UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

JAMILLY GOMES MACIEL

Análise multiparamétrica da textura de vértebras lombares de imagens de ressonância magnética e correlação com fraturas por fragilidade

> Ribeirão Preto 2021

JAMILLY GOMES MACIEL

Análise multiparamétrica da textura de vértebras lombares de imagens de ressonância magnética e correlação com fraturas por fragilidade

> Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Marcello Henrique Nogueira-Barbosa.

Ribeirão Preto 2021 Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Maciel, Jamilly Gomes

Análise multiparamétrica da textura de vértebras lombares de imagens de ressonância magnética e correlação com fraturas por fragilidade / Jamilly Gomes Maciel; orientador, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa. Ribeirão Preto 2021: USP 2021.

114 p. : il. ; 30 cm

Tese (Doutorado) – Programa de Pós Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2021.

Versão Corrigida

1. Osteoporose. 2. Fratura. 3. Textura óssea. 4. Microrquitetura óssea.

CDD

Nome: Jamilly Gomes Maciel

Título: Análise multiparamétrica da textura de vértebras lombares de imagens de ressonância magnética e correlação com fraturas por fragilidade.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Clínica Médica.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Orientador: Prof. Dr	
Instituição:	Assinatura:
Prof. Dr	Instituição:
Julgamento:	Assinatura:
Prof. Dr	Instituição:
Julgamento:	Assinatura:
Prof. Dr	Instituição:
Julgamento:	Assinatura:

À minha mãe e ao meu marido, com amor.

AGRADECIMENTOS

É extensa a minha lista de agradecimentos. Entre tantos, presente e disponível em cada um dos meus passos, esteve o professor Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, com seu apoio seguro e inabalável. Mestre da cordialidade, tornou rico meu aprendizado com o profícuo manejo da ciência.

Em todos os momentos, encontrei constante apoio dos professores Francisco José Albuquerque de Paula e Carlos Ernesto Garrido Salmon. Por vezes, tive a sorte feliz de encontrar guias esclarecedores para as minhas dúvidas, como o professor Paulo Mazzoncini de Azevedo Marques.

Agradeço também a cooperação, durante a minha passagem, da pesquisadora Iana Mizumukai de Araújo, assim como dos setores de densitometria com Gisele, Maria do Rosário, Marilene e Rita, de processamento de imagens com Rodrigo Pessini, e de ressonância magnética com Célia, Daisy, Magnólia e Luciana. Os estudantes de medicina Lúcio Trazzi e Bruno Hosseini que contribuíram com a realização desse projeto.

Também foi importante a torcida e participação do meu esposo Felipe França, que me deu apoio e me incentivou durante toda a realização deste projeto.

As voluntárias tiveram valor inestimável com suas participações.

Agradeço também o apoio financeiro das empresas de fomento Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e da Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FAEPA) que disponibilizaram verbas para a execução desse projeto.

Todos estão além do alcance de um simples 'muito obrigada' que eu possa dar.

RESUMO

MACIEL, J.G. Análise multiparamétrica da textura de vértebras lombares de imagens de ressonância magnética e correlação com fraturas por fragilidade. 114f. Tese (Doutorado) – Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2021.

A densidade mineral óssea (DMO) mensurada por densitometria óssea (DXA) apresenta sensibilidade limitada para predizer fraturas por fragilidade (FF). A microarquitetura trabecular (MT) é um dos principais contribuintes para a manutenção da resistência esquelética. Objetivamos realizar análise multiparamétrica da MT e da textura óssea (TO) de imagens de ressonância magnética (RM) de vértebras lombares e avaliar a correlação com a DMO e com FF na coluna vertebral. Amostra com 64 mulheres pós-menopausadas com (c) e sem (s) FF na coluna vertebral realizaram DXA da coluna lombar, sendo classificadas: massa óssea normal (N) sem FF (N, n=16), osteopenia sem FF (Ps, n=12), osteopenia com FF (Pc, n=12), osteoporose sem FF (OPs, n=12) e osteoporose com FF (OPc, n=12) e radiografias da coluna vertebral para o diagnóstico de FF. Sequências de RM da coluna lombar turbo spin eco (TSE) e eco de gradiente (EG) foram adquiridas. Os 22 atributos de TO foram extraídos da vértebra L3 com o software IBEX da sequência TSE. Os seguintes parâmetros da MT foram extraídos da vértebra L3 com software ImageJ da sequência EG: número Euler (EU), conectividade (CN), espessura trabecular (Tb.Es), espaçamento trabecular (Tb.Ep) volume ósseo (VO), volume trabecular (VT) e volume ósseo/volume trabecular (VO/VT). A diferença estatística entre os grupos foi analisada utilizando o teste ANOVA e pós-teste de Duncan. Para avaliação da correlação, foi realizado o coeficiente de correlação de Spearman (p); um valor de p<0,05 foi definido para significância estatística. A reprodutibilidade das medidas da TO foi avaliada com o coeficiente de concordância de LIN. Os grupos não apresentaram diferença em relação à idade, índice de massa corporal e idade da menopausa; p>0,05. O grupo N apresentou maior DMO comparativamente aos demais grupos de estudo (Ps, Pc, OPc e OPs); p<0,05. O grupo N apresentou maior CN e menor EU comparativamente com os grupos P e OP; p<0.05. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos demais parâmetros da MT. As análises de TO demonstraram que os grupos com FF apresentaram menores valores dos atributos de textura cluster tendency e variance comparativamente aos grupos sem FF; p< 0,05. Os parâmetros CN e EU apresentaram uma correlação significativa e inversa com a DMO (r= 0,26 e -0,26; respectivamente). Dez atributos de TO apresentaram uma correlação significativa com a DMO: cluster proeminence, cluster tendency, correlation, entropy, information measure corr1, inverse variance, sum entropy, variance, sum average e sum variance (r= 0,41; 0,34; 0,57; 0,36; 0,38; 0,45; 0,32; 0,34; -0,27; -0,27). As análises de reprodutibilidade dos atributos de TO demonstraram valores de reprodutibilidade entre 0,68-1,00. Os atributos de TO *cluster tendency* e *variance* conseguiram diferenciar entre os grupos com FF e sem FF. Observamos a redução da conectividade com a redução da DMO e uma correlação significativa entre a DMO e dez atributos de TO. Demonstramos uma concordância alta e muito alta nas análises de reprodutibilidade dos parâmetros de TO. Os resultados do estudo atual reforçam o papel da RM para avaliação multiparamétrica da qualidade óssea, fornecendo informações adicionais e complementares para avaliação da fragilidade esquelética.

Palavras-Chave: Osteoporose. Fratura. Ressonância magnética. Textura óssea. Microarquitetura trabecular.

ABSTRACT

MACIEL, J.G. Multiparametric analysis of the texture of lumbar vertebrae from magnetic resonance imaging and correlation with fragility fractures.114f. Tese (Doutorado) – Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2021.

Bone mineral density (BMD) measured by bone densitometry (DXA) has limited sensitivity to predict fragility fractures (FF). Trabecular microarchitecture (TM) is one of the most important bone quality parameters enrolled in skeletal resistance. We aimed to perform a multiparametric analysis of TM parameters and bone texture (BT) from magnetic resonance images (MRI) of lumbar vertebrae and evaluate their correlation with BMD and FF in the spine. 64 postmenopausal women with (w) and without (wt) FF in the spine underwent lumbar spine DXA, being classified as normal bone mass without FF (N, n=16), osteopenia without FF (Pwt, n=12), osteopenia with FF (Pw, n=12), osteoporosis without FF (OPwt, n=12) and osteoporosis with FF (OPw, n=12) and spine radiographs for the diagnosis of FF. Turbo spin echo (TSE) and gradient echo (GE) MRI sequences were acquired. 22 BT attributes were extracted from the L3 vertebra using the IBEX (Imaging Biomarker Explorer) software from the TSE sequence. The following TM parameters were extracted from the L3 vertebra using the ImageJ software from the GE sequence: Euler number (EU), connectivity (CN), trabecular thickness, trabecular spacing, bone volume, trabecular volume, and apparent bone volume. Statistical difference between groups was evaluated using the ANOVA test and Duncan's post-test. To assess the correlation between the parameters, Spearman's correlation coefficient (ρ) was performed; and a value of p<0.05 was considered statistically significant. The reproducibility of BT analysis was evaluated with LIN's correlation coefficient. The groups did not differ in age, body mass index and menopausal age; p>0.05. Group N had higher BMD compared to other study groups (Pwt, Pw, OPwt, and OPw); p<0.05. Group N had higher CN and lower EU compared to groups P and OP; p<0.05. We did not observe a significant difference between groups regarding the other TM parameters. The TO analysis showed that the groups with FF had lower values of cluster tendency and variance attributes compared to the groups without FF; p<0.05. The CN and EU parameters had a significant and inverse correlation with the BMD (r= 0.26 and -0.26, respectively). Ten BT attributes presented a significant correlation with BMD: cluster prominence, cluster tendency correlation, entropy, information measure corr1, inverse variance, sum entropy, variance, sum average and sum variance (r= 0.41; 0.34; 0.57; 0.36; 0.38; 0.45; 0.32; 0.34; -0.27; -0.27). The reproducibility of the BT attributes showed reproducibility's coefficient between 0.68-1.00. Two BT attributes were able to differentiate between groups with FF and without FF. Our results demonstrated a reduction in connectivity with the decrease in BMD and a significant correlation between BMD and ten BT attributes. The reproducibility analysis demonstrated a high agreement for all BT attributes. The results from the current study reinforce the role of MRI for the multiparametric evaluation of bone quality, providing additional information that might be complementary in the assessment of skeletal fragility.

Keywords: Osteoporosis. Fragility fracture. Magnetic Resonance Imaging. Bone texture. Trabecular microarchitecture.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Densidade mineral óssea (g/cm ²) de L1-L4 expressa em números absolutos	
	dos cinco grupos de estudo	48
Gráfico 2	T-escore de L1-L4 expresso em números absolutos dos cinco grupos de	
	estudo	48
Gráfico 3	Resultados das análises de conectividade extraídas da sequência 3D eco de	
	gradiente do corpo vertebral de L3 com o software Bone J expressa em	
	números absolutos dos cinco grupos de estudo	50
Gráfico 4	Resultados das análises do número Euler extraídas da sequência 3D eco de	
	gradiente do corpo vertebral de L3 com o software Bone J expressa em	
	números absolutos dos cinco grupos de estudo	51
Gráfico 5	Espessura trabecular calculada da sequência 3D eco de gradiente do corpo	
	vertebral de L3 expressa em números absolutos dos cinco grupos de	
	estudo	52
Gráfico 6	Espaçamento trabecular calculado da sequência 3D eco de gradiente do	
	corpo vertebral de L3 expresso em números absolutos dos cinco grupos de	
	estudo	53
Gráfico 7	Volume ósseo calculado da sequência 3D eco de gradiente do corpo	
	vertebral de L3 expresso em números absolutos dos cinco grupos de	
	estudo	53
Gráfico 8	Volume trabecular calculado da sequência 3D eco de gradiente do corpo	
	vertebral de L3 expresso em números absolutos dos cinco grupos de	
	estudo	54
Gráfico 9	Volume volume ósseo/volume total calculado da sequência 3D eco de	
	gradiente do corpo vertebral de L3 expresso em números absolutos dos	
	cinco grupos de estudo	54
Gráfico 10	Atributo GCLM cluster tendency quantificado da sequência T2 turbo spin	
	eco do corpo vertebral de L3 expresso em números absolutos dos cinco	
	grupos de estudo	57
Gráfico 11	Atributo GCLM variance quantificado da sequência T2 turbo spin eco do	
	corpo vertebral de L3 expresso em números absolutos dos cinco grupos de	
	estudo	57
Gráfico 12	Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o parâmetro número	

Euler extraído com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3..... 58 Gráfico 13 Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o parâmetro conectividade extraído com o software Image J da sequência 3D eco de 59 gradiente do corpo vertebral de L3..... Gráfico 14 Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o parâmetro espessura trabecular (Tb.Es) extraído com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3..... 59 Gráfico 15 Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o parâmetro espaçamento trabecular (Tb.Ep) extraído com o software Image J da Gráfico 16 Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o parâmetro volume ósseo (VO) extraído com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3..... 60 Gráfico 17 Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o parâmetro volume trabecular (VT) extraído com o software Image J da sequência 3D eco de 61 gradiente do corpo vertebral de L3..... Gráfico 18 Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o parâmetro volume ósseo/volume total (VO/VT) extraído com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de Gráfico 19 Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM cluster prominence extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos Gráfico 20 Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM cluster tendency extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de estudo..... 62 Gráfico 21 Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM correlation extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de estudo..... 63

Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM	
entropy extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital	
T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de estudo	63
Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM	
information measure corr1 extraído com o software IBEX da sequência	
turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos	
cinco grupos de estudo	64
Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM	
inverse variance extraído com o software IBEX da sequência turbo spin	
eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos	
de estudo	64
Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM sum	
entropy extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital	
T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de	
estudo	65
Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM	
variance extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco	
sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de	
estudo	65
Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM sum	
average extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital	
T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de	
estudo	66
Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM sum	
variance extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco	
sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de	
estudo	66
Análise de regressão linear simples ajustada para idade entre a variável	
dependente DMO e o parâmetro número Euler extraído com o software	
Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3	67
Análise de regressão linear simples ajustada para idade entre a variável	
dependente DMO e o parâmetro conectividade extraído com o software	
Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3	68
	Análises de correlação de <i>Spearman</i> entre a DMO e o atributo GLCM entropy extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de estudo Análises de correlação de <i>Spearman</i> entre a DMO e o atributo GLCM information measure corr1 extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de estudo Análises de correlação de <i>Spearman</i> entre a DMO e o atributo GLCM inverse variance extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de estudo Análises de correlação de <i>Spearman</i> entre a DMO e o atributo GLCM <i>sum</i> entropy extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de estudo Análises de correlação de <i>Spearman</i> entre a DMO e o atributo GLCM <i>sum</i> entropy extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de estudo Análises de correlação de <i>Spearman</i> entre a DMO e o atributo GLCM <i>variance</i> extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de estudo Análises de correlação de <i>Spearman</i> entre a DMO e o atributo GLCM <i>sum</i> <i>average</i> extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de estudo Análises de correlação de <i>Spearman</i> entre a DMO e o atributo GLCM <i>sum</i> <i>variance</i> extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de estudo Análise de regressão linear simples ajustada para idade entre a variável dependente DMO e o parâmetro número Euler extraído com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3 Análise de regressão linear simples ajustada pa

- Gráfico 31 Análise de regressão linear simples ajustada para idade entre a variável dependente DMO e o atributo GLCM *cluster tendency* extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de estudo.....

69

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Imagem adaptada do artigo de Lambin et al. (2012) e Gillies, Kinahan e	
	Hricak (2016) demonstrando os passos para aquisição de imagens e extração	
	das características radiômicas	30
Figura 2	Imagens de radiografias lateral e anteroposterior da coluna vertebral (à	
	esquerda) e a classificação das fraturas pela técnica visual semiquantitativa	
	de Genant (à direita). Imagem extraída e adaptada do artigo de Genant et al.	
	(1993)	35
Figura 3	Imagem de ressonância magnética da coluna lombossacra de voluntária	
	(HMPF, 64 anos) demonstrando sequência sagital turbo spin eco ponderada	
	em T2. Observa-se o posicionamento da região de interesse circular (ROI) no	
	centro do corpo vertebral de L3. Da ROI foram extraídos atributos de textura	
	óssea (GLCM) com a plataforma radiômica IBEX	
	v1.0	37
Figura 4	Imagem adaptada do artigo de Majumdar e Genant (1997) demonstrando o	
	esquema do processamento da imagem de RM do rádio distal, com aquisição	
	do histograma e quantificação da intensidade de brilho da região cortical (Ib)	
	e do osso trabeculado (Ir) para o processo de	
	binarização	39
Figura 5	A: Imagem da sequência sagital eco de gradiente do corpo vertebral de L3 de	
	uma voluntária do estudo. Em B, observamos o processo de binarização com	
	identificação do osso cortical (em verde) e do osso trabeculado (círculo	
	amarelo). C: imagem segmentada e binarizada. As imagens binarizadas	
	foram exportadas para o programa Image J (plugin Bone J) para extração dos	
	parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular	39
Figura 6	Imagem de ressonância magnética da coluna lombossacra de voluntária	
	(HMPF, 64 anos) demonstrando sequência sagital turbo spin eco ponderada	
	em T2. Em A demonstramos a segmentação manual de todo o corpo vertebral	
	de L3, excluindo-se as corticais ósseas dos platôs vertebrais. Em B	
	demonstramos o posicionamento da região de interesse circular (ROI) no	
	centro do corpo vertebral de L3. Foram extraídos vinte e dois atributos de	
	textura óssea (GLCM) com a plataforma radiômica IBEX	40

Figura 7 A: sequência coronal eco de gradiente da tíbia proximal de uma voluntária.
Em A, observamos o processo de segmentação e binarização com o posicionamento da região de interesse (ROI) quadrangular de dimensões padronizadas (em amarelo) na diáfise proximal da tíbia à uma distância préestabelecida da linha de fise realizado com o software 3D slicer (v 7.1). Em B, observamos a segmentação e binarização, da região de interesse foram extraídos os parâmetros da microestrutura trabecular com o programa Image J (plugin Bone J).....

41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Médias e desvio padrão da média das características clínicas das voluntárias	
	dos cinco grupos de estudo	45
Tabela 2	Distribuição e classificação das fraturas vertebrais pela análise	
	semiquantitativa de Genant et al. (1993) das voluntárias com fraturas (grupos	
	osteopenia e osteoporose)	46
Tabela 3	Caracterização das médias e desvios-padrões da média da densidade mineral	
	óssea e do T-escore da coluna lombar (L1-L4) das voluntárias dos cinco	
	grupos de estudo	47
Tabela 4	Resultados das análises do número Euler e da conectividade extraídas com o	
	software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3	
	dos cinco grupos de estudo	49
Tabela 5	Resultados das análises do número Euler e da conectividade extraídas com o	
	software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3	
	dos três grupos de estudo	50
Tabela 6	Médias e desvios padrões da média das análises dos parâmetros estruturais	
	da microarquitetura trabecular extraídas com o software Image J da	
	sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3 dos cinco grupos de	
	estudo	52
Tabela 7	Médias e desvios padrões da média dos atributos de textura óssea (GCLM)	
	extraídos das ROIs segmentadas do corpo vertebral de L3 da sequência turbo	
	spin eco ponderada em T2 dos cinco grupos de estudo	56
Tabela 8	Resultado das análises de regressão linear simples ajustadas para idade entre	
	a variável dependente DMO e os parâmetros de conectividade e da	
	microarquitetura trabecular extraídas da sequência 3D eco de gradiente do	
	corpo vertebral de L3	67
Tabela 9	Resultado das análises de regressão linear simples ajustadas para idade entre	
	a variável dependente DMO e os atributos de textura óssea extraídas da	
	sequência turbo spin eco ponderada em T2 do corpo vertebral de	
	L3	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Tridimensional
AMO	Adiposidade da medula óssea
DMO	Densidade mineral óssea
CN	Conectividade
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
DP	Desvio padrão
EU	Euler
EG	Eco de gradiente
g/cm ²	grama/centímetro quadrado
GLCM	Gray level co-occurrence matrix
HC-FMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
IBEX	Imaging Biomarker Explorer
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
kg/m ²	quilograma/metro quadrado
Micro-TC	Microtomografia computadorizada
Ν	Grupo massa óssea normal
OMS	Organização Mundial da Saúde
Ms	milissegundos
OPc	Grupo osteoporose com fratura
OPs	Grupo osteoporose sem fratura
Рс	Grupo osteopenia com fraturas
Os	Grupo osteopenia sem fraturas
ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of interest

RM	Ressonância magnética
TBS	Trabecular bone score
Tb.Es	Espessura trabecular
ТЬ.Ер	Espaçamento trabecular
тс	Tomografia computadorizada
ТСр	Tomografia computadorizada periférica
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição
US	Ultrassonografia quantitativa
TSE	Turbo spin eco
VO	Volume ósseo
VOI	Volume de interesse
VT	Volume trabecular
VO/VT	Volume de ósseo/volume total

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1. Osteoporose- Definição e epidemiologia	16
1.2. Osteoporose- Diagnóstico e predição de fraturas	17
1.3. Qualidade óssea e técnicas de imagem	19
1.4. Ressonância magnética- microarquitetura trabecular	23
1.5. Ressonância magnética- textura óssea	28
1.6. Ressonância magnética-microarquitetura trabecular-textura óssea- fragilidade	
óssea	32
2 OBJETIVO	34
2.1. Objetivo Geral	34
2.2. Objetivos específicos	34
3 MÉTODOS	35
3.1. Desenho do Estudo	35
3.2. Casuística	35
3.3. Critérios de inclusão e exclusão	35
3.4. Aquisição de imagens	36
3.4.1. Protocolo de radiografias da coluna vertebral	36
3.4.2. Protocolo de densitometria óssea da coluna lombar	37
3.4.3. Protocolos de aquisição das imagens de ressonância magnética da coluna	
lombossacra	37
3.5. Análise multiparamétrica das sequências de ressonância magnética	37
3.5.1. Extração dos atributos da matriz de co-ocorrência	37
3.5.2. Extração dos parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular	38
3.6. Padronização dos modelos de segmentação dos corpos vertebrais	41
3.7. Aspectos éticos	42
3.8. Análise estatística	43
3.8.1 Cálculo do tamanho amostral	43
3.8.2. Comparação entre os grupos e análises de correlação	43
3.8.3. Análises de reprodutibilidade	44
3.9. Financiamento	44
4 RESULTADOS	45

4.1. Características clínicas	45
4.2. DMO e T-escore da coluna lombar (L1-L4)	46
4.3. Microarquitetura trabecular	49
4.4. Textura óssea	55
4.5. Análises de correlações e regressões lineares	58
4.6. Análises de reprodutibilidade	73
5 DISCUSSÃO	75
5.1. Caracterização da casuística	75
5.2. Ressonância magnética e microarquitetura trabecular	78
5.3. Ressonância magnética e textura óssea	82
5.4. Avaliação da reprodutibilidade dos atributos de textura óssea	85
5.5. Limitações e pontos fortes	86
6 CONCLUSÃO	88
7 REFERÊNCIAS	89
8 ANEXOS	103
8 ANEXOS 8.1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	103 103
 8 ANEXOS	103 103 106
 8 ANEXOS	103 103 106 111
 8 ANEXOS. 8.1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. 8.2. Termo de consentimento livre e esclarecido. 8.3. Produção científica. 8.3.1. Artigo publicado na revista Clinics. 	103 103 106 111 111
 8 ANEXOS. 8.1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. 8.2. Termo de consentimento livre e esclarecido. 8.3. Produção científica. 8.3.1. Artigo publicado na revista Clinics. 8.3.2. Certificado de apresentação oral no congresso anual da sociedade internacional de 	103 103 106 111 111
 8 ANEXOS. 8.1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. 8.2. Termo de consentimento livre e esclarecido. 8.3. Produção científica. 8.3.1. Artigo publicado na revista Clinics. 8.3.2. Certificado de apresentação oral no congresso anual da sociedade internacional de Radiologia Musculoesquelética, ISS, Berlim, 2018. 	103 103 106 111 111 112
 8 ANEXOS	103 103 106 111 111 112
 8 ANEXOS	 103 103 106 111 111 112 113
 8 ANEXOS	103 103 106 111 111 112 113
 8 ANEXOS	 103 103 106 111 111 112 113 114
 8 ANEXOS	 103 106 111 111 112 113 114
 8 ANEXOS	 103 103 106 111 111 112 113 114 115

1 INTRODUÇÃO

1.1. Osteoporose- Definição e epidemiologia

A osteoporose é uma doença osteometabólica crônica caracterizada pela redução da densidade mineral óssea (DMO) e aumento do risco de fraturas (OMS, 1994). As definições mais atualizadas de osteoporose introduzem o conceito de qualidade óssea, essa pode ser interpretada como um termo genérico que descreve um conjunto de características estruturais e de composição óssea responsáveis pela manutenção da resistência esquelética a fraturas (KLIBANSKI et al., 2001).

Estima-se que cerca de 200 milhões de pessoas no mundo são acometidas pela osteoporose (JOHNELL; KANIS, 2006). A sua prevalência é maior em idosos acima dos 70 anos, sendo, portanto, uma doença relacionada ao envelhecimento. Acomete predominantemente o sexo feminino, dado que as mulheres apresentam uma menor massa óssea comparativamente aos homens. O pico de massa óssea atingido pelas mulheres é menor do que o dos homens e há uma perda acelerada de massa óssea com a menopausa. De forma geral, as mulheres apresentam risco duas vezes maior de sofrerem fraturas por fragilidade ao longo de suas vidas comparativamente aos homens (IOF, 2021). Estima-se que cerca de 30% das mulheres com 50 anos ou mais terão uma ou mais fraturas vertebrais por fragilidade e em torno de 20% dos homens com 50 anos ou mais terão pelo menos uma fratura por fragilidade ao longo de suas vidas (JOHNELL; KANIS, 2006). Com o aumento da expectativa de vida e o consequente envelhecimento populacional mundial, tem-se observado o aumento da incidência global de fraturas por fragilidade. Dentre elas, as fraturas de quadril representam importante causa de morbimortalidade na população acima dos 75 anos, responsáveis por sequelas que podem ocasionar perda da autonomia e/ou incapacidade permanente. Em decorrência disso, a osteoporose tem se tornado um importante problema de saúde pública, responsável pelo aumento dos gastos em saúde, esses ultrapassam os gastos com as doenças cardiovasculares e as neoplasias (DENNISON; COOPER, 2000).

Por definição, as fraturas por fragilidade são fraturas que ocorrem com um trauma de baixa energia, como queda da própria altura ou menos; e como o próprio nome descreve refletem a fragilidade esquelética ao estresse biomecânico. O indivíduo acometido por uma fratura por fragilidade apresenta risco aumentado de sofrer outras fraturas secundárias, principalmente nos dois primeiros anos após à ocorrência da primeira fratura (NICE, 2012). A coluna vertebral é o sítio ósseo mais acometido por esse tipo de fraturas, sendo a transição

toracolombar a região mais frequentemente afetada. A maioria das fraturas vertebrais são ocasionadas por sobrecarga mecânica, como empurrar ou deslocar objetos pesados, sendo em sua maioria assintomáticas ou com sintomatologia inespecífica, ocasionando o seu subdiagnóstico na prática clínica. As fraturas vertebrais estão associadas ao aumento da morbimortalidade e ao aumento do risco de recorrência de fraturas no sítio ósseo da coluna vertebral e em outros sítios ósseos nos anos seguintes após a sua ocorrência (ROUX, 2012). As fraturas vertebrais são seguidas por fraturas do quadril e por fraturas do punho distal ou de "Colles" em incidência (JOHNELL; KANIS, 2006). Usualmente, as fraturas de quadril são prontamente diagnosticadas durante o evento agudo, uma vez que a maioria requer hospitalização e demandam a realização de exames radiográficos. As fraturas de quadril estão associadas ao aumento da mortalidade de cerca de 20-24% no primeiro ano após a sua ocorrência (LEIBSON et al., 2002) e cerca de 80% dos indivíduos acometidos por fraturas do quadril irão apresentar limitação permanente para realizar pelo menos uma atividade básica da vida diária (COOPER et al., 1997). Todos os tipos de fraturas por fragilidade ocasionam um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, sendo responsáveis por dor crônica, perda da autonomia, alteração da autoestima e aumento da mortalidade. Por essas razões, fazse necessário o diagnóstico precoce de osteoporose e a prevenção da ocorrência das fraturas por fragilidade (ETTINGER, 2003).

1.2. Osteoporose- Diagnóstico e predição de fraturas

Tendo em vista que a osteoporose não apresenta sintomas específicos, como dor óssea, faz-se necessário o emprego de ferramentas diagnósticas que possam detectar alterações na massa óssea antes da ocorrência de fraturas. Dentre elas, a quantificação da massa óssea pela técnica de absorciometria de raio-x de dupla energia *Dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) é o exame "padrão ouro" para o diagnóstico de osteoporose. A avaliação da massa óssea por DXA já foi amplamente validada em ensaios clínicos, sendo atualmente a ferramenta mais importante para o diagnóstico de osteoporose, monitorização do tratamento e predição do risco de fraturas (KANIS; GLÜER, 2000)(NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION, 1999).

A DXA é uma técnica rápida, que utiliza baixas doses de radiação ionizante, capaz de detectar pequenas mudanças percentuais na massa óssea através mensuração da atenuação dos feixes de raio-x de dupla energia pelo tecido ósseo e pelas partes moles do paciente, quantificando a massa óssea em gramas por área de tecido. A quantificação da massa óssea

por DXA pode ser realizada em sítios ósseos centrais e periféricos (GENANT et al., 1996). Em 1994, a Organização Mundial de Saúde (OMS) padronizou os sítios ósseos para a mensuração da massa óssea e estabeleceu valores limiares para o diagnóstico de osteoporose, osteopenia e massa óssea normal. Os sítios ósseos validados foram: a coluna lombar, incluindo as vértebras L1 a L4 (L1-L4); o quadril (colo do fêmur e quadril total) e o punho distal (1/3 do rádio ou rádio 33%) (KANIS, 1994). Os valores limiares estabelecidos para o diagnóstico de osteoporose basearam-se na redução da medida de massa óssea em desviospadrões do indivíduo testado em relação a uma população de indivíduos adultos jovens, sendo esse denominado de T-escore (KANIS, 1994). Para o cálculo do T-escore, o banco de dados de referência recomendado pela OMS para padronização baseou-se em medições realizadas no colo femoral de mulheres caucasianas com idade entre 20 e 29 anos do estudo do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), sendo o mesmo banco de dados para o sexo feminino e masculino (LOOKER et al., 1998).

Atualmente, a medida da DMO mensurada por densitometria óssea é a principal avaliação disponível para estimar o risco de fraturas nas mulheres na pós menopausa (KANIS, 2002)(LIPS, 1997). Sabe-se que existe uma relação contínua e bem estabelecida entre a densidade mineral óssea e fraturas, sendo estimado que a cada redução em 1 desvio-padrão na medida de massa óssea em relação à população adulta jovem há um aumento de 1,5 a 2,0 vezes no risco de ocorrência de fraturas (MARSHALL; JOHNELL; WEDEL, 1996)(KANIS; DEVOGELAER; GENNARI, 1996)(CUMMINGS; BLACK, 1995).

Embora esteja bem estabelecido que a taxa de fraturas é maior em mulheres com os níveis de massa óssea na faixa diagnóstica de osteoporose, mulheres com níveis maiores de DMO, com diagnóstico de osteopenia e de massa óssea normal, também estão sob risco de sofrerem fraturas por fragilidade, independente de fatores de risco clínicos e demográficos. Conforme a literatura, em números absolutos, há mais mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de osteopenia e de massa óssea normal, portanto, proporcionalmente a maioria das mulheres acometidas por alguma fratura por fragilidade encontra-se fora da zona diagnóstica de osteoporose (SIRIS et al., 2001). Então, embora a DXA seja um exame acurado para avaliação da massa óssea, a ocorrência de fraturas em mulheres sem o diagnóstico de osteoporose demonstra a sensibilidade limitada dessa medida para avaliação do risco de fraturas, sendo essa sensibilidade estimada em cerca de 60% (SIRIS et al., 2001). Esses achados também justificam o porquê do rastreamento populacional por DXA não ser indicado para todas as mulheres na menopausa (OMS, 1994). Tendo em vista que existe uma alta incidência de fraturas por fragilidade em mulheres sem o diagnóstico de osteoporose, a

decisão sobre os níveis apropriados de massa óssea para o início da terapia farmacológica é crucial para a redução da incidência de fraturas por fragilidade. Dadas as limitações da medida da densidade mineral óssea para avaliação do risco de fraturas, mais recentemente a OMS introduziu a ferramenta FRAX (FRAX, [s.d.]). Essa ferramenta incorporou fatores de risco clínicos à medida da DMO do colo femoral para calcular a probabilidade do risco de fraturas nos sítios ósseos do quadril e em outros sítios ósseos em 10 anos (KANIS et al., 2010b)(KANIS et al., 2010a)(KANIS et al., 2009). Essa ferramenta veio incorporar subsídios para a decisão sobre o início da terapia farmacológica, principalmente no subgrupo de pacientes com diagnóstico de osteopenia, mas que apresentam fatores de risco clínicos relevantes para fragilidade esquelética e justificariam o início da terapia farmacológica fora da zona diagnóstica de osteoporose (KANIS et al., 2010b)(KANIS et al., 2010a)(KANIS et al., 2009).

E por último, o monitoramento da resposta à terapia farmacológica por densitometria óssea também apresenta limitações, tendo em vista que a medida de massa óssea se altera muito lentamente após o início da terapia farmacológica, sendo necessário até dois anos de tratamento para que um aumento de 0 a 4% na massa óssea seja detectada por DXA. A pequena magnitude da alterações na massa óssea torna os estudos de dose-resposta desafiadores, com controvérsias sobre se essas pequenas alterações justificariam os efeitos anti-fratura dos medicamentos para osteoporose (FAULKNER, 2000)(SIRIS et al., 2004)(SEEMAN, 2007).

1.3. Qualidade óssea e técnicas de imagem

A sensibilidade limitada da medida isolada da DMO por densitometria óssea para avaliação do risco de fraturas e para acompanhamento de resposta ao tratamento impulsionou as pesquisas em osteoporose a investigarem a contribuição que outros parâmetros de qualidade óssea exercem na manutenção da resistência esquelética com o uso de diferentes técnicas diagnósticas (DELMAS; SEEMAN, 2004)(NIH, 2001). Na última década, o avanço das técnicas de imagem possibilitou a avaliação tridimensional não invasiva da composição e da estrutura óssea, em substituição às tradicionais técnicas bidimensionais, como a histomorfometria, que por muitos anos foi a única técnica disponível avaliação do tecido ósseo (LI et al., 2012).

A qualidade óssea engloba diferentes aspectos da estrutura e da composição óssea que conjuntamente com a massa óssea são pilares fundamentais para a manutenção da resistência

esquelética, entre os parâmetros de qualidade óssea podemos exemplificar: a remodelação óssea, a microarquitetura e macroarquitetura óssea, grau e distribuição da mineralização, acúmulo de microdanos e seu reparo e, finalmente, a composição da matriz óssea e mineral (FYHRIE, 2005)(COMPSTON, 2006). A avaliação clínica in vivo da qualidade óssea ainda é limitada à medição de marcadores de remodelação óssea e de alguns aspectos da geometria e da arquitetura óssea. No entanto, os estudos utilizando amostras de biópsia e espécimes de autópsia melhoraram a nossa compreensão da influência que esses parâmetros exercem na manutenção da resistência esquelética. Dentre eles, o estudo da microarquitetura óssea ganhou grande destaque na última década e foi fundamental para a compreensão de que a resistência óssea nem sempre pode ser captada pela medida isolada da densidade mineral óssea. A microarquitetura do osso cortical e esponjoso fornecem informações importantes e adicionais à medida da massa óssea. No osso esponjoso, o tamanho e a forma das trabéculas, sua conectividade e orientação (anisotropia) contribuem para a manutenção da resistência esquelética, enquanto no osso cortical a espessura cortical e a porosidade cortical são os (COMPSTON, 2006). A avaliação principais determinantes bidimensional por histomorfometria foi durante muito tempo a principal ferramenta para avaliação da composição e da estrutura óssea. No entanto, além de ser uma técnica invasiva e não isenta de complicações pós operatórias, as amostras de biópsia obtidas para análise da estrutura óssea são geralmente obtidas da crista ilíaca e não representariam a microarquitetura trabecular dos sítios ósseos padronizados pela OMS para o diagnóstico de osteoporose e mais frequentemente acometidos por fraturas (CROUCHER; GARRAHAN; COMPSTON, 1996)(LI et al., 2012).

O arranjo tridimensional da microestrutura trabecular difere para cada sítio do esqueleto e esse se modifica adaptativamente objetivando aumentar a resistência mecânica às forças externas. O estudo volumétrico e tridimensional do osso esponjoso é fundamental para a compreensão dos mecanismos fisiológicos envolvidos na perda de massa óssea e fragilidade esquelética. Por isso, a utilização de técnicas de imagem que permitam essa caracterização vem substituindo as tradicionais técnicas bidimensionais. Dentre elas, a microtomografia computadorizada (micro-TC) apresenta resolução isotrópica da ordem de até 8 µm, possibilitando uma análise detalhada da microarquitetura óssea (HILDEBRAND et al., 1999). No entanto, a micro-TC requer amostras de tecido ósseo para a aquisição das imagens, sendo, portanto, um método invasivo e pouco adequado para o diagnóstico de osteoporose e seguimento de tratamento (HILDEBRAND et al., 1999). Mais recentemente a tecnologia dos microtomógrafos foi incorporada aos tomógrafos de alta resolução espacial permitindo a

caracterização da microarquitetura óssea in vivo de sítios ósseos periféricos. A tomografia computadorizada periférica de alta resolução (TCp) possibilitou a avaliação compartimentalizada do osso cortical e esponjoso com uma resolução espacial aproximada de até 82 µm, em comparação com a TC de múltiplos detectores e com a ressonância magnética (RM) de alta resolução de sítios ósseos periféricos, que apresentam resoluções espaciais aproximadas de até 600 µm e 300-500 µm, respectivamente (KRUG et al., 2010). Uma das principais vantagens da TCp é a possibilidade de avaliação da microarquitetura óssea e da massa óssea volumétrica de sítios ósseos periféricos em uma única aquisição. Embora os parâmetros da microarquitetura trabecular caracterizados de sítios ósseos periféricos por TCp apresentem uma boa correlação com fraturas por fragilidade, existem controvérsias se esses parâmetros justificariam a fragilidade esquelética dos sítios ósseos centrais, como a coluna e o quadril (KRUG et al., 2010). A TC de múltiplos detectores é um exame comumente solicitado na rotina clínica com diferentes finalidades diagnósticas e a utilização oportunística dessas imagens para obtenção de características relacionadas qualidade óssea e fragilidade óssea vem sendo avaliada nos estudos em osteoporose. A TC de múltiplos detectores possibilita a análise volumétrica da densidade óssea e indiretamente de parâmetros estruturais ósseos de sítios ósseos centrais e periféricos. Embora essa técnica apresente uma menor resolução espacial comparativamente a TCp, os estudos têm demonstrado uma boa correlação entre os parâmetros obtidos por essa técnica e fraturas por fragilidade (RODRÍGUEZ-SOTO et al., 2010). As menores resoluções espaciais dos estudos de imagem utilizados para a caracterização da microarquitetura trabecular estão associadas a efeitos de volumes parciais decorrentes de sobreposição das estruturas, que são responsáveis por menor detalhamento da microestrutura trabecular (WEHRLI et al., 2000). Se por um lado, a TC de múltiplos detectores possibilita a caracterização indireta da microarquitetura trabecular de sítios ósseos centrais, as altas doses de radiação ionizante dos protocolos utilizados com essa finalidade limitam a sua utilização na prática clínica (LINK et al., 2003b).

O US quantitativo possibilita a avaliação de propriedades ósseas como a arquitetura, a densidade e a elasticidade através da análise da velocidade de propagação do som no tecido ósseo, sendo uma técnica de baixo custo aplicada principalmente no sítio ósseo do calcâneo (GUGLIELMI; ADAMS; LINK, 2009). Embora os parâmetros avaliados por essa técnica tenham sido utilizados para predizer o risco de fraturas, demonstrando bons resultados para diferenciar entre os indivíduos com e sem fraturas por fragilidade, ela não está validada para o diagnóstico de osteoporose (GLÜER et al., 2004). Mais recentemente, alguns grupos de pesquisadores desenvolveram outra técnica ultrassonográfica que possibilita a avaliação

indireta da densidade óssea através da emissão de ondas de ultrassom em meio aquoso e quantificação da reverberação das ondas sonoras, sendo essa denominada de vibroacustografia. As medidas captadas por vibro-acustografia apresentaram correlação com parâmetros microestruturais da arquitetura trabecular mensuradas por micro-TC ex vivo e conseguiram diferenciar entre os grupos de camundongos com massa óssea normal, osteoporose e osteoporose tratados com terapia farmacológica (NOGUEIRA-BARBOSA et al., 2017)(AGNOLLITTO et al., 2021)(AGNOLLITTO, 2020).

A modernização dos aparelhos de Ressonância Magnética (RM) e o avanço na sensibilidade dos protocolos de aquisição das imagens tornaram a RM uma importante ferramenta para avaliação da qualidade óssea. A RM fornece imagens de alta qualidade e possibilita a caracterização de diferentes tipos de tecidos através do uso de diferentes protocolos de aquisição. No tecido ósseo, sequências de alta resolução espacial possibilitaram a avaliação direta da microarquitetura óssea, com estudos demostrando uma boa correlação entre os parâmetros da microarquitetura óssea adquiridos por RM e análises histomorfométricas (LINK et al., 1998a)(LINK et al., 2003a)(MAJUMDAR et al., 1998).

A RM apresenta algumas vantagens comparativamente com a outras modalidades diagnósticas, dentre elas podemos mencionar: 1) produz imagens de alta resolução espacial que permitem a avaliação compartimentalizada de propriedades do osso cortical e esponjoso de sítios ósseos periféricos e centrais, 2) não utiliza radiação ionizante, 3) atualmente, os aparelhos de RM estão razoavelmente distribuídos no território brasileiro, fazendo parte das opções de diagnóstico por imagem nos grandes hospitais públicos, bem como nos serviços privados. Essas vantagens vêm consolidando a RM como técnica de escolha nos estudos em osteoporose, tendo em vista que permite a avaliação de diferentes parâmetros da qualidade óssea em um único exame, estando bem estabelecida para avaliação estrutural da microarquitetura trabecular de sítios ósseos periféricos como o rádio, tíbia e calcâneo, com alguns estudos iniciais focados na avaliação do sítio ósseo central do fêmur proximal (LINK et al., 2003a)(KRUG et al., 2005). O osso cortical também pode ser avaliado de forma compartimentalizada por RM. A caracterização dos componentes corticais tornou-se possível devido à utilização de sequências com tempos de pulso curtos e ultracurtos (TE<1ms). Essas sequências avaliam os componentes corticais ósseos como água presente nos poros corticais, incluindo canais de Havers e sistemas lacunares-canaliculares (TE>1 ms), água ligada ao colágeno (TE=0,3-0,4 ms) e prótons da cadeia do colágeno (TE<0,1 ms). No entanto, estudos futuros in vivo ainda são necessários para a validação e padronização dos protocolos de aquisição e avaliação da aplicabilidade clínica (HORCH et al., 2010). Adicionalmente,

sequências avançadas de RM, como, por exemplo, sequências que utilizam desvio químico, dentre elas podemos exemplificar a espectroscopia de prótons, permitiram a avaliação da adiposidade da medula óssea (AMO) possibilitando uma melhor compreensão da fisiologia óssea com a perda de massa óssea e envelhecimento (LI et al., 2017)(OJANEN et al., 2014). Os estudos publicados na literatura demonstram que o conteúdo lipídico da medula óssea é um fator de risco para fraturas, independente da medida de massa óssea e que o declínio da massa óssea com o envelhecimento está inversamente relacionado com o aumento do conteúdo lipídico da medula óssea. Esses estudos sugerem que a composição lipídica da medula óssea pode desempenhar um papel importante na resistência óssea, conjuntamente com os demais parâmetros estruturais da microarquitetura óssea (YEUNG et al., 2005)(LI et al., 2011)(PATSCH et al., 2013)(MACIEL et al., 2017). Finalmente, estudos adicionais investigam o uso de sequências de RM de perfusão e de difusão como métodos de avaliação da vascularidade e da celularidade da medula óssea e do seu potencial papel na manutenção da resistência esquelética, demonstrando uma redução da vascularização e da celularidade da medula óssea com o envelhecimento (BIFFAR et al., 2011)(MA et al., 2012)(MA et al., 2013)

Portanto, a RM tem se consolidado como técnica de escolha nos estudos em osteoporose, visto que possibilita avaliação compartimentalizada do osso cortical e esponjoso de sítios ósseos periféricos e centrais. A disponibilidade de diferentes protocolos de aquisição permite a caracterização de diferentes parâmetros da qualidade óssea em um único exame, sendo a microarquitetura trabecular o parâmetro mais extensivamente estudado em pacientes com osteoporose primária e secundária.

1.4. Ressonância magnética- microarquitetura trabecular

A caracterização da microarquitetura trabecular in vivo do esqueleto periférico por RM foi primeiramente descrita por Majumdar et al. (2017) há aproximadamente duas décadas (MAJUMDAR et al., 1997). Nesse estudo, os autores demonstraram que o arranjo tridimensional da arquitetura trabecular difere nos diferentes sítios do esqueleto e se modifica com a redução da densidade mineral óssea. Adicionalmente, os autores demonstraram que os parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular extraídos de sequências de RM do rádio distal e do calcâneo conseguiram diferenciar entre os grupos de indivíduos com e sem fraturas do quadril. No entanto, as medidas estruturais da microarquitetura trabecular extraídas do rádio distal apresentaram uma menor correlação com fraturas de quadril comparativamente à medida da DMO do quadril. Nesse estudo, os autores demonstraram que as medidas estruturais da microarquitetura trabecular extraídas de imagens de RM do rádio distal e do calcâneo podem ser utilizadas para diferenciar mulheres na pós-menopausa com e sem fraturas de quadril e que a combinação dessas medidas com a medida da DMO melhorou o desempenho diagnóstico da densitometria óssea, comparativamente à utilização da medida isolada da DMO.

Os achados iniciais desse estudo impulsionaram as pesquisas em osteoporose nos anos seguintes à sua publicação, objetivando a utilização de sequências de RM para caracterização da microarquitetura trabecular de diferentes sítios ósseos com a utilização de diferentes protocolos de aquisição das imagens. Ao longo das últimas décadas, os estudos clínicos e experimentais em osteoporose que utilizaram sequências de RM com ênfase na caracterização da microarquitetura trabecular e correlação com fragilidade óssea, consolidaram a técnica com essa finalidade, com evidências de que os parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular de que os parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular de que os parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular mensurados por RM podem fornecer informações adicionais e, provavelmente, complementares à DMO para avaliação da fragilidade esquelética (KIJOWSKI et al., 2012)(CHANG et al., 2015a)(LINK et al., 1998a)(MAJUMDAR et al., 1999)

Além de fornecer informações adicionais e complementares à medida da DMO para predição de fraturas, a avaliação dos parâmetros da microarquitetura trabecular por sequências de RM melhorou a nossa compreensão de como o arranjo tridimensional do osso esponjoso é fundamental para a manutenção da resistência esquelética e de como esse arranjo se modifica fisiologicamente e adaptativamente aos estímulos mecânicos externos. Adicionalmente, os estudos em osteoporose têm sugerido que as mudanças morfométricas no osso trabeculado podem ser detectadas mais precocemente que a perda de massa óssea por densitometria óssea, possibilitando, dessa forma, a detecção mais precoce de fragilidade óssea, antes que o diagnóstico de osteoporose seja estabelecido por densitometria. Dessa forma, a deterioração da microarquitetura trabecular poderia ser utilizada para predição de fraturas e decisão sobre o início da terapia farmacológica, principalmente no subgrupo de pacientes com fatores de risco clínicos e sem diagnóstico densitométrico de osteoporose (LINK et al., 1996)(LINK et al., 1998a)(LINK et al., 1998b)(LESPESSAILLES et al., 1998). E, por último, é crescente o interesse dos estudos em osteoporose na utilização de sequências de RM para avaliação de resposta à terapia farmacológica, tendo em vista as limitações da medida areal da massa óssea por densitometria óssea para avaliação de resposta ao tratamento. Portanto, a RM é um método de imagem promissor para detecção precoce de alterações na estrutura e na composição óssea com o tratamento e poderia ajudar na compreensão dos mecanismos

fisiopatológicos dos efeitos anti-fratura dos medicamentos para osteoporose (GREENSPAN et al., 2010)(CHANG et al., 2015b).

Dentre os protocolos de RM utilizados para a caracterização da microarquitetura trabecular, as sequências eco de gradiente tem sido mais amplamente utilizadas com essa finalidade. Nas sequências eco de gradiente, o osso trabeculado é demonstrado através da contrastação entre o sinal das trabéculas ósseas e a medula óssea, sendo, portanto, essa caracterização realizada indiretamente (WEHRLI et al., 2006) A medula óssea é composta predominantemente por água, lipídios e células hematopoiéticas, a sua composição predominantemente lipídica determina o seu hipersinal característico nas sequências de RM sem saturação de gordura. As trabéculas ósseas são compostas predominantemente por minerais organizados na forma de cristais de cálcio e fósforo, esses determinam o marcado baixo sinal do osso trabeculado nessas sequências. A diferença na composição entre o osso e a medular óssea determina a diferença no diamagnetismo entre essas estruturas e é essa diferença que torna possível a caracterização indireta do microtrabeculado ósseo, sendo as trabéculas ósseas mais diamagnéticas do que a medula óssea (WEHRLI et al., 2006). Se por um lado a diferença no diamagnetismo entre o osso e a medula óssea é o que torna possível a caracterização da microestrutura trabecular nas sequências eco de gradiente, por outro lado, essa diferença está associada a artefatos de inomogeneidade do campo magnético, esses podem borrar a "interface" entre o osso e a medula óssea, deteriorando as imagens do trabeculado ósseo. A homogeneidade do campo magnético na região estudada também é diretamente influenciada pela densidade, espessura e orientação das trabéculas ósseas (WEHRLI et al., 2006), quanto mais denso o osso trabeculado, maior a probabilidade de ocorrência desses artefatos. Somado-se aos efeitos de inomogeneidade do campo magnético, outro desafio para a caracterização das estruturas trabeculares por RM são os efeitos de volume parciais, de forma semelhante à TC, esses são responsáveis por ocasionar artefatos de sobreposição das estruturas trabeculares, cuja principal consequência é o falso aumento da espessura das trabéculas ósseas (WEHRLI et al., 2006). Portanto, para a caracterização da microarquitetura trabecular por RM são necessárias sequências robustas, com otimização do sinal-ruído e melhores resoluções espaciais. Objetivando reduzir os efeitos que a inomogeneidade do campo magnético ocasiona na caracterização da microestrutura trabecular, alguns ajustes para aquisição das imagens podem ser realizados para redução de artefatos e aplicabilidade clínica. A sequência de pulso deve permitir a varredura de um volume suficientemente grande ao longo do eixo z (paralelo ao eixo longo do osso) no tempo prescrito, devendo ser considerado que o aumento da resolução espacial das imagens adquiridas

ocasiona o aumento do tempo de varredura do exame. Para aplicabilidade clínica dessas sequências é fundamental que o tempo de escaneamento seja mantido dentro dos limites de tolerabilidade dos pacientes. Longos tempos de escaneamento estão associados a artefatos de movimentação, esses podem contribuir para a degradação das imagens do trabeculado ósseo adquiridas (WEHRLI et al., 2006). Se por um lado, para a caracterização da microarquitetura trabecular por RM são necessárias sequências com melhores resoluções espaciais, objetivando a redução dos efeitos de volume parciais e otimização do sinal-ruído, por outro lado, a limitação do tempo de escaneamento para aplicabilidade clínica é o principal obstáculo para obtenção de resoluções espaciais que permitam um melhor detalhamento da microestrutura trabecular. Os desafios para caracterização da microestrutura trabecular por RM descritos acima limitaram durante muitos anos a utilização da RM para a avaliação de sítios ósseos periféricos como a tíbia, o rádio distal e o calcâneo (KRUG et al., 2010)(LINK et al., 1998a)(MAJUMDAR et al., 1999). Os sítios ósseos centrais, como o quadril e a coluna lombar, apresentam uma maior densidade de osso trabeculado comparativamente aos sítios ósseos periféricos e, portanto, uma maior susceptibilidade a artefatos de inohomogeneidade do campo magnético acima descritos. Além disso, a localização mais profunda desses sítios ósseos em relação à bobina de RM limita a distribuição homogênea do campo magnético na região estudada, dificultando a otimização dos parâmetros para obtenção de resoluções espaciais necessárias para a caracterização das trabéculas ósseas dentro do tempo prescrito (WEHRLI et al., 2006).

Mais recentemente, os primeiros estudos em osteoporose utilizando sequências de RM para a caracterização de parâmetros da microarquitetura trabecular de sítios ósseos centrais foram publicados. Esses estudos limitaram-se a avaliação de espécimes de cadáveres *post mortem*, como os estudos publicados por Guenoun et al. (2020) e por Chang et al. (2018) que avaliaram o quadril proximal e corpos vertebrais, respectivamente (GUENOUN et al., 2020)(CHANG et al., 2018). No estudo publicado por Guenoun et al. (2020), os autores avaliaram parâmetros de textura e da microarquitetura trabecular extraídos de imagens de ressonância do quadril realizadas em magneto de 7,0-Tesla e correlacionaram com a DMO desse sítio ósseo e com testes de resistência mecânica mensurados através de força mecânica compressiva aplicada sobre a região trocantérica. Esse estudo demonstrou uma boa correlação entre a resistência mecânica e os seguintes parâmetros da microarquitetura trabecular, anisotropia e conectividade. Por outro lado, os autores não observaram uma correlação significativa entre a DMO e os testes de resistência avaliados, bem como não observaram uma correlação

significativa entre a DMO e os parâmetros da microarquitetura trabecular e de textura óssea. Os resultados desse estudo sugeriram que os parâmetros da microarquitetura trabecular extraídos dos espécimes do quadril proximal apresentaram uma maior sensibilidade para predizer falha aos testes mecânicos comparativamente à medida isolada da DMO. Dentre os parâmetros estruturais trabeculares avaliados, o volume trabecular e a anisotropia apresentaram um melhor desempenho para avaliação da resistência mecânica comparativamente aos demais parâmetros avaliados.

Chang et al. (2018) utilizou sequência de RM para caracterização in vivo de parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular do fêmur proximal de mulheres na pósmenopausa com e sem fraturas por fragilidade radiograficamente diagnosticadas. Nesse estudo os autores demonstraram que as voluntárias com fraturas por fragilidade e com diagnóstico densitométrico de osteopenia no quadril apresentaram deterioração da microarquitetura trabecular do fêmur proximal comparativamente com as voluntárias controles não fraturadas, mais uma vez apontando para a potencial utilização dos parâmetros estruturais extraídos de RM para a diferenciação entre o grupo de mulheres fraturadas e não fraturadas.

E, por último, Folkesson et al. (2011) conduziram um estudo prospectivo longitudinal em que avaliaram a microarquitetura trabecular do rádio distal, da tíbia distal e do fêmur proximal de mulheres em tratamento com alendronato utilizando sequência de RM. Nesse estudo os autores compararam os parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular desses sítios ósseos obtidos por RM e TCp (FOLKESSON et al., 2011). Nesse estudo, os autores demonstraram mudanças longitudinais nos parâmetros estruturais no sítio ósseo da tíbia distal após 24 meses de tratamento, demonstrando aumento da conectividade trabecular e da espessura trabecular, sugerindo que sequências de RM podem fornecer informações adicionais e mais precoces do que a medida da massa óssea mensurada por densitometria óssea para avaliação de resposta ao tratamento e, essas podem ser potencialmente utilizadas para monitorização de tratamento.

Portanto, a RM é um método não invasivo, livre de radiação ionizante, que pode ser utilizado in vivo para a caracterização da microestrutura trabecular de sítios ósseos centrais e periféricos, possibilitando uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na fragilidade esquelética e no processo de perda de massa óssea, bem como na avaliação de resposta à terapia farmacológica.

1.5. Ressonância magnética- textura óssea

Mais recentemente, os estudos científicos em osteoporose têm utilizado análise de atributos de textura de imagens de tomografia computadorizada e de ressonância magnética para a extração de características que possam estar correlacionadas com a perda de massa óssea, combinando essas informações com a medida da DMO e com informações estruturais (microarquitetura trabecular) para fornecer informações sobre a competência mecânica do osso (TELLACHE et al., 2009)(WU et al., 2020)(CHANG et al., 2017)(TELLACHE et al., 2009; WU et al., 2020; CHANG et al., 2017). Como no estudo publicado por nosso grupo, em que demonstramos uma correlação significativa entre a DMO e treze atributos de textura óssea, extraídos de sequência de rotina de RM turbo spin eco (TSE) ponderada em T2. Os resultados desse estudo apontam para a potencial utilização oportunística de sequências de rotina de RM para a caracterização de atributos de textura das imagens, que podem estar relacionados com a perda de massa óssea e fragilidade esquelética (MACIEL et al., 2020). De forma semelhante, Wu et al. (2020) avaliaram a correlação entre o tempo de relaxamento T2 de sequência de rotina de RM da coluna lombar e a DMO da coluna lombar. Nesse estudo os autores observaram uma redução significativa do tempo de relaxamento T2 no grupo de pacientes com osteoporose e osteopenia comparativamente ao grupo de pacientes com massa óssea normal, demonstrando que medições quantitativas de textura óssea extraídas de imagens de ressonância magnética da coluna lombar podem potencialmente avaliar a perda de massa óssea e a gravidade da osteoporose (WU et al., 2020).

A análise subjetiva visual das imagens médicas ainda é a principal metodologia para avaliação diagnóstica, prognóstica e tomada de decisão terapêutica. No entanto, a limitação da capacidade do olho humano para a identificação de padrões nas imagens vem substituindo progressivamente essa avaliação subjetiva pela análise personalizada quantitativa. A análise quantitativa possibilita a avaliação objetiva das imagens ao reconhecer padrões nas imagens indetectáveis ao olho humano, auxiliando no desenvolvimento de modelos preditivos que ajudarão o clínico na decisão diagnóstica, avaliação prognóstica e de resposta ao tratamento (CASTELLANO et al., 2004)(AHMAD et al., 2019)(DURON et al., 2019)(XU et al., 2016).

A radiômica/radiogenômica é uma abordagem recente que consiste na extração de uma grande quantidade de características quantitativas, semiquantitativas e qualitativas das imagens médicas. A análise radiômica tem trazido bons resultados iniciais no auxílio diagnóstico e avaliação prognóstica de várias doenças, principalmente na área da oncologia (LAMBIN et al., 2012). Essas características extraídas das imagens médicas são inseridas em bases de dados que agreguem outras informações clínicas e/ou genômicas dos pacientes e que permitam a geração e/ou a confirmação de hipóteses diagnósticas, a geração de modelos preditivos e o auxílio na tomada de decisão terapêutica (GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016). Essa área vem crescendo promissoramente motivada pelo conceito de que as imagens biomédicas refletem a fisiopatologia da doença de base, que pode ser revelada através da análise dessas características qualitativas e quantitativas (GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016). Dentre os atributos de imagem extraídos para avaliação radiômica estão atributos qualitativos, semiquantitativos (atenuação, heterogeneidade, espiculamento, localização, tamanho, forma, borda, calcificação, cavidade, etc.) e quantitativos (forma, intensidade de nível de cinza, histograma, textura de matriz de coocorrência de nível de cinza, textura de matriz de comprimento de sequência de nível de cinza, decomposição *wavelet*, estatísticas de valor padronizado de captação, etc.) (GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016). Embora não seja um novo tópico novo em pesquisa, a última década viu um ressurgimento significativo da análise de textura com o desenvolvimento da radiômica (THIBAULT; ANGULO; MEYER, 2013)(LIAN et al., 2017).

A análise de textura de imagens consiste em um método matemático que avalia a heterogeneidade espacial dos níveis de cinza dentro da região estudada. O modelo estatístico é o mais comumente utilizado para essa análise e envolve a avaliação de parâmetros de três ordens de medida, sendo elas: estatísticas de primeira ordem, estatísticas de segunda ordem e estatísticas de alta ordem (THIBAULT; ANGULO; MEYER, 2013)(LIAN et al., 2017). Nos últimos anos, houve um interesse crescente na análise de textura de imagens de RM com maior foco dado às aplicações neurológicas, com algumas aplicações no estudo de outros órgãos como fígado, mama e próstata, porém poucos estudos utilizaram a análise de textura para caracterização das estruturas do sistema musculoesquelético (JIRÁK et al., 2002)(YAO; CHEN; CHOW, 2009)(GHOSE et al., 2011). Dentre eles, o estudo publicado por Frighetto-Pereira et al. (2016) realizou análise de textura de imagens de ressonância magnética de vértebras lombares, objetivando a diferenciação entre vértebras fraturadas e não fraturadas, bem como a diferenciação entre as fraturas vertebrais malignas e benignas. Nesse estudo, os pesquisadores empregaram modelos estatísticos para avaliação de atributos de forma, textura e níveis de cinza extraídos de vértebras normais e fraturadas, bem como de vértebras com fraturas patológicas e osteoporóticas de sequência de rotina de RM da coluna lombar turbo spin eco ponderada em T1. O modelo de predição do estudo demonstrou alta acurácia para diferenciação entre os corpos vertebrais normais e fraturados e para a diferenciação entre as fraturas por fragilidade e fraturas secundárias à infiltração neoplásica, com valores de área sob

a curva (ROC) de 0,97 e 0,92; respectivamente. Os atributos de textura e dos níveis de cinza apresentaram melhor desempenho diagnóstico para a diferenciação entre as fraturas por fragilidade e fraturas secundárias à infiltração neoplásica, enquanto os atributos de forma apresentaram um melhor desempenho diagnóstico para a diferenciação entre os corpos vertebrais fraturados e dos corpos vertebrais não fraturados. Os resultados desse estudo demonstram a potencial utilização da análise radiômica de sequências de rotina de ressonância magnética para a detecção de fraturas e avaliação do tipo de fraturas (FRIGHETTO-PEREIRA et al., 2016).

Os resultados das análises de textura das imagens dependem fortemente da padronização dos protocolos de aquisição e pós processamento das imagens. Esses devem ser cuidadosamente selecionados e padronizados para obter a máxima precisão e reprodutibilidade, pois diferentes técnicas de aquisição podem produzir diferentes padrões de textura (SCHAD; LUNDERVOLD, 2006). Basicamente, a extração das características de textura de imagens médicas ocorre em um processo que consiste em seis etapas principais ilustradas na **figura 1**, sendo elas: aquisição das imagens, definição de uma região de interesse, pré-processamento da região de interesse, extração dos atributos e seleção dos atributos.



Figura 1 - Imagem adaptada do artigo de Lambin et al (2012) e Gillies, Kinahan e Hricak (2016) demonstrando os passos para aquisição de imagens e extração das características radiômicas (LAMBIN et al., 2012)(GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016).

O modelo computacional *Gray Level Co-Ocurrence Matrix* (GLCM) é um modelo quantitativo utilizado para extração de atributos de textura que fornece informações estatísticas sobre a distribuição de pares de píxeis dentro da região de interesse. Nesse modelo,

os pares de pixels são agrupados a uma distância e direção predefinidas, são contados e os valores resultantes são alocados em matrizes de coocorrência. A contagem é baseada no número de pares de píxeis que têm a mesma distribuição de valores de nível cinza em diferentes direções (MARTEKA, 2006). Normalmente, as matrizes de coocorrência são calculadas em 13 direções para abordagens volumétricas, usando diferentes agrupamentos de píxeis ou voxels e características originalmente propostas por Haralick *et al.* são então computadas para cada matriz de co-ocorrência (HARALICK; DINSTEIN; SHANMUGAM, 1973). Essas características de textura baseadas em matrizes de co-ocorrência descritas por esses autores tornou-se o método mais popular para análise de imagens médicas e têm sido comprovadamente úteis para a classificação de tecidos e lesões de imagens de RM (BOUTSIKOU et al., 2013)(SUORANTA et al., 2013)(WIBMER et al., 2015)(HOUSE et al., 2015).

Em estudo publicado por Mookiah et al. os autores utilizaram o modelo radiômico para extração de atributos de textura de segunda ordem (GLCM) de imagens de TC de abdome com e sem contraste endovenoso, objetivando a diferenciação entre os grupos com e sem fraturas por fragilidade na coluna lombar. Os atributos de textura GLCM extraídos nesse estudo foram: energia, contraste, correlação, homogeneidade, dissimilaridade, entropia, variância e soma média. Os resultados desse estudo demonstraram que atributos específicos podem ser extraídos oportunisticamente de imagens de rotina de TC de abdome, realizados com outras finalidades diagnósticas, demonstrando uma boa reprodutibilidade interobservador para os atributos avaliados. Nesse estudo, esses atributos conseguiram diferenciar entre os grupos de pacientes com e sem fraturas por fragilidade no sítio ósseo da coluna lombar (MOOKIAH et al., 2018a). Em outro estudo publicado por Shen et al. os autores avaliaram parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular e atributos de textura de imagens de RM da tíbia proximal de pacientes com osteoporose e osteoartrite e compararam com pacientes somente com o diagnóstico de osteoporose, demonstrando uma menor conectividade e uma deterioração da microarquitetura trabecular da tíbia proximal de pacientes com osteoporose e osteoartrite, comparativamente com o grupo de pacientes com diagnóstico isolado de osteoporose. Além disso, os autores demonstraram que os atributos de textura óssea entropia, inércia, valor absoluto, diferença inversa, contraste e momento diferente inverso conseguiram diferenciar de forma significativa entre os dois grupos e que o atributo de textura momento diferente inverso no grupo de pacientes somente com diagnóstico de osteoporose conseguiu predizer a DMO do colo do fêmur, enquanto o atributo contraste

conseguiu predizer a DMO do trocanter maior e do triângulo de Ward (SHEN; ZHANG; SHEN, 2013).

A análise da textura óssea em osteoporose já foi incorporada na prática clínica para avaliação da probabilidade de fraturas e auxílio na tomada de decisão terapêutica, através do cálculo do escore do osso trabeculado ou TBS (Trabecular Bone Score) (HANS; ŠTEŇOVÁ; LAMY, 2017)(KROHN et al., 2019). O TBS é um software que utiliza algoritmos computacionais para avaliar a textura das imagens de densitometria óssea da coluna lombar. A variação das tonalidades dos níveis de cinza entre os píxeis é quantificada e demonstrada em histogramas que representarão indiretamente a microarquitetura do osso trabecular. O TBS apresenta como principal vantagem a reanálise de imagens de DXA da coluna lombar realizadas para mensuração da DMO, não sendo necessário a realização de um estudo adicional para as análises (HANS; ŠTEŇOVÁ; LAMY, 2017; KROHN et al., 2019). Estudo publicado por Martineau et al. demonstrou que a deterioração da microarquitetura do osso trabeculado mensurada pelo TBS da coluna lombossacra está associada à ocorrência de fraturas por fragilidade, independentemente da medida da massa óssea (MARTINEAU; SILVA; LESLIE, 2017). Apesar de a medida do TBS não ser uma medida física direta da microarquitetura trabecular, ela apresenta correlação com parâmetros da microarquitetura trabecular como o volume ósseo, conectividade, número de trabéculas ósseas e espaçamento trabecular medidos por micro-TC e com os testes de resistência biomecânica na coluna vertebral em estudos ex vivo (POTHUAUD; CARCELLER; HANS, 2008)(HANS et al., 2011)(WINZENRIETH; MICHELET; HANS, 2013). Portanto, o TBS adicionou informações sobre a resistência óssea permitindo inferência sobre a microarquitetura trabecular, auxiliando o médico na tomada de decisão sobre o início da terapia farmacológica, principalmente no subgrupo de indivíduos fora da zona diagnóstica osteoporótica e com fatores de risco clínicos para fraturas por fragilidade.

Portanto, na última década a literatura científica na área destaca a potencial utilização oportunística de sequências de rotina de RM e de TC para a extração de parâmetros de textura, não identificáveis ao olho humano, que podem fornecer informações sobre a fisiopatologia da perda de massa óssea e fragilidade esquelética.

1.6. Ressonância magnética-microarquitetura trabecular-textura óssea- fragilidade óssea

Em resumo, a osteoporose é um problema de saúde pública, sem sintomas ou com sintomas pouco específicos, cujo desfecho final e mais temido são as fraturas ósseas. Embora
a densitometria óssea seja o exame de referência para o seu diagnóstico, esse método apresenta sensibilidade limitada para avaliação do risco de fraturas, impulsionando as pesquisas científicas a buscarem novos parâmetros de qualidade óssea com a utilização de diferentes técnicas diagnósticas que melhorassem a nossa compreensão da fragilidade esquelética, parcialmente explicada pela densidade mineral óssea. Impulsionados por resultados promissores de estudos prévios, detalhados acima, objetivamos utilizar sequências de RM para avaliação multiparamétrica de atributos de textura e de parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular de vértebras lombares de voluntárias na pós-menopausa com e sem fraturas por fragilidade na coluna vertebral e correlacionamos com a perda de massa óssea nesse sítio ósseo.

2 OBJETIVO

2.1. Objetivo geral

Este trabalho teve como objetivo geral a análise multiparamétrica da textura óssea e da microarquitetura trabecular de vértebras lombares de imagens de RM da coluna lombossacra de voluntárias na pós-menopausa com e sem fraturas por fragilidade na coluna vertebral.

2.2. Objetivos específicos

Avaliar parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular de vértebras lombares de mulheres na pós-menopausa com e sem fraturas por fragilidade na coluna vertebral extraídos de sequência eco de gradiente de RM.

Identificar atributos de textura óssea, extraídos de sequência de rotina de RM de vértebras lombares de mulheres na pós-menopausa com e sem fraturas por fragilidade na coluna vertebral que pudessem diferenciar o grupo de mulheres fraturadas e não fraturadas.

Avaliar a correlação entre os atributos de textura óssea e os parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular extraídos de sequências de RM com a DMO.

Verificar a reprodutibilidade inter-observador dos atributos de textura extraídos de sequência de rotina de RM.

Identificar potenciais novos parâmetros de qualidade óssea ou de um conjunto de parâmetros extraídos das sequências de RM que pudessem diferenciar o grupo de mulheres com e sem fraturas por fragilidade na coluna vertebral.

3 MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

O presente estudo teve caráter prospectivo e foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP).

3.2. Casuística

Foram incluídas 48 voluntárias recrutadas do ambulatório de Doenças Osteometabólicas do HC-FMRP com diagnóstico densitométrico de osteopenia e osteoporose, com e sem fraturas por fragilidade da coluna vertebral e 16 voluntárias recrutadas através de cartazes colocados nos corredores do hospital com diagnóstico densitométrico de massa óssea normal, sem fraturas por fragilidade na coluna vertebral.

As voluntárias foram então agrupadas em cinco subgrupos: grupo massa óssea normal (N, n= 16), grupo osteopenia sem fraturas por fragilidade na coluna vertebral (Ps, n= 12), grupo osteopenia com fraturas por fragilidade na coluna vertebral (Pc, n= 12), grupo osteoporose sem fraturas por fragilidade na coluna vertebral (OPs, n= 12) e grupo osteoporose com fraturas por fragilidade na coluna vertebral (OPc, n= 12).

3.3. Critérios de inclusão e exclusão

O critério de inclusão foram mulheres na pós-menopausa com idade acima de 50 anos. Os critérios de exclusão foram: voluntárias com histórico de neoplasia atual ou tratada, as que têm ou tiveram história pessoal de doenças osteometabólicas outras além de osteoporose, voluntárias com histórico atual de tabagismo e etilismo, as que estavam em uso atual de terapias anabólicas e anti-reabsortivas. Também foram excluídas do estudo as voluntárias que apresentaram lesões ósseas benignas no corpo vertebral de L3, como hemangiomas ósseos e ilhotas ósseas, que pudessem potencialmente influenciar nos valores dos parâmetros de textura óssea e microarquitetura trabecular mensurados por RM.

3.4. Aquisição de imagens

3.4.1. Protocolo de radiografias da coluna vertebral

Todas as voluntárias realizaram radiografias da coluna vertebral (T4 a S1) nas incidências anteroposterior e perfil na Divisão de Radiologia do HC-FMRP. As imagens foram analisadas por um radiologista especialista no sistema musculoesquelético que descreveu a presença de fraturas vertebrais sem o conhecimento a respeito de qual grupo a participante integrava, utilizando a técnica visual semiquantitativa de (GENANT et al., 1993), adaptada por (WÁNG et al., 2020) conforme ilustrado na **figura 2**, classificando-as como fratura limítrofe ou incerta, fratura discreta ou grau 1 (redução de 20-25% da altura anterior, média ou posterior), fratura moderada ou grau 2 (redução de 26-40% da altura anterior, média ou posterior). Para fins de análise estatística, foram consideradas apenas a presença de fratura vertebral discreta, moderada ou grave. A fratura limítrofe ou incerta foi desconsiderada, não entrando na proporção de presença de fratura. Os corpos vertebrais que não puderam ser visualizados, devido à presença de artefatos, foram classificados como não visualizados na análise.



Figura 2 - Imagens de radiografias lateral e anteroposterior da coluna vertebral (à esquerda) e a classificação das fraturas pela técnica visual semiquantitativa de Genant (à direita). Imagem extraída e adaptada do artigo de Genant *et al* (1993).

3.4.2. Protocolo de densitometria óssea da coluna lombar

As voluntárias foram submetidas à densitometria óssea da coluna lombossacra, com a medida da DMO em g/cm² (grama/centímetro quadrado) e do T-escore da coluna lombar (L1-L4). Todos os exames foram realizados em aparelho da marca Hologic, modelo Discovery CI/WI, 4500W/CE da Divisão de Radiologia do HC-FMRP. As voluntárias foram classificadas conforme o T-escore, seguindo os critérios da OMS, em três grupos distintos (KANIS, 1994):

 \geq -1 DP: massa óssea normal;

-1 DP - -2,5 DP: osteopenia;

 \leq - 2,5 DP: osteoporose.

3.4.3. Protocolos de aquisição das imagens de ressonância magnética da coluna lombossacra

Os exames foram realizados em magneto de 3,0-Tesla (Philips Medical System; modelo ACHIEVA) da Divisão de Radiologia do HC-FMRP, utilizando bobina dedicada para a região lombar. Sequência sagital TSE ponderada em T2 foi adquirida da coluna lombar com os seguintes parâmetros de aquisição: TR/TE (ms): 3795/120; FOV (mm): 180 x 320 x 55; espessura de corte (mm): 4,2; NSA: 2; tempo de escaneamento (min): 1:45; número de cortes: 12. A sequência TSE foi utilizada como localizadora para a sequência eco de gradiente do corpo vertebral de L3. A sequência volumétrica eco de gradiente do corpo vertebral de L3. A sequência volumétrica eco de gradiente do corpo vertebral de L3 foi adquirida com os seguintes parâmetros de aquisição: TR/TE (ms): 7.9/3.9; flip angle: 25 °; bandwidth (Hz): 434,2; FOV (mm): 50 x 60 x 50; espessura de corte (mm): 0,5 x 0,5 x 0,5; NSA: 6; tempo de escaneamento (min): 7:43; número de cortes: 100, resolução espacial aproximada de: 260 x 260 x 500 μ m.

3.5. Análise multiparamétrica das sequências de ressonância magnética

3.5.1. Extração dos atributos da matriz de coocorrência

As características da matriz de coocorrência de nível de cinza (GCLM - COM) foram extraídas da sequência de RM sagital TSE ponderada em T2 com a plataforma radiômica IBEX (*Imaging Biomarker Explorer*) (versão 1.0) (ZHANG et al., 2015). Para a extração dos atributos da matriz de coocorrência, uma região de interesse (ROI) circular de dimensões

padronizadas (diâmetro: 10 mm) foi posicionado no corte do meio da região central do corpo vertebral de L3. No total foram utilizados três cortes para a segmentação, o corte central e dois cortes consecutivos, sendo um à direita e o outro à esquerda do corte central. A imagem sagital TSE ponderada em T2 da coluna lombar e o posicionamento do ROI estão demonstrados na **figura 3**:



Figura 3 - Imagem de ressonância magnética da coluna lombossacra de voluntária (HMPF, 64 anos) demonstrando a sequência sagital turbo spin eco ponderada em T2. Observa-se o posicionamento da região de interesse circular (ROI) no centro do corpo vertebral de L3. Do ROI foram extraídos os atributos de textura óssea (GLCM) com a plataforma radiômica IBEX v1.0.

Os atributos de textura caracterizam a distribuição espacial de intensidades de nível de cinza da região avaliada. A matriz de co-ocorrencia (COM) obtém de uma imagem/volume a probabilidade de ocorrência de pares de píxeis e voxeis de intensidades *i*, *j*, dada uma distância *d* e uma orientação Θ .

Neste projeto, as COMs foram calculadas de imagens 3D (COM3D). A COM3D computou diretamente a ocorrência dos pares de intensidade na orientação θ para as dimensões x, y e na orientação ϕ para a dimensão z. As distâncias variarão de 1 a 5 voxels em todas as 13 orientações $\theta \in \phi$ ($\theta = 0^\circ \in \phi = 0^\circ$, 45°, 90° e 135°; $\theta = 45^\circ \in \phi = 45^\circ$, 90° e 135°; $\theta = 90^\circ \in \phi = 45^\circ$, 90° e 135°; $\theta = 135^\circ \in \phi = 45^\circ$, 90° e 135°; $\theta = 135^\circ$; $\theta = 135^\circ \in \phi = 45^\circ$, 90° e 135°) empregadas, resultando em 65 COM3D. Os 22 atributos foram calculados das 65 matrizes, resultando em 1.430 atributos. Também foi calculada a média do valor dos 22 atributos em todas as orientações $\theta \in \phi$ para cada uma das 5 distâncias, produzindo mais 110 características e finalmente resultando em 1.540 atributos COM3D. Os 22 atributos extraídos foram: *auto correlation, cluster*

prominence, cluster shade, cluster tendency, contrast, correlation, dieco de gradienterence entropy, dissimilarity, energy, entropy, homogeneity1, homogeneity2, information measure corr1, information measure corr2, inverse dieco de gradienterence moment normalized, inverse dieco de gradienterence normalized, inverse variance, maximum probability, sum average, sum entropy, sum variance e variance (SOH; TSATSOULIS, 1999)(AERTS et al., 1997)(ZHANG et al., 2015).

3.5.2. Extração dos parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular

A sequência de RM eco de gradiente no plano sagital do corpo vertebral de L3 foi exportada e processada com o "software" 3D Slicer (versão 7.1, <u>www.slicer.org</u>). Para a extração dos parâmetros da microarquitetura trabecular uma ROI circular de dimensões padronizadas (diâmetro do círculo: 10 mm) foi posicionada no centro do corpo vertebral de L3, em três cortes consecutivos, sendo um no corte central, um à direita e outro à esquerda do corte central.

O processo de binarização foi realizado com o "software" 3D Slicer (plugin trabeculado ósseo) e baseou-se nos histogramas obtidos dos valores de tons de cinza das imagens, conforme técnica descrita anteriormente descrita por (MAJUMDAR et al., 1997).

A técnica de binarização ocorreu da seguinte forma:

- as imagens foram adquiridas com 260 x 260 micrômetros, espessura da fatia de 500 micrômetros (100 fatias);
- a região trabecular do osso foi definida com uma ROI com base na borda interna do osso cortical (Ib);
- com o auxílio do histograma, a intensidade de sinal (II) foi definida pela metade da quantidade de píxeis na moda da distribuição dentro da ROI: I₁= Imax/2;
- foi calculada a intensidade de brilho limítrofe (Ir). Acima deste valor, os píxeis representam osso trabecular e, abaixo, medula óssea: Ir= Ib \cdot X + (1-X) \cdot Il
- a fração aparente do osso trabecular foi calculada pela razão volume ósseo/volume de osso trabecular (número de píxeis no osso trabecular/píxeis totais). O valor do volume de osso trabecular será definido pela soma do número de píxeis com valores acima do brilho da região cortical do osso (Ib) usada na segmentação anterior: X= VO/VT.



Figura 4 - Imagem adaptada do artigo de Majumdar e Genant (1997) demonstrando o esquema do processamento da imagem de RM do rádio distal, com aquisição do histograma e quantificação da intensidade de brilho da região cortical (Ib) e do osso trabeculado (Ir) para o processo de binarização.

As imagens binarizadas com o algoritmo acima descrito foram então exportadas para o programa Image J (Versão 1.0, <u>www.imagej.nih.gov</u>) e com o plugin Bone J foram extraídos os seguintes parâmetros da microarquitetura trabecular: número Euler (EU), conectividade (CN), espessura trabecular (Tb.Es), espaçamento trabecular (Tb.Ep), volume ósseo (VO), volume trabecular (VT) e volume ósseo/volume trabecular (VO/VT). O posicionamento da ROI e binarização estão ilustradas na **figura 5:**



Figura 5 - A: sequência sagital eco de gradiente do corpo vertebral de L3 de uma voluntária do estudo (HMPF, 64 anos). Em B, observamos o processo de binarização com identificação do osso cortical (em verde) e do osso trabeculado (círculo amarelo). C: imagem segmentada e binarizada. As imagens binarizadas foram exportadas para o programa Image J (plugin Bone J) para extração dos parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular.

3.6. Padronização dos modelos de segmentação dos corpos vertebrais

A padronização do modelo de segmentação do corpo vertebral de L3 para a extração dos atributos de textura óssea com a plataforma radiômica IBEX foi realizada através de estudo piloto em que avaliamos a reprodutibilidade inter-observador dos atributos de textura óssea extraídos de sequência de rotina de ressonância magnética da coluna lombar. Nesse estudo sequência sagital TSE ponderada em T2 foi adquirida da coluna lombar de 41 voluntários e atributos de textura óssea foram extraídos da vértebra L3 com a plataforma radiômica IBEX utilizando dois modelos de segmentação (MACIEL et al., 2020). O primeiro foi realizado através da segmentação manual de todo o corpo vertebral de L3, excluindo-se as corticais ósseas dos platôs vertebrais (A) e o segundo foi realizado através do posicionamento de uma ROI circular no centro do corpo vertebral de L3 (B). Ambos os modelos foram realizados por dois observadores, sendo um radiologista do sistema musculoesquelético com 5 anos de experiência e outro um estudante de medicina, bolsista de iniciação científica desse projeto. Os modelos de segmentação da vértebra L3 descritos acima estão ilustrados na **figura 6**.



Figura 6 - Imagem de ressonância magnética da coluna lombossacra de voluntária (HMPF, 64 anos) demonstrando a sequência sagital turbo spin eco ponderada em T2. Em A demonstramos a segmentação manual de todo o corpo vertebral de L3, excluindo-se as corticais ósseas dos platôs vertebrais. Em B demonstramos a segmentação através do posicionamento de uma região de interesse circular (ROI) no centro do corpo vertebral de L3. De ambos os modelos foram extraídos vinte e dois atributos de textura óssea (GLCM) com a plataforma radiômica IBEX v1.0.

Para a extração dos parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular da sequência eco de gradiente, utilizamos como referência o modelo de segmentação padronizado e validado em estudo prévio publicado por pesquisadores do nosso grupo (AERTS et al., 1997)(ARAÚJO, 2019). Nesse modelo, uma ROI quadrangular de dimensões padronizadas foi posicionada a uma distância pré-estabelecida da linha de fise da tíbia, sendo considerado para as análises a média de três ROIs consecutivas, sendo a primeiro posicionada no corte central da imagem da tíbia proximal, a segundo no corte à direita e a terceiro no corte à esquerda do corte central. A binarização e a segmentação da tíbia proximal foram realizadas com o "software" 3D slicer (versão 7.1) e a extração dos parâmetros da microarquitetura trabecular foram realizadas com o "software" ImageJ (plugin Bone J, v1.0) e estão demonstrados na **figura 07**.



Figura 7 - A: sequência coronal eco de gradiente da tíbia proximal de uma voluntária. Em A, observamos o processo de segmentação com o posicionamento de uma ROI quadrangular de dimensões padronizadas (em amarelo) na diáfise proximal da tíbia à uma distância pré-estabelecida da linha de fise, esse processo de segmentação e binarização foi realizado com o software 3D slicer (v 7.1). Em B, observamos a ROI segmentada e binarizada, da ROI foram extraídos os parâmetros da microestrutura trabecular com o programa Image J (plugin Bone J).

3.7. Aspectos éticos

O estudo foi submetido à apreciação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, com proposta de desenvolvimento em estrita obediência aos preceitos da

resolução 196 de 1996 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa em seres humanos¹, tendo sido aprovado sem restrições pelo CSE-FMRP-USP (Protocolo: 87385217.2.0000.5440). O consentimento livre e esclarecido de todas as voluntárias, foi obtido após a devida informação sobre os objetivos do estudo e os métodos utilizados, mediante o emprego de termos próprios, sendo que, somente após a concordância em participar do estudo e a assinatura do correspondente termo, foi iniciada a participação de cada um no estudo. Garantiu-se, quando da submissão ao referido comitê, que os dados da pesquisa seriam publicados, ainda que desfavoráveis.

3.8. Análise estatística

3.8.1. Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral baseou-se em um estudo piloto realizado para a avaliação da reprodutibilidade dos atributos de textura óssea extraídos de sequências de rotina de RM com a plataforma radiômica IBEX (MACIEL et al., 2020). Esse estudo incluiu voluntários com diagnóstico de massa óssea normal, osteopenia e osteoporose; sem fraturas por fragilidade. Dentre os atributos avaliados, o atributo de textura *entropy* apresentou uma maior reprodutibilidade inter-observador comparativamente aos demais parâmetros avaliados. Portanto, considerou-se como o principal objetivo a comparação das médias entre os grupos para essa variável, sendo observadas as seguintes estimativas:

- o Média estimada do grupo Controle: 12,54
- o Média estimada do grupo Osteopenia: 11,89
- o Média estimada do grupo Osteoporose: 8,56
- o Desvio-padrão: 4

As medias damvariável *entropy* dos grupos Controle e Osteopenia são muito próximas, e, desta forma, seria necessário um tamanho de amostra muito grande para mostrar evidências de diferença significativa entre os grupos. Optamos, portanto, por priorizar as comparações entre os demais grupos (Controle *vs* Osteoporose e Osteopenia *vs* Osteoporose), definindo desta forma um tamanho de amostra mínimo de 12 indivíduos por grupo de estudo.

3.8.2. Comparação entre os grupos e análises de correlação

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196. Brasília, DF, 10 out. 1996. Disponível em: <<u>https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html</u>> Acesso em: 04 jan. 2021.

Todos os dados foram armazenados em planilhas do programa Excel Office (versão 2010, Microsoft Corporation), analisados com o "software" SAS (Statistical Analysis System, versão 3.1.0) com o auxílio de profissional estatístico. Os gráficos foram realizados utilizando o programa GraphPad Prism, versão 5.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA). O valor de p foi calculado, para todas as análises, considerando-se estatisticamente significantes as diferenças associadas a valores de p menores ou iguais a 0,05. As variáveis quantitativas contínuas foram apresentadas sob a forma de média ± desvio padrão (DP). A diferença estatística entre os cinco grupos foi analisada utilizando o teste ANOVA e pós-teste de Duncan, com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Para as análises de correlação entre duas variáveis quantitativas contínuas, com distribuição normal, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman (ρ), com cálculo do valor de r. Análises de regressão linear simples e múltipla ajustadas para idade foram utilizadas para avaliar a associação entre a variável dependente (DMO) com as variáveis independentes (parâmetros da microarquitetura trabecular e atributos de textura óssea) nos cinco grupos de estudo e o coeficiente de determinação R² foi calculado com IC de 95%.

3.8.3. Análises de reprodutibilidade

A avaliação da reprodutibilidade inter-observador dos atributos de textura para ambos os modelos de segmentação acima descritos foi avaliada através do cálculo do coeficiente de correlação de LIN (LIN, 1989)(LANDIS; KOCH, 1977). O nível de concordância ou reprodutibilidade foi estabelecido conforme os valores de kappa como: baixo: 0,00-0,19; discreto: 0,20-0,39; moderado: 0,40-0,59; alto: 0,60-0,79 e muito alto: 0,80-1,00.

3.9. Financiamento

O presente estudo contou com o apoio financeiro do Capes (auxílio número: CODE 001), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, auxílio número: 2018/04266-9) e da Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FAEPA, auxílios número: 358/2020 e 359/2020) com verba disponibilizada para pagamento de serviços de terceiros (estatístico), realização de exames de densitometria e RM e custeio de publicação científica.

4 RESULTADOS

4.1. Características clínicas

As características clínicas idade, idade da menopausa e IMC das voluntárias dos cinco grupos estão apresentadas na **tabela 01**.

Não houve diferença entre os grupos quanto à idade (N= $69,94\pm4,48$ vs Ps= $67,92\pm5,53$ vs Pc= $74,17\pm5,57$ vs OPs= $70,33\pm6,51$ vs OPc= $72,58\pm5,30$), IMC (N= $27,47\pm3,01$ vs Ps= $27,70\pm4,09$ vs Pc= $27,82\pm5,22$ vs OPs= $26,02\pm3,67$ vs OPc= $27,32\pm4,12$) e idade da menopausa (N= $49,56\pm4,66$ vs Ps= $48,67\pm5,71$ vs Pc= $46,00\pm3,71$ vs OPs= $49,58\pm5,63$ vs OPc= $46,42\pm4,05$).

Tabela 01 - Médias e desvio padrão da média das características clínicas das voluntárias dos cinco grupos de estudo.

Grupos	Idade	IMC	Idade da menopausa	
	(anos)	(kg/m ²) *	(anos)	
Massa óssea normal (N)	69,94±4,48	27,47±3,01	49,56±4,66	
Osteopenia sem fratura (Ps)	67,92±5,53	27,70±4,09	48,67±5,71	
Osteopenia com fratura (Pc)	74,17±5,57	27,82±5,22	46,00±3,71	
Osteoporose sem fratura (OPs)	70,33±6,51	26,02±3,67	49,58±5,63	
Osteoporose com fratura (OPc)	72,58±5,30	27,32±4,12	46,42±4,05	

Nota: Não houve diferença entre os grupos de estudo em relação aos parâmetros clínicos estudados; p>0,05. Os resultados são apresentados em números absolutos. Teste ANOVA, pós-teste de Duncan. *quilograma/metro quadrado. Fonte: Autora

A prevalência de fraturas vertebrais subclínicas e de outros tipos de fraturas por fragilidade foi nula no grupo controle. Em relação à associação com outros tipos de fraturas por fragilidade, duas voluntárias do grupo osteopenia apresentaram fratura do rádio distal e do colo do úmero em associação às fraturas da coluna vertebral e uma voluntária do grupo osteoporose apresentou fratura do rádio distal em associação às fraturas vertebrais. A maioria das fraturas vertebrais foram classificadas pela análise semiquantitativa de Genant *et al.* (1993) como grau 1 e 2. A maioria das fraturas acometeu corpos vertebrais torácicos inferiores e lombares superiores e, quando houve o acometimento de mais de um corpo vertebral, esse comprometimento geralmente ocorreu em corpos vertebrais consecutivos. O resultado

descritivo da localização e da classificação das fraturas vertebrais está demonstrado na **tabela 02**.

Grupo osteopenia			Grupo osteoporose		
	Coluna torácica (T)	Coluna lombar (L)	Coluna torácica (T)	Coluna lombar (L)	
1	T4(1)	0	T6(1)	0	
2	T5(2), T6(2), T12(1)	0	T11(1)	0	
3	0	L1(1)	T4-T9(1)	0	
4	T10(1), T11(1), T12(1)	L1(1), L2(2), L3(2)	0	L4(1)	
5	T12(2)	L1(3), L5(1)	0	L1(3)	
6	T12(1)	0	0	L5(1)	
7	0	L5(1)	T11(1), T12(1)	L1(3)	
8	0	0	T10(2)	0	
9	0	L1(3), L5(1)	0	L4(1), L5(1)	
10	T11(1), T12(2)	0	0	L1(2)	
11	0	L1(1)	T12(2)	L1(2)	
12	0	L2(2)	T10(1), T11(2)	0	

Tabela 02 - Distribuição e classificação das fraturas vertebrais pela análise semiquantitativade Genant *et al.* (1993) das voluntárias com fraturas (grupos osteopenia e osteoporose).

Nota: T: corpo vertebral torácico; L: corpo vertebral lombar

Os valores entre parênteses se referem à classificação visual semiquantitativa de Genant *et al.* (1993), sendo: 1 (fratura discreta), 2 (fratura moderada) e 3 (fratura grave). Fonte: Autora

4.2. DMO e T-escore da coluna lombar

Na **tabela 3** estão caracterizadas a DMO e o T-escore da coluna lombar (L1-L4) das voluntárias dos cinco grupos de estudo. Os resultados demonstram que não houve diferença entre a DMO dos grupos sem fraturas (Ps= $0,85\pm0,05$ e OPs= $0,72\pm0,05$) e com fraturas (Pc= $0,86\pm0,07$ e OPc= $0,69\pm0,06$); p>0,05. Em contrapartida, as voluntárias dos grupos osteopenia e osteoporose (Ps, Pc, OPs, OPc) apresentaram menores valores de DMO do que as voluntárias do grupo controle (N= $1,05\pm0,08$); p<0,05. Adicionalmente, as voluntárias do grupo osteoporose (OPs= $0,72\pm0,05$ e OPc= $0,69\pm0,06$) apresentaram menores valores de DMO do que DMO do que as voluntárias do grupo osteopenia (Ps= $0,72\pm0,05$ e OPc= $0,69\pm0,06$) apresentaram menores valores de DMO do grupo do que as voluntárias do grupo osteopenia (Ps= $0,85\pm0,05$ e Pc= $0,86\pm0,07$); p<0,05.

De forma semelhante, não houve diferença na comparação do T-escore entre as voluntárias dos grupos sem fraturas (Ps= $-1,76\pm0,42$ e OPs= $-3,14\pm0,60$) e com fraturas (Pc= $-3,14\pm0,100$) e com fr

1,85±0,35 e OPc= -3,37±0,49); p>0,05. As voluntárias dos grupos osteopenia e osteoporose (Ps, Pc, OPs, OPc) apresentaram menores valores de T-escore do que as voluntárias do grupo controle (N= -0,08±0,75); p<0,05. Adicionalmente, as voluntárias do grupo osteoporose (OPs= -3,14±0,60 e OPc= -3,37±0,49) apresentaram menores valores de T-escore do que as voluntárias do grupo osteopenia (Ps= -1,76±0,42 e Pc= -1,85±0,35); p<0,05. Na comparação entre os valores de DMO e T-escore entre a vértebra L3 e a coluna lombar (L1-L4), não observamos uma diferença estatisticamente significativa; p>0,05. Para o diagnóstico densitométrico final foram excluídas das análises os corpos vertebrais que apresentaram alterações visuais na morfologia e na radiodensidade que pudessem alterar as medidas da DMO.

Tabela 03 - Caracterização das médias e desvios-padrões da média da DMO e do T-escore da coluna lombar (L1-L4) das voluntárias dos cinco grupos de estudo. Os valores significativos estão em negrito.

Grupos	DMO	T-escore	
	L1-L4		
	(g/cm ²)		
Massa óssea normal (N)	1,05±0,08	-0,08±0,75	
Osteopenia sem fratura (Ps)	0,85±0,05*¶	-1,76±0,42 ^{#¶}	
Osteopenia com fratura (Pc)	0,86±0,07*¶	-1,85±0,35 ^{#¶}	
Osteoporose sem fratura (OPs)	0,72±0,05*¶	-3,14±0,60 ^{#¶}	
Osteoporose com fratura (OPc)	0,69±0,06 ^{*¶}	-3,37±0,49 ^{#¶}	

Nota:

* significa que: os grupos osteopenia (Ps e Pc) e osteoporose (OPs e OPc) apresentaram menor DMO que o grupo massa óssea normal (N); p<0,05

significa que: os grupos osteopenia (Ps e Pc) e osteoporose (OPs e OPc) apresentaram menor T-escore que o grupo massa óssea normal (N), p<0,05

¶ significa que: o grupo osteoporose (OPs e OPc) apresentou menor DMO e T-escore que o grupo osteopenia (Ps e Pc), p<0,05

Os resultados são apresentados em números absolutos. Teste ANOVA, pós-teste de Duncan.

Fonte: Autora



Gráfico 01 - Densidade mineral óssea (g/cm²) de L1-L4 expressa em números absolutos dos cinco grupos de estudo

* significa que: os grupos osteopenia (Ps e Pc) e osteoporose (OPs e OPc) apresentaram menor DMO que o grupo massa óssea normal (N); p<0,05

N (massa óssea normal), Ps (osteopenia sem fratura), Pc (osteopenia com fratura), OPs (osteoporose sem fratura), OPc (osteoporose com fratura).

Gráfico 02 - T-escore de L1-L4 expresso em números absolutos dos cinco grupos de estudo



* significa que: os grupos osteopenia (Ps e Pc) e osteoporose (OPs e OPc) apresentaram menor T-escore que o grupo massa óssea normal (N); p<0,05.

N (massa óssea normal), Ps (osteopenia sem fratura), Pc (osteopenia com fratura), OPs (osteoporose sem fratura), OPc (osteoporose com fratura).

4.3. Microarquitetura trabecular

As análises de conectividade foram caracterizadas pela mensuração do número EU e através da medida de CN, ambas as medidas foram significativamente maiores no grupo de massa óssea normal (N: EU= -89,31±33,57, CN= $60,81\pm24,06$), comparativamente com os grupos osteopenia e osteoporose com e sem fraturas (Ps: EU= - $60,00\pm18,04$, CN= $26,70\pm21,00$; Pc: EU= - $70,08\pm25,84$, CN= $51,36\pm27,42$; OPs: EU= - $81,92\pm24,57$, CN= $44,60\pm30,39$; OPc: EU= - $62,50\pm23,01$, CN= $37,60\pm29,86$); p<0,05. Os resultados referentes às análises de conectividade das voluntárias dos cinco grupos de estudo estão demonstrados na **tabela 04**. Não observamos diferença estatisticamente significativa dos parâmetros de conectividade na comparação entre os grupos de voluntárias fraturadas e não fraturadas (Ps e OPs *vs* Pc e OPc); p>0,05, conforme ilustrado na **tabela 05**.

Tabela 04 - Resultados das análises de conectividade extraídos com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3 dos cinco grupos de estudo. Os valores em negrito apresentaram significância estatística.

Grupos					
	Massa óssea	Osteopenia sem	Osteopenia com	Osteoporose sem	Osteoporose com
	normal (N)	fratura (Ps)	fratura (Pc)	fratura (OPs)	fratura (OPc)
Euler	-89,31±33,57	-60,00±18,04*	-70,08±25,84*	-81,92±24,57*	-62,50±23,01*
Conectividade	60,81±24,06	26,70±21,00 [#]	51,36±27,42 [#]	44,60±30,39 [#]	37,60±29,86 [#]

Nota:

* # significa que: os grupos osteopenia (Ps e Pc) e osteoporose (OPs e OPc) apresentaram menor CN e maior número Euler que o grupo massa óssea normal (N); p<0,05.

Não houve diferença significativa na CN e no número EU na comparação entre os grupos sem e com fraturas (Ps e OPs *vs* Pc e OPc).

Os resultados estão expressos em valores absolutos da média ± desvio padrão da média. Teste ANOVA, pós-teste de Duncan.

Fonte: Autora

Tabela 05 - Resultados das análises de conectividade extraídos com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3 dos três grupos de estudo. Os valores em negrito apresentaram significância estatística.

	Massa óssea normal	Grupos sem fratura	Grupos com fratura	
	(N)	(Ps e OPs)	(Pc e OPc)	
Euler	-89,31±33,57	-70,96±23,87*	-66,29±24,23*	
Conectividade	60,81±24,07	35,65±27,12 [#]	44,47±28,90 [#]	

Nota:

* # significa que: os grupos osteopenia (Ps e Pc) e osteoporose (OPs e OPc) apresentaram menor CN e maior número Euler que o grupo massa óssea normal (N); p<0,05.

Não houve diferença significativa na CN e no número EU na análise comparativa entre os grupos sem e com fraturas (Ps e OPs *vs* Pc e OPc).

Os resultados estão expressos em valores absolutos da média ± desvio padrão da média. Teste ANOVA, pós-teste de Duncan.

Fonte: Autora

Gráfico 03 - Resultados da conectividade extraída da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3 com o software Image J expressa em números absolutos dos cinco grupos de estudo



* significa que: os grupos osteopenia (Ps e Pc) e osteoporose (OPs e OPc) apresentaram menor CN que o grupo massa óssea normal (N); p<0,05.

N (massa óssea normal), Ps (osteopenia sem fratura), Pc (osteopenia com fratura), OPs (osteoporose sem fratura), OPc (osteoporose com fratura).

Gráfico 04 - Resultados do número Euler extraído da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3 com o software Image J expresso em número absoluto dos cinco grupos de estudo



significa que: os grupos osteopenia (Ps e Pc) e osteoporose (OPs e OPc) apresentaram menor número Euler que o grupo massa óssea normal (N); p<0,05

N (massa óssea normal), Ps (osteopenia sem fratura), Pc (osteopenia com fratura), OPs (osteoporose sem fratura), OPc (osteoporose com fratura).

Os resultados dos demais parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular extraídos da sequência eco de gradiente do corpo vertebral de L3 não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os parâmetros avaliados foram: espessura trabecular (N= $0,79\pm0,06$; Ps= $0,83\pm0,05$; Pc= $0,84\pm0,09$; OPs= $0,81\pm0,06$; OPc= $0,79\pm0,08$), espaçamento trabecular (N= $1,67\pm0,30$; Ps= $1,64\pm0,13$; Pc= $1,73\pm0,20$; OPs= $1,53\pm0,14$; OPc= $1,68\pm0,20$), volume ósseo (N= $13,05\pm1,00$; Ps= $12,59\pm1,42$; Pc= $12,13\pm1,12$; OPs= $12,57\pm0,94$; OPc= $12,52\pm0,99$), volume trabecular (N= $24,29\pm2,31$; Ps= $23,64\pm0,82$; Pc= $23,32\pm1,03$; OPs= $22,97\pm1,29$; OPc= $23,18\pm0,97$) e volume ósseo/volume trabecular (N= $0,53\pm0,03$; Ps= $0,53\pm0,05$; Pc= $0,51\pm0,05$; OPs= $0,55\pm0,02$; OPc= $0,54\pm0,04$). Os valores absolutos estão demonstrados na **tabela 06**.

Tabela 06 - Médias e desvios padrões da média das análises dos parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular extraídas com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3 dos cinco grupos de estudo.

Grupos							
	Massa óssea normal (N)	Osteopenia sem fratura (Ps)	Osteopenia com fratura (Pc)	Osteoporose sem fratura (OPs)	Osteoporose com fratura (OPc)		
Tb.Es (mm)	0,79±0,06	0,83±0,05	0,84±0,09	0,81±0,06	0,79±0,08		
Tb.Ep (mm)	1,67±0,30	1,64±0,13	1,73±0,20	1,53±0,14	1,68±0,20		
VO (mm ³)	13,05±1,00	12,59±1,42	12,13±1,12	12,57±0,94	12,52±0,99		
VT (mm ³)	24,29±2,31	23,64±0,82	23,32±1,03	22,97±1,29	23,18±0,97		
VO/VT	0,53±0,03	0,53±0,05	0,51±0,05	0,55±0,02	0,54±0,04		

Nota:

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo; grupo N= Ps, Pc, OPs, OPc; p>0,05.

Os resultados são expressos em média ± desvio padrão da média. Teste ANOVA, pós-teste de Duncan.

Tb.Es: espessura trabecular, Tb.Ep: espaçamento trabecular, VO: volume ósseo, VT: volume trabecular, VO/VT: volume ósseo/volume trabecular.

Fonte: Autora

Gráfico 05 - Espessura trabecular calculada da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3 expressa em números absolutos dos cinco grupos de estudo





N= Ps, Pc, OPs, OPc; p>0,05.

N (massa óssea normal), Ps (osteopenia sem fratura), Pc (osteopenia com fratura), OPs (osteoporose sem fratura), OPc (osteoporose com fratura), Tb.Es (espessura trabecular).





Grupos de estudo

N= Ps, Pc, OPs, OPc; p>0,05.

N (massa óssea normal), Ps (osteopenia sem fratura), Pc (osteopenia com fratura), OPs (osteoporose sem fratura), OPc (osteoporose com fratura), Tb.Ep (espaçamento trabecular).

Gráfico 07 - Volume ósseo calculado da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3 expresso em números absolutos dos cinco grupos de estudo



Grupos de estudo

N= Ps, Pc, OPs, OPc; p>0,05.

N (massa óssea normal), Ps (osteopenia sem fratura), Pc (osteopenia com fratura), OPs (osteoporose sem fratura), OPc (osteoporose com fratura), VO (volume ósseo).





Grupos de estudo

N= Ps, Pc, OPs, OPc; p>0,05.

N (massa óssea normal), Ps (osteopenia sem fratura), Pc (osteopenia com fratura), OPs (osteoporose sem fratura), OPc (osteoporose com fratura), VT (volume trabecular).

Gráfico 09 - Volume ósseo/volume trabecular calculado da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3 expresso em números absolutos dos cinco grupos de estudo



Grupos de estudo

N= Ps, Pc, OPs, OPc; p>0,05.

N (massa óssea normal), Ps (osteopenia sem fratura), Pc (osteopenia com fratura), OPs (osteoporose sem fratura), OPc (osteoporose com fratura), VO/VT (volume ósseo/volume trabecular).

4.4. Textura óssea

Os resultados das análises dos atributos de textura óssea, extraídos da sequência sagital TSE ponderada em T2 do corpo vertebral de L3 estão demonstrados na **tabela 07**. O grupo N apresentou maiores valores de *cluster proeminence* comparativamente com os demais grupos Pc, OPs e OPc; p<0,05. Adicionalmente, os valores de *cluster proeminence* foram maiores nos grupos sem fraturas comparativamente com o grupo com fraturas (Ps e OPs *vs* Pc e OPc).

Os valores de *cluster shade* foram menores no grupo sem fraturas comparativamente com o grupo com fraturas (Ps e OPs *vs* Pc e OPc); p<0,05. De forma inversa, os grupos com fraturas (Pc e OPc) apresentaram menores valores de *cluster tendency* comparativamente com os grupos sem fraturas (Ps e OPs); p<0,05.

O atributo *correlation* apresentou maiores valores no grupo N comparativamente com os demais grupos Pc, OPs e OPc; p<0,05. Adicionalmente, esse atributo foi significativamente maior no grupo osteopenia sem fratura (Ps) comparativamente com o grupo osteopenia com fratura (Pc); p<0,05. Por outro lado, o atributo *correlation* não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado aos grupos osteoporose com e sem fratura (OPs *vs* OPc); p>0,05.

O atributo *information measure corr1* foi significativamente menor nos grupos com fratura comparativamente com os grupos sem fratura (Pc e OPc *vs* Ps e OPs); p<0,05. O atributo *inverse variance* foi significativamente menor na comparação entre o grupo N com os dos demais grupos de estudo (Pc, OPs e OPc); p<0,05 e foi menor no grupo osteopenia com fratura (Pc) comparativamente ao grupo osteopenia sem fratura (Ps); p<0,05. Os grupos com fratura (Pc e OPc) apresentaram menores valores do atributo *variance* comparativamente com os grupos sem fratura (Ps e OPs); p<0,05.

Após as análises com os pós-testes de Duncan, somente os atributos *cluster tendency* e *variance* apresentaram significância estatística entre os grupos, com valores significativamente menores nos grupos com fratura (Pc e OPc) em relação aos grupos sem fraturas (Ps e OPs); p<0,05. Esses resultados estão demonstrados nos **gráficos 10 e 11.**

Tabela 07 - Médias e desvios padrões da média dos atributos de textura óssea (GCLM) extraídos dos ROIs segmentados do corpo vertebral de L3 das sequências turbo spin eco ponderadas em T2 dos cinco grupos de estudo. Os valores em negrito apresentaram significância estatística.

	Massa óssea	Osteopenia sem	Osteopenia com	Osteoporose sem	Osteoporose com
	normal (N)	fratura (Ps)	fratura (Pc)	fratura (OPs)	fratura (OPc)
Autocorrelation	$50.358,28\pm$	53.338,66±	51.856,87±	52.733,80±	56.432,60±
	9.827,93	9.239,46	14.733,79	9.320,38	9.453,349
Cluster	$22.956.065 \pm$	21.130.837±*	12.725.520±*	16.254.465±*	6.711.479±*
prominence	15.728.957	17.917.714	15.699.127	12.564.277	4.991.598
Cluster shade	-80.071±56.741	-98.404±*75.114	-55.458±*116.875	-73.185±*69.146	-40.956±*39.850
Cluster	2 494 1 292	0 022 + *1 276	1 5 11 + *1 272	1 976 + *1 114	1 105 + *594
tendency	2.464±1.265	2.235± 1.570	1.541± 1.575	1.0/0± 1.144	1.105±.304
Contrast	506,62±280,89	454,95±243,07	607,32±557,40	710,48±392,69	505,54±283,98
Correlation	0,65±0,10	0,63±0,13*	0,40±0,20*	0,37±0,21*	0,38±0,15*
Dieco de					
gradienterence	4,78±1,30	4,45±1,29	3,73±2,30	4,61±1,83	3,75±1,87
entropy					
Dissimilarity	14,37±6,18	$12,78\pm 5,42$	14,16±11,83	$17,20\pm 8,87$	12,27±8,13
Energy	$0,12\pm0,20$	$0,17\pm0,21$	0,35±0,37	0,20±0,29	0,30±0,30
Entropy	9,60±3,43	8,54±3,44	6,16±4,48	7,58±3,81	5,83±3,60
Homogeneity 1	0,34±0,23	0,41±0,23	0,49±0,37	0,37±0,30	0,51±0,31
Homogeneity 2	0,29±0,25	0,37±0,25	0,46±0,39	0,34±0,32	0,48±0,33
Information	0 14+0 02	0 15+0 05*	0 22+0 08*	0 26+0 11*	0 20+0 06*
measure corr1	-0,14±0,05	-0,13±0,03*	-0,55±0,06*	-0,20±0,11*	-0,29±0,00*
Information	0.85+0.00	0.83+0.10	0 82+0 26	0 85+0 23	0.86±0.20
measure corr2	0,85±0,09	0,85±0,10	0,82±0,20	0,85±0,25	0,80±0,20
Inverse diff	0.99+0.004	0.00+0.003	0.00+0.008	0.00+0.006	0.99+0.005
moment norm	0,99±0,004	0,99±0,003	0,99±0,008	0,99±0,000	0,99±0,005
Inverse diff	0.95+0.02	0.96±0.02	0.95+0.04	0.94+0.03	0.96±0.03
norm	0,95±0,02	0,90±0,02	0,95±0,04	0,94±0,05	0,90±0,05
Inverse	0.05+0.02	0 05+0 02*	0.03±0.01*	0 03±0 02*	0.03+0.02*
variance	0,05±0,02	0,05±0,02	0,05±0,01	0,05±0,02	0,05±0,02
Max probability	0,24±0,26	0,32±0,27	$0,44\pm0,41$	0,31±0,34	0,45±0,34
Sum average	444,36±46,19	458,11±43,23	449,48±69,76	456,27±41,83	473,13±42,51
Sum entropy	6,20±1,90	5,66±1,94	4,49±2,97	5,54±2,45	4,37±2,33
Sum variance	196.610±	$208.795 \pm$	$204.365 \pm$	$206.788 \pm$	$222.573 \pm$
	39.978	37.784	60.152	38.591	39.224
Variance	$2.484{\pm}1.283$	2.233±*1.376	1.541±*1.373	1.876±*1.144	1.131±*585

Nota:

* cluster proeminence: Ps e OPs > Pc e OPc e N > Ps, Pc, OPs, OPc

* *cluster shade*: Pc e OPc > Ps e OPs

* *cluster tendency*: Pc e OPc < Ps e OPs

* *correlation:* N > Ps, Pc, OPs, OPc e Ps>Pc

* *information measure corr 1*: Pc e OPc < Ps e OPs

* *inverse variance:* N > Ps, Pc, OPs, OPc e Pc<Ps

* variance: Pc e OPc < Ps e OPs

Os resultados são apresentados em números absolutos. Teste ANOVA, pós-teste de Duncan. Fonte: Autora

Gráfico 10 – Atributo GCLM *cluster tendency* quantificado da sequência T2 turbo spin eco do corpo vertebral de L3 expresso em números absolutos dos cinco grupos de estudo



*Pc< Ps, #OPc< OPs

N (massa óssea normal), Ps (osteopenia sem fratura), Pc (osteopenia com fratura), OPs (osteoporose sem fratura), OPc (osteoporose com fratura).

Gráfico 11 - Atributo GCLM *variance* quantificado da sequência T2 turbo spin eco do corpo vertebral de L3 expresso em números absolutos dos cinco grupos de estudo



*Pc< Ps, #OPc< OPs

N (massa óssea normal), Ps (osteopenia sem fratura), Pc (osteopenia com fratura), OPs (osteoporose sem fratura), OPc (osteoporose com fratura).

4.5. Análises de correlações e regressões lineares

As análises de correlação demonstraram uma correlação negativa e significativa entre a DMO e o número EU (p<0,05; r= -0,26) quando consideradas as voluntárias dos cinco grupos de estudo. De forma semelhante, observamos uma correlação positiva e significativa entre CN e DMO considerando as voluntárias dos cinco grupos de estudo (p<0,05; r= 0,26). As análises estão demonstradas nos **gráficos 12 e 13**.

Gráfico 12 - Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o parâmetro número Euler extraído com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3



Gráfico 13 - Análises de correlação de *Spearman* entre a DMO e a conectividade extraída com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3



Em relação aos demais parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular, não observamos uma correlação significativa entre a DMO e os demais parâmetros da microarquitetura trabecular (espaçamento trabecular, espessura trabecular, volume ósseo e volume ósseo/volume total). Os resultados estão ilustrados nos gráficos **14-18**.

Gráfico 14 - Análises de correlação de *Spearman* entre a DMO e o parâmetro espessura trabecular (Tb.Es) extraído com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3



Gráfico 15 - Análises de correlação de *Spearman* entre a DMO e o parâmetro espaçamento trabecular (Tb.Ep) extraído com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3



Gráfico 16 - Análises de correlação de *Spearman* entre a DMO e o parâmetro volume ósseo (VO) extraído com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3



Gráfico 17 - Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o parâmetro volume trabecular (VT) extraído com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3



Gráfico 18 - Análises de correlação de *Spearman* entre a DMO e o parâmetro volume ósseo/volume total (VO/VT) extraído com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3



As análises de correlação entre a DMO e os atributos de textura, quando consideradas as voluntárias dos cinco grupos de estudo, demonstraram uma correlação significativa e positiva com os parâmetros *cluster proeminence* (p<0,05; r= 0,409), *cluster tendency* (p<0,05; r= 0,345), *correlation* (p<0,05; r= 0,570), *entropy* (p<0,05; r= 0,364), *information measure corr1* (p<0,05; r= 0,378), *inverse variance* (p<0,05; r= 0,449), *sum entropy* (p<0,05; r= 0,320), *variance* (p<0,05; r= 0,338), conforme ilustrados nos **gráficos 19-26**.

Gráfico 19 - Análises de correlação de *Spearman* entre a DMO e o atributo GLCM *cluster prominence* extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3



Gráfico 20 – Análises de correlação de Spearman entre DMO e o atributo GLCM *cluster tendency* extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3 das voluntárias dos cinco grupos de estudo



Gráfico 21 - Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM correlation extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3



Gráfico 22 - Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo de GLCM entropy extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3







Gráfico 24 - Análises de correlação de *Spearman* entre a DMO e o atributo GLCM *inverse variance* extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3



Gráfico 25 - Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM sum entropy extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3



Gráfico 26 - Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM variance extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3



Observou-se uma correlação significativa e negativa entre a DMO e os parâmetros sum average (p<0,05; r= -0,274) e sum variance (p<0,05; r= -0,266). Os achados estão demonstrados nos **gráficos 27 e 28**.

Gráfico 27 - Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM sum average extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3



Gráfico 28 - Análises de correlação de Spearman entre a DMO e o atributo GLCM sum variance extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3



As análises de relação linear simples ajustadas para idade, considerando a DMO como variável dependente e os parâmetros de conectividade extraídos da sequência eco de gradiente do corpo vertebral de L3 como variáveis independentes demonstraram uma relação significativa entre a DMO e o número EU e CN (r^2 = 0,0896 e 0,0863; respectivamente, p<0,05), **gráficos 29 e 30**. Por outro lado, as análises de regressão linear simples entre a DMO e os demais parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular (espessura trabecular, espaçamento trabecular, volume ósseo, volume de osso trabecular e volume ósseo/volume

total) não apresentaram uma relação significativa ($r^2 = -0.0182$; -0.0303; -0.025; -0.0008; - 0.0297; respectivamente, p>0.05. Os resultados estão demonstrados na **tabela 08**.

Tabela 08 - Resultados das análises de regressão linear simples ajustadas para idade entre a variável dependente DMO e os parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular extraídos da sequência eco de gradiente do corpo vertebral de L3. Os valores de R² e p-valor para cada parâmetro estão demonstrados abaixo.

DMO	Euler	Conectividade	Tb.Es	Tb.Ep	VO	VT	VO/TV
(g/cm ²)			(mm)	(mm)	(mm3)	(mm ³)	
\mathbb{R}^2	0,0896	0,0863	-0,0182	-0,0303	-0,0250	-0,0008	-0,0297
р	0,0064*	0,0073#	0,3810	0,7969	0,5430	0,1808	0,7528

Nota:

Houve uma relação significativa entre a DMO e o número Euler (*p<0,05) e entre a DMO e a conectividade (#p<0,05).

Tb.Es: espessura trabecular, Tb.Ep: espaçamento trabecular, VO: volume ósseo, VT: volume trabecular, VO/VT: volume ósseo/volume total.

Fonte: Autora

Gráfico 29 - Análises de regressão linear simples ajustada para idade entre a variável dependente DMO e o parâmetro número Euler extraído com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral





Gráfico 30 - Análises de regressão linear simples ajustada para idade entre a variável dependente DMO e o parâmetro conectividade extraído com o software Image J da sequência 3D eco de gradiente do corpo vertebral de L3



Os resultados das análises de regressão linear simples ajustadas para idade para avaliação da relação entre a variável dependente DMO e os atributos de textura óssea, extraídos da sequência turbo spin eco ponderada em T2 do corpo vertebral de L3 estão demonstrados na **tabela 09**. Houve uma relação significativa entre a DMO e os seguintes atributos de textura óssea (GLCM): *cluster tendency, cluster prominence, correlation, entropy, information measure corr1, inverse variance, sum entropy, variance,* **gráficos 31-38**. Os valores de R² e p-valor para cada parâmetro estão demonstrados abaixo.
DMO (g/cm ²)	\mathbf{R}^2	p-valor
Cluster tendency	0,1012	0,0042
Cluster prominence	0,0881	0,0068
Correlation	0,2794	<0,0001
Entropy	0,0808	0,0088
Information measure corr1	0,1501	0,0007
Inverse variance	0,1799	0,002
Sum entropy	0,038	0,0417
Variance	0,0983	0,0047

Tabela 09 - Resultado das análises de regressão linear simples ajustadas para idade entre a variável dependente DMO e os atributos da textura óssea extraídos da sequência turbo spin eco ponderada em T2 do corpo vertebral de L3.

Nota:

Houve uma relação significativa entre a DMO e os seguintes atributos GLCM de textura óssea: *cluster tendency*, *cluster prominence*, *correlation*, *entropy*, *information measure corr1*, *inverse variance*, *sum entropy*, *variance* (*p<0,05).

Fonte: Autora

Gráfico 31 - Análises de regressão linear simples ajustada para idade entre a variável dependente DMO e o atributo GLCM *cluster tendency* extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3



Gráfico 32 - Análises de regressão linear simples ajustada para idade entre a variável dependente DMO e o atributo GLCM *cluster prominence* extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3



Gráfico 33 - Análises de regressão linear simples ajustada para idade entre a variável dependente DMO e o atributo GLCM *correlation* extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3







Gráfico 35 - Análises de regressão linear simples ajustada para idade entre a variável dependente DMO e o atributo GLCM *information measure corr1* extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3



Gráfico 36 - Análises de regressão linear simples ajustada para idade entre a variável dependente DMO e o atributo GLCM *inverse variance* extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3



Gráfico 37 - Análises de regressão linear simples ajustada para idade entre a variável dependente DMO e o atributo GLCM *sum entropy* extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3



Gráfico 38 - Análises de regressão linear simples ajustada para idade entre a variável dependente DMO e o atributo GLCM variance extraído com o software IBEX da sequência turbo spin eco sagital T2 do corpo vertebral de L3



As análises de regressão lineares múltiplas ajustadas para idade considerando a DMO como variável dependente e os parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular extraídos da sequência volumétrica eco de gradiente do corpo vertebral de L3 como variáveis independentes demonstraram uma relação significativa somente entre a DMO e o número EU (r^2 = 0,141; p<0,05). Os demais parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular não apresentaram significância estatística no modelo de regressão logística múltipla.

Os resultados das análises de relação linear múltipla ajustadas para idade considerando a DMO como variável dependente e os atributos de textura óssea, extraídos da sequência turbo spin eco ponderada em T2 do corpo vertebral de L3 como variáveis independentes demonstraram uma relação significativa entre a DMO e os seguintes atributos de textura óssea (GLCM): *autocorrelation, correlation, energy* e *sum variance* ($r^2=0,4793$; p<0,05).

4.6. Análises de reprodutibilidade

As análises de reprodutibilidade inter-observador para os atributos de textura óssea, extraídos da vértebra L3 demonstraram concordância alta e muito alta para os dois modelos de segmentação utilizados, com valores de kappa variando entre 0,68-1,00. Os valores de kappa para o modelo de segmentação manual de todo o corpo vertebral excluindo-se as

corticais ósseas variaram entre 0,68-1,00 e para o modelo de segmentação com a ROI circular padronizada na região central do corpo vertebral variaram entre 0,78-1,00.

5 DISCUSSÃO

5.1. Caracterização da casuística

A casuística desse estudo incluiu mulheres acima de 50 anos na pós-menopausa agrupadas em cinco grupos de estudo de acordo com o T-escore, baseados nos critérios diagnósticos da OMS, utilizando para o diagnóstico final o sítio ósseo da coluna lombar e a presença ou ausência de fraturas por fragilidade na coluna vertebral radiograficamente diagnosticadas. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à idade, índice de massa corporal e idade da menopausa. Para a classificação nos subgrupos com e sem fraturas, foram consideradas as fraturas por fragilidade que ocorreram apenas no sítio ósseo da coluna vertebral. Tendo em vista que a maioria das fraturas vertebrais são assintomáticas ou oligossintomáticas e comumente subdiagnosticadas na prática clínica, todas as voluntárias realizaram radiografias anteroposterior e lateral da coluna vertebral para o diagnóstico radiológico ou exclusão de fraturas vertebrais.

Até o presente momento, não existe um consenso sobre a classificação mais apropriada para o diagnóstico e classificação das fraturas vertebrais por fragilidade. Estudos como o publicado por (WÁNG et al., 2017)(WÁNG et al., 2020) sugerem que a detecção do desalinhamento das corticais ósseas e da deformidade das placas terminais vertebrais pode melhorar a acurácia diagnóstica das fraturas osteoporóticas, principalmente nos casos em que há preservação da altura do corpo vertebral e que a graduação da gravidade das fraturas vertebrais poderia ser realizada com base na mensuração objetiva da altura dos corpos vertebrais fraturados e comparação com a altura dos corpos vertebrais adjacentes não fraturados, sugerindo, dessa forma, uma classificação semiquantitativa expandida, em alternativa a análise semiquantitativa de Genant (1993) que compara a redução da altura do corpo vertebral fraturado com a porção preservada do mesmo corpo vertebral. No estudo atual o diagnóstico e a classificação das fraturas vertebrais foram realizados utilizando a análise visual semiquantitativa de Genant (1993), tendo em vista que essa análise permanece a abordagem mais utilizada nos estudos epidemiológicos e ensaios clínicos para o diagnóstico e classificação das deformidades vertebrais osteoporóticas. As radiografias da coluna vertebral foram analisadas por um radiologista do sistema musculoesquelético, que classificou a presença e gravidade das fraturas por essa técnica. As radiografias foram consideradas satisfatórias para a classificação de fraturas se incluíram os corpos vertebrais de T4 a L5. A maioria das fraturas vertebrais foram classificadas como grau discreto ou moderado; somente duas voluntárias do grupo osteopenia apresentaram fraturas vertebrais graves em duas vértebras lombares e duas voluntárias do grupo osteoporose apresentaram fraturas vertebrais graves também acometendo vértebras lombares. No grupo osteoporose com fratura, houve o acometimento de vinte e dois corpos vertebrais e no grupo osteoporose com fratura houve o acometimento de vinte e um corpos vertebrais. Em relação à localização, a maioria das fraturas ocorreu em corpos vertebrais torácicos inferiores e lombares superiores, com acometimento de um ou mais corpos vertebrais consecutivos. Para as análises, não foram consideradas a presença de fraturas por fragilidade em outros sítios ósseos, embora a prevalência dessas fraturas tenha sido baixa na casuística desse estudo: somente duas voluntárias do grupo osteopenia relataram outros tipos de fraturas por fragilidade, sendo uma fratura do rádio distal e outra do colo do úmero e somente uma voluntária do grupo osteoporose relatou uma fratura no sítio ósseo do rádio distal.

Baseamos a nossa classificação densitométrica final nos critérios diagnósticos da OMS, considerando para o diagnóstico final a análise da DMO da coluna lombar (L1-L4). Não observamos diferença estatisticamente significativa na comparação entre a DMO do corpo vertebral de L3 e a DMO da coluna lombar (L1-L4). De forma semelhante, não foram considerados os sítios ósseos adicionais do quadril e do rádio distal para o diagnóstico final. Utilizamos a classificação densitométrica final baseada apenas no sítio ósseo da coluna lombar uma vez que as análises estruturais da microarquitetura trabecular e dos atributos de textura óssea foram extraídos de corpos vertebrais lombares. As vértebras que apresentaram alterações morfológicas e da radiodensidade nas imagens de densitometria óssea foram excluídas das análises densitométricas para o cálculo do T-escore.

O grupo controle apresentou DMO e T-escore significativamente maiores do que os grupos osteopenia e osteoporose, e o grupo osteoporose. Em contrapartida, a análise comparativa entre os subgrupos com fraturas e sem fraturas demonstrou que a DMO e o T-escore não conseguiram diferenciar entre os grupos com e sem fraturas, corroborando achados da literatura que demonstram a sensibilidade limitada da medida isolada da DMO para avaliação de fragilidade esquelética (MARSHALL; JOHNELL; WEDEL, 1996)(FERRAR et al., 2005) como no estudo de coorte publicado por (JAGER et al., 2011), que demonstrou uma prevalência de fraturas vertebrais subclínicas em até 14% dos pacientes com massa óssea normal.

Dada as limitações da medida isolada da massa óssea para avaliação do risco de fraturas, nas últimas décadas os estudos em osteoporose dedicaram esforços para o

desenvolvimento de outras ferramentas clínicas e diagnósticas que pudessem melhorar a avaliação do risco de fraturas, objetivando a instituição precoce do tratamento, principalmente no subgrupo de pacientes com osteopenia e fatores de risco clínicos. Dentre elas, a mais comumente utilizada na prática clínica é o FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) (KANIS et al., 2017). O FRAX consiste em uma ferramenta desenvolvida pela OMS que combina fatores de risco clínicos como a idade, gênero e histórico de fraturas e opcionalmente a DMO do colo do fêmur para estimar a probabilidade de fraturas do quadril e de outras fraturas osteoporóticas em dez anos. Mais recentemente, a análise do escore do osso trabecular (TBS) de imagens de densitometria óssea no foi incorporada a essa ferramenta, melhorando a avaliação do risco de fraturas (KROHN et al., 2019). O TBS é um software que avalia a textura das imagens de DXA da coluna lombar, representando indiretamente a microarquitetura do osso trabeculado. Altos valores de TBS significam uma textura óssea mais homogênea decorrentes de uma menor flutuação nos níveis de absorção dos fótons e representam um trabeculado ósseo mais preservado enquanto baixos valores de TBS representam uma textura óssea mais heterogênea e um trabeculado ósseo mais deteriorado (KASTL et al., 2002)(MARTINEAU; SILVA; LESLIE, 2017).

Ainda objetivando tratar somente os indivíduos que irão se beneficiar da terapia farmacológica, uma vez que o tratamento não está isento de efeitos colaterais; na última década as pesquisas em osteoporose focaram na avaliação de outros parâmetros de qualidade óssea que pudessem justificar parte da fragilidade esquelética não explicada pela medida isolada da densidade mineral óssea por DXA. Com essa finalidade, diferentes técnicas de imagem têm sido aplicadas para a avaliação de diferentes parâmetros de qualidade óssea (GUGLIELMI; MUSCARELLA; BAZZOCCHI, 2011). Dentre elas, a RM, ganhou maior destaque na última década, tendo em vista que essa técnica possibilita a avaliação de vários parâmetros de qualidade óssea através da utilização de diferentes protocolos de aquisição em um único tempo de aquisição das imagens (CHANG et al., 2017).

5.2. Ressonância magnética e microarquitetura trabecular

No presente estudo, os parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular vertebral foram extraídos de sequência volumétrica eco de gradiente de ressonância magnética de voluntárias na pós-menopausa. A otimização dos parâmetros dessa sequência, com manutenção do tempo de escaneamento dentro da tolerabilidade das voluntárias, possibilitou a caracterização da microarquitetura do trabeculado ósseo vertebral por ressonância magnética na prática clínica.

Os resultados desse estudo demonstraram redução da conectividade trabecular com a perda de massa óssea ao demonstrar que os grupos osteopenia e osteoporose apresentaram uma menor conectividade do que o grupo com massa óssea normal. Além disso, observamos uma correlação significativa e inversa entre a conectividade trabecular e a densidade mineral óssea. Por outro lado, não observamos diferença estatisticamente significativa em relação aos demais parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular entre os grupos de estudo. Os parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular não apresentaram significância estatística para diferenciação entre os grupos de mulheres fraturadas e não fraturadas.

Até o presente momento, os estudos publicados na literatura que utilizaram sequências de ressonância magnética para caracterização da microestrutura trabecular vertebral limitaram-se a avaliação de espécimes ex vivo (MAJUMDAR et al., 1998)(GUENOUN et al., 2017). Dentre eles, GUENOUN et al. (2017) utilizaram sequência eco de gradiente para caracterização da microarquitetura trabecular de vértebras de cadáveres. Nesse estudo, as imagens foram adquiridas em magneto de 7,0-Tesla nos eixos axial e sagital e os tempos de escaneamento para aquisição das imagens foram 34 minutos e 51 minutos, respectivamente. Nesse estudo, os autores avaliaram os parâmetros: volume ósseo, espessura trabecular e espaçamento trabecular e correlacionaram com testes de resistência biomecânica, esses foram avaliados através de força aplicada sobre as placas terminais dos corpos vertebrais e quantificação do grau de deformação óssea. Dentre os parâmetros avaliados, o volume ósseo e o espaçamento trabecular apresentaram correlação significativa com a resistência mecânica óssea. Outro estudo publicado por MAJUMDAR et al. (1998) avaliou parâmetros da microestrutura trabecular, anisotropia e conectividade de espécimes do calcâneo, de vértebras lombares e do colo femoral e correlacionou com a resistência ao estresse mecânico avaliado através da medida do módulo elástico. Esse estudo utilizou sequência eco de gradiente de RM para aquisição das imagens em magneto de 1,5-Tesla, com resolução espacial aproximada de

300 µm, o tempo médio para a aquisição das imagens de aproximadamente 15 minutos. O estudo publicado por Majumdar *et al.* (1998) foi o primeiro a demonstrar que os parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular são diferentes em cada sítio esquelético avaliado utilizando sequência de ressonância magnética. Além disso, os autores demonstraram que os parâmetros espaçamento trabecular e número de trabéculas ósseas melhoraram a predição da resistência esquelética às forças compressivas avaliadas pelo módulo elástico.

A caracterização da microestrutura trabecular por RM requer ajustes nos parâmetros de imagem e utilização de bobinas específicas para obtenção de resoluções espaciais que possibilitem o detalhamento da microarquitetura trabecular. Conseguir maior resolução espacial permite obter uma melhor caracterização da microarquitetura trabecular as custas de longos tempos de escaneamento para a obtenção das imagens. As melhores resoluções espaciais obtidas em estudos de imagem para a caracterização do microtrabeculado ósseo são com imagens de micro-TC in vitro e são da ordem de 8 μm (HILDEBRAND et al., 1999). As melhores resoluções espaciais obtidas com imagens de RM foram alcançadas em estudos que utilizaram imagens de micro-RM in vitro, sendo da ordem de 50 μm (TURNBULL; MORI, 2007). In vivo, a caracterização da microarquitetura trabecular por RM apresenta resoluções espaciais que podem variar entre 100-500 μm (JARA et al., 1993)(MAJUMDAR et al., 1996)(KUEHN et al., 1997)(OUYANG et al., 1997).

Os dois estudos mencionados, assim como o presente estudo, utilizaram protocolos otimizados eco de gradiente para a caracterização da microestrutura trabecular vertebral. A caracterização das trabéculas ósseas por essas sequências ocorre indiretamente através da maximização do sinal da medular óssea que apresenta plano de fundo hiperintenso e contrasta com o marcado baixo sinal das trabéculas ósseas (WEHRLI et al., 2006)(DIMOV et al., 2018). Um dos maiores desafios para aplicabilidade clínica dessas sequências é a manutenção dos tempos de escaneamento dentro dos limites de tolerabilidade dos pacientes preservando resoluções espaciais que permitam o detalhamento das estruturas trabeculares. Deve-se considerar que longos tempos de escaneamento podem ocasionar artefatos de movimentação, esses podem degradar as imagens adquiridas do trabeculado ósseo. Por outro lado, a redução da resolução espacial está associada a efeitos de volume parciais, redução do sinal-ruído e artefatos de sobreposição das estruturas, esses podem ocasionar o falso espessamento das estruturas trabeculares (BANERJEE et al., 2005).

Até o momento, não identificamos estudos publicados na literatura que tenham utilizado sequência eco de gradiente de RM em pacientes da prática clínica para avaliação da microestrutura trabecular vertebral. No estudo atual, otimizamos parâmetros dessa sequência que possibilitou a caracterização da microestrutura trabecular da vértebra L3 de voluntárias da rotina clínica. O protocolo aplicado nesse estudo teve resolução espacial de 260 x 260 x 500 µm e duração de 7 minutos, com tempos adicionais para a realização das sequências localizadoras, o nosso protocolo teve uma duração aproximada de 10 minutos.

Da sequência volumétrica eco de gradiente extraímos medidas de conectividade entre as trabéculas ósseas, essas foram avaliadas através do cálculo do número EU (χ). Esse número baseia-se na avaliação da quantidade de partículas dentro da região de interesse, representando as trabéculas ósseas menos os espaços vazios entre elas, representando o espaçamento trabecular. Já a análise da conectividade trabecular baseia-se no cálculo no número Euler e é representada pela fórmula matemática (β_1 = 1 – $\Delta \chi$) (ODGAARD; GUNDERSEN, 1993). O cálculo dos demais parâmetros da microestrutura trabecular (espessura trabecular, espaçamento trabecular, volume ósseo, volume trabecular e volume ósseo/volume total) baseia-se na diferença entre voxels que estão em primeiro plano, nesse caso as trabéculas ósseas; e voxels que estão em segundo plano, esses representados pelo espaço medular que corresponde ao espaçamento entre as trabéculas ósseas (ODGAARD; GUNDERSEN, 1993).

A orientação das trabéculas ósseas e sua organização geométrica varia nos diferentes sítios esqueléticos, sendo observadas diferenças nos parâmetros estruturais, na conectividade e na orientação das trabéculas ósseas objetivando atender as necessidades fisiológicas e biomecânicas do esqueleto (CIARELLI et al., 1991)(GOLDSTEIN, 1987)(SCHOENFELD; LAUTENSCHLAGER; MEYER, 1974). A importância das mudanças estruturais no osso trabecular com o envelhecimento e sua correlação com a resistência mecânica e com a densidade mineral óssea foi inicialmente descrita em 1966 por Arnold et al. (ARNOLD et al., 1966). A coluna vertebral é o sítio ósseo mais precocemente acometido pela perda de massa óssea com a menopausa e mais frequentemente acometido por fraturas por fragilidade e, comparativamente aos demais sítios esqueléticos, também apresenta um maior percentual de osso esponjoso comparativamente ao osso cortical (CHAPPARD; ALEXANDRE; RIFFAT, 1988). De forma semelhante, a redução da espessura trabecular e o aumento do espaçamento entre as trabéculas ósseas na coluna vertebral com o envelhecimento foi descrito em 1987 e 1988 por Mosekilde et al. através do estudo de análises histomorfométricas. Nesses estudos os autores demonstraram a redução da conectividade trabecular e do número de trabéculas ósseas com o envelhecimento em diferentes sítios do esqueleto (MOSEKILDE, 1988)(MOSEKILDE; MOSEKILDE; DANIELSEN, 1987). Tendo em vista que as propriedades mecânicas do osso trabeculado variam nos diferentes eixos ortogonais e que a organização tridimensional do trabeculado ósseo se modifica adaptativamente para aumentar a resistência mecânica, a caracterização tridimensional do osso esponjoso por estudos de imagem vem substituindo os tradicionais métodos bidimensionais, como as análises histomorfométricas, possibilitando uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na perda de massa óssea e na manutenção da resistência a fraturas (GOLDSTEIN; GOULET; MCCUBBREY, 1993)(HARRIGAN; MANN, 1984).

Por último, nossos resultados demonstraram uma correlação linear e inversa entre a conectividade trabecular e a densidade mineral óssea, demonstrando a redução da conectividade entre as trabéculas ósseas com a redução da massa óssea. Por outro lado, não observamos uma correlação significativa entre a massa óssea e os demais parâmetros da microarquitetura trabecular extraídos da vértebra L3 com o protocolo do estudo. Na comparação entre os grupos de mulheres fraturadas e não fraturadas, os parâmetros da microarquitetura trabecular caracterizados com o nosso protocolo não conseguiram diferenciar entre os dois grupos na nossa casuística. De forma semelhante, o estudo publicado por Chen et al. utilizou sequência eco de gradiente de RM para avaliação da perda de massa óssea fisiológica com o envelhecimento. Nesse estudo os autores avaliaram a intensidade de sinal de vértebras lombares de mulheres na pós-menopausa, demonstrando o aumento da susceptibilidade magnética do corpo vertebral de pacientes com diagnóstico de osteopenia e osteoporose, comparativamente ao grupo de pacientes com diagnóstico de massa óssea normal; com sensibilidade de 80,8% e especificidade de 77,3% para diferenciar entre as pacientes osteoporóticas das osteopênicas. Os achados desse estudo e do estudo atual sugerem que as sequências eco de gradiente podem fornecer informações sobre a perda de massa óssea (CHEN et al., 2018).

Dessa forma, a ressonânica magnética tem se destacado como técnica de escolha nos estudos em osteoporose para a detecção de alterações na microestrutura trabecular com o processo de perda de massa óssea e potencial utilização desses parâmetros estruturais para avaliação do risco de fraturas, isoladamente ou em associação à medida da densidade mineral óssea. As sequências eco de gradiente têm sido mais amplamente utilizadas nos estudos em osteoporose com essa finalidade, sendo a caracterização da microarquitetura trabecular por essas sequências realizadas indiretamente através da contrastação entre o sinal da medular óssea e as trabéculas ósseas. Uma das principais limitações para aquisição das imagens de pacientes na prática clínica são os longos tempos de escaneamento que podem ser responsáveis pela ocorrência de artefatos de movimentação e degradação das imagens adquiridas. O estudo atual possibilitou a caracterização do trabeculado ósseo de vértebras

lombares de voluntárias na pós-menopausa utilizando sequência eco de gradiente com tempo de escaneamento que possibilitou a aplicabilidade clínica, demonstrando a redução da conectividade trabecular com a redução da densidade mineral óssea. Esses resultados iniciais adicionam uma contribuição nos estudos em osteoporose ao utilizar ressonância magnética para a extração de parâmetros microestruturais trabeculares do sítio esquelético central da coluna vertebral. Acreditamos que estudos futuros, com mais voluntárias, ainda são necessários para validação do protocolo e avaliação da sua reprodutibilidade.

5.3. Ressonância magnética e textura óssea

No estudo atual utilizamos sequência turbo spin eco de ressonância magnética ponderada em T2 na orientação sagital para a extração de atributos de textura GLCM de vértebras lombares de mulheres na pós-menopausa. Para essa finalidade utilizamos uma ROI circular na região central do corpo vertebral de L3 e extraímos vinte e dois atributos de textura com a plataforma radiômica IBEX. Nossos resultados demonstraram que os parâmetros cluster tendency e variance apresentaram valores significativamente menores nos grupos de mulheres fraturadas comparativamente aos grupos de mulheres não fraturadas. As medidas de cluster tendency e variance refletem a homogeneidade tecidual dentro da região estudada e quantificam a variabilidade da intensidade dos níveis de cinza em relação aos pixels vizinhos. A medida de *cluster tendency* se refere à medida do agrupamento de voxels com valores de níveis de cinza semelhantes, enquanto a medida de variance corresponde a uma média da distância quadrada de um valor médio da intensidade do nível de cinza (VAN GRIETHUYSEN et al., 2017). Adicionalmente, observamos uma correlação significativa entre a DMO e dez atributos de textura óssea extraídos de sequência de rotina de ressonância magnética, sendo eles: cluster proeminence, cluster tendency, correlation, entropy, information measure corr1, inverse variance, sum entropy, variance, sum average e sum variance.

Os resultados do estudo atual corroboram os resultados do nosso estudo piloto prévio (MACIEL et al., 2020). No estudo piloto, caracterizamos atributos de textura óssea da vértebra L3 extraídos de sequência de rotina de ressonância magnética *fast spin- echo* ponderada em T2 utilizando a plataforma radiômica IBEX. No estudo piloto, a nossa casuística foi composta por homens e mulheres, com média de idade de 41 anos, sem histórico de fraturas por fragilidade. Os resultados desse estudo piloto demonstraram uma correlação significativa entre a DMO e treze atributos de textura (GLCM), sendo eles: *autocorrelation*,

entropy, dissimilarity, energy, entropy, homogeneity1, homogeneity2, information measure corr1, inverse different normalized, max probability, sum average, sum entropy e sum variance. O estudo piloto teve como objetivo a avaliação da reprodutibilidade dos atributos de textura extraídos de vértebras lombares de sequência de rotina de ressonância magnética utilizando a plataforma radiômica IBEX e a padronização do modelo de extração dos atributos da vértebra L3. A diferença na casuísta e na metodologia aplicada entre os dois estudos pode justificar a diferença nos resultados encontrados. No estudo piloto foram incluídos homens e mulheres com idade média de 41 anos, todos com diagnóstico densitométrico de massa óssea normal e sem histórico de fraturas por fragilidade, além disso, todos os exames foram adquiridos em magneto de 1,5-Tesla. No estudo atual, a nossa casuística incluiu mulheres pós menopausadas, com média de idade de 70 anos, com histórico de fraturas por fragilidade e todos os exames foram adquiridos em magneto de 3,0-Tesla. Embora as sequências sagitais turbo spin eco aplicadas em ambos os estudos tenham sido sequências da rotina clínica utilizadas em protocolos para avaliação da dor lombar, é possível que a diferença nos parâmetros de aquisição e no campo magnético dos aparelhos utilizados possam interferir nos resultados dos atributos de textura.

Na última década, o avanço da radiômica e da radiogênomica impulsionou as pesquisas científicas na busca de parâmetros quantitativos e qualitativos das imagens médicas que pudessem ser adicionados a bancos de dados que contivessem informações clínicas e marcadores bioquímicos dos pacientes. Essas informações poderiam ser utilizadas para o diagnóstico, geração de modelos preditivos prognósticos e auxílio na tomada de decisão terapêutica, bem como no seguimento de tratamento. A análise radiômica baseia-se na extração de uma grande quantidade de características qualitativas e quantitativas das imagens médicas que não são detectáveis pela simples avaliação visual subjetiva do radiologista (GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016).

Embora não seja um tópico novo em pesquisa, a análise de textura ganhou um novo impulso nas pesquisas clínicas com o surgimento da radiômica. Essa análise representa um campo de pesquisa contínuo, com aplicações que vão desde a segmentação de estruturas anatômicas específicas, detecção de lesões e diferenciação entre o tecido patológico e saudável. A análise de textura de imagens médicas foi primeiramente realizada por Haralick *et al* em 1973 (HARALICK; DINSTEIN; SHANMUGAM, 1973) e, desde então, a análise de textura de imagens de ressonância magnética e tomografia computadorizada vem sendo amplamente utilizada em pesquisas médicas para avaliação da heterogeneidade tecidual de diferentes órgãos. Na avaliação de tumores malignos uma maior heterogeneidade tecidual está associada a uma maior agressividade tumoral e pior prognóstico (GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016). Por outro lado, poucos estudos na literatura exploraram o papel da análise de textura na avaliação do tecido ósseo e de sua correlação com a fragilidade esquelética. Levantamento recente de artigos publicados na literatura demonstra o crescente interesse dos estudos em osteoporose na identificação de atributos de textura óssea de imagens médicas e da avaliação da correlação desses atributos com a resistência óssea a fraturas, complementando a avaliação da medida da massa óssea por densitometria óssea (MOOKIAH et al., 2018b)(BURIAN et al., 2019). Estudo publicado por Burian et al. avaliou atributos de textura de segunda ordem (GLCM) de vértebras lombares de sequências com desvio químico de mulheres na pós-menopausa e comparou com o grupo controle de mulheres na prémenopausa, demonstrando uma maior heterogeneidade de sinal da medula óssea das mulheres pós menopausadas em relação ao grupo controle. Nesse estudo, dois atributos de textura dissimilarity e contrast conseguiram diferenciar entre os dois grupos. Por outro lado, esse estudo não demonstrou uma correlação significativa entre a DMO e os atributos de textura caracterizados (energy, entropy, contrast, homogeneity, correlation, sum average, variance e dissimilarity). De forma semelhante, outro estudo publicado He et al. utilizou sequências de rotina de RM turbo spin eco ponderadas em T1 e T2 combinadas para a caracterização de atributos de textura que pudessem estar correlacionados com a perda de massa óssea (HE et al., 2021). Esse estudo demonstrou que os parâmetros cluster shade, correlation, short run emphasis, long run emphasis, cluster prominence, elongation e kurtosis conseguiram diferenciar entre o grupo de massa óssea normal e os grupos osteopenia e osteoporose, com acurácia de 0,810; 0,797 e 0,769; respectivamente. Os resultados da acurácia foram calculados utilizando a combinação dos resultados obtidos das sequências ponderadas em T1 e T2. A utilização de sequências combinadas foi proposta nesse estudo, pois os valores acurácia foram discretamente superiores na utilização das duas sequências comparativamente ao uso de cada sequência isoladamente, sugerindo que a combinação dos resultados das sequências ponderadas em T1 e T2 podem fornecer informações diferentes e complementares entre si. Em 2011, Shah e Hanrahan et al utilizaram sequências de rotina de ressonância magnética para avaliação da intensidade de sinal da medula óssea, demonstrando que a redução da celularidade e o aumento do conteúdo lipídico na medula óssea que ocorrem fisiologicamente com o envelhecimento ocasiona a hiperintensidade do sinal da medula óssea nessas sequências e esse padrão hiperintenso da medula óssea vem sendo associado a osteoporose. Esse estudo levanta a hipótese que a hiperintensidade de sinal observada na osteoporose é ocasionada pela infiltração medular por adipócitos secundária a degradação das trabéculas

ósseas com a perda de massa óssea e que os adipócitos ocupariam os espaços vazios das cavidades medulares (SHAH; HANRAHAN, 2011).

Na prática clínica, a extração de atributos de textura para avaliação de fragilidade óssea e predição do risco de fraturas foi incorporada com o cálculo do escore do osso trabecular ou TBS. O TBS é um software que avalia a variação da tonalidade nos níveis de cinza entre os pixels e reflete a heterogeneidade entre eles dentro da região estudada, fornecendo, dessa forma, informações indiretas sobre a microarquitetura do osso trabecular (BOUSSON et al., 2012). O TBS vem sendo incorporado na prática clínica para avaliação do risco de fraturas e suporte na decisão sobre o início da terapia farmacológica, principalmente nos pacientes com fatores de risco clínicos e fora da zona diagnóstica de osteoporose. Essa avaliação também permitiu uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da fragilidade esquelética, principalmente em subgrupos específicos de pacientes, como nos portadores de *diabetes mellitus* e em pacientes em uso corticoterapia crônica (HARVEY et al., 2015)(CHOI; CHUNG, 2016)(EBRAHIMPUR et al., 2019).

A ressonância magnética é uma ferramenta diagnóstica comumente utilizada na prática clínica para avaliação da dor lombar e os protocolos de rotina para avaliação dessa sintomatologia geralmente incluem sequências turbo spin eco ponderadas em T1 e T2. Os resultados dos estudos mencionados, assim como os resultados desse estudo são promissores e impulsionam estudos futuros objetivando a utilização oportunística de sequências de rotina ressonância magnética para extração de atributos de textura que estejam potencialmente relacionados com a perda de massa óssea e indiretamente com a microarquitetura do osso trabeculado, como potencial avaliação complementar à medida da densidade mineral óssea para avaliação da fragilidade esquelética. Estudos prospectivos futuros, com um maior número de voluntárias, ainda são necessários para a padronização dos protocolos de aquisição e seleção dos atributos que possam potencialmente predizer fraturas por fragilidade.

5.4. Avaliação da reprodutibilidade dos atributos de textura óssea

No estudo piloto foram avaliados dois modelos de segmentação vertebral, o primeiro foi realizado através da segmentação manual de todo o corpo vertebral de L3 excluindo-se as corticais ósseas dos platôs vertebrais. O segundo modelo de segmentação foi realizado através do posicionamento de uma ROI circular de dimensões padronizadas na porção central do corpo vertebral de L3. Os resultados das análises de reprodutibilidade inter-observador para ambos os modelos de segmentação demonstraram valores de concordância altos; com resultados discretamente superiores para o modelo de segmentação com a ROI circular posicionado na região central. Adicionalmente, não observamos diferença estatisticamente significativa nos valores dos atributos de textura óssea, extraídos quando comparamos os dois modelos de segmentação. No estudo atual adotamos o modelo de segmentação com o posicionamento de uma ROI circular de dimensões padronizadas na região do corpo vertebral de L3 por algumas razões. Primeiramente, os resultados das análises de reprodutibilidade se mostraram discretamente superiores com esse modelo. A segmentação através do posicionamento de uma ROI circular de dimensões padronizadas na região central do corpo vertebral demanda menos tempo de análise por paciente do que a segmentação de todo o corpo vertebral. E por último, as alterações degenerativas frequentemente encontradas nos platôs vertebrais das vértebras lombares de pacientes idosas e as alterações de sinal comumente associadas no osso subcondral podem potencialmente alterar as medidas de textura óssea (KUISMA et al., 2009). Portanto, acreditamos que a segmentação das regiões centrais dos corpos vertebrais demandaria menor tempo de análise por paciente com uma maior reprodutibilidade inter-observador comparativamente com a segmentação de todo o corpo vertebral, além de excluir das análises as alterações degenerativas frequentemente presentes no osso subcondral, que podem potencialmente alterar os resultados das análises de textura (KUISMA et al., 2009).

5.5. Limitações e pontos fortes

Esse estudo apresentou algumas limitações e, por outro lado tem pontos fortes que merecem detalhamento. Primeiramente, a caracterização da microarquitetura vertebral obtida a partir da sequência eco de gradiente limitou-se a avaliação de uma vértebra lombar, nesse caso a vértebra L3. Essa vértebra foi escolhida para aquisição das imagens em detrimento das demais vértebras lombares, primeiramente porque nenhuma voluntária da nossa casuística apresentou fraturas radiograficamente detectáveis em L3. A vértebra L3 geralmente apresenta menos alterações degenerativas em suas placas terminais comparativamente com as vértebras lombares inferiores L4 e L5 (EMCH; MODIC, 2011). A presença de fraturas ósseas nos corpos vertebrais e as alterações degenerativas discogênicas no osso subcondral podem potencialmente alterar as medidas do trabeculado ósseo e da textura óssea. Adicionalmente, limitamos a aquisição das imagens a somente uma vértebra lombar objetivando reduzir o tempo de exame por voluntária. Nenhum exame da nossa casuística precisou ser excluído devido a artefatos de movimentação, presença de fraturas ou alterações degenerativas em L3

que pudessem inviabilizar a caracterização do trabeculado ósseo. Por outro lado, a resolução espacial desse estudo somado aos artefatos intrínsecos das sequências eco de gradiente e aos efeitos de volume parciais podem ter contribuído para ausência de significância estatística nos parâmetros da microarquitetura trabecular para a diferenciação entre os grupos de mulheres fraturadas e não fraturadas. Em contrapartida, os nossos resultados evidenciaram a redução da conectividade trabecular com a redução da densidade mineral óssea.

Um ponto forte que merece ser destacado é a utilização de sequência de rotina de ressonância magnética para a caracterização da textura óssea vertebral que pode fornecer informações sobre a heterogeneidade de sinal da medula óssea e indiretamente sobre a microestrutura trabecular. Esses parâmetros se mostram promissores como possíveis marcadores biológicos, podendo desempenhar papel como preditores de fraturas. Estudos prospectivos seriam ideais e recomendados para confirmar ou não este potencial.

Embora o nosso estudo tenha tido caráter prospectivo, o que podemos destacar como ponte forte, não avaliamos se as diferenças nos protocolos de aquisição das imagens, a utilização de diferentes campos magnéticos, diferentes marcas e modelos, podem alterar os resultados dos atributos de textura. Acreditamos que estudos multicêntricos são necessários para avaliar a influência que esses parâmetros exercem nos resultados dos atributos de textura, validando dessa forma a utilização oportunística de sequências de ressonância magnética para caracterização da textura óssea e aplicabilidade na população em geral.

E por último, estudos prospectivos de coorte são necessários para a geração de modelos preditivos de fraturas por fragilidade utilizando atributos de textura óssea, extraídos oportunisticamente de sequências de rotina de ressonância magnética em voluntárias sem fraturas por fragilidade, mas sob risco para fraturas.

6 CONCLUSÃO

O estudo por ressonância magnética com sequência volumétrica eco de gradiente permitiu a caracterização tridimensional do trabeculado ósseo de vértebras lombares de voluntárias da prática clínica com tempo de escaneamento dentro da tolerabilidade das voluntárias, demonstrando uma redução da conectividade trabecular com a redução da densidade mineral óssea.

A avaliação dos parâmetros estruturais da microarquitetura trabecular mensurados pela sequência volumétrica eco de gradiente não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos de mulheres com e sem fratura por fragilidade na coluna vertebral.

Os atributos de textura óssea, extraídos da sequência de rotina turbo spin eco de ressonância magnética *cluster tendency* e *variance* conseguiram diferenciar significativamente os grupos de mulheres fraturadas e não fraturadas.

A conectividade trabecular mensurada da sequência eco de gradiente e dez atributos de textura mensurados da sequência turbo spin eco apresentaram uma correlação significativa com a densidade mineral óssea.

Os atributos de textura extraídos de sequências de rotina de ressonância magnética apresentaram uma alta concordância com os modelos de segmentação testados.

A ressonância magnética é um método versátil, que através da utilização de protocolos da rotina e da não rotina clínica, possibilita a avaliação de diferentes parâmetros da qualidade óssea, que podem potencialmente servir como marcadores da perda de massa óssea e complementar a massa óssea para avaliação da fragilidade esquelética.

7 REFERÊNCIAS

AERTS, H. J. W. L. et al. In vivo assessment of the trabecular bone structure of the human phalanges using high-resolution magnetic resonance imaging. Journal of Bone and Mineral **Research**, v. 11, p. 129–149, 1997.

AGNOLLITTO, P. M. Caracterização da resposta acústica por vibro-acustografia em fêmures de camundongos em um modelo experimental ex-vivo. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2020.

AGNOLLITTO, P. M. et al. Ex vivo vibro-acoustography characterization of osteoporosis in an experimental mice model. **Quantitative imaging in medicine and surgery**, v. 11, n. 2, p. 586–596, fev. 2021.

AHMAD, O. F. et al. Artificial intelligence and computer-aided diagnosis in colonoscopy: current evidence and future directions. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 4, n. 1, p. 71–80, 2019.

ARAÚJO, I. M. DE. Avaliação da arquitetura óssea, da adiposidade da medula óssea e dos lipídeos intramusculares no diabetes melito tipo 2. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2019.

ARNOLD, J. S. et al. Skeletal changes in aging and disease. Clinical Orthopedics and related research, v. 49, p. 17–38, 1966.

BANERJEE, S. et al. Application of refocused steady-state free-precession methods at 1.5 and 3 T to in vivo high-resolution MRI of trabecular bone: Simulations and experiments. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 21, n. 6, 2005.

BIFFAR, A. et al. Quantitative analysis of vertebral bone marrow perfusion using dynamic contrast-enhanced MRI: Initial results in osteoporotic patients with acute vertebral fracture. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 33, n. 3, 2011.

BOUSSON, V. et al. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and prospects. **Osteoporosis international : a journal established as a result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, v. 23, n. 5, p. 1489–1501, maio 2012.

BOUTSIKOU, K. et al. Texture analysis of articular cartilage traumatic changes in the knee

calculated from morphological 3.0 T MR imaging. **European Journal of Radiology**, v. 82, n. 8, 2013.

BURIAN, E. et al. Texture analysis of vertebral bone marrow using chemical shift encoding–based water-fat MRI: a feasibility study. **Osteoporosis International**, 2019.

CASTELLANO, G. et al. Texture analysis of medical imagesClinical Radiology, 2004.

CHANG, G. et al. 7 Tesla MRI of bone microarchitecture discriminates between women without and with fragility fractures who do not dieco de gradienter by bone mineral density. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 33, n. 3, 2015a.

CHANG, G. et al. 3 Tesla MRI detect deterioration in proximal femur microarchitecture and strength in long-term glucocorticoid users compared with controls. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 42, n. 6, 2015b.

CHANG, G. et al. MRI assessment of bone structure and microarchitecture. **Journal of magnetic resonance imaging : JMRI**, v. 46, n. 2, p. 323–337, ago. 2017.

CHANG, G. et al. 3-T MR imaging of proximal femur microarchitecture in subjects with and without fragility fracture and nonosteoporotic proximal femur bone mineral density. **Radiology**, v. 287, n. 2, 2018.

CHAPPARD, D.; ALEXANDRE, C.; RIFFAT, G. [Relations between trabecular bone mass and the configuration in the space of the trabeculae of bone. Histomorphometric study of a population of 145 osteoporotic women]. **Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires**, v. 55, n. 1, p. 19–25, jan. 1988.

CHEN, Y. et al. Bone susceptibility mapping with MRI is an alternative and reliable biomarker of osteoporosis in postmenopausal women. **European Radiology**, v. 28, n. 12, 2018.

CHOI, Y. J.; CHUNG, Y.-S. Type 2 diabetes mellitus and bone fragility: Special focus on bone imaging. **Osteoporosis and Sarcopenia**, v. 2, n. 1, 2016.

CIARELLI, M. J. et al. Evaluation of orthogonal mechanical properties and density of human trabecular bone from the major metaphyseal regions with materials testing and computed tomography. Journal of orthopedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society, v. 9, n. 5, p. 674–682, set. 1991.

COMPSTON, J. Bone quality: What is it and how is it measured?Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, 2006.

COOPER, C. et al. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. American Journal of Medicine. Anais...1997

CROUCHER, P. I.; GARRAHAN, N. J.; COMPSTON, J. E. Assessment of cancellous bone structure: comparison of strut analysis, trabecular bone pattern factor, and marrow space star volume. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 11, n. 7, p. 955–961, 1996.

CUMMINGS, S. R.; BLACK, D. Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: a review of findings from prospective studies. **The American journal of medicine**, v. 98, n. 2A, p. 24S-28S, fev. 1995.

DELMAS, P. D.; SEEMAN, E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. **Bone**, v. 34, n. 4, p. 599–604, abr. 2004.

DENNISON, E.; COOPER, C. Epidemiology of osteoporotic fractures. **Horm Res**, v. 54, n. Suppl 1, p. 58–63, 2000.

DIMOV, A. V. et al. Bone quantitative susceptibility mapping using a chemical speciesspecific R2* signal model with ultrashort and conventional echo data. **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 79, n. 1, 2018.

DURON, L. et al. Gray-level discretization impacts reproducible MRI radiomics texture features. **PLoS One**, v. 14, n. 3, p. e0213459, 2019.

EBRAHIMPUR, M. et al. Eeco de gradientect of diabetes on BMD and TBS values as determinants of bone health in the elderly: Bushehr Elderly Health program. **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders**, v. 18, n. 1, 2019.

EMCH, T. M.; MODIC, M. T. Imaging of lumbar degenerative disk disease: history and current state. **Skeletal radiology**, v. 40, n. 9, p. 1175–1189, set. 2011.

ETTINGER, M. P. Aging bone, and osteoporosis: Strategies for preventing fractures in the elderly. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, n. 18, 2003.

FAULKNER, K. G. Bone matters: Are density increases necessary to reduce fracture risk?

Journal of Bone and Mineral Research, 2000.

FERRAR, L. et al. Identification of vertebral fractures: An updated Osteoporosis International, 2005.

FOLKESSON, J. et al. Longitudinal evaluation of the eeco de gradientects of alendronate on MRI bone microarchitecture in postmenopausal osteopenic women. **Bone**, v. 48, n. 3, 2011.

FRAX. **Fracture Risk Assessment Tool**. Disponível em: ">https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>.

FRIGHETTO-PEREIRA, L. et al. Shape, texture and statistical features for classification of benign and malignant vertebral compression fractures in magnetic resonance images. **Computers in Biology and Medicine**, v. 73, 2016.

FYHRIE, D. P. Summary - Measuring "bone quality". Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions, v. 5, n. 4, 2005.

GENANT, H. K. et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 8, n. 9, 1993.

GENANT, H. K. et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 11, n. 6, p. 707–730, Jun. 1996.

GHOSE, S. et al. **Prostate segmentation with local binary patterns guided active appearance models**. Medical Imaging 2011: Image Processing. **Anais**...2011

GILLIES, R. J.; KINAHAN, P. E.; HRICAK, H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. **Radiology**, v. 278, n. 2, 2016.

GLÜER, C. C. et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS study. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, v. 19, n. 5, p. 782–793, maio 2004.

GOLDSTEIN, S. A. The mechanical properties of trabecular bone: Dependence on anatomic location and function. **Journal of Biomechanics**, v. 20, n. 11, p. 1055–1061, 1987.

GOLDSTEIN, S. A.; GOULET, R.; MCCUBBREY, D. Measurement, and significance of three-dimensional architecture to the mechanical integrity of trabecular bone. **Calcified tissue international**, v. 53 Suppl 1, p. S127-32; discussion S132-3, 1993.

GREENSPAN, S. L. et al. Changes in trabecular microarchitecture in postmenopausal women on bisphosphonate therapy. **Bone**, v. 46, n. 4, 2010.

GUENOUN, D. et al. Correlative Analysis of Vertebral Trabecular Bone Microarchitecture and Mechanical Properties. **Spine**, v. 42, n. 20, 2017.

GUENOUN, D. et al. Assessment of proximal femur microarchitecture using ultra-high field MRI at 7 Tesla. **Diagnostic and Interventional Imaging**, v. 101, n. 1, 2020.

GUGLIELMI, G.; ADAMS, J.; LINK, T. M. Quantitative ultrasound in the assessment of skeletal status. **European radiology**, v. 19, n. 8, p. 1837–1848, ago. 2009.

GUGLIELMI, G.; MUSCARELLA, S.; BAZZOCCHI, A. Integrated imaging approach to osteoporosis: state-of-the-art review and update. **Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America,** Inc, v. 31, n. 5, p. 1343–1364, 2011.

HANS, D. et al. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The manitoba study. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, n. 11, 2011.

HANS, D.; ŠTEŇOVÁ, E.; LAMY, O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical PracticeCurrent Osteoporosis Reports, 2017.

HARALICK, R. M.; DINSTEIN, I.; SHANMUGAM, K. Textural Features for Image Classification. **IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics**, v. SMC-3, n. 6, 1973.

HARRIGAN, T. P.; MANN, R. W. Characterization of microstructural anisotropy in orthotropic materials using a second rank tensor. **Journal of Materials Science**, v. 19, n. 3, p. 761–767, 1984.

HARVEY, N. C. et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practiceBone, 2015.

HE, L. et al. Radiomics Based on Lumbar Spine Magnetic Resonance Imaging to Detect

Osteoporosis. Academic Radiology, v. 28, n. 6, 2021.

HILDEBRAND, T. et al. Direct three-dimensional morphometric analysis of human cancellous bone: microstructural data from spine, femur, iliac crest, and calcaneus. **Journal of bone and mineral research**, v. 14, n. 7, p. 1167–1174, 1999.

HORCH, R. A. et al. Characterization of1H NMR signal in human cortical bone for magnetic resonance imaging. **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 64, n. 3, 2010.

HOUSE, M. J. et al. Texture-based classification of liver fibrosis using MRI. Journal of Magnetic Resonance Imaging, v. 41, n. 2, 2015.

IOF. **International Osteoporosis Foundation**. Disponível em: ">https://www.osteoporosis.foundation/>.

JAGER, P. L. et al. Combined vertebral fracture assessment, and bone mineral density measurement: A new standard in the diagnosis of osteoporosis in academic populations. **Osteoporosis International**, v. 22, n. 4, 2011.

JARA, H. et al. High-resolution variable flip angle 3D MR imaging of trabecular microstructure in vivo. **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 29, n. 4, 1993.

JIRÁK, D. et al. Texture analysis of human liver. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 15, n. 1, 2002.

JOHNELL, O.; KANIS, J. A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. **Osteoporosis International**, v. 17, n. 12, 2006.

KANIS, J. A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. **Osteoporosis International**, v. 4, n. 6, 1994.

KANIS, J. A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet (London, England), v. 359, n. 9321, p. 1929–1936, jun. 2002.

KANIS, J. A. et al. FRAX and its applications to clinical practice. **Bone**, v. 44, n. 5, p. 734–743, maio 2009.

KANIS, J. A. et al. The eeco de gradientects of a FRAX revision for the USA. Osteoporosis

international : a journal established as a result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, v. 21, n. 1, p. 35–40, Jan. 2010a.

KANIS, J. A. et al. Development and use of FRAX in osteoporosis. Osteoporosis international : a journal established as a result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, v. 21 Suppl 2, p. S407-13, Jun. 2010b.

KANIS, J. A. et al. FRAX Update. Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry, v. 20, n. 3, p. 360–367, 2017.

KANIS, J. A.; DEVOGELAER, J. P.; GENNARI, C. Practical guide for the use of bone mineral measurements in the assessment of treatment of osteoporosis: a position paper of the European foundation for osteoporosis and bone disease. The Scientific Advisory Board and the Board of National Societies. **Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, v. 6, n. 3, p. 256–261, 1996.

KANIS, J. A.; GLÜER, C.-C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. **Osteoporosis international**, v. 11, n. 3, p. 192–202, 2000.

KASTL, S. et al. Accuracy and precision of bone mineral density and bone mineral content in excised rat humeri using fan beam dual-energy X-ray absorptiometry. **Bone**, v. 30, n. 1, 2002.

KIJOWSKI, R. et al. Evaluation of trabecular microarchitecture in nonosteoporotic postmenopausal women with and without fracture. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 27, n. 7, 2012.

KLIBANSKI, A. et al. **Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy**. Journal of the American Medical Association. **Anais**...2001

KROHN, K. et al. Dual-energy X-ray Absorptiometry Monitoring with Trabecular Bone Score: 2019 ISCD Official PositionJournal of Clinical Densitometry, 2019.

KRUG, R. et al. Feasibility of in vivo structural analysis of high-resolution magnetic resonance images of the proximal femur. **Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, v. 16, n. 11, p. 1307–1314, nov. 2005.

KRUG, R. et al. High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. **Radiologic clinics of North America**, v. 48, n. 3, p. 601–621, maio 2010.

KUEHN, B. et al. In vivo assessment of trabecular bone structure of the human phalanges using high resolution magnetic resonance imaging. **Osteoporos Int**, v. 7, p. 291, 1997.

KUISMA, M. et al. Modic changes in vertebral endplates: a comparison of MR imaging and multislice CT. **Skeletal radiology**, v. 38, n. 2, p. 141–147, fev. 2009.

LAMBIN, P. et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. **European journal of cancer**, v. 48, n. 4, p. 441–446, 2012.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159–174, mar. 1977.

LEIBSON, C. L. et al. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: A population-based study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 50, n. 10, 2002.

LESPESSAILLES, E. et al. Biomechanical properties of human os calcanei: Relationships with bone density and fractal evaluation of bone microarchitecture. **Journal of Biomechanics**, v. 31, n. 9, 1998.

LI, G. et al. Comparison of chemical shift-encoded water–fat MRI and MR spectroscopy in quantification of marrow fat in postmenopausal females. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 45, n. 1, 2017.

LI, G. W. et al. MR spectroscopy and micro-CT in evaluation of osteoporosis model in rabbits: Comparison with histopathology. **European Radiology**, v. 22, n. 4, 2012.

LI, X. et al. Quantification of vertebral bone marrow fat content using 3 Tesla MR spectroscopy: Reproducibility, vertebral variation, and applications in osteoporosis. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 33, n. 4, 2011.

LIAN, C. et al. Spatial evidential clustering with adaptive distance metric for tumor segmentation in FDG-PET images. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 65, n. 1, p. 21–30, 2017.

LIN, L. I. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. Biometrics, v. 45,

n. 1, p. 255–268, mar. 1989.

LINK, T. et al. TEXTURE ANALYSIS OF MAGNIFICATION RADIOGRAPHS IN CORRELATION WITH COMPRESSIVE STRENGTH OF HUMAN VERTEBRAE AND BONE MINERAL DENSITY: T704. Journal of Bone and Mineral Research, v. 11, 1996.

LINK, T. M. et al. In vivo high resolution MRI of the calcaneus: Dieco de gradienterences in trabecular structure in osteoporosis patients. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 13, n. 7, 1998a.

LINK, T. M. et al. Assessment of trabecular structure using high resolution CT images and texture analysis. **Journal of Computer Assisted Tomography**, v. 22, n. 1, 1998b.

LINK, T. M. et al. Structure analysis of high resolution magnetic resonance imaging of the proximal femur: in vitro correlation with biomechanical strength and BMD. **Calcified tissue international**, v. 72, n. 2, p. 156–165, 2003a.

LINK, T. M. et al. High-resolution MRI vs multislice spiral CT: which technique depicts the trabecular bone structure best? **European radiology**, v. 13, n. 4, p. 663–671, abr. 2003b.

LIPS, P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. **The American journal of medicine**, v. 103, n. 2A, p. 3S-8S; discussion 8S-11S, ago. 1997.

LOOKER, A. C. et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, v. 8, n. 5, p. 468–489, 1998.

MA, H. T. et al. **Relationship between marrow perfusion and bone mineral density: A pharmacokinetic study of DCE-MRI**. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS. **Anais**...2012

MA, H. T. et al. **Bone marrow perfusion of proximal femur varied with BMD - A longitudinal study by DCE-MRI**. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS. **Anais**...2013

MACIEL, J. G. et al. Marrow Fat Quality Dieco de gradienterences by Sex in Healthy Adults. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 20, n. 1, 2017.

MACIEL, J. G. et al. Association of bone mineral density with bone texture attributes extracted using routine magnetic resonance imaging. **Clinics**, v. 75, 2020.

MAJUMDAR, S. et al. Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure in the distal radius: Relationship with X-ray tomographic microscopy and biomechanics. **Osteoporosis International**, v. 6, n. 5, 1996.

MAJUMDAR, S. et al. Correlation of trabecular bone structure with age, bone mineral density, and osteoporotic status: In vivo studies in the distal radius using high resolution magnetic resonance imaging. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 12, n. 1, 1997.

MAJUMDAR, S. et al. High-resolution magnetic resonance imaging: three-dimensional trabecular bone architecture and biomechanical properties. **Elsevier**, 1998.

MAJUMDAR, S. et al. Trabecular bone architecture in the distal radius using magnetic resonance imaging in subjects with fractures of the proximal femur. **Osteoporosis International**, v. 10, n. 3, 1999.

MARSHALL, D.; JOHNELL, O.; WEDEL, H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. **British Medical Journal**, v. 312, n. 7041, 1996.

MARTEKA, A. What is the texture? In: **Texture Analysis for Magnetic Resonance Imaging**. Prague: Med4publishing, 2006. p. 11–40.

MARTINEAU, P.; SILVA, B. C.; LESLIE, W. D. Utility of trabecular bone score in the evaluation of osteoporosisCurrent Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 2017.

MOOKIAH, M. R. K. et al. Multidetector Computed Tomography Imaging: Eeco de gradientect of Sparse Sampling and Iterative Reconstruction on Trabecular Bone Microstructure. **Journal of Computer Assisted Tomography**, v. 42, n. 3, 2018a.

MOOKIAH, M. R. K. et al. Feasibility of opportunistic osteoporosis screening in routine contrast-enhanced multi detector computed tomography (MDCT) using texture analysis. **Osteoporosis International**, v. 29, n. 4, 2018b.

MOSEKILDE, L. Age-related changes in vertebral trabecular bone architecture--assessed by a new method. **Bone**, v. 9, n. 4, p. 247–250, 1988.

MOSEKILDE, L.; MOSEKILDE, L.; DANIELSEN, C. C. Biomechanical competence of vertebral trabecular bone in relation to ash density and age in normal individuals. **Bone**, v. 8, n. 2, p. 79–85, 1987.

NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. Osteoporosis: Physicians Guide to the Prevention and Treatment of Osteoporosis. NJ: [s.n.].

NICE. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guideline, 2012.

NIH. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA, v. 285, n. 6, p. 785–795, 2001.

NOGUEIRA-BARBOSA, M. H. et al. Preliminary results of vibro-acoustography evaluation of bone surface and bone fracture. **Quantitative imaging in medicine and surgery**, v. 7, n. 5, p. 549–554, out. 2017.

ODGAARD, A.; GUNDERSEN, H. J. G. Quantification of connectivity in cancellous bone, with special emphasis on 3-D reconstructions. **Bone**, v. 14, n. 2, 1993.

OJANEN, X. et al. Comparison of vertebral bonemarrow fat assessed by1H MRS and inphase and out-of-phase MRI among family members. **Osteoporosis International**, v. 25, n. 2, 2014.

OMS. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group.World Health Organization - Technical Report Series, 1994.

OUYANG, X. et al. High resolution magnetic resonance imaging of the calcaneus: Agerelated changes in trabecular structure and comparison with dual X-ray absorptiometry measurements. **Calcified Tissue International**, v. 60, n. 2, 1997.

PATSCH, J. M. et al. Bone marrow fat composition as a novel imaging biomarker in postmenopausal women with prevalent fragility fractures. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 28, n. 8, 2013.

POTHUAUD, L.; CARCELLER, P.; HANS, D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. **Bone**, v. 42, n. 4, 2008.

RODRÍGUEZ-SOTO, A. E. et al. Texture analysis, bone mineral density, and cortical

thickness of the proximal femur: fracture risk prediction. **Journal of computer assisted tomography**, v. 34, n. 6, p. 949–957, 2010.

ROUX, C. [Vertebral fractures]. La Revue du praticien, v. 62, n. 2, p. 181–185, fev. 2012.

SCHAD, L. R.; LUNDERVOLD, A. Influence of resolution and signal to noise ratio on MR image texture. **Texture analysis for magnetic resonance imaging**, p. 129–149, 2006.

SCHOENFELD, C. M.; LAUTENSCHLAGER, E. P.; MEYER, P. R. J. Mechanical properties of human cancellous bone in the femoral head. **Medical & biological engineering**, v. 12, n. 3, p. 313–317, maio 1974.

SEEMAN, E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy?Bone, 2007.

SHAH, L. M.; HANRAHAN, C. J. MRI of spinal bone marrow: Part 1, techniques and normal age-related appearancesAmerican Journal of Roentgenology, 2011.

SHEN, Y.; ZHANG, Y. H.; SHEN, L. Postmenopausal women with osteoporosis and osteoarthritis show dieco de gradienterent microstructural characteristics of trabecular bone in proximal tibia using high-resolution magnetic resonance imaging at 3 tesla. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 14, 2013.

SIRIS, E. S. et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA, v. 286, n. 22, p. 2815–2822, dez. 2001.

SIRIS, E. S. et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. **Archives of Internal Medicine**, v. 164, n. 10, 2004.

SOH, L. K.; TSATSOULIS, C. Texture analysis of sar sea ice imagery using gray level cooccurrence matrices. **IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing**, v. 37, n. 2 I, 1999.

SUORANTA, S. et al. 3D Texture Analysis Reveals Imperceptible MRI Textural Alterations in the Thalamus and Putamen in Progressive Myoclonic Epilepsy Type 1, EPM1. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, 2013.

TELLACHE, M. et al. Femoral neck fracture prediction by anisotropic yield criteria.

European Journal of Computational Mechanics/Revue Européenne de Mécanique Numérique, v. 18, n. 1, p. 33–41, 2009.

THIBAULT, G.; ANGULO, J.; MEYER, F. Advanced statistical matrices for texture characterization: application to cell classification. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 61, n. 3, p. 630–637, 2013.

TURNBULL, D. H.; MORI, S. MRI in mouse developmental biology. **NMR in biomedicine**, v. 20, n. 3, p. 265–274, maio 2007.

VAN GRIETHUYSEN, J. J. M. et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. **Cancer research**, v. 77, n. 21, p. e104–e107, nov. 2017.

WÁNG, Y. X. J. et al. Identifying osteoporotic vertebral endplate and cortex fracturesQuantitative Imaging in Medicine and Surgery, 2017.

WÁNG, Y. X. J. et al. Semi-quantitative grading and extended semi-quantitative grading for osteoporotic vertebral deformity: a radiographic image database for education and calibration. **Annals of Translational Medicine**, v. 8, n. 6, 2020.

WEHRLI, F. W. et al. Quantitative MRI for the assessment of bone structure and functionNMR in Biomedicine, 2006.

WIBMER, A. et al. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for dieco de gradienterentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and dieco de gradienterentiating prostate cancers with dieco de gradienterent Gleason scores. **European Radiology**, v. 25, n. 10, 2015.

WINZENRIETH, R.; MICHELET, F.; HANS, D. Three-Dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2d projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: Eeco de gradientects of resolution and noise. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 16, n. 3, 2013.

WU, H.-Z. et al. Correlation of bone mineral density with MRI T2* values in quantitative analysis of lumbar osteoporosis. Archives of osteoporosis, v. 15, n. 1, p. 18, fev. 2020.

XU, Y. et al. A retrieval system for 3D multi-phase contrast-enhanced CT images of focal liver lesions based on combined bags of visual words and texture words. 2016 9th International Congress on Image and Signal Processing, BioMedical Engineering and Informatics (CISP-BMEI). Anais...IEEE, 2016

YAO, J.; CHEN, J.; CHOW, C. Breast tumor analysis in dynamic contrast enhanced MRI using texture features and wavelet transform. **IEEE Journal on Selected Topics in Signal Processing**, v. 3, n. 1, 2009.

YEUNG, D. K. W. et al. Osteoporosis is associated with increased marrow fat content and decreased marrow fat unsaturation: A proton MR spectroscopy study. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 22, n. 2, 2005.

ZHANG, L. et al. Ibex: An open infrastructure software platform to facilitate collaborative work in radiomics. **Medical Physics**, v. 42, n. 3, 2015.

8 ANEXOS

8.1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise multiparamétrica da textura de vértebras lombares em imagens de ressonância magnética e correlação com fraturas por fragilidade.

Pesquisador: Jamilly Gomes Maciel

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 87385217.2.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.846.466

Apresentação do Projeto:

A densidade mineral óssea (DMO) mensurada por densitometria óssea (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) conjuntamente com dados clínicos é considerada o padrão de referência pela Sociedade Internacional de Densitometria para a predição do risco de fraturas por fragilidade óssea. No entanto, estudos publicados na literatura têm demonstrado que a DMO isoladamente não é suficiente para predição de fraturas, sugerindo que a associação de outros parâmetros de qualidade óssea como arquitetura trabecular e alterações da adiposidade da medula óssea (AMO) melhorem a predição de de fraturas por fragilidade óssea. A ressonância magnética de alta resolução (1HRM) é um exame que vem sendo utilizado em diversos estudos de osteoporose, uma vez possibilita a análise de diferentes parâmetros relacionados com a qualidade óssea. Nesse contexto, avaliaremos um total de 80 pacientes com massa óssea normal, osteopenia e osteoporose com e sem fraturas por fragilidade óssea. Os voluntários serão submetidos a exame de HRM com sequências de espectroscopia de prótons para quantificação da AMO, sequências gradiente-eco para análise de parâmetros da arquitetura trabecular e sequências fast spin eco para quantificação de atributos de textura óssea, esses indiretamente avaliam a arquitetura trabecular óssea, correlacionando com a DMO, objetivando identificar os fatores relacionados a fraturas por fragilidade nesses pacientes.

Enderego: CAMPUS UNIVERSITÁRIO						
Bairro: M	ONTE ALEGRE	CEP:	14.048-900			
UF: SP	Municipio:	RIBEIRAO PRETO				
Telefone:	(16)3602-2228	Fax: (16)3633-1144	E-mall:	cep@hcrp.usp.br		

Página 01 de 04



USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO



Continuação do Parecer: 2.846.466

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo geral desse projeto será avaliar diferentes parâmetros da textura óssea, microarquitetura trabecular óssea e adiposidade da medula óssea extraídos de vértebras lombares em imagens de RM da coluna vertebral objetivando desenvolver um modelo de predição diagnóstica de fraturas por fragilidade óssea, conjuntamente com os dados clínicos e densidade mineral óssea.

Avaliação dos Riscos e Beneficios:

Riscos: Exame de densitometria óssea: a pequena dose de radiação ionizante emitida pelo aparelho não é suficiente para ocasionar dano tecidual.Ressonância Magnética: não apresenta riscos a saúde humana, para indivíduos que não tem contra-indicação.

Benefícios: O benefício do estudo será a identificação de outros parâmetros de qualidade óssea como arquitetura trabecular quantificada através da análise de

textura óssea e adiposidade da medula óssea que podem estar relacionados a fraturas por fragilidade, permitindo estudar outros fatores relacionados à fragilidade óssea além da parâmetro já utilizado rotineiramente na prática clínica que é a densidade mineral óssea. A descoberta de novos parâmetros de fragilidade óssea permitiria o desenvolvimento de novas medicações para tratamento da perda da massa óssea.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo prospectivo observacional, em que serão avaliados parâmetros de massa óssea e qualidade óssea (adiposidade da medula óssea e textura óssea) de pacientes controles (massa óssea normal) e pacientes osteopênicos e osteoporóticos (sem e com fraturas por fragilidade), objetivando identificar os fatores relacionados os parâmetros da qualidade óssea associados a fraturas por fragilidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se de encaminhamento de resposta as pendências solicitadas no parecer anterior.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa Versão 4.0 25/05/2018, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 4.0 25/05/2018, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO						
Bairro: M	ONTE ALEGRE	CEP:	14.048-900			
UF: SP	Municipio:	RIBEIRAO PRETO				
Telefone:	(16)3602-2228	Fax: (16)3633-1144	E-mail:	cep@hcrp.usp.br		

Página 02 de 04


USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE ⁴ MEDICINA DE RIBEIRÃO



Continuação do Parecer: 2.846.466

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE4.docx	23/08/2018 10:10:46	Cristiane Chaves de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto4.doc	23/08/2018 10:10:25	Cristiane Chaves de Oliveira	Aceito
Orçamento	Orcamento3.docx	23/08/2018 10:09:40	Cristiane Chaves de Oliveira	Aceito
Cronograma	Cronograma3.docx	23/08/2018 10:08:35	Cristiane Chaves de Oliveira	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO 985882.pdf	23/08/2018 09:54:32		Aceito
Outros	Resposta.docx	09/08/2018 12:27:59	Jamilly Gomes Maciel	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	11/04/2018 13:58:10	Jamilly Gomes Maciel	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	11/04/2018 13:56:23	Jamilly Gomes Maciel	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	11/04/2018 13:56:11	Jamilly Gomes Maciel	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	16/12/2017 17:53:46	Jamilly Gomes Maciel	Aceito
Orçamento Orcamento.docx		28/10/2017 18:16:27	Jamilly Gomes Maciel	Aceito

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

8.2. Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

TÍTULO DO ESTUDO: Análise multiparamétrica da textura de vértebras lombares de imagens de ressonância magnética e correlação com fraturas por fragilidade.

GRUPO: CONTROLE/OSTEOPENIA/OSTEOPOROSE

DATA DO CONSENTIMENTO:

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: Jamilly Gomes Maciel/Prof. Dr. Marcello Henrique Nogueira Barbosa

NOME DO VOLUNTÁRIO:

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) para ser voluntário em um estudo de pesquisa clínica. Os estudos de pesquisa clínica incluem apenas pessoas que aceitam participar voluntariamente. A decisão de participação na pesquisa deverá ser feita após o(a) senhor(a) ter pleno conhecimento sobre os riscos e benefícios envolvidos e então tomar a decisão que lhe seja adequada. Este processo é conhecido como consentimento informado. Por favor, reflita para tomar uma decisão.

O(a) senhor(a) está sendo convidado para participar deste estudo porque o(a) senhor(a) preenche os critérios de inclusão da pesquisa.

POR QUE ESTE ESTUDO SERÁ REALIZADO?

Esta pesquisa está sendo feita para avaliar o osso e a ocorrência de fraturas ósseas. O objetivo é avaliar os fatores que influenciam na ocorrência de fraturas ósseas.

QUANTOS INDIVÍDUOS FARÃO PARTE DESTE ESTUDO CLÍNICO?

Serão formados 05 grupos de 12 indivíduos cada, sendo 01 formado por pessoas com massa óssea normal, 01 formado por pessoas com osteopenia (baixa massa óssea) com fraturas ósseas por fragilidade e outro sem tais fraturas, 01 formado por pessoas com osteoporose (baixa massa óssea) com fraturas ósseas por fragilidade e outro sem tais fraturas.

O QUE ESTÁ ENVOLVIDO NESTE ESTUDO?

Se o(a) senhor(a) participar deste estudo clínico, serão feitos exames de densitometria óssea e de ressonância magnética da coluna vertebral.

Para a realização dos exames de ressonância magnética e densitometria óssea, será necessário o comparecimento no HC-FMRP em horário agendado disponível na agenda, podendo ocorrer fora do horário de atendimento ambulatorial.

Estes exames não causam dor, porém algumas pessoas sentem desconforto em exames de ressonância magnética devido ao ambiente fechado. A quantidade de raio-x emitida nos exames de densitometria óssea e coluna vertebral é pequena, pois são aparelhos feitos para reduzir a exposição à radiação.

O(a) senhor(a) responderá um questionário sobre a sua condição de saúde antes da realização do exame para verificar se não existe contraindicação à realização.

QUANTO TEMPO VOCÊ ESTARÁ PARTICIPANDO DESTE ESTUDO DE PESQUISA? Os exames não serão repetidos. Você será avaliado apenas uma vez por exame.

QUAIS OS RISCOS DESTE ESTUDO DE PESQUISA?

Os riscos neste estudo de pesquisa são relacionados à realização dos exames de imagem que não ocasionam dor. Algumas pessoas não suportam ficar em ambiente fechado e por isso não conseguem realizar o exame de ressonância magnética. Os exames de radiografia envolvem radiação, mas os aparelhos utilizados são preparados para reduzirem a exposição à radiação.

EXISTEM BENEFÍCIOS EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO CLÍNICO?

Não existem benefícios diretos para o(a) senhor(a) em participar deste estudo de pesquisa. Porém, sua participação poderá ajudar outros indivíduos no futuro com os resultados e conhecimentos obtidos a partir deste estudo.

QUAIS AS OUTRAS OPÇÕES QUE EXISTEM?

Em vez de participar deste estudo de pesquisa, o(a) senhor(a) poderá decidir em não participar. Você não tem obrigação em participar e se o(a) senhor(a) decidir por não participar, não terá nenhum efeito sobre qualquer aspecto do atendimento no HC-FMRP.

SOBRE A CONFIDENCIALIDADE

Esforços serão feitos para manter suas informações pessoais confidenciais. Os resultados dos exames serão mantidos completamente anônimos e confidenciais. Os resultados serão mantidos em segurança em computadores protegidos por senha. Todas as informações serão codificadas e nenhum identificador pessoal será armazenado.

QUAIS SÃO OS CUSTOS?

Não existe nenhum custo para o(a) senhor(a) se o(a) senhor(a) participar deste estudo.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS COMO PARTICIPANTE?

Fazer parte deste estudo é uma escolha sua. Você pode escolher não participar ou pode deixar de participar do estudo a qualquer momento. Deixar de participar do estudo não resultará em nenhuma penalidade ou perda de benefícios que o(a) senhor(a) tenha direito.

POR QUE EU ESTOU SENDO QUESTIONADO(A) PARA LIBERAÇÃO DESTA INFORMAÇÃO?

Como parte deste estudo, o(a) senhor(a) está sendo solicitado(a) a permitir que a Dra. Jamilly Gomes Maciel e o Dr. Marcello Henrique Nogueira Barbosa coletem informações sobre a sua saúde. Elas serão coletadas, listadas em um banco de dados com informação de saúde de todos os participantes deste estudo, e analisadas para identificar correlações de seus achados com informações de pessoas saudáveis.

O QUE ESTÁ SENDO SOLICITADO PARA LIBERAÇÃO?

Para este estudo, as seguintes informações serão coletadas: Sua idade e sexo Seu peso, altura, IMC Sua história clínica relacionada a doenças metabólicas e ósseas Antecedentes pessoais e familiares de doenças osteometabólicas Todas as medicações que você usa rotineiramente

QUEM VERÁ ESTAS INFORMAÇÕES?

Os investigadores envolvidos no estudo terão acesso às suas informações. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto ou as agências regulatórias de pesquisa poderão ver partes de seus dados médicos relatados neste estudo e, portanto, verão seu nome ou outras informações de identificação pessoal sobre o(a) senhor(a). As informações coletadas são de propriedade do Investigador. No caso de qualquer publicação referente a este estudo, sua identificação não será revelada.

AS INFORMAÇÕES COLETADAS COMO PARTE DESTE ESTUDO SERÃO DESTRUÍDAS QUANDO NÃO FOREM MAIS NECESSÁRIAS?

É difícil para o Investigador saber por quanto tempo suas informações serão mantidas, mas comumente elas são mantidas no banco de dados do Investigador por um período de tempo indefinido. Nós não sabemos quando suas informações não serão mais utilizadas e não existe uma expiração das informações após elas serem descartadas.

EU POSSO INTERROMPER O USO DAS MINHAS INFORMAÇÕES APÓS ELAS COMEÇAREM A SER UTILIZADAS?

Se o(a) senhor(a) deixar o estudo e não desejar ter mais nenhuma informação pessoal coletada sobre o(a) senhor(a), deverá notificar por escrito o Dr. Marcello Henrique Nogueira Barbosa. O(a) senhor(a) poderá também entrar em contato com o Dr. Marcello Henrique Nogueira Barbosa por telefone ((16) 3602640) e sua solicitação de interromper a coleta de informações será honrada, mas o(a) senhor(a) deverá também notificar o Dr. Marcello Henrique Nogueira Barbosa por escrito. Para notificá-lo por escrito, envie sua solicitação para: Dr. Marcello Henrique Nogueira Barbosa, Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, Ribeirão Preto - SP. Qualquer informação já coletada continuará a ser vista e usada como descrito previamente.

Declaro ter lido ou terem lido para mim as informações acima antes de assinar o termo de consentimento livre esclarecido. Eu concordo em participar deste estudo clínico. Ainda, eu autorizo que as informações colhidas sejam utilizadas para a finalidade da pesquisa proposta. Foi-me oferecida ampla oportunidade de informação e questionamento, bem como recebi todas os esclarecimentos de dúvidas e pontos questionados.

Eu recebi uma cópia deste termo após tê-lo assinado.

Ribeirão Preto, ___/___/____.

	RG:
Nome legível do(a) participante e/ou	
responsável legal.	
Assinatura ou impressão dactiloscópica	_
do(a) participante e/ou responsável legal.	
Testemunhas:	
Nome legível da testemunha	_
	RG:
Assinatura da testemunha	
	_
Pesquisadora Responsável:	
Dr. Jamilly Gomes Maciel	
Departamento de Clínica Médica, Divisão de	Radiologia da FMRP-USP
Av. Bandeirantes, 3900, Ribeirão Preto, 14049	9-900, SP, Brasil
Fone: 16 36022640	
Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da H	FMRP-USP

Fone: 016 3602-2228

8.3. Produção científica

8.3.1. Artigo publicado na revista Clinics



ORIGINAL ARTICLE

Association of bone mineral density with bone texture attributes extracted using routine magnetic resonance imaging

Jamilly Gomes Maciel^{®, I,*} Iana Mizumukai de Araújo^{®, II} Lucio C. Trazzⁱ[®], ^I Paulo Mazzoncini de Azevedo-Marques[®], ^I Carlos Ernesto Garrido Salmon[®], ^{III} Francisco José Albuquerque de Paula[®], ^{II} Marcello Henrique Nogueira-Barbosa[®]

¹Departamento de Imagens Medicas, Hematologia e Oncologia Clinica, Faculdade de Medicina de Ribeirao Preto (FMRP), Universidade de Sao Paulo, Ribeirao Preto, SP, BR. ^{II}Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirao Preto (FMRP), Universidade de Sao Paulo, Ribeirao Preto, SP, BR. ^{III}Departamento de Fisica, Faculdade de Filosofia, Ciencias e Letras (FFCL), Universidade de São Paulo, Ribeirao Preto, SP, BR.

Maciel JG, Araújo IM, Trazzi LC, Azevedo-Marques PM, Salmon CEG, Paula FJA, et al. Association of bone mineral density with bone texture attributes extracted using routine magnetic resonance imaging. Clinics. 2020;75:e1766

*Corresponding author. E-mails: jamillygm@hotmail.com / jamillygomes@fmrp.usp.br

OBJECTIVE: Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)-derived bone mineral density (BMD) often fails to predict fragility fractures. Quantitative textural analysis using magnetic resonance imaging (MRI) may potentially yield useful radiomic features to predict fractures. We aimed to investigate the correlation between BMD and texture attributes (TAs) extracted from MRI scans and the interobserver reproducibility of the analysis.

METHODS: Forty-nine volunteers underwent lumbar spine 1.5-T MRI and DXA. Three-dimensional (3-D) graylevel co-occurrence matrices were measured from routine sagittal T2 fast spin-echo images using the IBEX software. Twenty-two TAs were extracted from 3-D segmented L3 vertebrae. The estimated concordance coefficient was calculated using linear regression analysis. A Pearson correlation coefficient analysis was performed to evaluate the correlation between BMD and the TAs. Interobserver reproducibility was assessed with the concordance coefficient described by Lin.

RESULTS: The results revealed a fair-to-moderate significant correlation between BMD and 13 TAs (r= -0.20 to 0.39; p < 0.05). Eight TAs (autocorrelation, energy, homogeneity 1, homogeneity 1.1, maximum probability, sum average, sum variance, and inverse difference normalized) negatively correlated with BMD (r= -0.20 to -0.38; p < 0.05), whereas five TAs (dissimilarity, difference entropy, entropy, sum entropy, and information measure corr 1) positively correlated with BMD (r= 0.29-0.39; p < 0.05). The interobserver agreement was almost perfect for all significant TAs (95% confidence interval, 0.92-1.00; p < 0.05).

CONCLUSION: Specific TAs could be reliably extracted from routine MRI and correlated with BMD. Our results encourage future evaluation of the potential usefulness of quantitative texture measurements from MRI scans for predicting fragility fractures.

KEYWORDS: Magnetic Resonance Imaging; Textural Attribute; Bone Mineral Density.

8.3.2. Certificado de apresentação oral no congresso anual da Sociedade Internacional de Radiologia Musculoesquelética, ISS, Berlim, 2018



certifies that

Jamilly Gomes Maciel, MD

has presented the following abstract

CORRELATION OF BONE MINERAL DENSITY WITH BONE TEXTURAL PARAMETERS EXTRACTED FROM ROUTINE MAGNETIC RESONANCE IMAGING.

Jamilly Gomes Maciel, Iana Mizumukai de Araujo, Lucio Trazzi, Francisco Jose Albuquerque de Paula, Carlos Ernesto Garrido Salmon, Paulo Mazzoncini de Azevedo Marques, Marcello Henrique Nogueira-Barbosa.

InterContinental Berlin Berlin, Germany on September 24, 2018

linan Brodelle

Miriam A. Bredella, MD Chair, Ad Hoc Scientific Session Committee International Skeletal Society

8.3.3. Certificado de apresentação oral na Jornada Paulista de Radiologia, São Paulo,





Certificado
Certificamos que
MACIEL, J. G.; SALMON, C.E.G.; HOSSEINI, B. S.; DE PAULA, F.J.A.; NOGUEIRA-BARBOSA, M. H.
constam como autores do Tema Livre A ANÁLISE DE TEXTURA ÓSSEA EXTRAÍDA DE IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE VÉRTEBRAS LOMBARES SE CORRELACIONA COM A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E PODE POTENCIALMENTE DIFERENCIAR GRUPOS COM E SEM FRATURAS POR FRAGILIDADE NA COLUNA VERTEBRAL, apresentado na 51º Jornada Paulista de Radiologia (JPR 2021), realizada de 22 a 25 de setembro de 2021, no Transamerica Expo Center, em São Paulo, SP.
São Paulo, 25 de setembro de 2021.
Dr. Cesar Higa Nomura Dr. Cesar Higa Nomura Presidente Dr. Douglas Jorge Racy Secretário Geral

8.3.4. Aceitação para apresentação no congresso anual de radiologia da RadiologicalSocietyofNorthAmerica,RSNA,Chicago,

2021



Control Number: 3272

Discussion Date/Time: 11/28/2021 1:00:00 PM - 11/28/2021 1:30:00 PM

Title: Mri Lumbar Vertebrae Trabecular Parameters Correlates With Bone Mineral Density, But Not With Fragility Fractures

Dear Dr. Maciel:

Once again, congratulations on being accepted for presentation as a scientific poster at the 107th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America, to be held November 28 - December 2 in Chicago, Illinois. Your abstract will be presented in the above poster discussion day and time. This is an informal presentation to be attended by you, or at least one co-author, at an assigned display monitor in the Learning Center.

Updates to author/presenter information can be made up to **August 25.** After that date, only presenter changes can be made for the online program (email programs@rsna.org).

Please note the following important information:

Registration and Housing: Registration and hotel reservations are the responsibility of the individual presenter. To register online, please visit RSNA.org/register. Please note that registration is free for presenters at the physical meeting.

English is the official language of the RSNA meeting. If you are not comfortable answering questions in English, RSNA asks that a colleague who is fluent in English come with you to assist with translation.

8.3.5. Resumo aceito e apresentado no CARS: Computed Assisted Radiology and Surgery. Proceedings of the 35th international congress and exhibition. Munich. 2021.

Spine MRI texture analysis and prediction of osteoporotic vertebral fracture

J. da Silva Ramos¹, J. Gomes Maciel², A. Juci Traina¹, P. Azevedo-Marques², M. Nogueira-Barbosa² ¹Institute of Mathematics and Computer Science (ICMC), USP, São

Intrine of anticinate of the second secon

Keywords Magnetic Resonance Imaging, Textural Attribute, Osteoporosis, Spine

Purpose

Bone mineral density (BMD) evaluated by bone densitometry (DEXA) is the international reference standard for diagnosing osteoporosis, but DEXA is far from ideal when used to predict secondary fragility fractures [1]. These fractures are strongly related to northidity and mortality. New techniques are necessary to achieve better prediction of patients at risk to develop fractures. Previous literature showed that spine MRI texture features correlate well with

3 Attributes	95,40	0.3993	0.987	Chromatin
2 Attributes	94.30	0.8741	0.971	Bare Nuclei
I Annibute	92.40	0.8368	0.959	Cell Shape Uniformity



Fig. 1 Example of MRI segmentations for patient 10. a Sagittal T1 weighted MRI. b 3D Segmentation of T1 weighted MRI. e Sagittal T2 weighted MRI. d 3D Segmentation of T2 weighted MRI texture analysis searching for potential biomarkers to predict bone fragility fractures secondary to osteoporosis. Methods

The study group comprises 63 patients submitted to DEXA and spine MRE 16 healthy volunteers without osteoporosis and without vertebral fractures, 12 osteopenic patients without fractures and 12 osteopenic with fragility fracture, 12 osteoporotic patients without fractures and 11 osteoporotic with fragility fracture.

T1-weighted (T1w) and T2-weighted (T2w) MRI were segmented for feature extraction (figure 1).

In total, 1316 features were extracted from each vertebral body (L1-L5), including shape and textures features. A few variations were added using log and wavelets. All features were extracted using pyradiomics.

We performed a binary classification, in which we aimed at predicting if there could be a fracture or not. In total, 97 volumetric vertebral body were previously classified as osteopenia/osteoporosis but had no posterior fracture and 97 volumetric vertebral body were previously classified as osteopenia/osteoporosis and presented a future fracture.

K-nearest neighbor (k-nn), Support Vector Machine (SVM), Trees, Naive Bayes and Discriminant Analysis were tested separately for classification, using tenfolds cross validation. We compared the classifications with and without feature selection. We employed Chi square tests and Principal Component Analysis (PCA) for the selection of features. The hyperparameters of every classifier considered in the experiments were trained so that to achieve the best result. For comparison, we use well-known measures, such as Accuracy, Precision, Sensitivity, F-Measure, and Area Under de Curve (AUC). **Results**

Classification results using the features extracted from T1w and T2w MRI, with binary classification predicting fracture or not are depicted on Table 1. Note that, in general, SVM performed better with selected features, achieving up to 95% AUC and 89% Accuracy.

Conclusion

Testure analysis from spine MRI achieved high diagnostic performance for differentiation of patients with and without vertebral body fragility fracture. The best results were obtained with feature selection and combining testure features extracted both from T1w and T2w images. Our results are promising and encourage prospective and longitudinal studies to search for the best MRI features with potential to become biomarkers.

Acknowledgements

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)—Finance Code 001 and by The São Paulo State Research Foundation (FAPESP) Grants # 2018/04266-9, 2017/23780-2 and 2016/17078-0.