

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA**

DENIS XAVIER BARBIERI

**Avaliação de Processo de Análise da Estrutura  
Trabecular do Corpo Vertebral  
como Elemento Preditor do Risco de Fratura**

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider  
Orientador

Porto Alegre

2010

**DENIS XAVIER BARBIERI**

**Avaliação de Processo de Análise da Estrutura Trabecular do Corpo Vertebral como  
Elemento Preditivo do Risco de Fratura**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Gerontologia Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider

**PORTO ALEGRE**

**2010**

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

B236d Barbieri, Denis Xavier.

Avaliação de processo de análise da estrutura trabecular do corpo vertebral como elemento preditor do risco de fratura / Denis Xavier Barbieri. – 2010.  
179 f. : il.

Tese (Doutorado) – Inst. de Geriatria e Gerontologia, PUCRS, 2010.

Orientador: Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider.

1. Medicina. 2. Gerontologia. 3. Osteoporose. 4. Fratura Óssea. 5. Estrutura Trabecular. 6. Densidade Óssea. 7. Característica Euler-Poincaré. I. Título. II. Schneider, Rodolfo Herberto.

CDD 616.716

Bibliotecária Responsável: Deisi Hauenstein CRB-10/1479

**DENIS XAVIER BARBIERI**

**Avaliação de Processo de Análise da Estrutura Trabecular do Corpo Vertebral como  
Elemento Preditor do Risco de Fratura**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Gerontologia Biomédica.

**APROVADA PELA BANCA EXAMINADORA**

Porto Alegre, 29 de março de 2010.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Rodolfo H. Schneider

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Thais Russomano – FAMED/PUCRS

---

Prof. Dr. Irênio Gomes da Silva Filho – IGG/PUCRS

---

Prof. Dr. Waldir Leite Roque – Inst. Matemática/UFRGS

## AGRADECIMENTOS

A minha esposa e filhos, pela compreensão e estímulo recebidos.

Ao prof. Dr. Antônio Carlos (*in memoriam*), por incentivar o presente trabalho e abrir as portas do IGG para participar dos grupos de pesquisa.

Ao prof. Dr. Rodolfo Schneider, por dar continuidade as atividades de orientação.

Ao prof. Irênio Gomes, pela paciência e consultoria em Bioestatística.

Ao prof. Waldir Roque, por disponibilizar seu tempo e equipe de matemáticos para o desenvolvimento do programa OsteoImage.

Ao Labelo/PUCRS, na pessoa do Eng. Cássio, pela disponibilidade e realização dos ensaios de compressão.

A PUCRS, por permitir e apoiar a realização desse trabalho.

## RESUMO

Uma das maiores preocupações clínicas com relação à osteoporose reside no risco aumentado de fraturas das vértebras e dos ossos longos. Existe uma forte associação entre a baixa massa óssea e o risco de fratura. Todavia, recentes estudos demonstram que a densidade óssea por si só é responsável por 65% da variação da resistência óssea, e que pela incorporação à densidade mineral das informações advindas da arquitetura trabecular, pode-se aumentar a predição para 90%. O presente trabalho visou ao desenvolvimento de um processo de avaliação da arquitetura trabecular vertebral, mediante o emprego do programa de computador OsteoImage, que permite calcular a conectividade (*CEP*) e a fração óssea aparente trabecular (*app B.Ar/T.Ar*) a partir de imagens tomográficas das vértebras. Para tanto, preparou-se 45 corpos vertebrais extraídos de cadáveres, os quais foram submetidos a exames de tomografia computadorizada e de densitometria mineral por meio de raios-X de dupla energia (DEXA). A partir das imagens tomográficas de cada corpo vertebral, calcularam-se os valores de *CEP* e *app B.Ar/T.Ar*. Posteriormente, os corpos vertebrais foram submetidos a ensaios de compressão, com a finalidade de levantar a curva tensão-deformação e determinar a carga máxima suportada pela vértebra. Os resultados mostraram uma correlação positiva moderada da densidade mineral óssea com a força e a tensão máximas (respectivamente,  $r = 0,506$ ;  $p < 0,001$  e  $r = 0,594$ ;  $p < 0,001$ ). O teste de correlação entre *CEP* e *app B.Ar/T.Ar* resultou em  $r = - 0,843$ ;  $p < 0,001$ , indicando uma forte correlação negativa entre conectividade e fração óssea aparente, o que caracteriza melhor conectividade em estruturas trabeculares mais densas. Para a totalidade das vértebras avaliadas, os resultados dos testes de correlação entre os parâmetros arquiteturais trabeculares e as medições de densitometria e carga máxima não permitiram estabelecer indicadores para a estimativa do risco de fratura. Todavia, resultados individualizados da correlação da variação da conectividade (*Delta CEP*) com a tensão de ruptura permitiram distinguir os corpos vertebrais mais frágeis, mesmo quando apresentam leitura de densitometria similar aos mais resistentes, sinalizando para a importância dos indicadores arquiteturais na análise do risco de fratura óssea.

Palavras-chave: Característica Euler-Poincaré, Qualidade Óssea, Fratura Vertebral, Resistência Óssea, Estrutura Trabecular, Tomografia Computadorizada, BMD, BMC.

## ABSTRACT

The major concern regarding clinical osteoporosis is the increased risk of fractures of the vertebrae and long bones. There is a strong association between low bone mass and fracture risk. However, recent studies show that bone density alone accounts for 65% of the variation in bone strength, and by incorporating to the mineral density the information calculated from the trabecular architecture, it's possible to increase the prediction to 90%. This study aims to develop an evaluation process of vertebral trabecular architecture, through the use of the computer program called OsteoImage, to calculate the connectivity (*CEP*) and the apparent trabecular bone fraction (*app B.Ar/T.Ar*) from tomographic images of the vertebrae. In this way, 45 cadaver vertebrae were underwent to CT scans and to bone mineral density (DEXA). From the tomographic images of each vertebral body, it was calculated the values of *CEP* and *app B.Ar/T.Ar*. Later, the vertebrae were tested for compression, in order to raise the stress-strain curve and determine the maximum load supported by every vertebra. The results showed a moderate positive correlation between BMC and the maximum force supported by the vertebral body ( $r = 0.639$ ,  $p < 0.001$ ), but a weak positive association with the maximum stress ( $r = 0.389$ ,  $p = 0.008$ ). The BMD showed a moderate positive correlation with strength and maximum stress (respectively,  $r = 0.506$ ,  $p < 0.001$  and  $r = 0.594$ ,  $p < 0.001$ ). The correlation test between *CEP* and *app B.Ar/T.Ar* resulted in  $r = - 0.843$ ,  $p < 0.001$ , indicating a strong negative correlation between trabecular bone fraction and connectivity. This means that as the trabecular density increases, the connectivity increases as well. For all the vertebrae evaluated, the results of correlation tests between the trabecular architecture and mineral density and maximum load measurements can not establish indicators for the estimation of fracture risk. However, individual results of the correlation between changes in connectivity (*Delta CEP*) and maximum load permit to distinguish the weaker vertebral bodies from the stronger ones, despite having similar densitometry behavior, indicating the importance of trabecular architectural indicators for bone fracture risk analysis.

Keywords: Euler-Poincaré Characteristic, Bone Quality, Vertebral Fracture, Bone Strength, Trabecular Structure, CT, BMD, BMC.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Seção transversal do osso do braço .....	22
Figura 2 - Corte sagital do corpo vertebral de uma mulher de 67 anos, mostrando uma estrutura trabecular normal .....	23
Figura 3 - Composição do tecido ósseo.....	24
Figura 4 - Etapas da remodelação óssea: primeira etapa da remodelação óssea: células precursoras de osteoclastos no local da microlesão (4.a); ao fim da etapa denominada reabsorção óssea as células que participaram deste processo sofrem apoptose (4.b); formação do novo osso, que ocorre a partir da chegada de células precursoras de osteoblastos (4.c); osteoblastos ficam presos na matriz óssea recém formada e sofrem um processo de diferenciação a osteócitos (4.d); o processo de neoformação continua até que o osso tenha completado sua remodelação (4.e); final do processo de neoformação do osso remodelado (4.f) .....	25
Figura 5 - Corte sagital do corpo vertebral de uma mulher de 91 anos com osteoporose .....	27
Figura 6 - Distribuição normal do escore T em mulheres, segundo a faixa etária .....	33
Figura 7 - Estrutura trabecular normal (a) e osteoporótica (b).....	35
Figura 8 - (a) Estrutura trabecular de uma vértebra normal; (b) estrutura trabecular de uma vértebra osteoporótica.....	37
Figura 9 - Alteração anatômica provocada pela osteoporose vertebral.....	39
Figura 10 - Coleta de amostra de osso esponjoso do ílaco .....	41
Figura 11 - Cortes histológicos de osso esponjoso .....	41
Figura 12 - (a) Reconstrução tridimensional da estrutura trabecular; (b) respectiva segmentação e esqueletização (b) .....	45
Figura 13 - Reconstrução tridimensional da coluna lombar a partir da tomografia computadorizada axial.....	50
Figura 14 - Fluxograma dos elementos responsáveis pela fratura.....	64
Figura 15 - Gráfico Força X Deformação .....	65
Figura 16 - Gráfico da força-deslocamento e tensão-deformação.....	66
Figura 17 - Curva da atenuação relativa em função da energia dos fótons incidentes, respectivamente para gordura, tecido mole e osso .....	74
Figura 18 - Representação esquemática das projeções radiológicas da densitometria óssea de dupla energia .....	75

Figura 19 - Equipamento de densitometria óssea (a) e uma imagem obtida de uma varredura de coluna (b).....	77
Figura 20 - Exemplo de apresentação dos resultados da densitometria óssea da coluna.....	77
Figura 21 - (a) parte anterior e (b) corte transversal de uma vértebra normal; (c) e (d) perda óssea gerando biconcavidade; (e) e (f) esmagamento da borda frontal; (g) e (h) compressão vertebral .	83
Figura 22 - Avaliação radiográfica de fratura vertebral por osteoporose.....	84
Figura 23 - Obtenção das projeções radiológicas durante a rotação do conjunto tubo/detector ao redor da região anatômica 10.....	88
Figura 24 - Valores de atenuação dos principais tecidos humanos .....	90
Figura 25 - Reconstrução tomográfica mediante o emprego do algoritmo da projeção posterior .	91
Figura 26 - Uso da retroprojeção filtrada para a reconstrução da imagem .....	92
Figura 27 - Imagens originais (a), (c), (e) e (g) e as respectivas transformadas (b), (d), (f) e (h)...	97
Figura 28 - Estrutura trabecular (a) e sua respectiva Transformada de Fourier (b).....	99
Figura 29 - Ilustração do uso do dissector: sobreposição dos planos de referência e de comparação .....	108
Figura 30 - Arestas de inclusão e de exclusão para o dissector .....	108
Figura 31 - Região de interesse definida sobre o corte tomográfico da vértebra (a), com o respectivo histograma da distribuição dos tons de cinza (b).....	111
Figura 32 - Estimativa da Característica de Euler-Poincaré de estruturas tridimensionais baseada na seqüência de observações bidimensionais .....	113
Figura 33 - Histograma do coeficiente de atenuação linear obtido a partir de tomografia computadorizada da porção distal do rádio.....	118
Figura 34 - Oito segmentos de coluna montados com os corpos vertebrais.....	135
Figura 35 - Simulador confeccionado em acrílico (35a); segmento de coluna colocado no interior do simulador (35b).....	136
Figura 36 - Máquina universal de ensaios DL 2.000.....	138
Figura 37 - Cortes tomográficos de 13 a 27 do corpo vertebral B 14, pertencente ao segmento B 1 .....	140
Figura 38 - Relatório do teste de densitometria óssea do segmento B 1, fornecido pelo equipamento Hologic.....	142
Figura 39 - Preparação da amostra do corpo vertebral para a realização do ensaio mecânico.....	143
Figura 40 - Acoplamento do corpo vertebral na máquina de ensaio.....	144
Figura 41 - Em (a) o corte número 16 da vértebra A11; em (b), a <i>ROI</i> de tamanho 59 pixels X 42 pixels; em (c), a sua versão binarizada com o auxílio do algoritmo <i>InterMeans</i> .....	145

Figura 42 - Curva força por deformação do corpo vertebral A13, resultante do ensaio de compressão..... 150

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais indicadores histomorfométricos ósseos.....	47
Quadro 2 - Valores de <i>CT</i> para os tecidos humanos .....	89
Quadro 3 - Montagem dos segmentos de coluna.....	139
Quadro 4 - Número de imagens tomográficas e tamanho da ROI de cada corpo vertebral .....	146

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultado dos testes de correlação entre BMC/BMD e força, tensão e elasticidade ..	151
Tabela 2 - Resultados do teste de correlação entre $app\ B.Ar/T.Ar$ e CEP das imagens tomográficas de cada corpo vertebral.....	152
Tabela 3 - Resultados do teste de correlação entre parâmetros arquiteturais e BMC, BMD, força/tensão e elasticidade ( <i>app B.Ar/T.Ar</i> : fração óssea aparente; <i>CEP</i> : Característica de Euler-Poincaré; BMC: conteúdo mineral ósseo; BMD: densidade mineral óssea).....	153

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\mu/\rho$	Coeficiente de atenuação de massa
$\mu$	Coeficiente de atenuação linear
<i>app B.Ar/T.Ar</i>	Fração óssea aparente
<i>app.Tb.N</i>	Número trabecular aparente
<i>app.Tb.Sp</i>	Separação trabecular aparente
<i>app.Tb.Th</i>	Espessura trabecular aparente
B.Ar	Área óssea
BMC	Conteúdo mineral ósseo (Bone mineral content)
BMD	Densidade mineral óssea (Bone mineral density)
B.Pm	Perímetro do segmento histológico ósseo
BV/TV	Volume trabecular
CEP	Característica de Euler-Poincaré
CR	Radiologia computadorizada
Ct.Ct.	Córtex-córtex
Ct.Nd	Córtex-nó
Ct.Tm	Córtex-terminação
Ct.Wi	Espessura cortical
$C_o$	Perfis trabeculares conectados
D	Dimensão fractal
DA	Grau de anisotropia
DELTA	Diferença entre os valores máximo e mínimo
DEXA	Densitometria por raios-X de dupla energia
DLI	Índice de dispersão longitudinal
DML	Departamento Médico Legal
DP	Desvio-Padrão
DTI	Índice de dispersão transversal (Transversal dispersion index)
$D_o$	Número das cavidades medulares
E	Módulo de elasticidade
ECTS	Sociedade Européia do Tecido Calcificado (European Calcified Tissue Society)
F	Número de terminações livres

FMO	Primeiro momento do espectro de potência
FOV	Campo de visão (Field of vision)
Gpa	Giga Pascal
HrCT	Tomografia computadorizada de alta resolução (High resolution computed tomography)
hrMR	Ressonância magnética de alta resolução (High resolution magnetic resonance)
HU	Unidade de Hounsfield (Hounsfield Unit)
$I_0$	Intensidade de feixe incidente
ICI	Índice de interconectividade
ICRP	Comissão Internacional de Proteção Radiológica (International Commission of Radiation Protection)
IMC	Índice de massa corpórea
IOF	Fundação Internacional de Osteoporose (International Osteoporosis Foundation)
$I_x$	Intensidade de feixe transmitido
N/F	Análise estrutural do arranjo trabecular mediante a razão de nós/terminações livres
N	Número de nós
Nd.Lp	Nó-laço
Nd.Nd	Nó-nó
Nd.Tm	Nó-terminação
Nd	Nó
NOF	Fundação Nacional de Osteoporose (National Osteoporosis Foundation)
OMS	Organização Mundial da Saúde
pH	Potencial hidrogeniônico
QCT	Quantitative computed tomography (Tomografia computadorizada quantitativa)
RMS	Valor médio quadrático (Root mean square)
SMI	Índice de modelo de estrutura
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Número de árvore
Tb.N	Número trabecular
Tb.Sp	Separação trabecular
Tb.Th	Espessura trabecular

TBPf	Fator de forma do osso trabecular
TC	Tomografia computadorizada
Tm.Tm	Terminação-terminação
Tm	Terminações
V*m.space	Volume estrelar do osso esponjoso
V*Tb	Volume estrelar trabecular
vQCT	Tomografia computadorizada quantitativa volumétrica
Z	Número atômico

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	21
2.1 COMPOSIÇÃO E ORGANIZAÇÃO DO OSSO .....	21
2.1.1 Considerações Iniciais sobre a Composição Óssea .....	21
2.1.2 Processo da Remodelação Óssea.....	23
2.1.3 Remodelação: Ganho e Perda Óssea.....	26
2.1.4 Osso Trabecular .....	27
2.2 DIMINUIÇÃO DA MASSA ÓSSEA .....	29
2.2.1 Osteoporose: Conceito e Causas .....	29
2.2.2 Diagnóstico da Osteoporose.....	32
2.2.3 Efeitos da Osteoporose sobre a Arquitetura Trabecular.....	36
2.3 HISTOMORFOMETRIA ÓSSEA E INDICADORES ESTRUTURAIIS DO OSSO TRABECULAR .....	40
2.3.1 Análise Histomorfométrica.....	40
2.3.2 Histomorfometria Óssea .....	42
2.3.3 Microarquitetura Óssea .....	47
2.4 QUALIDADE ÓSSEA .....	49
2.4.1 Conceito de Qualidade Óssea .....	49
2.4.2 Resistência Mecânica e as Propriedades Materiais e Estruturais do Osso.....	51
2.4.3 Ação dos Tratamentos sobre a Qualidade Óssea.....	53
2.5 AVALIAÇÃO DE RISCO DE FRATURA VERTEBRAL.....	57
2.5.1 Predição de Fratura Óssea.....	57
2.5.2 Risco de Fratura Óssea.....	58
2.5.3 Risco de Fratura Associado a Quedas .....	61
2.5.4 Marcadores Bioquímicos e Qualidade Óssea na Avaliação do Risco de Fratura .....	63
2.6 MECÂNICA ÓSSEA .....	64
2.6.1 Conceitos Biomecânicos .....	64
2.6.2 Arquitetura Trabecular e Resistência Mecânica .....	69
2.7 SISTEMAS NÃO-INVASIVOS DE ANÁLISE DA ESTRUTURA TRABECULAR .....	73
2.7.1 Parâmetros Densitométricos, Estruturais e Topológicos.....	73
2.7.2 Diagnóstico Radiológico da Osteoporose.....	82

<b>2.7.3 Ultrasonometria Óssea e a Densidade Mineral Óssea</b> .....	84
<b>2.7.4 Diagnóstico da Osteoporose por Meio de Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética Nuclear</b> .....	86
2.7.4.1 Princípios da Tomografia Computadorizada.....	86
2.7.4.2 Formação da Imagem Tomográfica.....	87
<b>2.7.5 Sistemas Não-Invasivos de Análise Tridimensional da Estrutura Trabecular</b> .....	95
2.7.5.1 Transformada de Fourier.....	95
2.7.5.2 Parâmetros Histomorfométricos Reais e Aparentes.....	101
<b>2.7.6 Medições Estereológicas – Característica de Euler-Poincaré</b> .....	106
2.7.6.1 Conceito de Dissector.....	106
2.7.6.2 Indicador de Conectividade em Espaços Porosos.....	109
2.7.6.3 Cálculo da Característica de Euler-Poincaré.....	112
2.7.6.4 Bases para a Elaboração de Algoritmo para Cálculo da Característica de Euler-Poincaré.....	114
<b>2.7.7 Sistemas Não-Invasivos de Avaliação Óssea: Considerações e Aplicações</b> .....	116
<b>2.7.8 Tendências das Linhas de Pesquisa</b> .....	120
<b>2.7.9 Simulador de Tecido Humano para Uso em Ensaios Radiológicos</b> .....	123
2.7.9.1 Coeficientes de Interação da Radiação com a Matéria.....	123
2.7.9.2 Confecção do Simulador.....	126
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	128
3.1 HIPÓTESE PROPOSTA.....	132
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	133
4.1 OBJETIVO GERAL.....	133
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	133
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	134
5.1 MATERIAIS.....	134
5.1.1 Corpos Vertebrais.....	134
5.1.2 Simulador.....	135
5.1.3 Equipamentos (Modalidades) de Diagnóstico por Imagem Empregados.....	137
5.1.3.1 Equipamento de Densitometria Óssea.....	137
5.1.3.2 Equipamento de Tomografia Empregado.....	137
5.1.4 Máquina de Ensaio.....	138
5.2 MÉTODO.....	139
5.2.1 Descrição Geral.....	139

<b>5.2.2 Processamento das Imagens – Programa OsteoImage</b> .....	144
<b>5.2.3 Característica Euler-Poincaré</b> .....	146
<b>5.2.4 Análise Estatística</b> .....	148
<b>6 RESULTADOS</b> .....	149
6.1 DENSITOMETRIA ÓSSEA.....	149
6.2 PARÂMETROS ARQUITETURAIS TRABECULARES .....	149
6.3 ENSAIOS DE COMPRESSÃO.....	149
6.4 RESULTADOS DOS TESTES DE CORRELAÇÃO .....	151
<b>6.4.1 Correlação entre Densidade/Massa Óssea e Força/Tensão</b> .....	151
<b>6.4.2 Correlação Relativa aos Parâmetros Arquiteturais Trabeculares</b> .....	152
<b>6.4.3 Correlação dos Parâmetros Arquiteturais Trabeculares com os Parâmetros Biomecânicos e Mineral Ósseos</b> .....	153
<b>7 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES</b> .....	154
7.1 DISCUSSÃO .....	154
<b>7.1.1 Associação entre Parâmetros Biomecânicos e Mineral Ósseos</b> .....	154
<b>7.1.2 Associação entre Fração Óssea Aparente e Conectividade</b> .....	156
<b>7.1.3 Associação dos Parâmetros Arquiteturais Trabeculares com os Parâmetros Biomecânicos e Mineral Ósseos</b> .....	157
7.2 CONCLUSÕES.....	160
7.3 SUGESTÕES PARA A CONTINUAÇÃO DA LINHA DE PESQUISA.....	161
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	163
<b>ANEXO A - Valores de BMC e BMD dos Corpos Vertebrais</b> .....	173
<b>ANEXO B - Valores da Fração Óssea Aparente das Imagens Tomográficas dos Corpos Vertebrais A11 a B12</b> .....	174
<b>ANEXO C - Valores da Característica de Euler-Poincaré dos Dissectores dos Corpos Vertebrais A11 a B12</b> .....	175
<b>ANEXO D - Valores de Força Máxima, Área da Seção Reta, Tensão Máxima, Inclinação das Curvas</b> .....	176
<b>ANEXO E - Síntese dos Resultados dos Corpos Vertebrais</b> .....	178
<b>ANEXO F – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa</b> .....	180

## 1 INTRODUÇÃO

Em 1996, o Consenso da Conferência de Amsterdã definiu a osteoporose como sendo uma doença caracterizada pela baixa massa óssea e pela deterioração da micro-arquitetura do tecido ósseo, levando a uma redução da resistência mecânica e, em consequência, a uma fragilidade aumentada. Uma das maiores preocupações clínicas com relação à osteoporose reside no risco aumentado de fraturas das vértebras e dos ossos longos. Como a osteoporose está geralmente relacionada à pacientes idosos, o tratamento das fraturas implica em alto custo, sendo por isso muito importante identificar os indivíduos com risco aumentado para futuras fraturas. Muitos estudos prospectivos têm estabelecido uma forte associação entre a baixa massa óssea e o risco de fratura. Todavia, a densidade mineral óssea por si só não explica completamente o risco de fratura, existindo outros fatores, além da densidade mineral, que desempenham um papel importante [1].

Em recente estudo, Felsenberg e Boonen [1] explicaram que uma mulher branca de 50 anos de idade tem 16% de risco de ter uma fratura de colo fêmur, 15% de risco de uma fratura de Colles e 32% de risco de uma fratura vertebral no restante de sua vida. Os custos de saúde associados a fraturas por osteoporose são consideráveis: uma estimativa aponta para custos mundiais crescentes com fraturas de colo de fêmur, indo de US\$ 19,2 bilhões em 1990 para US\$ 45,6 bilhões em 2025 [1]. Recentes pesquisas mostram que a densidade mineral por si própria não prevê com exatidão o risco de fratura ou monitora os efeitos de uma droga contra a osteoporose [1]. Fraturas também podem ocorrer em mulheres que têm densidade mineral normal. Foi observado que o risco de fratura pelo resto da vida de uma mulher com mais de 50 anos de idade, com densidade mineral óssea normal, é de 10% a 17%, muito parecido com o risco apresentado por uma mulher de mesma idade portadora de osteoporose [1].

Tradicionalmente, a investigação diagnóstica da osteoporose é realizada mediante a avaliação clínica do paciente que é encaminhado a um serviço especializado para a medição da densidade mineral óssea. Essa medição é indicada para sujeitos que apresentam fatores de risco clínico para osteoporose, tais como inatividade, distúrbio hormonal ou nutricional, predisposição por idade, gênero, incidência familiar ou racial. A avaliação clínica é de pouca ajuda no diagnóstico precoce, quando a osteoporose ainda é assintomática [2,3].

Todavia, a medição da densidade óssea, mediante o uso de equipamentos de densitometria óssea de duplo feixe, mostra-se limitada na diferenciação entre pacientes com e sem fraturas vertebrais. Uma das razões dessa limitação reside no fato de que os estudos

clínicos reúnem centenas de pacientes, acompanhando-os durante muitos anos para desenvolver um conjunto de dados estatísticos suficientemente sólidos para permitir a análise da enfermidade e os efeitos do tratamento. Medições mais exatas podem melhorar o diagnóstico e o tratamento da osteoporose, bem como prover recursos mais sensíveis e de resposta mais rápida na avaliação das intervenções terapêuticas. Diversas considerações teóricas não recomendam o uso exclusivo da densitometria mineral óssea como indicador da resistência mecânica vertebral [4].

Luo et al. [5] ressaltaram que a avaliação clínica precisa da resistência mecânica do osso e do risco de fratura é importante para o controle das doenças de perda óssea, como a osteoporose. As técnicas como a densitometria por raios-X de dupla energia (DEXA) realizam estimações exatas da massa óssea, mas nem sempre fornecem estimativas adequadas da resistência óssea e do risco de fratura. Nas suas pesquisas, Luo et al. [5] demonstraram que a densidade óssea por si só pode contribuir somente em 65% da variação da resistência óssea, e que pela incorporação à densidade mineral das informações advindas da arquitetura, pode-se aumentar a predição para 90%.

Assim sendo, observa-se que a avaliação da arquitetura óssea desempenha um papel importante quando se analisa esforços mecânicos, notadamente em múltiplas direções, onde seus indicadores podem contribuir para a melhoria da estimacão do risco de fratura. Em 1999, Luo et al. [5] ainda não descortinavam uma maneira pela qual os resultados advindos da análise trabecular estrutural poderiam transferir-se para a prática clínica, visto tratar-se de uma questão relativamente aberta, mas concluíram ser razoável que indicadores de avaliação da arquitetura óssea poderiam desempenhar papel significativo na determinação da resistência óssea.

Outras equipes de pesquisadores internacionais também têm demonstrado interesse nessa linha de investigação. Cova et al. [6] destacaram que as doenças ósseas levam a alterações na estrutura do osso que não são caracterizadas somente pela redução da massa óssea, mas também pelas alterações da arquitetura óssea, muitas vezes acompanhadas por fraturas não traumáticas. Na Europa, o número de fraturas relacionadas à osteoporose chega a mais de um milhão por ano e este número espera-se que venha a crescer nos próximos anos devido ao crescimento da população de idosos [6]. Como consequência, há a necessidade de se desenvolver métodos exatos de avaliação do estado de saúde do tecido ósseo com o objetivo de determinar o nível de risco de fratura, bem como, providenciar intervenção terapêutica em pacientes de alto risco e monitorar os resultados dessa intervenção. Segundo

Cova et al. [6], muitas investigações têm indicado que, além da densidade mineral óssea, a arquitetura trabecular pode ser um importante fator de avaliação da resistência óssea.

Em síntese, pode-se dizer que os trabalhos dos pesquisadores mostram que a arquitetura trabecular parece ser um fator determinante da fragilidade óssea, além da densidade mineral, e é importante para a compreensão dos mecanismos da fragilidade óssea, bem como da ação das drogas usadas para evitar fraturas osteoporóticas.

O osso trabecular normal é um biomaterial constituído sob forma de um arranjo muito similar a uma colmeia. Conforme abordado por Chappard et al. [7], uma atividade osteoclástica aumentada e/ou uma atividade osteoblástica diminuída reduzem a massa óssea, mas a arquitetura trabecular pode ser alterada de várias maneiras. Sabe-se que perfurações das placas, ruptura nas estruturas conectadas, ou redução da largura das trabéculas podem ocorrer em várias etiologias de osteoporose.

Assim sendo, a qualidade óssea pode ser entendida como um conceito “guarda-chuva” que descreve um conjunto de características que influenciam a resistência óssea e explicam as inter-relações entre essas características. A resistência óssea depende das propriedades estruturais e materiais do osso, ambas influenciadas pela velocidade de reabsorção óssea. Nem todos os determinantes da resistência óssea são bem representados pelas medições de densidade mineral. Uma maior compreensão do conceito da qualidade óssea, o estabelecimento de indicadores da qualidade arquitetural e de conectividade óssea poderá contribuir significativamente para a avaliação do risco de fratura, bem como ao monitoramento daqueles pacientes que recebem tratamento contra a osteoporose [8].

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 COMPOSIÇÃO E ORGANIZAÇÃO DO OSSO

#### 2.1.1 Considerações Iniciais sobre a Composição Óssea

Conforme Martin e Dempster (1998), citado por Rodrigues [9], o esqueleto é constituído na sua maior parte por tecido ósseo, que desempenha as seguintes funções no organismo:

- a) fornece uma estrutura resistente à gravidade, protegendo órgãos e tecidos moles;
- b) age como um reservatório extracelular para íons;
- c) aloja e protege a medula óssea;
- d) proporciona apoio aos músculos esqueléticos.

De acordo com Parfitt et al. [10], o termo osso pode ter ao menos três conceitos. O primeiro é o de matriz óssea mineralizada, excluído o osteóide. Este conceito está em conformidade com a definição do osso como tecido rígido. O osteóide é a matriz óssea que será (mas ainda não é) mineralizada e, em algumas vezes, é referido como pré-osso. O segundo conceito de osso é o da matriz óssea, tanto mineralizada, como não, isto é, incluindo o osso mineralizado e o osteóide. O terceiro conceito é o de tecido que engloba, além do definido acima, o osso medular e outros tecidos moles. De maneira geral, entende-se o osso como um material composto por duas fases, uma orgânica e outra inorgânica, usando-se o termo tecido ósseo para designar a combinação de osso com a medula (tecido mole associado) [10].

Do ponto de vista biomecânico, o osso é um material formado por componentes orgânicos e inorgânicos. Os componentes orgânicos, que correspondem a cerca de um terço da massa óssea, incluem células, osteoblastos, osteócitos e osteóide. Os componentes inorgânicos são as hidroxapatitas (sais minerais), primariamente fosfatos de cálcio. O osteóide contém colágeno, que é uma proteína fibrosa encontrada em todos os tecidos conectivos. O colágeno possui um módulo de elasticidade baixo, que serve de matriz e portador para o endurecimento do material mineralizado. O colágeno é responsável pela resistência elástica do osso. Um osso desproteinizado é duro, rígido e pouco resistente a

tensão. Os sais minerais conferem ao osso sua dureza, resistência e rigidez a compressão. A rigidez de um cristal de sal é em torno de 165 GPa, aproximando-se do aço. O osso desmineralizado é mole, flexível e elástico [11]. O osso desidratado é mais rígido (alto valor do Módulo de Young) e mais duro (menor deformação até atingir o ponto de colapso) do que o osso fresco.

Os ossos possuem duas formas principais: plana (como as placas do crânio e as vértebras) e longa (como os ossos das pernas e dos braços). A estrutura óssea compõe-se do esqueleto axial e do esqueleto periférico. O esqueleto periférico ou apendicular constitui 80% da massa esquelética total, incluindo os ossos longos. O esqueleto axial apresenta principalmente ossos achatados, tais como os ossos do crânio e da mandíbula.

A parte rígida externa, denominada de cortical, é constituída, em sua maioria, por proteínas como o colágeno, e por uma substância denominada hidroxiapatita. Composta principalmente de cálcio e outros minerais, a hidroxiapatita armazena grande parte do cálcio do corpo e é a principal responsável pela resistência dos ossos.

O osso cortical é encontrado nas regiões onde as pressões são altas e o osso esponjoso, onde as pressões são menores, apresentando, todavia, alta rigidez distribuída, típica daqueles sítios onde as cargas mecânicas são melhor distribuídas. Os projetistas de aeronaves usam estruturas em forma de favo de mel, muito similares as dos ossos esponjosos [11]. A Figura 1 apresenta as estruturas cortical e trabecular de uma seção do osso do braço.



Figura 1 - Seção transversal do osso do braço [12]

O osso esponjoso compõe 20% do esqueleto e é uma estrutura altamente porosa encontrada nos corpos vertebrais e na parte final dos ossos longos [9]. É formado por numerosas trabéculas interconectadas, as quais apresentam cerca de 100 a 300  $\mu\text{m}$  de espessura, com espaçamento de 300 a 1.500  $\mu\text{m}$ . As trabéculas tendem a se orientar ao longo

da direção dos esforços mecânicos principais [9]. O osso esponjoso possui uma porosidade alta, sendo por isso capaz de suportar alongamentos e deformações expressivas, antes de fraturar, quando submetido a um carregamento [9].

O osso trabecular, que ocupa o espaço interno entre as corticais, tem uma estrutura que se assemelha a um favo de mel [13]. O osso trabecular está presente nos ossos do esqueleto axial e nas epífises dos ossos longos e apresenta-se como uma rede de barras (lâminas) ósseas horizontais e verticais chamadas trabéculas, dispostas como uma colmeia [14]. A Figura 2 apresenta a seção sagital do corpo vertebral de uma mulher de 67 anos, mostrando uma estrutura trabecular normal.

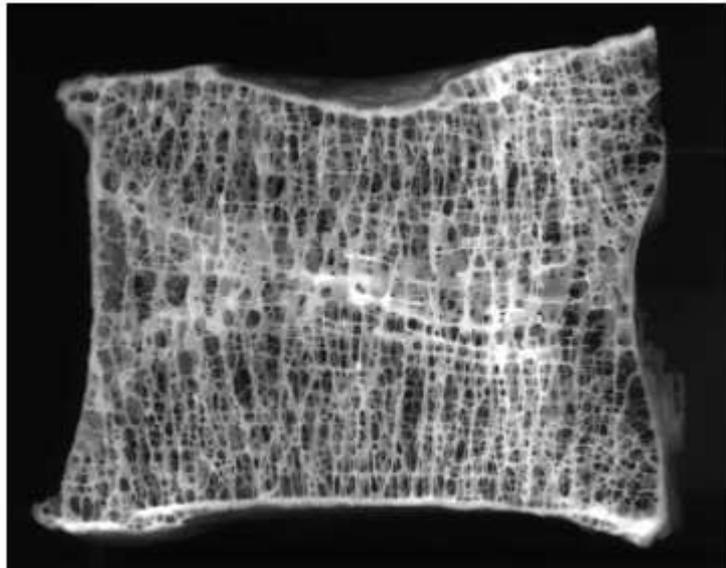


Figura 2 - Corte sagital do corpo vertebral de uma mulher de 67 anos, mostrando uma estrutura trabecular normal [11]

Do ponto-de-vista estrutural, o osso é composto de aproximadamente 60% mineral, 10% de água e em torno de 30% de matriz de colágeno [9]. De acordo com Wahner e Fogelman, cerca de 70 a 80% do esqueleto é constituído por osso cortical e 20 a 30%, de osso trabecular. A Figura 3 apresenta de forma esquemática a composição do tecido ósseo [15].

### 2.1.2 Processo da Remodelação Óssea

Segundo Francis et al. (1998), citado por Rodrigues [9], o osso é um tecido vivo, que se encontra continuamente em ação. As atividades celulares do tecido ósseo são de três tipos: atividade de modelamento (associada ao crescimento); atividade de reparo (relacionada às

reparações dos danos causados por fadiga ou trauma); atividade de remodelamento (relacionada a homeostasia mineral no sangue).

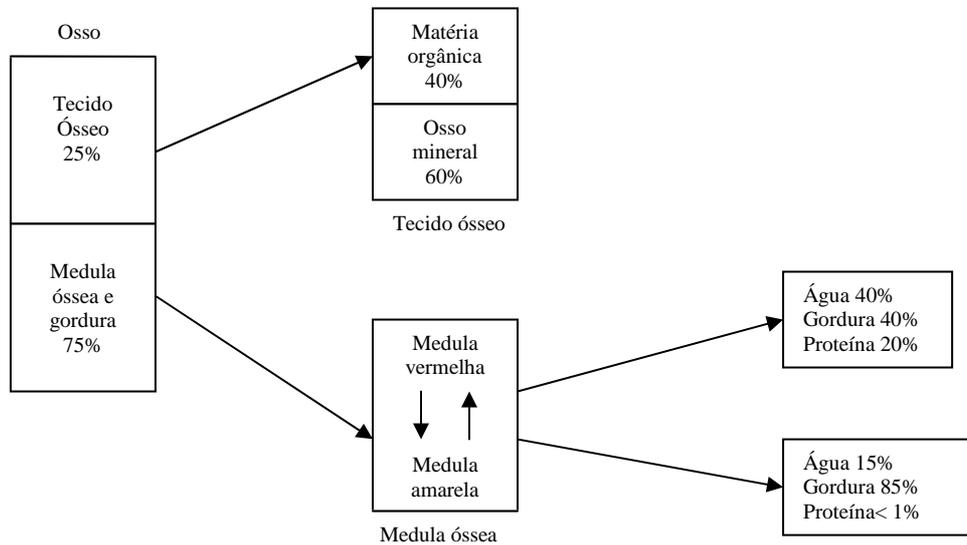


Figura 3 - Composição do tecido ósseo [15]

Efetivamente, o osso não é um material estático, mas um tecido complexo que está sendo constantemente renovado para reparar os micro-danos que ocorrem diariamente. A reposição óssea, ou remodelação, é um processo crucial de renovação que ocorre em indivíduos saudáveis, a uma taxa fisiologicamente equilibrada, para garantir a máxima resistência mecânica do esqueleto. Na fase de crescimento do esqueleto humano, tecido ósseo novo é criado, sendo que à medida que o osso cresce, a massa óssea no interior do envelope periosteal desenvolve-se dentro de um córtex. Uma vez que o crescimento longitudinal para e tenha alcançado o pico em tamanho e em quantidade mineral, a remodelação óssea continua nas superfícies endosteais [1].

Assim sendo, o comportamento dinâmico do esqueleto prolonga-se por toda a vida, caracterizando-se por contínuas absorções e reconstituições. Nesse processo, dois tipos de células desempenham papel importante: os osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea, e os osteoblastos, responsáveis pela formação óssea. Os osteoclastos são células que contém lisossomas e ácido fosfatase [10], que são capazes de reabsorver o tecido ósseo, sendo responsáveis pelo início da remodelação óssea. Os osteoclastos reabsorvem a matriz óssea, solubilizando tanto os componentes minerais, como os orgânicos [14].

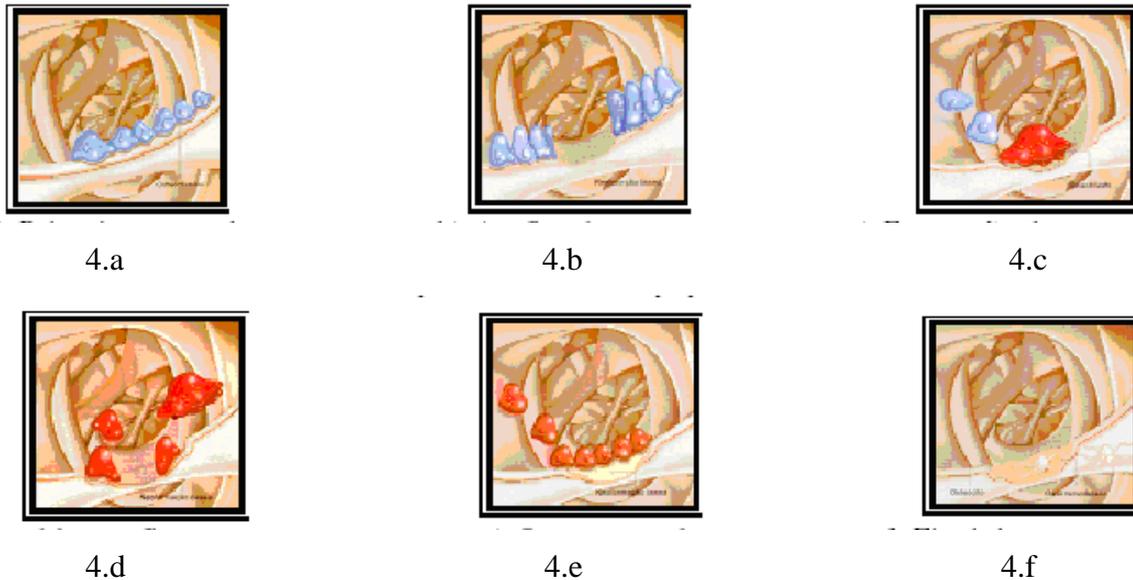


Figura 4 - Etapas da remodelação óssea: primeira etapa da remodelação óssea: células precursoras de osteoclastos no local da microlesão (4.a); ao fim da etapa denominada reabsorção óssea as células que participaram deste processo sofrem apoptose (4.b); formação do novo osso, que ocorre a partir da chegada de células precursoras de osteoblastos (4.c); osteoblastos ficam presos na matriz óssea recém formada e sofrem um processo de diferenciação a osteócitos (4.d); o processo de neoformação continua até que o osso tenha completado sua remodelação (4.e); final do processo de neoformação do osso remodelado (4.f) [13]

A remodelação óssea é um processo ativo que ocorre em todo o esqueleto, permitindo que o tecido ósseo seja continuamente renovado por meio de dois ciclos intimamente acoplados (reabsorção e formação óssea), determinados pela clássica sequência A-R-F (ativação-reabsorção-formação) [16]. Na ativação, as células precursoras presentes na medula óssea respondem a sinais físicos e hormonais, de acordo com processo ainda não claramente esclarecido. Após a ativação, segue-se a reabsorção, na qual os osteoclastos ativados escavam uma cavidade na superfície óssea, formando uma lacuna de reabsorção. Na fase de formação, os pré-osteoblastos são atraídos para a cavidade de reabsorção, criada pelo osteoclastos [17].

Os pré-osteoblastos, ao migrar para a cavidade, diferenciam-se em osteoblastos e iniciam a formação da matriz óssea. A mineralização da matriz ocorre em vários dias após sua síntese e, durante esse processo, alguns osteoblastos são enclausurados, transformando-se em osteócitos. Ao conjunto composto por células ósseas e osso novo formado dá-se o nome de unidade metabólica óssea [18]. A Figura 4 apresenta as diversas etapas do processo de remodelação óssea.

Considerando que as taxas de reabsorção e reposição óssea num indivíduo saudável são balanceadas, não se registra nem perda, nem crescimento ósseo [1]. Assim sendo, os osteoblastos desempenham papel importante no equilíbrio do processo de

formação/reabsorção óssea, respondendo pela função primária de formação da matriz óssea e sua posterior mineralização [14].

A remodelação óssea é relacionada à homeostasia do cálcio e do fósforo, pelo qual é possibilitada a remoção de osso velho e a conseqüente troca por osso novo. Em indivíduos jovens, o ciclo de remodelação é efetivo. Em cada unidade de remodelação, a quantidade de osso novo formado é igual à reabsorvida. Entretanto, com o aumento da idade, a eficiência dos osteoblastos diminui e o volume de osso reabsorvido não é preenchido por igual volume de osso novo. Com o passar dos anos, a cada ciclo de remodelação resultam pequenas deficiências ósseas. A perda óssea relacionada à idade pode ser vista como consequência de inúmeras deficiências acumuladas em diferentes cavidades de reabsorção, incompletamente preenchidas [19].

### **2.1.3 Remodelação: Ganho e Perda Óssea**

As mudanças na massa óssea são causadas por um desequilíbrio, que pode ser reversível ou não, da remodelação óssea. Quando o número de unidades metabólicas ósseas aumenta, as novas cavidades de reabsorção surgem antes que a formação no interior delas se complete, causando a diminuição da massa óssea tanto na região cortical (aumento da porosidade), quanto na trabecular (afinamento, perfuração e perda da conectividade das trabéculas) [18]. A massa óssea declina significativamente com a idade, tanto nos homens, como nas mulheres [19]. Persistindo o desequilíbrio entre reabsorção e formação, podem ocorrer alterações na microarquitetura óssea e comprometer, de maneira irreversível, a função mecânica do esqueleto. Entretanto, esse processo pode ser reversível quando, de alguma forma, cessam as causas que o provocaram [18]. O balanço entre perda e ganho ósseos pode ser caracterizado segundo três situações:

- a) relação entre perda e ganho ósseos de natureza reversível: ocorre quando o espaço de remodelação, que é a quantidade de osso removida pelos osteoclastos, ainda não foi reformado pelos osteoblastos durante a sequência de remodelação;
- b) relação entre perda e ganho ósseos de natureza irreversível, marcada por alterações no balanço ósseo: ocorre em jovens adultos normais, onde a

quantidade de osso formado pelos osteoblastos no local de modelação é igual à quantidade de osso previamente reabsorvido;

- c) perda irreversível de todos os elementos das trabéculas: ocorre quando uma lacuna de reabsorção muito funda chega a perfurar a trabécula, removendo a base para ocorrer a subsequente formação óssea, causando perda da estrutura ou desintegração da rede trabecular.

#### 2.1.4 Osso Trabecular

Etimologicamente, trabécula significa feixe ou lâmina. Em pessoas jovens, a trabéculas assumem a forma de placas em vez de lâminas, constituindo-se nos elementos estruturais predominantes. O tamanho, a forma e a orientação das trabéculas variam consideravelmente entre os diferentes tipos de ossos medulares [10]. No caso das vértebras, os segmentos trabeculares estão dispostos preferencialmente nas direções horizontal e vertical [14]. Como resultado de uma atividade osteoclástica aumentada e/ou uma atividade osteoblástica diminuída, observa-se a redução da massa óssea. Esse tipo de comportamento também pode afetar a arquitetura trabecular de várias maneiras. Sabe-se que perfurações das placas, ruptura dos pilares conectantes, ou a redução da espessura das trabéculas podem ocorrer no caso de perda óssea e, em particular, em várias etiologias de osteoporose (vide Figura 5).

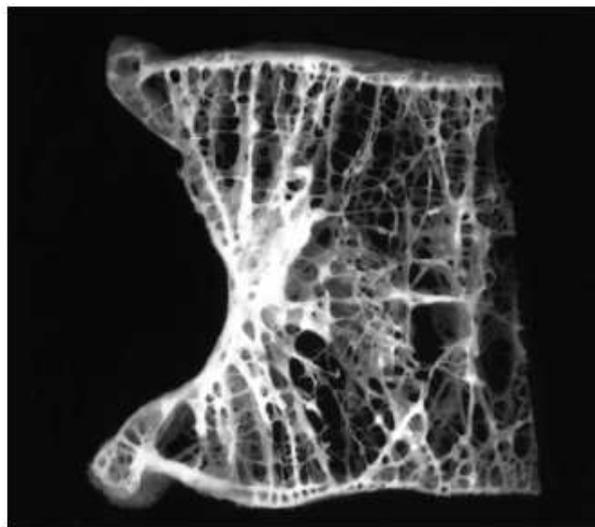


Figura 5 - Corte sagital do corpo vertebral de uma mulher de 91 anos com osteoporose [11]

Diversos estudos realizados até o momento incluíram medições da espessura trabecular e da densidade mineral na avaliação da resistência mecânica óssea, tanto nos quadros de osteopenia, como de osteoporose, mas não destacaram nenhuma informação sobre as condições de conectividade do arranjo trabecular. Atualmente, grande interesse tem surgido no sentido de fornecer uma descrição quantitativa da arquitetura trabecular de pacientes com osteoporose, com vistas a estabelecer fatores de predição de risco de fratura [7]. O osso trabecular tem uma estrutura tridimensional complexa, consistindo de travessas e lâminas, adquirindo sua morfologia durante o crescimento, segundo processos baseados na ação das células de modelação. Conforme descrito anteriormente, na fase madura do ser humano, a reabsorção e a formação óssea local continuamente renovam a estrutura óssea. Essas atividades metabólicas são realizadas por células recrutadas do ambiente ósseo, respectivamente os osteoclastos (reabsorvedores de osso) e os osteoblastos (formadores de osso). É sabido que a massa óssea e as orientações trabeculares respondem e adaptam-se à intensidade e direção das forças externas. O exercício físico aumenta a massa óssea, enquanto a inatividade ou a microgravidade a reduzem. É também aceito que cargas de direções alternadas causam adaptações na orientação espacial na arquitetura interna trabecular. Nos ossos osteopênicos e osteoporóticos, que se caracterizam pela perda de massa, deterioração da microestrutura e aumento da fragilidade, os mecanismos reguladores de remodelação ficam prejudicados [20].

As forças dinâmicas da vida cotidiana podem produzir micro-fraturas ósseas. Como a estrutura do osso trabecular é mecanicamente otimizada e tendo em vista que todo o material ósseo é frequentemente estressado no dia-a-dia, e, ainda, considerando que as forças não são homoganeamente distribuídas, as microfraturas podem ocorrer em qualquer lugar e a qualquer momento. Em outras palavras, a distribuição das microfraturas é espacialmente randômica [21]. Quando o osso sofre cargas externas produzidas por forças de determinadas magnitudes e frequências, o estresse é transferido para a estrutura trabecular local. Isso produz uma distribuição regional de densidade de forças no tecido trabecular. A teoria diz que a taxa de distribuição local de densidade de forças ativa os osteócitos da matriz óssea a transferir estímulos osteoblásticos de formação óssea às superfícies trabeculares, através da rede canicular. Quando os estímulos na superfície trabecular excedem a um certo patamar, há formação local de osso. A quantidade de estímulos depende da densidade de osteócitos, da sensibilidade mecânica dos osteócitos e do decaimento do sinal ao longo do percurso no tecido [21].

O osso trabecular, que é constantemente submetido a diferentes estresses e forças, pode suportar melhor as forças de natureza compressiva. O colo do fêmur tem 75% de osso cortical e 25% de trabecular; o terço proximal do rádio apresenta 95% de osso cortical; e na coluna lombar, 66% é osso trabecular [14]. Estima-se que a mulher, durante toda a sua vida, possa perder 35% de osso cortical e 50% de trabecular. O homem perde dois terços dessas quantidades. Cerca de 50% da redução do osso trabecular resulta da menopausa, e 50% do processo de envelhecimento. Ainda é controversa a definição do início do declínio da massa óssea na vida do ser humano, bem como se isso ocorre com a mesma velocidade tanto no osso trabecular, como no cortical [14].

É aceito que a densidade e a morfologia do osso trabecular são parcialmente controladas pelas forças mecânicas. Entretanto, a maneira de como esses efeitos são expressados por meio de funções metabólicas locais de reabsorção osteoclástica e formação osteoblástica, ainda não é totalmente conhecido [20]. A perda óssea na mulher começa logo após o término do crescimento dos ossos longos, ou seja, entre os 20 e 30 anos de idade. O período da menopausa está associado com um aumento na função de remodelação óssea e um aumento na perda óssea. O crescimento da função de remodelação produz muitas cavidades de reabsorção na superfície óssea. O número aumentado de cavidades de reabsorção resulta na perda de conectividade trabecular, o que se traduz em deterioração da arquitetura trabecular e um decréscimo da resistência óssea. As trabéculas remanescentes apresentam uma espessura reduzida, comprometendo ainda mais a arquitetura óssea e por consequência a resistência mecânica [1].

Assim, o desenvolvimento de ferramentas direcionadas a análise quantitativa da estrutura trabecular pode melhorar a avaliação do risco de fratura em pacientes que apresentam acentuada perda de massa óssea.

## 2.2 DIMINUIÇÃO DA MASSA ÓSSEA

### 2.2.1 Osteoporose: Conceito e Causas

De acordo com consenso da conferência de Amsterdã de 1996, a osteoporose é definida como uma doença caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da

microarquitetura do tecido ósseo, levando a uma redução da resistência mecânica e a uma fragilidade aumentada. Sob o ponto de vista clínico, a osteoporose está associada ao risco aumentado de fraturas vertebrais e dos ossos longos. Devido ao alto custo dos tratamentos de saúde relacionados a tais tipos de fratura, é importante identificar os indivíduos com risco aumentado para futuras fraturas [7]. Alguns autores preferem sintetizar o conceito de osteoporose como uma “[...] doença esquelética sistêmica que se caracteriza por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, com conseqüente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade de fraturas” [22].

A osteoporose é uma das doenças ósseas mais comuns no ocidente. À medida que o tratamento e a prevenção progredem, há a necessidade da avaliação exata da perda ocorrida e o mapeamento do risco de fratura para ajudar a decidir quais pacientes necessitam de tratamento ou medidas preventivas [23]. O tipo de osteoporose mais frequente, dada a sua ocorrência populacional, é a osteoporose pós-menopáusicas, ou do Tipo I, que acomete mulheres após a cessação de suas menstruações. O fator hormonal, neste tipo de osteoporose, responde por sua gênese. Estima-se, hoje, que dentre as mulheres da raça branca, uma em quatro desenvolvem a doença. No Brasil, estima-se que 30% de mulheres acima dos 45 anos (cerca de 5 milhões) apresentam osteoporose e, dessas, quase a metade sofrerá fraturas e, aproximadamente, 200 mil morrerão como conseqüência última das fraturas osteoporóticas [24]. As fraturas de vértebras e punho (Colles) são as mais comuns neste tipo de osteoporose e levam, com muita frequência, a deformidades e limitações laborativas intensas em uma fase extremamente produtiva da vida. A osteoporose senil, ou do Tipo II, acomete tanto mulheres como homens após os 65 anos e, no caso das mulheres, pode somar-se aos danos esqueléticos produzidos na pós-menopausa. A fratura do colo femoral é característica desta enfermidade, a qual conduz cerca de 20 a 25% dos pacientes acometidos a óbito nos primeiros 6 a 12 meses pós-fratura [24]. Dos restantes, 50% adquirem sequelas orgânicas e funcionais que irão acompanhá-los pelo resto da vida, levando a limitações funcionais e laborativas graves, bem como perda parcial ou total da independência e da auto-estima. A osteoporose secundária responde por cerca de 20% dos diagnósticos e afeta homens e mulheres em iguais proporções [24].

As principais causas da osteoporose são outras doenças de cunho reumático, endócrino, ortopédico ou neurológico, além do uso de vários medicamentos de forma prolongada, tais como corticóides, citostáticos, anticonvulsivantes, hidróxido de alumínio, dentre outros [24]. No grupo de risco para a osteoporose pode-se enquadrar as mulheres da raça branca, de pequena envergadura física, com antecedentes familiares de osteoporose,

menopausa precoce (natural ou cirúrgica), com passado de privação de leite na dieta, consumo excessivo de café (cafeína) e etilistas [24]. De acordo com Frisoli Júnior [25], outros elementos decorrentes do envelhecimento também atuam como adjuvantes na gênese da perda de massa óssea, entre os quais destacam-se: absorção deficiente de cálcio, alterações hormonais e baixa atividade física, que direta ou indiretamente, acabam alterando a remodelação óssea. No estômago, o envelhecimento pode causar atrofia da mucosa gástrica, com consequente aumento do pH. Estima-se que isto ocorra em cerca de 20% a 50% dos idosos, entre a sexta e a sétima década de vida. Como o cálcio necessita de meio ácido para ser absorvido, esses pacientes podem apresentar deficiência em sua absorção. Do ponto de vista hormonal, os problemas começam justamente com a diminuição da absorção intestinal de cálcio, causada pela deficiência na produção e ação da vitamina D. Paralelamente, a remodelação óssea é afetada pela falta de outros hormônios, como os gonadais e os suprarenais, o pelos fatores de crescimento. Entretanto, com o envelhecimento, tanto os homens como as mulheres sofrem perda na produção de outros hormônios e citocinas que interferem na remodelação óssea, propiciando o desenvolvimento da osteoporose. A interleucinas-1 e 6 são potentes estimuladoras da atividade osteoclástica. Seus níveis sofrem discreta elevação em alguns idosos, aumentando o processo de reabsorção óssea. Em mulheres ooforectomizadas ou menopausadas, os níveis de interleucina-6 estão aumentados, em decorrência da diminuição na produção do estradiol, que inibe a secreção desta interleucina pelos osteoblastos. A diminuição da atividade física é importante na gênese da osteoporose e como fator de risco para quedas e fraturas. A correlação entre pacientes acamados, história de imobilidade ou diminuição da atividade física tem relação direta com a queda da massa óssea.

A osteoporose é um fator presente em mais de 1,5 milhões de fraturas registradas a cada ano nos Estados Unidos [26]. A Ásia, África e América Latina são regiões que apresentarão maior aumento no número de idosos até 2050. O número de homens, acima de 50 anos, duplicará, chegando a triplicar em certos países e regiões desses continentes. Com o aumento da população idosa, a prevalência de doenças crônicas e degenerativas como Alzheimer, osteoporose e acidentes vasculares cerebrais, também aumentará, fazendo com que os gastos com tratamento dessas doenças e suas consequências cresçam de forma geométrica [25]. Assim, à medida que a população envelhece, o número de fraturas tende a aumentar, bem como a mortalidade relacionada a essas fraturas. Apesar de ser uma importante causa de mortalidade e morbidade, a osteoporose é tardiamente percebida e pouco tratada. Mesmo considerando que a densitometria óssea por feixe de raios X de dupla energia ofereça

um método disponível para avaliar a densidade óssea e que diversas formas terapêuticas existam, a osteoporose ainda não é tratada na extensão em que se faz necessária [27].

### 2.2.2 Diagnóstico da Osteoporose

Até o final dos anos 80, o diagnóstico da osteoporose era possível apenas quando se constatava uma fratura. Não havia, portanto, mérito de repercussão favorável para a preservação da qualidade de vida da população em se realizar o diagnóstico da osteoporose. Por outro lado, ainda nessa época, as opções de tratamento para a osteoporose eram muito limitadas e, ainda que o diagnóstico fosse feito antes de ocorrerem fraturas, pouco ou quase nada se podia fazer senão torcer para que não ocorressem no futuro [24]. Não há evidências na literatura de que a perda de massa óssea, isoladamente, provoque qualquer sintoma, por isso, tem sido denominada “a epidemia silenciosa” ou “ladra silenciosa”. A morbidade da osteoporose surge quando os pacientes apresentam fraturas [22].

O marco fundamental do diagnóstico da osteoporose tem sido a avaliação da densidade mineral óssea. Em 1994, um painel de especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou limiares da densidade mineral óssea em mulheres para definir a osteoporose, os quais têm sido largamente aceitos pela comunidade científica internacional e pelas agências reguladoras. A osteoporose em mulheres caucasianas é definida como um valor de densidade mineral óssea inferior a 2,5 desvios-padrão abaixo do valor médio obtido de mulheres jovens, ou seja, um escore T menor ou igual a -2,5 desvios-padrão [28]. Dessa maneira, uma paciente que apresentar um escore T de -2,5 ou menor (isto é, um valor de densidade mineral óssea que se encontra a 2,5 desvios-padrão, ou mais, abaixo do valor médio normal para adultos jovens) é classificada como portadora de osteoporose. Já um escore T entre 1,0 e 2,5 desvios padrão abaixo do valor médio, caracteriza a osteopenia [29]. Assim a magnitude da osteoporose pode ser sintetizada da seguinte forma:

- a) indivíduos normais: valor para densidade óssea superior a -1,0 desvio-padrão do esperado para jovens saudáveis;
- b) indivíduos com osteopenia: valor da densidade óssea entre -1,0 e -2,5 desvios-padrão do esperado para jovens saudáveis;
- c) indivíduos com osteoporose: valor da densidade óssea menor que -2,5 desvios-padrão do esperado para jovens saudáveis;

- d) indivíduos com osteoporose estabelecida: valor da densidade óssea menor que -2,5 desvios-padrão do esperado para jovens saudáveis e pelo menos uma fratura por fragilidade óssea.

A Figura 6 apresenta a distribuição do escore T para grupos de 100 mulheres, segundo a faixa etária. As indicadas em tom mais escuro são as que terão fratura por fragilidade nos próximos 10 anos.

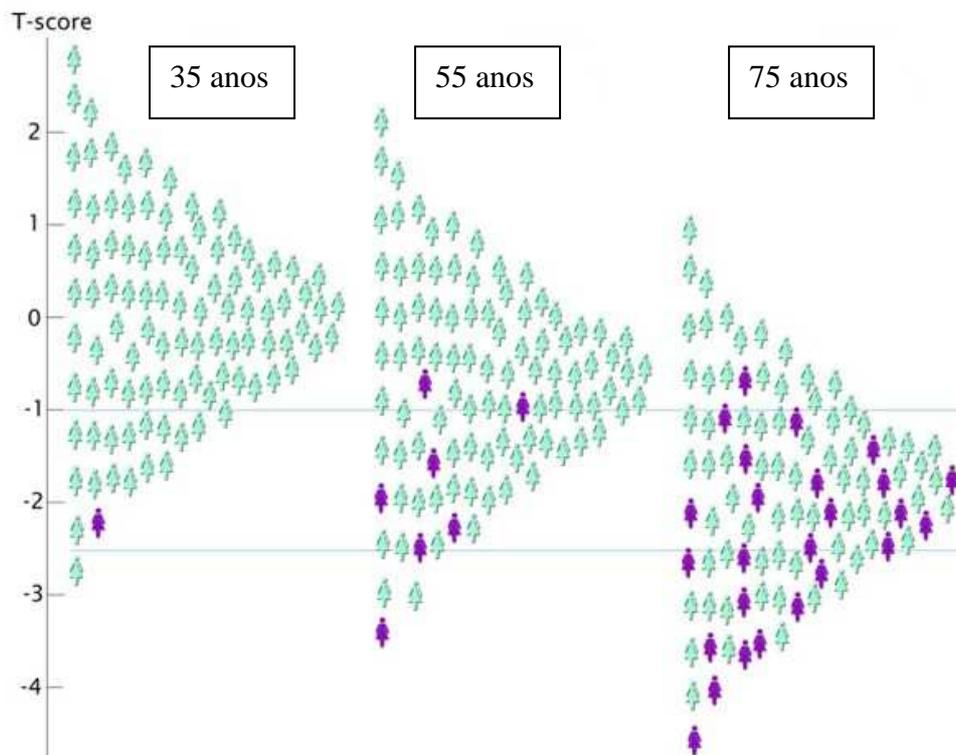


Figura 6 - Distribuição normal do escore T em mulheres, segundo a faixa etária [30]

A exatidão de diagnóstico no contexto da osteoporose deve ser entendida como a habilidade de uma medida de predição de fratura. Em geral, técnicas de densitometria mineral óssea têm alta especificidade, mas baixa sensibilidade, que varia com o nível de referência utilizado para designar o alto risco. Muitos estudos indicam que o risco de fratura aumenta de um fator de 1,4 a 2,6 para cada decréscimo de desvio padrão no valor da densidade mineral. A habilidade da densidade mineral óssea em prever fratura é comparável ao uso da pressão sanguínea para prever acidente vascular cerebral, o que, todavia, não deixa de ser substancialmente melhor que o colesterol sérico para prever o infarto do miocárdio. A exatidão é melhorada por meio de medições em regiões específicas, como por exemplo, na predição de fraturas de antebraço, o risco deve idealmente ser medido no antebraço, e para fraturas de fêmur, as medições devem ser realizadas no próprio fêmur [28].

Apesar das medições da densidade mineral óssea por raios X de dupla energia desempenharem um importante papel para o diagnóstico, muitos estudos têm mostrado que a metade das mulheres em idade pós-menopausa com incidência de fraturas tem um nível de densidade mineral acima do limiar preconizado pela Organização Mundial da Saúde [31]. De uma forma geral, o diagnóstico da osteoporose pode ser realizado segundo critérios histológicos (mediante biópsias), medições de densidade mineral óssea e presença de fraturas [22]. Logicamente, a principal desvantagem do diagnóstico baseado em fraturas deve-se ao fato do mesmo ser tardio, em se tratando de uma doença em que a preservação, até o momento, ainda é a melhor forma de tratamento [22].

Deve-se ressaltar que existem muitos fatores de risco clínico que contribuem para o risco de fratura, que podem ser, em parte, independentes da medição da densidade mineral óssea. Tais fatores incluem idade, fraturas anteriores, menopausa prematura, história familiar e o uso de corticosteróides via oral. Muitos desses fatores de risco são parcialmente dependentes da densidade mineral óssea e seu uso em conjunto com a densidade mineral óssea melhora a sensibilidade da predição de fratura sem comprometer a especificidade [28].

Apesar do reconhecimento de que os fatores de risco clinicamente identificáveis constituem, juntos, um importante elemento de estratificação dos indivíduos, apenas pouco mais de 45% dos casos de osteoporose são identificados quando se avalia exclusivamente tais parâmetros. Com o desenvolvimento e incorporação da densitometria óssea na prática médica, a osteoporose passou a ser uma doença passível de diagnóstico precoce e, conseqüentemente, muitas opções de tratamento puderam ser desenvolvidas.

A National Osteoporosis Foundation (NOF) defendeu com êxito junto ao poder legislativo Norte Americano que toda mulher na perimenopausa tem o direito de conhecer a sua massa óssea. A International Osteoporosis Foundation (IOF) apresentou recentemente ao Parlamento Europeu um documento ilustrativo sobre a repercussão da doença na Europa, traçando recomendações sobre a necessidade do diagnóstico e da maior disponibilização da densitometria como forte instrumento na prevenção e combate à osteoporose e suas conseqüências [24]. A OMS não só reconhece a relevância do problema para a saúde pública como, além de propor em 1994 o diagnóstico da osteoporose em bases da massa óssea, elabora recomendações para governos, profissionais de saúde e população reforçando esses conceitos. Infelizmente, no Brasil, a densitometria mineral óssea, padrão ouro no diagnóstico da osteoporose, ainda não é adotada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) [24].

Especificamente no que se refere ao risco de fraturas vertebrais, o diagnóstico prematuro da perda óssea é importante, pois os tratamentos com drogas terapêuticas que agem

sobre a arquitetura do osso esponjoso são mais efetivos antes que ocorra a perfuração trabecular. Evidências atuais indicam que uma vez as trabéculas tenham sido perfuradas, elas dificilmente poderão ser recuperadas com tratamento a base de drogas. Também tem sido demonstrado que a perda da resistência óssea devido a perfuração trabecular é muito maior do que a provocada pelo afinamento trabecular. A Figura 7 apresenta duas fotografias microscópicas do osso esponjoso, mostrando uma estrutura trabecular normal e outra osteoporótica.

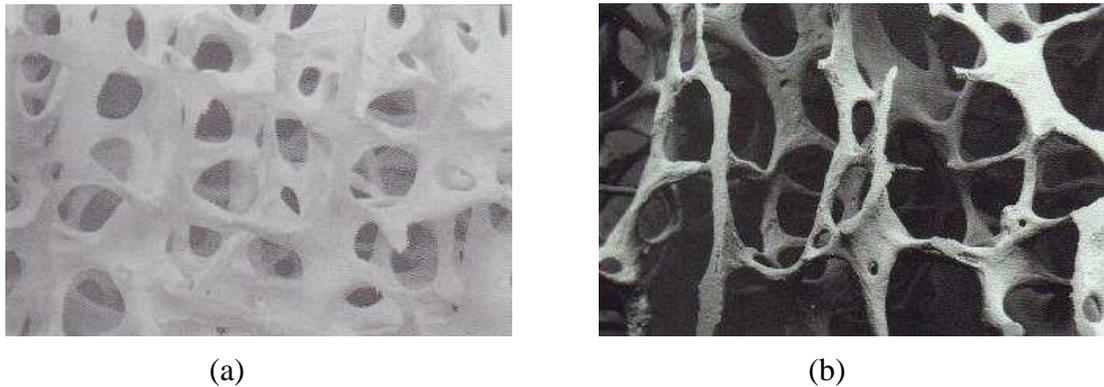


Figura 7 - Estrutura trabecular normal (a) e osteoporótica (b) [32]

As dificuldades de diagnóstico prematuro advêm do fato que a osteoporose vertebral é geralmente assintomática, com a primeira fratura ocorrendo antes do paciente se apresentar para o tratamento. Os métodos atuais para o diagnóstico da osteoporose vertebral concentram-se na medição da densidade mineral óssea, quando seria importante também levar em conta o impacto causado pela doença sobre os fatores da qualidade óssea, tais como a arquitetura trabecular, propriedades dos tecidos e níveis de microdanos. Estudos têm demonstrado que a arquitetura trabecular vertebral torna-se mais anisotrópica à medida que a perda óssea se desenvolve [33]. Por outro lado, as técnicas de diagnóstico da osteoporose poderiam ser melhoradas se a deterioração da micro-arquitetura e as propriedades dos tecidos fossem tomadas em consideração, juntamente com a perda da massa óssea [33].

### 2.2.3 Efeitos da Osteoporose sobre a Arquitetura Trabecular

Há a necessidade de se identificar parâmetros que possam melhor caracterizar a estrutura óssea, tal que forneçam informações adicionais para o diagnóstico e medições da osteoporose [23].

Conforme destacado, a perda óssea por osteoporose ocorre devido a um desequilíbrio no processo de remodelação. A atividade de remodelação é baixa no esqueleto periférico e alta no esqueleto central, e isso aumenta o risco de fraturas devido à perda óssea nas vértebras. Acredita-se que durante o envelhecimento normal, e particularmente nos pacientes com osteoporose, exista um defeito no recrutamento de osteoblastos, ou na sua atividade individual, o que resulta em cavidades de reabsorção criadas pelos osteoclastos que não são completamente preenchidas por osso novo [33]. A remodelação trabecular aumenta após a menopausa e permanece alta pelo resto da vida, removendo mais osso do que repondo. Numa mulher com osteoporose, a alta taxa de remodelação e as cavidades profundas produzem perda das lâminas trabeculares (preferencialmente as horizontais) e da sua conectividade. Isso contribui mais para a diminuição da resistência mecânica óssea do que o efeito resultante do afinamento trabecular, decorrente da reduzida formação óssea. Nos homens, a perda óssea ocorre mais pelo afinamento trabecular do que pela perfuração trabecular [31].

Estudos histomorfométricos da arquitetura vertebral têm demonstrado que a perda óssea relacionada com a idade é resultante da diminuição da espessura e da remoção especialmente das trabéculas horizontais. Em menor grau, a diminuição da massa óssea é decorrente da remoção das trabéculas verticais, enquanto que a largura média das trabéculas verticais permanece basicamente inalterada [34]. Em geral, a perda trabecular pode ocorrer mediante dois mecanismos básicos. O primeiro é biológico, no qual algumas trabéculas tornam-se tão finas que podem ocasionar a interrupção da rede trabecular. Se a profundidade de reabsorção dos osteoclastos é aumentada, devido a uma redução de estrogênio, por exemplo, como ocorre na menopausa, trabéculas mais grossas podem ser perfuradas, levando também a uma perda óssea. O segundo mecanismo refere-se à sobrecarga mecânica, pela qual a trabécula é fraturada devido a um estresse local, resultando também numa interrupção da rede trabecular. As reduções referidas do volume ósseo trabecular na faixa etária compreendida entre os 20 e 90 anos variam de 50 a 70%. A espessura trabecular do osso vertebral é alta e linearmente correlacionada com a fração de volume ósseo. Desde que a fração de volume ósseo diminui com a idade em vértebras lombares normais, não é de se

surpreender que a espessura trabecular média também diminua com o passar do tempo [35]. Por outro lado, o espaçamento médio entre trabéculas horizontais e verticais também aumenta com a idade, sendo que o horizontal é maior. O aumento do espaçamento é devido principalmente à perda de trabéculas, pois as alterações percentuais na espessura média das trabéculas não contribuem para grandes mudanças de espaçamento [35]. Atkinson (1967) citado por Mosekilde [36] concluiu que a espessura e o número de trabéculas transversais diminuem com o envelhecimento, principalmente na parte central do corpo vertebral. Outros pesquisadores demonstraram que a maioria das principais alterações trabeculares ocorre na região central, caracterizadas pela diminuição das densidades superficiais e volumétricas [36]. Mosekilde mostrou que durante o envelhecimento a espessura da trabécula vertical permanece aproximadamente constante (cerca de 200  $\mu\text{m}$ ), enquanto que a espessura das trabéculas horizontais diminui constantemente de 180  $\mu\text{m}$ , em indivíduos jovens, para 90  $\mu\text{m}$  em idosos. Demonstrou, igualmente, o desaparecimento das trabéculas horizontais e o aumento das distâncias entre elas [36]. A Figura 8 mostra as alterações que a osteoporose provoca na rede trabecular vertebral.

Mediante o exposto, pode-se observar que no osso trabecular vertebral há uma perda óssea maior nas trabéculas horizontais do que nas trabéculas verticais, com a ocorrência de significativo afinamento e perfuração. As trabéculas verticais também são perfuradas e o número absoluto de trabéculas verticais perdidas pode ser até maior do que as trabéculas horizontais. Todavia, a proporção das trabéculas verticais para as horizontais remanescentes em uma estrutura envelhecida é maior. Em adição, as trabéculas verticais remanescentes tendem a manter sua espessura.

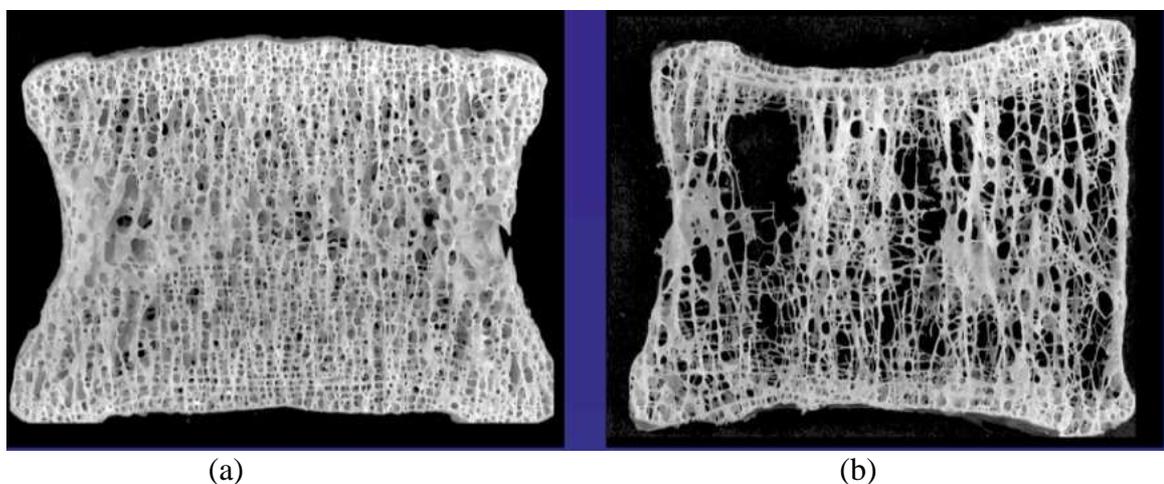


Figura 8 - (a) Estrutura trabecular de uma vértebra normal; (b) estrutura trabecular de uma vértebra osteoporótica [37]

Sob condições normais, a vértebra humana é sujeitada principalmente a cargas de compressão no sentido crânio-caudal. Análises com elementos finitos têm mostrado que, sob carga de compressão, as trabéculas verticais suportam a maior parte do esforço e as trabéculas horizontais estão geralmente submetidas a cargas muito menores. Áreas das trabéculas verticais no caminho das cargas mecânicas podem ser submetidas a altos níveis de força e a teoria da remodelação adaptativa sugere que isso possa inibir a atividade dos osteoclastos [33].

Considerando que os osteoblastos são ativados independentemente dos osteoclastos, isso pode explicar porque as trabéculas verticais remanescentes em uma vértebra envelhecida têm mantido e, possivelmente, aumentado a sua espessura, como um fator compensatório para suportar maiores cargas. Por outro lado, muitas das trabéculas horizontais estão sujeitas a menores níveis de esforço, o que promove a atividade dos osteoclastos. Com o envelhecimento, tanto as trabéculas horizontais quanto as verticais são perdidas, mais a remodelação adaptativa pode atuar no sentido de haver uma perda relativa maior das trabéculas horizontais. Em adição a perda da densidade mineral óssea e a correspondente deterioração da qualidade óssea, há uma importante alteração na arquitetura do núcleo trabecular, resultando em uma estrutura com maior grau de anisotropia [33].

Resumindo, as propriedades materiais e estruturais degradam com a idade devido a falhas nos mecanismos de construção e reconstrução do esqueleto. A remodelação busca reparar os microdanos, mas durante o envelhecimento menos tecido ósseo é depositado do que removido em cada remodelação das unidades multicelulares [38]. Em consequência, a alta remodelação e o balanço negativo produzem perda óssea, afinamento trabecular, redução de conectividade, afinamento cortical e aumento da porosidade [38].

Nas fraturas vertebrais, apesar da limitação para a deambulação não ser tão acentuada como nas de quadril, outras limitações funcionais e alterações na imagem corporal podem levar a mudança de humor. A redução na altura das regiões anteriores dos corpos vertebrais leva à acentuação da curvatura dorsal da coluna. O rebordo subcostal se acentua, o abdômen fica protuberante e desaparece a cintura. Quanto maior o número de fraturas, mais visível se tornam essas modificações [39]. Mulheres com média de idade de 67 anos, com osteoporose, e que tiveram reincidência de fraturas vertebrais, apresentam perda de altura de 4,6 mm ao ano, contra 1,8 mm daquelas que não sofreram novas fraturas (Figura 9). Quando várias vértebras colapsam, a perda de altura pode atingir até 200 mm. Essas alterações anatômicas reduzem a capacidade das cavidades torácica e abdominal, com consequente alteração das funções cardíaca, pulmonar, gástrica e vesical, que podem dificultar a respiração e causar

hérnia de hiato e incontinência urinária. Esses efeitos viscerais das fraturas vertebrais causam maior perda da qualidade de vida, ao longo dos anos, do que os de fraturas de ossos longos. A dor na coluna ocorre devido à compressão e à inflamação das raízes nervosas, que emergem das vértebras, assim como os tecidos adjacentes [39].

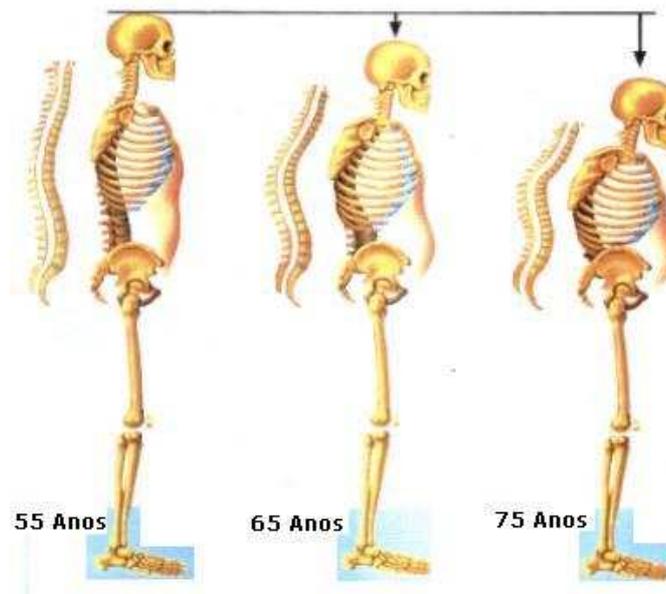


Figura 9 - Alteração anatômica provocada pela osteoporose vertebral [40]

As fraturas de coluna muitas vezes ocorrem espontaneamente ou são resultantes de traumas mínimos, como tossir ou levantar-se [22]. As deformidades vertebrais acentuadas têm predileção pelas vértebras torácicas baixas e lombares altas T10-L1, enquanto deformidades leves são distribuídas por toda a coluna torácica e lombar [22]. Clinicamente, as fraturas vertebrais manifestam-se agudamente com dor nas costas após movimento rápido de flexão, extensão, ou mesmo após tossir ou espirrar. No entanto, a maior parte das fraturas é assintomática e somente se manifesta com a progressão da cifose, ou são descobertas ao acaso, em radiografias de rotina, geralmente da região do tórax [41]. Os graus de sofrimento e o desamparo imposto pelos sintomas dolorosos e fenômenos subsequentes, tais como redução da capacidade cardíaca e pulmonar, obstipação intestinal crônica, medo de quedas, perda de autoestima, acabam prejudicando o desempenho desses pacientes em sua vida profissional, familiar e social [39]. As fraturas vertebrais podem limitar a capacidade de realizar atividades da vida diária, causar restrições no trabalho e interferir nas atividades sociais e de lazer [39].

Concluindo, a consequência mórbida final da osteoporose é a fratura, que ocorre por trauma mínimo ou, até mesmo, sem traumatismos. Essas fraturas são comuns nas vértebras, no punho e no colo do fêmur. A limitação funcional, deformidade e, frequentemente,

inatividade a que ficam sujeitos seus portadores levam, além da perda da capacidade laborativa e da independência, a graves consequências no estado geral dos indivíduos acometidos. Estima-se, conservadoramente, que os gastos do sistema de saúde brasileiro com essas fraturas sejam da ordem de 1,5 a 2,0 bilhões de dólares por ano [24].

## 2.3 HISTOMORFOMETRIA ÓSSEA E INDICADORES ESTRUTURAIS DO OSSO TRABECULAR

### 2.3.1 Análise Histomorfométrica

A histologia óssea trata do estudo do osso com o auxílio da microscopia ótica, objetivando a obtenção de informações qualitativas que incluem as características estruturais e a distribuição dos componentes ósseos. A quantificação desses elementos recebe o nome de histomorfometria [18].

Para efeitos de estudos histomorfométricos, o termo osso refere-se a matriz óssea, tanto a mineralizada como a não mineralizada. O termo tecido ósseo é usualmente empregado para designar o osso cortical e o esponjoso; a junção entre ambos, que é a borda interna do córtex, é referida como uma superfície interna cortical ou endosteal cortical, mas também é denominada de superfície endocortical. Uma trabécula é o elemento estrutural individual de tecido ósseo esponjoso, sendo geometricamente caracterizada na forma de lâmina ou de barra (ou eixo). O termo osteóide refere-se a matriz óssea não mineralizada que no curso normal dos eventos tornar-se-á totalmente mineralizada, e não inclui a fina camada de tecido conectivo, o colágeno, permanentemente desmineralizado [10].

A histomorfometria analisa, de maneira quantitativa, os componentes da morfologia óssea, como volume, área, perímetro, entre outros. As medidas de volume, como nos casos do volume trabecular e do volume do osteóide, são obtidas pela técnica de discriminação e contagem de pontos sobre uma imagem microscópica [18], tomada de uma amostra de tecido ósseo coletada por meio de biópsia, como esquematizado na Figura 10. As amostras coletadas são processadas e analisadas com o auxílio da microscopia ótica. Exemplos de imagens microscópicas do osso trabecular podem ser observados na Figura 11.

O estudo da histomorfometria do osso é baseado nos trabalhos de um engenheiro de minas e geólogo francês denominado Auguste Delesse [42]. Em 1847, Delesse, estudando as rochas, determinou que, em seções infinitamente finas, a fração da área seria igual à fração de volume. Assim, o importante seria a espessura da seção, ou seja, quanto menor a espessura do corte, menor a probabilidade de erro. Contudo, a análise estereológica exige que as estruturas estudadas sejam isotrópicas, isto é, que a distribuição e a orientação no espaço sejam uniformes. Esse não é o caso do osso esponjoso, cuja principal característica é apresentar distribuição espacial anisotrópica, onde as trabéculas estão dispostas de acordo com orientações preferenciais. No entanto, Baddeley et al. citado por Carvalho, Reis e Jorgetti [18], utilizando cortes verticais de acordo com um sistema de amostragem ao acaso, comprovaram que os procedimentos estereológicos poderiam ser aplicados igualmente na análise de estruturas anisotrópicas.

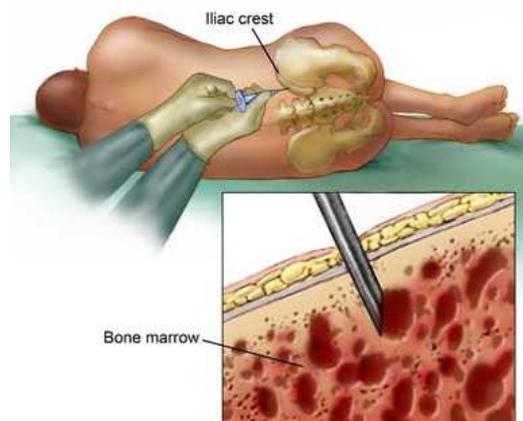


Figura 10 - Coleta de amostra de osso esponjoso do íliaco [43]

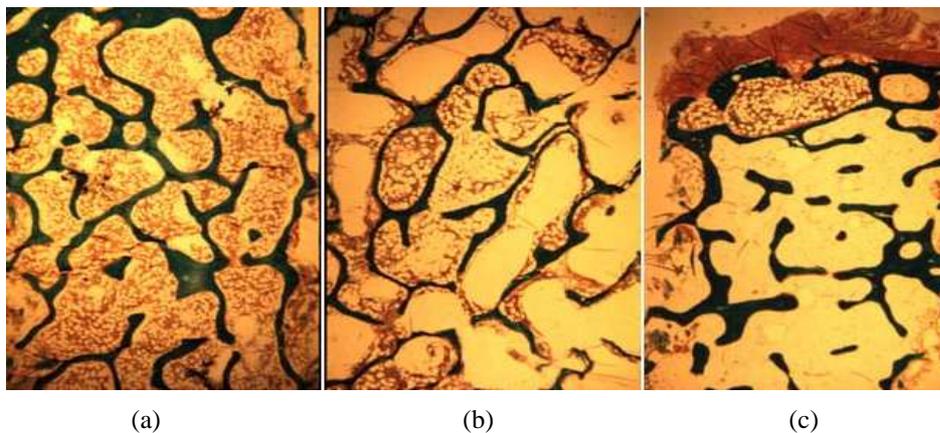


Figura 11 - Cortes histológicos de osso esponjoso [44]

Nota: (a) mostra tecido normal, onde a relação volume ósseo/volume total de tecido é de 22%; (b) mostra uma estrutura com trabéculas afinadas, onde a relação volume ósseo/volume total de tecido é de 13%; (c) apresenta trabéculas mais espessas, todavia desconexas, onde a relação volume ósseo/volume total de tecido é de 22%.

As seções histológicas são informações bidimensionais, que mostram perfis de estruturas tridimensionais. Quatro tipos de medições primárias podem ser realizadas nessas seções, a saber: área, comprimento (usualmente um perímetro de uma região), distância entre pontos ou entre linhas e contagens. Muitos especialistas reportam seus resultados somente em termos bidimensionais, porque as inferências necessárias para extrapolar para as três dimensões podem ser difíceis de justificar e porque a significância diagnóstica das medições ou a significância estatística não são afetadas quando correlacionadas aos ensaios experimentais.

### 2.3.2 Histomorfometria Óssea

De acordo com Parfitt et. al [10], as medições primárias na histomorfometria óssea podem ser caracterizadas da seguinte forma:

- a) medição de área: conforme exposto, as medições de área podem se confundir com as de volume, sendo muitas vezes utilizadas de maneira indiscriminada. Em se tratando da histomorfometria óssea, é bastante comum deparar-se com o termo “void” (lacuna ou vazio), que se aplica a todos os tecidos que não são ósseos, incluindo a medula no osso esponjoso e os canais de Haversian e de Volkmann, no osso cortical. Para esses tecidos, a porosidade é definida como a relação entre volume de espaços vazios e o volume total do tecido (volume de espaços vazios / volume de tecido);
- b) medição de distância: em princípio, todas as medições de distância podem ser obtidas de duas formas, ou seja, por medições diretas em múltiplos sítios ou por meio de cálculos indiretos a partir de medições de área e de perímetro. O método direto é usualmente empregado para medições de espessura de parede, distância entre marcadores, tamanhos celulares e nucleares; o método indireto é usado para avaliação da espessura trabecular (no caso do modelo de lâmina), diâmetro trabecular (quando se emprega o modelo de eixo), e separação entre trabéculas. Ambos os métodos são largamente usados para avaliação da espessura cortical e de osteóides.

Na prática, observa-se que os dois indicadores histomorfométricos mais empregados para caracterizar a quantidade de tecido ósseo presente em uma amostra são os seguintes:

- a) volume trabecular [ $BV/TV$  (%]): é o volume ocupado pelo osso trabecular, expresso como porcentagem do volume ocupado pela medula e trabéculas ósseas. De maneira prática, o observador ao microscópio obtém esse índice mediante a soma dos pontos do retículo que se sobrepuserem ao osso mineralizado e não-mineralizado, dividido pelo número total de campos ocupados pelo osso trabecular [18];
- b) espessura cortical [ $Ct.Wi$  ( $\mu\text{m}$ )]: é a espessura do osso cortical, expressa em micra, que pode ser referida separadamente à cortical externa ou interna. Para realizar essa medição, emprega-se uma régua micrométrica para avaliar a espessura cortical média, tomando-se a medida de quatro regiões equidistantes na extensão de cada cortical. O resultado final é a média das espessuras [18].

Além dos indicadores relacionados à quantidade óssea, há os que servem para avaliar a estrutura trabecular (também conhecidos como indicadores estruturais), e os que tratam da conectividade trabecular (que caracterizam a topologia do osso esponjoso). Os que tratam da estrutura, ou arquitetura trabecular, podem ser discriminados da seguinte maneira [18]:

- a) espessura trabecular [ $Tb.Th$  ( $\mu\text{m}$ )]: é a medida da espessura das trabéculas ósseas expressa em micra. Pode ser calculada empregando-se a seguinte fórmula:

$$Tb.Th = 2,000/1,199 \times B.Ar/B.Pm \text{ (o fator 1,199 é usado para corrigir a obliquidade da seção óssea sob análise microscópica)}$$

Onde

$B.Ar$  é a área óssea

$B.Pm$  é o perímetro do segmento histológico ósseo analisado;

- b) número trabecular [ $Tb.N$  ( $\text{mm}^{-1}$ )]: é o número de trabéculas ósseas por milímetro linear de tecido. Esse índice expressa a densidade trabecular e pode ser calculado pela seguinte fórmula:

$$Tb.N = (BV/TV) \times 10/Tb.Th$$

Alguns pesquisadores [45] também utilizam a seguinte expressão para o número trabecular:

$$Tb.N = T.Ar \times 10/Tb.Th, \text{ que é expresso em mm}$$

- c) separação trabecular [ $Tb.Sp$  ( $\mu\text{m}$ )]: é a distância entre os pontos médios das trabéculas ósseas, expressa em micra. Pode ser calculada diretamente com retículo micorscópico, ou por meio da seguinte fórmula:

$$Tb.Sp = Tb.Th \times 100/(BV/TV - 1)$$

Alguns pesquisadores [18] definem a separação trabecular como sendo a distância entre bordas (em vez da medida realizada entre os pontos médios) e é calculada de acordo com o modelo de lâminas paralelas como  $Tb.Sp = 1000/Tb.N - Tb.Th$ , sendo normalmente expresso em  $\mu m$ .

Além dos indicadores estruturais acima discriminados, existem aqueles que são relacionados às características do arranjo espacial do osso esponjoso, ou à conectividade trabecular. A conectividade é uma propriedade tridimensional que descreve a topologia das várias conexões entre os chamados nós (unidades estruturais que representam a confluência de três ou mais trabéculas) e os segmentos de conexão (denominados de “*struts*” e “*termini*”).

Os índices de conectividade são característicos do tecido ósseo trabecular, e sua análise é realizada empregando-se métodos semiautomáticos ou automáticos, pelos quais as imagens histológicas são capturadas por um sistema de vídeo e segmentadas para permitir a discriminação dos tecidos. Os índices de conectividade trabecular mais conhecidos são o número de nós (ou nodos, ou “*nodes*” –  $Nd$ ) e de terminações (ou “*termini*” –  $Tm$ ). Basicamente, constitui-se em contagens expressas por milímetro quadrado de tecido ósseo visualizado, onde o nodo é o ponto de ligação entre duas ou mais trabéculas, e a terminação é o final de uma trabécula que não está conectada com nenhuma outra estrutura. Outra maneira de caracterizar os nodos é sob a forma do encontro de ramais e as terminações como pontos finais no arranjo trabecular. Para realizar essas medições de natureza topológica, emprega-se o recurso de segmentação de imagem denominado de “esqueletização”, mediante o qual define-se um ponto de corte para discriminar os tecidos mineralizados. A razão entre nodos e terminações ( $Nd/Tm$ ) em uma seção pode ser interpretada como um indicador espacial de conectividade [10]. A Figura 12 (a) mostra a reconstrução tridimensional de uma estrutura trabecular, realizada a partir de imagens tomográficas, e a Figura 12 (b) apresenta a mesma imagem segmentada e esqueletizada, sobre a qual pode-se realizar a quantificação de nós e terminações.

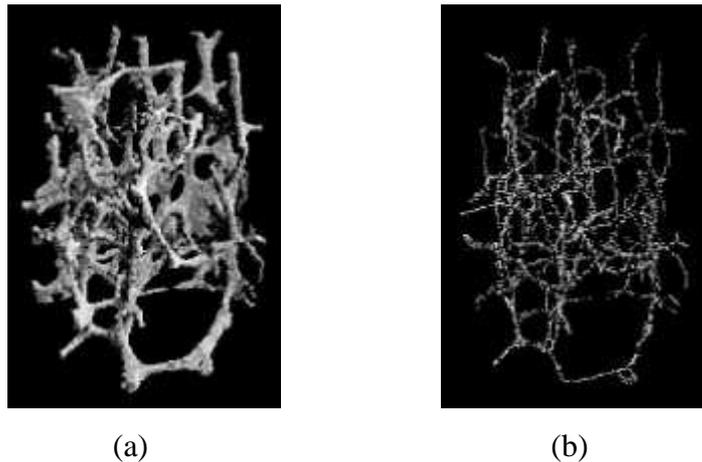


Figura 12 - (a) Reconstrução tridimensional da estrutura trabecular; (b) respectiva segmentação e esqueletização (b) [46]

A partir dos índices de nós e de terminações, pode-se realizar diferentes combinações, das quais derivam outros indicadores de conectividade, tais como [18]:

- a) Terminação-Terminação [ $Tm.Tm$  ( $\text{mm}/\text{mm}^2$ )]: junção entre duas terminações, ou dois “termini”;
- b) Nó-Terminação [ $Nd.Tm$  ( $\text{mm}/\text{mm}^2$ )]: junção entre um nó e uma terminação, ou “terminus”;
- c) Nó-Nó [ $Nd.Nd$  ( $\text{mm}/\text{mm}^2$ )]: junção estrutural de dois nós;
- d) Nó-Laço [ $Nd.Lp$  ( $\text{mm}/\text{mm}^2$ )]: junção estrutural que forma um laço, ou “loop”;
- e) Córtex-Terminação [ $CtTm$  ( $\text{mm}/\text{mm}^2$ )]: junção estrutural entre uma terminação e o córtex ao qual está conectada;
- f) Córtex-Nó [ $Ct.Nd$  ( $\text{mm}/\text{mm}^2$ )]: junção estrutural entre o córtex e um nó;
- g) Córtex-Córtex [ $Ct.Ct$  ( $\text{mm}/\text{mm}^2$ )]: junção estrutural entre o mesmo córtex. Os índices  $Nd.Lp$  e  $Nd.Nd$  são diretamente proporcionais à conectividade das trabéculas ósseas, ou seja, quanto maiores esses valores, mais conectada encontra-se a estrutura trabecular a que se referem. Já os índices compostos por terminações (“termini”) são inversamente proporcionais à conectividade, pois expressam pontos que não apresentam conexões estruturais;
- h) Volume estrelar [ $V^*_{m.space}$  ( $\text{mm}^3$ )]: proveniente do inglês “star volume”, é a média da extensão das linhas irradiadas de um ponto aleatório do espaço medular até que intercepte uma trabécula óssea, expresso em milímetro cúbico. Trata-se de uma análise tridimensional, também utilizada para avaliar o grau de conectividade das travessas ósseas;

- i) Fator de Forma do Osso Trabecular (“Trabecular Bone Pattern Factor”) [ $TBPf$  ( $\text{mm}^{-1}$ )]: trata-se da análise tridimensional da conectividade que determina a relação das lamelas trabeculares, refletindo a razão da superfície côncava e convexa em seções histológicas bidimensionais. Uma grande quantidade de superfícies côncavas representa uma rede trabecular bem conectada, ao passo que uma grande quantidade de superfícies convexas indica a diminuição da conectividade. Este índice trabecular foi introduzido por Hahn et al. (1992), conforme citado por Klein [34], e parte do princípio de que a estabilidade biomecânica do osso esponjoso é determinada não somente pelo volume ósseo, mas também pela orientação e o grau de interconexão das trabéculas, o que pode ser sumarizado como a microestrutura trabecular. Um valor mais alto de  $TBPf$  implica em um estado pobre de interconexão e vice-versa, um baixo  $TBPf$  indica uma estrutura com alto grau de conectividade estrutural [34];
- j) Índice de Interconectividade ( $ICI$ ): é a conectividade das cavidades medulares que podem ser avaliadas depois de realizada a esqueletização. As extremidades terminais e os nós dos ramos da esqueletização são identificados e os ramos mais curtos são eliminados. Então, o número total de nós ( $N$ ), os ramos nó para nó ( $NN$ ) e os nós para pontas de ramos livres ( $NF$ ) são determinados. O número de árvore ( $T$ ) também é obtido (uma árvore é uma porção independente do espaço medular totalmente fechado por uma estrutura trabecular). O índice de conectividade do osso esponjoso pode ser definido como:  $ICI = (N \times NN) / [T \times (NF + 1)]$ . Quanto maior a interconectividade do osso esponjoso (caracterizada por um elevado número de nós e ramos segmentais e poucas árvores), maiores o índice  $ICI$  e a fragmentação do arranjo trabecular [45];
- k) Característica de Euler-Poincaré ( $CEP$ ): é expresso por volume de tecido ( $CEP/TV$ ) e representa o número de espaços vazios menos o número de componentes conectados. Pode ser interpretado como o máximo número de ramos que podem ser removidos sem quebrar o arranjo em diferentes partes. O número total de perfis trabeculares conectados é indicado por  $C_v$ , enquanto que o número das cavidades medulares (espaços vazios), por  $D_v$ . A Característica de Euler-Poincaré pode, então, ser definida como:

$$CEP = D_v - C_v$$

Baixos valores de *CEP* indicam um osso mais conectado. Valores negativos advêm de estruturas altamente conectadas [45].

Cada um dos indicadores histomorfométricos acima descritos fornece uma informação distinta para fins de análise da microarquitetura trabecular. Essas diferentes informações estabelecidas pelos pesquisadores mostram limitações devido à necessidade de inferir sobre uma estrutura tridimensional a partir de uma informação bidimensional. Todavia, há muitas linhas de evidência confirmando que as medições em seções histológicas bidimensionais são bem correlacionadas com a estrutura tridimensional e, conseqüentemente, com as propriedades do osso [45].

Dentre os indicadores, ou parâmetros histomorfométricos relacionados à microarquitetura óssea que são mais comumente estudados, pode-se destacar os seguintes:

INDICADORES HISTOMORFOMÉTRICOS ÓSSEOS		
Indicador (ou Parâmetro)	Abreviação	Unidade
Volume ósseo/volume tissular	<i>BV/TV</i>	%
Número trabecular	<i>Tb.N</i>	mm <sup>-1</sup>
Espessura trabecular	<i>Tb.Th</i>	Mm
Separação trabecular	<i>Tb.Sp</i>	Mm
Comprimento “esquelético” total	<i>TSL</i>	Mm
Número de nós/Volume tissular	<i>NN/TV</i>	N/mm <sup>2</sup>
Nós/Terminações	<i>N/T</i>	%
Volume estrelar medular	<i>MSV</i>	mm <sup>3</sup>
Fator de forma do osso trabecular	<i>TBPf</i>	mm <sup>-1</sup>
Índice de interconectividade	<i>ICI</i>	
Característica de Euler-Poincaré	<i>CEP/TV</i>	mm <sup>-2</sup>

Quadro 1 - Principais indicadores histomorfométricos ósseos [45]

### 2.3.3 Microarquitetura Óssea

O estudo da estrutura e da microarquitetura trabeculares é um fator relevante para a avaliação da resistência do osso. Baseia-se, fundamentalmente, nas medições da largura, do número e da separação das trabéculas, bem como da sua organização espacial. Existem muitos

métodos para avaliar a arquitetura óssea, particularmente em nível trabecular, os quais fornecem importantes informações a respeito da distribuição e organização óssea no espaço medular.

A microarquitetura do osso esponjoso parece ser um fator determinante da resistência mecânica do osso, contribuindo juntamente com os dados de densidade mineral para a compreensão dos mecanismos da fragilidade óssea, bem como da ação das drogas usadas para evitar fraturas osteoporóticas. Conforme disposto, diversos estudos indicam que a resistência óssea é explicada parcialmente pela densidade mineral. O volume ósseo contribui somente com 76% da variabilidade da resistência, enquanto que a combinação do volume com as características arquiteturais explicam até 90% da variabilidade da resistência [47]. A forma e a estrutura interna do osso são influenciadas pela carga e os diferentes estímulos e esforços, resultantes da tensão muscular e da gravidade. Além disso, a interação dos elementos genéticos com os estímulos ambientais que venham a produzir a melhor resistência à carga, esforços ou compressão, depende da orientação espacial da estrutura trabecular.

Corpos vertebrais, semelhantes a amortecedores nos quais a rigidez é sacrificada em nome da flexibilidade, mostram uma estrutura porosa capaz de se deformar e retornar ao tamanho original e forma sem fraturar [48]. Os fatores estruturais determinantes da resistência mecânica óssea incluem largura e porosidade do osso cortical; forma, largura, conectividade e anisotropia do osso trabecular. A resistência de uma trabécula vertical é inversamente proporcional ao quadrado do seu comprimento efetivo [45]. Isso significa dizer que a perda de uma simples estrutura horizontal ou amarra cruzada aumenta o comprimento efetivo de uma trabécula vertical por um fator de dois, mas reduz a sua resistência à compressão por um fator de quatro [45].

Assim sendo, pode-se depreender que a análise dos conceitos e resultados obtidos do estudo da histomorfometria óssea aplicada à arquitetura trabecular é de fundamental importância no processo de avaliação do risco de fratura.

## 2.4 QUALIDADE ÓSSEA

### 2.4.1 Conceito de Qualidade Óssea

Uma definição de qualidade óssea foi proposta por Bouxsein, descrevendo-a como o conjunto das características que influenciam a habilidade do osso em resistir à fratura [33]. Este conceito engloba os fatores que afetam o comportamento biomecânico do osso, tais como a densidade mineral, a arquitetura e as propriedades intrínsecas do tecido que compõe o osso. Ao se analisar as publicações que abordam os aspectos biomecânicos do osso, observa-se que diversos pesquisadores têm descrito a qualidade óssea como o conjunto das características do osso, excluindo a densidade mineral, que afetam o risco de fratura. Essa forma de pensar traz consigo a idéia de que a resistência mecânica total do osso é independentemente influenciada pela microarquitetura e pelas propriedades dos tecidos, tais como o grau de mineralização e a ocorrência de microdanos. Todavia, a perda de massa óssea também deve ser considerada como uma parcela muito importante para o aumento do risco de fratura e uma definição de qualidade óssea que exclua esse fator não pode ser considerada como sendo completa [33]. Dessa maneira, deve-se buscar uma melhor compreensão de todas as características que afetam a qualidade óssea com o objetivo de analisar o risco de fratura e otimizar as terapias baseadas no tratamento com drogas e, assim, poder avaliar a sua real efetividade [33].

A capacidade da vértebra em resistir a esforços mecânicos é determinada pelas propriedades do material que compõe o osso, tais como, a massa óssea, a arquitetura trabecular, a espessura do anel cortical, e o tamanho do corpo vertebral. Todos esses fatores alteram-se com a idade, tanto nos homens como nas mulheres, e é a soma dessas alterações que determina se fraturas por fragilidade virão a ocorrer [36].

O corpo vertebral é formado a partir de um centro de ossificação primária que continua a se expandir até a idade de 18 a 20 anos. Em torno da idade de 18 a 25 anos, os centros de ossificação secundária localizados nas extremidades cranial e caudal mineralizam-se, fundem-se com o corpo vertebral e formam um anel ósseo compacto e sólido na circunferência de cada placa das extremidades; nesse momento o pico de massa óssea é alcançado. O pico da massa óssea nos homens é cerca de 20 a 30% superior do que nas

mulheres devido ao fato de que os homens têm corpos vertebrais maiores, mas a estrutura e a densidade são idênticas [36].

Quando o pico de massa óssea é alcançado, o corpo vertebral consiste de uma rede trabecular anisotrópica central. Essa rede é logicamente construída para resistir a forças compressivas. Para tanto, é constituída de colunas verticais, interconectadas por elementos na forma de treliças horizontais mais finas. Essa rede regular predomina nas partes superior e inferior do corpo vertebral, sendo que no centro da zona medular, lâminas verticais, suportadas por finas treliças, predominam [36]. A Figura 13 mostra uma imagem tridimensional de um segmento da coluna lombar, realizada a partir da reconstrução de cortes tomográficos axiais, onde os corpos vertebrais aparecem destacados.

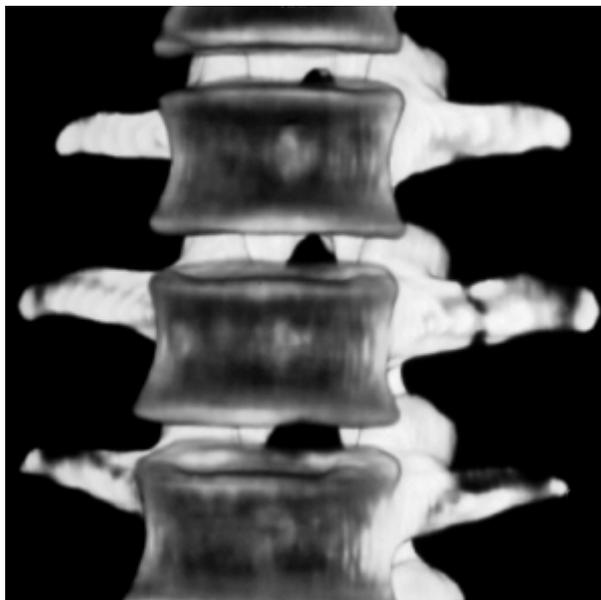


Figura 13 - Reconstrução tridimensional da coluna lombar a partir da tomografia computadorizada axial [49]

Parece ser um consenso que não existe somente uma propriedade que seja adequada para descrever por si só a resistência do osso. Os fatores que mais influenciam a resistência a fratura incluem: composição geral (proporção mineral, colágeno, água e matriz de proteínas); as características físicas e biomecânicas desses componentes (natureza, grau e tipo do ligamento do colágeno, tamanho e estrutura dos cristais de hidroxiapatita e o grau de mineralização); a morfologia e arquitetura (tamanho do osso, geometria da seção reta do osso cortical, porosidade, tamanho do ósteon, microarquitetura trabecular); quantidade e natureza dos microdanos anteriores (comprimento de fissura, densidade e localização) [50].

Considerando que as medições da densidade mineral óssea, em determinados casos, não permitem diferenciar pacientes com e sem fratura, diversos pesquisadores estão se

voltando para outras características, como as acima descritas, para estabelecer critérios de risco de fratura. De uma forma geral, tais características são classificadas dentro do escopo da qualidade. Dentre essas, a que mais chama a atenção é a microarquitetura do osso [51].

#### **2.4.2 Resistência Mecânica e as Propriedades Materiais e Estruturais do Osso**

Segundo Felsenberg e Boonen [1], para se analisar a resposta do osso as cargas mecânicas, pode-se resumir as principais propriedades materiais e estruturais que afetam a resistência da seguinte forma.

Geometria: de maneira geral, o tamanho do osso parece ter efeito sobre a fragilidade. O tamanho do osso vertebral é reduzido nas mulheres que apresentam fraturas de coluna, sendo que 50% da deficiência em conteúdo mineral ósseo deve-se a redução do tamanho físico do osso. A geometria do osso afeta a distribuição da massa óssea; alterando a distribuição da massa, pode-se modificar a habilidade do osso em resistir a torção e ao encurvamento. Essa mudança, todavia, não se reflete nas medições de densidade mineral. Para um mesmo valor de densidade mineral, quanto mais isotrópica for a distribuição da massa no osso, maior será sua habilidade em resistir a esforços axiais e de encurvamento.

Microarquitetura: no contexto deste trabalho, este termo aplica-se primariamente a estrutura trabecular (a qual engloba características como orientação, espessura e espaçamento das trabéculas, bem como a extensão na qual a trabécula está interconectada) e, também, a espessura e a integridade cortical. Do ponto de vista mecânico, o colapso da estrutura trabecular vertebral pode ocorrer quando existe uma redução do número dos elementos perpendiculares à direção da carga. Em se tratando da arquitetura do osso esponjoso, observa-se a presença significativa de espaços vazios, sendo que trabéculas grossas, porém desconectadas, são menos competentes do que uma quantidade equivalente de trabéculas finas, mas em maior número e melhor conectadas. A arquitetura trabecular do osso é particularmente importante para a resistência óssea. Um estudo que examinou a arquitetura trabecular em mulheres osteopênicas e em homens de massa óssea similar, com e sem fratura vertebral, concluiu que pacientes com fratura tinham 4 vezes mais trabéculas desconectadas do que as mulheres sem fratura. Felsenberg e Boonen, no seu artigo “The Bone Quality Framework: Determinants of Bone Strength and Their Interrelationships, and Implications for Osteoporosis Management”, relatam estudo que modelou a perda de osso trabecular, pelo qual

foi possível prever que a perda de trabéculas individuais tem maior impacto sobre a resistência óssea do que a mesma quantidade de perda óssea atribuída ao estreitamento (afinamento) trabecular. Um arranjo trabecular intacto parece ser vital para manter a máxima resistência óssea. A função do osso trabecular é transferir cargas através das articulações e resistir à compressão. A maior parte do osso que é perdida pela mulher na fase da menopausa provém da deterioração do osso trabecular. Isso provavelmente se deve a ocorrência de uma maior taxa de remodelação óssea na região trabecular se comparada com a cortical. Os pacientes com fratura têm uma anisotropia aumentada (mais trabéculas alinhadas com o eixo da carga primária e menos orientadas na direção transversal). Esta alteração relativa à orientação trabecular (notadamente independente do volume ósseo) pode colocar esses indivíduos em risco de fratura maior durante esforços não fisiológicos, tal como ocorre durante uma queda [50].

Mineral: Felsenberg e Boonen [1] mostraram que um maior grau de mineralização do osso esponjoso leva a uma maior resistência à compressão e a uma maior rigidez. O grau de mineralização depende da taxa de remodelação, sendo que o aumento da densidade mineral melhora a resistência óssea, na medida em que o volume da matriz óssea e a microarquitetura permaneçam inalterados. A distribuição da densidade mineral depende da atividade de remodelação das células ósseas e o tempo consumido no desenvolvimento desse processo. O estudo de Felsenberg e Boonen concluiu que as áreas superficiais ósseas recém formadas em mulheres com alta taxa de remodelação eram significativamente menos mineralizadas. A população de pacientes com fratura vertebral tem o mesmo valor médio de mineralização, mas uma distribuição da mineralização completamente diferente quando comparada a ossos normais. Esses achados suportam a idéia de que a patogênese da fratura vertebral é multifatorial e inclui processos que levam a áreas de alta densidade mineral e áreas de baixa densidade mineral, ambas podendo ter um efeito detrimental sobre a competência mecânica do osso.

Colágeno: conforme discutido por Viguet-Carrin et. al [52], no tecido ósseo, as fibrilas de colágeno são enrijecidas mediante a integração da fase mineral. Esse fato resulta na produção de buracos dentro da fibra para nucleação de cristais de apatita de cálcio e esses cristais então crescem em paralelo às fibrilas de colágeno. A estrutura e a organização das fibrilas de colágeno limitam o tamanho dos cristais e controlam sua orientação. A presença da fase orgânica no tecido aumenta a resistência mecânica à tração das fibrilas em torno de duas vezes e o Módulo de Young, em torno de 10 vezes. Diversos estudos demonstram que a resistência mecânica do osso é determinada principalmente pela massa e a rigidez do tecido,

que dependem da fase mineral, enquanto a matriz de colágeno contribui principalmente para a elasticidade do osso. A rigidez do osso é explicada não somente pela interação entre a fase mineral e o colágeno, mas também pela orientação das fibras de colágeno de acordo com a direção da carga. Por exemplo, o fêmur é capaz de resistir de maneira significativa a uma carga de compressão vertical sem dano significativo. Em contraste, a mesma carga aplicada transversalmente pode causar fratura. As propriedades do colágeno interagem com muitos outros fatores determinantes da rigidez do osso, as quais todas contribuem para as propriedades mecânicas. As interações entre esses diferentes parâmetros, de certa maneira, dificultam a análise da contribuição isolada do colágeno ósseo para a rigidez e especialmente o reflexo de suas modificações biomecânicas. Essas interrelações complexas criam um desafio na investigação do papel independente das propriedades do colágeno como um determinante da resistência mecânica do osso.

Concluindo, pode-se dizer que o estudo da microarquitetura trabecular, dentre as diversas propriedades materiais do osso, contribui para a avaliação da resistência mecânica, especialmente no caso das vértebras, onde o percentual do osso esponjoso pode representar até 90% do volume ósseo total [53].

### **2.4.3 Ação dos Tratamentos sobre a Qualidade Óssea**

O estudo dos parâmetros arquiteturais mostra-se importante na avaliação do risco de fratura, pois a perda óssea com o envelhecimento apresenta características específicas que devem ser devidamente avaliadas com o objetivo de melhor subsidiar as decisões terapêuticas. Nesse sentido, deve-se ressaltar que as mulheres e os homens perdem quantidades similares de osso trabecular com o envelhecimento. Todavia, o afinamento trabecular predomina nos homens, enquanto que a perda de conectividade é mais acentuada nas mulheres. Como a força residual das vértebras diminui mais com a perda de conectividade do que com o afinamento, especial atenção deve ser dada no tratamento das mulheres. Acredita-se que a diminuição da conectividade é resultante da perda óssea acelerada nas mulheres devido a deficiência do estrogênio, o qual aumenta a intensidade de remodelação e pode deprimir o valor da densidade mineral, na medida em que a expectativa de vida dos osteoclastos aumenta e a dos osteoblastos, diminui [38].

Uma melhor compreensão de todos os aspectos da qualidade óssea é necessária com o objetivo de otimizar as terapias com tratamento a base de drogas e avaliar a sua efetividade (33). Nesse sentido, o artigo de Kleerekoper, denominado de “Osteoporosis prevention and therapy: preserving and building strength through bone quality” [54], realça que algumas meta-análises encontraram correlação entre a densidade mineral óssea e o risco de fratura, todavia, outras falharam em detectar essa forte correlação, concluindo que a densidade mineral consegue apontar para o risco de fratura somente numa parte das observações. Cita, ainda, no mesmo artigo, que devido ao papel relevante do estrogênio no metabolismo ósseo, a terapia de reposição hormonal (TRH) é considerada como uma opção para prevenir e tratar a osteoporose. Como um agente antiosteoporótico, o estrogênio, num primeiro momento aumenta e, posteriormente, mantém a massa óssea, reduzindo a incidência de fraturas. Dados do Estudo Nacional de Avaliação de Risco de Osteoporose e do Estudo do Milhão de Mulheres indicam, todavia, que a descontinuidade da terapia resulta numa acelerada perda óssea e pode levar a um risco aumentado a fratura.

No mesmo artigo, Kleerekoper ressalta que apesar do claro estabelecimento dos benefícios da reposição hormonal na redução do risco de fratura, no aumento da densidade mineral e na melhoria da qualidade óssea, as formas padronizadas dessas terapias têm sido associadas com riscos aumentados de câncer de mama, doenças coronárias, derrames e trombozes.

Um estudo prospectivo randomizado, duplo cego, placebo controlado, compreendendo 35 mulheres na recém menopausa, mostrou que após dois anos o tratamento com reposição hormonal cíclica nas mulheres reduziu a hiperatividade osteoclástica progressiva, quando comparado com o grupo placebo, mas também não induziu uma diferença significativa no volume do tecido ósseo esponjoso, nem exerceu efeito anabólico.

A calcitonina é um hormônio polipeptídico secretado pelas células C da tireóide e tem mostrado capacidade de inibir a reabsorção óssea mediante a redução da formação e anexação osteoclástica. Após dois anos de tratamento, biópsias de osso ilíaco de pacientes tratados com calcitonina mostraram uma percentagem significativamente maior de osso total por área do que o grupo controle (não tratado). Pacientes que foram submetidos a terapia por calcitonina também exibiram um aumento de 13% no volume trabecular médio, enquanto que esse parâmetro diminuiu em 12% no grupo controle.

Kleerekoper também relata que os efeitos sobre a histomorfometria óssea produzidos por terapias intermitentes de fosfato e calcitonina foram analisados durante um ano em um grupo de 15 pacientes de osteoporose involucional. Houve significativo aumento do volume

trabecular ósseo, traduzido pelo espessamento das trabéculas existentes, levando-se a especular que a estimulação da taxa de formação óssea e a significativa redução da reabsorção trabecular podem resultar num balanço ósseo positivo. Pacientes tratados com calcitonina mostraram um aumento na espessura do osso trabecular, o que estava inversamente relacionado ao aprofundamento das cavidades de reabsorção, indicando uma inibição parcial da atividade reabsortiva dos osteoclastos. A combinação da calcitonina com fosfato reduziu a reabsorção óssea associada com a estimulação da produção da matriz óssea, o que resultou num aumento de 22% na espessura das trabéculas e 31% no volume ósseo trabecular.

Outro ponto discutido por Kleerekoper trata da influência dos bisfosfonatos sobre a arquitetura trabecular. Os bisfosfonatos, após serem absorvidos, seletivamente interrompem a atividade osteoclástica mediante o bloqueio de passos críticos da síntese do colesterol. A inibição da reabsorção osteoclástica resulta em uma diminuição do remodelamento ósseo, com benefícios concomitantes sobre a integridade e conectividade trabecular. Além disso, sugere-se que os bisfosfonatos podem também ter efeitos positivos sobre os osteoblastos, provavelmente pela inibição da apoptose em osteoblastos e osteócitos.

Há, ainda, a importância dos tratamentos a base de alendronato, descrito em estudo que reporta uma marcada inibição da formação de osso esponjoso num grupo de 9 pacientes que haviam sofrido fraturas espontâneas, enquanto que sob tratamento de alendronato, seis deles sentiram uma postergação ou ausência de fratura durante o período de 3 meses a 2 anos de tratamento. Baseado nessas observações, sugere-se que a terapia de longo termo com alendronato pode causar severa supressão no remodelamento ósseo.

Os tratamentos com raloxifene e alendronato estão associados com a redução do risco de fratura vertebral, mas seus efeitos sobre as medições de massa óssea não são muito pronunciados. Na verdade, a densitometria mineral óssea é reconhecida como um bom preditor da resistência óssea, mas pode criar confusão sob certas condições de tratamento. Tratamento a base de fluorita induz um aumento importante da massa óssea (cerca de + 10% ao ano), mas não reduz a incidência de fratura [55].

Outra droga que age na preservação da arquitetura óssea é o risedronato. Kleerekoper reporta que análises da arquitetura trabecular do osso ilíaco, realizadas mediante biópsia em 39 mulheres que foram incluídas num estudo duplo cego, placebo controlado, utilizando tratamento com risedronato, mostraram que esse agente previne a perda óssea e a rápida deterioração da arquitetura trabecular, quando comparado com o grupo placebo. Apesar de não estar estabelecida nenhuma ligação direta entre risco de fratura e a preservação da arquitetura óssea, tais resultados sugerem que a manutenção da arquitetura óssea pode

desempenhar importante papel na eficácia antifratura do risedronato [55]. O risedronato preserva a microarquitetura trabecular na menopausa: uma paciente que recebeu risedronato por um ano não apresentou deterioração da microarquitetura trabecular, normalmente associada com a menopausa e caracterizada pela perda de trabéculas, e pelo aumento na separação das lâminas trabeculares. Um medicamento também a destacar é a teriparatida, cujos efeitos mostram um aumento no volume e conectividade trabeculares, bem como uma alteração da morfologia do osso esponjoso [56].

Um importante estudo relatado por Kleerekoper em seu artigo é o realizado por Recker e colaboradores, no qual foi investigado o efeito do alendronato utilizando histomorfometria bidimensional e microtomografia computadorizada tridimensional para examinar biópsias transilíacas de participantes de protocolos clínicos, que receberam placebo ou alendronato durante o período de 2 a 3 anos. Ambas as técnicas de análise mostraram que a microarquitetura trabecular do íliaco mostrava espessura e volume ósseo maiores, bem como redução do espaçamento trabecular, do grupo tratado com alendronato, comparativamente ao placebo.

No corpo do seu artigo, Kleerekoper também destaca que o hormônio da paratireóide tem sido estudado em função dos seus efeitos sobre a saúde do osso. Atualmente, a única molécula do hormônio da paratireóide aprovada para terapia nos Estados Unidos é a teriparatida. Num estudo com pacientes tratados com teriparatida, observou-se que as análises histomorfométricas bidimensionais das amostras de biópsias mostraram um significativo aumento do volume ósseo esponjoso e uma redução do volume medular. As análises estruturais tridimensionais mostraram um aumento da conectividade do osso esponjoso e da espessura cortical, melhorando a competência biomecânica do osso.

A reestruturação do osso que ocorre durante determinado tratamento pode alterar sua resistência mecânica, mesmo na ausência do efeito das drogas sobre a densidade mineral óssea. Esse comportamento pode explicar porque algumas drogas afetam a incidência de fratura desproporcionalmente às variações das medições da massa óssea. Cita-se que a terapia com hormônio da paratireóide causa aumento da densidade mineral óssea da coluna vertebral relacionada à dose do medicamento ministrada ao paciente. Todavia, não se observa nenhum efeito sobre a incidência de fratura de coluna que possa ser relacionada a essa mesma dose. Essa aparente falta de associação entre a massa óssea da coluna e a fragilidade mecânica é provavelmente devido aos efeitos do hormônio sobre a arquitetura óssea no interior dos corpos vertebrais [57].

Há crescentes evidências que alterações da densitometria óssea não podem explicar os efeitos de redução de fraturas do raloxifene e dos bisfosfonatos. Além disso, para promover a mineralização óssea, esses inibidores de osteoclastos podem induzir alterações na microarquitetura trabecular que não se refletem em mudanças da densitometria óssea [56].

Como se pode observar, cresce a importância da avaliação das características da estrutura tridimensional do osso trabecular na osteoporose quando se analisa a resposta às terapias. Entretanto, a relação precisa entre densidade, estrutura e propriedades mecânicas do osso ainda está sob investigação [8].

## 2.5 AVALIAÇÃO DE RISCO DE FRATURA VERTEBRAL

### 2.5.1 Predição de Fratura Óssea

Fraturas ocorrem quando a carga mecânica exercida sobre o osso excede a sua capacidade em suportá-la. Para um simples objeto composto de material uniforme, a ruptura ocorre quando a carga aplicada cria um estresse que excede a resistência do material. O osso, entretanto, é uma estrutura complexa, com um grande número de propriedades mecânicas que influenciam na sua resistência [1].

O Consenso Brasileiro em Densitometria Clínica, em 2003 [24], ressalta que embora a densitometria óssea esteja bem estabelecida para a condução do diagnóstico da osteoporose, os especialistas não devem basear-se apenas num limiar de fratura advindo da medida da massa óssea para prescrever determinada terapia. Ou seja, a decisão clínica deve alicerçar-se num perfil de risco individual que leve em conta a densidade óssea e a presença de outros fatores de risco [24]. A medida da massa óssea do colo do fêmur pelo método da densitometria mineral por meio de duplo feixe energético de raios-X é utilizada como principal fator no diagnóstico da osteoporose, bem como para o monitoramento das respostas terapêuticas. O valor preditivo correspondente a um escore T de  $-2,5$  desvios padrões, ou abaixo deste, é aceito como critério de diagnóstico da osteoporose. Na prática, esse valor pode ser alterado em decorrência da presença de outros fatores de riscos clínicos e do comportamento da reabsorção óssea [24].

É importante ressaltar que a medição da densidade mineral óssea não representa uma avaliação volumétrica de densidade (massa por volume), mas sim de uma medição de densidade por área. Na realidade, a densidade mineral óssea corresponde a razão entre o conteúdo mineral ósseo (hidroxiapatita) e a área varrida pelo equipamento. Assim, essa variável integra não somente a quantidade mineral, mas também, indiretamente, a dimensão do osso. Dessa maneira, o significativo nível de predição da resistência óssea por área pode ser ao menos parcialmente explicada pelo fato do tamanho do osso ser indiretamente integrado nesta medição [55]. Em diversos estudos pré-clínicos, alguns determinantes da resistência óssea foram cuidadosamente investigados e comparados, tais como a densidade mineral, as dimensões externas dos ossos e a morfologia trabecular óssea. A densidade mineral foi sistematicamente investigada por alguns pesquisadores e, independentemente do laboratório que realize o estudo, ou da espécie de mamífero avaliada, o método consegue prever de 50 a 75% da variação da resistência mecânica máxima do osso [55].

### **2.5.2 Risco de Fratura Óssea**

O estabelecimento do risco de fratura é tarefa complexa, difícil de ser especificada face aos múltiplos fatores determinantes. A precisa avaliação clínica da resistência mecânica do osso e o risco de fratura são importantes para o controle das doenças de perda óssea, como a osteoporose.

Existe uma distinção que deve ser feita entre o diagnóstico da osteoporose e a avaliação do risco de fratura, que por sua vez implica na distinção entre limiares de diagnóstico e de intervenção [28]. Há fatores clínicos que contribuem para o risco de fratura, independente da densidade mineral e da qualidade óssea, os quais incluem idade, fratura prévia por fragilidade, menopausa precoce, história familiar de fratura de fêmur, uso prolongado de corticosteróides, entre outros [24]. Assim sendo, os ossos fraturam por diferentes razões, podendo-se dizer que existem diferentes definições biomecânicas sobre fragilidade óssea. Uma função dos ossos é suportar cargas. As fraturas ocorrem quando as cargas excedem a resistência óssea, de tal forma que ossos enfraquecidos podem ser considerados frágeis. Por exemplo, corpos vertebrais osteoporóticos podem fraturar durante atividades diárias normais, tais como abrir uma janela ou levantar-se de uma cadeira [27].

O Consenso Brasileiro em Densitometria Clínica, de 2003 [24], aponta que as medidas de risco mais comumente utilizadas são a prevalência, a incidência, o risco absoluto, o risco relativo, o limiar de fraturas, o risco atual e o risco remanescente no tempo de vida [24]. O “risco absoluto” pode ser definido como a frequência de um determinado evento em uma população exposta a um ou mais fatores de risco, enquanto que o “risco relativo” representa a relação entre dois riscos absolutos de dois diferentes grupos. No mesmo Consenso, é citado o trabalho de meta-análise de estudos publicados entre 1985 e 1994, realizado por Marshall et al., em 1996, nos quais foram avaliados 90.000 pacientes por ano e observadas mais de 2.000 fraturas. A conclusão apontada pelos autores é de que o risco relativo de fraturas, para cada diminuição de um desvio-padrão da densidade óssea em todos os sítios analisados, era de 1,5, exceto para a medida da coluna na predição de fratura vertebral, que era de 2,3, e para a medida do colo do fêmur na predição de fratura do fêmur, que era de 2,6 [24].

O risco relativo pode ser sítio-específico, quando a predição do risco de fratura é específica para uma determinada região anatômica, e global, quando a predição se refere ao risco de ocorrer qualquer fratura osteoporótica, em qualquer sítio do esqueleto [24]. O Consenso de 2003 reporta um aumento do risco relativo para fraturas vertebrais, para cada diminuição de 1 desvio-padrão da medida da densidade mineral. O risco relativo foi de 2,2 para a medida da coluna lombar e de 2,0, 1,7 e 2,5 respectivamente para as medidas do colo do fêmur, trocânter e terço médio do rádio. O maior incremento do risco foi observado na medida do terço médio do rádio (2,5) o que sugere que este seria o sítio de eleição para predição do risco de fraturas da coluna. Entretanto, as análises estatísticas mostram que qualquer um destes 4 sítios tem o mesmo valor de predição [24].

Outro fator que merece atenção trata da análise do risco de fratura à medida que a densidade mineral e a expectativa de vida diminuem, a partir dos 75 anos de idade. Uma mulher de 50 anos e uma de 80 anos, com a mesma massa óssea, pode apresentar o mesmo risco de fratura atual, entretanto, a mulher de 80 anos apresenta menor expectativa de vida e, portanto o risco de fratura no tempo remanescente de vida é menor [24].

Correlações significativas entre densidade mineral óssea e diferentes propriedades mecânicas têm sido demonstradas para grandes populações. Em média, cerca de 70% da variabilidade da resistência mecânica óssea “in vitro” é determinada pela densidade mineral óssea [58]. Todavia, a maneira como alterações na densidade óssea relacionam-se com variações do risco de fratura não está ainda totalmente esclarecida. A densidade mineral óssea pode explicar somente de 4 a 28% de 30 a 35% de redução no risco de fratura vertebral após tratamento antirreabsortivo e apesar de muitas pessoas idosas poderem apresentar perda óssea

expressada pela diminuição da densidade mineral óssea, nem todas desenvolvem fraturas. Além do mais, indivíduos com fratura óssea anterior apresentam risco aumentado para futuras fraturas, independente do valor da densidade mineral óssea [58]. Tais achados contribuem para a noção de que a densidade mineral óssea tem limitações para caracterizar a resistência mecânica e o risco de fratura. Isso não é surpreendente, pois a densidade mineral, a geometria, a microarquitetura e as características do material ósseo são todos componentes que determinam a resistência óssea mediante sua habilidade em resistir a esforços mecânicos. A função neuromuscular e os riscos ambientais que influenciam o risco de queda também são fatores importantes na determinação do risco de fratura [58].

Especificamente no que se refere a fraturas vertebrais, o Consenso de 2003 [24] aponta que a presença de uma fratura vertebral prévia, também denominada de fratura vertebral prevalente, aumenta em cinco vezes o risco de uma nova fratura vertebral. Caso houver duas fraturas prévias, o risco de uma nova fratura aumenta em 12 vezes. A associação entre fratura vertebral prevalente e diminuição da densidade mineral deve ser atentamente observada, pois a conjugação desses dois fatores aumenta a capacidade de predição de novas fraturas. Ainda, um paciente com baixa massa óssea que apresente uma fratura vertebral prévia tem um risco 25 vezes maior de sofrer uma nova fratura vertebral em comparação a um paciente com densidade mineral elevada e nenhuma fratura vertebral prévia. Um aspecto muito importante apontado pelo Consenso alerta que os pacientes com valores médios de massa óssea e com uma fratura vertebral prévia têm um risco 2 vezes maior de sofrer nova fratura do que um paciente com baixa massa óssea e nenhuma fratura prévia [24].

Segundo Raisz [59], estimativas de risco relativo associado a outros fatores diferem entre estudos, mas existe consenso geral relativamente à importância de diversos fatores-chave na avaliação do risco. Em mulheres brancas na idade pós-menopausa, o risco relativo de fratura é aumentado por um fator de 1,5 a 3 para cada decréscimo de 1,0 no escore T, dependendo da região de medida. O risco relativo aumenta de um fator de 2 a 3 por década de vida, após a idade de 50 anos. O risco aumenta de um fator de 1,2 a 2 para pacientes que têm um histórico familiar de fratura em parente de primeiro grau, que pesam menos do que 57 kg, que tenham recentemente perdido peso, que tiveram uma menarca atrasada, ou que são fumantes. Esses fatores também estão associados com uma maior probabilidade de baixa densidade mineral óssea. O fator de risco mais importante para fratura, independente da densidade mineral óssea, é uma prévia fratura por fragilidade. Este histórico aumenta o risco de futuras fraturas por um fator de até 8; o risco é maior no primeiro ano ou dois após o episódio inicial. Fraturas vertebrais silenciosas (identificadas radiologicamente) também

aumentam o risco e devem ser investigadas naqueles pacientes que perderam 2 cm, ou mais, de altura. Há, também, uma associação entre fraturas traumáticas e osteoporose, e qualquer fratura numa mulher em idade pós-menopausa deve presumir a realização de exame de densitometria óssea. Pacientes com doenças inflamatórias envolvendo os sistemas músculo-esquelético, gastrointestinal ou pulmonar e pacientes que têm doença renal crônica, ou que foram submetidos a transplante de órgão, também se encontram na faixa de risco aumentado para baixa densidade mineral óssea e fratura. Medicamentos, particularmente os glucocorticóides, podem ser fatores agravantes. A interrupção da terapia pós-menopausa de estrôgenio pode resultar em perda óssea acelerada. Outras populações sob condição de risco de fratura incluem pacientes com hipogonadismo devido a drogas, com anorexia nervosa, ou com baixo peso corporal. Doenças neurológicas podem causar perda óssea devido à imobilização e a efeitos adversos de drogas antiepilépticas sobre a homeostasia da vitamina D.

Resumindo, os fatores de risco para fraturas por osteoporose podem ser caracterizados como não modificáveis e potencialmente modificáveis. No primeiro grupo, enquadram-se aqueles pacientes que apresentam história de fratura na idade adulta, história de fratura em parente de primeiro-grau, ser de raça branca (não hispânica), ter idade avançada (acima de 65 anos), ser do sexo feminino, apresentar quadro de demência, ter a saúde comprometida ou fragilizada. Os fatores potencialmente modificáveis estão relacionados ao tratamento com corticosteróides, quadro de insuficiência estrogênica (amenorréia superior a 1 ano ou menopausa precoce, antes dos 45 anos de idade), fumo, baixo peso (inferior a 56,7 kg ou IMC < 19), baixa ingestão de cálcio ao longo da vida, alcoolismo, redução visual (apesar de usar óculos), quedas frequentes, baixa capacidade física, saúde comprometida ou fragilizada [24].

Cumprido destacar que devido ao fato de existir mais pessoas com osteopenia do que com osteoporose, aproximadamente metade das fraturas por fragilidade ocorrem no grupo osteopênico, apesar do risco relativo ser maior na população com osteoporose [59].

### **2.5.3 Risco de Fratura Associado a Quedas**

As fraturas não ocorrem somente por causa da diminuição da massa mineral óssea, ou pela alteração da microarquitetura, mas também devido a quedas, resultantes da perda de equilíbrio, respostas protetivas inapropriadas, ou fraqueza muscular [60]. Conforme destacado

por Frisoli Júnior [25], Campbell et al. observaram que em cada 100 pessoas com idades entre 70 e 74 anos ocorrem 47 quedas ao ano; entre 80 e 84 anos, ocorrem 94 quedas e, entre aquelas com mais de 90 anos, ocorrem 152 quedas ao ano [25].

Durante uma carga traumática, tal como cair no chão, a fratura ocorrerá se a energia proveniente da queda exceder a energia mecânica que o osso pode absorver. Conseqüentemente, sob uma condição de trauma, mesmo ossos fortes podem ser considerados frágeis se eles forem incapazes de absorver energia devido a uma rigidez excessiva [57].

De acordo com Frisoli Júnior [25], a diminuição da acuidade visual e a deterioração da função neuromuscular (doença de Parkinson e acidentes vasculares cerebrais, por exemplo) foram, estatisticamente, superiores a qualquer outro fator não transitório, como preditores de queda. Artrites das articulações dos membros inferiores e perda da função cognitiva (doença de Alzheimer, demência por múltiplos infartos) também aumentam a frequência de quedas. As drogas psicotrópicas estão entre aquelas que apresentam associação com as quedas, chegando a aumentar em duas vezes seu risco. A sua importância é ainda maior quando se observa o seu uso em asilos (50% dos pacientes) e na comunidade (20% entre idosos). Cerca de 33% das quedas em asilos e 13% das quedas na comunidade são, pelo menos em parte, causadas pelo uso de psicotrópicos.

As quedas podem ser decorrentes de causas extrínsecas, como aquelas relacionadas às características da superfície do solo (assoalhos escorregadios, tapetes soltos, carpetes muito espessos), a problemas de iluminação (pouca ou em intensidade excessiva), a escadas inadequadas (mal iluminadas, falta de corrimão, degraus soltos), a banheiros potencialmente perigosos (chão escorregadio, piso sob chuveiro muito liso, falta de barras de apoio, assentos muito baixos dos vasos sanitários) e a quartos e cômodos mal projetados (camas altas e distantes do banheiro, assoalhos escorregadios, cadeiras com altura incorreta, má iluminação, prateleiras muito altas).

Existem, ainda, as causas intrínsecas que predisõem as quedas em pacientes idosos, tais como as de natureza neurológica (acidentes vasculares cerebrais, ataques isquêmicos transitórios, mielopatias, convulsões, confusão mental, Mal de Parkinson, demência, neuropatias), psicológica (depressão, ansiedade), gastro-intestinais (sangramento, diarreia, síncope de defecação), músculo-esquelética (artrite, miosite, deformidades, fraqueza muscular), metabólica (hipotireoidismo, hipoglicemia, hipocalcemia, desidratação), induzida por drogas (diuréticos, anti-hipertensivos, sedativos, psicotrópicos) e cardiovascular (arritmia, infarto do miocárdio).

#### 2.5.4 Marcadores Bioquímicos e Qualidade Óssea na Avaliação do Risco de Fratura

Devido ao alto custo dos tratamentos de saúde relacionados a fraturas osteoporóticas, é importante identificar os indivíduos com risco aumentado para futuras fraturas.

Conforme Felsenberg e Boonen [1], o risco de fratura duplica quando o valor T da densidade mineral óssea encontra-se na faixa de menos um desvio padrão. Todavia, durante tratamento, o inverso não se mostra real, ou seja, um aumento da densidade mineral óssea nem sempre reduz proporcionalmente o risco de fratura. O risco de fratura está relacionado à resistência do osso como um todo e não somente a densidade mineral. Assim sendo, um aumento somente da densidade mineral não é suficiente para proteger o paciente quanto ao risco de fratura. Uma reposição óssea acelerada leva a irreversível perda de algumas trabéculas. Isso resulta em ossos mais fracos. Como não existe ainda uma forma rotineira de avaliação da conectividade trabecular em pacientes com osteoporose, altos níveis de marcadores de reabsorção óssea podem servir para predizer risco de fratura em indivíduos que não recebem tratamento. Marcadores bioquímicos de reposição óssea que podem ser achados no sangue e na urina são produtos de osteoblastos (células formadoras de osso) e da quebra de colágeno, que refletem a formação e a reabsorção óssea, respectivamente. O valor preditivo dos indicadores de remodelação parece ser independente da massa óssea. Medições de marcadores de remodelação, em adição a densidade mineral, podem auxiliar na predição do risco de fratura.

Todavia, os marcadores bioquímicos podem apresentar alta variabilidade inter e intraindividual, incluindo flutuações em termos da hora do dia, estação do ano, fase do ciclo menstrual, dieta, exercício, e outros fatores que afetam a reposição óssea.

Em resumo, para se estimar o risco de fratura deve-se considerar a contribuição das variáveis que concorrem para a resistência mecânica óssea, conforme ilustrado na Figura 14.

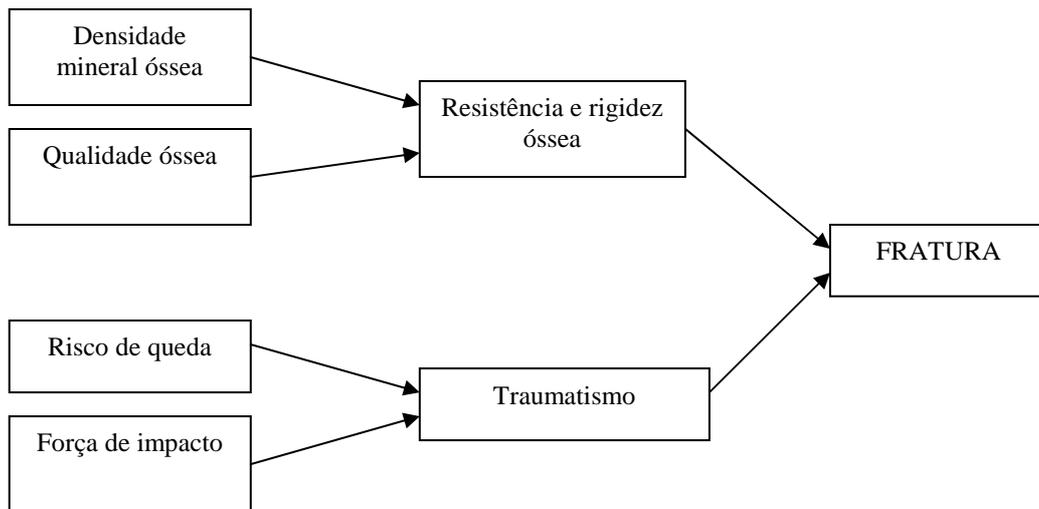


Figura 14 - Fluxograma dos elementos responsáveis pela fratura [61]

## 2.6 MECÂNICA ÓSSEA

### 2.6.1 Conceitos Biomecânicos

O comportamento do osso, quando submetido a uma carga mecânica, pode ser descrito por meio de quatro grandezas físicas, a saber: força final (também conhecida como resistência ou carga mecânica final), resistência (ou tensão), elasticidade (ou flexibilidade) e rigidez (que é o oposto da elasticidade). De acordo com França et al. [61], a força que um osso pode suportar não depende somente da quantidade absoluta de seus vários componentes, mas também da forma como esses se correlacionam. A resistência e a rigidez são duas propriedades mecânicas relacionadas com o tecido ósseo. Um material rígido é duro, mas pode quebrar com facilidade (exemplo, o vidro); já um material resistente pode resistir a grandes esforços sem se danificar, como a pele humana, que não se rasga com facilidade. As propriedades mecânicas dependem da sua composição orgânica e inorgânica. Os componentes inorgânicos (tipicamente a hidroxiapatita), que constituem cerca de 60 a 70% do osso adulto, conferem a rigidez; enquanto que os componentes orgânicos respondem pela elasticidade.

As forças que atuam sobre o osso podem ser de quatro tipos, a saber: compressão (quando aplicada, tende a diminuir o comprimento e aumentar a largura do osso); tração

(tende a aumentar o comprimento); flexão (caracterizada por um momento de força que atua no plano contendo o eixo longitudinal); torção (caracterizada por um momento de força que atua no plano perpendicular ao eixo); cisalhamento (cargas contrárias entre si que atuam transversalmente à superfície).

As grandezas físicas que caracterizam o comportamento biomecânico do osso podem ser melhor visualizadas a partir das curvas força-deformação e tensão-deformação. Assim sendo, ao se submeter uma amostra óssea a um ensaio de compressão, ela tende a diminuir de comprimento, deformando-se à medida que a força aplicada aumenta. Chegará um momento em que o tecido ósseo não mais suportará a compressão e será fraturado. O gráfico que descreve esse ensaio apresenta três regiões bem definidas, a saber, a região elástica, que é aquela em que cessado o esforço, o material sob teste retorna a sua condição primitiva; região plástica, naquela em que cessado o esforço, o material não retorna a sua condição primitiva, mantendo-se deformado; região de fratura, na qual o material entra em colapso (vide Figura 15) [11].

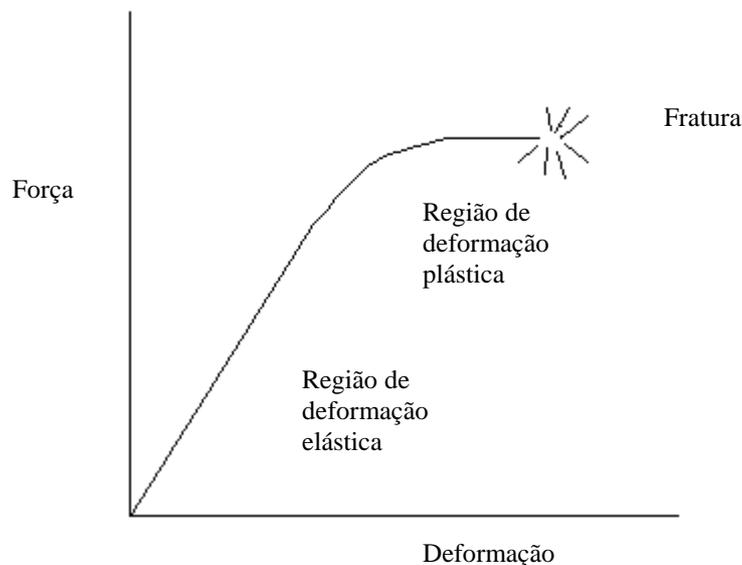


Figura 15 - Gráfico Força X Deformação [17]

O gráfico mostrado na Figura 15 é muito similar ao que resulta dos dados coletados a partir de um teste de carga mecânica efetuado com uma amostra óssea, estressando-a até o colapso final (fratura). A altura, ou o pico máximo da curva, representa a força final (que corresponde a resistência mecânica final, também denominada de força máxima, ou carga máxima, ou carga final) que o osso pode suportar. A área sob toda a curva, matematicamente calculada mediante a integral da função, significa a rigidez (ou dureza) da amostra, que corresponde à energia requerida para colapsar o material. A área sob a curva na região elástica

pode ser interpretada como a elasticidade do osso, expressa na forma de energia elástica armazenada. A máxima inclinação da curva é uma indicação de rigidez, ou seja, a reação inicial produzida pelo osso em resposta a uma determinada carga; trata-se de um importante fator nas avaliações de flexão e deformação ósseas [1].

Todavia, ao se realizar ensaios de compressão em duas amostras ósseas com propriedades de tecido equivalentes, mas com diferentes geometrias, os valores de rigidez estrutural encontrados serão diferentes. Para se eliminar o efeito geométrico, a força aplicada é dividida pela área da seção transversal e a deformação, pelo comprimento inicial [61]. Em outras palavras, realiza-se um processo de normalização da força aplicada e da variação do comprimento observada. Para tanto, definiu-se a tensão ( $\sigma$ ) como sendo a força por unidade de área, que é expressa em unidades de pressão, Pa. Já a deformação ( $\epsilon$ ) é expressa na forma de percentual de comprimento, ou deformação relativa, não possuindo dimensão (não possui unidade) [11]. A Figura 16 condensa num mesmo gráfico as relações entre força-deslocamento e tensão-deformação, destacando o significado matemático da rigidez e do módulo de elasticidade.

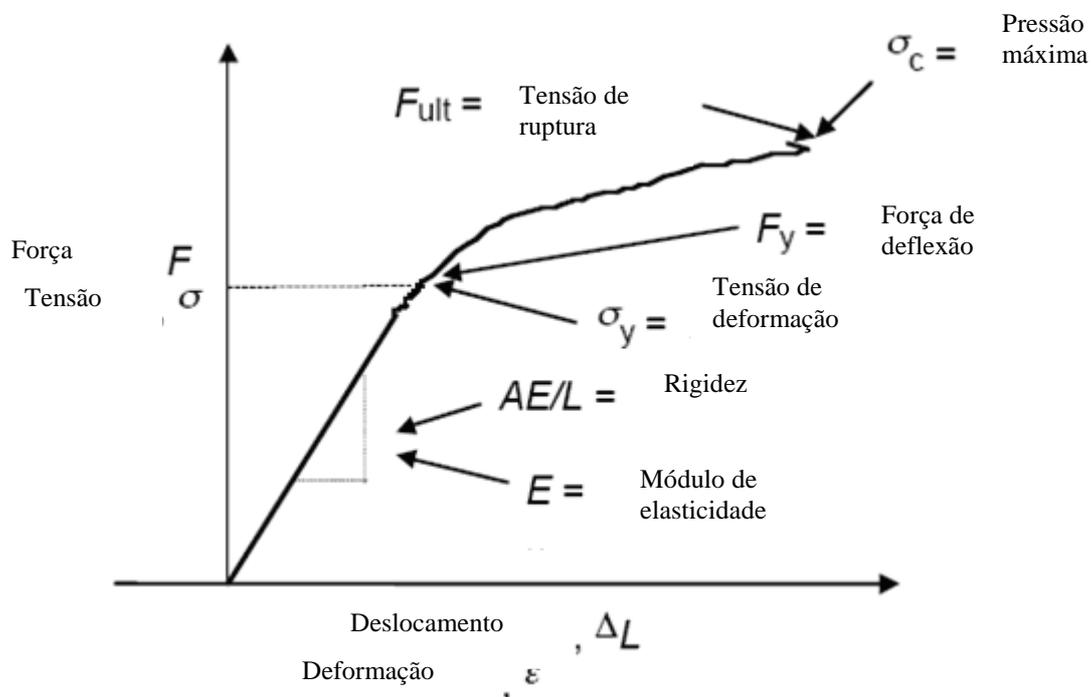


Figura 16 - Gráfico da força-deslocamento e tensão-deformação [62]

A inclinação da curva tensão-deformação é definida como o módulo de elasticidade ( $E$ ), o qual representa uma importante propriedade mecânica do osso na fase de deformação

elástica, informando a capacidade que o material tem em resistir à deformação quando submetido a esforços [9].

Yaszemski et al. (1996) citados por Rodrigues [9], constataram que a resistência máxima do osso cortical, quando submetido à tração no sentido longitudinal, está entre 78,8 e 151 MPa; quando submetido à compressão, fica entre 131 e 224 MPa. Os valores encontrados para o módulo de elasticidade ficaram entre 6 e 13 GPa. Os ensaios com osso trabecular mostraram que o módulo de elasticidade para esse tipo de osso ficou entre 0,1 e 4,5 GPa.

Como destacado anteriormente, o ponto de altura máxima da porção linear da curva demarca o limite do comportamento linear elástico; até esse ponto, uma vez cessado o estresse, o material é capaz de recuperar sua forma pré-carga; além dele, a curva carga-deformação torna-se não-linear, caracterizando a região plástica, na qual se observa uma diminuição da rigidez do material e a ocorrência de deformação irreversível. A falha total acontece a partir do ponto no qual a integridade estrutural é perdida e o material entra em colapso. Na região linear, a tensão é proporcional a deformação. A constante de proporcionalidade,  $E$  (módulo de elasticidade), também é conhecida como Módulo de Young, que pode ser expressa segundo a seguinte equação [11]:

$$\sigma = E\varepsilon$$

Ruff (1950) citado por Henzel [63] reportou limites de carga entre 5.800 N e 10.500 N para o comportamento elástico de vértebras torácicas e lombares (T8 a L5), com um progressivo aumento na resistência à medida que se desce de posição na coluna vertebral [63].

Observando-se essas características mecânicas do osso, pode-se perceber que há limitações no emprego da densitometria mineral óssea na tarefa de fornecer informação a respeito da resistência mecânica óssea [18]. Sob o ponto de vista biomecânico, a limitação das medições da densidade mineral óssea por meio da densitometria de duplo feixe energético de raios-X deve-se ao fato da mesma não prover informação a respeito da resistência óssea, porque a densitometria caracteriza a massa óssea em uma área projetada, a qual não é uma determinante direta de resistência mecânica [1].

Deve-se ressaltar, entretanto, que os achados dos estudos epidemiológicos permitem afirmar que a resistência mecânica e a rigidez óssea são correlacionadas com a densidade mineral óssea. Esse fato habilita o emprego das medições da densidade mineral óssea como um meio para estimar o risco de fratura. Todavia, existe uma considerável sobreposição da distribuição da densidade mineral óssea dos indivíduos que registram fratura com a distribuição daqueles que não registram [33].

Devido ao fato da densitometria de dupla energia medir a densidade bidimensional na forma do conteúdo mineral dividido pela área óssea, ela não pode distinguir as contribuições individuais dos ossos corticais e trabecular. Wakabaiashy et al. [64] encontram significativa correlação entre a resistência óssea e a densidade e a espessura trabeculares (Tb.Th), consideradas simultaneamente. Além disso, o coeficiente de regressão parcial levando em conta a espessura trabecular foi maior do que o coeficiente de regressão da densidade mineral óssea trabecular, sugerindo que a espessura trabecular possa ter um efeito maior sobre a resistência mecânica do que a densidade mineral óssea trabecular, isoladamente [64].

O corpo vertebral foi naturalmente concebido para propiciar a máxima resistência mecânica com o mínimo de massa; em indivíduos jovens, a vértebra lombar tem a capacidade de suportar cargas compressivas que podem chegar a 1T, ou mais [36]. Com o envelhecimento, a massa e a arquitetura trabeculares alteram-se devido ao processo de remodelação. Essas alterações iniciam-se no centro do corpo vertebral (região rica em vascularização) e progredem para cima e para baixo. A resistência mecânica de uma vértebra lombar de um idoso pode baixar para 150 kg, ou menos. Esse fato pode ser considerado normal no contexto do processo de envelhecimento, todavia, se for muito pronunciado, pode resultar em fraturas por fragilidade do corpo vertebral [36].

No osso esponjoso, as trabéculas de baixa densidade têm alta fragilidade devido à proporção do comprimento em relação a sua espessura. Como resultado, rompem-se por encurvamento elástico, tanto no osso úmido, como no seco.

Grande parte das forças que atuam sobre os ossos provém das contrações musculares voluntárias. O osso deve ser capaz de reagir às ações metabólicas e comportamentais. A “mecano-estática” é um mecanismo que permite o osso adaptar-se aos desafios mecânicos e metabólicos para manter a função óssea e prevenir fraturas que possam ser produzidas a partir de contrações musculares voluntárias. Se as deformações não excederem a um limiar de cerca de 300  $\mu$ strain, tecido ósseo é removido para evitar peso desnecessário [65]. Se a deformação excede regularmente a um segundo limiar de cerca de 1.500  $\mu$ strain, osso é adicionado para torná-lo mais forte. A *performance* desta retroalimentação pode ser afetada por parâmetros nutricionais, hormonais, genéticos, ou outros, mas não pode ser substituída por eles. Como resultado, a resistência óssea (e não a densidade óssea) é regulada com um mínimo de massa óssea [65].

Em linhas gerais, a resistência de uma construção pode ser descrita como uma combinação de propriedades materiais e arquiteturas. Desde a criação do tecido ósseo, há

muitos milhões de anos atrás, as propriedades materiais do osso foram otimizadas e existe pequena variação mesmo entre diferentes espécies animais [65].

No artigo “Vertebral Structure and Strength in Vivo and in Vitro”, Mosekilde [36] cita que Bell et al. realizaram testes biomecânicos em corpos vertebrais e mostraram que os valores de resistência diminuíram mais com o envelhecimento do que a massa óssea. No mesmo estudo, Mosekilde relata que Rockoff et al. concluíram que quando a massa óssea trabecular é baixa (em indivíduos com mais de 40 anos de idade), somente 40% ou menos das forças são transmitidas pelo osso trabecular central, mas quando a massa trabecular é alta (em indivíduos jovens, com menos de 40 anos de idade), mais do que 40% das forças são transmitidas pelo osso trabecular central. Em complemento, Mosekilde et al. também demonstraram que o declínio da competência biomecânica do osso relacionada com o envelhecimento é mais pronunciada do que o declínio em massa óssea [36].

Na segunda metade do século 19, Meyer e Wolff observaram que o osso esponjoso tem “uma bem motivada arquitetura, a qual é aproximadamente relacionada a sua estática e mecânica”, sugerindo que as trabéculas alinham-se ao longo das trajetórias de esforço. Este teorema, conhecido como Lei de Wolff, tem o importante corolário que a arquitetura do osso esponjoso determina suas propriedades mecânicas. Uma solução para os problemas de ensaios mecânicos seria usar o corolário da Lei de Wolff, passando-se a estudar as alterações da arquitetura trabecular em vez das alterações das propriedades mecânicas. Isso significa admitir o pré-requisito de que as variáveis arquiteturais relacionam-se às propriedades mecânicas [66].

## **2.6.2 Arquitetura Trabecular e Resistência Mecânica**

O osso trabecular vertebral tem uma estrutura tridimensional complexa que consiste na interconexão de lâminas e barras. A estrutura resultante tem uma alta porosidade, mas permite uma deformação expressiva quando submetida a esforços mecânicos. Também provê rigidez e resistência, enquanto mantém um peso relativamente baixo [33]. Mecanismos de falha local são fortemente influenciados pela natureza da estrutura, ou seja, dependendo se ela é mais do tipo laminar ou de barra. Para estruturas do tipo barra, uma falha devida a esforços de flexão sobre os elementos estruturais, seguida pelo colapso da trabécula sobrecarregada, tem sido observada em testes de microcompressão do osso trabecular [33]. O osso vertebral humano

tem uma densidade e uma arquitetura não homogêneas nas direções vertical e ântero-posterior transversal. Todavia, há geralmente uma simetria esquerda-direita para vértebras lombares. A arquitetura próxima às lâminas situadas na extremidade do corpo vertebral difere daquela da região central, ou seja, próximo das lâminas da extremidade, o número trabecular é maior, o espaçamento é menor e as trabéculas têm uma espessura menor. Em indivíduos jovens, há duas vezes mais trabéculas verticais por unidade de comprimento comparativamente às trabéculas horizontais, e essa relação aumenta à medida que o indivíduo envelhece. O aumento da anisotropia da estrutura trabecular com o envelhecimento pode estar associado ao aumento do risco de fratura [33].

O osso trabecular é altamente poroso. A fração volumétrica de material sólido pode variar de 5% a 70%, sendo os interstícios preenchidos com material medular. Dentro de um certo grau de aproximação, tanto o osso compacto como o trabecular podem ser vistos mecanicamente como um material simples de densidade variável. Densidade não é, entretanto, o único determinante das propriedades do osso trabecular. Por exemplo, numa vértebra observa-se uma orientação arquitetural altamente marcada por barras verticais. Este tipo de osso é bastante anisotrópico, ou seja, o Módulo de Young na direção longitudinal pode exceder o da direção transversal por um fator maior que 10. Tal característica confere à vértebra uma resistência à compressão duas vezes maior do que a de tração [4].

No caso da avaliação mecânica das vértebras, não adianta considerar somente a contribuição das trabéculas verticais. A perda de trabéculas horizontais também é importante, pois, à imagem de uma ponte, a falta de amarras horizontais na sua construção representa um enorme risco de desabamento. Em outras palavras, a perda da estrutura óssea horizontal aumenta dramaticamente o risco de fratura [16].

A densidade mineral é uma variável arquitetural óssea, a qual tem sido intensamente estudada nos últimos anos. Para determinadas regiões anatômicas e orientações trabeculares mais simples, a maioria das propriedades elásticas e a resistência mecânica são bem estimadas pela densidade. Se diferentes espécies, indivíduos, regiões anatômicas, ou orientações forem comparadas, uma equação sozinha não pode descrever completamente a relação entre densidade e mecânica. Com o objetivo de estabelecer princípios para os estudos sobre a micromecânica do osso esponjoso, evitando estruturas reais complexas, muitos modelos ideais foram sugeridos. Uma aproximação foi tentada mediante o emprego da relação dos modelos matemáticos com as propriedades mecânicas de espumas industriais, todavia o resultado não pode ser aplicado ao osso esponjoso [66]. A razão parece ser devida a grande variação da arquitetura trabecular, a qual torna difícil o uso de modelos idealizados. Todavia,

dois aspectos parecem ser preponderantes no estudo das características mecânicas do osso esponjoso: a conectividade e a anisotropia (orientações preferenciais das trabéculas). Comparados a essas características, outros parâmetros arquiteturais, como volume trabecular médio, curvatura trabecular e fragilidade individual trabecular, parecem não ter tanta influência [66].

Conforme discutido por Seeman [38], o osso deve ser leve para permitir a aceleração dos movimentos e, ao mesmo tempo, forte para suportar cargas mecânicas. Deve ser rígido, capaz de resistir à deformação e a ação da gravidade, mas também flexível para absorver a energia liberada por um impacto. Como a fratura não é uma alternativa desejável, a natureza encontra um compromisso entre rigidez e flexibilidade, leveza e volume, mediante a seleção da composição dos materiais e características estruturais mais adequadas para as funções usuais do osso. Conteúdo mineral maior aumenta a rigidez, mas as custas da perda da flexibilidade. Se o conteúdo mineral é excessivo em relação às cargas usualmente impostas, tem-se um osso de maior dureza, que pode levar a fraturas, mesmo sob pequenas deformações. Assim, o material ósseo é desenhado segundo uma distribuição geométrica e arquitetural tridimensional, de acordo com o critério básico de engenharia biomecânica, a saber: mínima massa, otimização em tamanho e forma, adequação a função principal requerida.

Corpos vertebrais, semelhantes a amortecedores, nos quais rigidez e pico de carga mecânica são sacrificados em função da flexibilidade, mostram uma estrutura medular porosa, capaz de se deformar e retornar a forma e tamanho originais, sem romper-se. Dessa maneira, a natureza seleciona o material e a estrutura mais adequada para as suas funções usuais, variando o conteúdo mineral do material e o grau de porosidade, que é mínimo no osso cortical e máximo no osso trabecular.

A flexibilidade é necessária para absorver a energia de uma carga resultante de um impacto. As propriedades elásticas do osso permitem absorção de energia mediante mudança de forma, sem produzir falha estrutural. Uma deformação cuja amplitude fica limitada a zona elástica do material, não produz dano estrutural. Se a energia fornecida é capaz de produzir um deslocamento que exceda o limite da zona elástica, a deformação plástica ocorre, causando um dano e a conseqüente alteração morfológica. Se o deslocamento provocado pelo impacto excede as zonas de deformação elástica e plástica, a energia fornecida acaba sendo dissipada na forma de fratura.

No artigo “Bone Microarchitecture Evaluated by Histomorphometry”, Carbonare et al. [45] concluem que os fatores determinantes estruturais da resistência mecânica óssea incluem

largura e porosidade no osso cortical; forma, largura, conectividade e anisotropia do osso trabecular. Em particular, o número das trabéculas horizontais diminui com o passar da idade, enquanto que as trabéculas verticais são reabsorvidas mais lentamente e tendem a aumentar a largura com a idade (Atkinson, 1967 citado por Carbonare et al. [45]). Isso se deve, provavelmente, ao fato de que a carga sobre o osso vertebral esponjoso é apoiada principalmente sobre os elementos verticais, assim a hipertrofia compensatória ou o efeito de espessamento é esperado somente nas trabéculas verticais.

O estudo da microarquitetura trabecular é baseado nas medições da largura, número e separação das trabéculas, bem como na sua organização espacial. O arranjo trabecular, definido como conectividade, é uma propriedade tridimensional que descreve a tipologia das várias conexões entre os chamados nós (unidades estruturais que representam a confluência de três ou mais trabéculas) e os segmentos de conexão (também denominados de “*struts*” e “*termini*”) [45].

A figura geométrica de uma árvore, no sentido topológico, é uma rede de nós e ramos, nos quais somente um caminho existe entre dois nós. Se um ramo adicional é somado entre dois nós, então mais de um caminho existirá entre um número de pares de nós e a rede nó-e-ramo é então multiplamente conectada. Se um ramo é cortado numa árvore, então a rede ficará separada em duas partes, mas um número de ramos pode ser cortado numa rede multiplamente conectada sem separar a rede. Conectividade pode ser definida como o número máximo de ramos que podem ser cortados sem separar a estrutura [66].

Nesse aspecto, destaca-se a importância do conceito da Característica de Euler-Poincaré, *CEP*, que é a chave para todas as determinações de conectividade, aplicada ao estudo da estrutura trabecular. Numa imagem histomorfométrica, ou radiológica, de uma determinada estrutura trabecular, a Característica de Euler-Poincaré pode ser calculada a partir de um conjunto de dados que constituem os “*voxels*” dessa imagem [66].

Concluindo, pode-se afirmar que o comportamento biomecânico do osso trabecular é influenciado por fatores como forma, arquitetura, qualidade do tecido (material) e tamanho do osso propriamente dito [57], onde as características da arquitetura do osso esponjoso determinam suas propriedades mecânicas (Lei de Wolff). Daí, a importância do estudo da conectividade, que pode ser caracterizada pela Característica de Euler-Poincaré, que é uma propriedade tridimensional que descreve a tipologia das diversas conexões existentes entre os nós e ramos da estrutura do osso esponjoso, constituindo-se em um dos indicadores arquiteturais mais importantes do arranjo trabecular.

## 2.7 SISTEMAS NÃO-INVASIVOS DE ANÁLISE DA ESTRUTURA TRABECULAR

### 2.7.1 Parâmetros Densitométricos, Estruturais e Topológicos

Dentre os métodos de medição da massa óssea de forma não-invasiva, citam-se como principais os seguintes [15]:

- a) medição do conteúdo mineral ósseo no corpo inteiro mediante a análise por ativação de nêutron e pelo método da absormetria por raios-X de dupla energia;
- b) medição do conteúdo mineral ósseo em regiões específicas mediante o emprego de diversas técnicas, tais como, métodos da avaliação radiológica subjetiva (índice de biconcavidade, índice de Singh e de Smith, radiografias de alta resolução, forma das vértebras, densidade radiográfica da vértebra, etc.); métodos baseados na avaliação radiológica quantitativa (espessura cortical, escore de Nordin para coluna lombar, índice de Exton-Smith para crianças, índice de Barnett-Nordin, morfometria vertebral, etc.); métodos baseados na absormetria de fóton (absormetria por raios-X de dupla energia, morfometria vertebral); métodos baseados no espalhamento Compton; métodos baseados na tomografia computadorizada e medições baseadas na análise da ativação de nêutron.

O propósito de todos esses métodos é medir a quantidade de osso mineral, considerando constante a sua composição química. Embora as alterações na composição química da fase mineral possam introduzir novas variáveis, esses métodos não as levam em conta, pois partem do princípio de que as mudanças na composição do osso mineral, quando presentes, são relativamente pequenas e não afetam o resultado das medições [15].

Os métodos de medição da massa óssea têm em comum o conceito da interação dos raios-X com a matéria. Na rotina clínica, os principais métodos de medição não-invasiva do conteúdo mineral ósseo baseiam-se na interação fotoelétrica, no espalhamento coerente e incoerente, quando um feixe de raios-X é transmitido através do paciente. No caso dos equipamentos de densitometria óssea, cuja energia de trabalho situa-se na faixa de 30 a 140 keV, a absorção fotoelétrica é o modo de interação mais preponderante. Os fótons espalhados são excluídos graças ao uso de feixes altamente colimados. A quantidade de radiação

transmitida através do paciente depende da energia do feixe, da natureza da composição orgânica e da espessura atravessada [15].

Conforme abordado anteriormente, para uma dada energia de raios-X e uma determinada espessura  $x$ , considerando  $I_0$  a intensidade do feixe incidente de raios-X e  $I_x$  a intensidade transmitida através do paciente, pode-se estabelecer a seguinte relação [15]:

$$I_x = I_0 \cdot e^{-\mu x}$$

Nesta expressão,  $\mu$  é o coeficiente de atenuação linear total, sendo constante para uma determinada energia.

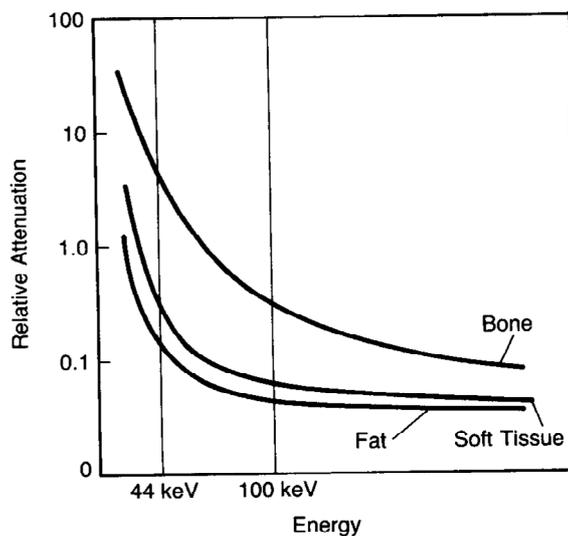


Figura 17 - Curva da atenuação relativa em função da energia dos fótons incidentes, respectivamente para gordura, tecido mole e osso [15]

Os equipamentos de densitometria óssea de duplo feixe baseiam-se no fato de que as características de atenuação dos tecidos mole e ósseo são diferentes em função da energia do fóton incidente de raios-X, conforme mostrado no gráfico da Figura 17.

Com base nesse aspecto, os equipamentos atuais de densitometria registram os perfis de atenuação dos tecidos segundo duas energias diferentes.

Após a obtenção das leituras, um algoritmo opera a multiplicação da atenuação do tecido mole, a uma determinada energia, por uma constante, tal que a diferença entre os dois perfis de atenuação torna-se zero sobre as áreas do tecido mole. Dessa maneira, os eventuais desvios provocados pela interferência do tecido mole na leitura da atenuação atribuída ao tecido ósseo são cancelados, reduzindo com isso o erro das medições da quantidade mineral óssea [15]. A Figura 18 representa, esquematicamente, a projeção  $A_{HIGH}$  obtida com os fótons de alta energia ( $H$ ); a projeção  $A_{LOW}$ , de baixa energia ( $L$ ); a projeção  $k \cdot A_{HIGH}$ , resultante da

multiplicação da projeção de alta energia pelo fator de correção,  $k$ ; subtração das projeções ( $A_{LOW} - k \cdot A_{HIGH}$ ) para retirar a influência do tecido mole na análise mineral óssea.

Deve-se observar que as medidas de absorção não permitem determinar o volume no qual o conteúdo mineral ósseo é distribuído, ou seja, as dimensões anatômicas ( $x$ ) do osso. Entretanto, pode-se medir a quantidade mineral óssea sobre uma determinada área varrida pelo equipamento. Embora a utilização de feixes de dupla energia reduza o erro das medições, as mesmas podem ser afetadas pela atenuação provocada pelos tecidos que circundam o osso [15].

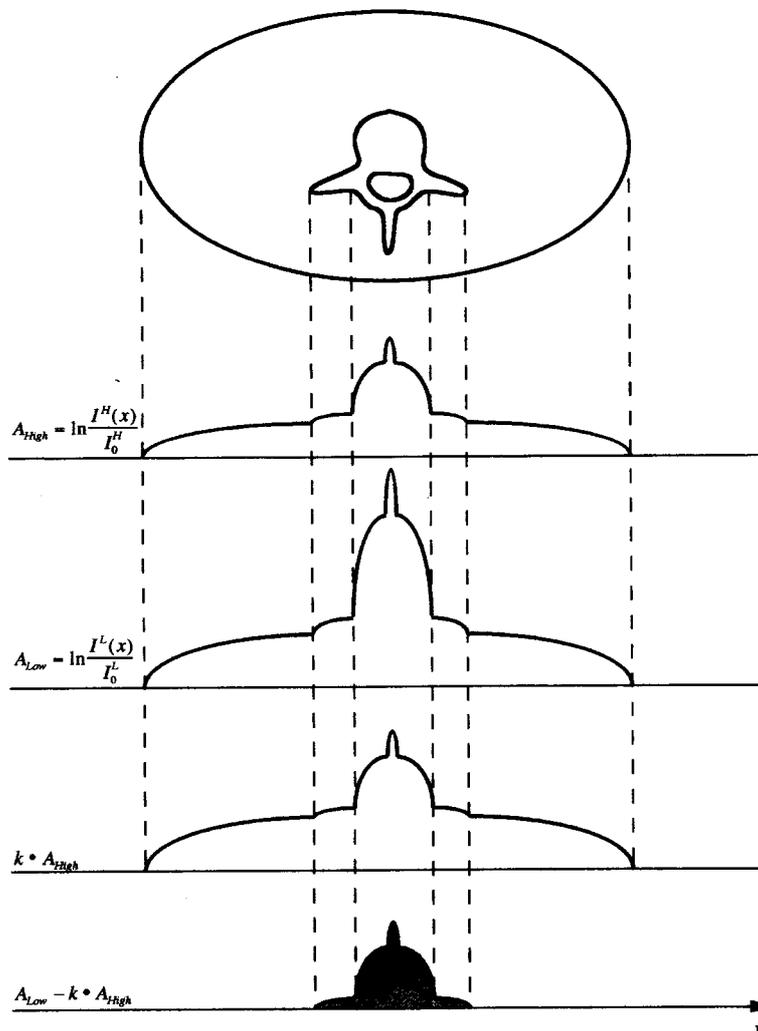


Figura 18 - Representação esquemática das projeções radiológicas da densitometria óssea de dupla energia [15]

A densitometria óssea é o único método reconhecido pela Organização Mundial da Saúde e aceito internacionalmente que permite o diagnóstico da osteoporose anteriormente a ocorrência de fratura provocada por baixo trauma. Considerando-se que a osteoporose é uma

patologia sem sinais clínicos evidentes e característicos e, ainda, tendo em vista a inviabilidade da avaliação de todos os indivíduos sob risco, criaram-se orientações específicas voltadas à indicação de exames de densitometria óssea [24].

As medidas de massa óssea usadas na prática médica refletem a quantidade de cálcio presente na área ou região de interesse do esqueleto que está sendo avaliada. Os valores obtidos são comparados com os de uma população saudável, utilizada como referência. Há significativa sobreposição dos valores de densidade mineral óssea dos indivíduos normais com aqueles que apresentam fraturas por osteoporose. Por isso, embora as medidas de massa óssea não possibilitem discriminar cada indivíduo que terá fratura, permitem estimar o risco relativo de fratura comparativamente a uma população-controle saudável [67]. Vários estudos prospectivos, que avaliaram a densidade óssea antes do evento de uma fratura, demonstraram que a diminuição de um desvio-padrão da densidade óssea em relação ao esperado para o adulto jovem saudável aumenta o risco de fratura vertebral de 2 a 2,4 vezes [67].

A densitometria com dupla emissão permite a medição de locais do esqueleto circundadas por grande quantidade de tecidos moles, como a coluna lombar, o fêmur proximal e o corpo todo, discriminando, inclusive, tecidos magros de adiposos. Uma vez que a composição dos tecidos moles varia em torno do esqueleto axial, a técnica com dupla energia corrige essas variações. Além disso, as medições são corrigidas pela área de osso avaliada, de acordo com o tamanho, sendo os resultados expressos em  $\text{g/cm}^2$  [67]. A densitometria com duplo feixe de raios X foi introduzida comercialmente em 1987. O princípio de funcionamento da dupla emissão baseia-se no fato de que as características de atenuação diferem no osso e nos tecidos moles em função da energia dos feixes de raios X. A diferença na atenuação entre o osso e o tecido mole é maior no feixe de baixa energia do que no de alta energia [67]. A realização do exame é simples e rápida, sendo que os aparelhos atuais são equipados com recursos computadorizados que automatizam os procedimentos, agilizam os resultados e garantem a qualidade dos diagnósticos. A Figura 19 mostra um equipamento de densitometria óssea típico e uma imagem de aquisição de varredura de coluna.

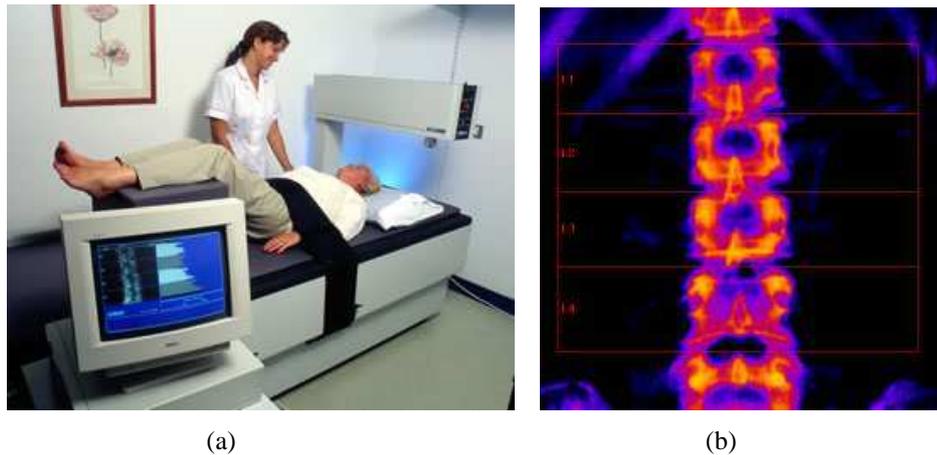


Figura 19 - Equipamento de densitometria óssea (a) e uma imagem obtida de uma varredura de coluna (b) [68]

A abordagem mais aceita atualmente é pela definição de limiar de fratura ou limiar de densidade óssea, abaixo do qual se encontraria a maior parte dos pacientes com fraturas por osteoporose. Um limiar de 2,5 desvios-padrão abaixo do esperado para jovens adultos saudáveis é adequado na maior parte dos modelos, particularmente na fratura de quadril [67].

A medição do valor da densidade mineral e a avaliação do escore T são realizadas automaticamente pelo equipamento de densitometria, apresentando os resultados como exemplificado na Figura 20.

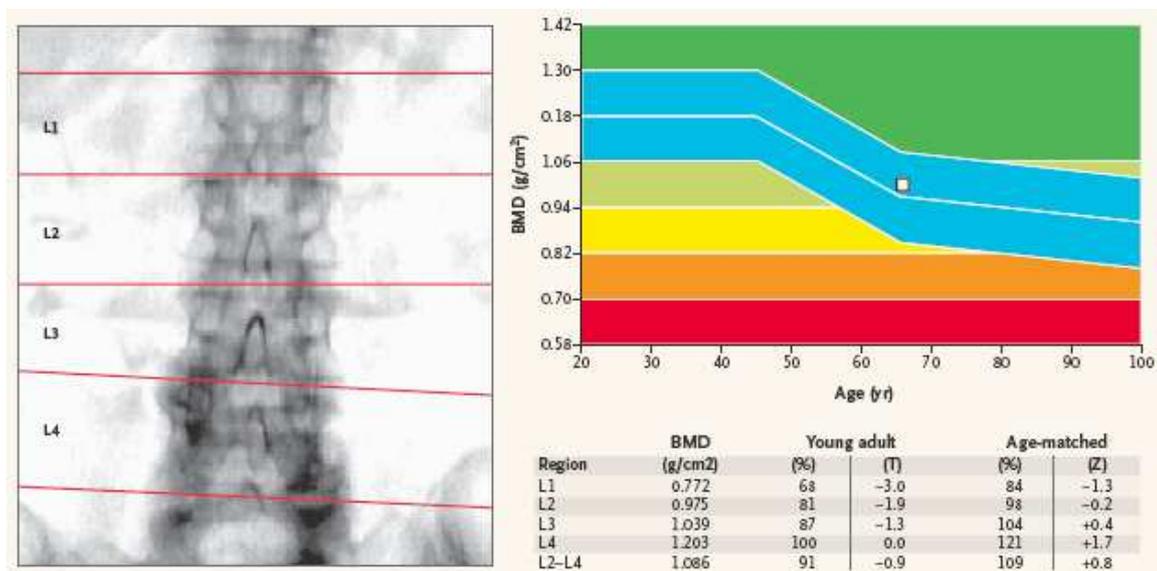


Figura 20 - Exemplo de apresentação dos resultados da densitometria óssea da coluna [69]

Dentre as principais limitações no diagnóstico e na interpretação das medições da massa óssea, pode-se citar a sobreposição dos valores de densidade óssea de indivíduos com e sem fratura; a presença de osteoartrose; a calcificação da aorta. Há grande sobreposição entre

as medições das densidades ósseas das populações com e sem fratura, independentemente da técnica utilizada, do limiar escolhido e do local de medida [67].

Para ilustrar essa questão, pode-se citar a dificuldade que se constata nas medições da densidade óssea da coluna de mulheres idosas, nas quais as alterações escleróticas que ocorrem com o envelhecimento podem resultar num aumento artificial da medida da densidade mineral óssea [59].

A era em que a medição da massa óssea constituía-se na única técnica disponível para a avaliação “*in vivo*” da competência do osso parece estar se encerrando. As medições da massa óssea continuarão a ser uma importante ferramenta no diagnóstico e gerenciamento de pacientes com osteoporose, mas logo será complementada pelas informações concernentes a arquitetura, ou mais precisamente, a microarquitetura óssea. Assim como os engenheiros utilizam uma variedade de técnicas para avaliar a competência mecânica de uma ponte ou de um prédio, também o médico deverá usar um conjunto de ferramentas para avaliar a competência mecânica do esqueleto [47].

Em resumo, a concepção da osteoporose como uma doença caracterizada exclusivamente pela baixa massa óssea alterou-se para um conceito mais amplo, no qual a resistência óssea é baseada tanto na quantidade mineral, como na qualidade estrutural. O Consenso de 1991 estabeleceu uma nova definição da osteoporose, caracterizado pelo conceito de “baixa massa óssea e deterioração microarquitetural”. No futuro, o diagnóstico da osteoporose deverá envolver conclusões mais exatas a respeito da resistência mecânica, mediante o emprego de métodos não-invasivos para medir a densidade mineral óssea e, complementarmente, sua integridade arquitetural [51].

Os parâmetros estruturais, ou arquiteturais, utilizados na avaliação do osso esponjoso podem ser enquadrados segundo aqueles que caracterizam (a) escala (morfologia), (b) topologia e (c) orientação trabecular. Exemplo de parâmetros de escala, ou morfologia, são a espessura trabecular e a fração de volume ósseo [57]. Já a topologia trata das propriedades geométricas do osso que pode sofrer deformação. A topologia pode ser definida como a descrição das características de objetos geométricos que permanecem invariáveis quando submetidos a todo o tipo transformações e deformações contínuas. Um exemplo de critério topológico é aquele que permite determinar o número de laços ou nós em uma estrutura sob forma de malha. Para ilustrar a diferença entre topologia e escala, considere-se uma estrutura trabecular que é submetida a um leve afinamento uniforme. Topologicamente, a malha permanece inalterada, mas as propriedades de escala foram alteradas. Por outro lado, se uma

conexão for interrompida, ou uma lâmina trabecular perfurada, as duas malhas apresentarão diferenças de topologia entre si.

A terceira classe de parâmetros estruturais refere-se à orientação da malha. Considera-se uma estrutura isotrópica deformável a qual é estendida em uma direção pré-definida. Essa operação não altera a topologia do objeto, mas aumenta o espaçamento entre os elementos vizinhos ao longo da direção do alongamento; ou seja, causa uma anisotropia estrutural [57]. Outro exemplo de anisotropia é a observada na estrutura trabecular das vértebras dos indivíduos idosos, onde as trabéculas distribuem-se notadamente nas direções vertical e horizontal.

Na prática, a análise topológica consiste na contagem das lâminas trabeculares, dos espaços medulares e dos nós de conexão dessas lâminas. Existe uma ferramenta matemática utilizada no processamento de imagens médicas, denominada de esqueletização, que simplifica a imagem binária (imagem binária é aquela em que os pixels representam exclusivamente osso e medula) mediante a redução da espessura trabecular para o mínimo valor de um pixel. A imagem esqueletizada pode ser usada para identificar o número de nós e de terminações livres, e para medir distâncias entre nós, entre terminações livres e entre nó e terminação livre. O número de nós e a distância entre nós refletem a conectividade, enquanto que o número de terminações livres, a distância entre nó e terminação livre, e a distância entre terminações livres, refletem principalmente a descontinuidade da rede trabecular [56].

Paralelamente a análise topológica do osso esponjoso, deve-se mencionar as pesquisas de Parfitt realizadas no campo da morfologia, pelas quais concebeu um modelo simples de estrutura trabecular, consistindo de lâminas paralelas interconectadas que podem ser visualizadas nas imagens de seções histológicas. Com respeito a sua simplicidade, esses parâmetros permanecem como sendo os fundamentos da análise estrutural e morfológica trabecular, com base nas observações microscópicas feitas das seções obtidas por meio de biópsias. Turner, no seu artigo “Biomechanics of Bone: Determinants of Skeletal Fragility and Bone Quality” [57], fala do trabalho de Kleerekoper et al., que mostraram que as medições empíricas da competência estrutural eram identificadores úteis de indivíduos de um grupo sem fratura osteoporótica, quando as medições de densidade mineral óssea falhavam em discriminar os grupos.

Os parâmetros morfológicos expressam o tamanho, o espaçamento e a porosidade trabeculares. Correlações significativas têm sido reportadas entre valores histomorfométricos bidimensionais e valores de  $BV/TV$  e  $BS/TV$  obtidos por meio de microtomografia computadorizada tridimensional. Enquanto os parâmetros  $BV/TV$  e  $BS/TV$  podem ser medidos

diretamente sobre as imagens, os outros parâmetros morfométricos, como a espessura, o espaçamento e a contagem trabecular, são computados indiretamente, assumindo que o arranjo trabecular seja formado por lâminas e eixos [70].

Em 1999, Chappard et al., no artigo “Comparison of Eight Histomorphometric Methods for Measuring Trabecular Bone Architecture by Image Analysis on Histological Sections” [7], procuraram investigar se uma técnica isolada seria suficiente para caracterizar a arquitetura trabecular e elucidar as relações entre os vários parâmetros histomorfométricos [7]. Para tanto, utilizaram um processo manual de segmentação das imagens histológicas, determinando o limiar de corte dos dados, a partir do qual definiram o valor de 1 para o pixel que representava a estrutura óssea, e zero para a medula [5].

Desta forma, Chappard et al. [7] calcularam o volume trabecular ( $BV/TV$ ) a partir das medições da área óssea, onde  $B.Ar$  foi obtido como a soma dos pixels de valor binário 1 (representando as trabéculas) e  $T.Ar$ , como a soma dos pixels de valor zero (representando o tecido medular). Deste modo, calcularam  $BV/TV$  e a espessura trabecular ( $Tb.Th$ ), respectivamente, como:

$$BV/TV = 100 \times B.Ar/T.Ar$$

e

$$Tb.Th = 1,199 \times B.Ar / 2 / B.Pm$$

O número trabecular e a separação trabecular foram calculados assumindo que o osso trabecular pode ser modelado como sendo uma estrutura formada de lâminas e barras paralelas. Assim, utilizaram as seguintes expressões:

$$Tb.N = Tb.Ar \times 10 / Tb.Th$$

e

$$Tb.Sp = 1000 / 1000 Tb.N - Tb.Th$$

Seguindo a mesma linha de raciocínio, os pesquisadores calcularam a Característica de Euler-Poincaré, como sendo a contagem do número das cavidades medulares fechadas e das trabéculas conectadas, e o índice de interconectividade (ICI), mediante a fórmula:

$$ICI = (n \times NN) / [T \times (NF + 1)]$$

onde:

$N$  é o número total de nós

$NN$  são os ramos nó-para-nó ( $NN$ )

$NF$  são os ramos de nó-para-terminais livres

$T$  é o número de árvores.

Quanto maior o nível de conectividade das cavidades medulares (dado por um alto número de nós e ramos segmentais associados com um pequeno número de árvores), maior o valor de *ICI*. Já, uma relação de *BV/TV* abaixo de 14%, corresponderia ao limiar de colapso espontâneo da vértebra. Ao final do artigo, os pesquisadores concluíram que existe uma correlação linear entre a maioria dos parâmetros histomorfométricos (por exemplo, *Tb.Th*, *Tb.N*, *E*, *NF*), mostrando que os mesmos podem descrever a estrutura arquitetural do osso trabecular [71].

Assim sendo, o desafio é avaliar a qualidade óssea “*in vivo*” com resolução e exatidão comparáveis aos métodos invasivos empregados atualmente na histomorfometria. O objetivo principal é introduzir a avaliação dos parâmetros da microarquitetura óssea na rotina diagnóstica de doenças do esqueleto que induzem a fragilidade [45]. A microarquitetura é um elemento importante da qualidade óssea e a sua integridade contribui para a competência mecânica do osso. Na última década, muitos métodos, desde a tradicional histologia quantitativa, melhorada pela análise computacional, até as recentes aplicações de tomografia computadorizada e de ressonância magnética, têm sido vistos e aplicados para avaliar essa qualidade óssea específica [45].

A obtenção de imagens da microarquitetura óssea de maneira não-invasiva pode melhorar a predição do risco de fratura em pacientes individuais, auxiliar na compreensão da patofisiologia da osteoporose e auxiliar na monitoração dos efeitos dos tratamentos [56].

Tanaka, Sakura e Kashima [72] relataram que a relação entre a densidade mineral óssea e a resistência dinâmica da região central da vértebra depende do valor da densidade propriamente dita. Todavia, num grupo com baixa densidade mineral (tipicamente abaixo de  $100 \text{ mg/cm}^3$ ) não há uma relação constante entre a densidade mineral e a máxima carga de compressão. Isso indica que a medição da densidade mineral óssea do osso esponjoso não reflete a resistência dinâmica real de pacientes idosos com vértebras que apresentam radioluscência aumentada ou em pacientes que sofrem de osteoporose avançada. Além disso, nos estudos em que se avaliam vértebras de idosos, a correlação entre a densidade mineral óssea e a elasticidade foi menor que 0,247, indicando que a densidade mineral não reflete a resistência óssea [72]. Deve-se observar que a eficiência das medições de densidade mineral é questionável quando se deseja obter informações da resistência óssea de vértebras lombares, que contém cerca de 80% de osso esponjoso [72]. Em outro estudo, Yamagata et al. (2001) citados por Tanaka, Sakura e Kashima [72], mostraram a desvantagem ao se tentar caracterizar a força dinâmica da vértebra a partir da análise de sua densidade mineral. Em outras palavras, algumas amostras ósseas mostram diferentes respostas elásticas, embora seus

valores de densidade fossem muito parecidos. Mediante a análise de imagens binarizadas, essa diferença parece ser atribuída às diferenças existentes entre as estruturas internas. A elasticidade mecânica da vértebra está fortemente relacionada à orientação esquelética e à continuidade da rede trabecular, relativamente à direção em que a carga foi exercida [72]. Diversos estudos têm reportado que o número trabecular, a largura trabecular e a resistência óssea são correlacionados entre si, e que a diminuição desses valores reduz a resistência mecânica do osso. Baseado nesses resultados, pode-se concluir que a continuidade do osso esponjoso em uma área de alta frequência óssea é um fator que mantém a resistência vertebral [72].

Estudos histomorfométricos realizados em vértebras demonstraram que, com o envelhecimento, o número e a espessura das trabéculas diminuem com o decréscimo da densidade óssea, enquanto que o tamanho dos espaços intertrabeculares aumenta [9]. Em estruturas trabeculares de baixa densidade óssea, o módulo de elasticidade varia de acordo com o quadrado da densidade; para densidades mais altas, a relação pode ser linear e até cúbica, dependendo da direção de carregamento [9]. Goldstein et al. (1993), citado por Rodrigues [9], demonstraram que apesar das medidas de densidade óssea estarem correlacionadas com as do módulo de elasticidade, uma parte significativa da variação não é explicada somente pela densidade. Por exemplo, amostras com fração de volume ósseo similares, têm propriedades mecânicas ortogonais significativamente diferentes, o que poderia ser explicado pela anisotropia da arquitetura trabecular [9].

### **2.7.2 Diagnóstico Radiológico da Osteoporose**

O exame radiológico convencional poderia ser o recurso mais econômico e adequado no diagnóstico não-invasivo da osteoporose. Todavia, radiografias de rotina são limitadas na capacidade de diagnosticar precocemente, visto que as manifestações radiológicas da osteoporose aparecem quando já houve uma perda de pelo menos 30 a 50% do cálcio esquelético [73]. Embora a estimativa visual radiológica não seja adequada para a quantificação da osteoporose, continua sendo importante na prática clínica, pois é útil na detecção de fraturas. As fraturas mais comuns associadas à osteoporose ocorrem na coluna, na região proximal do fêmur, na parte distal do rádio e nas costelas. A avaliação radiológica das fraturas do corpo vertebral, associadas ou não à osteoporose, está bem estabelecida. A técnica

padrão para a avaliação das vértebras da coluna toracolombar envolve a aquisição de quatro imagens, obtidas nas projeções ântero-posterior e lateral da coluna dorsal e lombar [73]. O diagnóstico da osteoporose na coluna é baseado em alterações na radioluscência óssea, no padrão trabecular e na forma dos corpos vertebrais. A variabilidade dos fatores técnicos usados na obtenção das radiografias, além das variações da extensão e conteúdo das partes moles sobrepostas, pode aumentar a dificuldade de avaliação das alterações precoces da densidade vertebral [73]. As trabéculas podem estar afiladas e algumas reabsorvidas. As alterações são mais proeminentes nas trabéculas horizontais do que nas verticais. As alturas posteriores das vértebras torácicas, frequentemente, medem 1 a 3 mm a mais que a altura anterior. Assim, uma diferença na altura vertical de 4 mm ou mais, avaliada entre as superfícies anterior e posterior, deve ser considerada como uma verdadeira fratura vertebral [73].

Diferentes alterações na forma têm sido identificadas nas radiografias da coluna, tais como:

- a) acunhamento e compressão vertebral – quando presentes na osteoporose indicam fratura do corpo vertebral;
- b) fratura por compressão – tipicamente, a porção posterior do corpo vertebral não é afetado. Ocorre, predominantemente, na coluna lombar;
- c) fratura por esmagamento – afeta as porções anterior e posterior. Podem ser estáveis (sem comprometimento radiológico) ou instáveis e geralmente acometem a coluna torácica inferior e a coluna lombar;
- d) fratura por acunhamento – mais comum na coluna torácica média e na transição toracolombar. Qualquer uma dessas fraturas raramente é encontrada cefalicamente à sétima vértebra torácica, mesmo em paciente com osteoporose grave, levantando a suspeita de processo associado a quadro sistêmico;
- e) vértebra em espinha de peixe (deformidade bicôncava dos corpos vertebrais) – são mais comuns na coluna torácica baixa e lombar alta [73].

A Figura 21 mostra algumas imagens de fraturas vertebrais.

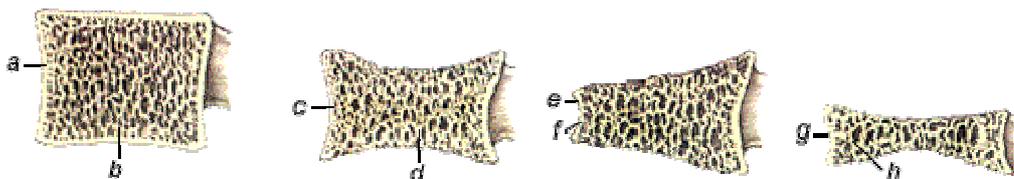


Figura 21 - (a) parte anterior e (b) corte transversal de uma vértebra normal; (c) e (d) perda óssea gerando biconcavidade; (e) e (f) esmagamento da borda frontal; (g) e (h) compressão vertebral [74]

Numerosas abordagens têm sido usadas para definir fratura vertebral a partir de radiografias da coluna. As abordagens qualitativas para definição de fraturas vertebrais, seguidamente, levam a grandes variações de concordância interobservadores. A morfometria vertebral, que consiste na medida das dimensões vertebrais em radiografias, permite uma avaliação mais precisa das deformidades vertebrais, visto que são baseadas em medidas objetivas das dimensões vertebrais e comparadas a valores normais. Na morfometria vertebral, por meio de radiografias laterais torácicas e lombares, determinam-se as alturas anterior, média e posterior de cada corpo vertebral, a partir de seis pontos digitalizados que correspondem aos quatro cantos do corpo vertebral e ao ponto médio das placas terminais. As relações das alturas anterior e posterior são usadas para definir fratura vertebral [73], conforme pode ser observado nas reproduções radiográficas mostradas na Figura 22.

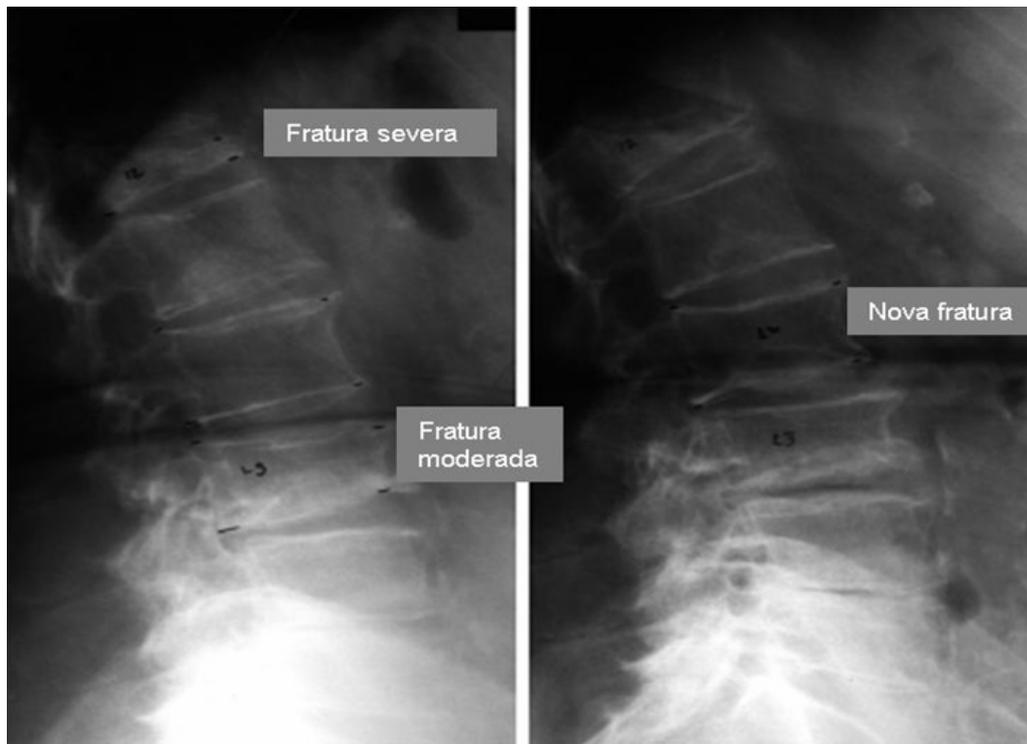


Figura 22 - Avaliação radiográfica de fratura vertebral por osteoporose [75]

### 2.7.3 Ultrasonometria Óssea e a Densidade Mineral Óssea

O emprego da técnica de ultrasonometria para avaliação óssea já existe há mais de 10 anos, mas até o momento não se sabe, claramente, quais os parâmetros avaliados por ela. As

medidas obtidas são referentes às mudanças da velocidade e atenuação que o ultrassom sofre, provocadas pela orientação trabecular e composição orgânica do tecido ósseo. Alguns estudos têm demonstrado capacidade relativamente boa em discriminar indivíduos com fraturas dentro de uma população [76].

Cetin et al. (2001), citado por Rodrigues [9], realizaram um estudo com 123 indivíduos com o objetivo de identificar pacientes osteoporóticos e osteopênicos, utilizando a técnica de ultrasonometria. O resultado do estudo mostrou que o uso do ultrassom não permite identificar a osteopenia. Assim, a ultrasonometria não é uma ferramenta capaz de caracterizar a baixa densidade mineral óssea, principalmente nas regiões onde há maior prevalência de fraturas associadas à osteoporose, como coluna vertebral, colo do fêmur e punho.

Segundo Borges et al. [76], a ultrasonometria óssea:

- a) não substitui a mensuração da densidade óssea, uma vez que os parâmetros que afere são, ao menos em grande parte, diferentes desta;
- b) não permite o estabelecimento de diagnóstico da osteoporose, pelos critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde e aceitos pelo Consenso Mundial de Amsterdã em Maio/1996;
- c) não existem estudos definindo adequadamente a relação saúde/doença óssea e portanto não é possível definir a partir de quantos desvios padrões o paciente pode ser considerado como com risco aumentado para fraturas;
- d) não existem evidências de que pacientes normais à “ultrasonometria” óssea não possuam indicação de realizar mensuração densitométrica para cálculo de BMD, observadas as indicações clínicas conhecidas.

Os autores complementam seu parecer afirmando que ultrasonômetros de calcâneo à base de água podem ser empregados para a predição de risco de fraturas em mulheres idosas. Todas as avaliações ultrasonométricas, particularmente se os resultados estiverem abaixo da faixa de normalidade, deverão ser complementados com densitometria mineral óssea.

## **2.7.4 Diagnóstico da Osteoporose por Meio de Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética Nuclear**

### **2.7.4.1 Princípios da Tomografia Computadorizada**

A rápida evolução das modalidades não invasivas de diagnóstico por imagem está permitindo medições mais precisas e de maior resolução da quantidade de osso, comparativamente à radiologia convencional. Além da densitometria por feixe de raios X de dupla energia, outros métodos vêm sendo utilizados, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, que possibilitam a avaliação tridimensional das estruturas, com o auxílio de ferramentas matemáticas, como a análise por elementos finitos [50]. Entretanto, os novos recursos ainda são limitados na sua habilidade de avaliar as propriedades intrínsecas do material ósseo. Quanto à resolução espacial requerida para as análises não invasivas, realizadas a partir de imagens médicas, deve-se considerar o tamanho das estruturas ósseas que se situam na faixa de alguns milímetros (espessura do córtex da porção distal do rádio, por exemplo), até décimos de milímetro, como o caso da espessura de trabéculas [50].

Um dos maiores desenvolvimentos em imagens médicas nas últimas décadas concentra-se nas técnicas de construir imagens representando cortes através de objetos tridimensionais. Essas técnicas são chamadas de tomografia (tomo = fatia) e são baseadas na idéia de que um objeto pode ser reconstruído a partir das suas projeções [11].

Os equipamentos de tomografia computadorizada atuais utilizam um conjunto de detectores e um tubo de raios-X, anteposto aos detectores, que giram continuamente ao redor do paciente coletando perfis, ou projeções, a cada grau de rotação. Os dados colhidos pelo detector são processados para reconstruir o objeto a partir de suas projeções ortogonais, mediante processo que segue o princípio da retroprojeção [11].

Uma característica básica da radiologia convencional repousa no fato de que as imagens bidimensionais são obtidas das exposições de regiões anatômicas tridimensionais. Isso significa dizer que algumas estruturas podem ficar sobrepostas na imagem final, mesmo quando elas estão completamente separadas na região original. Esse fato representa um problema no diagnóstico naquelas situações em que existem muitas estruturas anatômicas que podem interferir com aquilo que o médico necessita visualizar. Esse problema começou a ser resolvido no início da década de 1970, com a introdução de uma nova técnica denominada de

tomografia computadorizada (TC). A palavra tomografia significa imagem de um plano (corte, fatia), sendo que a tomografia revolucionou o campo da radiologia médica com a sua pioneira habilidade de permitir a ampla visualização das estruturas anatômicas do corpo humano [77].

Existem diversas características físicas relacionadas ao método da tomografia computadorizada que devem ser consideradas e administradas, com o objetivo de garantir o valor diagnóstico do método. Entre essas, pode-se citar o comportamento exponencial da atenuação dos raios-X à medida que o feixe atravessa os tecidos; o emprego de tubos de raios-X que emitem radiação policromática (mais do que uma energia) e de detectores de múltiplos elementos, que devem possuir o mesmo comportamento dinâmico (mesma calibração) [77]. Devido a essas características, para obter-se uma imagem de boa qualidade, os equipamentos empregam uma série de recursos de pré e pós-processamento que são ativados na aquisição e reconstrução de cada corte tomográfico.

#### 2.7.4.2 Formação da Imagem Tomográfica

A imagem tomográfica é gerada em matrizes normalmente de 512 x 512 elementos, podendo chegar, em alguns tipos de equipamentos, a 1024 x 1024. A menor unidade dimensional (ou unidade de imagem) de um corte tomográfico é denominada de *pixel* (do inglês, “*picture element*”). A dimensão do *pixel* é resultante do tamanho do campo de visão, ou FOV (do inglês, “*field of view*”) e do tamanho da matriz de aquisição e reconstrução. Paralelamente, deve-se considerar que os cortes tomográficos mostrados na forma de imagens bidimensionais representam, na realidade, volumes. Assim sendo, a densidade de cinza apresentada na tela em cada pixel representa a densidade de um pequeno volume da região anatômica examinada. Esse pequeno volume é denominado de *voxel*. Quanto menor for o tamanho do *pixel* (ou *voxel*), maior será a resolução da imagem obtida e, por consequência, maior será a capacidade de discriminação das estruturas anatômicas visualizadas [78].

Por exemplo, se a largura, ou diâmetro, do campo de visão for de 100 mm e a matriz de imagem, de 512 x 512, o tamanho do pixel será de 0,195 mm (100 mm dividido por 512). Na tomografia computadorizada, a interação do feixe de raios-X com o paciente acontece da mesma forma que na radiografia convencional: tecidos moles absorvem pouca radiação e

geram imagens mais escuras; ossos absorvem muita radiação e produzem imagens mais claras nos filmes [78].

Conforme abordado anteriormente, a atenuação do feixe radiológico segue um comportamento exponencial, governada pela relação  $I_x = I_o e^{-\mu x}$ . Embora os detectores dos equipamentos de tomografia meçam a intensidade do feixe que atravessa a região de interesse, a reconstrução da imagem baseia-se nos cálculos do valor do coeficiente de atenuação ( $\mu$ ), pois é a diferença entre as atenuações das estruturas do corpo que irá gerar o contraste óptico visualizado nos filmes.

Durante a rotação do tubo ao redor do paciente, são realizadas diversas exposições, sendo que para cada uma a atenuação total resulta da soma das atenuações dos diferentes tipos de tecido atravessados pelos fótons de raios-X. Se o feixe atravessar 8 regiões de densidades diferentes, haverá 8 processos distintos de atenuação, que somados produzirão a atenuação total de cada exposição. Para descobrir quanto vale cada atenuação individual dos tecidos, o computador precisa realizar o cálculo para várias projeções obtidas segundo diferentes ângulos de incidência, para então discriminar cada componente de atenuação.

A Figura 23 ilustra a relação entre as projeções medidas para cada angulação do conjunto tubo/detector e a correspondente imagem [77].

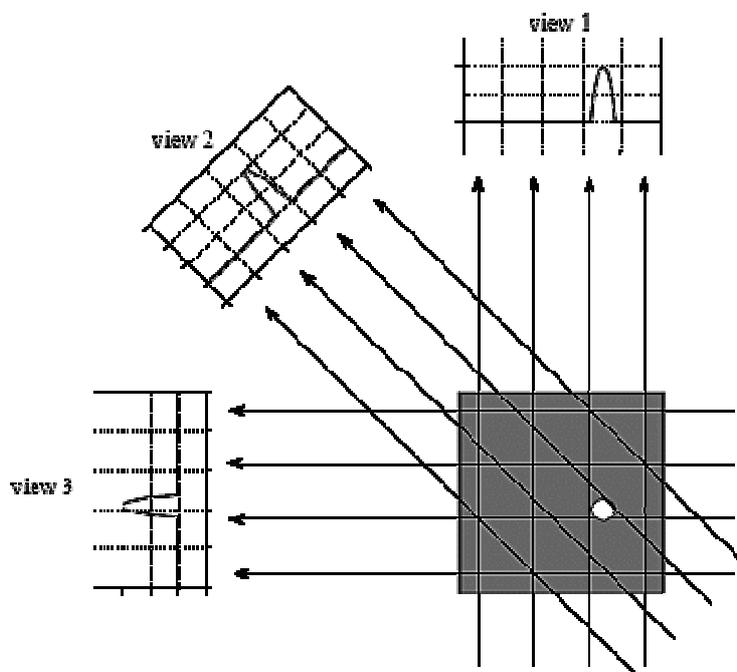


Figura 23 - Obtenção das projeções radiológicas durante a rotação do conjunto tubo/detector ao redor da região anatômica 10 [77]

Cada amostra (ou projeção) realizada é igual à soma dos valores das atenuações sofridas pelo feixe ao longo do percurso. Por exemplo, a vista 1 mostrada na figura 32 é obtida adicionando todos os *pixels* em cada linha. Da mesma forma, a projeção 3 é obtida pela soma de todos os *pixels* de cada coluna. As outras projeções, tal como a 2, resultam da soma dos pixels ao longo dos raios-X posicionados sob determinado ângulo.

Uma vez que o computador tenha obtido os valores das atenuações, começa o processo matemático de identificar o valor da densidade (ou do coeficiente de atenuação) de cada *pixel* da imagem. Para cada elemento de volume é dado um valor numérico, ou seja um valor de atenuação, que corresponde a quantidade média de absorção de radiação daquele tecido representado no *pixel*. A densidade na tomografia computadorizada é diretamente proporcional ao coeficiente de atenuação [78]. O coeficiente de atenuação quantifica a absorção da radiação.

O coeficiente de atenuação linear médio  $\mu_T$  de cada *pixel* é comparado com o coeficiente da água,  $\mu_A$ , definindo o número *CT* [79], que também pode ser expresso em Unidades de Hounsfield (*HU*):

$$CT = 1000 (\mu_T - \mu_A) / \mu_A$$

Tecido	CT
Ar	-1000
Pulmão	-900 a -400
Gordura	-110 a -65
Água	0
Rim	30
Sangue normal	35 a 55
Sangue coagulado	80
Músculo	40 a 60
Fígado	50 a 85
Ossos	> 130

Quadro 2 - Valores de *CT* para os tecidos humanos [79]

A água é utilizada como referência porque seu coeficiente de atenuação é similar ao dos tecidos moles, e é um material fácil de se obter para calibrar os aparelhos. O coeficiente 1000 é utilizado para obter-se números inteiros. Após a calibração, a densidade da água é ajustada para 0 e a densidade do ar para -1000 *HU*. Para os tecidos em geral, o número *CT* depende da energia do feixe empregado.

Por exemplo, para 80 keV, se o coeficiente de atenuação linear típico do osso é de  $0,38 \text{ cm}^{-1}$  e da água, de  $0,19 \text{ cm}^{-1}$ , o número *CT* dos ossos é de +1000. Esse valor pode ser ainda maior para ossos corticais. A Tabela 1 apresenta os valores de *CT* (ou de Unidades de Hounsfield) para alguns tecidos humanos.

A Figura 24 sintetiza numa escala os valores de atenuação dos principais tecidos, ampliando a faixa compreendida entre -100 *HU* a 100 *HU*, onde se concentram os valores dos fluídos e dos tecidos moles.

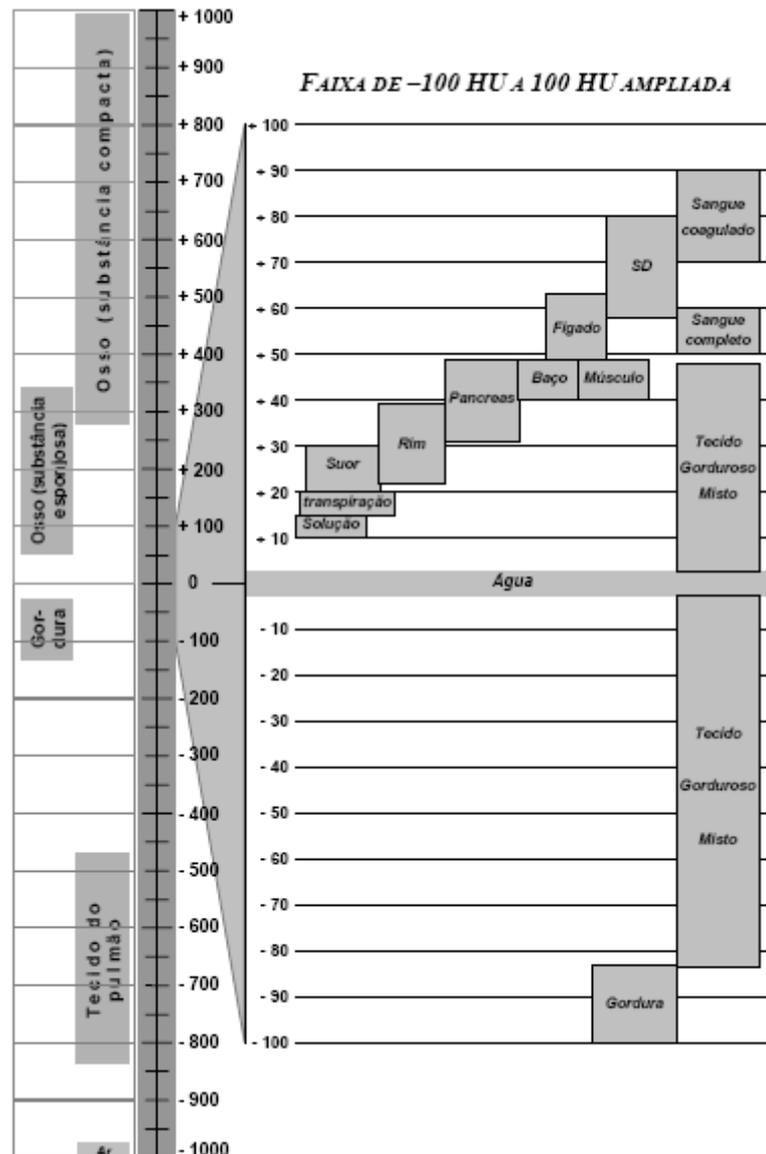


Figura 24 - Valores de atenuação dos principais tecidos humanos [78]

Para realizar a reconstrução da imagem a partir das projeções obtidas durante a rotação do conjunto tubo/detector, existem diversos tipos de algoritmos desenvolvidos para esse fim. Dentre os mais conhecidos, citam-se o da retroprojeção (do inglês, “*backprojection*”) e o da

retroprojeção filtrada (“*filtered backprojection*”) [77]. A Figura 25 mostra que o simples emprego do algoritmo da retroprojeção resulta em imagens reconstruídas com pouca definição de bordas. Embora a retroprojeção seja conceitualmente simples, ela não resolve corretamente o problema da reconstrução das imagens tomográficas. Como visto na Figura 25, um simples ponto no objeto verdadeiro é reconstruído como uma região circular, cuja intensidade decresce à medida que se afasta do centro. Em termos mais formais, a função de espalhamento do ponto da retroprojeção é circularmente simétrica e diminui na razão inversa do seu raio.

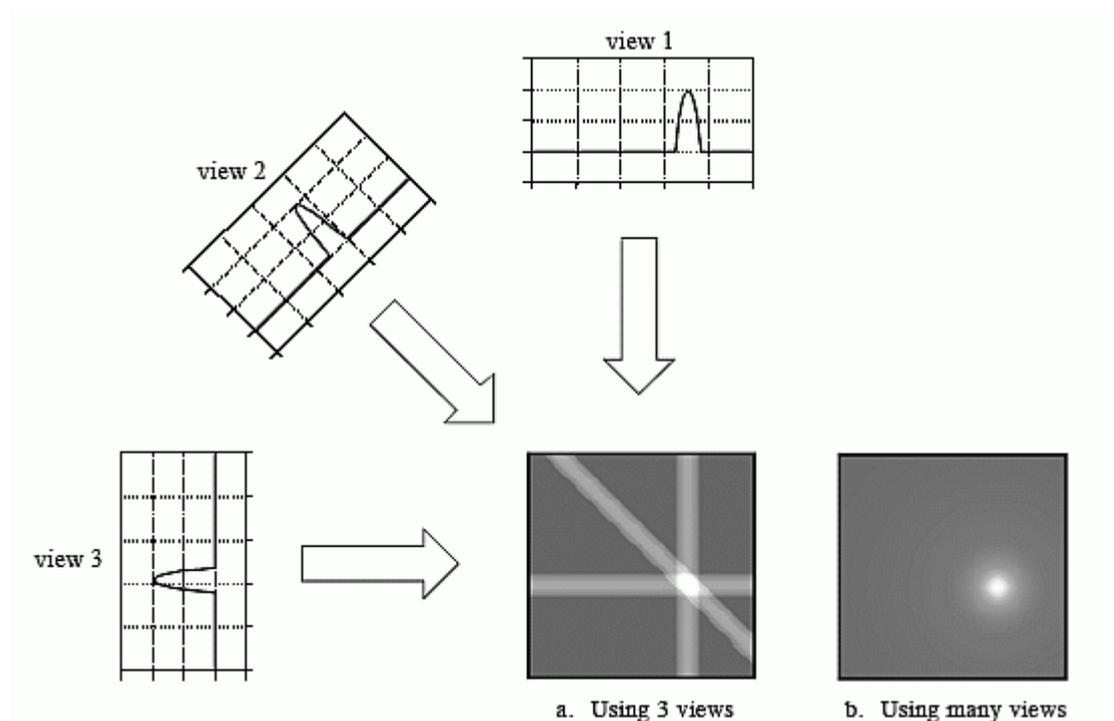


Figura 25 - Reconstrução tomográfica mediante o emprego do algoritmo da projeção posterior [77]

O emprego da retroprojeção filtrada permite corrigir o borramento encontrado nas imagens obtidas com a simples retroprojeção [77]. Como ilustrado na Figura 26, cada projeção é filtrada antes de se realizar a reconstrução, mais precisamente, cada vista unidimensional sofre uma convolução com um filtro de Kernel para produzir um conjunto de projeções filtradas. Essas vistas filtradas são retroprojetadas para produzir a imagem reconstruída, que se aproxima mais da imagem real.

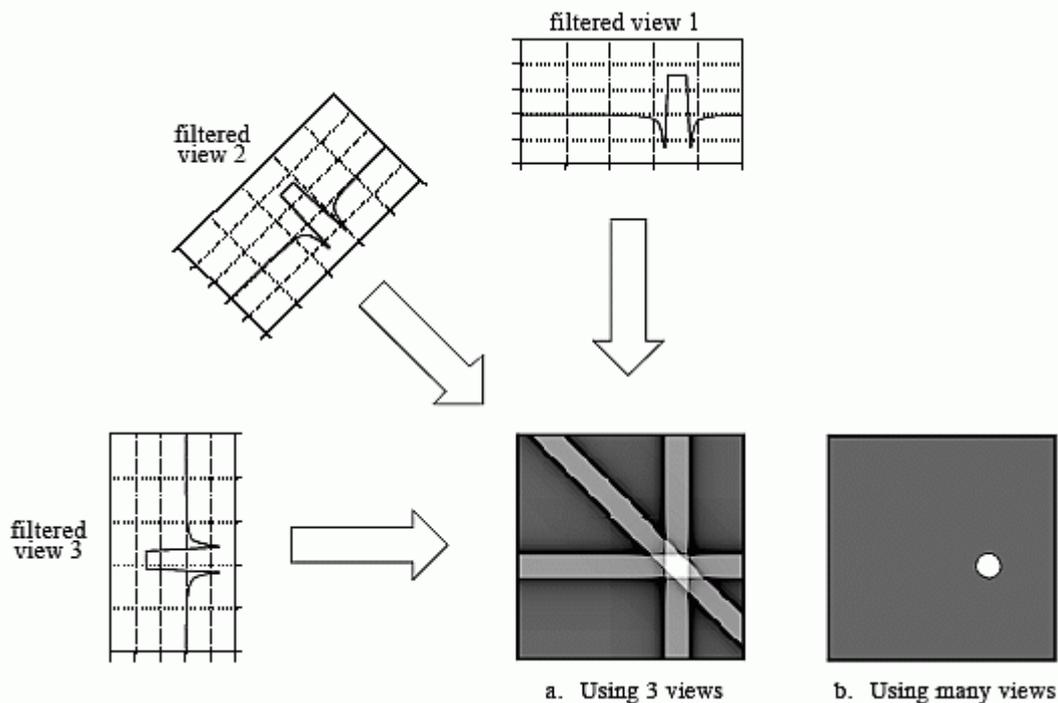


Figura 26 - Uso da retroprojeção filtrada para a reconstrução da imagem [77]

Idealmente, estudos por meio de imagens médicas deveriam prover informações quantitativas sobre a morfometria óssea. A informação quantitativa é útil para identificar pacientes com alterações na microarquitetura óssea, para avaliar os efeitos das intervenções terapêuticas e elucidar as ligações entre microarquitetura e resistência mecânica [56]. Em média, as trabéculas apresentam espessuras na ordem de 100 a 150  $\mu\text{m}$ , sendo espaçadas de 500 a 1000  $\mu\text{m}$ . Para trabalhar com imagens tridimensionais, a resolução deve ser da mesma ordem de grandeza, ou menor, que o tamanho da trabécula e, além disso, isotrópica. Quando essas condições são preenchidas, as informações morfológicas e topológicas podem ser adequadamente obtidas. Cortes tomográficos mais espessos do que 500  $\mu\text{m}$  não possibilitam acesso direto ao arranjo trabecular; nessa situação, os parâmetros são denominados de aparentes, ou analisados pela sua textura [56].

A análise de textura “*in vivo*” por meio de tomografia computadorizada teve êxito na caracterização dos efeitos do envelhecimento e da menopausa, bem como na discriminação de grupos de controle de mulheres com osteoporose. As relações entre a análise estrutural e a histomorfometria foram também investigadas. Os parâmetros estruturais medidos permitiram identificar mulheres que tinham pelo menos uma fratura vertebral. Por outro lado, o resultado da avaliação da separação trabecular por meio da análise de textura em imagens de tomografia

computadorizada mostrou-se significativamente correlacionado com a resistência mecânica óssea [56].

Não se sabe, ainda, se é necessário medir exatamente as dimensões de trabéculas individuais para permitir melhor estimativa da fragilidade do esqueleto e poder avaliar a resposta aos tratamentos [50]. Exames tomográficos da porção proximal do fêmur e da coluna são atualmente usados para analisar a geometria e a densidade volumétrica dos compartimentos ósseos corticais e trabeculares. Essa prática diagnóstica utiliza equipamentos convencionais de tomografia em combinação com um simulador de osso para fins de calibração do equipamento. A técnica pode ser facilmente adaptada para avaliar os efeitos combinados das alterações geométricas e da densidade do osso [50]. A vantagem dessa solução reside no fato de poder ser usada com o auxílio de equipamentos clínicos existentes no mercado.

Está se difundindo cada vez mais a técnica baseada no uso da tomografia computadorizada de múltiplos cortes simultâneos (“*multislice*”), envolvendo o uso de imagens de alta resolução da estrutura do osso trabecular. As imagens tomográficas dos aparelhos comerciais do início da presente década estavam limitadas a uma resolução de 400  $\mu\text{m}$  no plano de corte e a uma espessura de fatia de 1 mm, sendo que os modernos tomógrafos helicoidais de múltiplos cortes alcançam resolução de 200  $\mu\text{m}$ , aproximadamente, e espessura de corte de 500  $\mu\text{m}$ . Assim sendo, em que pese o sucesso das medições da densidade mineral óssea como uma importante ferramenta de diagnóstico, existe espaço para melhorias relativas a identificação de fatores de risco de fratura e de monitoração da resposta a tratamentos com drogas específicas [50].

Para definir os requisitos de um sistema de diagnóstico por imagem para uso na avaliação da resistência mecânica do osso, seria desejável que essa modalidade fosse hierárquica, volumétrica (tridimensional), multicontraste (capacidade de distinguir os tecidos moles e os duros), e, acima de tudo, totalmente não invasiva. Imagem hierárquica denota a habilidade de distinguir estruturas anatômicas numa gama de diferentes níveis de resolução e tamanhos de escala usando basicamente a mesma modalidade de imagem com ampla faixa de resolução [80]. A tomografia computadorizada é uma modalidade que consegue preencher tais requisitos, pois consegue realizar estudos para quantificar o osso trabecular de forma tridimensional, fornecendo recursos em imagem biológica segundo múltiplas escalas, com resolução isotrópica variando de poucos milímetros (CT clínico) a poucas dezenas de micrometros (microCT), chegando até a uma centena de nanômetros (Sincrotron – nanoCT) [58]. Mediante o estudo da arquitetura de imagens ósseas, é possível avaliar a densidade

aparente e a estrutura trabecular de ossos intactos, utilizando-se simples mensurações, segundo uma técnica referida como biópsia não-invasiva. Juntamente com métodos usados não-invasivamente para avaliar e analisar a arquitetura tridimensional do osso, tanto de modo quantitativo, como qualitativo, o conceito de biópsia não-invasiva pode constituir-se em importante ferramenta para melhorar a predição do risco de fratura, num futuro não muito distante [58].

Atualmente, imagens com resolução isotrópica de 50 a 150  $\mu\text{m}$  podem ser obtidas na condição “*in vitro*”, enquanto que em pacientes, resolução de 80 a 200  $\mu\text{m}$  e espessuras de corte de 300 a 700  $\mu\text{m}$  têm sido alcançadas com o uso da tomografia computadorizada. A obtenção de imagens tomográficas reproduzindo a microarquitetura do osso é um procedimento não-destrutivo, não-invasivo e preciso que permite medições do osso trabecular e do osso compacto, bem como toda a sorte de análises tridimensionais. O objetivo das imagens não-destrutivas obtidas da microarquitetura óssea é obter informações relativas a qualidade óssea que, juntamente com a densidade mineral, proporcionam melhores condições para se avaliar a resistência mecânica do osso [58]. Deve-se destacar que a utilização das mensurações da arquitetura óssea como ferramenta inferencial da resistência mecânica, de maneira geral, não apresenta maiores contribuições quando o osso é testado numa única direção (por exemplo, no caso da vértebra que é testada somente na direção superior-inferior). Neste caso, a informação da massa óssea pode ser um bom indicador da elasticidade e da resistência. A avaliação da arquitetura óssea desempenha um papel mais significativo quando se modelam cargas em múltiplas direções, onde indicadores arquiteturais podem contribuir para a melhora da estimacão do risco de fratura. Como esses resultados transferem-se para a prática clínica ainda é uma questão relativamente aberta, mas parece ser razoável que indicadores de avaliação da arquitetura óssea possam desempenhar papel significativo na determinação da resistência mecânica do osso [5].

Para que uma modalidade de imagem médica seja um bom indicador da microarquitetura trabecular, a mesma deve contemplar as seguintes características [81]:

- a) ser não-invasiva (sem necessidade de biópsia);
- b) ser obtível com baixa exposição à radiação e sem risco ao paciente;
- c) ser exata e reprodutível;
- d) oferecer uma avaliação independente da densidade mineral óssea;
- e) adicionar informação pertinente a estimacão do risco de fratura osteoporótica (quando associado a densitometria óssea);
- f) ser conveniente para o paciente e para o clínico;

g) ser barata e facilmente acessível à população em geral.

De maneira geral, existem quatro tipos de análise de textura realizadas a partir de imagens médicas obtidas por meio de raios-X, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Tais tipos podem ser enumerados como: análise estatística, análise morfológica, métodos baseados em modelos e avaliação de anisotropia [81]. Para a realização dessas análises, lança-se mão da informática e, principalmente, de programas de computador que realizam cálculos matemáticos.

Para que um programa de computador, que realiza cálculos matemáticos, possa ser empregado no diagnóstico médico, o mesmo deve possuir determinadas características, tais como [82]:

- a) automatismo, ou seja, o programa deve gerar automaticamente os resultados e ser aplicável a todo o tipo de amostra;
- b) exatidão, ou seja, baseados nos resultados apontados pelo programa serão desenvolvidos os diagnósticos e as tomadas de decisão terapêuticas;
- c) robustez, isto é, deve manipular todo o tipo de perfil de distribuição trabecular e cortical;
- d) geral, isto é, deve ser capaz de fornecer os resultados para todo o tipo de osso, independentemente da complexidade geométrica [82].

Resumindo, pode-se dizer que a avaliação da microarquitetura trabecular por métodos informatizados, desenvolvidos a partir de imagens médicas de alta resolução obtidas “in vivo”, constitui-se em importante ferramenta para a avaliação da resistência mecânica do osso.

## **2.7.5 Sistemas Não-Invasivos de Análise Tridimensional da Estrutura Trabecular**

### **2.7.5.1 Transformada de Fourier**

Uma imagem radiográfica apresenta diferentes níveis de cinza que podem ser descritos e compreendidos como contendo um espectro de frequências. A característica desse espectro depende das formas que aparecem na imagem, descritas como mudanças dos níveis de cinza, cobrindo a faixa que vai do mínimo ao máximo valor de brilho constante na imagem.

Distintas formas de mudanças de nível de cinza produzem diferentes espectros, representando diferentes repetições espaciais e orientações no gráfico do domínio da frequência [23].

O termo imagem refere-se a uma função de intensidade de luz bidimensional, representada genericamente por  $f(x,y)$ , onde  $x$  e  $y$  são coordenadas espaciais e o valor de  $f$  em um ponto qualquer  $(x,y)$  é proporcional ao brilho ou nível de cinza da imagem naquele ponto. Uma imagem digital é uma imagem  $f(x,y)$  discreta tanto no espaço, como na intensidade de brilho e pode ser considerada uma matriz, cujos elementos são chamados de "*pixels*" ("*picture elements*") [83]. Com a evolução tecnológica e o desenvolvimento dos computadores digitais de alta capacidade e velocidade de trabalho, o processamento digital de imagens tem sido cada vez mais utilizado na análise e nos diagnósticos. Uma das ferramentas mais utilizadas neste processamento é a Transformada de Fourier, a qual proporciona uma visão da imagem a ser avaliada no domínio da frequência, facilitando sobremaneira a análise e o seu processamento, que é realizado normalmente mediante a aplicação de técnicas de filtragem digital [83]. A Transformada de Fourier é uma ferramenta largamente empregada em processamento de sinais, processamento de sons e em processamento de imagens. Denominada assim em homenagem ao físico francês Jean Baptiste Joseph Fourier (1768-1830), a Transformada de Fourier decompõe um sinal em suas componentes elementares senoidais, como seno e cosseno. A Transformada de Fourier aplicada a uma imagem no domínio espacial gera uma informação no domínio da frequência, sendo que cada ponto é definido por um vetor do tipo  $(k.\text{cosseno}, k.\text{seno})$ , representando uma dada frequência contida no domínio espacial da imagem [83].

Qualquer estrutura periódica na imagem dentro do domínio espacial original é representada por pontos no correspondente domínio da frequência. Esses pontos estão localizados a uma distância correspondente ao valor do período e na direção ortogonal (ângulo reto) em relação à orientação original da informação contida na imagem. Por exemplo, na análise de uma estrutura trabecular vertebral realizada a partir de imagens radiológicas, ao se aplicar a Transformada de Fourier, obtém-se uma distribuição de pontos cuja periodicidade é representada pelo espaçamento existente na projeção radiológica das trabéculas e a orientação dos pontos representa a anisotropia óssea [84]. A Figura 27 mostra alguns exemplos de aplicação da Transformada de Fourier.

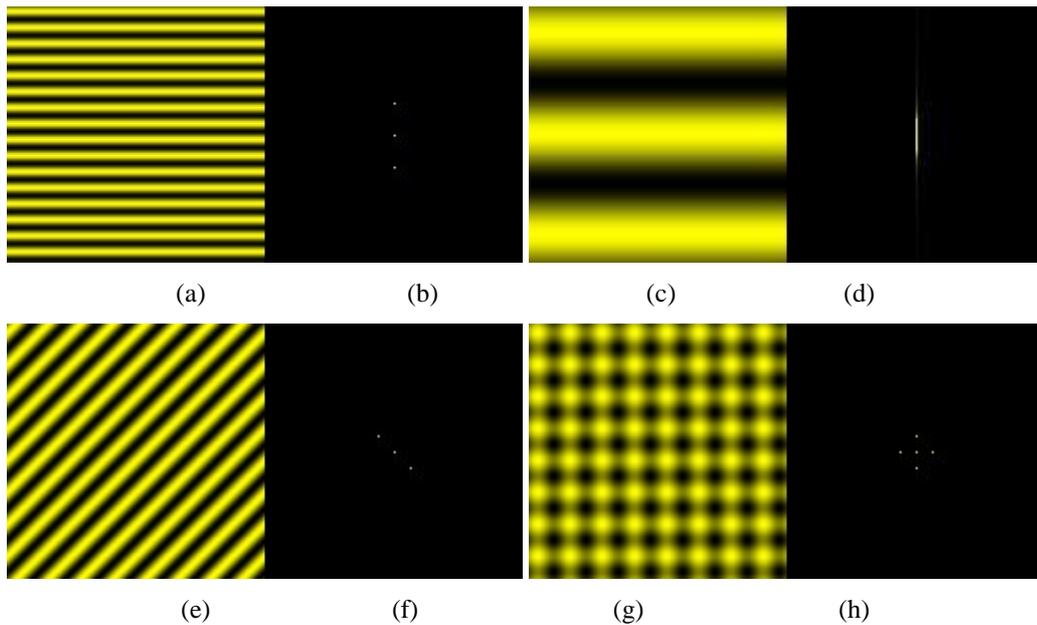


Figura 27 - Imagens originais (a), (c), (e) e (g) e as respectivas transformadas (b), (d), (f) e (h) [85]

A anisotropia trabecular é caracterizada segundo o grau de organização direcional da estrutura trabecular e é de especial interesse para a quantificação das correlações existentes entre os parâmetros da estrutura trabecular e a resistência mecânica óssea. [84].

Já em 1993, Caligiuri et al. [86] desenvolveram pesquisas com o objetivo de caracterizar a distribuição espacial e a espessura das trabéculas ósseas mediante a análise do espectro de potência de imagens radiográficas de projeção simples, especialmente da região da coluna lombar [86]. As regiões de interesse (ROI's) foram corrigidas para o fundo não-uniforme usando uma técnica bidimensional de ajuste de superfície. Após, foi aplicada a Transformada Rápida de Fourier, e o espectro resultante foi analisado para se obter o valor médio quadrático (RMS) e o primeiro momento do espectro de potência, que corresponde a magnitude e a forma da textura – FMO [86]. A relação entre o valor RMS e FMO foi obtida nas regiões selecionadas sobre as imagens das vértebras lombares L3 dos pacientes com e sem fratura. Observaram que os pacientes com fratura tendem a ter uma medida mais alta de FMO e um valor RMS mais baixo. Os valores da densitometria são baixos para praticamente todos os casos que registraram fratura, como esperado; a maioria dos casos sem fratura, entretanto, também apresentaram baixos valores de densitometria [86]. Os pesquisadores concluíram que as medições de RMS e FMO parecem ter mais sucesso na predição de presença ou ausência de fratura [86].

Wigderowitz, Abel e Rowley [23], no artigo “Evaluation of Cancellous Structure in the Distal Radius Using Spectral Analysis”, estudaram o potencial uso da análise espectral das imagens radiológicas como meio de quantificar a estrutura óssea, com vistas a sua aplicação

como ferramenta clínica ou de diagnóstico [23]. Os valores da magnitude das transformadas de Fourier das imagens foram determinados após a centralização da transformada e a subtração do valor da magnitude média da imagem (o componente de frequência zero) [23]. Com o objetivo de estabelecer parâmetros quantitativos, Wigderowitz, Abel e Rowley derivaram três indicadores. O primeiro indicador, denominado de indicador espectral trabecular, é uma soma dos valores das magnitudes dos pontos da transformada, após o processo de filtragem, normalizados em relação a magnitude total da transformada pré-filtrada. O processo de normalização corrige as variações de contraste entre as radiografias [23]. O indicador trabecular espectral permite uma comparação dos conteúdos trabeculares entre pacientes, constituindo-se em uma medição estrutural e não puramente densitométrica. O segundo indicador estabelecido foi o indicador trabecular longitudinal, que está relacionado a quantidade de trabéculas longitudinais. O terceiro indicador definido foi o indicador trabecular transversal, que está relacionado a quantidade de trabéculas transversais [23]. Dentre os resultados obtidos nas amostras selecionadas para o estudo, os pesquisadores observaram que a razão entre o indicador trabecular longitudinal e o transversal foi maior que a unidade, indicando que as trabéculas longitudinais são predominantes em relação às transversais. As idades onde a razão entre o indicador longitudinal e o transversal tendeu para valores mais altos coincidiram com o baixo indicador transversal, correspondendo às idades epidemiológicas nas quais as fraturas apresentam o maior pico de ocorrência [23]. Nesse caso, a variação no padrão dos indicadores com a idade confere com achados anteriores, que dizem que as trabéculas transversais são as primeiras a serem absorvidas, tornando-se mais finas e mais espaçadas [23].

Braz e Sales [87], no seu artigo “Avaliação espectral da qualidade óssea em vértebras lombares”, analisaram a organização do osso trabecular dos corpos de vértebras lombares, por meio de avaliação espectral. Para tanto, utilizaram a técnica da Transformada Rápida de Fourier, que foi aplicada em imagens digitalizadas de radiografias de seções sagitais dos corpos vertebrais (L1 a L5), em quatro quadrantes. Similarmente ao estudo acima descrito, o componente horizontal da Transformada de Fourier (que determina a frequência das trabéculas verticais) predominou quantitativamente sobre o transversal (que determina a frequência de distribuição das trabéculas horizontais). Assim, as trabéculas longitudinais (verticais) são mais numerosas que as transversais (horizontais) [87]. Referem os pesquisadores que a avaliação da qualidade do osso esponjoso vertebral pode trazer informações mais detalhadas a respeito do osso normal e osteoprótico, uma vez que a

densitometria mineral óssea não responde às questões relacionadas a arquitetura vertebral [87].

Em 2005, Chappard et al. publicaram o artigo denominado de “Anisotropy Changes in Post-Menopausal Osteoporosis: Characterization by a New Index Applied to Trabecular Bone Radiographic Images” [84], pelo qual desenvolveram medições do ângulo de dispersão das trabéculas longitudinais, chamado de índice de dispersão longitudinal (DLI) e o ângulo de dispersão das trabéculas transversais, denominado de índice de dispersão transversal (DTI), sobre imagens radiológicas do calcâneo [84]. Mediante esses parâmetros, um índice de anisotropia foi derivado e o grau de anisotropia (DA) foi calculado com base nos índices de dispersão longitudinal e transversal. A Figura 28, abaixo, mostra uma imagem típica do processo, contendo a medição do grau de anisotropia ( $DA = 1,7$ ) sobre uma região de interesse da estrutura trabecular.

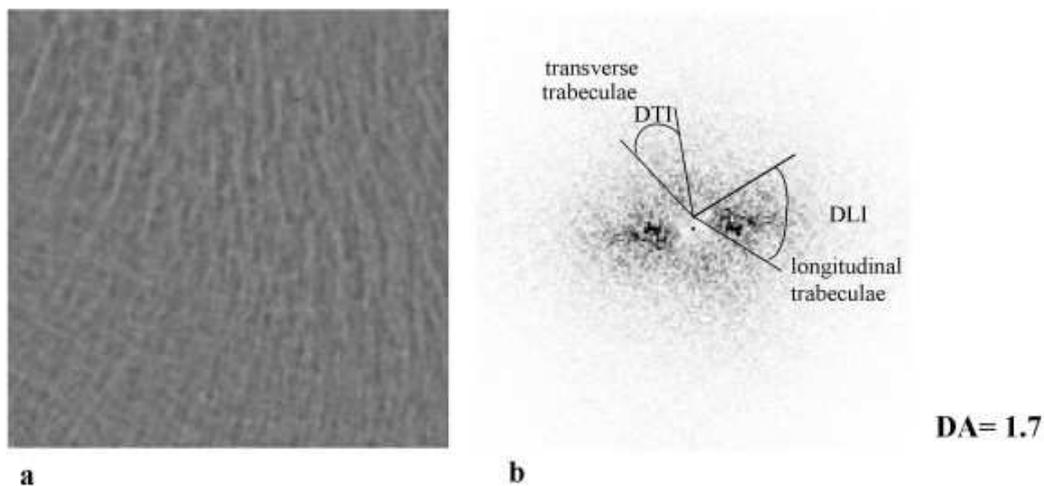


Figura 28 - Estrutura trabecular (a) e sua respectiva Transformada de Fourier (b) [88]

Este estudo forneceu informação complementar às medições de densidade mineral óssea e pode melhorar a avaliação do risco de fratura adicionando dados relacionados a organização direcional da estrutura trabecular [84]. Os indicadores de anisotropia obtidos pela análise da Transformada de Fourier e aplicados sobre as radiografias do osso trabecular puderam distinguir casos de fratura dos casos controle [84].

Os pacientes com osteoporose apresentaram um maior grau de anisotropia microarquitetural nas radiografias do calcâneo que os controles. Os autores não estabeleceram a causa do ganho ou perda de anisotropia em pacientes acometidos por osteoporose. Como inferência imediata, pode-se pensar que os ossos menos frágeis têm um grau maior de anisotropia microarquitetural porque são mais resistentes em uma direção preferencial. Por

outro lado, pode-se pensar que a osteoporose é caracterizada por uma perda preferencial de trabéculas que tenham menor competência mecânica. Por exemplo, as trabéculas horizontais nas vértebras desaparecem primeiro com a idade, levando a um grau maior de anisotropia [84]. Os autores também discutiram a hipótese da ocorrência de um processo bifásico, conforme abordado por Zhao et al. De acordo com essa hipótese, nos primeiros anos, o afinamento trabecular ocorre e a estrutura trabecular torna-se mais isotrópica. Com o passar do tempo, as trabéculas remanescentes tornam-se mais separadas, menos conectadas e algumas mais espessas, resultando num aumento da anisotropia trabecular [84].

Em 2005, Chappard et al., no artigo “Anisotropy changes in post-menopausal osteoporosis: characterization by a new index applied to trabecular bone radiographic images” [89], desenvolveram, igualmente, índices de anisotropia a partir da aplicação da Transformada de Fourier sobre imagens radiográficas de ossos. Esses índices foram validados em um estudo de caso-controle com 39 mulheres em idade pós-menopausa com fratura vertebral, pareadas em idade com 70 mulheres sem fratura. A densidade mineral óssea foi medida na coluna lombar e no fêmur. A avaliação da anisotropia foi baseada no espectro da Transformada de Fourier, sendo calculada em três regiões de interesse nas radiografias do calcâneo. Sobre o espectro da transformada de Fourier, foi medido o ângulo de espalhamento das trabéculas longitudinais e o ângulo de espalhamento das trabéculas transversais. A partir dos parâmetros calculados, o índice de anisotropia foi derivado e o grau de anisotropia (DA) foi calculado. O parâmetro DA mostrou valores mais altos nos casos com fratura vertebral do que no grupo de controle. Os dados mostraram que os índices de anisotropia obtidos a partir das radiografias do calcâneo podem distinguir casos de fratura vertebral em relação ao grupo de controle. Os resultados corroboram que se pode melhorar a avaliação do risco de fratura pela complementação de informações relacionadas a organização direcional do osso trabecular, obtida do espectro da Transformada de Fourier, calculado a partir das imagens radiológicas [89].

Buck et al. [90] avaliaram a arquitetura interna dos corpos vertebrais dos níveis T1 a L5 em sete colunas de homens que foram estudados usando radiografias de resolução mamográfica. A orientação e os tamanhos dos elementos que compõem a imagem radiográfica representam a estrutura do osso esponjoso. Com a aplicação da Transformada de Fourier, a orientação e o tamanho desses elementos foram analisados. Elementos alinhados na orientação vertical, ao longo do eixo da coluna, foram observados como sendo os mais proeminentes para todos os níveis vertebrais. A proeminência relativa dos elementos horizontais para os verticais foi geralmente constante ao longo da coluna, abaixo de T5. Em

contraste, a proeminência relativa dos elementos oblíquos para os verticais diminuiu na direção crânio-caudal, particularmente nos indivíduos maiores de 60 anos. Os resultados encontrados mostraram que o formato (padrão) ortogonal das trabéculas é encontrado ao longo da coluna humana, independente do tamanho do corpo vertebral [90].

Resumindo, pode-se observar que a análise da estrutura trabecular óssea por meio da Transformada de Fourier permite estabelecer indicadores relacionados à resistência mecânica, cuja caracterização complementa as informações advindas das medições da densidade mineral óssea. Dentre os indicadores abordados, salientam-se aqueles que tratam da anisotropia trabecular, da frequência de distribuição das trabéculas verticais e horizontais, bem como aqueles que estudam os ângulos de dispersão da distribuição trabecular.

#### 2.7.5.2 Parâmetros Histomorfométricos Reais e Aparentes

Os procedimentos empregados para a avaliação da arquitetura trabecular compreendem métodos invasivos, tais como as biópsias ósseas, e técnicas não invasivas, mediante o uso de imagens médicas. Conforme destacado anteriormente, os métodos não invasivos mais conhecidos são a radiologia convencional e a digital; a tomografia e a microtomografia computadorizada; a ressonância magnética clínica e a de alta resolução. Alguns desses métodos, como a microtomografia computadorizada, a ressonância magnética clínica e a ressonância de alta resolução, todavia, são muito pouco empregadas na rotina clínica e de controle da osteoporose, devido aos altos custos [5].

Para que tenha aplicação prática, um método para identificar e quantificar a ação da osteoporose sobre a resistência óssea deve ser acessível, rápido, reprodutível e relevante ao problema clínico. As consequências de qualquer tipo de dano provocado ao osso pela osteoporose dependem da estrutura e das propriedades materiais do osso. Dessa maneira, uma medição que caracterize a estrutura óssea, combinada com a densidade mineral, pode melhor separar os grupos de ossos fracos dos fortes e assim propiciar uma avaliação mais consistente, comparativamente a simples quantificação mineral propiciada pela densitometria de duplo feixe [91].

Um exemplo de aplicação da histomorfometria aparente é o estudo publicado em 1999 por Matsubara et al., no qual aplicaram algoritmos para a análise óssea a partir de imagens obtidas por radiologia computadorizada (CR). Com base na espessura trabecular, os

pesquisadores desenvolveram um critério pelo qual relacionou-se o percentual de trabéculas mais espessas com a resistência mecânica do osso [51].

Deve-se ressaltar que uma limitação das imagens obtidas “*in vivo*” está no alcance da resolução. No caso da tomografia computadorizada clínica, por exemplo, a resolução espacial atinge a mesma ordem de grandeza da espessura individual da trabécula. Como consequência, as medições de espessura, embora precisas, podem não ser exatas para esse nível de resolução, todavia, a determinação do número e da separação trabecular é possível, pois a separação das trabéculas é da ordem de 1000  $\mu\text{m}$  [8].

Alguns estudos já abordaram o uso da microtomografia e da tomografia computadorizada quantitativa nas regiões periféricas do esqueleto. Mediante o desenvolvimento de algoritmos de segmentação foi possível distinguir e isolar o tecido trabecular ósseo da medula, bem como reconstruir a superfície óssea com a finalidade de gerar uma representação tridimensional do volume do osso trabecular, com uma resolução de até 170  $\mu\text{m}$ . Resultados da análise morfométrica das imagens segmentadas apresentaram razoável compatibilidade com aquelas das seções histológicas obtidas por meio de biópsia [33].

A microtomografia computadorizada é uma ferramenta de imagem desenvolvida para avaliar a arquitetura trabecular óssea de forma tridimensional. Na prática, a microtomografia é uma versão miniaturizada da tomografia axial comumente usada pelos radiologistas, mas com resolução na ordem de poucos micrômetros [42]. Apesar de o método fornecer imagens realísticas, alguns esforços têm sido realizados para comparar as medições obtidas com a microtomografia com aquelas obtidas pela histomorfometria microscópica bidimensional. Muitos relatórios têm confirmado uma boa concordância entre os métodos, usando correlações lineares [42]. Num estudo de 70 pacientes que apresentavam doenças ósseo-metabólicas, biópsias de osso foram examinadas pelos métodos da histomorfometria e da microtomografia computadorizada. A comparação foi feita usando análise de regressão. A correlação entre todos os parâmetros foi altamente significativa. Todavia, a microtomografia apresentou resultados superestimados de forma moderada para as medições do volume ósseo e de cerca de 50% para a espessura trabecular (*Tb.Th*) [42].

Seguindo a linha de pesquisas com a microtomografia, existem estudos que mostram o desenvolvimento de sistemas de análise tridimensional da estrutura trabecular de vértebras humanas “*in vivo*”, com o auxílio da tomografia computadorizada convencional. O propósito de um desses estudos foi avaliar a correlação de parâmetros tridimensionais com a densidade

mineral óssea de vértebras humanas e se esses parâmetros poderiam discriminar mulheres com fratura vertebral [92].

Entretanto, na década de 90 do século passado, quando os equipamentos de tomografia computadorizada usados nos diagnósticos de rotina ainda não apresentavam os recursos dos equipamentos atuais, Caldwell et al. [91] empregaram radiografias digitais de vértebras para fins de análise da estrutura óssea. Com esse propósito, retiraram 2 vértebras tóraco-lombares de 16 cadáveres, perfazendo o total de 32 vértebras, as quais foram radiografadas e submetidas a ensaio de compressão, pois a compressão vertebral é um dos principais fatores das fraturas osteoporóticas, geralmente caracterizadas pela deformação anterior na forma de cunha. As amostras foram comprimidas na direção axial por meio de uma placa de aço plana sobre a superfície superior, com uma articulação esférica conectada ao atuador servo-hidráulico da máquina de testes, que se deslocava a uma velocidade de 1 mm/s, num deslocamento total de 10 mm. O colapso das amostras ocorreu por falha na região anterior, e a máxima força foi relacionada à máxima resistência à compressão. Uma região de interesse foi desenhada na área central de cada vértebra, excluindo o osso cortical. O filtro de detecção de borda de Sobel foi aplicado aos pixels dessa região de interesse, a partir da qual determinaram o gradiente de contraste em cada ponto [91]. A seguir, os pesquisadores calcularam para cada vértebra os histogramas da magnitude do gradiente de borda em função da direção (ângulo) das bordas. Esses histogramas apresentaram dois picos primários, correspondendo às duas direções trabeculares primárias, vertical e horizontal, respectivamente [91]. Como esperado, a densidade mineral óssea correlacionou-se com a resistência à compressão. Todavia, os parâmetros estruturais calculados a partir dos histogramas também mostraram forte correlação com a resistência mecânica, alertando para o fato de que além da densidade mineral, existem outros fatores concorrentes para o risco de fratura que devem ser considerados.

Em 1993, Mosekilde [36] já comentava as pesquisas de Bergot, que usou cortes tomográficos de 1 mm de espessura feitos de corpos vertebrais, submetendo-os a análise computacional. Concluiu que a perda óssea relacionada com o envelhecimento compreende dois processos: redução da largura trabecular média com fragmentação e completa perda de algumas trabéculas [36].

No que tange ao uso da tomografia de alta resolução, Ito et al. [93], no artigo denominado “Trabecular Texture Analysis of CT Images in the Relationship with Spinal Fracture”, citam que M. Durand e Ruegsegger, mediante o estudo da estrutura trabecular das regiões distais da tíbia e do rádio com o uso de tomografia de alta resolução, concluíram que os cálculos dos parâmetros estruturais ósseos eram análogos às interpretações

histomorfométricas das respectivas biópsias [93]. Ainda, no mesmo artigo, abordam o trabalho de Feldkamp et al., que acharam correlação entre as medições da continuidade tridimensional das trabéculas, obtidas com imagens de tomografia computadorizada de alta definição, e índices histomorfométricos do osso esponjoso [93]. No estudo realizado por Ito et al., foi analisada a textura do tecido trabecular, a partir de cortes tomográficos de 2 mm de espessura obtidos de vértebras lombares L3. Uma região de interesse foi selecionada manualmente no plano médio da vértebra. A análise do comprimento de uma sequência foi usada para determinar as características do osso trabecular. Para uma imagem digital, uma sequência é definida como uma quantidade de pixels consecutivos que apresentam o mesmo nível de cinza, orientados em uma direção específica [93]. Antes de gerar a imagem binarizada da estrutura trabecular, os pesquisadores removeram o ruído de fundo, utilizando o algoritmo de subtração do programa NIH-Image, versão 1.52. A seguir, procederam a binarização da imagem, reduzindo-a a somente dois níveis de cinza (1 e 0), correspondendo ao tecidos trabecular e intratrabecular, respectivamente. Esses valores, os pesquisadores denominaram de largura trabecular (T) e espaço intratrabecular (I) [93]. A largura trabecular (índice T) mostrou um decréscimo moderado em função da idade para toda a amostra analisada, enquanto que o índice I mostrou um aumento significativo com o envelhecimento. Indivíduos sem fratura mostraram valores de I mais baixos comparativamente aos que apresentaram fratura [93]. Também observaram um decréscimo moderado do índice T relacionado com a idade, mas esse decréscimo foi muito menos marcante do que o observado com o índice I.

As conclusões dos estudos por meio de imagens “*in vivo*” vêm ao encontro dos resultados das análises morfométricas, que mostram que o decréscimo do volume ósseo com a idade deve-se mais a fragmentação e ao completo desaparecimento de algumas trabéculas do que a um afinamento generalizado. Os resultados sugerem que o número de trabéculas reduz-se, preservando-se, todavia, a sua largura. A remoção de elementos estruturais verticais aumenta a distância intertrabecular e as análises morfométricas revelam um pronunciado aumento na distância entre trabéculas verticais após a faixa etária dos 40-50 anos. Isso confirma o aumento do índice I [93].

Um ponto importante a ressaltar é de que os pesquisadores observaram uma correlação maior entre fratura e índice I do que entre fratura e densidade mineral óssea sozinha, permitindo concluir que o índice de textura I é um fator mais importante do que a densidade mineral óssea na diferenciação de fratura em pacientes idosos. Assim, uma estrutura óssea com valor I alto é entendida como sendo mais frágil do que aquela com I baixo, mesmo

ambas apresentando a mesma densidade mineral óssea. Ou seja, osso com trabéculas finas, mas com uma densidade trabecular alta, apresenta maior resistência mecânica do que um osso de trabéculas grossas, mas espaçadas [93].

Efetivamente, o emprego da tomografia computadorizada na investigação da arquitetura trabecular vem crescendo de forma expressiva. Um exemplo disso é o artigo “Three-dimensional analysis of trabecular bone structure of human vertebra in vivo using image data from multi-detector row computer tomography-correlation with bone mineral density and ability to discriminate women with vertebral fractures”, publicado em 2004 por Takada, Kikushi e Imai [92]. Nesse trabalho, os autores apresentaram o desenvolvimento de um sistema de análise tridimensional “*in vivo*” da estrutura trabecular de vértebras humanas, usando imagens de tomografia computadorizada. O propósito do estudo foi avaliar a correlação de parâmetros tridimensionais com a densidade mineral óssea de vértebras humanas e se esses parâmetros podiam discriminar mulheres com fratura vertebral [92]. Para tanto, foram calculados os seguintes parâmetros aparentes: fração de volume trabecular ósseo ( $BV/TV$ ); espessura trabecular ( $Tb.Th$ ), número trabecular ( $Tb.N$ ); separação trabecular ( $Tb.Sp$ ); fator de forma do osso trabecular ( $TBPF$ ); índice de modelo de estrutura ( $SMI$ ). Igualmente, realizaram a correlação entre os parâmetros estruturais e a densidade mineral óssea por meio de análise de regressão linear [92]. Os resultados obtidos pelos pesquisadores sugerem que a estrutura do osso trabecular correlaciona-se com a densidade mineral óssea e que a análise estrutural do osso trabecular pode discriminar mulheres com fratura vertebral melhor do que a densitometria de dupla energia [92].

No âmbito da qualidade óssea, espera-se que a conjugação das medições da massa com as da estrutura trabecular melhorem as predições do risco de fratura dos pacientes portadores de osteopenia e de osteoporose, bem como contribuam para a adequada avaliação da resposta da terapia com drogas. Outra modalidade médica que apresenta grande potencial para o desenvolvimento do estudo da arquitetura trabecular é a ressonância magnética nuclear. Embora seja uma modalidade de alto custo, as imagens de ressonância magnética da estrutura trabecular podem fornecer resolução de *voxel* na ordem de  $156 \times 156 \times 500 \mu\text{m}^3$ , suficiente para definir trabéculas individuais. Índices estruturais, como número trabecular aparente ( $app.Tb.N$ ), espessura trabecular aparente ( $app.Tb.Th$ ) e separação trabecular aparente ( $app.Tb.Sp$ ) foram determinados em trabalho realizado por Laib et al. [8]. Foram obtidas imagens de cortes axiais, utilizando-se matriz de  $512 \times 512$ , o que corresponde a uma resolução espacial de  $156 \times 156 \mu\text{m}^2$ , e uma espessura de corte de  $500 \mu\text{m}$ . Após a aplicação de ferramentas para corrigir as inomogeneidades da bobina, as imagens foram submetidas a

filtro por limiar de corte e segmentadas para separar as fases do osso e da medula. A espessura trabecular foi avaliada preenchendo a fase óssea das imagens segmentadas com esferas e computando a espessura aparente como o diâmetro médio dessas esferas. A separação trabecular aparente foi medida como sendo a espessura dos espaços medulares. Para determinar o número trabecular, a rede trabecular foi esqueletizada e o número trabecular aparente foi computado como o inverso das distâncias médias entre os elementos estruturais do esqueleto. Por meio da inspeção visual das imagens tridimensionais do osso trabecular, pode-se perceber que quando há perda óssea, a rede torna-se irregular, uma característica que é quantificável por meio do desvio-padrão da separação trabecular aparente [8]. Paralelamente a essa análise, os valores dos parâmetros da estrutura trabecular obtidos pelo processamento das imagens de ressonância podem ser correlacionados com os resultados dos ensaios de compressão, para determinar a sua capacidade de avaliar a resistência mecânica.

## **2.7.6 Medições Estereológicas – Característica de Euler-Poincaré**

### **2.7.6.1 Conceito de Dissector**

A probabilidade de um objeto contido dentro de uma estrutura tridimensional ser interceptado por um plano depende do tamanho, forma e orientação desse objeto. Em outras palavras, a probabilidade de um objeto ser contado em um plano de teste é proporcional à complexidade de seu formato e ao seu tamanho perpendicular a esse plano seccional. Como objetos são tridimensionais, a contagem do número de objetos requer um teste de amplitude tridimensional. Pontos, linhas e planos não podem fazer isso sem serem tendenciosos, uma vez que eles provavelmente interceptem mais as grandes formas do que as pequenas. O número de objetos em uma região é uma propriedade topológica e não pode ser determinado por testes de dimensão menor que a do volume [94].

Uma das ferramentas mais utilizadas na avaliação de volumes a partir de planos é o dissector. O dissector é caracterizado pela análise de duas secções planas, onde as inferências são feitas acerca do volume compreendido entre elas, e, por isso, é tido como um volume de teste. O principal uso do dissector é para determinar o número de objetos por unidade de

volume. A análise de uma estrutura utilizando-se o dissector independe do formato e do tamanho das formas de interesse, uma vez que elas são contadas por uma característica que ocorre uma e somente uma vez por forma: seu ponto de topo.

Existe um pequeno número de eventos topológicos que pode ocorrer e ser detectados pela comparação de secções planas (dissectores) [94]:

- a) uma forma pode continuar de um plano para outro sem ocorrência de nenhum evento topológico;
- b) uma forma pode terminar ou começar entre os planos, aparecendo em um, mas não no outro;
- c) uma forma pode ramificar-se e então interseccionar uma única vez um plano e duas (ou mais) o outro;
- d) vazios dentro de uma forma podem também continuar, começar, terminar ou ramificarem-se.

Exemplos desses eventos podem ser claramente distinguidos no diagrama da Figura 29. Para a realização de uma análise automática, é necessário que as secções que compõem o dissector estejam próximas o suficiente para que a sobreposição das formas possa, assim, caracterizar uma relação entre elas. Para a contagem do número de formas por unidade de volume, eventos dos tipos 3 e 4, mostrados na Figura 29, são de interesse. O número desses eventos dividido por 2 (já que se contam início e fim das formas) e dividido pelo volume entre os planos (área das secções planas vezes o espaçamento entre elas) fornece diretamente o número de formas por unidade de volume [94].

Já que as imagens têm área finita, é preciso atentar ao problema que suas arestas introduzem. Conforme mostra a Figura 30, isto é resolvido definindo-se arestas de inclusão e arestas de exclusão em torno da área de contagem, tal que as formas que são interceptadas pelas arestas de exclusão são ignoradas. Obviamente, é necessário seguir as formas que ramificam-se ou estendem-se lateralmente para que qualquer cruzamento pelas linhas de exclusão seja detectado; isso porque as arestas de exclusão são estendidas até o infinito, o que permite que objetos de formas irregulares tenham a mesma probabilidade de serem amostrados que os demais objetos [94].

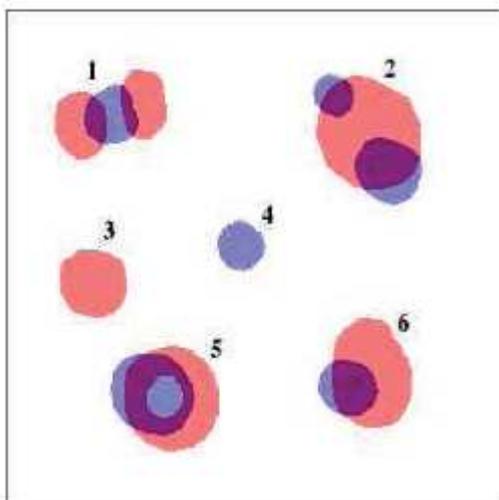


Figura 29 - Ilustração do uso do disector: sobreposição dos planos de referência e de comparação [94]

Nota: Formas do tipo 6 são consideradas continuação do mesmo objeto e não caracterizam evento topológico. Eventos dos tipos 3 e 4 representam o início ou o fim de uma forma, dependendo de qual plano é tomado como superior. Eventos dos tipos 1 e 2 representam ramificações simples. O evento 5 revela o fundo de uma cavidade interna fechada.

A exigência de que o espaçamento entre os planos seja tão pequeno quanto possível elimina a confusão sobre a conectividade, significando que somente uns poucos eventos topológicos são detectados de maneira que uma grande área ou muitos campos de análise são necessários para que se obtenham contagens suficientes para que se atinja a precisão estatística satisfatória.

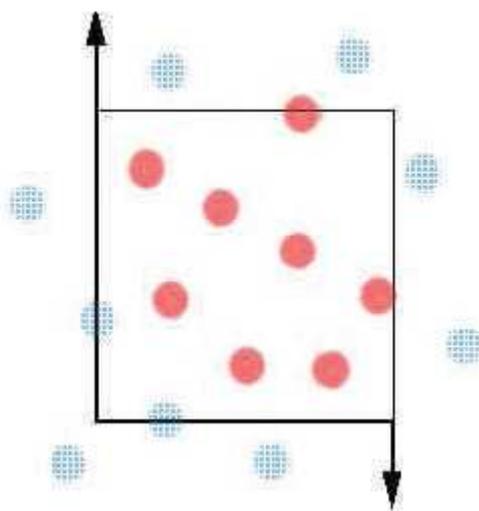


Figura 30 - Arestas de inclusão e de exclusão para o disector [94]

### 2.7.6.2 Indicador de Conectividade em Espaços Porosos

Em 1996, os geólogos Vogel e Kretzschar [53] publicaram na revista *Geoderma* o artigo “Topological characterization of pore space in soil-sample preparation and digital image processing”, no qual discutiram a importância da Característica de Euler-Poincaré como um indicador de conectividade tridimensional do espaço poroso dos solos. Segundo os autores, a Característica de Euler-Poincaré (CEP) pode ser estimada automaticamente mediante análise de pares de imagens paralelas, denominadas dissectores.

O objetivo do artigo foi discutir uma ferramenta prática para o estudo da porosidade dos solos, visto que o maior desafio na análise de caminhos morfológicos reside na dificuldade em quantificar características estruturais tal que haja um significado físico claro. Respeitadas as peculiaridades físicas e biológicas, o estudo da porosidade do solo pode ser comparado ao estudo da arquitetura trabecular, que se caracteriza por conjugar tecidos mineralizados e medulares, como se fosse uma estrutura composta por grãos sólidos (osso trabecular) e espaços vazios (medula). Na avaliação dos solos, o grau de porosidade determina a maior ou menor resistência ao percurso dos fluídos, sendo que nos processos de transferência, a continuidade da porosidade pode ser mais importante que o tamanho dos poros propriamente ditos. Para que seja válida a avaliação das propriedades topológicas, como a conectividade em uma estrutura em forma de rede, requer-se uma análise tridimensional [53].

Os pares de imagens paralelas preconizados por Vogel e Kretzschar nada mais são do que fatias tomográficas. Similarmente a tomografia computadorizada, o pré-requisito de um dissector digital é que as imagens das seções sejam paralelas e binárias, ou seja, após a realização do procedimento de segmentação das imagens, cada pixel deve ser identificado como representando a fase sólida ou o espaço vazio. Todavia, a aplicação de um limiar de corte global para separar o sólido do vazio pode não ser exata na maioria das vezes, porque os histogramas de escalas de cinza não são totalmente contrastantes, tal que permitam uma clara separação de densidades. Isso se deve a duas razões principais. Primeiramente, sempre há poros menores que o tamanho do pixel (resolução do equipamento), e o nível de cinza de cada pixel corresponde a um valor de intensidade média. Em segundo lugar, pode haver uma transição branda entre os níveis de cinza de poro para sólido. Como consequência, pode haver uma superestimação do espaço porótico total, ou uma subestimação do tamanho dos poros quando um limiar de corte geral é aplicado. Assim sendo, as distribuições de cinza do espaço

dos poros e do sólido podem sobrepor-se. Consequentemente, existe uma região crítica na escala de cinza onde os correspondentes pixels podem ser poros ou sólidos [53].

A aplicação de um limiar de corte em uma imagem converte os tons de cinza em uma imagem binária. Os dois níveis binários podem representar objetos separados de um ruído de fundo ou, mais genericamente, duas classes em uma mesma imagem (osso e tecido mole, por exemplo). Os pixels que excedem a um valor crítico são assinalados como pertencentes a uma categoria, e os restantes, a outra. O limiar de corte é global se o mesmo valor crítico é usado em toda a imagem. Muitos algoritmos têm sido propostos para automaticamente selecionar o limiar de corte apropriado para uma determinada imagem. Alguns algoritmos simplesmente usam os valores do histograma de uma imagem (isto é, o número de pixels de cada nível de cinza), enquanto outros usam informações contextuais, tais como a ocorrência de níveis de cinza nos pixels adjacentes. Algoritmos globais, baseados em histograma, são os mais comumente utilizados, apesar de haver benefícios em prol daqueles que usam a informação contextual, permitindo que o limiar de corte varie sobre a imagem [95]. Os algoritmos baseados em histograma são simples de se compreender e implementar, e computacionalmente rápidos, uma vez que o histograma é determinado.

Em forma de representação matemática, o histograma designa  $y_0, y_1, \dots, y_n$ , onde  $y_i$  é o número de pixels em uma imagem que apresentam o nível de cinza  $i$ , e  $n$  é o máximo nível de cinza alcançado (normalmente 255). O limiar de corte é um número inteiro, denominado de  $t$ . Todo o valor de pixel menor ou igual a  $t$  é alocado em uma categoria, e o maior do que  $t$ , em outra. Uma forma de escolher  $t$  é escolher o valor de  $i$  para o qual  $y_i$  é minimizado, na região do vale entre o máximo de  $y$ . Esse limiar é denominado de mínimo. A segmentação propicia que o algoritmo assuma uma forma de histograma bimodal. Quando não existem maiores informações a respeito das proporções relativas das duas categorias binárias, uma aproximação possível é escolher  $t$ , tal que 50% dos pixels caiam em cada uma das categorias. Assim,  $t$  é a mediana da distribuição dos valores dos pixels [95]. A Figura 31 apresenta em (a) um corte tomográfico axial de uma vértebra lombar, sobre o qual é definida uma região de interesse. Para esta região, é levantado o histograma da distribuição da escala de cinzas, visto em (b), no qual a trabécula é mostrada em tom claro e a medula, em escuro. O histograma apresenta dois picos (bimodal), sendo o primeiro bem à esquerda, mostrando os pixels que representam o espaço medular, e o segundo, mais à direita, constituído dos pixels que representam as trabéculas.

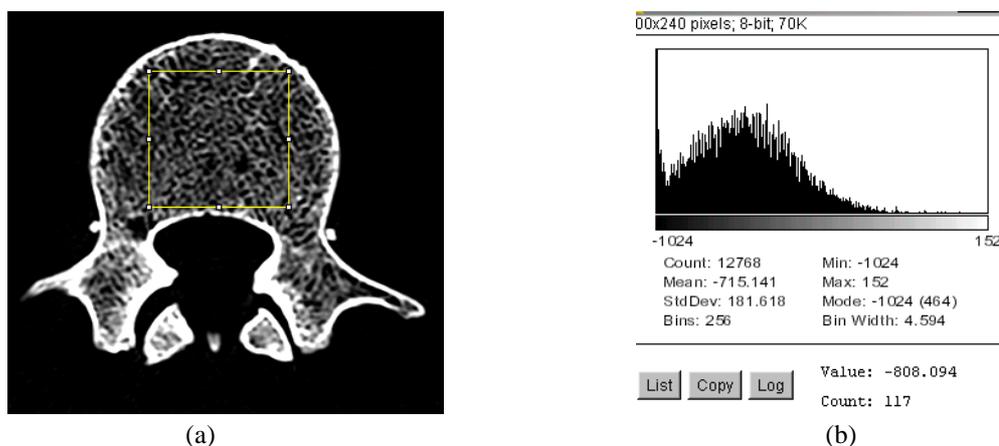


Figura 31 - Região de interesse definida sobre o corte tomográfico da vértebra (a), com o respectivo histograma da distribuição dos tons de cinza (b)

Ressalte-se que no processo de segmentação de imagens reconstruídas, poderá aparecer ruído em partículas isoladas de osso e medula, o que pode vir a comprometer as conclusões. Assim, deve-se procurar remover essas interferências que produzem ruído na imagem [66]. Uma vez segmentada a imagem, onde os tecidos ósseo e medular apareçam discriminados, realiza-se a caracterização topológica da estrutura trabecular. A maioria dos pesquisadores utiliza a técnica baseada na esqueletização bidimensional, sendo que os resultados geralmente são expressos como um conjunto de razões entre nós, terminações e laços de um gráfico bidimensional.

Alguns trabalhos têm tratado da estimação da conectividade em uma série contígua de seções tomográficas. Todavia, tais aproximações são relativamente complexas e envolvem mais esforços do que a avaliação direta tridimensional. De fato, a conectividade pode ser diretamente avaliada em três dimensões mediante o uso da Característica de Euler-Poincaré [71]. O trabalho de Pothuaud et al. [71] combinou os recursos das análises morfológica e topológica para distinguir amostras de fêmur com artrite das amostras com osteoporose. Essa distinção, indicando a perda de fase sólida em amostras de ossos com osteoporose, foi confirmada mediante a análise local do volume das trabéculas. A topologia dos dois grupos de amostras, avaliada a partir do número de laços e do número de coordenação (número médio de ramos ligados ao mesmo vértice) foi o mesmo. Tais resultados mostraram que os dois grupos de amostras tinham uma rede trabecular equivalente, e somente a espessura das trabéculas era menor nas amostras com osteoporose, comparativamente a com artrite óssea [71].

### 2.7.6.3 Cálculo da Característica de Euler-Poincaré

A conectividade do espaço poroso pode ser descrita por meio das propriedades de sua topologia geométrica. Essas propriedades são basicamente as relações de vizinhança dos pontos contidos na região sob análise, que podem ser expressas mediante duas características estruturais:

- a) o número de partes desconectadas (ou desconexas) do espaço poroso por unidade de volume pode ser representado por  $Dv$  (também chamado de número zero de Betti);
- b) a conectividade por unidade de volume pode ser representada por  $Cv$ , que descreve o número de conexões redundantes na região analisada que podem ser cortadas sem criar uma nova parte desconexa ( $Cv$  é também chamado de primeiro número de Betti).

Evidentemente,  $Dv$  e  $Cv$  não podem ser determinados a partir de seções bidimensionais singelas; uma análise tridimensional é requerida, a qual pode ser obtida usando-se seções seriadas [53].

A Característica de Euler-Poincaré ( $CEP$ ) é uma medida topológica integrativa, que pode ser representada mediante uma relação dos números de Betti, de acordo com a seguinte expressão:

$$CEP = Dv - Cv$$

Outra forma de abordagem do conceito da Característica de Euler-Poincaré é a proposta por Kroustrup e Gundersen [96], mediante a qual a Característica de Euler-Poincaré de um objeto tridimensional pode ser considerada unicamente pelas observações de toda a mudança topológica das intersecções deste objeto com um plano dimensional que varre esse objeto inteiramente. Em termos de disectores, os perfis de um plano são comparados com os perfis do plano seguinte. Os perfis de partículas são identificados em cada plano e as alterações entre planos são deduzidas como sendo uma, entre três possibilidades significantes: uma nova parte isolada, denominada de “Ilha” ( $I$ ); uma nova conexão entre perfis isolados, denominada de “Ponte”, ou “Ramo” ( $B$ ); um espaço vazio (buraco), totalmente cercado, denominado simplesmente de “Vazio” ( $H$ ), em um determinado perfil [96].

Segundo a proposta de Kroustrup e Gundersen, a Característica de Euler-Poincaré resulta de uma análise aditiva das secções que varrem o objeto cobrindo todo o volume de contagem. As pontes ou ramos ( $B$ ) contribuem com -1; ilhas ( $I$ ) e espaços vazios ( $H$ )

contribuem com +1. A Figura 32 apresenta um exemplo simplificado do cálculo da Característica de Euler-Poincaré, realizado sobre dissectores obtidos a partir de uma determinada topologia tridimensional.

A Característica de Euler-Poincaré é um parâmetro de valor inteiro específico que pode ser definido para todo o tipo de estrutura em qualquer dimensão. Para uma estrutura tridimensional, a Característica de Euler-Poincaré pode ser considerada em termos dos elementos naturais da estrutura da seguinte maneira:

$$CEP = (\text{Número de partes isoladas}) - (\text{Número de conexões redundantes}) + (\text{Número de cavidades fechadas})$$

O primeiro termo, juntamente com a conjugação do primeiro com o segundo termos, definem a Característica de Euler-Poincaré de uma estrutura unidimensional e de uma estrutura bidimensional, respectivamente. Para um conjunto de partículas tridimensionais isoladas, o primeiro termo é o número de partículas ( $N$ ); os dois termos seguintes levam em consideração a complexidade topológica possível das partículas [96].

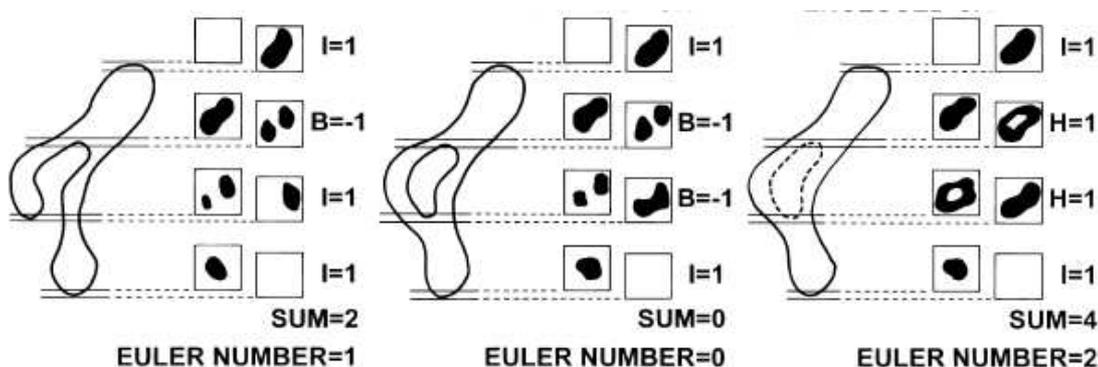


Figura 32 - Estimação da Característica de Euler-Poincaré de estruturas tridimensionais baseada na seqüência de observações bidimensionais [96]

No exemplo acima, a Característica de Euler-Poincaré de todos os dissectores foi obtida por meio da soma de ilhas, pontes e vazios, de acordo com a seguinte expressão:

$$\Sigma CEP := (\Sigma I - \Sigma B + \Sigma H) / 2$$

O símbolo “:=” indica que a relação é estimada e não uma identidade matemática. A constante 2 no denominador reflete que a contagem de  $I$ ,  $B$  ou  $H$  no dissecador é realizada em duas direções simultaneamente.

É importante ressaltar que uma propriedade pertinente de  $CEP$  é que sua estimativa é possível a partir de dissectores, que nada mais são do que duas seções (fatias) paralelas, separadas por pequena distância (idealmente, nula).

#### 2.7.6.4 Bases para a Elaboração de Algoritmo para Cálculo da Característica de Euler-Poincaré

Para se elaborar um algoritmo que realize automaticamente o cálculo ou a estimação da Característica de Euler-Poincaré, faz-se necessário descrever suas propriedades segundo uma forma matemática adequada.

Como visto anteriormente, indo-se de uma seção para outra dos disectores que cortam um corpo tridimensional, diferentes eventos topológicos podem ser discriminados:

- a)  $I$ : uma nova “ilha” (área sólida) aparece ou desaparece;
- b)  $B$ : um “ramo”, ou “ponte” aparece;
- c)  $H$ : um espaço vazio aparece ou desaparece.

A partir da representação binária de uma imagem bidimensional, define-se como objeto todas as partes desconectadas do espaço porótico, e se usa o termo de laço para definir um espaço vazio (“buraco”) dentro de um objeto. A informação de conectividade entre duas seções paralelas pode ser obtida através da intersecção usando um operador lógico AND (“E”), também conhecido como multiplicador. O número de objetos e laços dentro da imagem resultante fornece esta informação quando relacionada ao número de objetos e laços dentro das duas imagens originais [53].

Em imagens binárias singelas, o número total de objetos  $N(i)$  e o número total de laços  $L(i)$  podem ser determinados utilizando o traço de contorno. O subscrito  $i$  denota o número da imagem. O objetivo é expressar os eventos topológicos  $I$ ,  $B$  e  $H$  em termos de  $N(i)$  e  $L(i)$ , onde  $i \in [1, 2, 1 \cap 2]$  para o dissector, ou seja,  $i$  pertence à imagem (fatia, secção ou corte) 1, à imagem 2 e à intersecção destas.

Para contar o evento  $I$ , significando um novo objeto que aparece ou um objeto existente que desaparece dentro do dissector, é introduzida a quantidade  $N'(i)$ , a qual é definida como o número de objetos na seção  $i$  sem conexão com a outra seção. Dessa maneira,  $I$  é contado simplesmente por:

$$I = N'(1) + N'(2)$$

Já os eventos topológicos para os ramos  $B$  podem ser decompostos em diferentes tipos, tais como:

- a)  $B(1 \rightarrow 2)$ : um objeto na seção 1 ramifica-se em dois, ou mais, objetos na seção 2;

- b)  $B(2 \rightarrow 1)$ : um objeto na seção 2 ramifica-se em dois, ou mais, objetos na seção 1;
- c)  $B(i)$ : ramos dentro de uma seção singela.

Esses tipos básicos de ramificação podem ser expressos como:

$$B(1 \rightarrow 2) = N(I \cap 2) - [N(1) - N'(1)]$$

$$B(2 \rightarrow 1) = N(I \cap 2) - [N(2) - N'(2)]$$

$$B(1) = L'(1)$$

$$B(2) = L'(2),$$

onde  $L'(i)$  denota o número de laços na seção  $i$ , sem laço correspondente na seção de intersecção da imagens  $I$  e  $2$  ( $I \cap 2$ ).

O evento topológico em que uma superfície côncava é cortada por um dissecor  $H$ , é decomposto em  $H(1)$ , significando um objeto na seção  $1$  que corresponde a um laço na seção  $I \cap 2$ , e  $H(2)$ , significando um objeto na seção  $2$ . Dessa maneira, consegue-se estabelecer as seguintes relações:

$$H(1) = L(I \cap 2) - [L(1) - L'(1)]$$

e

$$H(2) = L(I \cap 2) - [L(2) - L'(2)]$$

A combinação das equações apresentadas leva a seguinte expressão para a Característica de Euler-Poincaré:

$$\varepsilon = \frac{1}{2} \{I + [H(1) + H(2)] - [B(1 \rightarrow 2) + B(2 \rightarrow 1) + B(1) + B(2)]\}$$

$$\varepsilon = \frac{1}{2} [N(1) + N(2) - 2N(I \cap 2) + 2L(I \cap 2) - L(1) - L(2)]$$

Por meio dessa combinação, os valores  $N'(i)$  e  $L'(i)$  introduzidos por conveniência, são eliminados. Consequentemente, toda a informação requerida pode ser obtida das representações binárias das duas seções que formam o dissecor e pela sua intersecção através do operador lógico AND, mediante a contagem de  $N(i)$  e  $L(i)$  nas três imagens [53].

Valores pequenos ou negativos de  $\varepsilon$  significam que o número de conexões redundantes excede o número de partes desconexas (ou desconectadas). Todavia, na interpretação dos resultados da Característica de Euler-Poincaré, deve-se observar que:

- a) variabilidades em pequena escala são inerentes ao método;
- b) variabilidades em larga escala devem ser atribuídas a uma grande heterogeneidade da estrutura sob análise [53].

Como exemplo de aplicação do cálculo da Característica de Euler-Poincaré, pode-se apontar a técnica de processamento de imagens tomográficas proposta por Pothuau et al. [71], que se destina a avaliação morfológica e topológica da estrutura trabecular. Para tanto,

utiliza o método de segmentação global, baseado nos gradientes dos níveis de cinza, alocando cada pixel na fase sólida  $X$  (branco) ou na fase medular  $X_c$  (preta). Para tomar em consideração o maior grau de conexão, a fase sólida  $X$  pode ser analisada com 26 conexões, onde cada pixel é avaliado mediante 26 vizinhos tendo uma face, uma borda ou um canto em comum [97]. A imagem de esqueletização é definida como o conjunto dos centros de todas as esferas de máximo diâmetro contidas na fase sólida  $X$ . O gráfico de esqueletização é obtido mediante o afinamento iterativo de  $X$ . Essa esqueletização de afinamento deve satisfazer aos requisitos topológicos e geométricos com a finalidade de se ajustar ao gráfico original de esqueletização. Um pixel  $p$  da fase sólida  $X$  é chamado de pixel de borda se ao menos um dos seus seis vizinhos pertença à fase medular  $X_c$ . O afinamento de esqueletização consiste em suprimir os pixels de borda  $p$  de  $X$  ( $p$  pertencente à fase sólida  $X$  é classificado como um ponto pertencente a fase complementar  $X_c$ ) com o requisito que essas supressões não alterem as propriedades topológicas da fase sólida afinada ( $X'$ ), definida como:  $X' = X - \{p\}$ . Um pixel de borda  $p$  pode ser suprimido se, e somente se, ele satisfaça os requisitos topológicos. Por outro lado, se for definido  $\Omega(p)$  como um campo de análise de  $3 \times 3 \times 3$  pixels e centrado no pixel  $p$ , define-se a fase sólida local  $X\Omega(p) = X \cap \Omega(p)$  e a fase medular complementar local  $X_c/\Omega(p) = X_c \cap \Omega(p)$  [71].

Independente dos algoritmos empregados no processamento das imagens tomográficas, deve-se ressaltar que os resultados e as inferências das estimções da Característica de Euler-Poincaré dependem da região de interesse definida no espaço trabecular para tal fim. Se for estudado um determinado volume trabecular, separando-o do restante da anatomia, poderá ocorrer erro na estimção da densidade de conectividade, pois os resultados estarão relacionados à região de interesse escolhida. A magnitude do erro é tanto maior quanto menor for a região de interesse [66]. Assim, a escolha da região de interesse destinada a análise topológica é de fundamental importância para a consistência dos resultados.

### **2.7.7 Sistemas Não-Invasivos de Avaliação Óssea: Considerações e Aplicações**

Ao se utilizar modalidades de imagens médicas como ferramenta de análise da estrutura trabecular, deve-se ter em mente as características físicas, mecânicas e elétricas sobre as quais se baseia o funcionamento dessas modalidades. Especificamente, no que se

refere ao uso de equipamentos que operam com radiações ionizantes, deve-se considerar questões como energia da radiação eletromagnética, resolução do sistema, fontes produtoras de ruído, resposta dos diversos transdutores de energia envolvidos, entre outras. No momento em que se conhece tais características, é possível estabelecer as condições e os recursos necessários para a operacionalização dos dados de forma a se obter informações que permitam estabelecer conclusões a respeito das análises desenvolvidas.

O êxito na avaliação de estruturas trabeculares a partir de imagens tomográficas depende fortemente da resolução dessas imagens. A importância da aplicação da tomografia computadorizada no estudo da estrutura trabecular reside no fato de que informações adicionais podem ser obtidas e usadas para melhor discriminar indivíduos saudáveis dos pacientes portadores de doença óssea. Em pessoas saudáveis, a espessura das trabéculas vertebrais varia de 0,1 mm a 0,4 mm. Essas trabéculas estão interconectadas para produzir espaços de tecido esponjoso na ordem de 0,75 mm, mas podem variar de 0,2 mm a 2 mm. Em pacientes osteoporóticos, as trabéculas tornam-se mais finas e espaçamentos esponjosos maiores são encontrados devido à remoção de trabéculas inteiras [70].

Estudos anteriores demonstram a existência de relação muito próxima entre valores histomorfométricos, advindos de análises microscópicas, e medições de comprimento realizadas sobre imagens tomográficas da porção distal do rádio e da tíbia. Todavia, os parâmetros de comprimento trabecular obtidos a partir de imagens tomográficas, para serem interpretados diretamente como indicadores de estrutura, requerem simulação em duas e três dimensões por meio de modelos da arquitetura trabecular [70].

Em sistemas de imagem de alta resolução, onde a espessura trabecular é maior, ou da mesma ordem de grandeza que o tamanho do pixel, as formas de cálculos de parâmetros arquiteturais levam a valores muito precisos. Entretanto, em sistemas de imagens médicas realizadas “*in vivo*”, onde a espessura da trabécula é da mesma ordem, ou menor, que a resolução do tamanho do pixel, os parâmetros resultantes são denotados com o termo “aparente” [57].

Em equipamentos tomográficos clínicos, o ajuste da colimação pode fornecer cortes de espessura a partir de 0,5 mm. Já foram realizados estudos com imagens axiais da porção distal do rádio, as quais foram reconstruídas por projeção posterior filtrada sobre matrizes quadradas de 256 pixels, resultando em um pixel (ou voxel) de 0,33 mm de tamanho. Um pixel de 0,33 mm permite uma visualização da estrutura trabecular da região distal do rádio [70]. Ao se levantar o histograma da distribuição das escalas de cinza dessas imagens (ou dos coeficientes de atenuação linear dos tecidos expostos aos raios X), percebe-se uma

apresentação gaussiana tipicamente trimodal, na qual o pico predominante mais à esquerda corresponde aos tecidos moles, o segundo, ao osso trabecular e o terceiro, ao osso cortical (vide Figura 33) [70].

Um problema peculiar na obtenção de imagens “*in vivo*” é a movimentação do paciente. O movimento durante a aquisição das imagens, mesmo numa escala submilimétrica, pode causar artefatos significativos que prejudicam as informações estruturais obtidas [57]. Como forma de recomendação, o primeiro passo no sentido de assegurar a mesma localização do volume sob análise é manter constante a posição relativa entre pacientes, ou do próprio paciente em aquisições sequenciais. Este passo é importante, na medida em que dados de densidade, orientação e características estruturais do osso são altamente dependentes da localização [57].

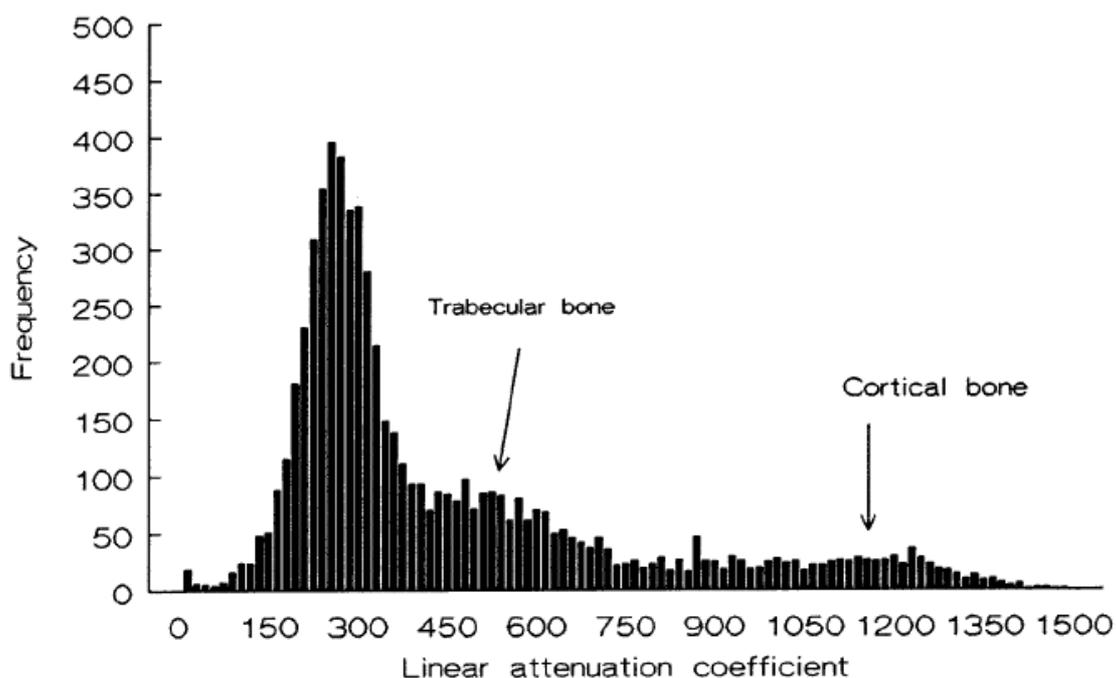


Figura 33 - Histograma do coeficiente de atenuação linear obtido a partir de tomografia computadorizada da porção distal do rádio [70]

Conforme discutido, em se tratando de sistemas que produzem e manipulam imagens, deve-se considerar as fontes de interferência e ruído, que podem comprometer a qualidade do produto final. Nas imagens radiológicas de estruturas ósseas, é muito comum observar-se o ruído de alta frequência, que aparece contido naqueles pixels cujo valor de cinza desvia-se muito dos valores da vizinhança. As imagens de estruturas trabeculares são levemente nubladas; assim sendo, espera-se que a parte de alta frequência da imagem não contenha informação relevante. As regiões da imagem contendo informações de alta frequência podem

ser produzidas por ruído quântico da fonte de raios-X, pelo ruído térmico proveniente dos sistemas eletrônicos, ou em virtude das flutuações da alimentação elétrica. A aplicação de um filtro adequado, como o de média, pode suprimir esses efeitos [98].

O ruído de baixa frequência pode ser definido como variações nos valores de cinza observadas sobre distâncias maiores. Essas variações são devidas a diversas fontes, como por exemplo:

- a) estruturas anatômicas: osso cortical, músculos e tecido gorduroso com espessuras variadas projetados sobre a imagem radiográfica;
- b) inomogeneidades radiológicas: a intensidade do feixe de raios-X pode mostrar variações em diferentes regiões [98].

Após a filtragem dos ruídos de baixa e alta frequência, uma região de interesse que contemple somente a estrutura trabecular pode ser visualizada na forma de uma rede clara (mineralizada) sobre um fundo escuro (tecido mole). Ao obter-se essa imagem, pode-se levantar o seu histograma, que é a distribuição das frequências dos valores dos tons de cinza, ou da atenuação linear dos tecidos. Conforme observado na Figura 25, o histograma da imagem da área trabecular mostra um pico proeminente, geralmente simétrico, relativo às áreas claras da imagem e outro, menos definido, referente às regiões escuras. Essa apresentação é causada pelo baixo contraste da imagem, devido às suaves transições entre as áreas claras e escuras e pela remoção do ruído de baixa frequência. A posição do pico indica o valor de cinza de máxima ocorrência. Este valor pode ser selecionado como valor de limiar para dividir a imagem em rede trabecular e tecido mole, fornecendo igual ponderação aos detalhes que representam a estrutura das trabéculas e da medula. Pixels com valor de cinza abaixo do limiar são considerados como pertencentes à malha escura (medula) e são codificados com a cor escura. Os pixels restantes constituem a rede de trabéculas e são codificados com a cor clara. Essa segmentação da imagem define a estrutura trabecular que será posteriormente analisada pelos algoritmos computadorizados [98].

Como se pode perceber, o levantamento do histograma, mostrando a distribuição das frequências das componentes da escala de cinza contidas na imagem óssea, é de grande importância para o desenvolvimento do processo de segmentação (separação) dos tecidos contidos na imagem. Além da forma de segmentação acima proposta, para efeito de definição do limiar de corte com o objetivo de discriminar o tecido mole do tecido ósseo, alguns pesquisadores determinam uma área de interesse contendo somente tecido mole em uma amostragem com diversos indivíduos (por exemplo,  $n = 10$ ). Para cada indivíduo, é definido o valor médio da atenuação do tecido mole, adotando-se como limiar de corte o coeficiente de

atenuação linear correspondente a dois desvios padrão acima do valor do coeficiente médio do tecido mole. A seguir, pode-se calcular a média desses valores para o restante dos indivíduos da amostra, a qual fica considerada como limiar fixo para todas as imagens [70].

Assim sendo, antes de se aplicar os algoritmos de análise óssea, deve-se aumentar o contraste da imagem para possibilitar uma adequada visualização da morfologia e da topologia da estrutura trabecular, de sorte a ressaltar os finos detalhes que possam ter sido borrados durante o processo de aquisição da imagem. Na prática, isso significa atribuir uma representação binária a distribuição dos tecidos, segmentando a imagem em duas fases (mineral e tecido mole), o que pode ser feito por meio da aplicação de um limiar de corte global. Em consequência, o histograma da imagem segmentada adquire a forma bimodal, mostrando um pico de frequências para o tecido mole e outro, para o mineralizado [70].

Quando o interesse da análise concentra-se na conectividade da estrutura, recomenda-se proceder também a esqueletização, ou afinamento, das lâminas trabeculares. Para tanto, faz-se uma erosão da imagem binária até que uma linha central de 1 pixel de espessura permaneça. Nesse processo, nenhum pixel que possa quebrar a conectividade local deve ser retirado [70]. Um afinamento homogêneo de uma estrutura trabecular, apesar de comprometer os parâmetros de escala (morfológicos), não afeta a sua topologia. O processo de esqueletização contribui para a adequada análise dos mecanismos da osteoporose que envolvem a ação osteoclástica gradual, que pode levar a fenestração de lâminas trabeculares e a desconexão de travessas inteiras [57].

### **2.7.8 Tendências das Linhas de Pesquisa**

É expressivo o número de pesquisadores que está se dedicando ao estudo da morfologia e da topologia trabecular a partir das imagens de tomografia computadorizada e de ressonância magnética. No âmbito dos estudos morfológicos, devido à significativa relação com a resistência mecânica, a razão entre o volume ósseo e o volume total ( $BV/TV$ , na notação histomorfométrica) constitui-se em um dos indicadores que vem merecendo especial atenção. No caso das imagens de alta resolução e de baixo ruído, como as obtidas na microtomografia computadorizada, o cálculo de  $BV/TV$  parece ser uma tarefa trivial, visto tratar-se de um histograma de intensidade bimodal. Nessa situação, a imagem pode ser binarizada mediante o ajuste do limiar de corte no ponto intermediário dos dois modos. Todavia, nas modalidades

produtoras de imagens clínicas, em que o tamanho do *voxel* tem a mesma ordem de grandeza da espessura dos elementos estruturais a serem resolvidos, independentemente da relação sinal-ruído, a sobreposição de volumes parciais pode causar o alargamento da distribuição dos histogramas, e dois picos podem sobrepor-se na forma de um pico alargado. Para contornar essa situação, Majumdar et al., conforme citado por Turner [57], escolheram um limiar de corte empírico como forma de padronização, fazendo para tanto uma inversão da escala de cinza da imagem e ajustando um limiar na intensidade correspondente a 50% do pico do histograma (em direção da intensidade menor).

Para o caso de avaliações topológicas, uma vez realizada a segmentação da imagem, processa-se a esqueletização, com a finalidade de facilitar a análise da arquitetura trabecular. Nesse processo, o tecido mineral ósseo é representado pelos *pixels* claros. Dentre os parâmetros topológicos calculados mediante esse procedimento, os mais comuns são:

- a) comprimento total do eixo mediano: número de *pixels* claros presentes na imagem erodida (esqueletizada);
- b) número de terminações nos eixos medianos: número de *pixels* claros com um vizinho claro medido na imagem erodida (esqueletizada);
- c) número de nós nos eixos medianos: número de *pixels* claros com 3 ou mais vizinhos brancos, medidos na imagem erodida (esqueletizada);
- d) número de malhas (medula): número de áreas escuras presentes na imagem segmentada;
- e) número de estruturas coerentes presentes na rede: número de áreas claras na imagem segmentada [48].

A par dessas linhas de pesquisa, Gordon et al. [70], há mais de uma década, utilizaram imagens tomográficas de alta resolução, submetendo-as ao processo de segmentação e esqueletização, com a finalidade de estudar a conectividade trabecular. Para tanto, aplicaram um procedimento denominado de análise de treliça, com a finalidade de quantificar o grau de conectividade da arquitetura óssea representada na imagem esqueletizada. Na análise de treliça, a rede examinada é considerada como consistindo de um número de treliças unidimensionais. A junção entre três ou mais treliças é definida como um nó ( $Nd$ ). Uma estrutura que é conectada de um lado e está livre do outro, é denominada de terminação livre ( $F$ ). Aquelas treliças representando trabéculas com disposição perpendicular ao plano de corte da imagem aparecem como um ponto na imagem esqueletizada. Essas são contadas como pontos isolados ( $Ip$ ). O comprimento total da rede trabecular é quantificado como o comprimento da rede ( $Nl$ ). Um osso bem conectado é caracterizado por um grande número de

nós e poucas terminações livres. Seguindo esses conceitos, os autores definiram a conectividade trabecular (*CI*) da seguinte maneira:

$$CI = [(Nd - F - Ip)/NI] \times 100$$

Esta fórmula pretende ponderar de maneira igual à importância mecânica de cada índice do numerador. Ou seja, o efeito positivo de um nó na estabilidade mecânica é cancelado por uma terminação livre ou ponto isolado. Desta maneira, um valor alto de *CI* reflete um alto grau de conectividade, enquanto que um baixo (ou até negativo) valor reflete uma estrutura fraca ou altamente desconexa. A divisão pelo comprimento da rede é feito para levar em consideração o tamanho do osso [70].

Uma importante linha de pesquisa voltada ao estudo da topologia trabecular é a que Turner [57] aborda quando discute o trabalho de Feldkamp et al. Nesse artigo, Turner ressalta que os pesquisadores realizaram a esqueletização das imagens trabeculares e mostraram que a conectividade da estrutura pode ser expressa em termos da Característica de Euler-Poincaré. O autor argumenta que é plausível, para uma determinada razão entre volume ósseo e volume total de tecido, uma rede bem conectada ser mecanicamente mais resistente.

Como mostrado histologicamente, a existência de espaços vazios na rede trabecular, o seu número e área total podem dar uma indicação sobre a competência mecânica da estrutura óssea. Não existem dúvidas de que o risco de fratura aumenta à medida que a massa óssea diminui. Apesar dessa relação ser forte, uma massa óssea alta não é suficiente para prevenir fraturas porque a resistência do osso à fratura também depende de outros fatores. Por exemplo, a geometria óssea, a qualidade óssea, a presença de microdanos podem influenciar no risco a fratura. Desses fatores, o de maior interesse é o expressado na quantificação da qualidade e arquitetura ósseas em função de achados histológicos [70].

Também são conhecidos diversos trabalhos que utilizaram radiografias planas para caracterizar a estrutura trabecular óssea. Todavia, em imagens radiológicas planas, a estrutura tridimensional é representada por uma imagem bidimensional. Essa imagem bidimensional sobrepõe (borra) a estrutura trabecular. Com isso, há uma limitação para definir-se a arquitetura trabecular. Essa limitação pode ser superada mediante a aquisição de cortes tomográficos de resolução e espessura adequadas [70].

No processo normal de envelhecimento, observa-se a perda de massa óssea da estrutura trabecular vertebral. Conforme abordado, o aspecto mais grave ocorre quando há a remoção completa ou parcial de uma trabécula, em vez de um afinamento uniforme e generalizado da estrutura. O espaço resultante pela perda trabecular é preenchido por gordura e as trabéculas remanescentes ficam mais separadas, menos conectadas e menos resistentes à

força de compressão. Mediante medições de conectividade e de espaçamento intratrabecular derivados de imagens adquiridas “*in vivo*” [70], a competência mecânica da arquitetura óssea pode ser inferida, corroborando a importância do valor diagnóstico de indicadores como a Característica de Euler-Poincaré.

### **2.7.9 Simulador de Tecido Humano para Uso em Ensaios Radiológicos**

Existem diversos aspectos que devem ser levados em conta na confecção de um simulador. Em primeiro lugar, deve-se destacar que a composição elementar da maioria dos tecidos humanos varia consideravelmente entre diferentes indivíduos da mesma idade. Além disso, a composição de um determinado tecido de um mesmo indivíduo pode variar de uma região anatômica para outra. Existem, ainda, outros fatores, tais como sexo, metabolismo, hábitos alimentares, estado de saúde, região geográfica onde o indivíduo habita, que também contribuem para a determinação da composição do tecido [99]. Por outro lado, a variabilidade dos tecidos entre indivíduos é evidente quando os tecidos moles, gordura, músculos e esqueleto são considerados. Em segundo lugar, ao se empregar simuladores de tecido humano para fins de ensaios radiológicos, deve-se considerar, além das características da interação da radiação, as propriedades físicas intrínsecas do material. Tais propriedades determinam, entre outros fatores, a facilidade de confecção e manuseio do simulador, bem como sua estabilidade ao longo do tempo e em diferentes condições ambientais [99]. Para determinados tipo e energia de radiação, os materiais simuladores devem absorver e espalhar a radiação de forma análoga aos tecidos irradiados. A introdução da tomografia computadorizada, com sua capacidade de identificar pequenas diferenças na composição dos tecidos, tem estimulado o desenvolvimento de diversos tipos de simuladores para serem utilizados na avaliação dos modernos recursos em diagnóstico por imagem [99].

#### **2.7.9.1 Coeficientes de Interação da Radiação com a Matéria**

De maneira genérica, um material equivalente a tecido é definido como sendo um material cujas propriedades de absorção e de espalhamento para uma determinada irradiação

simulam, tão próximo quanto possível, aquelas de um dado material biológico, tal como tecido mole, músculo, osso, ou gordura [100]. Todo o material usado para simular um determinado tecido do corpo com respeito a um conjunto de características físicas é denominado de substituto de tecido. Em geral, dois conjuntos de características físicas são usados como critério para a seleção de um material como sendo substituto para um determinado tecido, a saber: interação da radiação no tecido e as quantidades dosimétricas no ponto de interesse do tecido.

Uma experiência fundamental da física das radiações demonstra que se um objeto de espessura  $x$  é interposto no caminho de um feixe de fótons, onde  $N_0$  é o número de fótons incidentes;  $n$ , o número de fótons que interagem com o objeto e são removidos do feixe e  $N$  o número de fótons que atravessam o objeto sem registrar nenhuma interação com o mesmo, pode-se estabelecer a seguinte relação [101]:

$$n = \mu N x$$

Nesta relação,  $\mu$  é uma constante de proporcionalidade, denominada de coeficiente de atenuação linear, que depende da natureza do objeto e da energia dos fótons de raios X.

Para a caracterização dos tecidos do corpo humano e dos substitutos de tecido com respeito às interações com a radiação, o transporte da radiação das partículas primárias e secundárias na faixa de energia de interesse deve ser considerado. Dentre os coeficientes de interação empregados, um dos mais importantes é o coeficiente de atenuação de massa ( $\mu/\rho$ ) de um material, relativo a partículas ionizantes não-carregadas, que é definido como o quociente de  $(dN/N)$  por  $(\rho dl)$ , onde  $dN/N$  é a fração de partículas que sofrem interações ao atravessar a distância  $dl$  em um material de densidade  $\rho$  [99].

De outra forma, pode-se expressar o coeficiente de atenuação de massa como:

$$\mu/\rho = (1/\rho N) \cdot (dN/dl)$$

Os equipamentos de radiologia e de tomografia computadorizada operam no intervalo de energia compreendido entre 40 keV e 150 keV, no qual os fótons interagem com os tecidos mediante diferentes combinações dependentes da energia, a saber, absorção fotoelétrica, espalhamento Compton (incoerente) e espalhamento coerente. Existem, ainda, os processos de interação mediante a produção de pares e a absorção fotonuclear, os quais ocorrem quando a energia do feixe é na ordem 1 MeV, ou maior [101].

O processo fotoelétrico ocorre quando o fóton incidente colide com um átomo do objeto e transfere toda a sua energia para um elétron da camada K, L, M ou N desse átomo. Como consequência, o elétron é ejetado de sua órbita. O elétron ejetado denomina-se de fotoelétron. A probabilidade de ocorrência do efeito fotoelétrico é maior quando a energia do

fóton incidente é igual, ou ligeiramente superior, a energia de ligação do elétron, sendo que o coeficiente de atenuação de massa do objeto, no caso da interação fotoelétrica, varia em função do número atômico do material que constitui o objeto, na proporção de  $Z^3$  (para materiais de alto  $Z$ ) a  $Z^{3,8}$  (para materiais de baixo  $Z$ ) [101].

No caso do espalhamento coerente, a radiação incidente, na forma de uma onda eletromagnética, interage com os átomos do objeto (tecido), fazendo com que os seus elétrons momentaneamente vibrem, emitindo uma radiação na mesma frequência da radiação incidente, caracterizando um espalhamento cooperativo, denominado de coerente [101]. O espalhamento coerente diminui rapidamente com o aumento da energia da radiação incidente, tornando-se muito pequeno para energias iguais, ou superiores, que 100 keV [101].

Todavia, sob certas circunstâncias, os elétrons podem produzir espalhamentos independentes. Nesse caso, trata-se do espalhamento incoerente, ou Compton. Parte da energia do fóton incidente é espalhada e parte, transferida na forma de energia cinética a um elétron livre. Dessa maneira, no espalhamento Compton, parte da energia do fóton incidente é absorvida pelo elétron livre, cuja trajetória é alterada, e parte é espalhada. O espalhamento Compton, juntamente com a interação fotoelétrica, é um dos mecanismos mais importantes a ser considerado no desenvolvimento de simuladores. De maneira resumida, pode-se dizer que o processo Compton é praticamente independente do número atômico do material, diminui com o aumento da energia e é muito importante quando se trata da interação da radiação com tecidos moles, notadamente, acima de 100 keV [101].

Assim sendo, em baixos valores de energia, como por exemplo, em 40 keV, a absorção fotoelétrica é o processo predominante. Nesse valor de energia, no tecido muscular, a absorção fotoelétrica contribui com aproximadamente 93% da seção reta, sendo que os espalhamentos Compton e coerente respondem pelo restante. À medida que a energia aumenta, a importância das interações fotoelétricas diminui, dando lugar a predominância dos processos Compton [99]. No radiodiagnóstico, essas são as interações predominantes.

Na faixa de energia empregada nos exames de raios-X convencional e de tomografia computadorizada, o coeficiente de atenuação de massa total,  $\mu/\rho$ , pode ser expresso como a soma de seus componentes, usando a seguinte notação [99]:

$$\mu/\rho = (\tau/\rho) + (\sigma_c/\rho) + (\sigma_{coer}/\rho) + (\kappa/\rho)$$

Nessa expressão, os componentes dos coeficientes de atenuação de massa referem-se, respectivamente, a absorção fotoelétrica, espalhamento Compton, espalhamento coerente e produção de pares. Como a energia empregada na radiologia geral e na tomografia

computadorizada geralmente situa-se abaixo de 140 keV, o coeficiente de atenuação de massa total é basicamente influenciado pela absorção fotoelétrica e espalhamento Compton [99].

A partir da relação  $n = \mu N x$ , considerando-se a exposição de um objeto de espessura  $x$  a um feixe de raios X de determinada energia, sendo  $I_0$  a intensidade do feixe incidente e  $I_x$  a intensidade transmitida através do objeto, pode-se estabelecer a seguinte relação [15]:

$$I_x = I_0 \cdot e^{-\mu x}$$

Nesta relação,  $\mu$  mantém seu significado como coeficiente de atenuação linear total, o qual é constante para uma determinada energia de raios-X e determina as características do material sob o ponto de vista da interação com o feixe incidente. Esta relação rege todos os sistemas de diagnóstico por imagem que empregam radiações  $\gamma$  e X e serve de base para o desenvolvimento dos simuladores de tecido.

#### 2.7.9.2 Confecção do Simulador

O objetivo de um simulador é mimetizar a modificação do campo de radiação causada pela absorção e espalhamento nos tecidos e órgãos humanos de interesse. Como princípio geral, a geometria e a composição de um simulador devem aproximar-se de sua contraparte biológica com a exatidão requerida para a aplicação desejada. Os simuladores podem ser simples folhas de material substituto de tecido, ou complexos conjuntos antropomórficos reproduzindo órgãos inteiros [99].

A composição de um substituto de tecido escolhido para um simulador é baseada na própria composição do tecido humano a ser simulado e nas características do campo de radiação. Não existe um simples composto químico que se equivale à composição atômica do tecido do corpo. Entretanto, no que se refere à interação da radiação, uma determinada espessura de tecido do corpo humano igual a de um substituto de tecido usado como simulador irá atenuar os raios-X da mesma maneira, se os coeficientes de atenuação linear total na faixa de energia considerada forem idênticos para os dois materiais. Isso também resultará no mesmo espalhamento de fótons [100]. No radiodiagnóstico, os simuladores de tecidos são empregados para as medições de dose no paciente e no ambiente, bem como para a avaliação da qualidade da imagem.

Ao se escolher materiais sólidos para a construção de simuladores, além das características físico-químicas, deve-se considerar os seguintes requisitos:

- a) facilidade de manuseio e usinagem do material na forma desejada;
- b) menor percentual possível de inhomogeneidades;
- c) rigidez sólida para suportar o manuseio.

Muitos dos materiais equivalentes ao tecido humano exibem as mesmas características de absorção e espalhamento da radiação quando submetidos aos testes com equipamentos de diagnóstico radiológico. Para a confecção dos simuladores, duas técnicas têm sido aplicadas, a saber: método da equivalência dos elementos constituintes do simulador e o método do número atômico efetivo [100]. No primeiro método, o material substituto do tecido é formulado de sorte que tenha a mesma composição dos elementos do tecido que está sendo simulado. Esse método foi introduzido por Rossi e Failla, em 1956, utilizando sistemas com gel e líquido. Misturas de água, uréia e sacarose foram elaboradas com o objetivo de reproduzir uma fórmula aproximada do tecido mole. Sob o ponto de vista da composição dos materiais, tanto para o tecido mole como para o músculo, o simulador deve contemplar os conteúdos adequados de nitrogênio, hidrogênio, condutividade elétrica, interações fotoelétricas e de efeito Compton [100].

No caso do método do número atômico efetivo, busca-se um material que apresente um número atômico equivalente ao do tecido simulado, visto que os coeficientes de atenuação e espalhamento dependem dessa característica. Nesse escopo, enquadram-se o polimetil metacrilato e suas variantes (acrílico, lucite, plexiglass, perspex), constituindo-se em materiais largamente empregados na confecção de simuladores, além de serem de fácil manuseio e devido ao fato de sua resposta a radiação ionizante, na faixa de energia empregada no radiodiagnóstico, assemelhar-se a do tecido muscular humano [99].

Mediante consulta ao relatório de número 44 da Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP Report 44) [102], levantou-se os seguintes dados:

- a) o coeficiente de atenuação de massa ( $\mu/\rho$ ) tanto do tecido mole, como do muscular, para uma energia de raios X de 80 keV, é de 0,182 cm<sup>2</sup>/g e para 100 keV, de 0,169 cm<sup>2</sup>/g;
- b) o coeficiente de atenuação de massa ( $\mu/\rho$ ) do polimetil metacrilato (“acrílico”), para uma energia de raios X de 80 keV, é de 0,171 cm<sup>2</sup>/g e para 100 keV, de 0,164 cm<sup>2</sup>/g.

Ou seja, o acrílico mostra-se um material extremamente adequado para a confecção de um simulador, pois reúne as características físico-químicas adequadas, além de possuir um coeficiente de atenuação de massa muito próximo ao do tecido mole, na faixa de energia empregada pelos equipamentos radiológicos [102].

### 3 JUSTIFICATIVA

Os pesquisadores continuam a busca por melhores métodos de diagnóstico e de caracterização da osteoporose, bem como novos recursos de avaliação do risco de fratura e predição da resistência mecânica do osso [103]. Os estudos a esse respeito adquirem um caráter epidemiológico, uma vez que procuram desenvolver indicadores precoces que caracterizem os grupos de risco. O grande desenvolvimento dos métodos de densitometria óssea mostra que os esforços têm sido concentrados na determinação da densidade mineral do osso. Contudo, a resistência do esqueleto aos esforços mecânicos depende, em grande parte, do arranjo espacial das trabéculas do osso esponjoso [23].

Dessa maneira, a abordagem da osteoporose deve considerar tanto os fatores quantitativos como os qualitativos, pois ambos concorrem para os casos de fraturas da coluna, fêmur e punho, bem como de muitos outros locais do esqueleto. Diversas terapias atuais têm prevenido fraturas mediante a preservação da microarquitetura do osso, em que pese seus modestos efeitos sobre a densidade mineral óssea. Especificamente, no que tange às vértebras, onde os esforços mecânicos ocorrem predominantemente na direção vertical, não adianta considerar somente a contribuição das trabéculas verticais, pois a perda das horizontais pode comprometer a amarração estrutural trabecular, aumentando o risco de fratura [16].

Conforme Carbonare et al. [45], muitos estudos recentes indicam que a resistência óssea é explicada parcialmente pela densidade mineral. A forma e a estrutura interna do osso são influenciadas pela carga e os diferentes estímulos e esforços, que representam o resultado da tensão muscular e da gravidade. De outro lado, a interação entre os elementos genéticos e os estímulos ambientais que venham a produzir melhor resistência à carga, depende da orientação espacial da estrutura trabecular [23].

Felsenberg e Boonen [1] confirmaram que as medições da densidade mineral óssea são uma ferramenta padrão no diagnóstico da osteoporose. Entretanto, recentes progressos na pesquisa óssea mostram que a medida de densidade, embora clinicamente importante, é por si só insuficiente para prever com exatidão o risco de fratura ou monitorar os efeitos dos modernos tratamentos com drogas antiosteoporose. Em resumo, a experiência clínica com pacientes mostra que a qualidade óssea também deve ser levada em conta no manejo de indivíduos portadores de osteoporose ou daqueles inseridos no grupo de risco de fraturas [47].

Sabe-se que um valor baixo de densidade mineral aumenta o risco de fratura [97,104-106], embora não determine que o sujeito terá fraturas. Este risco é multifatorial [107].

Efetivamente, a baixa massa óssea constitui-se numa das principais causas de risco de fraturas osteoporóticas. A diminuição da densidade mineral é afetada por diversos fatores, tais como sexo feminino, idade, deficiência estrogênica, raça branca, baixo peso, baixo índice de massa corporal (IMC), história familiar de fratura, história de fraturas prévias, sedentarismo e baixa ingestão de cálcio [99]. Além da diminuição da massa óssea e alteração da microarquitetura, quedas e traumas são importantes fatores de risco para fraturas. Entre os fatores de risco para quedas pode-se citar: o uso de drogas sedativas e hipotensoras, os distúrbios da marcha e do equilíbrio, deficiência cognitiva ou visual e riscos ambientais, como piso escorregadio e tapetes soltos [99].

Segundo apresentado em 2003 pelo Consenso Brasileiro em Densitometria Clínica [24], nos últimos 20 anos a medida da densidade mineral óssea tem sido reconhecida como um critério essencial para a avaliação do risco de fraturas osteoporóticas. Todavia, a decisão clínica deve ser embasada no perfil de risco individual do paciente, levando em conta outros fatores concorrentes.

Conforme disposto anteriormente, a fratura de natureza osteoporótica apresenta múltiplos fatores determinantes, de sorte que a predição do risco só pode ser perfeita se englobar todos eles. Como isso é praticamente impossível, estima-se que a predição de fratura venha a ser melhorada se, além da medição da massa óssea, possa-se considerar a análise de outros fatores, como os relacionados aos riscos clínicos e a qualidade óssea. Ainda, de acordo com Consenso Brasileiro em Densitometria Clínica [24], os fatores de risco clínicos que contribuem para o risco de fraturas, independente da densidade mineral, incluem a idade, fratura prévia por fragilidade, menopausa precoce, história familiar de fratura de fêmur e uso prolongado de corticosteróides.

Melton [106], baseado em estudos populacionais, mostrou que a medição da densidade mineral óssea é um importante indicador de risco de fratura, pois concluiu que a cada diminuição de 1 desvio-padrão da densidade mineral óssea medida na coluna lombar, o risco de fratura aumenta 1,5 vezes. Paralelamente aos estudos populacionais de Melton, outros fatores de risco vêm sendo avaliados, entre eles os que tratam da qualidade óssea. Há estudos para a elaboração de índices de risco, mas esses ainda não foram epidemiologicamente validados para a população em geral [3].

O estudo da qualidade óssea com o objetivo de contribuir para a determinação do nível de resistência mecânica e, por conseguinte, predizer o risco de fratura, compreende o conhecimento da estrutura e da micro-arquitetura do osso. No campo da histomorfometria

microscópica, o estudo da microarquitetura é baseado na medida da largura, do número e da separação das trabéculas, bem como da sua organização espacial [45].

Seguindo essa linha de investigação, Carbonare et al. [45] apontam como fatores estruturais determinantes da resistência mecânica óssea a largura e a porosidade do osso cortical; a forma, o número, a largura, a conectividade e a anisotropia do osso trabecular. No desenvolvimento de sua linha de pesquisa, Carbonare et al. [45] concluíram que a resistência de uma trabécula vertical é inversamente proporcional ao quadrado do seu comprimento efetivo. Em outras palavras, se houver a perda de uma simples estrutura horizontal ou de uma amarra cruzada que possa provocar o aumento do comprimento efetivo de uma trabécula vertical de um fator de dois, isso causará uma redução de sua resistência a compressão de um fator de quatro.

Segundo Carbonare et al. [45], cada um dos parâmetros histomorfométricos fornece uma análise distinta da arquitetura trabecular. Essa aproximação é limitada pela necessidade de inferir sobre uma estrutura tridimensional a partir de uma informação bidimensional. Todavia, há muitas linhas de evidência confirmando que as medições em seções bidimensionais são bem correlacionadas com a estrutura tridimensional e, conseqüentemente, com as propriedades do osso [66].

Retomando o trabalho de Carbonare et al. [45], pode-se dizer que é bem conhecida a existência de uma correlação direta entre densidade mineral óssea na coluna e no fêmur com o risco de fratura nessas regiões do esqueleto, mas também tem sido observada uma grande sobreposição nas medições de densidade óssea de pacientes com e sem fraturas. Conforme explanado, a resistência do osso não é determinada somente pela massa mineral, mas também pela morfologia e topologia do arranjo estrutural trabecular. Assim, a análise integrada desses elementos pode possibilitar uma predição mais exata do risco de ocorrência de fraturas.

Dentre os fatores que contribuem para a resistência mecânica do osso, a avaliação da arquitetura óssea constitui-se em importante elemento de caracterização da qualidade óssea, cuja integridade contribui para a competência mecânica do osso [1]. Na última década, muitos métodos de avaliação da qualidade óssea têm sido vistos e aplicados, os quais compreendem desde as técnicas relacionadas à tradicional histologia quantitativa, melhorada pela análise computacional, indo até as recentes aplicações de tomografia computadorizada e ressonância magnética [45].

Laib, Newitt e Majumbar [8] descortinam uma nova área de estudos no campo da qualidade óssea, onde o maior desafio reside na concepção de métodos de avaliação “*in vivo*” com a mesma, ou melhor, resolução e exatidão do que os métodos invasivos empregados

atualmente (como por exemplo, a análise histomorfométrica de amostras ósseas obtidas por meio de biópsia). Um dos principais objetivos é a introdução de novas ferramentas capazes de possibilitar a avaliação dos parâmetros relacionados à arquitetura óssea, de tal sorte que possam ser integradas na rotina diagnóstica das doenças indutoras da fragilidade ao esqueleto.

Müller, no simpósio de 2007 da Sociedade Européia do Tecido Calcificado (ECTS) [58], abordou o futuro de técnicas de diagnóstico não invasivas, como a tomografia computadorizada quantitativa (QCT), especialmente a tomografia computadorizada de alta resolução (hrCT), que permite imagens com resolução na faixa de 100 a 400  $\mu\text{m}$ ; a tomografia computadorizada quantitativa volumétrica (vQCT) e a ressonância magnética de alta resolução (hrMR), que trabalha na faixa de 100 a 200  $\mu\text{m}$ , como propostas promissoras para a avaliação da microarquitetura óssea “*in vivo*”.

Takada, Kikuchi e Imai [92] desenvolveram um estudo para avaliar a correlação entre parâmetros arquiteturais calculados com base em imagens tomográficas de vértebras humanas, coletadas “*in vivo*”, e a densidade mineral óssea, e se esses parâmetros poderiam discriminar mulheres com fratura vertebral. Para a realização da avaliação, os pesquisadores escolheram como parâmetros arquiteturais a fração de volume trabecular ósseo ( $BV/TV$ ); a espessura trabecular ( $Tb.Th$ ); o número trabecular ( $Tb.N$ ); a separação trabecular ( $Tb.Sp$ ); o fator de forma do osso trabecular ( $TBPF$ ); o índice de modelo de estrutura ( $SMI$ ). Os resultados encontrados pelos pesquisadores sugerem que a estrutura do osso trabecular correlaciona-se com a densidade mineral óssea e que a análise estrutural do osso trabecular pode discriminar mulheres com fratura vertebral melhor do que a densitometria mineral óssea de dupla energia.

Os trabalhos científicos que abordam o desenvolvimento de métodos de análise “*in vivo*” da resistência óssea despertaram a atenção dos grupos de pesquisa do IGG da PUCRS e do Instituto de Matemática da UFRGS. No IGG, esse interesse deve-se aos efeitos da osteoporose sobre a resistência óssea e, por conseguinte, na qualidade de vida do idoso. No Instituto de Matemática, observou-se a semelhança que há entre os estudos desenvolvidos sobre meios porosos em solos e os efeitos causados pela osteoporose no arranjo trabecular, que leva ao aumento das lacunas ósseas e a diminuição da conectividade.

A linha de pesquisa adotada pelo Instituto de Matemática da UFRGS baseia-se na análise das imagens fotográficas obtidas dos perfis das sondagens em profundidade realizadas no solo em estudo. O propósito é classificar o solo quanto ao maior ou menor grau de porosidade, bem como caracterizar a conectividade desses poros mediante um indicador de permeabilidade. Para tanto, os pesquisadores realizam a medição da Característica de Euler-

Poincaré, que é um indicador topológico de conectividade da estrutura do solo sob investigação. Essa característica pode ser interpretada como sendo um “número de conectividade” que corresponde à quantidade máxima de interrupções, ou cortes, praticados em um objeto, tal que não resulte em dois objetos separados. Objetos com a mesma conectividade são topologicamente equivalentes. A Característica de Euler-Poincaré é alta para objetos com menor conectividade e baixa para objetos com maior conectividade. Para realizar a estimação da Característica de Euler-Poincaré em um volume tridimensional, realizam-se sucessivas intersecções de um plano com o volume, analisando-se as alterações topológicas que ocorrem entre pares de intersecções contíguas (dissectores) ao longo do objeto. Em outras palavras, isso significa dizer que é possível estimar a Característica de Euler-Poincaré mediante um conjunto de dissectores, comparando-se sistematicamente o perfil de uma intersecção, ou corte, com a seguinte.

Transportando essa metodologia para o campo do diagnóstico por imagem, percebe-se a analogia existente entre a aplicação de dissectores em um objeto tridimensional e a obtenção de cortes tomográficos axiais ao longo de uma região anatômica de interesse. O conceito de poro e grão de uma amostra de solo pode ser comparado ao de medula e fase mineral do osso esponjoso.

Além da análise da conectividade, a partir de uma determinada região de interesse definida em cada corte tomográfico, o trabalho desenvolvido pelo Instituto de Matemática pode ser aperfeiçoado para permitir a estimação de outros indicadores relacionados à arquitetura da estrutura trabecular, tais como, o cálculo da área, da espessura média, do volume, do número e da separação do osso trabecular.

### 3.1 HIPÓTESE PROPOSTA

Com base na presente justificativa, propõe-se a hipótese de que os valores dos parâmetros topológicos e estruturais trabeculares vertebrais, como a Característica de Euler-Poincaré e a fração óssea aparente, calculados sobre imagens tomográficas “*in vivo*”, podem contribuir para a avaliação do risco de fratura, em complemento às informações da densitometria mineral óssea.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a relação entre os parâmetros arquiteturais trabeculares vertebrais calculados sobre imagens tomográficas e a resistência mecânica do corpo vertebral.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para cada corpo vertebral submetido à tomografia computadorizada, utilizando-se as medidas do conteúdo mineral ósseo e da densitometria mineral óssea; a fração óssea aparente e a característica de Euler-Poincaré; e os resultados dos ensaios mecânicos de compressão, propõem-se os seguintes objetivos:

- a) avaliar o grau de correlação entre o conteúdo mineral ósseo e as variáveis força/tensão máximas e elasticidade; entre a densidade mineral óssea e as variáveis força/tensão máximas e elasticidade;
- b) avaliar o grau de correlação entre a fração óssea aparente e a característica de Euler-Poincaré;
- c) avaliar o grau de correlação entre a fração óssea aparente e as variáveis força/tensão máximas, elasticidade, conteúdo mineral ósseo e densidade mineral óssea;
- d) avaliar o grau de correlação entre a característica de Euler-Poincaré e as variáveis força/tensão máximas, elasticidade, conteúdo mineral ósseo e densidade mineral óssea.

## **5 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 MATERIAIS**

#### **5.1.1 Corpos Vertebrais**

Para a realização do trabalho, obteve-se, inicialmente, 56 amostras de corpos vertebrais retiradas de cadáveres não reclamados. As amostras foram provenientes do Laboratório de Anatomia e Fisiologia da Faculdade de Biociências da PUCRS e da Seção de Ensino e Pesquisa do Departamento Médico Legal do Estado do Rio Grande do Sul. Os corpos vertebrais cedidos pela Faculdade de Biociências não possuíam nenhuma identificação, enquanto que os fornecidos pelo Departamento Médico Legal (DML) estavam classificados segundo 6 grupos distintos de ossadas, sendo 5 provenientes de cadáveres do sexo masculino e 1, do sexo feminino. As idades desses cadáveres são desconhecidas e foram estimadas pelos especialistas do Departamento Médico Legal, sendo que em alguns casos a incerteza foi maior do que 20 anos. Em virtude de uma solicitação do DML, houve necessidade de ser devolvida a ossada identificada como PM 223/2006, reduzindo para 45 o número de vértebras efetivamente empregadas nos ensaios do presente trabalho.

Após o recebimento dos corpos vertebrais, os mesmos foram submetidos à limpeza e ao clareamento, com a finalidade de eliminar restos de material orgânico (principalmente de tecido mole) e o conseqüente odor característico. Para a realização da limpeza, as vértebras foram colocadas num vasilhame de metal, contendo água e sabão em pó, o qual foi aquecido com o auxílio de uma fogão, durante 2 dias.

Após a realização da limpeza, as vértebras foram submetidas ao processo de clareamento, empregando-se peróxido de hidrogênio (água oxigenada). Para tanto, os corpos vertebrais foram colocados em um recipiente, contendo peróxido de hidrogênio, onde as vértebras permaneceram por 24 horas. Por final, as vértebras foram expostas ao sol durante 2 dias para concluir o processo de limpeza e eliminar os odores residuais.

Preparados os corpos vertebrais, os mesmos foram devidamente identificados para garantir a rastreabilidade dos resultados obtidos mediante os diferentes ensaios a que foram posteriormente submetidos.

Considerando que o objetivo principal do trabalho foi o de desenvolver e avaliar o desempenho de uma ferramenta clínica voltada à avaliação da qualidade óssea a partir de imagens tomográficas, bem como a correlação dos resultados dessa avaliação com os testes de densitometria mineral óssea e ensaios biomecânicos, os corpos vertebrais foram agrupados em arranjos físicos de maneira a simular segmentos de coluna vertebral, compostos de até 8 vértebras. Para tanto, considerou-se a procedência das ossadas, mantendo-as agrupadas segundo a identificação do doador, bem como, organizou-se a montagem dos segmentos de forma a aproximar-se da anatomia da coluna humana (vide Figura 34).



Figura 34 - Oito segmentos de coluna montados com os corpos vertebrais

### 5.1.2 Simulador

Considerando que o objetivo primordial do trabalho concentrou-se no desenvolvimento e avaliação de um programa de computador destinado a fornecer parâmetros quantitativos da arquitetura trabecular óssea a partir de imagens tomográficas obtidas “*in vivo*”, foi de grande importância que as condições dos ensaios “*in vitro*” representassem da melhor forma possível a realidade clínica. Para tanto, houve a necessidade de se confeccionar

um simulador que comportasse os segmentos de coluna vertebral, com a finalidade de reproduzir uma situação clínica.

Seguindo essa linha, para o desenvolvimento do presente trabalho, confeccionou-se um simulador em acrílico, no interior do qual foi reservado um espaço para a colocação dos segmentos de coluna montados com os corpos vertebrais (vide Figura 35a e 35b). Dessa maneira, com um mesmo simulador, pode-se realizar os testes com todos os segmentos de coluna, bastando inserir um de cada vez no interior do simulador. As dimensões externas do simulador foram, respectivamente, 15 cm de altura, 23 cm de largura e 23 cm de comprimento.



(35a)



(35b)

Figura 35 - Simulador confeccionado em acrílico (35a); segmento de coluna colocado no interior do simulador (35b)

### **5.1.3 Equipamentos (Modalidades) de Diagnóstico por Imagem Empregados**

#### **5.1.3.1 Equipamento de Densitometria Óssea**

Para o desenvolvimento do presente trabalho, as avaliações da densitometria mineral óssea das amostras dos corpos vertebrais foram realizadas com o auxílio do equipamento marca Hologic, modelo 4.500, existente no Hospital São Lucas.

#### **5.1.3.2 Equipamento de Tomografia Empregado**

Para a realização das aquisições tomográficas, foi empregado o aparelho de tomografia computadorizada marca Siemens, modelo Somatom Plus 4, instalado no Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital São Lucas da PUCRS. Trata-se de um equipamento que realiza exames tomográficos nos modos sequencial e espiral. As imagens foram adquiridas no modo sequencial, empregando-se um campo de visão de 100 mm de diâmetro, alta-tensão de 120 kVp e corrente de tubo de 150 mA. Foram realizados cortes contíguos de espessura de 1 mm, visualizados em matriz de 512 x 512 pixels. De acordo com essa especificação, a resolução isotrópica máxima da imagem corresponde a 230  $\mu\text{m}$  x 230  $\mu\text{m}$ . As imagens foram gravadas em arquivos no formato DICOM 3.0.

### 5.1.4 Máquina de Ensaio



Figura 36 - Máquina universal de ensaios DL 2.000

A máquina universal de ensaios empregada para os testes de compressão (Figura 36) é da marca Emic, modelo DL 2.000, do tipo eletromecânica, microprocessada, com as seguintes características:

- a) capacidade: 2.000 kgf (20 kN);
- b) tipo: bifuso de bancada, com duas colunas guias cilíndricas paralelas;
- c) acionamento: fusos de esferas recirculantes;
- d) faixa de velocidades: 0,01 a 1000 mm/min;
- e) medição de força: mediante células de carga intercambiáveis;
- f) classe de medição de força: Classe 1 segundo a Norma NM ISO7500-1 (Classe 0,5 sob consulta), fornecida com Certificado de Calibração RBC (Rede Brasileira de Calibração);
- g) compatibilidade eletromagnética: máquina de linha certificada segundo Norma IEC 61000 contra Interferência Eletromagnética por membro da RBLE (Rede Brasileira de Laboratórios de Ensaio);
- h) medição do deslocamento: sensor óptico (“*encoder*”), com resolução de 0,01 mm;
- i) indicação de força e deslocamento: mediante software (janela tipo “*display*” para acompanhamento dos valores em tempo real);
- j) extensometria: 2 (dois) canais;
- k) saída de dados: digital através de porta serial RS232;

- l) análise de dados e controle de ensaio: mediante software;
- m) console (teclado e “joystick”): com funções básicas de movimentação para ajustes de acessórios;
- n) dimensões: curso útil de 1275 mm; distância entre colunas de 400 mm; altura de 1790 mm; largura de 860 mm; profundidade de 450 mm.

## 5.2 MÉTODO

### 5.2.1 Descrição Geral

Conforme apresentado no Capítulo 4 (Objetivos), a proposta do presente trabalho consiste em determinar a relação entre os parâmetros arquiteturais trabeculares vertebrais calculados sobre imagens tomográficas e a resistência mecânica do corpo vertebral, com o auxílio do programa de computador OsteoImage, desenvolvido para esse fim. Para alcançar o objetivo proposto, foi desenvolvido e aplicado o método descrito a seguir:

- a) foram selecionados e preparados 45 corpos vertebrais retirados de cadáveres humanos, conforme descrito no item 5.1.1;
- b) a seguir, com esses corpos vertebrais, foram montados 8 segmentos de coluna vertebral, conforme mostrados na Figura 28. Com a finalidade de conferir aos segmentos de coluna uma adequada aparência antropométrica, os espaços que seriam ocupados pelos discos intervertebrais foram preenchidos por separadores confeccionados em isopor. Os segmentos de coluna foram caracterizados da seguinte forma (Quadro 3):

Código do Doador	Sexo	Idade (anos)	Identificação	Quantidade de Vértebras por Segmento
33197/2000	Masc.	26-50	B1	6
40156/2002	Masc.	25-45	C1*	3
21258/2006	?	15-17	A1	6
41238/2006	Masc.	>50	E1	6
			E2	6
27554/2001	Masc.	25-40	D1*	8
Sem identificação de doador	?	?	nY	5
	?	?	Yn	5
Total			-	45

Obs.: C1 e D1 fazem parte do conjunto CD

Quadro 3 - Montagem dos segmentos de coluna

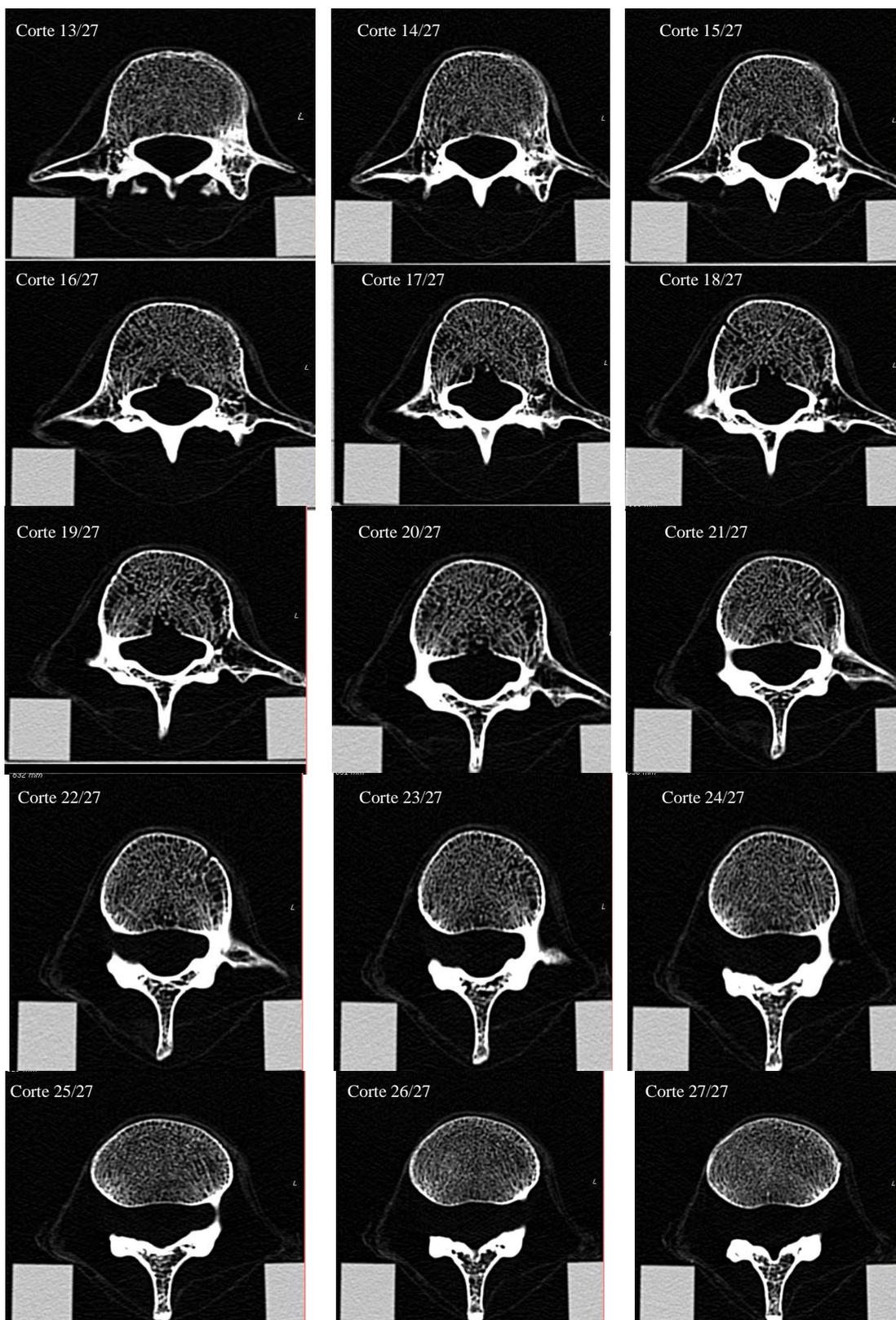


Figura 37 - Cortes tomográficos de 13 a 27 do corpo vertebral B 14, pertencente ao segmento B 1

- c) para realizar os exames de tomografia computadorizada e de densitometria óssea desses segmentos de coluna, foi confeccionado um simulador em

acrílico, conforme descrito no item 5.1.2.3. No interior do simulador foi prevista uma cavidade, onde cada segmento de coluna foi colocado para a realização dos exames de tomografia e de densitometria, conforme descritos nos itens “d” e “e”;

- d) cada segmento de coluna, montado no interior do simulador, foi submetido a aquisição de imagens tomográficas, realizada no modo sequencial, empregando-se um campo de visão de 100 mm de diâmetro, alta-tensão de 120 kVp e corrente de tubo de 150 mA. Foram realizados cortes contíguos de espessura de 1 mm, visualizados em matriz de 512 x 512 pixels. De acordo com essa especificação, a resolução isotrópica máxima da imagem corresponde a 230  $\mu\text{m}$  x 230  $\mu\text{m}$ . As imagens foram gravadas em arquivos no formato DICOM 3.0. A Figura 37 mostra, para fins de exemplo, os cortes tomográficos de número 13 a 27 do corpo vertebral B 14, pertencente ao segmento B 1;
- e) após a realização dos exames tomográficos, os segmentos de coluna foram novamente montados no interior do simulador e submetidos a exames de densitometria óssea. Para cada segmento foram realizadas três aquisições, sendo considerada a média dos resultados das aquisições como o valor de referência utilizado no estudo. O equipamento de densitometria forneceu para cada vértebra as medições de área, massa e densidade mineral óssea. A título de exemplo, a Figura 38 apresenta os resultados impressos pelo equipamento de densitometria para o segmento de coluna B 1;
- f) a seguir, os cortes tomográficos de cada corpo vertebral foram analisados visualmente, com o objetivo de incluir no estudo somente as imagens que contemplassem toda a estrutura trabecular vertebral e que fossem livres de eventuais problemas de aquisição, como ruído, ou interferência. Sobre o conjunto das imagens selecionadas de cada vértebra, foi aplicado o programa “OsteoImage” com a finalidade de realizar os seguintes cálculos:
  - fração óssea aparente ( $app\ B.Ar/T.Ar$ );
  - característica de Euler-Poincaré.

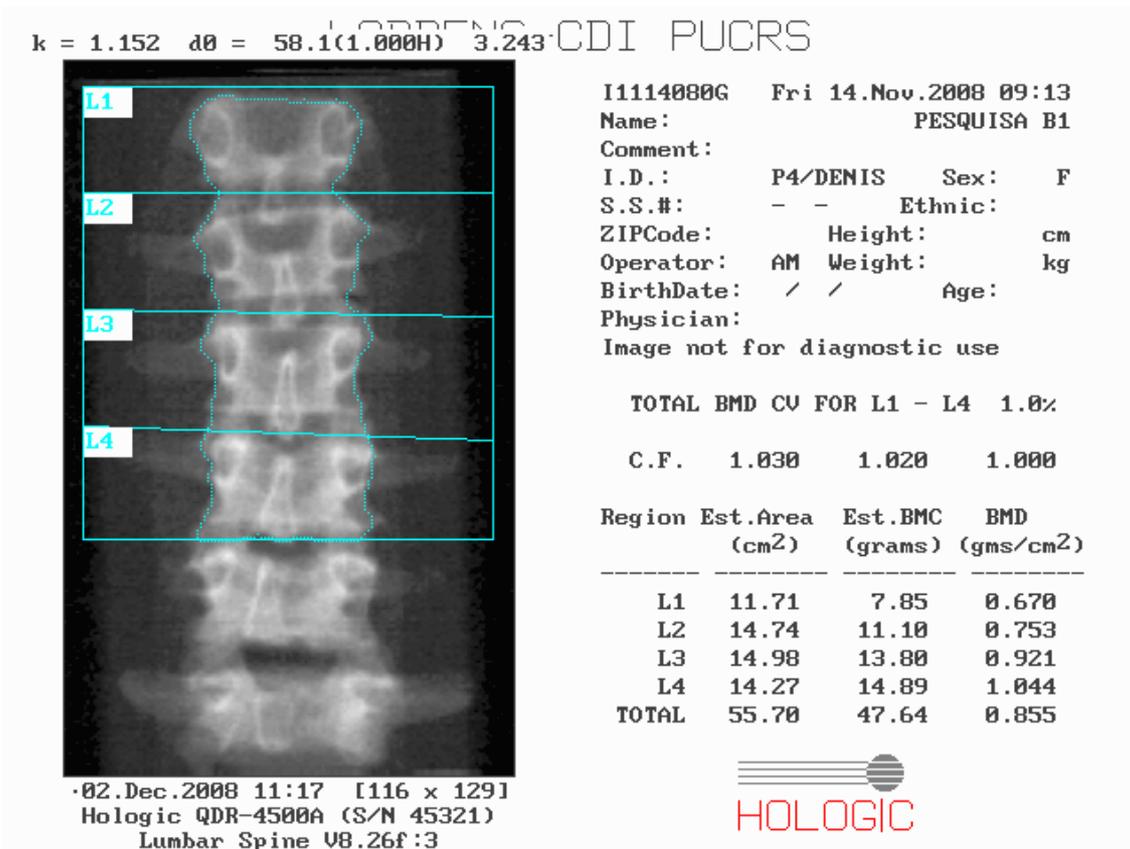


Figura 38 - Relatório do teste de densitometria óssea do segmento B 1, fornecido pelo equipamento Hologic

g) após a obtenção dos resultados dos parâmetros calculados pelo programa OsteoImage, as vértebras foram submetidas ao ensaio de compressão axial entre placas paralelas, com a finalidade de se avaliar a sua resistência biomecânica, ou carga máxima suportada. Para permitir a adaptação dos corpos vertebrais à máquina de ensaio e garantir a perfeita distribuição de cargas sobre as faces superior e inferior das vértebras, houve a necessidade de se realizar a preparação das amostras, de acordo com o procedimento abaixo descrito, adaptado de França, Barros Filho e Pereira [61]:

- foram usinadas placas retangulares de alumínio de 3 mm de espessura, de dimensões ligeiramente superiores a secção transversal do corpo vertebral, para servirem de acoplamento mecânico entre a haste atuadora da máquina de ensaios e a amostra vertebral sob teste;
- as placas de alumínio foram coladas sobre as superfícies dos corpos vertebrais, utilizando-se cimento odontológico, preparado conforme uma mistura de 150 g de pó de co-polímero acrílico auto polimerizante e 50 ml de monômero líquido de metilmetacrilato da marca Jet<sup>®</sup>. Essa

cimentação do corpo vertebral, além de fixá-lo às placas de alumínio, permite preencher as irregularidades das superfícies superior e inferior do corpo vertebral, proporcionando uma distribuição homogênea das tensões. O alinhamento e o ajuste da altura das placas em relação à altura do corpo vertebral durante o período de secagem do polimetilmetacrilato foram garantidos por meio de sua fixação a uma morça de placas paralelas. A Figura 39 apresenta as vistas laterais de uma amostra vertebral típica preparada para o ensaio mecânico.

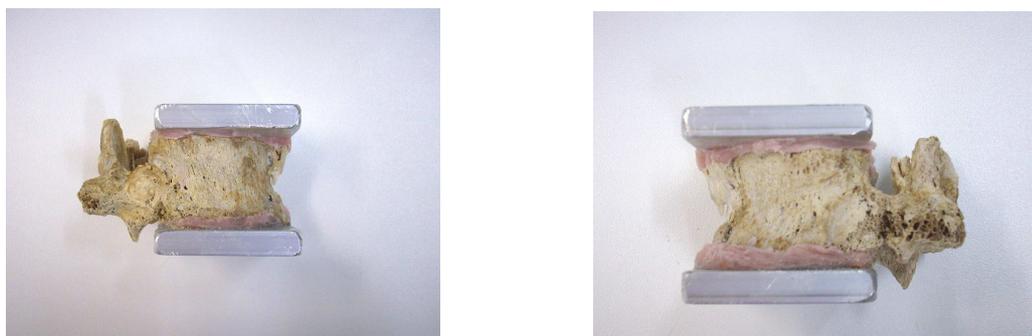


Figura 39 - Preparação da amostra do corpo vertebral para a realização do ensaio mecânico

Os ensaios de compressão foram realizados com a máquina universal de ensaios mecânicos DL 2.000, instalada no Labelo-PUCRS. Esta máquina, conforme descrito, é dotada de uma célula de carga, conectada a um sistema computadorizado que possui programa com as funções de armazenar as informações de deslocamento e força medidas pelo sensor ótico e pela célula de carga, além de possibilitar a realização de cálculos e a montagem de gráficos e tabelas. Visto que não existe uma norma específica para ensaio do osso esponjoso, optou-se por adotar o procedimento para os ensaios de cimento acrílico, prescrito na norma ISO 5833/ASTM F 451-86, empregando-se uma velocidade de deslocamento de 20 mm/min. Deve-se destacar que a norma ABNT-NBR 7000 especifica em  $7.030 \text{ kg/mm}^2$  o módulo de elasticidade do alumínio que foi empregado na confecção das placas e que seu limite mínimo de resistência a tração é de 70 Mpa ( $\text{N/mm}^2$ ) e, ainda, que o cimento odontológico nacional possui resistência a compressão na faixa de 39 MPa [108]. Os resultados dos ensaios de compressão do osso trabecular do calcâneo, obtidos por Rodrigues [9], apontam para uma tensão máxima no limite de escoamento de 6,54 MPa. Assim sendo, tanto o alumínio, quanto o cimento acrílico apresentam características mecânicas superiores aos da estrutura trabecular óssea e não interferem nos resultados dos ensaios de compressão do corpo vertebral. A Figura 40 mostra o acoplamento do corpo vertebral 2Y na máquina de ensaio.



Figura 40 - Acoplamento do corpo vertebral na máquina de ensaio

- h) a partir dos dados obtidos, foi analisada a relação entre os parâmetros descritos nos Objetivos Primário e Secundário.

### 5.2.2 Processamento das Imagens – Programa OsteoImage

Para realizar os cálculos dos parâmetros da estrutura trabecular a partir das imagens dos dissecadores (cortes tomográficos), foi utilizado o programa de computador “OsteoImage”, desenvolvido pelo Instituto de Matemática da UFRGS, usando-se como base os recursos do programa GTK+ para MS-Windows. Inicialmente, as imagens tomográficas de cada vértebra foram armazenadas num arquivo específico para facilitar a sua manipulação. Ao todo, somaram-se 891 imagens das 45 vértebras tomografadas dos 6 indivíduos, denominados A, B, C, D, E e Y, onde 92 imagens foram de A; 114 de B; 44 de C; 159 de D; 266 de E e 216 de Y. Dessas imagens, as regiões de interesse (“*ROI*”) foram tomadas no interior do corpo vertebral, na porção anterior, próxima da parede cortical, por ser a região normalmente mais afetada pela perda de massa óssea, conforme exemplificado na Figura 41 [94]. O tamanho das regiões de interesse variou ligeiramente de vértebra para vértebra, dependendo da anatomia e da qualidade das imagens tomográficas disponíveis.

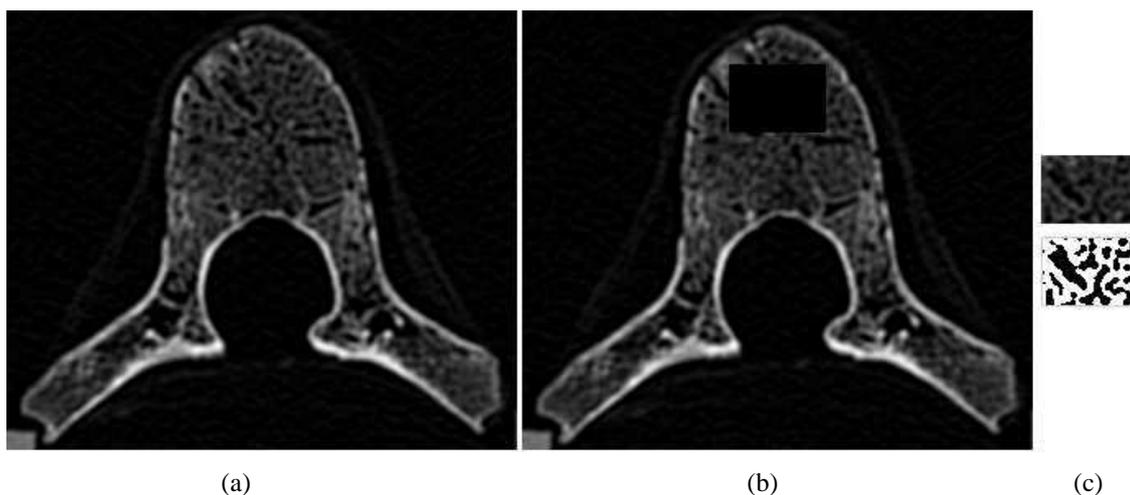


Figura 41 - Em (a) o corte número 16 da vértebra A11; em (b), a *ROI* de tamanho 59 pixels X 42 pixels; em (c), a sua versão binarizada com o auxílio do algoritmo *InterMeans* [94]

As dimensões e as coordenadas anatômicas da região de interesse foram mantidas constantes ao longo de todos os dissectores de cada corpo vertebral. Antes de se realizar os cálculos dos parâmetros arquitetônicos da estrutura trabecular contida no interior da região de interesse, a imagem foi segmentada, para permitir a discriminação do tecido mineral ósseo, gerando o que se denomina de imagem binarizada, ou seja, uma imagem composta por somente dois elementos de contraste: um que caracteriza a estrutura mineral óssea e o outro, tudo o que não for de natureza mineral. No Quadro 4 encontram-se o número de imagens (*NI*) disponíveis para cada vértebra e o respectivo tamanho das *ROI*'s, dada em número de pixels de largura pelo número de pixels de altura.

O programa “OsteoImage” foi desenvolvido de forma a permitir que a segmentação seja realizada automaticamente mediante o emprego do algoritmo “InterMeans”, ou manualmente pelo operador a partir da escolha subjetiva de um limiar de corte realizado sobre o histograma das imagens. De maneira efetiva, para extratificar a estrutura trabecular, o algoritmo de segmentação atua mediante a agregação de 8 pixels vizinhos [94]. Com o objetivo de manter o mesmo padrão de informação da escala de cinza empregada na radiologia, a estrutura trabecular foi representada por *pixels* brancos e o seu complemento, por *pixels* escuros.

Corpo vertebral	N.º de imagens tomográficas	Tamanho da ROI (pixels)	Corpo vertebral	N.º de imagens tomográficas	Tamanho da ROI (pixels)
A11	13	59 X 42	E11	17	59 X 41
A12	16	75 X 41	E12	19	80 X 41
A13	15	143 X 42	E13	18	69 X 49
A14	16	133 X 45	E14	19	64 X 51
A15	18	135 X 50	E15	21	78 X 42
A16	14	115 X 47	E16	22	83 X 42
B11	19	96 X 42	E21	24	113 X 56
B12	21	81 X 52	E22	24	114 X 56
B13	21	115 X 42	E23	26	143 X 43
B14	19	102 X 49	E24	26	117 X 46
B15	17	113 X 47	E25	26	112 X 49
B16	17	105 X 52	E26	24	109 X 41
C11	14	59 X 47	Y1	12	66 X 48
C12	14	64 X 51	Y3	17	69 X 48
C13	16	77 X 44	Y4	18	75 X 43
D11	18	68 X 60	Y5	19	97 X 42
D12	18	114 X 39	Y6	19	83 X 50
D13	21	115 X 38	1Y	24	103 X 43
D14	18	105 X 53	2Y	24	107 X 36
D15	22	102 X 43	3Y	28	111 X 54
D16	20	116 X 46	4Y	29	122 X 62
D17	20	122 X 49	5Y	26	110 X 43
D18	22	120 X 49			

Quadro 4 - Número de imagens tomográficas e tamanho da ROI de cada corpo vertebral [94]

### 5.2.3 Característica Euler-Poincaré

Conforme abordado neste estudo, para uma estrutura tridimensional porosa, a Característica de Euler-Poincaré (*CEP*) é dada em termos dos elementos naturais da estrutura, a saber:

$$CEP = D_v - C_v$$

onde  $D_v$  é o número de partes descontínuadas por unidade de volume do espaço porótico (número zero de Betti), e  $C_v$  é a conectividade por unidade de volume (primeiro número de Betti).

Para realizar o cálculo da Característica de Euler-Poincaré, define-se o número de partes descontínuadas correspondente ao número de objetos isolados, ou ilhas, como ( $I$ ); a conectividade é expressa em termos do número de ramos ( $B$ ), e o número de cavidades fechadas, ou buracos, por ( $H$ ). Para um determinado volume, é possível estimar a Característica de Euler-Poincaré mediante um conjunto de disectores que varre esse volume, observando-se o perfil de um setor (corte) e comparando-o com o perfil do próximo. Sob essa ótica, a Característica de Euler-Poincaré pode ser expressa por:

$$CEP = 1/2 (I + H - B)$$

A expressão é dividida por 2 devido ao fato de que a contagem dessas quantidades ocorre em ambas as direções simultaneamente. Pela observação das diferenças em aparência da estrutura entre cortes contíguos, é possível deduzir os eventos topológicos que ocorrem no disector. Para um disector composto de imagens binárias, por exemplo  $D_i$ , onde  $i = 1, 2, \dots, n-1$ , e  $n$  é o número de seções/imagens, a Característica de Euler-Poincaré pode ser computada da seguinte forma:

$$CEP_i = 1/2 (N_i + N_{i+1} - 2 N_{i \cap i+1} + 2 L_{i \cap i+1} - L_i - L_{i+1})$$

onde  $N_i$  é o número total de objetos desconectados (todas as partes dos espaço porótico) visto em uma simples imagem binária  $i$ ;  $N_{i \cap i+1}$  é o número de objetos dentro de uma seção resultante da interseção  $i \cap i + 1$ ;  $L_i$  é o número total de buracos dentro de todos os objetos e  $L_{i \cap i+1}$  é o número de buracos na interseção. A conectividade no disector  $D_i$  pode ser obtida mediante a aplicação de um operador “E” (multiplicação), tal que permita reescrever a equação anterior da seguinte forma:

$$CEP_i = 1/2 (GrãosIm_i + GrãosIm_{i+1} - 2 GrãosIm_{i \cap i+1} + 2BuracosIm_{i \cap i+1} - BuracosIm_i - BuracosIm_{i+1})$$

onde,  $GrãosIm_i$  significa o número de componentes trabeculares na imagem  $i$ ;  $GrãosIm_{i \cap i+1}$  significa o número comum de componentes trabeculares para as imagens  $i$  e  $i+1$ ; seguindo-se a mesma descrição para a estimação dos buracos.

### 5.2.4 Análise Estatística

Para avaliação dos resultados empregou-se medidas de estatística descritiva, a saber, média, valor máximo e mínimo, desvio padrão e amplitude (diferença entre os valores máximo e mínimo). Para determinar a associação entre variáveis quantitativas, foi empregado o coeficiente de correlação de Pearson ( $p$ ), adotando-se o seguinte critério de análise:

- Correlação perfeita:  $p = 1$
- Correlação forte:  $0,8 < p < 1$
- Correlação moderada:  $0,5 < p < 0,8$
- Correlação fraca:  $0,1 < p < 0,5$
- Correlação ínfima:  $0 < p < 0,1$
- Correlação nula:  $p = 0$

## 6 RESULTADOS

### 6.1 DENSITOMETRIA ÓSSEA

Conforme descrito em 5.2.1.e, os corpos vertebrais foram montados no interior do simulador de acrílico e submetidos aos exames de densitometria óssea. Para cada conjunto de vértebras foram realizadas três varreduras de aquisição com o equipamento, sendo calculada a média das leituras da densitometria (BMD) e do conteúdo mineral ósseo (BMC). Esses valores encontram-se discriminados no Anexo A, os quais foram posteriormente empregados na análise dos resultados.

### 6.2 PARÂMETROS ARQUITETURAIS TRABECULARES

Conforme descrito em 5.2.1.f, sobre o conjunto das imagens tomográficas de cada vértebra, foi aplicado o programa “OsteoImage” com a finalidade de realizar os cálculos da fração óssea aparente (*app B.Ar/T.Ar*) e da Característica de Euler-Poincaré (*CEP*). Como ilustração, nos Anexos B e C, estão apresentados os resultados obtidos dos valores da fração óssea aparente e da Característica de Euler-Poincaré das imagens tomográficas dos corpos vertebrais A11 a B12.

### 6.3 ENSAIOS DE COMPRESSÃO

Conforme disposto em 5.2.1.g, após a obtenção dos resultados dos parâmetros calculados pelo programa OsteoImage, as vértebras foram submetidas ao ensaio de compressão axial entre placas paralelas, com a finalidade de avaliar a carga máxima suportada. A curva mostrando a relação da força de compressão (dada em newtons) com a deformação linear (dada em milímetros), de cada vértebra submetida ao ensaio, foi armazenada no computador do equipamento e posteriormente impressa. Como ilustração, a



denominado OsiriX, que é um visualizador DICOM. Com uma ferramenta disponibilizada por esse programa, pode-se calcular a área da seção reta diretamente sobre as imagens tomográficas dos corpos vertebrais.

O Anexo D fornece, para cada corpo vertebral, os seguintes dados: força máxima, área da seção reta, tensão máxima, inclinação das curvas força por deformação e tensão por deformação, indicadas por “k1” e “k2”, respectivamente, medidas na região elástica.

O Anexo E permite uma visão condensada dos principais dados utilizados na análise dos resultados.

## 6.4 RESULTADOS DOS TESTES DE CORRELAÇÃO

### 6.4.1 Correlação entre Densidade/Massa Óssea e Força/Tensão

A Tabela 1 apresenta o resultado do teste de correlação de Pearson, com os respectivos níveis de significância estatística, para as variáveis BMC, BMD, força, tensão e elasticidade, realizado para cada conjunto individual de corpos vertebrais. Os valores destacados em negrito denotam a existência de correlação significativa.

Tabela 1 - Resultado dos testes de correlação entre BMC/BMD e força, tensão e elasticidade (BMC: conteúdo mineral ósseo; BMD: densidade mineral óssea)

	Ind.	N.º de vértebras	Força		Tensão		k1 (elast – força)		k2 (elast – tensão)	
			r	p	r	p	r	p	r	p
BMC	A	6	<b>0,952</b>	<b>0,003</b>	-0,555	0,253	<b>0,923</b>	<b>0,009</b>	<b>-0,85</b>	<b>0,032</b>
	B	6	<b>0,859</b>	<b>0,028</b>	0,735	0,096	0,719	0,107	0,297	0,568
	C/D	11	<b>0,701</b>	<b>0,016</b>	<b>0,647</b>	<b>0,031</b>	<b>0,621</b>	<b>0,041</b>	0,528	0,095
	E	12	<b>0,945</b>	<b>0,000</b>	<b>0,771</b>	<b>0,003</b>	<b>0,75</b>	<b>0,005</b>	0,124	0,702
	Yn	5	0,834	0,079	0,293	0,632	0,728	0,163	0,26	0,673
	nY	5	<b>0,957</b>	<b>0,011</b>	<b>0,956</b>	<b>0,011</b>	0,689	0,198	0,445	0,453
	Total	45	<b>0,639</b>	<b>0,000</b>	<b>0,389</b>	<b>0,008</b>	<b>0,533</b>	<b>0,000</b>	0,182	0,232
BMD	A	6	<b>0,81</b>	<b>0,051</b>	-0,351	0,495	<b>0,79</b>	<b>0,062</b>	-0,628	0,181
	B	6	0,602	0,206	0,471	0,346	0,505	0,307	0,159	0,763
	C/D	11	0,287	0,392	0,29	0,387	0,156	0,647	0,146	0,669
	E	12	0,45	0,143	<b>0,78</b>	<b>0,003</b>	<b>0,541</b>	<b>0,07</b>	<b>0,824</b>	<b>0,001</b>
	Yn	5	0,72	0,17	0,324	0,595	0,714	0,175	0,319	0,601
	nY	5	<b>0,862</b>	<b>0,06</b>	<b>0,924</b>	<b>0,025</b>	0,65	0,236	0,493	0,399
	Total	45	<b>0,506</b>	<b>0,000</b>	<b>0,594</b>	<b>0,000</b>	<b>0,545</b>	<b>0,001</b>	<b>0,587</b>	<b>0,000</b>

### 6.4.2 Correlação Relativa aos Parâmetros Arquiteturais Trabeculares

A Tabela 2 apresenta as respostas dos testes de correlação de Pearson, com os respectivos níveis de significância, realizados com as variáveis fração óssea aparente (*app B.Ar/T.Ar*) e Característica de Euler-Poincaré (*CEP*) das imagens tomográficas de cada corpo vertebral. Os resultados destacados em negrito denotam correlação significativa. Também foi procedida a realização do mesmo teste para a totalidade das 45 amostras, mediante a associação dos valores médios de *app B.Ar/T.Ar* e de *CEP* de cada corpo vertebral. O resultado dessa correlação total mostrou em  $r = -0,843$ ;  $p < 0,001$ .

Tabela 2 - Resultados do teste de correlação entre *app B.Ar/T.Ar* e *CEP* das imagens tomográficas de cada corpo vertebral (*app B.Ar/T.Ar*: fração óssea aparente; *CEP*: Característica de Euler-Poincaré)

Corpo vertebral	Correlação entre <i>app B.Ar/T.Ar</i> e <i>CEP</i>				Corpo vertebral	r	p
	r	p	r	p			
A11	<b>-0,842</b>	<b>0,001</b>	E11	<b>-0,531</b>	<b>0,034</b>		
A12	<b>-0,771</b>	<b>0,001</b>	E12	-0,234	0,349		
A13	<b>-0,908</b>	<b>0,000</b>	E13	<b>-0,798</b>	<b>0,000</b>		
A14	<b>-0,930</b>	<b>0,000</b>	E14	<b>-0,715</b>	<b>0,001</b>		
A15	<b>-0,694</b>	<b>0,002</b>	E15	<b>-0,699</b>	<b>0,001</b>		
A16	-0,506	0,078	E16	<b>-0,901</b>	<b>0,000</b>		
B11	<b>-0,652</b>	<b>0,003</b>	E21	<b>-0,644</b>	<b>0,001</b>		
B12	<b>-0,510</b>	<b>0,022</b>	E22	<b>-0,891</b>	<b>0,000</b>		
B13	<b>-0,673</b>	<b>0,001</b>	E23	<b>-0,656</b>	<b>0,000</b>		
B14	<b>-0,699</b>	<b>0,001</b>	E24	<b>-0,510</b>	<b>0,009</b>		
B15	<b>-0,915</b>	<b>0,000</b>	E25	<b>-0,475</b>	<b>0,017</b>		
B16	<b>-0,717</b>	<b>0,002</b>	E26	<b>-0,695</b>	<b>0,000</b>		
C11	<b>-0,600</b>	<b>0,030</b>	Y1	-0,413	0,207		
C12	<b>-0,884</b>	<b>0,000</b>	Y3	<b>-0,625</b>	<b>0,010</b>		
C13	<b>-0,872</b>	<b>0,000</b>	Y4	<b>-0,685</b>	<b>0,002</b>		
D11	<b>-0,898</b>	<b>0,000</b>	Y5	0,114	0,652		
D12	<b>-0,722</b>	<b>0,001</b>	Y6	-0,136	0,591		
D13	<b>-0,739</b>	<b>0,000</b>	1Y	<b>-0,641</b>	<b>0,001</b>		
D14	<b>-0,855</b>	<b>0,000</b>	2Y	<b>-0,772</b>	<b>0,000</b>		
D15	<b>-0,395</b>	<b>0,076</b>	3Y	<b>-0,513</b>	<b>0,006</b>		
D16	<b>-0,664</b>	<b>0,002</b>	4Y	<b>-0,570</b>	<b>0,002</b>		
D17	<b>-0,819</b>	<b>0,000</b>	5Y	<b>-0,682</b>	<b>0,000</b>		
D18	<b>-0,747</b>	<b>0,000</b>					

### 6.4.3 Correlação dos Parâmetros Arquiteturais Trabeculares com os Parâmetros Biomecânicos e Mineral Ósseos

A Tabela 3 apresenta as respostas dos testes de correlação de Pearson, com os respectivos níveis de significância, realizados entre os parâmetros arquiteturais e as medições de força/tensão, elasticidade-força, elasticidade-tensão, BMC e BMD. Para a realização desses testes, considerou-se a totalidade das amostras, descartando-se os corpos vertebrais do indivíduo A, em função de terem apresentado resultados discrepantes no teste de correlação do item 6.4.1. As variáveis relacionadas aos parâmetros arquiteturais empregadas nos testes de correlação foram, respectivamente, os valores mínimo, médio, máximo, diferença máxima (“Delta”) e desvio padrão (“DP”) da fração óssea aparente e da Característica de Euler-Poincaré. Os resultados destacados em negrito denotam correlação significativa.

Tabela 3 - Resultados do teste de correlação entre parâmetros arquiteturais e BMC, BMD, força/tensão e elasticidade (*app B.Ar/T.Ar*: fração óssea aparente; *CEP*: Característica de Euler-Poincaré; BMC: conteúdo mineral ósseo; BMD: densidade mineral óssea)

		Força		Tensão		k1 (elast – f)		k2 (elast – t)		BMC		BMD	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<i>app</i> <i>B.Ar/T.Ar</i>	Min	-0,284	0,059	<b>-0,680</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,444</b>	<b>0,002</b>	<b>-0,727</b>	<b>0,000</b>	-0,274	0,068	<b>-0,575</b>	<b>0,000</b>
	Med	<b>-0,321</b>	<b>0,032</b>	<b>-0,660</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,474</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,666</b>	<b>0,000</b>	<b>-0,304</b>	<b>0,043</b>	<b>-0,465</b>	<b>0,001</b>
	Max	<b>-0,348</b>	<b>0,019</b>	<b>-0,532</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,452</b>	<b>0,002</b>	<b>-0,526</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,333</b>	<b>0,026</b>	<b>-0,383</b>	<b>0,009</b>
	Delta	0,105	0,494	<b>0,432</b>	<b>0,011</b>	0,216	0,154	<b>0,484</b>	<b>0,004</b>	0,102	0,503	<b>0,398</b>	<b>0,007</b>
	DP	0,166	0,276	<b>0,467</b>	<b>0,005</b>	<b>0,317</b>	<b>0,034</b>	<b>0,553</b>	<b>0,001</b>	0,121	0,427	<b>0,477</b>	<b>0,001</b>
<i>CEP</i>	Min	-0,056	0,713	<b>0,456</b>	<b>0,007</b>	0,143	0,347	<b>0,522</b>	<b>0,002</b>	0,051	0,740	0,155	0,310
	Med	0,078	0,611	<b>0,640</b>	<b>0,000</b>	0,227	0,134	<b>0,560</b>	<b>0,001</b>	0,239	0,113	0,242	0,109
	Max	<b>0,281</b>	<b>0,062</b>	<b>0,642</b>	<b>0,000</b>	<b>0,351</b>	<b>0,018</b>	<b>0,464</b>	<b>0,006</b>	<b>0,517</b>	<b>0,000</b>	<b>0,383</b>	<b>0,009</b>
	Delta	<b>0,373</b>	<b>0,012</b>	0,257	0,143	0,214	0,158	0,022	0,902	<b>0,505</b>	<b>0,000</b>	0,236	0,118
	DP	<b>0,451</b>	<b>0,002</b>	<b>0,364</b>	<b>0,034</b>	<b>0,272</b>	0,071	0,121	0,494	<b>0,447</b>	<b>0,002</b>	0,237	0,117

## 7 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

### 7.1 DISCUSSÃO

#### 7.1.1 Associação entre Parâmetros Biomecânicos e Mineral Ósseos

Conforme citado em 2.2.2, a avaliação da densidade mineral óssea contribui com a informação fundamental para o diagnóstico da osteoporose, com base nos limiares definidos pela OMS, largamente aceitos pela comunidade científica internacional e pelas agências reguladoras.

Ao se analisar os resultados dos testes de correlação linear apresentados na Tabela 1, constata-se que, para o total das 45 amostras, há uma correlação positiva moderada entre BMC e força máxima suportada pelo corpo vertebral ( $r=0,639$ ;  $p<0,001$ ). A mesma conclusão pode ser inferida com respeito à correlação entre BMC e a variável elasticidade-força ( $p=0,533$ ;  $p<0,001$ ). Ou seja, na medida em que aumenta o conteúdo mineral, o osso apresenta maior resistência à força de compressão e torna-se mais duro (menos elástico). Ao delimitar-se essa análise para cada indivíduo, constata-se que as correlações entre BMC e força tornam-se mais fortemente positivas, bem como, entre BMC e elasticidade-força. Essa conclusão vem ao encontro dos achados de Dempster [45], ao afirmar que o volume ósseo contribui com 76% da variabilidade da resistência mecânica.

Já a associação do BMC com a tensão, para a totalidade das 45 amostras, mostrou-se positiva, porém fraca ( $r=0,389$ ;  $p=0,008$ ), e a do BMC com a elasticidade-tensão, sem significância estatística. Ou seja, o BMC não se correlaciona forte, nem moderadamente, com a pressão máxima suportada pelo corpo vertebral, indicando que as variações da geometria do corpo vertebral, mais especificamente da área da seção reta da vértebra, afetam a associação entre essas variáveis. Por meio da análise individual, observou-se um comportamento inesperado para as amostras de A e Yn, sendo que para as primeiras obteve-se o coeficiente de Pearson  $r=-0,555$  para a correlação entre BMC e tensão, e de  $r=-0,85$ , para a correlação entre BMC e elasticidade-tensão, sugerindo uma associação negativa entre essas variáveis. Observando-se as características dos doadores apresentadas no Quadro 3, percebe-se que o indivíduo A tem idade estimada entre 15 e 17 anos, ou seja, seu organismo encontrava-se

ainda em fase de formação óssea quando foi a óbito. Esse aspecto, aliado a possibilidade de ter existido algum tipo de enfermidade não reportada, pode ter contribuído para ocorrência de resultado negativo. Todavia, como não foi encontrada nenhuma explicação definitiva para essa correlação controversa, resolveu-se descartar tais dados no desenvolvimento das análises subsequentes.

A análise da associação da BMD com a força, e da BMD com a tensão, baseada nos resultados dos testes de correlação apresentados na Tabela 1, mostra que existe uma correlação positiva moderada entre a variável BMD e as variáveis força e tensão, respectivamente,  $r = 0,506$ ;  $p < 0,001$  e  $r = 0,594$ ;  $p < 0,001$ . Da mesma forma, o resultado do teste de correlação da BMD com as variáveis elasticidade-força e elasticidade-tensão mostra comportamento similar, com correlação positiva moderada e de alta significância estatística ( $r = 0,545$ ;  $p = 0,001$  e  $r = 0,587$ ;  $p < 0,001$ , respectivamente). Ou seja, com o crescimento da BMD, observa-se um aumento moderado da resistência mecânica e da rigidez do corpo vertebral, sendo que a correlação da BMD com as variáveis força e tensão independe da geometria do corpo vertebral. Isso se justifica devido à densidade mineral óssea ser uma medição normalizada em função da área do corpo vertebral, calculada com base na sua projeção ântero-posterior. O fato da correlação da BMD com a variável tensão mecânica ser moderada, e não fortemente positiva, harmoniza-se com os resultados das pesquisas de Luo et al. [5], que demonstraram que a densidade óssea por si só pode contribuir com 65% na variação da resistência óssea. Nesse mesmo sentido também apontam as conclusões das pesquisas de Müller [49], que dizem que cerca de 70% da variabilidade da resistência mecânica óssea “*in vitro*” é determinada pela densidade mineral óssea.

Por outro lado, se for realizada uma análise individualizada dos resultados das correlações apresentadas na Tabela 1, pode-se observar que para as vértebras do indivíduo A existe um comportamento anômalo da associação da BMD com a tensão máxima ( $r = -0,351$ ;  $p = 0,485$ ), similarmente ao constatado em relação ao BMC. Embora essa correlação não tenha significado estatístico, sugere que a resistência mecânica dessas vértebras diminui na medida em que a sua densidade mineral aumenta. Conforme discutido anteriormente, esse fato levou a se desconsiderar os dados dessas amostras no desenvolvimento do presente estudo. Para as vértebras dos indivíduos C e D (agrupadas para efeitos de análise), a correlação entre essas mesmas variáveis se mostra fraca e sem significância estatística ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,387$ ), não permitindo depreender uma conclusão a respeito do comportamento da resistência mecânica em função da densidade mineral óssea. Particularmente essas vértebras foram as que apresentaram a menor resistência mecânica dentre todas as analisadas, ficando a média da sua

tensão de ruptura em 2,58 MPa, muito inferior aos 8,86 MPa das vértebras do indivíduo B e aos 11,25 MPa do E, por exemplo. Assim sendo, para as amostras dos corpos vertebrais dos indivíduos C e D, não se pode estabelecer uma clara associação entre BMD e resistência mecânica.

Mas, se for considerada a totalidade das amostras avaliadas, pode-se depreender que a BMD permite uma estimativa da resistência mecânica do corpo vertebral melhor que o BMC, porém dentro de um limite moderado de correlação ( $r = 0,594$ ;  $p < 0,001$ ).

### 7.1.2 Associação entre Fração Óssea Aparente e Conectividade

A Tabela 2 apresenta o resultado do teste de correlação entre fração óssea aparente e conectividade trabecular para cada corpo vertebral. Pode-se perceber que 40, entre os 45 corpos vertebrais analisados, apresentaram correlação de moderada a fortemente negativa entre  $app\ B.Ar/T.Ar$  e  $CEP$ . Deve-se destacar, também, que o teste de correlação entre essas duas variáveis, considerando-se a totalidade das amostras, resultou em  $r = -0,843$ ;  $p < 0,001$ , caracterizando uma forte correlação negativa entre fração óssea e conectividade. Considerando que quanto maior a conectividade, mais negativo é o valor de  $CEP$ , tal resultado vai ao encontro dos achados de Chappard et al. [7], que apontam para a existência de uma correlação linear entre a maioria dos parâmetros relacionados a arquitetura trabecular. Nessa mesma direção apontam os achados de Delmas [31], que observou que a alta taxa de remodelação e as cavidades profundas típicas da osteoporose produzem perda simultânea de trabéculas e de conectividade. Isso contribui mais para a diminuição da resistência mecânica óssea do que o efeito resultante do afinamento trabecular, decorrente da reduzida formação óssea. Outro aspecto importante que deriva desse resultado diz respeito à coerência intrínseca do programa OsteoImage, que apontou maior conectividade em ossos esponjosos de estrutura trabecular mais densa.

### 7.1.3 Associação dos Parâmetros Arquiteturais Trabeculares com os Parâmetros Biomecânicos e Mineral Ósseos

Tomando como referência os resultados dos testes de correlação discriminados na Tabela 3, constata-se que, de uma forma geral, existe uma correlação moderada negativa com significância estatística entre os valores mínimo, médio e máximo da fração óssea aparente (*app B.Ar/T.Ar*) e as medições de força, tensão, elasticidade, BMC e BMD. Com base no referencial teórico pesquisado e discutido no presente trabalho, esperava-se que a correlação entre essas variáveis fosse de moderada a forte positiva, e não negativa. Ou seja, estimava-se que aumentos de tensão, rigidez e densidade mineral ósseas correspondessem a frações ósseas trabeculares maiores.

Da forma como se apresentam os resultados, conclui-se que a metodologia proposta neste trabalho tende a subdimensionar o conteúdo trabecular ósseo na medida em que aumenta a densidade mineral do corpo vertebral. Esse fato remete obrigatoriamente a uma avaliação dessa metodologia e dos critérios adotados, notadamente quanto aos aspectos abaixo enumerados:

- a) segmentação: conforme abordado por Arcaro [94], a segmentação de imagens é a sua divisão em regiões ou categorias, que correspondem a diferentes objetos ou partes de objetos. A importância dessa etapa no processo de análise é tal que ela pode definir o sucesso ou o fracasso dos passos seguintes. No contexto do presente aplicativo, o resultado da segmentação constitui-se na classificação dos tecidos mostrados nas imagens tomográficas em uma dentre duas categorias, ou seja, em tecido mineral ósseo ou em tecido medular. Os resultados encontrados nos testes sugerem que, na medida em que aumenta a densidade mineral óssea, o processo de segmentação adotado no programa OsteoImage tende a classificar como tecido medular maior quantidade de estruturas minerais, levando a subestimação do conteúdo mineral trabecular e, em consequência, de *app B.Ar/T.Ar* e *CEP*;
- b) ROI: conforme abordado em 5.2.2, os cálculos do programa OsteoImage limitaram-se a uma região de interesse selecionada na porção anterior do corpo vertebral, cobrindo uma área de cerca de 20 a 30% da imagem tomográfica. A localização da região de interesse foi escolhida nesta porção por ser a mais afetada pela perda óssea no processo de envelhecimento. Todavia, os critérios

de seleção de tamanho e localização da ROI podem não ser representativos, levando a inferências subestimadas;

- c) algoritmos de cálculo: o programa OsteoImage contempla uma série de algoritmos e rotinas de cálculo (como *InterMeans*, limiar de corte, determinação de conjuntos conexos, entre outras), cujas características e coeficientes afetam o resultado final das análises. A contribuição de cada uma dessas características deve ser ponderada com base no desfecho final (tensão de fratura);
- d) osso cortical: segundo Vogel e Kretschamr [53], o estudo da micro-arquitetura trabecular contribui para a avaliação da resistência mecânica, especialmente no caso das vértebras, onde o percentual do osso esponjoso pode representar até 90% do volume ósseo total. Esse fato ratifica a importante contribuição da estrutura trabecular na avaliação da resistência mecânica vertebral. Todavia, segundo Carbonare et al. [45], os fatores estruturais determinantes da resistência mecânica óssea incluem, além da forma, largura, conectividade e anisotropia do osso trabecular, também a largura e porosidade do osso cortical. O presente estudo não contemplou as potenciais contribuições advindas das características do osso cortical no comportamento biomecânico do corpo vertebral, que pudessem alterar os resultados dos ensaios de compressão;
- e) imagens tomográficas: as tomografias foram realizadas com um equipamento que permite cortes de espessura mínima de 1 mm, com resolução máxima do pixel na ordem de  $230 \mu\text{m} \times 230 \mu\text{m}$ . Essa resolução situa-se na faixa de grandeza do tamanho físico das trabéculas, o que limita a capacidade de discriminação da estrutura trabecular. Por outro lado, o equipamento de tomografia realiza compensações automáticas de nível de cinza e tamanho de janela em função da densidade média do objeto que está sendo radiografado, com a finalidade de evitar saturação do brilho da imagem. Essa característica pode afetar processos posteriores de segmentação, notadamente nos casos em que os objetos apresentam expressiva variação de densidade entre si.

Assim sendo, em decorrência dos resultados obtidos das correlações entre a variável  $app\ B.Ar/T.Ar$  e as demais variáveis descritas na Tabela 3, conclui-se que o cálculo da fração óssea aparente realizada pelo método proposto não contribui para a avaliação da resistência do corpo vertebral.

A Tabela 3 também apresenta os resultados dos testes de correlação entre os valores mínimo, médio e máximo da variável *CEP* e as medições de força, tensão, elasticidade, BMC e BMD. Esses resultados mostram, por exemplo, uma correlação positiva de fraca a moderada da variável *CEP Max* com as demais variáveis. Esse comportamento sugere que quanto maior for o valor da variável *CEP Max* maior será a tensão suportada pelo corpo vertebral ( $r = 0,642$ ;  $p < 0,001$ ). Ocorre que, quanto maior o valor de *CEP Max*, mais desconexo é o arranjo trabecular. Ou seja, altos valores de *CEP Max* indicam perda de conectividade. Ora, o referencial teórico abordado no presente trabalho mostra justamente o oposto, quer seja, estruturas com boa conectividade tendem a suportar melhor os esforços mecânicos. Assim sendo, esperava-se uma correlação de característica negativa forte entre *CEP Max* e as variáveis tensão e BMD, onde altos valores de tensão e de densitometria óssea estariam associados a baixos valores de *CEP Max*, representando estruturas altamente conexas.

Considerando que o cálculo de *CEP* é realizado pelo programa OsteoImage sobre as imagens tomográficas segmentadas, aplica-se para essa situação o mesmo argumento utilizado para explicar o comportamento inverso da variável *app B.Ar/T.Ar*, visto que os cálculos de *CEP* tomam como base os mesmos dados segmentados e binarizados que são utilizados para o cálculo da fração óssea aparente. Por outro lado, basta observar o resultado do coeficiente de correlação de entre *app B.Ar/T.Ar* e *CEP* para comprovar a existência dessa situação, visto que essas variáveis apresentam forte correlação negativa entre si ( $r = -0,843$ ;  $p < 0,001$ ).

Dessa maneira, em decorrência dos resultados obtidos das correlações entre a variável *CEP Max* e as demais variáveis descritas na Tabela 3, conclui-se que de maneira geral o cálculo da Característica de Euler-Poincaré proposta pelo presente trabalho não contribui para a avaliação da resistência trabecular óssea.

Todavia, se for realizada uma análise individual do comportamento biomecânico dos corpos vertebrais em relação a *CEP*, um aspecto chama a atenção. No item 7.1.1, observou-se que as vértebras dos indivíduos C e D foram as que apresentaram a menor resistência mecânica dentre todas as analisadas, ficando a média da sua tensão de ruptura em 2,58 MPa, cerca de 4 a 5 vezes menor do que a das vértebras dos indivíduos B (8,86 MPa) e E (11,25 MPa). Entretanto, o valor médio da BMD das vértebras dos indivíduos C e D ( $0,73 \text{ g/cm}^2$ ) é praticamente igual ao do B ( $0,74 \text{ g/cm}^2$ ) e somente 28% menor que o do E. Ou seja, a leitura da BMD não conseguiu discriminar uma diferença de cerca de 4 vezes na resistência mecânica existente entre as vértebras dos indivíduos C/D e B. Mas, se for realizado o cálculo da correlação entre o valor *Delta CEP* (diferença entre os valores máximo e mínimo de *CEP*) e a tensão mecânica para essas vértebras, constata-se que para o indivíduo B resulta em

$r=0,740$  e  $p=0,093$ ; para C/D em  $r=-0,208$  e  $p=0,540$ ; para E em  $r=0,443$  e  $p=0,149$ ; para Yn em  $r=0,658$  e  $p=0,227$ ; para nY em  $r=0,665$  e  $p=0,221$ . Embora a maioria das correlações acima enumeradas apresenta inferência estatística pouco significativa, pode-se observar que os únicos indivíduos que apresentam comportamento da variação da conectividade em relação a resistência mecânica diferente dos demais são justamente os que possuem as vértebras mais frágeis. Com base nos resultados obtidos, ao se comparar a resistência dos corpos vertebrais dos indivíduos C/D e B, por exemplo, observa-se a existência de uma diferença na ordem de 4 vezes entre a sua resistência mecânica, o que não é sinalizado pelas leituras da densidade mineral óssea, que são praticamente idênticas; porém registra-se um comportamento divergente da conectividade trabecular que permite discriminar sua resposta biomecânica.

## 7.2 CONCLUSÕES

Considerando os objetivos propostos no presente trabalho, pode-se sintetizar as conclusões da seguinte forma:

- a) o BMC não se correlaciona forte, nem moderadamente, com a pressão máxima suportada pelo corpo vertebral, indicando que variações da área da seção reta da vértebra afetam a associação entre essas variáveis;
- b) a BMD permite uma estimativa da resistência mecânica do corpo vertebral melhor que a BMC, porém dentro de um limite moderado de correlação, podendo permitir a sobreposição de valores de densitometria para vértebras de diferentes resistências mecânicas;
- c) o programa OsteoImage permite a realização dos cálculos da fração trabecular óssea aparente e da Característica de Euler-Poincaré a partir de imagens tomográficas de corpos vertebrais, sendo constatada uma forte correlação negativa entre fração óssea e conectividade, indicando que vértebras com alta densidade trabecular caracterizam-se por uma boa conectividade estrutural;
- d) de forma geral, os resultados dos testes de correlação entre os parâmetros arquiteturais trabeculares calculados pela metodologia proposta e as medições de densitometria e carga máxima, não estabelecem indicadores significativos para a estimativa do risco de fratura do corpo vertebral;

- e) resultados individualizados da correlação da variação da conectividade (*Delta CEP*) com a tensão de ruptura permitiram distinguir os corpos vertebrais mais frágeis, mesmo quando apresentam leitura de BMD similar aos mais resistentes, sinalizando para a importância dos indicadores arquiteturais na análise do risco de fratura óssea.

Em que pese os resultados obtidos nos testes de correlação entre os parâmetros arquiteturais trabeculares e a carga máxima suportada pela vértebra não terem permitido o estabelecimento de indicadores de risco de fratura, a correlação entre a amplitude de variação da conectividade e a tensão máxima distinguiu os corpos vertebrais mais frágeis, característica esta não percebida pelas leituras da densitometria mineral óssea. Este fato permite afirmar que os valores dos parâmetros topológicos e estruturais trabeculares vertebrais, calculados sobre imagens tomográficas, podem contribuir para a avaliação do risco de fratura, em complemento às informações da densitometria mineral óssea.

### 7.3 SUGESTÕES PARA A CONTINUAÇÃO DA LINHA DE PESQUISA

Com o objetivo de manter a presente linha de pesquisa, sugere-se uma revisão do programa OsteoImage, notadamente quanto aos algoritmos e critérios de segmentação das imagens tomográficas em função da variação da densidade mineral, pois se observou uma perda de recrutamento de tecido ósseo mineral na medida em que a densidade óssea aumenta.

Outro aspecto a considerar é a influência do tamanho e localização da região de interesse sobre a qual as medições são realizadas, para evitar a perda de áreas que possam contribuir decisivamente para os resultados das análises. Recomenda-se, igualmente, um estudo da contribuição do osso cortical para a resistência mecânica vertebral, independente da resposta da estrutura trabecular.

Paralelamente, indica-se o desenvolvimento do algoritmo de cálculo da *CEP* para o plano axial das imagens tomográficas, além da análise entre os dissecadores, o que permitirá incluir a contribuição da conectividade ao longo do plano horizontal na estimativa da resistência óssea.

Uma recomendação importante refere-se ao emprego de um equipamento de tomografia computadorizada mais moderno para a realização dos futuros ensaios, visto que o aparelho utilizado no trabalho possui mais de 10 anos de uso e encontra-se defasado em

relação aos modernos tomógrafos de múltiplos cortes, que realizam cortes de espessura submilimétrica.

Acredita-se que a adoção dessas recomendações, aliadas aos resultados obtidos neste trabalho, possibilitará a obtenção de parâmetros mais fidedignos da fração óssea e da conectividade, de forma a agregar a contribuição dos indicadores da qualidade óssea na avaliação do risco de fratura vertebral.

## REFERÊNCIAS

1. Felsenberg D, Boonen S. The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clin Ther*. 2005 Jan;27(1):1-11.
2. Stewart A, Reid DM. Quantitative ultrasound or clinical risk factors: which best identifies women at risk of osteoporosis? *Br J Radiol*. 2000;73(866):165-71.
3. Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM. Validation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) for patient selection for bone densitometry. *Osteoporos Int*. 1999;10(1):85-90.
4. Lakes R. Mechanical properties of trabecular bone [Internet]. Madison: Author; 2005 Jan 03 [capturado em 2006 Mar 20]. Disponível em: <http://silver.neep.wisc.edu/~lakes/BoneTrab.html>
5. Luo G, Kinney JH, Kaufman JJ, Haupt D, Chiabrera A, Siffert RS. Relationship between plain radiographic patterns and three-dimensional trabecular architecture in the human calcaneus. *Osteoporos Int*. 1999;9(4):339-45.
6. Cova M, Toffanin R, Accardo A, Strolka I, Furlan C, Possi-Mucelli R. Magnetic resonance microscopy of trabecular bone. *Radiol Oncol*. 2002;36(4):313-8.
7. Chappard D, Legrand E, Pascaretti C, Baslé MF, Audran M. Comparison of eight histomorphometric methods for measuring trabecular bone architecture by image analysis on histological sections. *Microsc Res Tech*. 1999 May;45(4-5):303-12.
8. Laib A, Newitt DC, Lu Y, Majumbar S. New model-independent measures of trabecular bone structure applied to in vivo high-resolution MR images. *Osteoporos Int*. 2002;13(2):130-6.
- 9 Rodrigues MES. Análise do risco de fratura óssea por ultrasonometria e ensaio mecânico de compressão [dissertação online]. São Carlos (SP): Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo; 2003 [capturado em 2009 Apr 18]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/82/82131/tde-22042004-093459/>

10. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieus FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, et al. Bone histomorphometry: standadization of nomenclature, symbols, and units. *J Bone Miner Res.* 1987 Dec;2(6):595-610.
11. Brown BH, Smallwood RH, Barber DC, Lawford PV, House DR. *Medical physics and biomedical engineering.* Bristol: IOP; 1999.
12. Corpo humano: esqueleto [Internet]. [S.l.]: WebCiencia; 2008 [capturado em 2009 Feb 25]. Disponível em: <http://www.webciencia.com>
13. Klein CG. Avaliação da arquitetura óssea trabecular por meio de processamento de imagem digital em radiografias panorâmicas [dissertação]. Curitiba (PR): Universidade Tecnológica Federal do Paraná; 2005.
14. Szejnfeld VL. Composição e organização do osso. In: Szejnfeld VL. *Osteoporose: diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Sarvier; 2000. p. 3-19.
15. Blake GM, Rochester HW, Fogleman I. *The evaluation of osteoporosis: dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice.* London: Martin Dunitz; 1994.
16. Chesnut CH. Bone quality versus quantity in osteoporosis [Internet]. New York: Hospital for Special Surgery; 2002 Jun 19 [capturado em 2006 Mar 20]. Disponível em: [http://womensportsmedicine.org/professional-conditions\\_bone-quality-osteoporosis.asp](http://womensportsmedicine.org/professional-conditions_bone-quality-osteoporosis.asp)
17. The Farrier & Hoofcare Resource Center [Internet]. Pennsylvania: Author; 2008 [capturado em 2008 Apr 20]. Disponível em: <http://www.horseshoes.com/farrierssites>
18. Carvalho AB, Reis LM, Jorgetti V. Biópsia e histomorfometria óssea. In: Szejnfeld VL. *Osteoporose: diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Sarvier; 2000. p. 259-74.
19. Szejnfeld VL. Remodelação óssea. In: Szejnfeld VL. *Osteoporose: diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Sarvier; 2000. p. 20-9.
20. Ruimerman R, Hilbers P, van Reitbergen B, Hiskes R. A theoretical framework for strain-related trabecular boné maintenance and adaptation. *J Biomech.* 2005 Apr;38(4):931-41.

21. Tank E, Ruimerman R, Huiskes R. Trabecular architecture can remain intact for both disuse and overload enhanced resorption characteristics. *J Biomech.* 2006;39(14):2631-7.
22. Szejnfeld VL. Epidemiologia da osteoporose e fraturas. In: Szejnfeld VL. *Osteoporose: diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Sarvier; 2000. p. 63-74.
23. Wigderowitz CA, Abel EW, Rowley DI. Evaluation of cancellous structure in the distal radius using spectral analysis. *Clin Orthop Rel Res.* 1997 Feb(335):152-61.
24. Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica – SBDens. Consenso Brasileiro em Densitometria [Internet]. São Paulo: Author; 2003 [capturado em 2008 Nov 20]. Disponível em: <http://www.osteodens.com.br/pages/consenso.php>
25. Frisoli Júnior A. Osteoporose no idoso. In: Szejnfeld VL. *Osteoporose: diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Sarvier; 2000. p. 118-34.
26. Stokstad E. Bone quality fills holes in fracture risk. *Science.* 2005 Jun;308(5728):1580-1.
27. de Lusignan S, Chan T, Wood O, Hague N, Valentin T, Van Vlymen J. Quality and variability of osteoporosis data in general practice computer records: implications for disease registers. *Public Health.* 2005 Sep;119(9):771-80.
28. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2004 Jan;15(1):20-6.
29. Khosla S, Melton LJ 3rd. Osteopenia. *N Engl J Med.* 2007 May;356(22):2293-300.
30. Bone density [Internet]. [S.l.]: Osteoporosis and Bone Physiology; 2008 [capturado em 2009 Apr 20]. Disponível em: <http://courses.washington.edu/bonephys/opbmd.html#tz>
31. Delmas PD. The role of bone microarchitecture in skeletal fragility. *Osteoporos Int.* 2007 Jun;18(6):837-89
32. Águaforte Hipereditora [Internet]. [capturado em 2009 Feb 10]. Disponível em: <http://www.aguaforte.com>

33. McDonnel P, McHugh PE, O'Mahoney D. Vertebral osteoporosis and trabecular bone quality. *Ann Biomed Eng.* 2007 Feb;35(2):170-89.
34. Function of bone [Internet]. Toledo: The University of Toledo; 2003 [capturado em 2007 Mar 07]. Disponível em:  
[http://www.bioe.eng.utoledo.edu/old/adms\\_staffs/akkus/2003\\_WEB\\_PROJECTS/BIOE%20Web/FunctionsOfBone.htm](http://www.bioe.eng.utoledo.edu/old/adms_staffs/akkus/2003_WEB_PROJECTS/BIOE%20Web/FunctionsOfBone.htm)
35. Keaveny TM, Yeh OC. Architecture and trabecular bone: toward an improved understanding of the biomechanical effects of age, sex and osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002 Mar;2(3):205-8.
36. Mosekilde L. Vertebral structure and strenght in vivo and in vitro. *Calcif Tissue Int.* 1993;53 Suppl 1:S121-6.
37. Câmara Americana do Comércio [Internet]. 2008 [capturado em 2008 Apr 20]. Disponível em: <http://www.amcham.com.br/download/informativo>
38. Seeman E. Bone quality. *Osteoporos Int.* 2003 Sep;14 Suppl 5:S3-7.
39. Cantarelli FB, Szejnfeld VL. Qualidade de vida. In: Szejnfeld VL. Osteoporose: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Sarvier; 2000. p. 182-6.
40. Santos FRO. Osteoporose [Internet]. São Paulo: UNESP; 1997 [capturado em 2008 Feb. 12]. Ciclos de Seminários PET. Disponível em:  
<http://www.iq.unesp.br/pet/osteoporose.pps#259,4,Slide 1>
41. Pereira RMR. Manifestações clínicas. In: Szejnfeld VL. Osteoporose: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Sarvier; 2000. p. 89-95.
42. Chappard D, Josselin N, Legrand F, Basle MF, Audran M. Histomorphometry in the evaluation of trabecular microarchitecture. *Osteoporos Int.* 2007 Jun;18(6):862-4.
43. Mayo clinic Staff. Bone marrow biopsy and aspiration: what you can expect [Internet]. [S.l.]: Author; 2007 [capturado em 2008 Apr 10]. Disponível em:  
<http://www.mayoclinic.com/health/bone-marrow-biopsy/MY00305/DSECTION=what-you-can-expect>

44. Trabecular structure [Internet]. Washington: University of Washington; 2006 [capturado em 2008 Apr 10]. Disponível em: <http://courses.washington.edu/bonephys/opgallery.html>
45. Dalle Carbonare L, Valenti MT, Bertoldo F, Zanatta M, Zenari S, Realdi G, et al. Bone microarchitecture evaluated by histomorphometry. *Micron*. 2005;36(7-8):609-16.
46. University of Technology [Internet]. The Netherlands: Author; 2008 [capturado em 2008 Nov 5]. Disponível em: <http://www.mate.tue.nl>
47. Dempster DW. Bone microarchitecture and strength. *Osteoporos Int*. 2003 Sep;14 Suppl 5:S54-6.
48. Duan Y, Seeman E, Turner CH. The biomechanical basis of vertebral body fragility in men and women. *J Bone Miner Res*. 2001 Dec;16(12):2276-83.
49. Mispurten M. Fratura do processo transverso da vértebra L3 [Internet]. [S.l.]: Radiologia do Esporte; 2007 [capturado em 2008 Feb 10]. Disponível em: [http://www.milton.com.br/esporte/casos/caso\\_50.htm](http://www.milton.com.br/esporte/casos/caso_50.htm)
50. Mary L. Bouxsein. Bone quality: where do we go from here? *Osteoporos Int*. 2003 Sep;14 Suppl 5:S118-27.
51. Osteoporosis and bone quality. *Osteopors Perspect* [periódico online]. 2003;1(2) [capturado em 2007 Feb 04] Disponível em: <http://www.vcu-cme.org/osteoneews/vol1no2/overview.html>
52. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of vollsgrn in bone strength. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):319-36.
53. Vogel HJ, Kretzschamr A. Topological characterization of pore space in soil-sample preparation and digital image processing. *Geoderma*. 1996;73:23-38.
54. Kleerekoper M. Osteoporosis prevention and therapy: preserving and building strength through bone quality. *Osteoporos Int*. 2006 Dec;17(12):1707-15.
55. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int*. 2003;14 Suppl 3:S13-8.

56. Lespessailles E, Chappard C, Bonnet N, Benhamou CL. Imaging techniques for evaluating bone microarchitecture. *Joint Bone Spine*. 2006 May;73(3):254-61.
57. Turner CH. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int*. 2002;13(2):97-104.
58. Müller R. Bone mineral density and micro-CT (geometry, size, shape, etc). In: European Calcified Tissue Society (ECTS). Bone quality: from bench to bedside. Bristol: Author; 2007. Training course.
59. Raisz LG. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005 Jul;353(2):164-71.
60. Ammann P. Strontium ranelate: a novel mode of action leading to renewed bone quality. *Osteoporos Int*. 2005 Jan;16 Suppl 1:S11-5.
61. França AF, Barros Filho TEP, Pereira CAM. Estudo experimental da vertebroplastia: análise biomecânica e segurança da técnica. *Acta Ortop Bras*. 2002 Jan-Mar;10(1):31-47.
62. Lakes, R. Biomedical Measurements: bone and joints [Internet]. Columbia: Author; 2008 [capturado em 2008 Apr 10]. Disponível em: <http://silver.neep.wisc.edu/~lakes/BiomechMeas.pdf>
63. Henzel JH, Mohr GC, von Gierke HE. Reappraisal of biodynamic implications of human ejections. *Aerosp Med*. 1968 Mar;39(3):231-40.
64. Wakabayashi S, Sakurai T, Kashima I. Relationships between bone strength and bone quality: three dimensional imaging analysis in ovariectomized mice. *Oral Radiology*. 2004 Jun;20(1):32-6.
65. Schiessel H. Basics of mechanics. In: European Calcified Tissue Society (ECTS). Bone quality: from bench to bedside. Bristol: Author; 2007. Training course.
66. Odgaard A. Three-dimensional methods for quantification of cancellous bone architecture. *Bone*. 1997 Apr;20(4):315-28.
67. Anijar JR. Densitometria óssea. In: Szejnfeld VL. Osteoporose: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Sarvier; 2000. p. 225-35.

68. Bone densitometers [Internet]. Orlando: Amber Diagnostics; 2008 [capturado em 2008 May 10]. Disponível em: [http://www.amberusa.com/equipment\\_dexa\\_scan.asp](http://www.amberusa.com/equipment_dexa_scan.asp)
69. Temple University [Internet]. Philadelphia: Author; 2005 [capturado em 2008 Apr 10]. Disponível em: <http://www.temple.edu/imreports/ReadingList/Miscscreening-for-osteoporosis-NEJM-2005.pdf>
70. Gordon CL, Webber CE, Adachi JD, Christoforou N. In vivo assessment of trabecular bone structure at the distal radius from high-resolution computed tomography images. *Phys Med Biol*. 1996 Mar;41(3):495-508.
71. Pothuaud L, Porion P, Lespessailles E, Benhamou CL, Levitz P. A new method for three-dimensional skeleton graph analysis of porous media: application to trabecular bone microarchitecture. *J Microsc*. 2000 Aug;199 Pt 2:149-61.
72. Tanaka T, Sakurai T, Kashima I. Structuring of parameters for assessing vertebral bone strength by star volume analysis using a morphological filter. *J Bone Miner Metabol*. 2001;19(3):150-8.
73. Matos PG, Yamaguchi CK, Fernandes ARC, Turrini E. Avaliação radiológica. In: Szejnfeld VL. *Osteoporose: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Sarvier; 2000. p. 206-24.
74. Osteoporose: prevenção [Internet]. São Paulo: Lincx; 2008 [capturado em 2008 Nov 10]. Disponível em: [http://www.lincx.com.br/lincx/saude\\_a\\_z/prevencao/sintomas\\_sinais\\_osteoporose.asp](http://www.lincx.com.br/lincx/saude_a_z/prevencao/sintomas_sinais_osteoporose.asp)
75. Osteoporose em homens e mulheres [Internet]. São Paulo: Clínica Reumatológica Goldenberg; 2008 [capturado em 2008 Oct 12]. Disponível em: <http://www.clinicagoldenberg.com.br/osteoporose.asp?areaid=1>
76. Borges JLC, Eis SR, Souza ACA, Hollanda R. Ultrasonometria óssea: o que existe de verdadeiro? [Internet]. [S.l.]: Obgyn.net Latina; 1998 [capturado em 2008 May 12]. Disponível em: <http://latina.obgyn.net/portugues/default.asp?page=/portugues/articles/ultrason>
77. Smith SW. Special imaging techniques. In: Smith SW. *The Scientist and Engineer's Guide to Digital Signal Processing* [Internet]. California: CaliforniaTechnical; 1998 [capturado em 2008 Jul 10]. p. 423-50. Disponível em: <http://www.dspguide.com/ch25.htm>

78. Centro Federal de Educação Tecnológica de Santa Catarina. Núcleo de Tecnologia Clínica. Formação do tomograma [Internet]. Florianópolis: Author; 2007 [capturado em 2009 Feb 12]. p. 11-18. Disponível em:  
<http://funk.on.br/esantos/radiologia/Tomografia%20Computadorizada/TC2.pdf>

79. Oliveira Filho KS. Tomografia computadorizada [Internet]. Porto Alegre: UFRGS; 2000 [capturado em 2009 Apr 07]. Disponível:  
<http://www.if.ufrgs.br/ast/med/imagens/node3.htm>

80. Muller R. Relationship between microarchitecture and bone strength: structural modelization of boné tissue. *Osteoporos Int.* 2007 Jun;18(6):837-89.

81. Benhamou C-L. Texture analysis in bone radiographs. *Osteoporos Int.* 2007 Jun;18(6):864-7.

82. Vicenconti M, Davinelli M, Taddei F, Cappello A. Automatic generation of accurate subject-specific boné finite element models to be used in clinical studies. *J Biomech.* 2004 Oct;37(10):1597-605.

83. Transformada de Fourier [Internet]. Pelotas: Universidade Católica de Pelotas; 2008 [capturado 2008 Jul 10]. Disponível em: <http://atlas.ucpel.tche.br/~tst/fourier.html>

84. Chappard C, Brunet-Imabault B, Lemineur G, Giraudeau B, Basillais A, Harba R, et al. Anisotropy cahnges in post-menopausal osteoporosis: characterization by a new index applied to trabecular bone radiographic images. *Osteoporosis International With Other Metabolic Bone Diseases.* *Osteoporos Int.* 2005 Oct;16(10):1193-202.

85. Fourier transform [Internet]. Leuven: Katholieke Universiteit; 2007 [capturado 2008 Feb 10]. Disponível em: <http://student.kuleuven.be/~m0216922/CG/fourier.html>

86. Caligiuri P, Giger ML, Favus MJ, Jia H, Doi K, Dixon LB. Computerized radiographic analysis of osteoporosis: preliminary evaluation. *Radiology.* 1993 Feb;186(2):471-4.

87. Braz VS, Sales AD. Avaliação espectral da qualidade óssea em vértebras lombares.

88. Brunet-Imabault B, Lemineur G, Chappard C, Harba R, Benhamou C-L. A new anisotropy index trabecular bone radiographic images using the fast Fourier transform.

BMC Med Imaging [periódico online]. 2005 May [capturado em 2008 Feb 10];5:4.  
Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2342/5/4/figure/F3>

89. Chappard C, Brunet-Imbault B, Lemineur G, Giraudeau B, Basillais A, Harba R, et al. Anisotropy changes in post-menopausal osteoporosis: characterization by a new index applied to trabecular bone radiographic images. *Osteoporos Int.* 2005 Oct;16(10):1193-202.

90. Buck AM, Price RI, Sweetman IM, Oxnard CE. An investigation of thoracic and lumbar cancellous vertebral architecture using power-spectral analysis of plain radiographs. *J Anat.* 2002 May;200(5):445-56.

91. Caldwell CB, Willett K, Cuncins AV, Hearn TC. Characterization of vertebral strength using digital radiographic analysis of bone structure. *Med Phys.* 1995 May;22(5):611-5.

92. Takada M, Kikuchi K, Imai S. Three-dimensional analysis of trabecular bone structure of human vertebra in vivo using image data from multi-detector row computer tomography-correlation with bone mineral density and ability to discriminate women with vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* 2004 Oct;19 (Suppl 1):S371.

93. Ito M, Ohki M, Hayashi K, Yamada M, Uetani M, Nakamura T. Trabecular texture analysis of ct images in the relationship with spinal fracture. *Radiology.* 1995 Jan;194(1):55-9.

94. Arcaro, Katia. Característica de Euler-Poincaré para estimar a conectividade da estrutura do osso trabecular. 2009. Dissertação (Mestrado em Matemática Aplicada) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada, Porto Alegre, 2009. Orientador: Waldir Leite Roque.

95. Glasbey CA. An analysis of histogram-based thresholding algorithms. *Graph Image Proc.* 1993 Nov;55(6):532-7.

96. Kroustrup JP, Gundersen JG. Estimating the number of complex particles using the ConnEulor principle. *J Microsc.* 2001 Sep;203 Pt 3:314-20.

97. Miller PD, McClung M. Prediction of fracture risk. *Am J Med Sci.* 1996 Dec;312(6):257-9.

98. Geraets WGM, Van der Stelt PF, Netelenbos CJ, Elders PJM. A new method for automatic recognition of the radiographic trabecular pattern. *J Bone Miner Res.* 1990 Mar;5(3):227-33.
99. Cloutier RJ. Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement. *Rad Res.* 1989 Sep;119(3):582-3.
100. White DR. The Formulation of tissue substitute materials using basic interaction data. *Phys Med Biol.* 1977 Sep;22(5):889-99.
101. Johns HE, Cunningham JR. *The physics of radiology.* 4th ed. Springfield: Thomas; 1983.
102. National Institute of Standards and Technology. X-Ray Mass Attenuation Coefficients [Internet]. Gaithersburg: author; 2008 [capturado em 2009 Apr 25]. Disponível em: <http://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/tab4.html>
103. Crawford RP, Can CE, Keaveny TM. Finite element models predict in vitro vertebral body compressive strength better than quantitative compute tomography. *J Bone Miner Res.* 2003 Oct;33(4):744-50.
104. Klibanski A. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001 Feb;285(6):785-95.
105. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med.* 1989 Sep;111(5):355-61.
106. Melton LJ 3rd. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 1993 Oct;8(10):1227-33.  
*Rev Bras Eng Biomed.* 2001;17(1):41-8.
107. Ott SM. When bone mass fails to predict bone failure. *Calcif Tissue Int.* 1993;53 Suppl. 1:S7-13.
108. Barros CAM. Estudo comparativo da resistência à compressão do cimento ósseo nacional e do importado, preparados manualmente e a vácuo [dissertação online]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2003 [capturado em 2008 Jun 15]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/82/82131/tde-08012003-144237/>

**ANEXO A - Valores de BMC e BMD dos Corpos Vertebrais**

<b>CORPO VERTEBRAL</b>	<b>BMC (g)</b>	<b>BMD (g/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>CORPO VERTEBRAL</b>	<b>BMC (g)</b>	<b>BMD (g/cm<sup>2</sup>)</b>
A11	3,66	0,644	E11	6,44	0,885
A12	4,63	0,629	E12	7,89	1,017
A13	9,87	0,772	E13	8,65	1,15
A14	11,8	0,904	E14	10,62	1,301
A15	10,37	0,793	E15	12,15	1,181
A16	10,53	0,708	E16	12,21	1,167
B11	7,92	0,644	E21	22,78	1,229
B12	10,98	0,629	E22	17,56	1,105
B13	13,29	0,772	E23	15,39	1
B14	15,22	0,904	E24	13,35	0,906
B15	16,1	0,793	E25	8,57	0,653
B16	12,84	0,708	E26	8,53	0,739
C11	6,76	0,724	Y1	5,49	0,752
C12	8,84	0,787	Y3	10,7	1,106
C13	7,83	0,766	Y4	12,33	1,334
D11	5,53	0,63	Y5	11,71	1,366
D12	5,63	0,64	Y6	12,09	1,124
D13	7,09	0,648	1Y	12,19	0,953
D14	10,05	0,796	2Y	6,69	0,524
D15	9,95	0,798	3Y	13,28	0,932
D16	11,72	0,742	4Y	20,42	1,21
D17	9,98	0,731	5Y	16,78	1,09
D18	11,32	0,794			





## ANEXO D - Valores de Força Máxima, Área da Seção Reta, Tensão Máxima, Inclinação das Curvas

Força X Deformação e Tensão X Deformação

Corpo Vertebral	Força máxima (N)	Área da seção reta (m <sup>2</sup> )	Tensão máxima (MPa)	Inclinação "k1" (N/mm)	Inclinação "k2" (MPa/mm)
A11	5320	0,00038322	13,8824134	8.273,00	21,59
A12	6040	0,00065417	9,233138333	10.667,00	16,31
A13	9948	0,0011472	8,671579109	12.414,00	10,82
A14	10380	0,00105442	9,844273644	14.000,00	13,28
A15	11680	0,00113426	10,29747029	14.770,00	13,02
A16	9570	0,00097934	9,771868231	12.833,00	13,10
B11	5104	0,00075799	6,733562979	10.606,00	13,99
B12	5851	0,00079156	7,391726898	10.390,00	13,13
B13	6837	0,00075228	9,088358062	13.054,00	17,35
B14	8112	0,00090081	9,005182143	12.856,00	14,27
B15	9242	0,00092849	9,953748993	14.260,00	15,36
B16	9109	0,00082567	11,03231366	15.152,00	18,35
C11	1448	0,00064745	2,236461128	4.336,00	6,70
C12	1002	0,00079923	1,25371132	1.481,00	1,85
C13	1149	0,00072725	1,579926219	3.939,00	5,42
D11	1417	0,00082524	1,717076244	4.516,00	5,47
D12	1398	0,00081824	1,70853828	4.270,00	5,22
D13	2431	0,00085371	2,847584431	6.087,00	7,13
D14	1716	0,00089459	1,918191802	4.713,00	5,27
D15	2658	0,0008408	3,161291896	6.607,00	7,86
D16	3431	0,00087639	3,914943957	8.092,00	9,23
D17	2320	0,00100376	2,311315855	6.667,00	6,64
D18	4977	0,00086383	5,761527828	10.194,00	11,80
E11	3574	0,0005277	6,772842758	8.946,00	16,95
E12	4250	0,00046567	9,126572025	10.116,00	21,72
E13	6901	0,00048769	14,15039982	14.776,00	30,30
E14	8012	0,00054865	14,60311328	15.152,00	27,62
E15	7361	0,00058632	12,55454987	15.152,00	25,84
E16	5189	0,0006039	8,592443783	11.570,00	19,16
E21	15970	0,00079772	20,01968121	17.705,00	22,19
E22	11570	0,0008173	14,15642049	14.152,00	17,32
E23	11710	0,00082822	14,13877538	18.182,00	21,95
E24	8588	0,00082948	10,35344576	15.152,00	18,27
E25	5976	0,00096695	6,18028199	11.422,00	11,81
E26	3938	0,00090794	4,337300899	10.064,00	11,08
Y1	5851	0,00050128	11,67204417	8.081,00	16,12
Y3	8160	0,00058831	13,87020712	17.067,00	29,01
Y4	11200	0,00060581	18,48774932	13.913,00	22,97
Y5	7846	0,00074307	10,55891787	14.719,00	19,81

Continua

Corpo Vertebral	Força máxima (N)	Área da seção reta (m <sup>2</sup> )	Tensão máxima (MPa)	Inclinação "k1" (N/mm)	Inclinação "k2" (MPa/mm)
Y6	9430	0,00085221	11,0653123	12.135,00	14,24
1Y	3603	0,00077338	4,658748905	7.722,00	9,98
2Y	2869	0,00079106	3,626782147	3.410,00	4,31
3Y	4065	0,00096859	4,19683722	7.248,00	7,48
4Y	7613	0,0012675	6,006306898	14.414,00	11,37
5Y	6039	0,00109795	5,500229827	3.648,00	3,32

## ANEXO E - Síntese dos Resultados dos Corpos Vertebrais

### Síntese dos Resultados dos Corpos Vertebrais A11 a D18

Corpo vertebral	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	App B.Ar/T.Ar					CEP					F Máx (N)	Tmáx (Mpa)	k1 (N/mm)	k2 (Mpa/mm)
			Mín.	Média	Máx.	Delta	DP	Mín.	Média	Máx.	Delta	DP				
A11	3,77	0,644	0,49435	0,566769	0,634786	0,140436	0,041842	-13,5	-4,6	1,5	15	5,157519	5320	13,882413	8273	21,588196
A12	4,63	0,629	0,451382	0,577175	0,765203	0,313821	0,070869	-16,5	-8,7	0	16,5	4,35808	6040	9,2331383	10667	16,306272
A13	9,88	0,772	0,410256	0,601043	0,708458	0,298202	0,081552	-45,5	-25,8214	12	57,5	21,34029	9948	8,6715791	12414	10,821168
A14	11,89	0,904	0,506767	0,619181	0,697243	0,190476	0,057927	-51,5	-35,0357	-3,5	48	14,94665	10380	9,8442736	14000	13,277440
A15	10,62	0,793	0,541926	0,627007	0,683407	0,141481	0,031167	-54	-41,2813	-20,5	33,5	9,280748	11680	10,29747	14770	13,021715
A16	10,53	0,708	0,525994	0,584132	0,624607	0,098612	0,030771	-28,5	-20,625	-12,5	16	4,908828	9570	9,7718682	12833	13,103697
B11	8,08	0,644	0,373016	0,444223	0,52505	0,152034	0,046006	4,5	12,83333	22,5	18	5,187655	5104	6,733563	10606	13,992196
B12	10,98	0,629	0,424976	0,463619	0,521605	0,096629	0,027976	5	10,925	17	12	3,562506	5851	7,3917269	10390	13,125968
B13	13,14	0,772	0,413872	0,484679	0,538302	0,124431	0,030779	-3,5	6,975	17,5	21	6,638157	6837	9,0883581	13054	17,352556
B14	15,55	0,904	0,435174	0,491302	0,52461	0,089436	0,025589	-5,5	2,055556	12,5	18	4,458597	8112	9,0051821	12856	14,271526
B15	16,1	0,793	0,370363	0,421977	0,495199	0,124835	0,037136	6	19,84375	29,5	23,5	7,359164	9242	9,953749	14260	15,358197
B16	13,08	0,708	0,362088	0,416634	0,492125	0,130037	0,044794	6	18,15625	28	22	5,898358	9109	11,032314	15152	18,351258
C11	6,76	0,724	0,439957	0,512982	0,58132	0,141363	0,039405	-7,5	-0,69231	5	12,5	3,332532	1448	2,2364611	4336	6,6970272
C12	8,84	0,787	0,474265	0,570575	0,667586	0,193321	0,051346	-22	-9,80769	1,5	23,5	6,575011	1002	1,2537113	1481	1,8530403
C13	7,83	0,766	0,413223	0,555472	0,668831	0,255608	0,066723	-19,5	-7,93333	4	23,5	6,597799	1149	1,5799262	3939	5,4163005
D11	5,66	0,63	0,347304	0,617116	0,770098	0,422794	0,090966	-22	-7,32353	7,5	29,5	6,860077	1417	1,7170762	4516	5,4723474
D12	5,63	0,64	0,517319	0,611482	0,725371	0,208052	0,055812	-22	-8,78125	3,5	25,5	6,268888	1398	1,7085383	4270	5,2184967
D13	7,34	0,648	0,256751	0,48851	0,716476	0,459725	0,116245	-8,5	2,916667	18,5	27	9,075257	2431	2,8475844	6087	7,1300890
D14	10,05	0,796	0,437017	0,606878	0,657143	0,220126	0,057468	-24	-12,5588	8,5	32,5	9,044823	1716	1,9181918	4713	5,2683204
D15	9,85	0,798	0,435705	0,580386	0,696078	0,260374	0,065287	-15,5	-6,425	4	19,5	5,436899	2658	3,1612919	6607	7,8580344
D16	12,06	0,742	0,425412	0,541782	0,603448	0,178036	0,037416	-18,5	-8,05556	9,5	28	6,825318	3431	3,914944	8092	9,2333799
D17	9,98	0,731	0,362998	0,576702	0,670291	0,307293	0,075917	-24	-10,9722	10,5	34,5	8,935179	2320	2,3113159	6667	6,6420443
D18	11,35	0,794	0,42568	0,504665	0,629252	0,203571	0,051795	-7,5	2,725	13	20,5	6,94049	4977	5,7615278	10194	11,800887

## Síntese dos Resultados dos Corpos Vertebrais E11 a 5Y

Corpo vertebral	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	App B.Ar/T.Ar					CEP					F Máx (N)	Tmáx (Mpa)	k1 (N/mm)	k2 (Mpa/mm)
			Mín.	Média	Máx.	Delta	DP	Mín.	Média	Máx.	Delta	DP				
E11	6,44	0,885	0,042166	0,426493	0,561389	0,519223	0,117887	-3	3,666667	12,5	15,5	4,258046	3574	6,7728428	8946	16,952952
E12	7,89	1,017	0,308841	0,505088	0,647256	0,338415	0,071446	-11,5	1,566667	15,5	27	7,01495	4250	9,126572	10116	21,723388
E13	8,65	1,15	0,013605	0,348574	0,522922	0,509317	0,141543	-3,5	11,0625	23	26,5	7,654792	6901	14,1504	14776	30,297972
E14	10,62	1,301	0,170037	0,430913	0,523591	0,353554	0,097642	-2	6,233333	19,5	21,5	6,657076	8012	14,603113	15152	27,616871
E15	12,15	1,181	0,004884	0,379169	0,611722	0,606838	0,16088	-4,5	7,611111	14	18,5	5,180721	7361	12,55455	15152	25,842486
E16	12,21	1,167	0,153758	0,392905	0,574871	0,421113	0,151935	-12	5,625	23	35	10,56045	5189	8,5924438	11570	19,158715
E21	22,78	1,229	0,013274	0,452562	0,630847	0,617573	0,127102	-13	8,75	36	49	15,24579	15970	20,019681	17705	22,194643
E22	17,56	1,105	0,320802	0,455201	0,577068	0,256266	0,074298	-15,5	9,214286	31	46,5	12,8419	11570	14,15642	14152	17,315614
E23	15,39	1	0,145552	0,349527	0,555212	0,40966	0,134523	-12	14,58333	32,5	44,5	11,74611	11710	14,138775	18182	21,953135
E24	13,35	0,906	0,096618	0,290799	0,541806	0,445188	0,138998	-1,5	14,41667	27,5	29	7,939536	8588	10,353446	15152	18,266815
E25	8,57	0,653	0,322886	0,407526	0,53371	0,210824	0,061707	-3	15,78261	30,5	33,5	8,541112	5976	6,180282	11422	11,812446
E26	8,53	0,739	0,401656	0,507916	0,582009	0,180354	0,043205	-15	0,782609	16	31	8,343242	3938	4,3373009	10064	11,084458
Y1	5,49	0,752	0,302715	0,435922	0,50726	0,204545	0,05963	-3,5	2,555556	10	13,5	4,719934	5851	11,672044	8081	16,120627
Y3	10,7	1,106	0,32971	0,471441	0,567935	0,238225	0,059524	-5	5,03125	14	19	5,175161	8160	13,870207	17067	29,010150
Y4	12,33	1,334	0,256744	0,384479	0,503566	0,246822	0,08539	-2	9,470588	24	26	8,971257	11200	18,487749	13913	22,966076
Y5	11,71	1,366	0,181149	0,330497	0,469563	0,288414	0,1029	2	13,35294	23	21	6,179009	7846	10,558918	14719	19,808400
Y6	12,09	1,124	0,403614	0,475322	0,518313	0,114699	0,031605	-5	3,5625	15	20	5,807682	9430	11,065312	12135	14,239402
1Y	12,19	0,953	0,431926	0,501193	0,601264	0,169338	0,043758	-8	1,613636	14	22	5,369517	3603	4,6587489	7722	9,9846958
2Y	6,69	0,524	0,26947	0,35223	0,55244	0,28297	0,073772	-4	18,82609	32,5	36,5	9,309829	2869	3,6267821	3410	4,3106751
3Y	13,28	0,932	0,473307	0,53979	0,696697	0,22339	0,046428	-15	-2,2	7,5	22,5	4,483767	4065	4,1968372	7248	7,4830691
4Y	20,42	1,21	0,198043	0,42787	0,53715	0,339106	0,093798	-16,5	4,519231	41	57,5	14,79221	7613	6,0063069	14414	11,371983
5Y	16,78	1,09	0,394292	0,495552	0,588795	0,194503	0,042393	-18	2,145833	20,5	38,5	10,1011	6039	5,5002298	3648	3,3225432

## ANEXO F – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



Ofício 119/09-CEP

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Porto Alegre. 25 de janeiro de 2008

Senhor(a) Pesquisador(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 08/04109, intitulado: **“Desenvolvimento de processo de avaliação de qualidade óssea estrutural do corpo vertebral como elemento preditor de risco de fratura“**.

Sua Investigação está autorizada a partir da presente data.

Relatórios parciais e final da pesquisa devem ser entregues a este CEP

Atenciosamente,

1  
Prof. Dr/ José Roberto Goldim  
COORDENADOR DO CEP-PUCRS

Ilmo(a) Sr(a)  
Dr (a) Rodolfo Herberto Schneider  
N/Universidade

PUCRS

Campus Central  
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP ; 90610-000  
Sala 314 – Fone Fax : (51) 3320-3345  
E-mail: CEP@pucrs.br  
www.pucrs.br/prpg/cep