Jackeline Couto Alvarenga

**Curvas de referência dos parâmetros ósseos obtidos por tomografia
computadorizada quantitativa periférica de alta resolução
(HR-pQCT) em homens saudáveis**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas
Área de concentração: Distúrbios Genéticos de
Desenvolvimento e Metabolismo
Orientadora: Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira

São Paulo

2019

Jackeline Couto Alvarenga

**Curvas de referência dos parâmetros ósseos obtidos por tomografia
computadorizada quantitativa periférica de alta resolução
(HR-pQCT) em homens saudáveis**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Distúrbios Genéticos de
Desenvolvimento e Metabolismo

Orientadora: Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Alvarenga, Jackeline Couto

Curvas de referência dos parâmetros ósseos obtidos por tomografia
computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) em homens
saudáveis / Jackeline Couto Alvarenga -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Distúrbios Genéticos de
Desenvolvimento e Metabolismo.

Orientadora: Rosa Maria Rodrigues Pereira.

Descritores: 1.Tomografia computadorizada por raios X/métodos 2.Osso
cortical 3.Osso esponjoso 4.Saúde do homem 5.Valores de referência 6.Grupos
etários 7.Densidade óssea 8.Porosidade 9.Resistência à tração 10.Osteoporose

USP/FM/DBD-001/19

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

DEDICATÓRIA

Ao meu saudoso avô Manoel pelo exemplo de persistência e amor, e por sempre ter me mostrado os verdadeiros valores da vida.

À minha família, em especial à minha mãe Luiza, minha filha Bella e meu marido Frederico. Sem vocês nenhuma conquista valeria a pena.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre iluminar meus caminhos nessa incrível jornada que é a vida.

À Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira, minha orientadora, pela oportunidade de realizar este sonho. Agradeço pela sua paciência, amizade, presença nos momentos em que precisei e por ter acreditado em mim desde o início. Meu respeito e admiração pelo seu exemplo de determinação e êxito em tudo que faz.

À Disciplina de Reumatologia da Universidade de São Paulo, em especial à Profa. Dra. Eloísa Bonfá, pela oportunidade.

À FAPESP, pelo apoio financeiro.

À Valéria de Falco Caparbo, pela amizade, disponibilidade e colaboração, além de longas e agradáveis conversas durante meu estágio no Canadá.

À Liliam Takayama, pela realização dos exames de HR-pQCT durante minha gestação, paciência e amizade.

Aos demais colegas do Laboratório de Metabolismo Ósseo, em especial: ao meu amigo Lucas Peixoto pela companhia durante os almoços e boas conversas durante meu estágio no Canadá; à funcionária Aurora Gomes por toda a ajuda no recrutamento dos voluntários e realização das densitometrias ósseas.

Aos membros da banca examinadora de qualificação, Profs. Drs. Charles Heldan, Samuel Katsuyuki Shinjo, Sandra Pasoto pelas valiosas considerações.

Ao Dr. Steven Boyd, por me receber em seu laboratório no McCaig Institute for Bone and Joint Health da Universidade de Calgary, Canadá. Com sua disponibilidade em ensinar e pela paciência.

Às secretárias do departamento de Reumatologia, especialmente Claudia, Marta e Mayra; e às secretárias da Pós-Graduação do ICHC Ciências Médicas, Angélica e Rose, por toda atenção e informações dadas que me ajudaram nos caminhos do trabalho.

Ao Dr. Rogerio Ruscitto pelo auxílio com a análise estatística.

À minha madrinha e amiga Meire Paterlini, pelas palavras de apoio durante essa jornada.

À minha família, em especial minha mãe Luiza, minha avó Neide e meu marido Frederico pelo estímulo e paciência durante a realização desta tese.

Ao meu saudoso pai Luiz Carlos, que também contribuiu para que hoje eu estivesse aqui e me tornasse a pessoa que sou.

Aos voluntários desta pesquisa que colaboraram na elaboração desta tese, sem os quais não seria possível realizá-la.

Agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a elaboração desta tese e que cometi a indelicadeza de não mencionar nominalmente.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	6
3	MÉTODOS	8
	3.1 Participantes	9
	3.2 Coleta de dados	9
	3.3 Avaliação da DMO e TBS	10
	3.4 Avaliação por HR-pQCT	10
	3.5 Análise por Elemento Finito	14
	3.6 Análise estatística	14
4	RESULTADOS	17
	4.1 Características das participantes	18
	4.2 Avaliação da DMO e TBS	19
	4.3 Avaliação por HR-pQCT	19
5	DISCUSSÃO	38
6	CONCLUSÕES	45
7	ANEXOS	47
8	REFERÊNCIAS	53

APÊNDICES

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
Ct.Ar	Área cortical
Ct.vBMD	Densidade mineral óssea volumétrica cortical
Ct.Pm	Perímetro cortical
Ct.Po	Porosidade cortical
Ct.Th	Espessura cortical
DMO	Densidade mineral óssea
DXA	Absorciometria de raios-X de dupla energia (Densitometria óssea)
FE	Elemento finito
F.Load	Estimativa da carga suportada
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HA	Hidroxiapatita
HAS	Hipertensão arterial
HR-pQCT	Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução
IMC	Índice de massa corporal
IQR	Intervalo interquartil
L1-L4	Densidade mineral óssea da coluna lombar região de L1-L4
OP	Osteoporose
ROI	Região de interesse
S	Rigidez do tecido ósseo
Tb.Ar	Área trabecular
Tb.vBMD	Densidade mineral óssea volumétrica trabecular
Tb.N	Número de trabéculas

TBS	Escore de osso trabecular
Tb.Sp	Separação trabecular
Tb.Th	Espessura trabecular
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Tt.vBMD	Densidade mineral óssea volumétrica total

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas, antropométricas e dados clínicos em 340 homens saudáveis, distribuídos por faixa etária.....	23
Tabela 2	Parâmetros de densidade mineral óssea areal e escore de osso trabecular (TBS) obtidos por DXA em 340 homens saudáveis de 20 a 92 anos de idade, expressos em mediana e quartis.....	24
Tabela 3	Parâmetros de geometria óssea, densidade volumétrica, estrutura, porosidade cortical e elemento finito, obtidos por HR-pQCT na região distal do rádio em 340 homens saudáveis, de 20 a 92 anos de idade, expressos em mediana e quartis.....	25
Tabela 4	Parâmetros de geometria óssea, densidade volumétrica, estrutura, porosidade cortical e elemento finito, obtidos por HR-pQCT na região da tíbia em 340 homens saudáveis, de 20 a 92 anos de idade, expressos em mediana e quartis.....	27
Tabela 5	Análises de regressão linear múltipla para explicar os parâmetros de microarquitetura óssea da região distal do rádio em 340 homens saudáveis, em função da idade, peso e altura.....	33
Tabela 6	Análises de regressão linear múltipla para explicar os parâmetros de microarquitetura óssea da região da tíbia em 340 homens saudáveis, em função da idade, peso e altura.....	34
Tabela 7	Correlação do parâmetro de rigidez do tecido estimado por análise de elemento finito com os parâmetros de geometria	

óssea, densidade volumétrica, estrutura, porosidade cortical e outros parâmetros de elemento finito, obtidos por HR-pQCT na região distal do rádio e da tíbia, e parâmetros de DMO areal e TBS obtidos por DXA em 340 homens saudáveis, de 20 a 92 anos de idade..... 35

Tabela 8 Correlação do TBS analisado por DXA com parâmetros de densidade volumétrica e estrutura óssea, obtidos por HR-pQCT na região distal do rádio e da tíbia em 340 homens saudáveis, de 20 a 92 anos de idade..... 36

Tabela 9 Correlação do TBS analisado por DXA com o parâmetro de rigidez do tecido estimado por análise de elemento finito na região distal do rádio e da tíbia e, com DMO da coluna lombar, separados de acordo com a categoria de TBS, em 340 homens saudáveis, de 20 a 92 anos de idade..... 37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Planos padronizados representando o início e término do exame na extremidade distal do rádio e da tíbia	11
Figura 2	Imagem seccional do antebraço, com o contorno do periósteo do rádio em destaque	13
Figura 3	Técnica de conversão voxel, representado por diferentes tonalidades de cinza	14
Figura 4	Fluxograma de participantes	18
Figura 5	Curvas de referência segundo a idade, ajustadas por peso e altura dos parâmetros de densidade mineral óssea volumétrica, estrutura e porosidade cortical	29
Figura 6	Curvas de referência segundo a idade, ajustadas por peso e altura dos parâmetros de resistência óssea estimada por elemento finito	32

RESUMO

Alvarenga JC. *Curvas de referência dos parâmetros ósseos obtidos por tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) em homens saudáveis* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: O surgimento da tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) tornou possível medir a densidade mineral óssea (DMO) volumétrica e a microarquitetura óssea tridimensional *in vivo*, bem como avaliar a resistência óssea através da análise de elemento finito (FE). Como não há na literatura um banco de dados para a população masculina brasileira, o objetivo principal deste estudo transversal é estabelecer valores de referência para os parâmetros ósseos obtidos por HR-pQCT em homens, categorizados por décadas e ajustados por peso e altura, na região distal do rádio e da tíbia. Como objetivo secundário, correlacionar o parâmetro de resistência óssea - rigidez do tecido ósseo (S), com os demais parâmetros medidos por HR-pQCT, e com parâmetros obtidos por absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA), incluindo escore de osso trabecular (TBS).

MÉTODOS: Homens brasileiros saudáveis ($n = 340$) entre as idades de 20 e 92 anos foram incluídos neste estudo. O antebraço não dominante e a perna esquerda foram imobilizados, e foram realizados métodos de segmentação padrão e avançado para as análises da região distal do rádio e da tíbia por HR-pQCT. A partir das imagens HR-pQCT, a DMO volumétrica e microestrutura do osso trabecular e cortical foram avaliadas, e a resistência óssea foi estimada usando análise de FE. Também foi realizada medição da coluna lombar e fêmur por DXA para obtenção dos valores de DMO e TBS. Os dados foram descritos em mediana e quartis (IQR). Modelos de regressão linear múltipla em função da idade, peso e altura foram desenvolvidos e ilustrados por diagramas de dispersão com intervalos de 95% de normalidade. Foram calculadas as correlações de Pearson entre alguns parâmetros de interesse.

RESULTADOS: Tanto na região distal do rádio como na tíbia, os parâmetros de DMO volumétrica, estrutura e de resistência óssea apresentaram relação estatisticamente significativa com a idade ($p < 0,05$). As correlações entre S

com os demais parâmetros de DMO volumétrica e microarquitetura, bem como com DMO areal e TBS, foram mais fortes na região da tíbia, exceto com espessura trabecular, que foi melhor na região do rádio. As correlações entre TBS com os parâmetros de densidade (trabecular e cortical), número e espessura trabecular, e espessura cortical nas regiões periféricas, foram significativas ($p < 0,05$), exceto com espessura cortical na tíbia. Quando o TBS foi avaliado de acordo com a categoria de risco, e correlacionado com a rigidez do tecido na região distal do rádio e da tíbia, e com DMO da coluna lombar, apenas o grupo de baixo risco ($TBS \geq 1.310$) apresentou correlações significativas ($p < 0,05$).

CONCLUSÕES: Este trabalho estabeleceu valores de referência para os parâmetros ósseos obtidos por HR-pQCT, com base em uma população saudável miscigenada do sexo masculino. As correlações entre os parâmetros ajudam a compreender o papel de cada variável em relação ao risco de fratura. Pesquisadores e clínicos poderão utilizar esses dados como uma ferramenta adicional para avaliar a saúde óssea e alterações na qualidade óssea.

Descritores: Tomografia computadorizada por raios X/métodos; Osso cortical; Osso esponjoso; Saúde do homem; Valores de referência; Grupos etários; Densidade óssea; Porosidade; Resistência à tração; Osteoporose.

ABSTRACT

Alvarenga JC. *Reference curves of bone parameters obtained by high resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) in healthy men* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

INTRODUCTION: The availability of high resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) has made it possible to measure volumetric bone mineral density (BMD) and three-dimensional bone microarchitecture in vivo, as well as to evaluate bone strength through finite element (FE) analysis. As there is no database for Brazilian male population, the main objective of this cross-sectional study was to establish reference values for the bone parameters obtained by HR-pQCT in men, categorized for decades and adjusted for weight and height, of the distal radius and tibia. As a secondary objective, to correlate the bone strength parameter - stiffness (S) and other parameters measured by HR-pQCT and parameters obtained by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), including trabecular bone score (TBS).

METHODS: Healthy Brazilian men (n = 340) including ages of 20 to 92 years were included in this study. The non-dominant forearm and left leg were immobilized, and standard and advanced segmentation methods were performed for the distal radius and tibia analyzes by HR-pQCT. From HR-pQCT images, volumetric BMD and bone microstructure of trabecular and cortical were evaluated, and bone strength was estimated using FE analysis. Measurements of the lumbar spine and femur by DXA were also performed to obtain BMD and TBS values. The data were described as median and quartiles (IQR). Multiple linear regression models according to age, weight and height were developed and illustrated by dispersion diagrams with 95% normality intervals. Pearson correlations were calculated between some parameters of interest.

RESULTS: Parameters of volumetric BMD, structure and bone strength, at distal radius and tibia, showed a significant association with age ($p < 0.05$). The correlations between S with the other parameters of volumetric BMD and

microarchitecture, as well as with areal BMD and TBS, were stronger in the tibia except for trabecular thickness, which was better in the distal radius. The correlations between TBS and density parameters (trabecular and cortical), number and trabecular thickness, and cortical thickness in the peripheral sites were significant ($p < 0.05$), except with cortical thickness in the tibia. When TBS was evaluated according to risk category, and correlated with S in the distal radius and tibia, and lumbar spine BMD, only the low risk group ($TBS \geq 1.310$) had significant correlations ($p < 0.05$). CONCLUSION: This work developed reference values for the bone parameters obtained by HR-pQCT, based on a healthy population for males. Correlations between the parameters support to understand the role of each variable and the relationship with fracture risk. Researchers and clinicians can use these data as an additional tool to assess male bone health and changes in bone quality.

Descriptors: X-ray/methods computed tomography; Cortical bone; Cancellous bone; Men's health; Reference values; Age groups; Bone density; Porosity; Tensile strength; Osteoporosis.

1. INTRODUÇÃO

Osteoporose (OP) e fraturas são complicações importantes e causas de morbimortalidade durante o envelhecimento, não só em mulheres, mas também no sexo masculino. O risco de sofrer uma fratura osteoporótica durante a vida em homens caucasianos é de 13% e é maior do que o risco de desenvolver câncer de próstata (Kepley *et al.*, 2016). Fraturas de quadril, o tipo mais devastador de fratura, podem ocorrer em aproximadamente um terço dos homens e, um ano após a fratura, a mortalidade neste sexo é quase o dobro do que nas mulheres. Ao longo das próximas décadas, estima-se que a prevalência de osteoporose irá aumentar exponencialmente (Rizzoli *et al.*, 2012). Assim, a responsabilidade da saúde pública na prevenção de fraturas nos homens é substancial e de interesse considerável (Kepley *et al.*, 2016).

As fraturas por fragilidade óssea ocorrem tipicamente no quadril, coluna e punho, embora possam atingir qualquer osso do esqueleto (Sornay-Rendu *et al.*, 2009). O risco de fratura é influenciado por diferenças na morfologia, tais como tamanho e forma do osso; número, espessura e conectividade de trabéculas; espessura e porosidade cortical (Patsch *et al.*, 2011).

A medição da densidade mineral óssea (DMO) desses locais por absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) é atualmente o método mais validado para o diagnóstico clínico e avaliação do risco de fratura. No entanto, este risco é maior que o predito pelas variações da densidade mineral óssea (Kaji *et al.*, 2006; van Staa *et al.*, 2002). Além disso, a DXA não faz distinção entre os compartimentos cortical e trabecular. O escore de osso trabecular (TBS) é um índice estrutural em escala de cinzas da microarquitetura óssea derivada de imagens da coluna lombar por DXA, e é um preditor independente da DMO para o risco de fratura (McCloskey *et al.*, 2016). É um importante

determinante da resistência óssea independente da DMO areal e uma microarquitetura anormal pode contribuir para a fragilidade óssea e a susceptibilidade à fratura (Stein *et al.*, 2014).

A avaliação tridimensional (3D) da estrutura óssea foi introduzida por Feldkamp *et al.* em 1989 (Feldkamp *et al.*, 1989). Posteriormente, foi introduzido o uso da tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT), na qual essa tecnologia se tornou o padrão-ouro para avaliar a arquitetura do osso trabecular.

Essa ferramenta permite a avaliação *in vivo* da densidade volumétrica e da microarquitetura do osso trabecular e cortical (Macneil JA & Boyd SK, 2007) nas regiões distais do rádio e da tíbia, podendo predizer melhor o risco de fraturas na OP. Os parâmetros obtidos pela HR-pQCT incluem: número de trabéculas, separação de trabéculas, espessura trabecular, relação de volume ósseo por volume total, porosidade cortical, espessura cortical, entre outros. A obtenção tridimensional desses parâmetros ajuda a avaliar a macro e a microestruturas ósseas (Taylor *et al.*, 1997), assim como as propriedades biomecânicas, que também não são avaliadas por DXA e nem pela histomorfometria óssea (esta última devido a uma quantidade limitada de tecido). Ressalta-se ainda que o exame de histomorfometria é invasivo, envolve um processo de preparação do material bastante trabalhoso (Cohen *et al.*, 2010), demorado (aproximadamente 1 mês) e operador dependente, contrastando com a rapidez e precisão da HR-pQCT.

A reprodutibilidade das medidas *in vivo* é afetada por fontes de erro, incluindo: artefatos de movimento, posicionamento físico e seleção de região de digitalização. Embora os artefatos de movimento possam ser reduzidos,

fornecendo instruções cuidadosas ao indivíduo e imobilização (fixar adequadamente a extremidade no suporte), os artefatos de movimento não podem ser completamente removidos (MacNeil & Boyd, 2007).

Após a aquisição dos dados-padrão da microarquitetura, é possível a realização da análise por elemento finito (FE), o qual permite que sejam estimadas propriedades funcionais dos ossos a partir de dados coletados de maneira estática (Fuller *et al.*, 2015).

Para a análise do FE, duas propriedades mecânicas do osso em estudo precisam ser estimadas: a primeira delas é o *Módulo de Young*, uma medida da capacidade de um material retornar ao seu formato original depois da retirada de uma força de estresse, indicando a elasticidade do tecido. A segunda delas é uma medida do *Efeito de Poisson*, que é a tendência de um material ficar mais fino no momento em que é esticado em um dado eixo. Um material ao ser tracionado aumenta sua dimensão no eixo da tração e diminui de tamanho nos outros dois eixos. A elasticidade do material tenderá a trazê-lo para a forma original (ShyamSundar *et al.*, 2012).

Porquanto a disponibilidade do HR-pQCT tende a aumentar e um número crescente de profissionais de saúde têm buscado a essa tecnologia, é necessário estabelecer métodos, padrões e dados normativos que possam ser utilizados como base para avaliar a saúde óssea (Burt *et al.*, 2016). Embora a abordagem T-score seja amplamente aceita para a DXA, não é transferível diretamente para outras modalidades de imagem (Faulkner *et al.*, 1999) como HR-pQCT. Ao contrário da DXA que pode ser usado para prever o risco de fratura com base em extensos estudos prospectivos, os estudos baseados em HR-pQCT que possuem grandes coortes normativas, suficientes para

estabelecer uma relação com o risco de fratura, não avaliaram a população miscigenada brasileira.

Em trabalho anterior do nosso laboratório (dissertação de mestrado), avaliamos 450 mulheres saudáveis categorizadas por décadas (20 a 85 anos) para a obtenção de curvas de referência dos parâmetros ósseos obtidos por HR-pQCT das regiões distais do rádio e da tíbia (Alvarenga *et al.*, 2017). Como a massa óssea é dependente da raça, idade e sexo (Cipriani *et al.*, 2012) e não existem parâmetros de referência para HR-pQCT em homens na população brasileira, este estudo foi desenvolvido para determinar curvas de referência dos parâmetros ósseos obtidos através da HR-pQCT e da análise funcional com o método do elemento finito em indivíduos saudáveis do sexo masculino, de diferentes faixas etárias, em uma amostra da população brasileira. Desta maneira, estabeleceremos um banco de dados de referência para esse sexo, que serão úteis em futuros estudos e na prática clínica.

Como objetivo secundário, correlacionamos o parâmetro de resistência óssea – rigidez do tecido, obtido através da análise do FE, com os demais parâmetros medidos por HR-pQCT e com parâmetros ósseos obtidos por DXA (DMO e TBS).

2. OBJETIVOS

1. Obter as curvas de referência em indivíduos saudáveis do sexo masculino, categorizados por décadas e ajustados por peso e altura, dos seguintes parâmetros ósseos obtidos por HR-pQCT na região do rádio distal e da tíbia:

Geometria óssea

Densidade volumétrica trabecular e cortical

Estrutura óssea trabecular e cortical

Porosidade cortical

Resistência óssea (obtidos por análise de FE)

2. Correlacionar o parâmetro de resistência óssea (rigidez do tecido), com os demais parâmetros medidos por HR-pQCT e com parâmetros ósseos obtidos por absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA).

3. MÉTODOS

3.1 Participantes

Homens saudáveis (20 a 92 anos), funcionários da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo ou do Hospital das Clínicas da FMUSP, foram convidados a participar do estudo. Os critérios de exclusão foram baixa massa óssea por DXA nos indivíduos com menos de 65 anos de idade, doenças ósteo-metabólicas (hiperparatireoidismo, osteomalacia, etc), doenças crônicas (diabetes mellitus, insuficiência renal ou hepática, hipertireoidismo ou hipotireoidismo, má absorção), fratura por fragilidade óssea e fraturas vertebrais, uso de qualquer medicamento que interfira com o metabolismo ósseo (reposição de cálcio/ vitamina D, bisfosfonatos, teriparatida, glicocorticoides, etc), tabagismo atual e etilismo.

Todos os voluntários incluídos responderam a um questionário padronizado, e realizaram os exames de HR-pQCT e DXA.

3.2 Coleta de dados

Dados demográficos e antropométricos foram obtidos por questionário específico ou exame físico incluindo raça, idade, peso e altura. Dados clínicos incluindo presença de co-morbidades (como hipertensão arterial, diabetes mellitus, câncer e alterações na tireoide), uso de medicamentos (hipoglicemiantes orais, anti-hipertensivos, antidepressivos e hormônio da tireoide), tabagismo atual, etilismo (considerado significativo se $\geq 3U/dia$) e prática de atividade física (incluindo atividades laborais) (Bhalla, 2010) foram obtidos por questionário padronizado.

3.3 Avaliação da DMO e TBS

As medições da densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar (L1-L4), colo do fêmur e fêmur total foram analisadas em todos os participantes por DXA (Hologic QDR4500, Hologic, Bedford, MA). Todos os exames foram realizados no mesmo equipamento de densitometria, usando o mesmo software, velocidade de varredura e tecnólogo. A variação mínima significativa, determinada de acordo com o método padrão é de 0,033 g/cm² para a coluna lombar, 0,047 g/cm² para o colo do fêmur e 0,039 g/cm² para o fêmur total (Lopes *et al.*, 2012).

O TBS foi analisado por DXA na região de coluna lombar. O software utilizado para o cálculo do TBS é o TBS insight® Versão 2.1 (Med-Imaps, Bordeaux, França) com um valor médio da medida para as vértebras L1-L4 exatamente no mesmo ROI que a DMO da coluna vertebral. O TBS é um índice unitário menor que caracteriza a microestrutura óssea obtida por representação macroscópica e pode ser aplicado a qualquer imagem de raios-X, incluindo imagens DXA ao quantificar as variações locais no nível de cinza (Muschitz *et al.*, 2015). Os valores de interpretação do TBS (McCloskey *et al.*, 2016) são: TBS ≥ 1.310: baixo risco, TBS > 1.200 e < 1.310: risco intermediário, TBS ≤ 1.200: risco aumentado.

3.4 Avaliação por HR-pQCT

Os parâmetros da microarquitetura óssea foram medidos no rádio e tíbia distais usando HR-pQCT (XtremeCT, Scanco Medical, Suíça) com um protocolo padrão de medição *in vivo* (60 kVp, 95 mA). Primeiramente, foi realizada a imobilização do antebraço não dominante e perna esquerda do

participante em um suporte anatômico de fibra de carbono fornecido pelo fabricante. A região de interesse foi definida usando uma radiografia convencional realizada pelo próprio equipamento, para determinar os planos padronizados de início e término da tomografia (Figura 1) (Alvarenga *et al.*, 2017).

Figura 1 - Planos padronizados representando a linha de referência (linha sólida de cima) e região digitalizada – início e término do exame (linhas tracejadas a baixo) na extremidade distal do rádio (A) e da tíbia (B)

A medição inclui 110 fatias, correspondendo a uma seção de 9,02 milímetros ao longo da direção axial, partindo de 9,50 mm proximal à linha de referência para a extremidade distal do rádio e 22,50 mm proximal à linha de referência para a extremidade distal da tíbia, com uma resolução de 82 μM (tamanho do voxel). Todos os exames foram adquiridos por mim, usando um posicionamento padrão, a fim de minimizar a influência de erros de posicionamento nos resultados morfológicos (Boyd, 2008). A qualidade da imagem foi classificada de acordo com Pialat (Pialat *et al.*, 2012) e as medições também foram analisadas cuidadosamente para verificar a presença de artefatos de movimento e, no caso de artefatos de movimento significativos, foi realizada uma nova medição. A avaliação dos artefatos de movimento foi de acordo com uma escala de 0 (nenhum movimento) a 4 (movimento significativo, descontinuidades na camada cortical) (Paggiosi *et al.*, 2014;

Macdonald et al., 2011). Para este estudo, os testes que foram classificados como 4 em nossa escala de movimento foram excluídos, e repetidos. O controle de qualidade foi medido diariamente utilizando um *Phanton* de calibração diária, que contém varetas de HA (hidroxiapatita) incorporado em um tecido de resina equivalente (QRM, Moehrendorf, Alemanha) fornecido pelo fabricante. As seguintes variáveis foram avaliadas no rádio e na tíbia:

- Parâmetros de geometria óssea:

Ct.Pm [mm]: Perímetro cortical;

Ct.Ar [mm²]: Área cortical;

Tb.Ar [mm²]: Área trabecular.

- Parâmetros de densidade volumétrica:

Tt.vBMD [mg HA/cm³]: Densidade mineral óssea volumétrica total;

Tb.vBMD [mg HA/cm³]: Densidade mineral óssea volumétrica trabecular;

Ct.vBMD [mg HA/cm³]: Densidade mineral óssea volumétrica cortical.

- Parâmetros estruturais:

Tb.N [1/mm]: Número de trabéculas;

Tb.Th [mm]: Espessura trabecular;

Tb.Sp [mm]: Separação trabecular;

Ct.Th [mm]: Espessura cortical.

Ct.Po [%]: Porosidade cortical.

A aquisição das imagens leva cerca de três minutos e a dose efetiva de radiação da varredura por HR-pQCT é inferior a 5 µSv por medida (XtremeCT, 2005). Alguns estudos estimam que seja em torno de 3 µSv (Krug *et al.*, 2010). Os valores de coeficientes de variação *in vivo* para as varreduras por HR-pQCT no nosso centro são de 1,49 - 7,59% no rádio distal e 0,78 - 6,35% na tíbia

distal para os parâmetros de morfometria e 0,93 - 1,41% no rádio distal e 0,25 - 1,16% na tíbia distal para densidades (Paupitz et al, 2016; Alvarenga et al, 2017).

Finalizada a aquisição das imagens, é necessário determinar o contorno do osso, isto é, o perímetro externo da cortical óssea, para o sistema reconhecer o volume total do tecido e poder realizar as análises. O *software* possui um método padrão (standard) para que seja feito o contorno das demais imagens (Figura 2).

Além da análise morfológica padrão, também utilizamos o método de análise avançada (*advanced*) para determinar os parâmetros do osso cortical (Ct.vBMD e Ct.Th) e a porosidade cortical (Ct.Po). É necessário determinar a divisão entre os dois principais compartimentos ósseos: o trabecular e o cortical, para que se obtenham dados isolados de cada um deles. O processo dessa segmentação é automatizado e preciso para identificação do osso cortical, especialmente quando o córtex é fino e demonstrou-se recentemente que têm alta reprodutibilidade (coeficiente de variação <1,5%) (Burghardt *et al.*, 2010a).

Figura 2 - Imagem seccional do antebraço, com o contorno do periósteo do rádio em destaque.

3.5 Análise por Elemento Finito

Esta análise visa à obtenção de parâmetros biomecânicos do tecido ósseo, tais como elasticidade e resistência.

O FE é um método capaz de estimar propriedades funcionais a partir de dados capturados de uma maneira estática através da “técnica de conversão voxel” (Figura 3) (Fuller *et al.*, 2014). Os algoritmos matemáticos que permitem esses cálculos estão atualmente disponíveis na forma de um *script* (roteiro seguido pelo sistema computacional), que são utilizados pelo programa capaz de interpretar os dados (Fuller *et al.*, 2014).

Os modelos do rádio e tíbia distais foram diretamente gerados a partir das imagens HR-pQCT (Linguagem de Processamento de Imagens e extensão FE - IPLFE, Scanco Medical AG, Suíça).

- Parâmetros de resistência analisados por elemento finito:

S (*Stiffness*) [kN/m]: Rigidez do tecido;

F.Load [N]: Estimativa da carga suportada.

FONTE: Fuller H, 2014.

Figura 3 - Técnica de conversão voxel. Cada um dos cubos a direita é um voxel com uma elasticidade específica, representado por diferentes tonalidades de cinza

3.6 Análise estatística

Os dados descritivos foram expressos por média e desvio padrão, mediana e quartis (IQR), ou número e porcentagem. As variáveis consideradas

neste estudo foram analisadas pelo teste Kolmogorov-Smirnov em relação à distribuição normal para cada faixa etária, e revelaram uma curva normal ou Gaussiana, onde a média refere-se ao centro da distribuição e o desvio padrão ao espalhamento (ou achatamento) da curva.

Foram estimados os modelos saturados (*Full Model*) dos parâmetros de microarquitetura de interesse em função da idade, peso e altura, sendo a idade avaliada linearmente e quadrática para determinar a melhor relação com uso de regressões lineares múltiplas e estimados os índices de indeterminação dos modelos (R^2) para avaliar a variabilidade das respostas explicada pelos preditores dos modelos (Neter, *et al.*, 1996).

Os resultados foram ilustrados com uso de diagramas de dispersão com as respectivas retas ajustadas, tendo usado a média das medidas de peso e altura para estimar os modelos, bem como os respectivos intervalos com 95% de normalidade.

Foram calculadas as correlações de Pearson (Kirkwood & Sterne, 2006) entre alguns parâmetros de interesse em todos os homens.

Para realização das análises foi utilizado o *software* IBM-SPSS *for Windows* versão 20.0 e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

Aprovação pela Comissão de Ética

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq do Hospital das Clínicas (protocolo de pesquisa 9883)

e todos os participantes leram, concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

4. RESULTADOS

4.1 Características dos Participantes

Trezentos e sessenta e seis homens foram selecionados. Vinte e dois indivíduos foram excluídos do estudo antes de realizar as análises, por apresentarem algum dos critérios de exclusão. Após a realização dos exames no laboratório de metabolismo ósseo, foram excluídos quatro indivíduos que apresentaram baixa massa óssea para a idade ($Z\text{-score} < -2,0$). As medições por HR-pQCT que apresentaram artefatos de movimento foram refeitas logo após a aquisição, dessa maneira, nenhum participante foi excluído do estudo após o término da análise.

Figura 4 - Fluxograma de participantes

A amostra final incluiu 340 homens, sendo 73% caucasianos e 27% outras raças. As características demográficas, antropométricas e dados clínicos estão apresentados na **Tabela 1**.

O histórico de fraturas incluiu fraturas de rádio, ulna, punho, tornozelo, tíbia e fíbula, todas associadas a quedas durante a infância, práticas de esportes ou após sofrer algum trauma. Não foram consideradas fraturas de dedo; e não participaram desse estudo homens com fraturas vertebrais ou fraturas relacionadas a fragilidade óssea. A única comorbidade apresentada por alguns participantes foi a hipertensão arterial, alguns fazendo uso de anti-hipertensivo. Foram incluídos participantes com hábito de etilismo social. Quanto a prática de atividades físicas, foram consideradas caminhadas leves e atividades laborais, além da prática de exercícios físicos, e se mostrou presente em mais de 50% dos participantes em todas as faixas de idade, portanto, a maioria dos indivíduos dessa amostra não foram considerados sedentários.

4.2 Avaliação da DMO e TBS

Os parâmetros de DMO areal da coluna lombar (L1-L4) e fêmur (colo e fêmur total), e TBS estão descritos na **tabela 2**. Os valores de TBS (McCloskey *et al.*, 2016) se mostraram na categoria de baixo risco ($TBS \geq 1.310$) nos indivíduos das faixas etárias dos 20 aos 69 anos de idade. A partir da 7ª década, alguns valores de TBS se encontraram na categoria de risco intermediário ($TBS > 1.200$ e < 1.310). Neste estudo nenhum dos participantes foi classificado na categoria de maior risco ($TBS \leq 1.200$).

4.3 Avaliação por HR-pQCT

Os parâmetros de geometria óssea, densidade volumétrica, estrutura, porosidade cortical e resistência óssea estimada por elemento finito estão descritos na **tabela 3** para a região distal do rádio, e na **tabela 4** para a tíbia.

As alterações ósseas entre as décadas apresentaram comportamento diferente entre as regiões analisadas. Os parâmetros trabeculares de densidade volumétrica trabecular (Tb.vBMD), número (Tb.N) e separação das trabéculas (Tb.Sp), e também a densidade volumétrica total (Tt.vBMD) aparentemente não apresentaram mudanças a partir da 7ª década. Já parâmetros relacionados com a cortical óssea, como a densidade volumétrica cortical (Ct.vBMD) e porosidade cortical (Ct.Po) mostraram mudanças principalmente após a 6ª década de vida.

Em relação a resistência óssea estimada por elemento finito, na região distal do rádio não se observou alterações importantes nos parâmetros analisados. Enquanto que na região da tíbia observou-se alteração nos parâmetros analisados a partir dos 20 anos.

Vários modelos de regressão linear foram desenvolvidos para prever a densidade volumétrica, estrutura, porosidade cortical, e parâmetros de resistência óssea estimada por elemento finito, obtidos por HR-pQCT em função da idade, ajustados por peso e altura nas extremidades distal do rádio e da tíbia. Estas curvas são ilustradas usando gráficos de dispersão (**Figuras 5 e 6**). Apenas os parâmetros de espessura (trabecular e cortical) na região distal do rádio e da tíbia (**Figura 5 – D, E**), e os parâmetros de resistência óssea estimada por elemento finito na região distal do rádio (**Figura 6 – Rádio**)

apresentaram curvas lineares, indicando que a idade teve um efeito linear negativo sobre esses parâmetros.

As **tabelas 5 e 6** mostram que, tanto na região distal do rádio como na tíbia, todos os parâmetros de densidade e microarquitetura apresentaram associação estatisticamente significativa com a idade nos homens ($p < 0,05$), o que não aconteceu sempre com peso e altura.

A **tabela 7** apresenta os dados de correlação da rigidez do tecido estimada por análise de elemento finito com os demais parâmetros obtidos por HR-pQCT na região distal do rádio e da tíbia. Na região distal do rádio, exceto alguns parâmetros trabeculares (Tb.Ar, Tb.N e Tb.Sp) e porosidade cortical, todos os outros parâmetros avaliados apresentaram correlação estatisticamente significativa com a rigidez do tecido ($p < 0,05$), sendo algumas correlações positivas ($r > 0$) e outras negativas ($r < 0$). Na tíbia, praticamente todos os parâmetros avaliados apresentaram correlação estatisticamente significativa com a rigidez do tecido ($p < 0,05$), exceto a área trabecular (Tb.Ar).

As correlações significativas encontradas foram maiores na região da tíbia, do que na região do rádio, exceto para a espessura trabecular (Tb.Th), que mostrou correlação mais forte na região distal do rádio.

A correlação entre o TBS analisado por DXA com alguns parâmetros de densidade volumétrica e estrutura óssea mostrou que em ambas as regiões analisadas a correlação maior foi com Tb.vBMD ($r = 0,387$ na região distal do rádio; $r = 0,412$ na tíbia). Quase todas as correlações apresentadas na **tabela 8** se mostraram estatisticamente significativas, exceto com Ct.Th na tíbia ($r = 0,073$).

A **tabela 9** apresenta os dados de correlação do TBS analisado por DXA com o parâmetro de rigidez do tecido estimado por análise de elemento finito na região distal do rádio e da tíbia e, com DMO da coluna lombar (L1-L4), separados de acordo com a categoria de TBS (75 indivíduos na categoria de risco intermediário [TBS > 1.200 e < 1.310] e 265 indivíduos na categoria de baixo risco [TBS $\geq$ 1.310]). Apenas o grupo de baixo risco (TBS $\geq$ 1.310) apresentou correlações estatisticamente significativas ($p < 0,05$). Apesar de significativas, as correlações foram moderadas/ a fracas ($r < 0,4$).

Tabela 1 - Características demográficas, antropométricas e dados clínicos em 340 homens saudáveis, distribuídos por faixa etária

Variáveis	20-29 (n=50)	30-39 (n=51)	40-49 (n=46)	50-59 (n=51)	60-69 (n=50)	70-79 (n=50)	≥ 80 (n=42)
Idade, anos	26 ± 2,8	34 ± 2,7	44 ± 3,1	55 ± 2,6	66 ± 2,1	76 ± 2,4	82 ± 3,1
Peso, kg	79,4 ± 13,6	83,5 ± 11,5	81,4 ± 9,5	82,2 ± 12,4	78,9 ± 15,6	74,1 ± 12,2	69,8 ± 11,7
Altura, m	1,75 ± 0,08	1,76 ± 0,07	1,73 ± 0,05	1,69 ± 0,08	1,66 ± 0,08	1,64 ± 0,07	1,61 ± 0,07
IMC, kg/m ²	25,7 ± 3,3	26,8 ± 2,8	27,2 ± 2,7	28,7 ± 3,5	28,5 ± 4,8	27,5 ± 4,4	26,7 ± 2,9
Raça, n (%)							
Caucasianos	37 (74)	40 (78)	32 (70)	38 (74)	34 (68)	40 (80)	28 (67)
Outras raças	13 (26)	11 (22)	14 (30)	13 (26)	16 (32)	10 (20)	14 (33)
Histórico pessoal de fratura, n (%)	18 (36)	8 (16)	10 (22)	10 (20)	11 (22)	14 (28)	11 (26)
Comorbidades, n (%)							
HAS	0	0	0	2 (4)	8 (16)	6 (12)	1 (2)
Atividade física, n (%)	43 (86)	45 (88)	40 (87)	33 (65)	32 (64)	40 (80)	26 (62)

Dados expressos em média ± desvio padrão ou número (porcentagem).

IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial.

Tabela 2 - Parâmetros de densidade mineral óssea areal e escore de osso trabecular obtidos por DXA em 340 homens saudáveis de 20 a 92 anos de idade, expressos em mediana e quartis

Variáveis	20-29 (n=50)	30-39 (n=51)	40-49 (n=46)	50-59 (n=51)	60-69 (n=50)	70-79 (n=50)	≥ 80 (n=42)
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)
DMO L1-L4, g/cm ²	1,097 (1,019; 1,219)	1,042 (0,974; 1,163)	1,011 (0,901; 1,125)	1,030 (0,973; 1,129)	1,033 (0,888; 1,235)	1,113 (0,953; 1,225)	1,095 (0,912; 1,275)
DMO colo de fêmur, g/cm ²	1,035 (0,901; 1,162)	0,938 (0,852; 0,985)	0,891 (0,791; 0,993)	0,820 (0,737; 0,957)	0,793 (0,717; 0,851)	0,805 (0,673; 0,890)	0,762 (0,641; 0,803)
DMO fêmur total, g/cm ²	1,084 (0,978; 1,233)	1,071 (0,976; 1,142)	1,009 (0,940; 1,109)	1,015 (0,946; 1,099)	1,042 (0,901; 1,140)	0,979 (0,866; 1,078)	0,938 (0,834; 1,067)
TBS	1,480 (1,439; 1,536)	1,432 (1,376; 1,489)	1,374 (1,336; 1,447)	1,381 (1,338; 1,424)	1,381 (1,314; 1,440)	1,291 (1,217; 1,348)	1,300 (1,244; 1,380)

Dados expressos em mediana (IQR: quartis).

DMO: densidade mineral óssea; TBS: escore de osso trabecular

Tabela 3. Parâmetros de geometria óssea, densidade volumétrica, estrutura, porosidade cortical e elemento finito, obtidos por HR-pQCT na região **distal do rádio** em 340 homens saudáveis, de 20 a 92 anos de idade, expressos em mediana e quartis

Variáveis	20-29 (n=50)	30-39 (n=51)	40-49 (n=46)	50-59 (n=51)	60-69 (n=50)	70-79 (n=50)	≥ 80 (n=42)
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)
<i>Geometria óssea</i>							
Ct.Pm, mm	80,9 (78,2; 88,1)	82,7 (77,6; 86,6)	85,0 (80,6; 90,2)	83,4 (78,4; 88,5)	82,5 (75,1; 92,1)	83,8 (78,7; 89,9)	84,0 (78,7; 89,6)
Ct.Ar, mm ²	66,9 (60,4; 80,4)	65,2 (56,1; 82,1)	71,3 (59,5; 79,6)	67,7 (59,0; 73,4)	57,1 (53,6; 69,2)	61,9 (48,7; 71,5)	57,7 (45,1; 62,8)
Tb.Ar, mm ²	282,2 (249,4; 342,6)	288,3 (240,2; 338,0)	313,1 (272,3; 332,5)	301,4 (215,7; 325,6)	292,4 (239,5; 349,8)	293,9 (248,8; 344,9)	301,9 (244,2; 331,8)
<i>Densidade volumétrica</i>							
Tt.vBMD, mg HA/cm ³	358,0 (331,4; 409,3)	350,7 (304,1; 396,4)	348,7 (305,7; 397,1)	332,8 (286,5; 376,9)	298,3 (269,3; 346,8)	303,3 (261,7; 368,6)	298,0 (258,6; 337,2)
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	217,5 (200,3; 241,4)	211,3 (182,4; 240,8)	190,1 (164,1; 223,4)	180,7 (165,0; 195,4)	180,3 (148,2; 195,6)	181,5 (154,2; 216,3)	187,4 (172,2; 199,7)
Ct.vBMD, mg HA/cm ³	990,8 (945,8; 1014,4)	985,1 (954,2; 1006,7)	1001,3 (939,5; 1038,1)	954,9 (910,6; 1001,9)	941,5 (916,5; 979,7)	931,5 (899,6; 968,3)	903,7 (856,4; 950,6)
<i>Estrutura</i>							
Tb.N, 1/mm	2,26 (2,01; 2,36)	2,24 (2,03; 2,39)	2,08 (1,72; 2,33)	2,11 (1,99; 2,25)	2,08 (1,82; 2,30)	2,14 (1,90; 2,35)	2,10 (1,91; 2,28)
Tb.Th, mm	0,082 (0,077; 0,091)	0,079 (0,071; 0,086)	0,080 (0,066; 0,091)	0,073 (0,066; 0,080)	0,070 (0,066; 0,082)	0,073 (0,066; 0,079)	0,072 (0,067; 0,078)

(continua...)

(Continuação)

Tb.Sp, mm	0,356 (0,340; 0,418)	0,366 (0,340; 0,414)	0,413 (0,358; 0,468)	0,402 (0,378; 0,436)	0,408 (0,373; 0,471)	0,389 (0,354; 0,457)	0,399 (0,365; 0,445)
Ct.Th, mm	0,981 (0,902; 1,074)	0,907 (0,792; 1,063)	0,991 (0,879; 1,145)	0,961 (0,837; 1,153)	0,864 (0,761; 0,945)	0,899 (0,756; 1,045)	0,824 (0,684; 0,900)
<i>Porosidade cortical</i>							
Ct.Po, %	2,01 (1,51; 2,84)	1,94 (1,60; 2,53)	1,96 (1,67; 2,22)	2,63 (2,04; 3,26)	2,44 (2,10; 3,29)	3,82 (2,75; 4,94)	3,65 (3,14; 5,10)
<i>Elemento Finito</i>							
S, kN/m	115,46 (103,46; 135,53)	117,898 (106,22; 127,61)	114,086 (103,86; 141,44)	100,902 (93,96; 122,21)	94,317 (88,91; 109,56)	100,394 (81,59; 116,16)	96,992 (88,37; 108,08)
F.Load, N	5595 (5025; 6637)	5665 (5133; 6232)	5337 (4975; 6709)	4878 (4592; 5949)	5185 (4341; 7000)	4944 (4058; 5973)	4754 (4250; 5318)

Dados expressos em mediana (IQR: quartis).

Ct.Pm: perímetro cortical; Ct.Ar: área cortical; Tb.Ar: área trabecular; Tt.vBMD: densidade volumétrica total; Tb.vBMD: densidade volumétrica trabecular; Ct.vBMD: densidade volumétrica cortical; Tb.N: número de trabéculas; Tb.Th: espessura trabecular; Tb.Sp: separação de trabéculas; Ct.Th: espessura cortical; Ct.Po: porosidade cortical; S: rigidez do tecido; F.Load: estimativa da carga suportada

Tabela 4. Parâmetros de geometria óssea, densidade volumétrica, estrutura, porosidade cortical e elemento finito, obtidos por HR-pQCT na região **distal da tíbia** em 340 homens saudáveis, de 20 a 92 anos de idade, expressos em mediana e quartis

Variáveis	20-29 (n=50)	30-39 (n=51)	40-49 (n=46)	50-59 (n=51)	60-69 (n=50)	70-79 (n=50)	≥ 80 (n=42)
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)
<i>Geometria óssea</i>							
Ct.Pm, mm	113,6 (105,8; 118,7)	117,8 (109,3; 124,2)	116,3 (109,7; 122,6)	110,4 (105,9; 118,2)	113,8 (107,4; 118,1)	115,1 (109,9; 120,0)	112,9 (101,5; 119,8)
Ct.Ar, mm ²	167,0 (146,8; 185,1)	153,3 (142,4; 175,9)	156,4 (133,1; 167,3)	148,2 (135,4; 168,2)	131,0 (120,7; 147,2)	136,7 (118,4; 151,6)	133,2 (108,1; 149,6)
Tb.Ar, mm ²	655,6 (579,2; 749,6)	733,5 (622,5; 835,7)	736,7 (608,5; 800,3)	633,8 (584,4; 764,7)	652,3 (599,8; 753,8)	671,6 (600,8; 761,6)	668,5 (511,4; 763,3)
<i>Densidade volumétrica</i>							
Tt.vBMD, mg HA/cm ³	345,9 (331,2; 381,9)	323,0 (300,4; 370,9)	305,4 (253,1; 329,5)	296,8 (282,3; 351,2)	281,3 (254,5; 318,3)	291,7 (248,9; 322,7)	280,2 (258,5; 323,1)
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	218,5 (199,3; 244,4)	198,3 (179,3; 223,5)	166,0 (134,2; 194,1)	169,7 (156,1; 195,8)	158,3 (149,2; 186,7)	169,6 (140,8; 187,3)	157,7 (144,4; 186,1)
Ct.vBMD, mg HA/cm ³	951,5 (929,3; 991,7)	975,4 (945,9; 997,0)	957,7 (923,5; 995,8)	917,7 (901,8; 952,4)	913,0 (888,7; 952,2)	890,9 (837,8; 932,8)	863,2 (824,3; 900,5)
<i>Estrutura</i>							
Tb.N, 1/mm	2,18 (1,97; 2,42)	2,11 (1,88; 2,27)	1,85 (1,55; 2,14)	1,82 (1,71; 2,23)	1,76 (1,62; 2,11)	1,91 (1,60; 2,14)	1,86 (1,61; 2,04)
Tb.Th, mm	0,084 (0,072; 0,090)	0,078 (0,068; 0,096)	0,074 (0,064; 0,082)	0,075 (0,069; 0,079)	0,078 (0,071; 0,083)	0,074 (0,063; 0,087)	0,076 (0,067; 0,080)
(continua...)							

(Continuação)

Tb.Sp, mm	0,381 (0,328; 0,430)	0,391 (0,366; 0,433)	0,481 (0,391; 0,555)	0,451 (0,376; 0,516)	0,488 (0,397; 0,544)	0,447 (0,396; 0,539)	0,464 (0,418; 0,555)
Ct.Th, mm	1,470 (1,260; 1,620)	1,412 (1,233; 1,546)	1,338 (1,140; 1,469)	1,357 (1,138; 1,526)	1,253 (1,140; 1,397)	1,321 (1,100; 1,425)	1,243 (1,113; 1,350)
<i>Porosidade cortical</i>							
Ct.Po, %	4,32 (3,23; 5,62)	4,88 (3,55; 5,66)	4,32 (3,68; 6,43)	5,45 (4,67; 6,72)	7,21 (5,24; 8,88)	7,61 (5,86; 9,39)	8,97 (8,14; 10,27)
<i>Elemento Finito</i>							
S, kN/m	330,81 (282,29; 349,81)	297,54 (276,07; 335,00)	276,731 (248,34; 323,28)	254,900 (227,80; 290,37)	242,488 (210,64; 280,25)	246,891 (218,41; 274,23)	214,418 (202,10; 252,78)
F.Load, N	16331 (14482; 17778)	14387 (13315; 16024)	13188 (11757; 15062)	12280 (10800; 14099)	12195 (10209; 13453)	11919 (10424; 13250)	9965 (9155; 11802)

Dados expressos em mediana (IQR: quartis).

Ct.Pm: perímetro cortical; Ct.Ar: área cortical; Tb.Ar: área trabecular; Tt.vBMD: densidade volumétrica total; Tb.vBMD: densidade volumétrica trabecular; Ct.vBMD: densidade volumétrica cortical; Tb.N: número de trabéculas; Tb.Th: espessura trabecular; Tb.Sp: separação de trabéculas; Ct.Th: espessura cortical; Ct.Po: porosidade cortical; S: rigidez do tecido; F.Load: estimativa da carga suportada

continua

Continuação -

continua

Continuação -

Figura 5 - Curvas de referência segundo idade, peso e altura dos parâmetros de densidade mineral óssea volumétrica, estrutura e porosidade cortical, sendo (A) densidade volumétrica trabecular (Tb.vBMD), (B) densidade volumétrica cortical (Ct.vBMD), (C) número de trabéculas (Tb.N), (D) espessura trabecular (Tb.Th), (E) espessura cortical (Ct.Th), (F) porosidade cortical (Ct.Po) obtidos por HR-pQCT na região distal do rádio (à esquerda) e na tíbia (à direita) em homens saudáveis separados por faixa etária. A linha sólida representa a média a partir do modelo de regressão, e as linhas tracejadas representam o intervalo de confiança de 95% de previsão

Figura 6 - Curvas de referência segundo idade, peso e altura dos parâmetros de resistência óssea estimada por elemento finito, sendo (A) rigidez do tecido (S), (B) estimativa da carga suportada (F.Load) obtidos por HR-pQCT na região distal do rádio (à esquerda) e na tíbia (à direita) em homens saudáveis separados por faixa etária. A linha sólida representa a média a partir do modelo de regressão, e as linhas tracejadas representam o intervalo de confiança de 95% de previsão

Tabela 5. Análises de regressão linear múltipla para explicar os parâmetros de microarquitetura óssea da região distal do rádio em 340 homens saudáveis, em função da idade, peso e altura

Variáveis	Fator	Coefficiente	Erro Padrão	Valor t	p	R ²
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	Constante	276,95	58,53	4,73	<0,001	0,150
	Idade (anos)	-3,27	0,69	-4,71	<0,001	
	Altura (m)	-0,14	33,96	0,00	0,997	
	Peso (Kg)	0,165	0,192	0,86	0,389	
	Idade ² (anos ²)	0,024	0,006	3,87	<0,001	
Ct.vBMD, mg HA/cm ³	Constante	921,44	114,20	8,07	<0,001	0,152
	Idade (anos)	3,30	1,35	2,45	0,015	
	Altura (m)	37,60	65,35	0,58	0,566	
	Peso (Kg)	-1,04	0,36	-2,88	0,004	
	Idade ² (anos ²)	-0,04	0,01	-3,46	0,001	
Tb.N, 1/mm	Constante	2,26	0,45	4,99	<0,001	0,072
	Idade (anos)	-0,017	0,005	-3,20	0,001	
	Altura (m)	-0,025	0,262	-0,10	0,923	
	Peso (Kg)	0,0044	0,0015	2,95	0,003	
	Idade ² (anos ²)	0,00015	0,00005	2,99	0,003	
Tb.Th, mm	Constante	0,087	0,018	4,73	<0,001	0,108
	Idade (anos)	-0,00020	0,00004	-4,79	<0,001	
	Altura (m)	0,00578	0,01112	0,52	0,604	
	Peso (Kg)	-0,00011	0,00006	-1,83	0,068	
Ct.Th, mm	Constante	0,864	0,329	2,63	0,009	0,062
	Idade (anos)	-0,0024	0,0008	-3,11	0,002	
	Altura (m)	0,149	0,198	0,75	0,452	
	Peso (Kg)	-0,0007	0,0011	-0,67	0,503	
Ct.Po, %	Constante	2,66	1,97	1,35	0,178	0,283
	Idade (anos)	-0,10	0,03	-3,79	<0,001	
	Altura (m)	0,77	1,17	0,66	0,513	
	Peso (Kg)	0,0004	0,0068	0,06	0,950	
	Idade ² (anos ²)	0,0012	0,0002	5,31	<0,001	
S, kN/m	Constante	48857,6	35012,7	1,40	0,164	0,158
	Idade (anos)	-344,5	82,4	-4,18	<0,001	
	Altura (m)	42116,5	21461,4	1,96	0,051	
	Peso (Kg)	95,1	121,1	0,79	0,433	
F.Load, N	Constante	2381,9	1602,2	1,49	0,138	0,157
	Idade (anos)	-15,5	3,8	-4,11	<0,001	
	Altura (m)	1957,6	982,1	1,99	0,047	
	Peso (Kg)	4,5	5,5	0,82	0,414	

*Ajustado por idade, peso e altura; Negrito = p <0,05.

R²: coeficiente de determinação.

Tb.vBMD: densidade volumétrica trabecular; Ct.vBMD: densidade volumétrica cortical; Tb.N: número de trabéculas; Tb.Th: espessura trabecular; Ct.Th: espessura cortical; Ct.Po: porosidade cortical; S: rigidez do tecido; F.Load: estimativa da carga suportada

Tabela 6. Análises de regressão linear múltipla para explicar os parâmetros de microarquitetura óssea da região da tíbia em 340 homens saudáveis, em função da idade, peso e altura

Variáveis	Fator	Coefficiente	Erro Padrão	Valor t	p	R ²
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	Constante	298,30	58,88	5,07	<0,001	0,239
	Idade (anos)	-4,26	0,70	-6,12	<0,001	
	Altura (m)	-14,33	34,08	-0,42	0,674	
	Peso (Kg)	0,427	0,192	2,22	0,027	
	Idade ² (anos ²)	0,032	0,006	5,01	<0,001	
Ct.vBMD, mg HA/cm ³	Constante	990,51	87,19	11,36	<0,001	0,281
	Altura (m)	19,32	54,36	0,36	0,723	
	Peso (Kg)	-0,54	0,30	-1,79	0,074	
	Idade ² (anos ²)	-0,017	0,002	-8,74	<0,001	
Tb.N, 1/mm	Constante	1,30	0,49	2,64	0,009	0,297
	Idade (anos)	-0,031	0,006	-5,34	<0,001	
	Altura (m)	0,392	0,284	1,38	0,169	
	Peso (Kg)	0,0103	0,0016	6,45	<0,001	
	Idade ² (anos ²)	0,00026	0,00005	4,89	<0,001	
Tb.Th, mm	Constante	0,131	0,019	6,76	<0,001	0,109
	Idade (anos)	-0,00021	0,00005	-4,63	<0,001	
	Altura (m)	-0,014	0,012	-1,16	0,245	
	Peso (Kg)	-0,00024	0,00007	-3,63	<0,001	
Ct.Th, mm	Constante	1,03	0,40	2,56	0,011	0,063
	Idade (anos)	-0,0024	0,0009	-2,60	0,010	
	Altura (m)	0,281	0,241	1,17	0,245	
	Peso (Kg)	-0,0003	0,0013	-0,20	0,843	
Ct.Po, %	Constante	2,30	3,08	0,75	0,455	0,319
	Altura (m)	0,56	1,96	0,29	0,774	
	Peso (Kg)	0,0074	0,0110	0,67	0,507	
	Idade ² (anos ²)	0,0007	0,0001	10,13	<0,001	
S, kN/m	Constante	199915,0	73419,5	2,72	0,007	0,329
	Idade (anos)	-3388,5	933,1	-3,63	<0,001	
	Altura (m)	104612,7	43207,6	2,42	0,016	
	Peso (Kg)	175,5	246,8	0,71	0,478	
	Idade ² (anos ²)	19,4	8,4	2,30	0,022	
F.Load, N	Constante	8819,3	3348,4	2,63	0,009	0,341
	Idade (anos)	-153,7	42,6	-3,61	<0,001	
	Altura (m)	5184,4	1970,6	2,63	0,009	
	Peso (Kg)	9,03	11,26	0,80	0,423	
	Idade ² (anos ²)	0,87	0,39	2,26	0,024	

*Ajustado por idade, peso e altura; Negrito = p <0,05.

R²: coeficiente de determinação.

Tb.vBMD: densidade volumétrica trabecular; Ct.vBMD: densidade volumétrica cortical; Tb.N: número de trabéculas; Tb.Th: espessura trabecular; Ct.Th: espessura cortical; Ct.Po: porosidade cortical; S: rigidez do tecido; F.Load: estimativa da carga suportada

Tabela 7. Correlação do parâmetro de rigidez do tecido estimado por análise de elemento finito com os parâmetros de geometria óssea, densidade volumétrica, estrutura, porosidade cortical e estimativa da carga suportada, obtidos por HR-pQCT na região distal do rádio e da tíbia, e parâmetros de DMO areal e TBS obtidos por DXA em 340 homens saudáveis, de 20 a 92 anos de idade

Variáveis	Rádio		Tíbia	
	Correlação	p	Correlação	p
Ct.Pm, mm	0,136	0,037	0,189	0,003
Ct.Ar, mm ²	0,418	<0,001	0,557	<0,001
Tb.Ar, mm ²	0,073	0,265	0,121	0,061
Tt.vBMD, mg HA/cm ³	0,253	<0,001	0,378	<0,001
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	0,282	<0,001	0,423	<0,001
Ct.vBMD, mg HA/cm ³	0,213	<0,001	0,337	<0,001
Tb.N, 1/mm	0,056	0,325	0,357	<0,001
Tb.Th, mm	0,301	<0,001	0,181	0,001
Tb.Sp, mm	-0,079	0,162	-0,347	<0,001
Ct.Th, mm	0,279	<0,001	0,355	<0,001
Ct.Po, %	-0,011	0,843	-0,296	<0,001
F.Load, N	0,997	<0,001	0,997	<0,001
DMO L1-L4, g/cm ²	0,164	0,004	0,213	<0,001
DMO colo de fêmur, g/cm ²	0,326	<0,001	0,477	<0,001
DMO fêmur total, g/cm ²	0,237	<0,001	0,391	<0,001
TBS	0,317	<0,001	0,429	<0,001

Ct.Pm: perímetro cortical; Ct.Ar: área cortical; Tb.Ar: área trabecular; Tt.vBMD: densidade volumétrica total; Tb.vBMD: densidade volumétrica trabecular; Ct.vBMD: densidade volumétrica cortical; Tb.N: número de trabéculas; Tb.Th: espessura trabecular; Tb.Sp: separação de trabéculas; Ct.Th: espessura cortical; Ct.Po: porosidade cortical; F.Load: estimativa da carga suportada; DMO: densidade mineral óssea; TBS: escore de osso trabecular

Tabela 8. Correlação do TBS analisado por DXA com parâmetros de densidade volumétrica e estrutura óssea, obtidos por HR-pQCT na região distal do rádio e da tíbia em 340 homens saudáveis, de 20 a 92 anos de idade

Variáveis	Rádio		Tíbia	
	Correlação	p	Correlação	p
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	0,387	<0,001	0,412	<0,001
Ct.vBMD, mg HA/cm ³	0,279	<0,001	0,213	<0,001
Tb.N, 1/mm	0,245	<0,001	0,324	<0,001
Tb.Th, mm	0,298	<0,001	0,174	0,016
Ct.Th, mm	0,232	<0,001	0,073	0,214

Tb.vBMD: densidade volumétrica trabecular; Ct.vBMD: densidade volumétrica cortical; Tb.N: número de trabéculas; Tb.Th: espessura trabecular; Ct.Th: espessura cortical

Tabela 9. Correlação do TBS analisado por DXA com o parâmetro de rigidez do tecido estimado por análise de elemento finito na região distal do rádio e da tíbia e, com DMO da coluna lombar, separados de acordo com a categoria de TBS, em 340 homens saudáveis, de 20 a 92 anos de idade

Correlação		Categoria de TBS	
		Risco intermediário (TBS > 1.200 e < 1.310) (n=75)	Baixo risco (TBS ≥ 1.310) (n=265)
S, kN/mm (Rádio)	r	-0,099	0,339
	p	0,494	<0,001
S, kN/mm (Tíbia)	r	-0,055	0,384
	p	0,710	<0,001
DMO L1-L4, g/cm ²	r	0,160	0,354
	p	0,261	<0,001

TBS: escore de osso trabecular; S: rigidez do tecido; DMO: densidade mineral óssea

5. DISCUSSÃO

O presente estudo fornece valores de referência para geometria óssea, densidade volumétrica, estrutura, porosidade cortical e parâmetros de resistência óssea estimados por elemento finito, obtidos por HR-pQCT na região distal do rádio e da tíbia, categorizados por décadas, peso e altura, a partir de uma amostra masculina saudável da população brasileira.

Antes de discutir os resultados encontrados, é importante reconhecer que, neste estudo transversal, não podemos determinar verdadeiras mudanças nos resultados dos parâmetros ósseos da HR-pQCT relacionadas com a idade, mas estimativas para cada faixa etária.

Nossos resultados demonstram que a idade, peso e altura estão relacionados à massa óssea e se comportam diferentemente nos compartimentos cortical e trabecular da região distal do rádio e da tíbia, explicando parte da variabilidade dos parâmetros de microarquitetura óssea.

O risco de fratura é influenciado por diferenças na morfologia, como tamanho e forma do osso, espessura cortical e porosidade (Patsch *et al.*, 2011). A importância da microestrutura trabecular e cortical para a resistência óssea e risco de fratura tem sido bem documentada (Sornay-Rendu *et al.*, 2009) e embora existam dados de referência de HR-pQCT (Burrows *et al.*, 2010; Burt *et al.*, 2014; Dalzell *et al.*, 2009; Hansen *et al.*, 2014; Khosla *et al.*, 2006; Kirmani *et al.*, 2009; Macdonald *et al.*, 2011; Nishiyama *et al.*, 2012) eles são comumente relatados comparando o osso do adulto jovem saudável ao osso do indivíduo idoso (Hung *et al.*, 2015; Khosla *et al.*, 2006; Macdonald *et al.*, 2011), ou fazendo comparação entre sexos (Burghardt *et al.*, 2010b; Burt *et al.*, 2014; Dalzell *et al.*, 2009; Hansen *et al.*, 2014; Khosla *et al.*, 2006; Macdonald *et al.*, 2011; Nicks *et al.*, 2012). Como não existe na literatura

nenhum trabalho de curvas de referência na população brasileira no sexo masculino em relação aos parâmetros obtidos por HR-pQCT, a vantagem deste estudo é a inclusão unicamente de homens, categorizados por décadas, para assim estabelecer uma curva normativa de utilidade na prática clínica.

A medição da densidade mineral óssea areal na coluna lombar e no colo do fêmur utilizando a densitometria óssea (DXA) é atualmente o método mais aceitável para o diagnóstico clínico e avaliação do risco de fratura. No entanto, existem limitações desta tecnologia, uma vez que é incapaz de fazer a distinção entre osso cortical e trabecular, além de não quantificar a microarquitetura óssea (Stone *et al.*, 2003).

Foi observado um aumento da DMO na região da coluna lombar principalmente a partir da 7ª década em relação as décadas anteriores, enquanto que a DMO da região do fêmur mostrou diminuir com a idade. Esse aumento da DMO L1-L4 pode ser devido a fatores de confusão, entre eles a presença de osteófitos, calcificação aorta abdominal, deformidade vertebral, etc. De acordo com a literatura, os osteófitos podem levar a superestimação da DMO (Garg & Kharb, 2013; Rand *et al.*, 1997). Um estudo anterior mostrou que a presença de osteófitos na densidade mineral óssea foi suficiente para diagnosticar erroneamente homens com osteopenia e homens com osteoporose (Garg & Kharb, 2013; Liu *et al.*, 1997).

O desafio de implementar um T-score para avaliar os dados da HR-pQCT é a variedade de parâmetros existentes (geometria, densidade, estrutura), que mostram diferentes variações ao longo da vida (Burt *et al.*, 2016). Deste modo, o risco de fratura seria diferente para cada parâmetro avaliado (por exemplo, a relação entre o risco de fratura e porosidade cortical é

provavelmente diferente do número de trabéculas). Além disso, podemos notar diferenças no comportamento das alterações ósseas entre as regiões do rádio e da tíbia com o envelhecimento.

Praticamente metade dos modelos apresentam uma relação quadrática com a idade, e todos os parâmetros apresentam relação estatisticamente significativa com a idade nos homens. O aumento, ou quase nenhuma alteração dos parâmetros trabeculares de densidade e estrutura nas décadas mais avançadas, pode ser devido a uma trabecularização local do osso cortical (Kawalilak *et al.*, 2014). A porosidade cortical mostrou aumentar com a idade, principalmente na região da tíbia. De acordo com Burt e colaboradores, na idade adulta, com o passar dos anos, a porosidade cortical aumenta conforme a reabsorção óssea excede a formação, concluindo que esta variável pode ter relevância clínica para a avaliação do risco de fraturas e classificação de doenças como a osteoporose (Burt *et al.*, 2014).

Em nossas análises de correlação do parâmetro de resistência óssea “rigidez do tecido” estimada por elemento finito nas regiões periféricas, observamos que a região da tíbia se correlacionou melhor com os demais parâmetros do que a região distal do rádio. É possível que essa diferença seja influenciada com relação a locais esqueléticos que suportam e não suportam peso (Kazakia *et al.*, 2014; Vico *et al.*, 2017).

Nossos resultados demonstraram correlação positiva da rigidez com os parâmetros corticais de geometria, densidade volumétrica e espessura em ambas as regiões analisadas. Observamos também correlação positiva da densidade cortical com TBS em ambas as regiões periféricas distais. De acordo com a literatura, a densidade cortical influenciará a capacidade do osso

para absorver energia durante um processo de falência óssea e é provável que seja um importante determinante do risco de fratura (Seeman & Delmas, 2006).

A estrutura do osso trabecular também contribui para a resistência óssea. De fato, observamos que a rigidez do tecido se correlacionou com parâmetros de densidade e estrutura do osso trabecular, principalmente na região da tíbia. A análise da microarquitetura da coluna por TBS, mostrou correlação positiva com densidade, número e espessura trabecular em ambas as regiões periféricas analisadas, sugerindo um comprometimento semelhante do osso trabecular axial e periférico. A importância do osso trabecular na resistência óssea foi demonstrada por Burrows e colaboradores, que observaram que o número de trabéculas era significativamente mais elevado para os homens em relação às mulheres em todas as categorias de idade, sugerindo que uma maior estrutura trabecular aumentaria a rigidez e consequentemente maior resistência à fratura (Burrows *et al.*, 2010).

Comparando com estudos anteriores realizados em nosso laboratório, podemos confirmar que o número de trabéculas é maior para os homens em relação às mulheres em todas as categorias de idade (Alvarenga *et al.*, 2017), como também podemos observar que os parâmetros de resistência óssea estimada por elemento finito são maiores para os homens em relação as mulheres (Alvarenga *et al.*, 2018).

A rigidez do tecido estimada por elemento finito foi significativamente correlacionada com DMO areal, principalmente na região de colo de fêmur, mostrando melhor correlação do que com TBS, o que é consistente com um estudo anterior (Amstrup *et al.*, 2016). Embora a DMO areal pareça ser um bom preditor de resistência óssea, ao avaliar as correlações entre os sítios

central e distal, as correlações foram fracas a moderadas. Portanto, o uso da DMO isoladamente parece ser menos acurada, uma vez que um número crescente de relatos sugere que muitos indivíduos com fraturas de baixo impacto não têm osteoporose classificada por DXA, e alguns deles apresentam DMO normal (Lespessailles *et al.*, 2017).

Além disso, ao separarmos os indivíduos de acordo com a categoria de risco do TBS, apenas o grupo de baixo risco ($TBS \geq 1.310$) mostrou correlações significativas com os parâmetros de rigidez do tecido, estimada por elemento finito na região distal do rádio e da tíbia, e com DMO da coluna lombar. Ainda assim as correlações foram fracas, e não foram melhores ou piores com sítios central ou periférico. O grupo de risco intermediário, com TBS classificado entre 1.200 e 1.310 considerado consistente com microarquitetura parcialmente degradada (Silva *et al.*, 2014; McCloskey *et al.*, 2016), não mostrou correlação com DMO L1-L4. Como também não se correlacionou com a rigidez do tecido estimada por elemento finito nas regiões periféricas, que de acordo com a literatura é uma ferramenta importante para fornecer informações exclusivas sobre a resistência óssea e um forte preditor de fratura (Nishiyama *et al.*, 2014).

Potenciais limitações deste estudo incluem artefatos relacionados à DMO da coluna lombar, como osteófitos e calcificação aórtica. A população consistiu em indivíduos normais, com osteopenia e com osteoporose, resultando em um amplo espectro de DMO areal. Além disso, não foi possível separar os participantes em grupos raciais devido ao maior número de indivíduos caucasianos do que aqueles de outras raças.

Apesar de aproximadamente 70% da nossa coorte ser considerada caucasiana, sabemos que a população brasileira tem características de uma população miscigenada (Fuchs *et al.*, 2002), que é diferente de uma população de caucasianos da América do Norte, por exemplo. É sabido que há diferenças étnicas nos parâmetros esqueléticos (Boutroy *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2011; Putman *et al.*, 2013; Putman *et al.*, 2016), portanto os dados normativos relatados nesse estudo são mais adequados para populações miscigenadas.

O participante mais velho em nosso estudo foi de 92 anos. Dado o número limitado de participantes com 90 anos ou mais em nossa coorte, não houve poder estatístico para gerar resultados normativos com mais de 90 anos.

6. CONCLUSÕES

Este é o primeiro estudo a estabelecer valores de referências específicos para o sexo masculino, categorizados por décadas, para os parâmetros ósseos obtidos por HR-pQCT na população brasileira.

Embora exista uma infinidade de parâmetros obtidos por HR-pQCT, a análise por elemento finito nos fornece dados de resistência óssea, e a correlação com os demais parâmetros ajuda a esclarecer o papel de cada variável na predição do risco de fratura.

Clínicos e pesquisadores poderão utilizar esses dados de referência como uma ferramenta adicional, para avaliar a saúde óssea e alterações da microarquitetura nas diversas patologias em futuros estudos envolvendo a HR-pQCT.

Anexo 1

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

I- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO:.....Nº.....
 APTO:.....BAIRRO:.....CIDADE:.....CEP:.....
 TELEFONE: DDD (.....)
 2- RESPONSÁVEL LEGAL:.....
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº.....
 APTO:.....BAIRRO:.....CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II- DADOS SOBRE A PESQUISA

1- TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Estabelecimento de curva de normalidade dos parâmetros ósseos obtidos na tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) em indivíduos saudáveis.**

2- PESQUISADOR: Profa Dra Rosa Maria Rodrigues Pereira.

CARGO/FUNÇÃO: Profa Associada

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 45920.

UNIDADE DO HCFMUSP: Laboratório de Investigação Médica – Reumatologia (LIM-17)

3- AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
 RISCO BAIXO X RISCO MAIOR ☐

4- DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

**III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL
SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:**

1 – JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA:

A quantidade e qualidade do osso varia conforme a raça, idade e sexo, e não existem valores de normalidade da tomografia do osso do braço e da perna na população brasileira. O objetivo deste projeto é estabelecer uma curva de normalidade destes parâmetros ósseos que a tomografia (chamada de HR-pQCT) avalia em indivíduos saudáveis em diferentes faixas etárias.

2 –PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS E PROPÓSITOS, INCLUINDO A IDENTIFICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS QUE SÃO EXPERIMENTAIS:

Você será selecionado para responder um questionário, fazer uma coleta de sangue de aproximadamente 10 ml (uma colher de sopa), fazer um exame de densitometria óssea (exame para ver a quantidade de osso do seu corpo), e um exame de tomografia do seu braço e perna para ver a qualidade do seu osso.

Neste questionário faremos perguntas para melhor conhecê-lo, saber se você tem alguma doença (diabetes, hipertensão, etc.), toma algum remédio, e outras informações que possam ser úteis.

O sangue coletado será armazenado em um biorrepositório ao longo da execução do projeto de pesquisa, sem fins comerciais.

3 – DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS:

Exame de sangue: a coleta de sangue poderá causar um leve desconforto no local da picada, que deve desaparecer em um dia.

Exame de densitometria: é um tipo de exame de RX, que não causa dor nem desconforto e você receberá uma quantidade muito pequena de irradiação, menos da metade da irradiação de um RX de tórax.

Exame HR-pQCT: é uma tomografia computadorizada da tíbia (perna esquerda) e do rádio (braço esquerdo), que não causa dor nem desconforto e você também receberá uma quantidade muito pequena de irradiação, menos da metade da irradiação de um RX de tórax .

4 – BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS:

Você irá saber a qualidade do seu osso.

5 – PROCEDIMENTOS ALTERNATIVOS QUE PODEM SER VANTAJOSOS AO INDIVÍDUO:

Não existem.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento. O principal investigador é a Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira que pode ser encontrado no endereço Avenida Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3105, Cerqueira César, São Paulo/SP CEP: 01246-903. Telefone: 3061-7213. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br. Caso ocorra algum dano à saúde decorrente da pesquisa, será assegurado o seu direito de receber assistência médica no Hospital das Clínicas (HC-FMUSP).

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, e serão publicadas com fins científicos, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Além disso, o paciente tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Não cabe o direito de receber indenização, uma vez que você entrou por sua própria vontade no projeto e tem a liberdade para sair dele quando quiser.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **"Estabelecimento de curva de normalidade dos parâmetros ósseos obtidos na tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) em indivíduos saudáveis."**

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

São Paulo, ____ de _____ de 2015.

Assinatura do Paciente/Representante legal

Assinatura do Pesquisador

Anexo 2

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: ESTABELECIMENTO DE CURVA DE NORMALIDADE DOS PARÂMETROS ÓSSEOS OBTIDOS NA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA QUANTITATIVA PERIFÉRICA DE ALTA RESOLUÇÃO (HR-PQCT) EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS

Pesquisador Responsável: Rosa Maria Rodrigues Pereira

Versão: 5

Pesquisador Executante: Jackeline Couto Alvarenga

CAAE: 07968312.2.0000.0068

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Instituição: HCFMUSP

Departamento: CLÍNICA MÉDICA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 9883

Número do Parecer: 225.243

Data da Relatoria: 20/03/2013

Apresentação do Projeto: O projeto tem apresentação clara e objetiva.

Objetivo da Pesquisa: Os objetivos da pesquisa são bem definidos e relevantes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: A avaliação dos riscos e benefícios no TCLE está bem elaborada e completa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Projeto de pesquisa factível e de aplicação prática, envolvendo a aplicação de um novo equipamento de Tomografia Computadorizada com baixa dose de irradiação (HR-PQCT). Projeto de interesse para a comunidade científica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: TCLE adequado.

Recomendações: Todas as recomendações foram atendidas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Nenhuma o projeto pode ser aprovado

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com o item IX.2 da Resolução CNS nº 196/96 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 25 de Março de 2013

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcez Leme
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Anexo 3

QUESTIONÁRIO HOMENS

Nome: _____ Idade: _____

Telefone: _____ Raça: _____

Tem alguma doença? Não ☐ Sim ☐

DM ☐ HAS ☐ Outra: _____

Toma algum medicamento? Não ☐ Sim ☐

Bisfosfonato ☐ Cálcio ☐ Vit. D ☐ Glicocorticoides ☐ Antidepressivo ☐

Outros: _____

Já fraturou algum osso? Não ☐ Sim ☐

Qual osso? _____

Idade da fratura: _____

Como: _____

Fuma? Não ☐ Sim ☐

Já fumou? Não ☐ Sim ☐

Se fuma:

Há quanto tempo? _____ Quantos cigarros por dia? _____

Consome bebida alcoólica? Não ☐ Sim ☐

Se sim:

Quantas vezes por semana? _____ Quantas doses? _____

Pratica atividade física? Não ☐ Sim ☐

Qual? _____ Quantas vezes por semana? _____

Toma leite? Não ☐ Sim ☐

Quantos copos por dia? 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐

logurte? Não ☐ Sim ☐

Unidades por semana? 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐

Queijo? Não ☐ Sim ☐

Quantas fatias por semana? 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐

8. REFERÊNCIAS

Alvarenga JC, Fuller H, Pasoto SG, Pereira RM. Age-related reference curves of volumetric bone density, structure, and biomechanical parameters adjusted for weight and height in a population of healthy women: an HR-pQCT study. *Osteoporos Int.* 2017;28(4):1335-1346.

Alvarenga JC, Boyd SK, Pereira RMR. The relationship between estimated bone strength by finite element analysis at the peripheral skeleton to areal BMD and trabecular bone score at lumbar spine. *Bone.* 2018;117:47-53.

Amstrup AK, Jakobsen NF, Moser E, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Association between bone indices assessed by DXA, HR-pQCT and QCT scans in post-menopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2016;34(6):638-645.

Bhalla AK. Management of osteoporosis in a pre-menopausal woman. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:313-27.

Boutroy S, Walker MD, Liu XS, et al. Lower cortical porosity and higher tissue mineral density in Chinese American versus white women. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):551–61.

Boyd SK. Site-specific variation of bone micro-architecture in the distal radius and tibia. *J Clin Densitom* 2008;11:424-30.

Burghardt AJ, Buie HR, Laib A, Majumdar S, Boyd SK. Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT. *Bone* 2010a;47:519-28.

Burghardt AJ, Kazakia GJ, Ramachandran S, Link TM, Majumdar S. Age- and gender-related differences in the geometric properties and biomechanical significance of intracortical porosity in the distal radius and tibia. *J Bone Miner Res* 2010b;25:983-93.

Burrows M, Liu D, Moore S, McKay H. Bone microstructure at the distal tibia provides a strength advantage to males in late puberty: an HR-pQCT study. *J Bone Miner Res.* 2010;25(6):1423–32.

Burt LA, Macdonald HM, Hanley DA, Boyd SK. Bone microarchitecture and strength of the radius and tibia in a reference population of young adults: an HR-pQCT study. *Arch Osteoporos.* 2014;9(1):183.

Burt LA, Liang Z, Sajobi TT, Hanley DA, Boyd SK. Sex- and Site-Specific Normative Data Curves for HR-pQCT. *J Bone Miner Res.* 2016;31(11):2041-2047.

Cipriani C, Romagnoli E, Carnevale V, Raso I, Scarpiello A, Angelozzi M, Tancredi A, Russo S, De Lucia F, Pepe J, Minisola S. Muscle strength and bone in healthy women: effect of age and gonadal status. *Hormones.* 2012;11:325-32.

Cohen A, Dempster DW, Müller R, Guo XE, Nickolas TL, Liu XS, Zhang XH, Wirth AJ, van Lenthe GH, Kohler T, McMahon DJ, Zhou H, Rubin MR, Bilezikian JP, Lappe JM, Recker RR, Shane E. Assessment of trabecular and cortical architecture and mechanical competence of bone by high-resolution peripheral computed tomography: comparison with transiliac bone biopsy. *Osteoporos Int.* 2010;21:263-273.

Dalzell N, Kaptoge S, Morris N, et al. Bone micro-architecture and determinants of strength in the radius and tibia: age-related changes in a population-based study of normal adults measured with high-resolution pQCT. *Osteoporos Int.* 2009;20(10):1683–94.

Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom.* 1999;2(3):343-50.

Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res.* 1989;4:3-11.

Fuchs SC, Guimarães SM, Sortica C, Wainberg F, Dias KO, Ughini M, Castro JA, Fuchs FD. Reliability of race assessment based on the race of the ascendants: across-sectional study. *BMC Public Health.* 2002;2:1.

Fuller H, Fuller R, Pereira RM. High resolution peripheral quantitative computed tomography for the assessment of morphological and mechanical bone parameters. *Rev Bras Reumatol. (English Edition).* 2015;55: 352-62.

Garg MK, Kharb S. Dual energy X-ray absorptiometry: Pitfalls in measurement and interpretation of bone mineral density. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(2):203-10.

Hansen S, Shanbhogue V, Folkestad L, Nielsen MMF, Brixen K. Bone microarchitecture and estimated strength in 499 adult Danish women and men: a cross-sectional, population-based high-resolution peripheral quantitative computed tomographic study on peak bone structure. *Calcif Tissue Int.* 2014;94(3):269–81.

Hung V, Zhu T, Cheung W-H, et al. Age-related differences in volumetric bone mineral density, microarchitecture, and bone strength of distal radius and tibia in Chinese women: a high resolution pQCT reference database study. *Osteoporos Int.* 2015;26(6):1691–703.

Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, et al. The threshold of bone mineral density for vertebral fracture in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocr J* 2006;53:27-34.

Kawailak CE, Johnston JD, Olszynski WP, Kontulainen SA. Characterizing microarchitectural changes at the distal radius and tibia in postmenopausal women using HR-pQCT. *Osteoporos Int.* 2014;25(8):2057-66.

Kazakia GJ, Tjong W, Nirody JA, Burghardt AJ, Carballido-Gamio J, Patsch JM, Link T, Feeley BT, Ma CB. The influence of disuse on bone microstructure and mechanics assessed by HR-pQCT. *Bone.* 2014;63:132-40.

Kepley AL, Nishiyama KK, Zhou B, Wang J, Zhang C, McMahon DJ, Foley KF, Walker MD, Edward Guo X, Shane E, Nickolas TL. Differences in bone quality and strength between Asian and Caucasian young men. *Osteoporos Int.* 2017;28(2):549-558.

Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):124–31.

Kirkwood BR, Sterne JAC. (2006). *Essential medical statistics*. 2nd ed. Blackwell Science: Massachusetts, USA. p.502.

Kirmani S, Christen D, van Lenthe GH, et al. Bone structure at the distal radius during adolescent growth. *J Bone Miner Res.* 2009;24(6):1033–42.

Krug R, Burghardt AJ, Majumdar S, Link TM. High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. *Radiol Clin North Am* 2010;48:601-21.

Lespessailles E, Cortet B, Legrand E, Guggenbuhl P, Roux C. Low-trauma fractures without osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2017;28(6):1771-1778.

Liu G, Peacock M, Eilam O, Dorulla G, Braunstein E, Johnston CC. Effect of osteoarthritis in the lumbar spine and hip on bone mineral density and diagnosis of osteoporosis in elderly men and women. *Osteoporos Int.* 1997;7(6):564-9.

Liu XS, Walker MD, McMahon DJ, et al. Better skeletal microstructure confers greater mechanical advantages in Chinese-American women versus white women. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1783–92.

Lopes JB, Fung LK, Cha CC, Gabriel GM, Takayama L, Figueiredo CP, Pereira RM. The impact of asymptomatic vertebral fractures on quality of life in older community-dwelling women: the São Paulo Ageing & Health Study. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(12):1401-6.

Macdonald HM, Nishiyama KK, Kang J, Hanley DA, Boyd SK. Age related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites: a population-based HR-pQCT study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(1):50–62.

Macneil JA, Boyd SK. Improved reproducibility of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys.* 2007;29:1096–105.

McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJ, Fujita Y, Glüer CC, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Mellström D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco JA, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, Kanis JA. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):940-8.

Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Pahr D, Kaider A, Pietschmann P, Hans D, Muschitz GK, Fahrleitner-Pammer A, Resch H. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. *Bone*. 2015;79:259-66.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. (1996). *Applied Linear Statistical Models*. 4. ed. Illinois: Richard D. Irwing. 1408p.

Nicks KM, Amin S, Atkinson EJ, Riggs BL, Melton LJ 3rd, Khosla S. Relationship of age to bone microstructure independent of areal bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2012;27:637-44.

Nishiyama KK, Macdonald HM, Moore SA, Fung T, Boyd SK, McKay HA. Cortical porosity is higher in boys compared with girls at the distal radius and distal tibia during pubertal growth: an HR-pQCT study. *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):273–82.

Nishiyama KK, Ito M, Harada A, Boyd SK. Classification of women with and without hip fracture based on quantitative computed tomography and finite element analysis. *Osteoporos Int*. 2014;25(2):619-26.

Paggiosi MA, Eastell R, Walsh JS. Precision of high-resolution peripheral quantitative computed tomography measurement variables: influence of gender, examination site, and age. *Calcif Tissue Int*. 2014;94(2):191-201.

Patsch JM, Burghardt AJ, Kazakia G, Majumdar S. Noninvasive imaging of bone microarchitecture. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1240:77-87.

Pialat JB, Burghardt AJ, Sode M, Link TM, Majumdar S. Visual grading of motion induced image degradation in high resolution peripheral computed tomography: impact of image quality on measures of bone density and microarchitecture. *Bone*. 2012;50(1):111-8.

Pistoia W, van Rietbergen B, Rüegsegger P. Mechanical consequences of different scenarios for simulated bone atrophy and recovery in the distal radius. *Bone* 2003;33:937-45.

Putman MS, Yu EW, Lee H, Neer RM, Schindler E, Taylor AP, Cheston E, Bouxsein ML, Finkelstein JS. Differences in skeletal microarchitecture and strength in African-American and white women. *J Bone Miner Res*. 2013;28(10):2177-85.

Putman MS, Yu EW, Lin D, Darakananda K, Finkelstein JS, Bouxsein ML. Differences in Trabecular Microstructure Between Black and White Women Assessed by Individual Trabecular Segmentation Analysis of HR-pQCT Images. *J Bone Miner Res*. 2017;32(5):1100-1108.

Rand T, Seidl G, Kainberger F, Resch A, Hittmair K, Schneider B, Glüer CC, Imhof H. Impact of spinal degenerative changes on the evaluation of bone mineral density with dual energy X-ray absorptiometry (DXA). *Calcif Tissue Int*. 1997;60(5):430-3.

Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche J-M, Krieg MA, Thomas T, Frieling I, Boutroy S, Laib A, Bock O, Felsenberg D. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23:305-15.

Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006;354:2250-61.

ShyamSundar S, Nandlal B, Saikrishna D, Mallesh G. Finite Element Analysis: A Maxillofacial Surgeon's Perspective. *J Maxillofac Oral Surg* 2012;11:206-11.

Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):518-30.

Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Buxsein ML. Cortical and trabecular architecture are altered in postmenopausal women with fractures. *Osteoporos Int.* 2009;20:1291-1297.

Stein EM, Kepley A, Walker M, Nickolas TL, Nishiyama K, Zhou B, Liu XS, McMahon DJ, Zhang C, Boutroy S, Cosman F, Nieves J, Guo XE, Shane E. Skeletal structure in postmenopausal women with osteopenia and fractures is characterized by abnormal trabecular plates and cortical thinning. *J Bone Miner Res.* 2014;29(5):1101-9.

Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR; Osteoporotic Fractures Research Group. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res.* 2003;18(11):1947-54.

Taylor A, Konrad PT, Norman ME, Harcke HT. Total body bone mineral density in young children: influence of head bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 1997;12:652-5.

van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-787.

Vico L, van Rietbergen B, Vilayphiou N, Linossier MT, Locrelle H, Normand M, Zouch M, Gerbaix M, Bonnet N, Novikov V, Thomas T, Vassilieva G. Cortical and trabecular bone microstructure did not recover at weight-bearing skeletal sites and progressively deteriorated at non-weight-bearing sites during the year following international space station missions. *J Bone Miner Res.* 2017;32(10):2010-2021.

XtremeCT Revision 5.05. Scanco Medical Ag. 18 July 2005. Bassersdorf Switzerland.

Wachter NJ, Augat P, Krischak GD, Mentzel M, Kinzl L, Claes L. Prediction of cortical bone porosity in vitro by microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int* 2001;68:38-42.

Apêndice A – Artigo publicado

Bone 117 (2018) 47–53

Contents lists available at ScienceDirect

Bone

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bone

Full Length Article

The relationship between estimated bone strength by finite element analysis at the peripheral skeleton to areal BMD and trabecular bone score at lumbar spine

Jackeline C. Alvarenga^a, Steven K. Boyd^b, Rosa M.R. Pereira^{a,*}

^a Bone Laboratory Metabolism, Rheumatology Division, Faculdade Medicina FMUSP da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil
^b McCaig Institute for Bone and Joint Health, University of Calgary, Calgary, Canada

ARTICLE INFO

Keywords:
 HR-pQCT
 Bone strength
 Finite element
 Peripheral bone
 aBMD
 TBS
 Lumbar spine

ABSTRACT

Bone strength, estimated by finite element (FE) analysis based on high resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) images is an important contributor to understanding risk of fracture. However, it is a peripheral device and cannot be evaluated *in vivo* at lumbar spine L1–L4. The aim of this study was to investigate if the axial bone quality can be predicted by strength measurements of peripheral bone.

Peripheral bone microarchitecture, areal bone mineral density (aBMD) and trabecular bone score (TBS) were measured in adults individuals ($n = 262$, 60 years and older; 63% women). Stiffness and failure load were estimated by FE analysis at HR-pQCT images at radius and tibia. Areal BMD and TBS were measured by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) at L1–L4. Correlations between peripheral and axial data were estimated for each gender adjusted by age, weight, and height.

Areal BMD L1–L4 resulted in weak to moderate significant correlations with stiffness and failure load at radius (women: $R^2 = 0.178$, $p < 0.05$ and $R^2 = 0.187$, $p < 0.001$, respectively; men: $R^2 = 0.454$ and $R^2 = 0.451$, $p < 0.001$, respectively) and at tibia (women: $R^2 = 0.211$ and $R^2 = 0.216$, $p < 0.001$, respectively; men: $R^2 = 0.488$ and $R^2 = 0.502$, $p < 0.001$, respectively). TBS showed a very weak or no correlation with stiffness and failure load at radius (women: $R^2 = 0.148$ and $R^2 = 0.150$, $p < 0.05$, respectively; men: $R^2 = 0.108$ and $R^2 = 0.106$, $p < 0.05$, respectively) and at tibia (women: $R^2 = 0.146$ and $R^2 = 0.150$, $p < 0.05$, respectively; men: $R^2 = 0.072$ and $R^2 = 0.078$, respectively).

These data suggest that aBMD L1–L4 was better explained by peripheral bone strength characteristics than the TBS, mainly in men and tibia is generally the site with a better relationship.

1. Introduction

Osteoporosis and its main consequence, fragility fracture, are a worldwide public health problem, partly due to the significant increase in the number of people older than 65 years [1]. According to the World Health Organization, it is projected that in 2050, individuals over 60 years will make up 20% of the world population. These numbers become even more striking when considering projections for developing countries, where the elderly population will increase by approximately nine times by 2050, i.e., from 171 million to 1.6 billion [2]. Thus, it is often difficult to determine which patients are at greatest risk for fracture and who will require treatment [3].

The importance of trabecular and cortical microstructure to bone strength and fracture risk has been well-documented [4]. The risk for

fracture is influenced by differences in morphology, such as the size and shape of bone, cortical thickness and porosity [5].

The noninvasive technique that allows the identification of the loss of strength at the peripheral bone may be the earliest chance to detect individuals at risk for osteoporotic bone loss and potential fracture. An early diagnosis of reduction in bone strength is important for identifying patients who can profit from treatment [6,7].

Measurements of the areal bone mineral density (aBMD) at the lumbar spine and femoral neck using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is currently the most accepted method for the clinical diagnosis and assessment of fracture risk. However, there are limitations to this technology, as it is unable to distinguish between cortical and trabecular bone and cannot quantify bone microarchitecture [8].

The trabecular bone score (TBS) is a new texture measurement that

* Corresponding author at: Rheumatology Division, Faculdade Medicina FMUSP da Universidade de São Paulo, São Paulo, Av. Dr. Arnaldo, 455, 3o andar, sala 3193, São Paulo 01246-903, Brazil.

E-mail address: rosa.pereira@hc.fm.usp.br (R.M.R. Pereira).

<https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.09.009>

Received 28 February 2018; Received in revised form 3 September 2018; Accepted 12 September 2018

Available online 13 September 2018

8756-3282/ © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

Apêndice B – Artigo submetido

Age-related reference curves of bone microarchitecture, volumetric bone density and bone strength parameters adjusted for weight and height in a population of healthy men: an HR-pQCT study.

Jackeline C Alvarenga, Rosa MR Pereira

Bone Laboratory Metabolism, Rheumatology Division, Faculdade Medicina FMUSP da Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Jackeline C Alvarenga, MSc

Bone Laboratory Metabolism, Rheumatology Division, Faculdade Medicina FMUSP da Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Rosa MR Pereira, MD, PhD, Professor

Bone Laboratory Metabolism, Rheumatology Division, Faculdade Medicina FMUSP da Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Corresponding Author

Rosa MR Pereira

Rheumatology Division, Faculdade Medicina FMUSP da Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Av. Dr. Arnaldo, 455, 3o andar, sala 3193, São Paulo, 01246-903, Brazil

Email: rosamariarp@yahoo.com

Apêndice C – Apoio financeiro:

Este projeto foi realizado com Bolsas concedidas pela FAPESP:

Processo nº 2015/14698-5, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP);

Processo nº 2017/00693-7, Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior / BEPE, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Este projeto pôde ser realizado com a obtenção do equipamento de HR-pQCT através do projeto multiusuários 3 da FAPESP:

Processo nº 2009/54200-5 (2011), Equipamento Multiusuários 3, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).