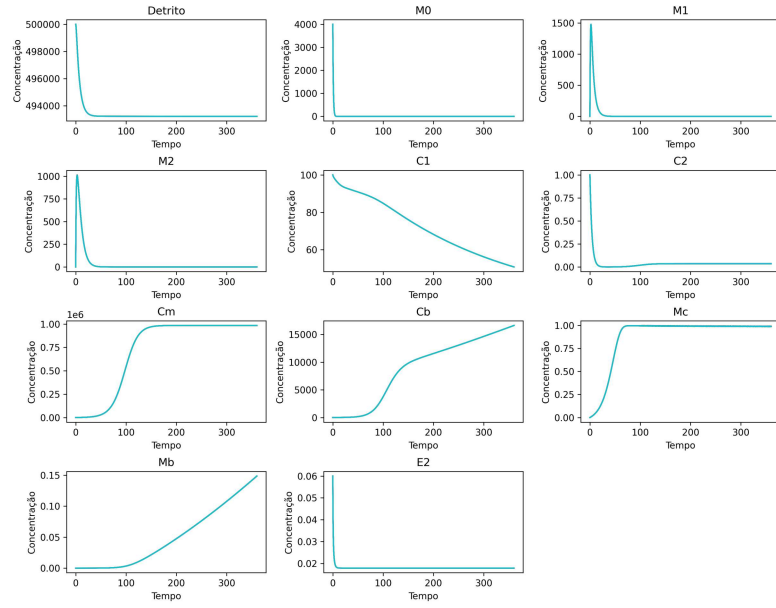


Figura 37 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro a_{02} , constante de meia-saturação de c_2 na ativação de M_2 .

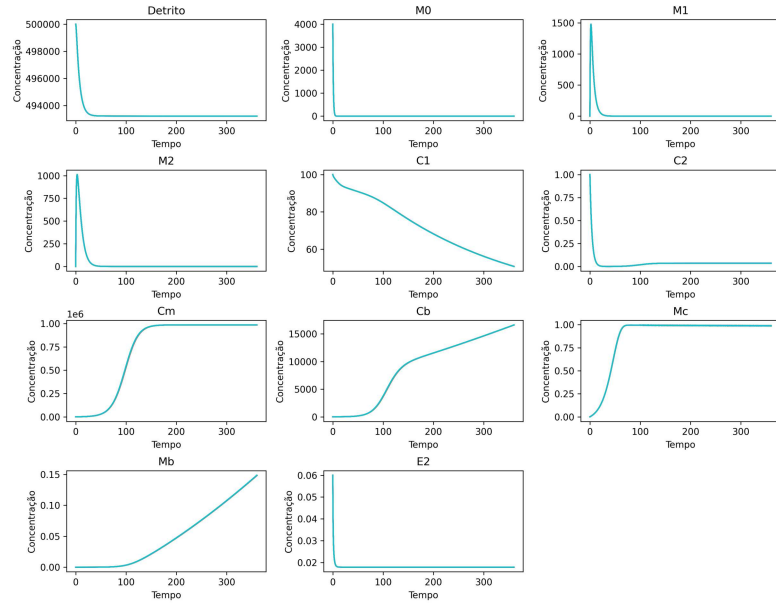


Figura 38 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro apm , aumento constante de c_1 na proliferação de C_m .

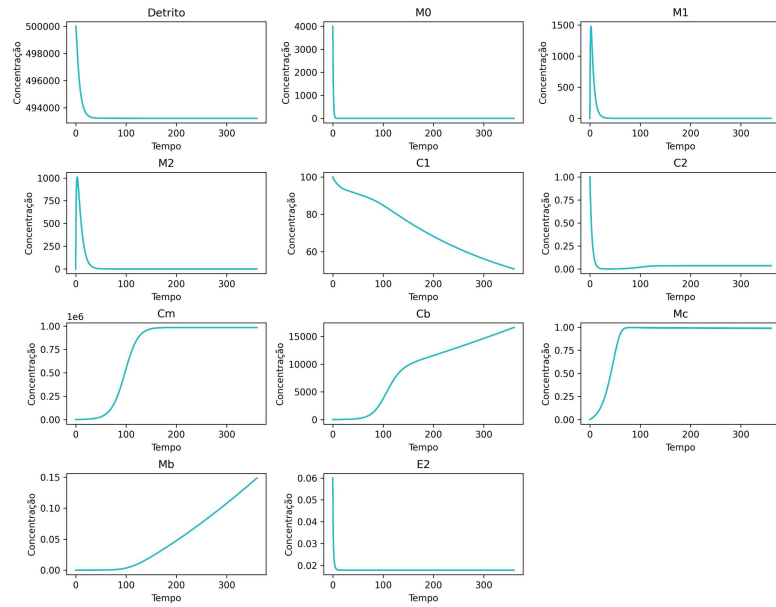


Figura 39 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_1 , taxa de secreção de c_1 por macrófagos M_1 .

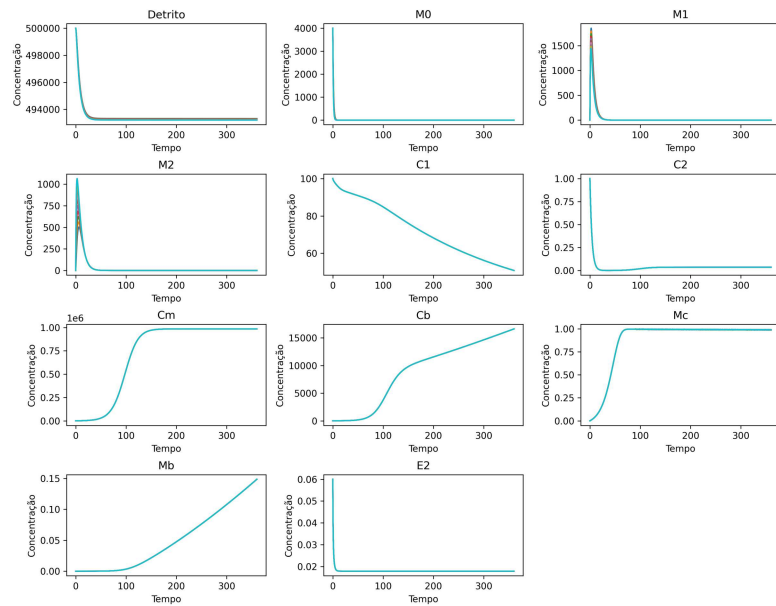


Figura 40 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{02} , taxa de ativação de M_0 para M_2 .

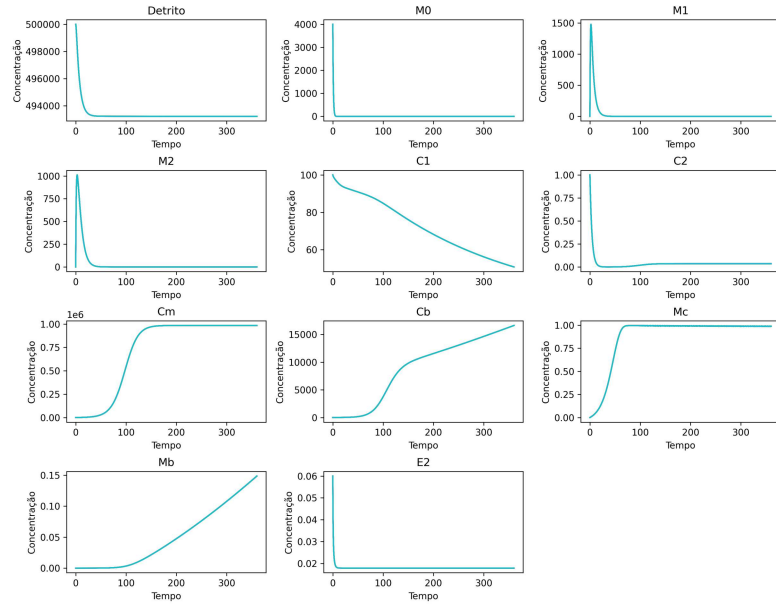


Figura 41 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_2 , taxa de secreção de c_2 por macrófagos M_2 .

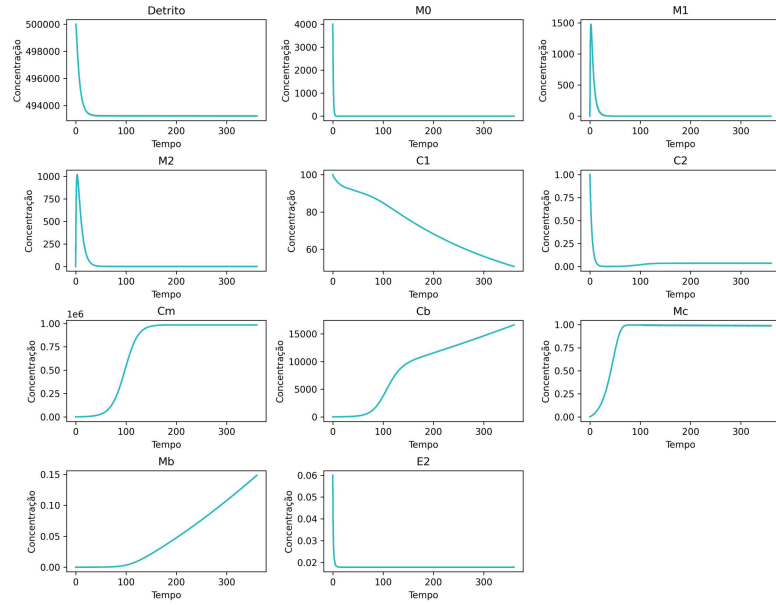


Figura 42 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{21} , taxa de transição de M_2 para M_1 .

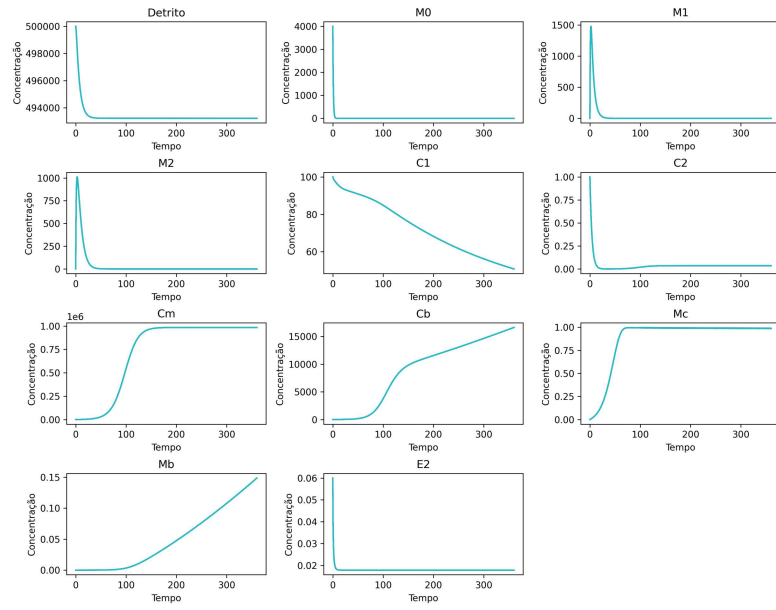


Figura 43 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{max} , taxa máxima de migração.

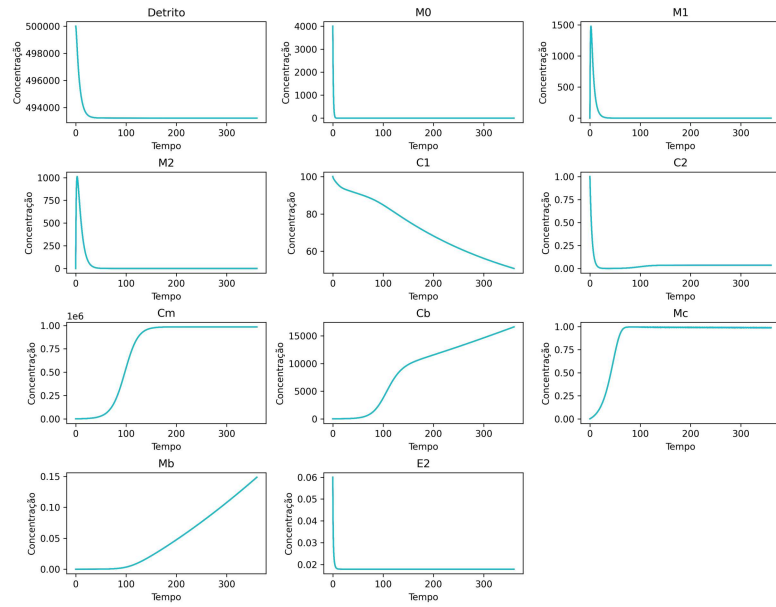


Figura 44 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro M_{max} , densidade máxima de macrófagos.

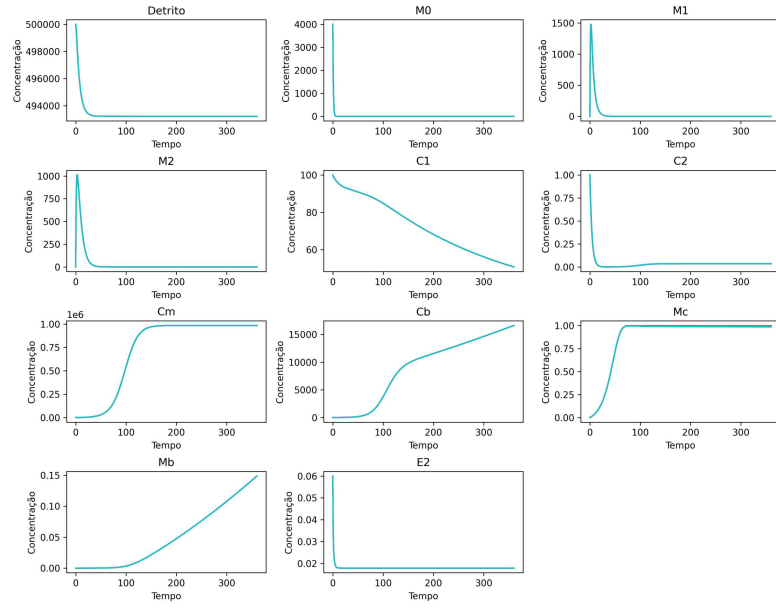


Figura 45 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro q_{cd2} , taxa de degradação da fibrocartilagem por osteoclastos.

Os gráficos seguintes não foram incluídos na seção de 5, de modo a preservar a clareza e o foco nas variáveis mais relevantes. No entanto, a fim de manter a completude da análise, tais figuras foram reunidas, onde podem ser consultadas.

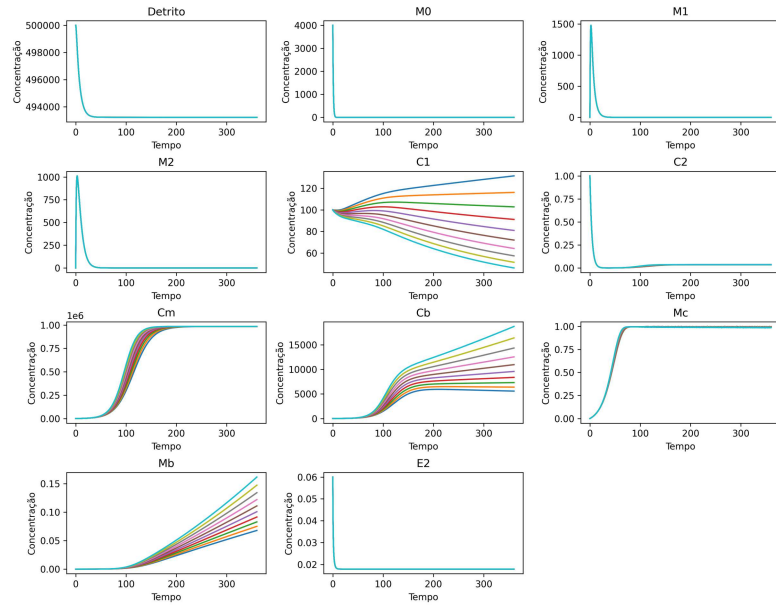


Figura 46 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_{c1} , decaimento de c_1 .

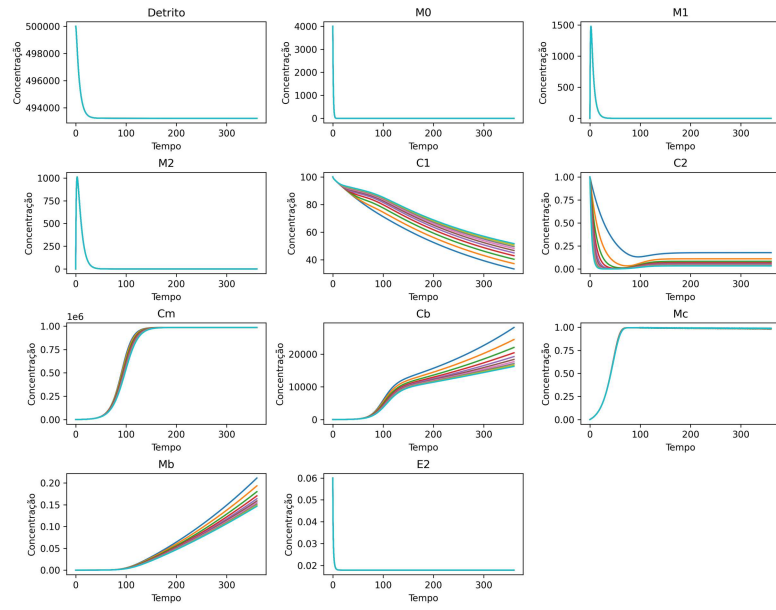


Figura 47 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_{c2} , taxa de decaimento de c_2 .

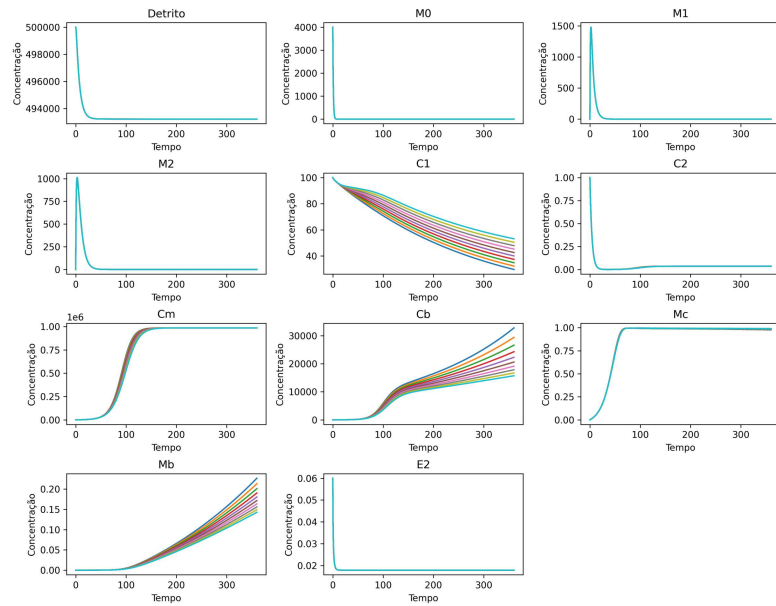


Figura 48 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_o , taxa de secreção de c_1 por detritos .

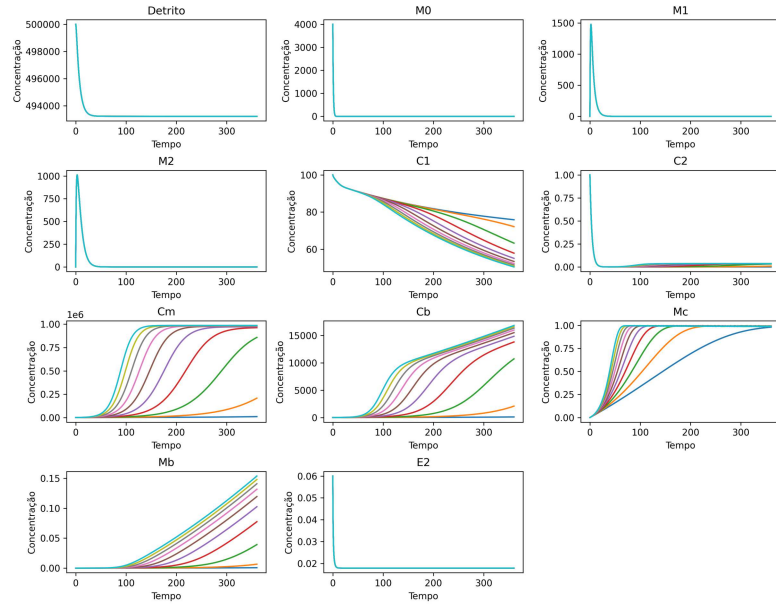


Figura 49 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro K_{pm} , taxa de proliferação de C_m .

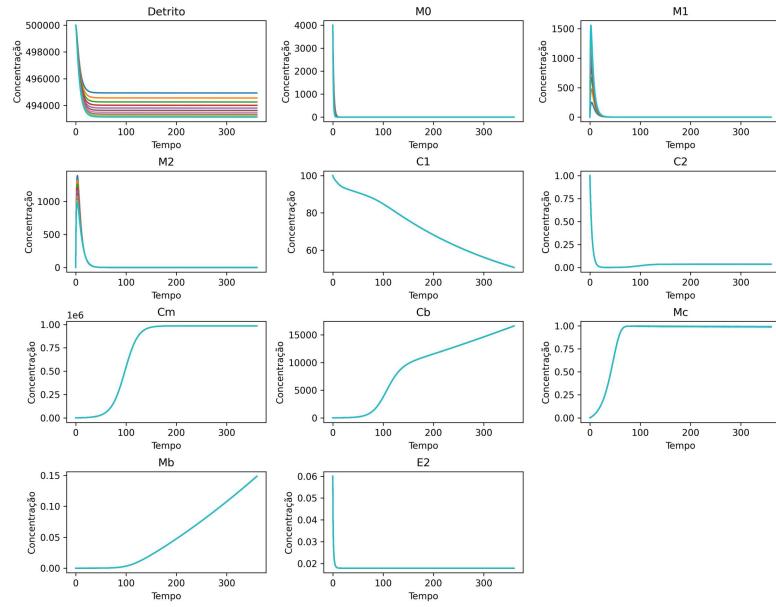


Figura 50 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{01} , taxa de ativação de M_1 .

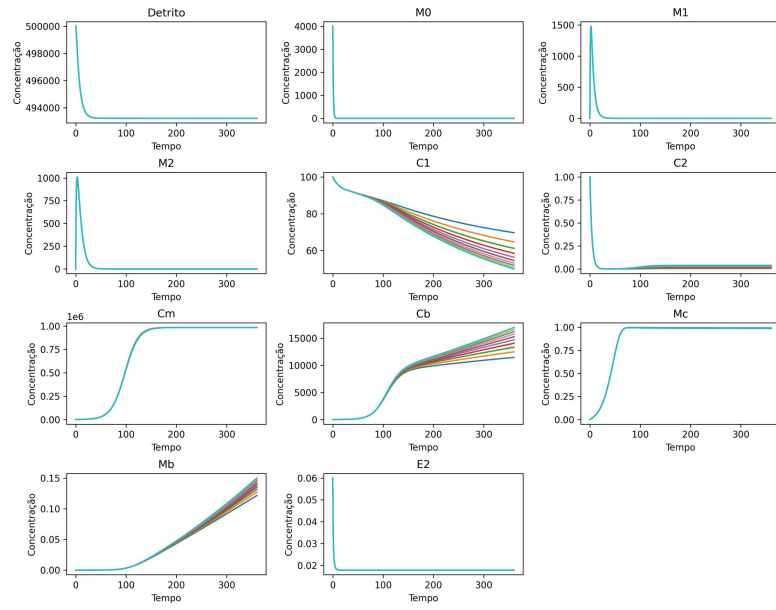


Figura 51 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_3 , taxa de secreção de c_2 por C_m .

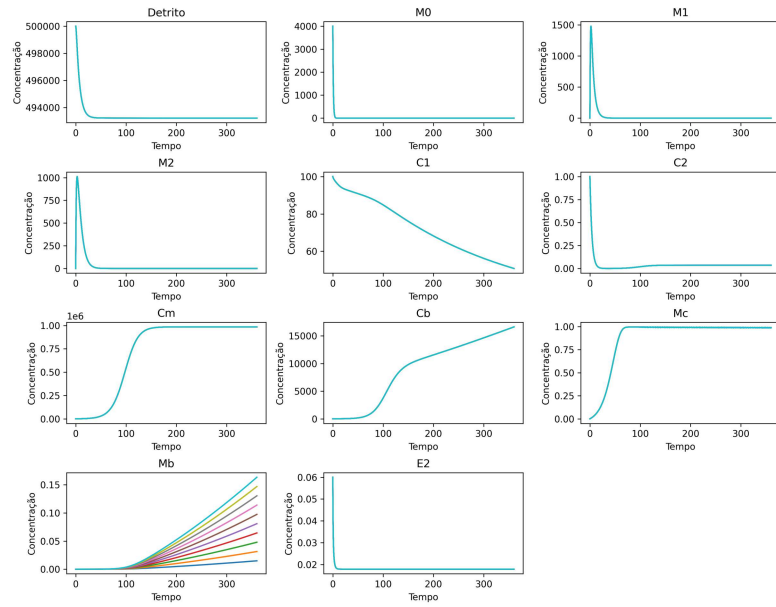


Figura 52 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro p_{bs} , taxa de síntese de tecido ósseo.

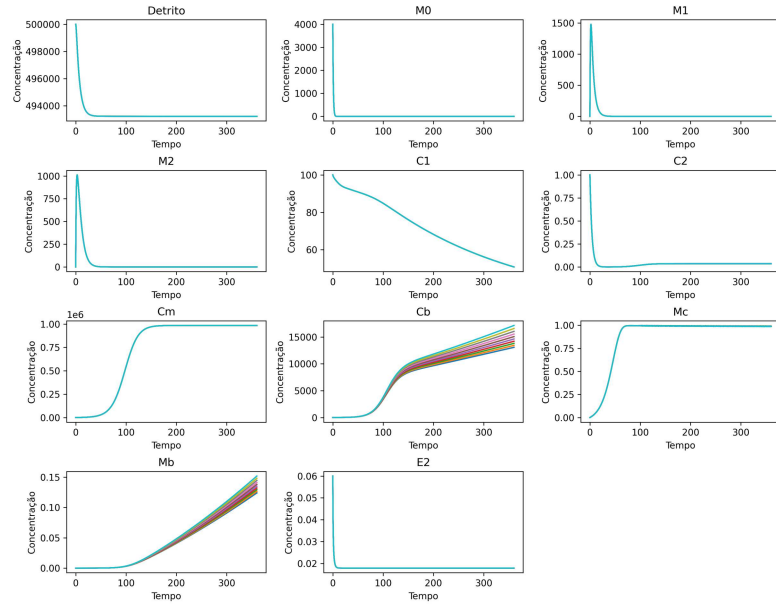


Figura 53 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{pb} , taxa de proliferação de C_b .

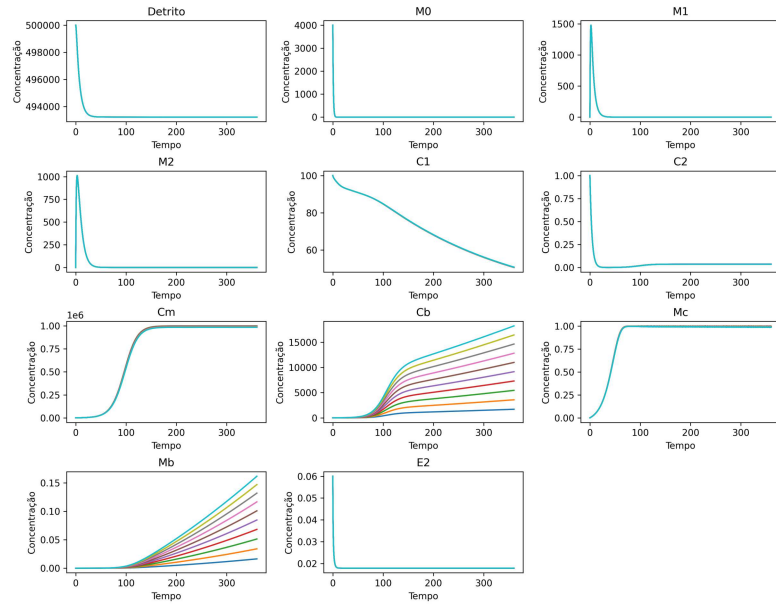


Figura 54 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_m , taxa de diferenciação de C_m .

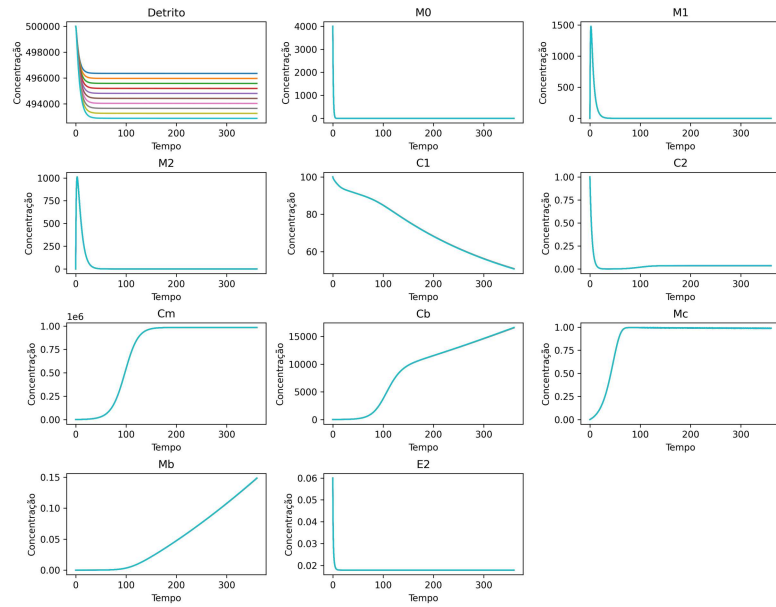


Figura 55 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{e2} , taxa de fagocitose de detritos por M_2 .

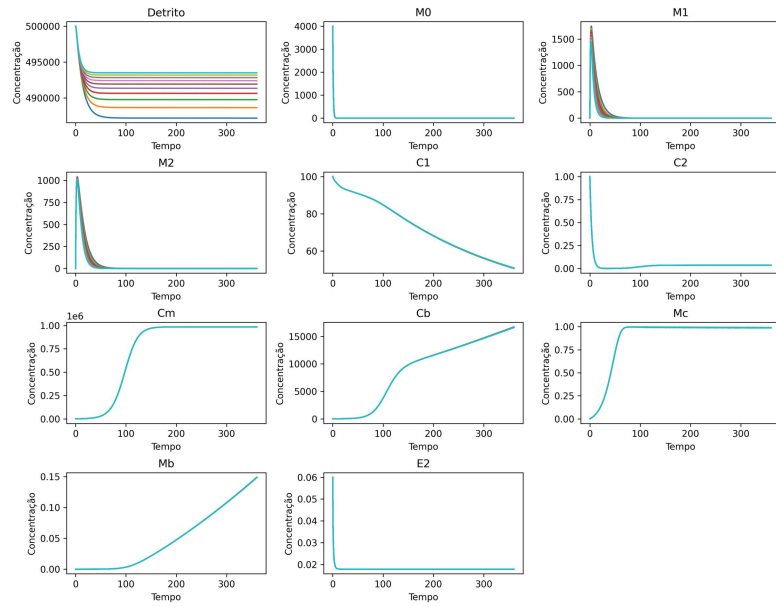


Figura 56 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_1 , taxa de emigração de M_1 .

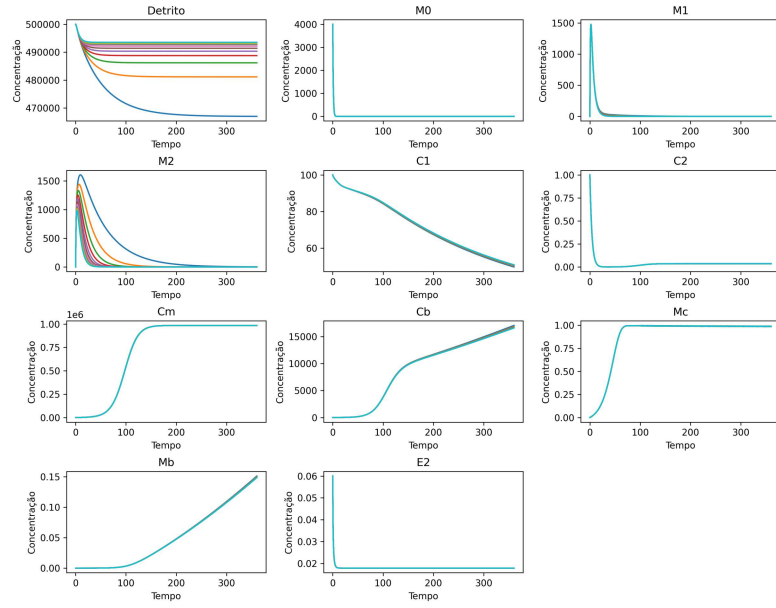


Figura 57 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_2 , taxa de emigração de M_2 .

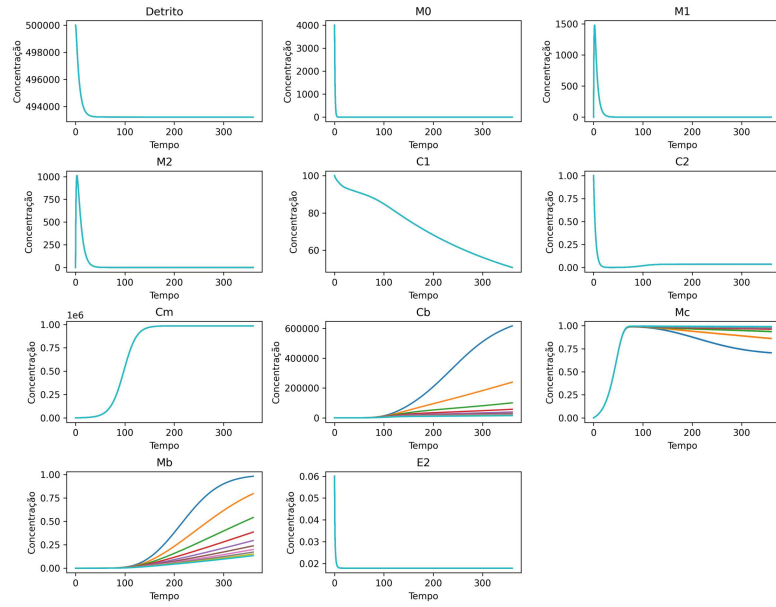


Figura 58 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro d_b , taxa de diferenciação de C_b .

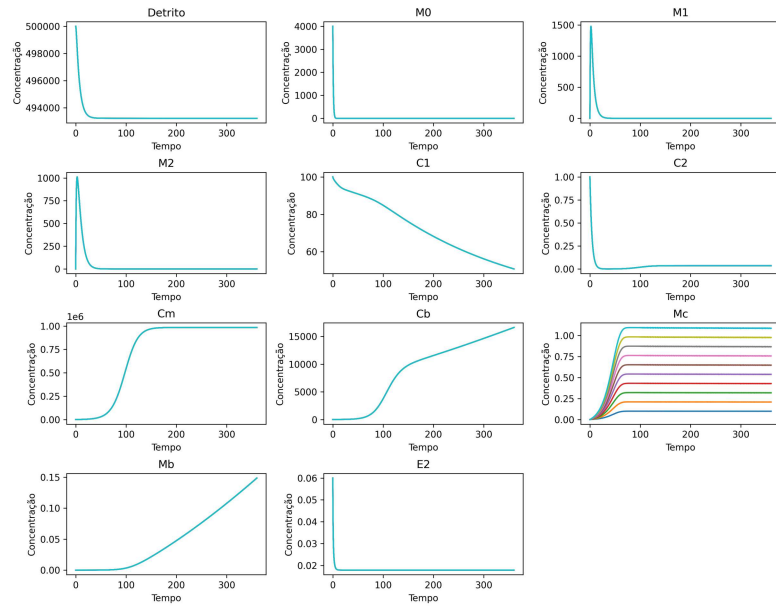


Figura 59 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro p_{cs} , taxa de síntese de fibrocartilagem.

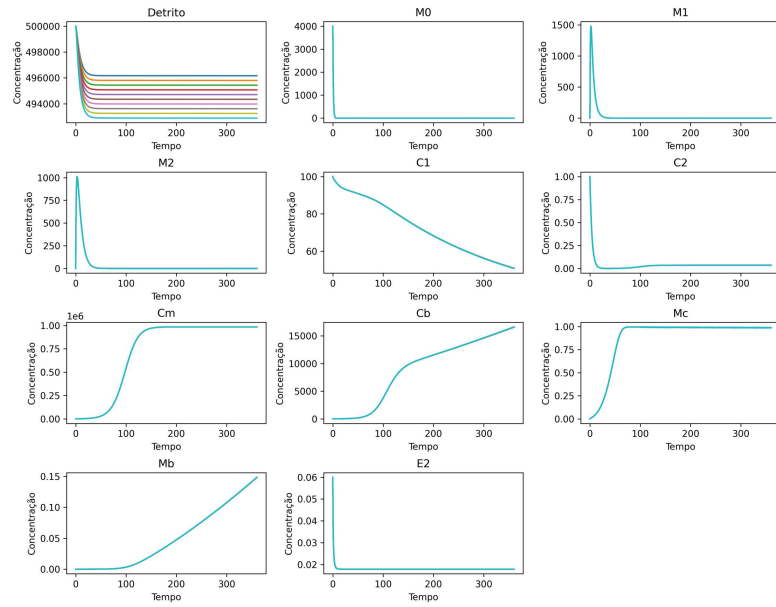


Figura 60 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro k_{e1} , taxa de fagocitose de detritos por M_1 .

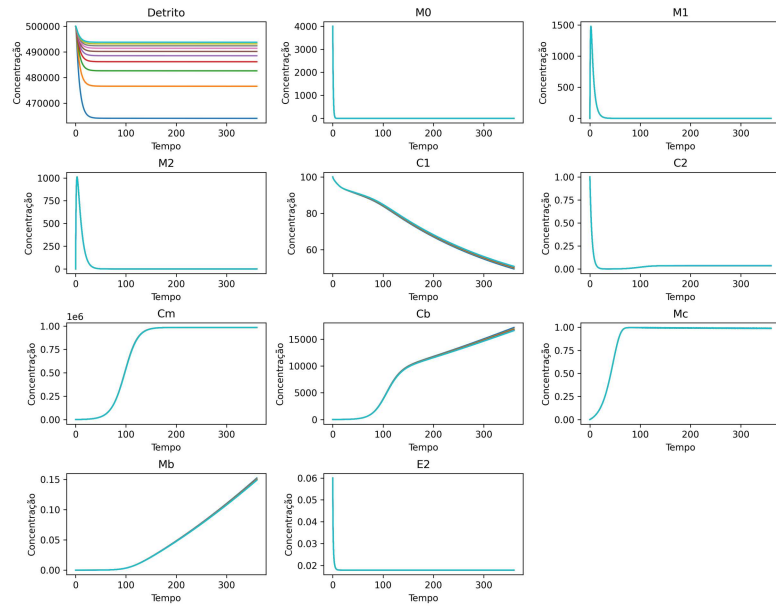


Figura 61 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro a_{ed} , meia-saturação de detritos.

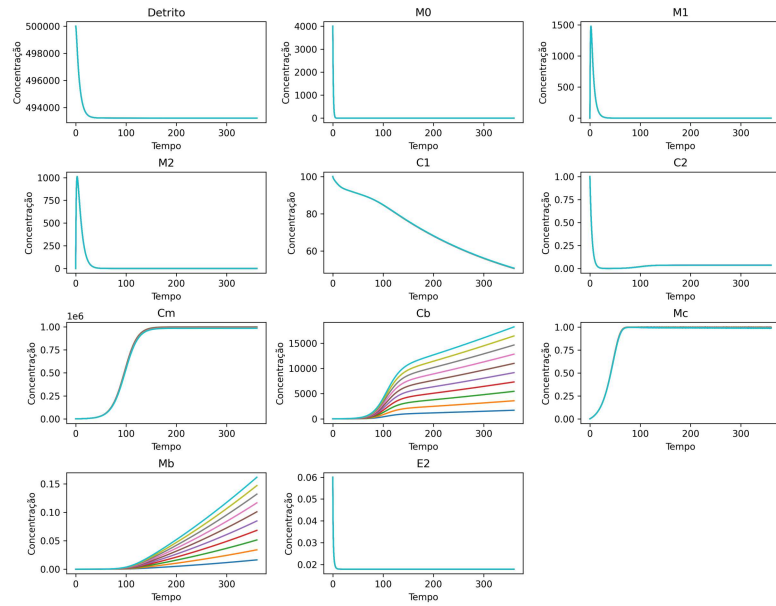


Figura 62 – Análise de sensibilidade temporal para o parâmetro amb_1 , eficácia de c_1 na inibição da diferenciação de C_m .