



## CONTRIBUIÇÃO CLÍNICA DA POROSIDADE CORTICAL NA INVESTIGAÇÃO DE FRAGILIDADE ÓSSEA ATRAVÉS DE HR-pCT

André Maurício Rique da Silva

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Nuclear, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia Nuclear.

Orientadora: Inayá Corrêa Barbosa Lima

Rio de Janeiro  
Outubro de 2019

CONTRIBUIÇÃO CLÍNICA DA POROSIDADE CORTICAL NA INVESTIGAÇÃO DE  
FRAGILIDADE ÓSSEA ATRAVÉS DE HR-pCT

André Mauricio Rique da Silva

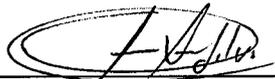
TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ  
COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS  
NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS EM  
ENGENHARIA NUCLEAR.

Examinada por:



---

Prof.a. Inayá Corrêa Barbosa Lima, D.Sc.



---

Prof. Ademir Xavier da Silva, D.Sc.



---

Prof.a. Mirian Araújo Carlos Crapez, DSc



---

Prof.a. Thais Accorsi Mendonça, PhD.



---

Prof. Marcos Vinícius Colaço Gonçalves, DSc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

OUTUBRO DE 2019

Silva, André Mauricio Rique da

Contribuição clínica da porosidade cortical na investigação de fragilidade óssea através de hr-pct. / André Mauricio Rique da Silva. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2019.

XIII, 156 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadora: Inayá Corrêa Barbosa Lima

Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Nuclear, 2019.

Referências Bibliográficas: p. 68-76.

1. Microtomografia de Raios X. 2. Síndrome Cushing.
3. Porosidade. I. Lima, Inayá Corrêa Barbosa. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Nuclear. III. Título.

*Este trabalho é dedicado aos meus pais  
À minha esposa e aos meus filhos.*

“Podemos ser ludibriados por três formas de preguiça: a que se manifesta como intolerância, que é o desejo de adiar; a que se manifesta como sentimento de inferioridade, que é duvidar da própria capacidade; e a que se manifesta com a adoção de atitudes negativas, que é dedicar um esforço excessivo àquilo que não é virtude.”

*Dalai-Lama*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Grande Arquiteto do Universo, Deus dos mundos, sem Ele não haveria existência.

Aos meus pais, Maurícia e Ayrton (in memorian), pela orientação que me deram na vida, no carinho e amor, e tudo que representam para mim como meu maior exemplo.

A minha esposa Valéria, que me deu força na caminhada em todos os momentos, onde a desistência não faz parte dessa família, cujo meu amor é infinito, e que algumas vezes tive que dormir mais tarde pelo trabalho, desculpe-me foi necessário.

Aos meus filhos Lucas e João Pedro, agradeço pela compreensão das ausências, que muitas vezes fez-se necessário. A caminhada não para quando terminamos um trabalho, e sim, inicia uma nova jornada repleta de mais conhecimento e mais vontade de seguir em frente. Acredito em cada um de vocês no propósito que se mostraram a cumprir, que é estudar. Sigam os seus caminhos com sabedoria e determinação, não existe a variável tempo quando se quer aprender. Vocês são minha vida, papai ama muito vocês.

A minha orientadora Profa Dra Inayá pelo apoio que me foi dado e confiança no trabalho executado, meu muito obrigado.

A Dra Maria Lúcia e Dr. Miguel Madeira pelo apoio, orientação na parte clínica e total liberdade no acesso ao Tomógrafo do HU, meu muito obrigado.

Ao companheiro de jornada Luiz Felipe pelo apoio e paciência, meu obrigado. Muito obrigado e boa sorte em suas vidas.

Aos funcionários do Programa de Engenharia Nuclear da COPPE/UFRJ pela colaboração e suporte, principalmente, Lili, Whashington e Marcos.

Ao Programa de Engenharia Nuclear da COPPE/UFRJ pela oportunidade de realização deste trabalho.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão deste trabalho.

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

## CONTRIBUIÇÃO CLÍNICA DA POROSIDADE CORTICAL NA INVESTIGAÇÃO DE FRAGILIDADE ÓSSEA ATRAVÉS DE HR-pCT

André Mauricio Rique da Silva

Outubro/2019

Orientadora: Inayá Corrêa Barbosa Lima

Programa: Engenharia Nuclear

A proposta deste trabalho é a avaliação da porosidade cortical através da microtomografia quantitativa periférica de alta resolução em pacientes com Síndrome de Cushing, que é caracterizada por excesso de produção de glicocorticóides pelas glândulas supra-renais e sua liberação na circulação. Para tal avaliação foram utilizados pacientes na faixa etária entre 29 a 72 anos com síndrome de Cushing (N=18) e também pacientes que fizeram parte de um grupo controle (N=23) que compõem o banco de dados da HR-pQCT, ou seja, sem nenhuma doença óssea. O procedimento teve como medida padrão pacientes de 37 a 82 anos de idade que não possuíssem fraturas em seus membros inferiores e superiores. Os resultados mostraram que a quantidade de poros no osso cortical para os pacientes com a supracitada patologia não aumenta em proporções significativas, contudo houve um aumento no diâmetro dos poros e diminuição da transição entre o osso cortical e trabecular. Esse aumento de diâmetro dos poros fragiliza os ossos de tal forma que podem ocorrer fraturas em periféricos de membros superiores e inferiores. A Síndrome de Cushing pode apresentar uma relação direta com esse aumento de diâmetro, bem como um aumento de porosidade cortical, quando comparado com pacientes saudáveis na mesma faixa de idade.

Abstract of Thesis presented to COPPE / UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.).

CLINICAL CONTRIBUTION OF CORTICAL POROSITY IN BONE FRAGILITY  
INVESTIGATION THROUGH HR-pCT

André Mauricio Rique da Silva

October/2019

Advisor: Inayá Corrêa Barbosa Lima

Department: Nuclear Engineering

The purpose of this study is to evaluate cortical porosity by high resolution peripheral quantitative microtomography in patients with Cushing's syndrome, which is characterized by excess production of glucocorticoids by the adrenal glands and their release into the circulation. For this evaluation we used patients aged 29 to 72 years with Cushing's syndrome (N = 18) and also patients who were part of a control group (N = 23) that make up the HR-pQCT database, or that is, without any bone disease. The procedure was the standard measure for patients from 37 to 82 years old who did not have fractures in their lower and upper limbs. The results showed that the amount of pores in the cortical bone for patients with the aforementioned pathology does not increase in significant proportions, however there was an increase in pore diameter and a decrease in the transition between cortical and trabecular bone. This increase in pore diameter weakens the bones so that peripheral and lower limb fractures can occur. Cushing's syndrome may have a direct relationship with this increase in diameter, as well as an increase in cortical porosity, when compared to healthy patients in the same age range.

## INDÍCE

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	4
2.1 Microtomografia Computadorizada de Raios X .....	6
2.2 Osteoporose .....	6
<b>3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS</b> .....	11
3.1 Produção de Raios X.....	12
3.1.1 A Produção de Raios X Característicos e Elétron Auger.....	12
3.1.2 Radiação de uma Carga Acelerada.....	14
3.2 Interação dos Raios X com a Matéria .....	15
3.2.1 Efeito Fotoelétrico .....	16
3.2.2 Espalhamento Compton.....	17
3.2.3 Espalhamento Coerente ou Elástico.....	18
3.3 Conceitos de Microtomografia.....	20
3.4 Microtomografia de Raios X.....	21
3.4.1 Aquisições.....	21
3.4.2 Reconstrução.....	25
3.5. Morfologia .....	26
3.6 Histomorfometria.....	26
3.7 Densidade Mineral Óssea.....	28
3.8 Síndrome de Cushing.....	30
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	32
4.1 Ensaio Microtomográfico.....	32
4.1.1 Procedimento de Calibração.....	33
4.1.2 Procedimento de Exame.....	33
4.1.3 Método de Avaliação da Porosidade Cortical.....	36
4.2 Dados das Amostras.....	37
4.3 Histomorfometria.....	38
4.3.1 Método de Análise da Cortical.....	38
4.3.2 Estatística .....	39
<b>5.RESULTADOS</b> .....	41
5.1 Análise do Cortical do Osso Radio/Tibia do Grupo Controle.....	43
5.2 Análise do Cortical do Osso Radio/Tíbia do Grupo Cushing.....	53
5.3 Análise Cortical nos Grupos CTL/CSH.....	65
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	67
<b>7.REFERÊNCIAS</b> .....	68
<b>8.APÊNDICE</b> .....	77

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Transição de um elétron da camada M de molibdênio para preencher uma lacuna na camada K seguido pela emissão de (a) raios X característica $K\beta$ e (b) um elétron Auger (modelo adaptado).	p.13
Figura 2: Desenho esquemático de um tubo de raios-X. Elétrons termal escapa a partir de um filamento de catodo que é diretamente aquecido a aproximadamente 2400K. Elétrons são acelerados no campo elétrico entre o catodo e o ânodo. Radiação de raios-X emerge da desaceleração de elétrons rápidos na sequência da sua entrada para o material do ânodo.	p.14
Figura 3: Ilustração de produção raios X bremsstrahlung.	p.15
Figura 4: Interação fotoelétrica, adaptação.	p.16
Figura 5: Interação Compton, adaptação.	p.17
Figura 6: As percentagens dos diferentes tipos de interações como uma função da energia na água, adaptação.	p.19
Figura 7: Exemplo de um sinograma micro-CT.	p.21
Figura 8: Ilustração de atenuação de material para um feixe de raios-X monocromáticos.	p.23
Figura 9: Exemplo de um espectro de um tubo de raios X operando com 120 kVp.	p.24
Figura 10: Osso trabecular e cortical.	p.29
Figura 11: A) Tomógrafo, B) Imagem de um slice do radio de um paciente, C) imagem 3D do rádio.	p.32
Figura 12: Phantom de calibração, QC1 e QC2.	p.33
Figura 13: Posição do pé no suporte para realização do exame, adaptado.	p.34
Figura 14: Referência da medida, adaptado.	p.35
Figura 15: Slices de número 00, 55 e 109 rádio grupo controle, idade 42 anos.	p.44
Figura 16: CtvBMD radio/tíbia grupo CTL versus idade.	p.45
Figura 17: Intervalo de Confiança de CtvBMD do radio e tíbia do grupo CTL.	p.46
Figura 18 :CtTh radio/tíbia versus idade do grupo CTL.	p.47
Figura19: Intervalo de Confiança de CtTh radio e tíbia do grupo CTL.	p.48
Figura 20: CtPo radio/tíbia versus idade do grupo CTL.	p.49
Figura 21: Intervalo de Confiança de CtPo do radio e tíbia do grupo CTL.	p.50
Figura 22: CtPoDm radio/tíbia versus idade do grupo CTL.	p.51
Figura 23: Intervalo de Confiança de CtPoDm do radio e tíbia do grupo CTL.	p.51
Figura 24: Porosidade Cortical do osso radio do grupo CTL no intervalo de confiança de 95% em comparação com os valores preditos.	p.52

Figura 25: Slices de número 00,55 e 109 radio grupo CSH, idade 42 anos.	p.53
Figura 26: CtvBMD tibia/radio versus idade do grupo CSH.	p.54
Figura 27: Intervalo de Confiança de CtvBMD tibia/radio grupo CSH.	p.55
Figura 28: Distribuição Normal de CtvBMD.	p.55
Figura 29: CtTh radio/tibia versus idade no grupo CSH.	p.56
Figura 30: Intervalo de Confiança de CtTh radio/tibia versus idade no grupo CSH.	p.57
Figura 31: CtPo radio/tibia versus idade do grupo CSH.	p.58
Figura 32: Intervalo de Confiança de CtPo tibia/radio grupo CSH.	p.59
Figura 33: CtPoDm radio/tibia versus idade do grupo CSH.	p.60
Figura 34: Intervalo de Confiança de CtPoDm tibia/radio grupo CSH.	p.60
Figura 35: CtPm radio/tibia versus idade do grupo CSH.	p.61
Figura 36: Intervalo de Confiança de CtPm tibia/radio grupo CSH.	p.61
Figura 37: CtPo versus CtvBMD radio do grupo CSH.	p.62
Figura 38: CtPo versus CtvBMD tibia do grupo CSH.	p.63
Figura 39: CtPoDm versus CtvBMD radio do grupo CSH.	p.64
Figura 40: CtPo versus CtPoDm tibia do grupo CSH.	p.64
Figura 41: Porosidade Cortical do radio do grupo CSH e CTL.	p.66
Figura 42: Diâmetro do Poro Cortical do radio do grupo CSH e CTL.	p.66

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Índices histomorfométricos.	p.27
Tabela 2: Variáveis utilizadas na análise.	p.36
Tabela 3: Amostras.	p.37
Tabela 4: Resultados grupo controle feminino rádio.	p.41
Tabela 5: Resultados grupo controle feminino tibia.	p.42
Tabela 6: Resultados grupo CSH feminino tibia.	p.43
Tabela 7: Resultados grupo CSH feminino radio.	p.43
Tabela 8: Valores de Ct <sub>v</sub> BMD do radio e tibia do grupo CTL.	p.46
Tabela 9: Valores de CTh do radio e tibia do grupo CTL.	p.48
Tabela 10; Valores de Ct <sub>Po</sub> do radio e tibia do grupo CTL.	p.50
Tabela 11: Valores de Ct <sub>Po</sub> Dm do radio e tibia do grupo CTL.	p.51
Tabela 12: Valores Observados e Valores Preditos do parâmetro diâmetro cortical.	p.64
Tabela 13: Valores médios do grupo CTL e CSH dos parâmetros analisados.	p.65

## ÍNDICE DE ABREVIações

- X ( $\mu$ TC) - microtomografia computadorizada de raios.  
HR-pQCT - microtomografia quantitativa periférica de alta resolução.  
DMO – Densidade Mineral Óssea.  
Ct.TV- Volume cortical “aparente”  
Ct.BV- Volume do osso  
BMD - Densidade mineral óssea  
DT-TB.N - Número trabecular  
DT-TB.Th - Espessura trabecular  
DT-Tb.Sp.- Separação trabecular = espessura medular  
Voxel - Menor elemento de volume de uma imagem de TC  
TV – Volume Total  
BV - Volume de osso  
BV/TV – Fração de volume ósseo.  
BS/BV – Relação entre superfície e volume ósseo  
BS – Superfície óssea  
OP- Osteoporose  
CTL - Controle  
CSH – Síndrome de Cushing  
CtvBMD – Densidade Mineral Óssea  
CtTh – Espessura Cortical  
CtPm - Perímetro endosteal cortical  
Ct.Po. - Porosidade cortical  
Ct.Po.Dm. - Média do tamanho dos poros.

# Capítulo 1

---

## 1. Introdução

A osteoporose tem sido definida como uma doença sistêmica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da micro-arquitetura de tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade à fratura. Após a idade de cinquenta anos, 40% das mulheres sofrem de osteoporose e uma em cada três mulheres irá sofrer fraturas osteoporóticas. Aos 80 anos de idade ou mais velhos, de 70% de mulheres com osteoporose apresentam pelo menos uma fratura [1]. O tecido ósseo em termos gerais sofre seu desgaste natural onde é marcante a partir dos 45 anos, que em determinados indivíduos acentua-se com perda óssea muito grande, caracterizando a osteoporose. Desde o nascimento até a fase adulta do desenvolvimento esquelético, a massa óssea cresce de forma natural chegando a um pinco e decresce.

A microtomografia computadorizada de raios X ( $\mu$ TC) tem sido amplamente utilizada para gerar imagens em alta resolução de ossos trabeculares e corticais em humanos [3,4,5].

Embora tenha a  $\mu$ TC efetivamente se tornado a ferramenta padrão para quantificar a morfologia óssea e a microestrutura, muito pouco tem sido feito no estabelecimento da  $\mu$ TC como uma ferramenta para fornecer avaliação quantitativa da mineralização do tecido ósseo [3].

A investigação de porosidade cortical é um aspecto importante da compreensão dos processos biológicos, patológico e biomecânicas que ocorrem dentro do esqueleto. Com o surgimento da HR-pQCT como um instrumento não invasivo adequado para o uso clínico, porosidade cortical em locais apendiculares pode ser visualizado diretamente, *in vivo* [2].

Atualmente, as imagens de  $\mu$ TC geradas são utilizadas para quantificar porosidade em diversos materiais e também em microestruturas ósseas, bem como ossos com massa compactas, como por exemplo, osso cortical.

Neste sentido, este trabalho tem por objetivo a avaliação da porosidade cortical através da microtomografia quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) em pacientes com Síndrome de Cushing em comparação com pacientes controles de boa saúde. Por ser tratar de uma Síndrome rara, tornou-se difícil a cooptação no Hospital Clementino Fraga de uma quantidade de pacientes que agregassem valores estatísticos que pudessem ser apresentados resultados mais conclusivos. O trabalho de análise cortical

em pacientes com Síndrome de Cushing, deu-se como único em virtude da falta de literatura (mesmos parâmetros) que pudesse ser utilizada como fonte de comparação.

O trabalho segue as seguintes etapas:

1ª Etapa: Obtenção dos pacientes (com ou sem patologia) seguindo os protocolos de atendimento do HU (020-13 do grupo). Nesta etapa os pacientes são comunicados que seus resultados serão objeto de estudo. Esse procedimento é realizado com a equipe médica do próprio hospital que realiza anamnese dos pacientes em questão.

2ª Etapa: Realização dos exames que são executados no HR-pQCT Scanco® (marca X-treme CT) nas extremidades dos membros inferiores (tíbia) e superiores (rádio). O exame é realizado sempre no lado não dominante para não interferir nas análises posteriores, pois o lado dominante está sendo constantemente utilizado pelos pacientes, podendo influenciar em um maior DMO. Em casos em que o lado não dominante possui histórico de fratura, passa-se a utilizar, nesse caso específico, o lado dominante.

3ª Etapa: Realização do exame na região óssea a ser analisada (feito o procedimento de *thresholding* automático, com regiões regulares ou irregulares) e então a análise pelo software do próprio equipamento entre outros parâmetros, as variáveis Ct.TV (volume cortical “aparente”, volume de todo o “anel” incluindo a região onde o córtex é muito fino para ser segmentado, mm<sup>3</sup>), Ct.BV (volume do osso, mm<sup>3</sup>), BMD (densidade mineral óssea, mg/cm<sup>3</sup>), VOX (baseado na contagem de voxels), TV (total de volume, mm<sup>3</sup>), BV (volume de osso, mm<sup>3</sup>), DT-TB.N (número trabecular, mm<sup>-1</sup>), DT-TB.Th (espessura trabecular, mm), DT-Tb.Sp. (separação trabecular = espessura medular, mm), Mean 1 (valores médios do voxel de tudo que se encontra dentro do volume de interesse (misturando osso e não osso); se o scan for calibrado para osso, então o valor médio do voxel está em unidade de densidade de hidroxiapatita, mgHA /ccm, caso contrário no coeficiente de atenuação linear, cm<sup>-1</sup>, HU (unidade de Hounsfield) ou número de arquivo nativo, 1 unidade), Mean 2 (média da região segmentada, logo atenuação linear do que apenas foi considerado osso), Mean 3 (média da região adicional, quando aplicada), Ct.Po. (porosidade cortical, %), Ct.Po.dm. (média do tamanho dos poros), CtTh (espessura cortical), CtvBMD (densidade óssea cortical), CtPm (Perímetro cortical). Por se tratar de um equipamento completamente fechado e com setup já acertado pela Scanco®, os parâmetros tomográficos, tais como tensão (60kVp/40keV), corrente elétrica (900mA), tamanho de foco (80 μm) e resolução espacial [( $<105\mu\text{m}$  (10%MTF), 41-246 mm tamanho de pixel – isotrópico nominal)], que

melhor se ajusta para análise da microarquitetura óssea já estão configurados automaticamente no HR-pQCT.

4ª Etapa: Análise da porosidade cortical nos membros periféricos superiores e inferiores. Nessa etapa é feito uma extração dos dados gerados pela HR-pQCT e submetido a avaliação.

No próximo capítulo desta proposta de tese será apresentada uma revisão bibliográfica com abrangência no assunto de relevância do tema.

No capítulo 3 são apresentados os fundamentos teóricos com noções de microtomografia de raios X, HR-pQCT e tecido ósseo.

No capítulo 4 será apresentado o protocolo do exame e a metodologia utilizada.

No capítulo 5, são apresentados os resultados obtidos e suas análises.

No capítulo 6 serão apresentadas às conclusões obtidas e o cronograma final do trabalho.

# Capítulo 2

---

## 2. Revisão Bibliográfica

### **2.1 Microtomografia Computadorizada de Raios X**

A tomografia computadorizada (CT) evoluiu para um método de imagens indispensáveis na rotina clínica. Foi o primeiro método de forma não invasiva adquirir imagens de dentro do corpo humano que não foram influenciadas pela sobreposição das estruturas anatômicas distintas. Portanto, CT produz imagens de melhor visualização em comparação com a radiografia convencional. Durante os anos 70, este foi um enorme passo para o avanço da possibilidade diagnóstico na medicina [6].

Em 1989 FELDKAMP et al [7] apresentaram um método para examinar a estrutura de ossos esponjosos com obtenção de parâmetros histomorfométricos utilizando a microtomografia 3D.

A implementação da CT mais amplamente conhecida pelo público em geral é a CT médica, a chamada CAT ou CT Scan. A reconstrução da imagem pode ser realizada por uma variedade de álgebra, estatística e técnica de Fourier. A geometria de projeção, e da qualidade e integridade dos dados de projeção determina a escolha da técnica. A micro-CT é a extensão da CAT Scan para resolução espacial de até aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  [8].

SILVA *et. al.* [9] compararam a Tomografia Computadorizada Quantitativa de Alta Resolução Periférica (HRpQCT) e estudos de tomografia computadorizada quantitativa central (QCT) em diferenças estruturais ósseas entre chineses americano (CH) e as mulheres brancas (Wh). A Tomografia Computadorizada Quantitativa Central (QCT) e Tomografia Computadorizada Quantitativa de Alta Resolução Periférica (HRpQCT) pode de forma não invasiva avaliar vBMD(Densidade Mineral Óssea Volumétrica), que não é afetado pelo tamanho do osso. HRpQCT tem a vantagem de forma não invasiva, avaliar a micro arquitetura óssea e tem sido demonstrado para distinguir aqueles com e sem fratura. Estudos indicam em HRpQCT que chineses americanos têm tamanho do osso menor, córticais mais densas e mais grosso do que as mulheres brancas no rádio e tibia. Além disso, usando análise de elementos finitos, demonstraram que estas características em

chineses americanos estão associados ao aumento da resistência óssea, apesar de o tamanho do osso menor, em comparação com mulheres brancas. Essas descobertas ajudam a explicar as taxas mais baixas de fraturas não vertebrais em chineses americanos, apesar de a BMD (Densidade Mineral Óssea Areal) inferiores.

STEFANIA N. *et. al.* [10] visualizaram a disponibilidade de técnicas de medição tridimensionais acopladas aos métodos de processamento de imagem específicos que abre novas oportunidades para a análise da estrutura óssea. Eles propuseram um método de calibração para avaliar a distribuição tridimensional do grau de mineralização dentro da amostra. Em primeiro lugar uma relação linear teórica modela o coeficiente de atenuação linear como uma função das concentrações de hidroxiapatita. Em seguida utilizaram uma validação experimental em *phantom* confirmando tanto a precisão das ferramentas de processamento de imagens e a configuração experimental utilizada. Finalmente, a análise do grau de mineralização em amostras de biópsias ósseas de quatro cristas ilíacas foi relatada. O método foi comparado com a referência a técnica de microradiografia, que atualmente é utilizada para a quantificação de duas dimensões. Os valores da concentração do grau de mineralização foram encontrados com ambas as técnicas na faixa de 0,5-1,6 g de mineral por centímetro cúbico de osso, tanto na região cortical e trabecular. A diferença média entre as duas técnicas foi cerca de 4,7%, e foi ligeiramente superior na região trabecular do que no osso cortical.

INAYÁ L. *et. al.* [11], colocaram que a avaliação de amostras ósseas (trabecular ou morfologia cortical e / ou topologia) pode ser realizada com várias técnicas. Informação quantitativa e qualitativa foi utilizada para determinar alterações microestruturais e melhorar a nossa compreensão da osteoporose e alterações ósseas. Disseram que é fundamental que todas as técnicas envolvidas possam ser capazes de analisar estas estruturas pequenas (da ordem de 100-500  $\mu\text{m}$  de espessura trabecular). Apesar do fato que a osteoporose é uma das mais comuns desordens hoje, ainda não é bem compreendida e tem sido objeto de estudo intensivo. A investigação da microarquitetura do osso pode fornecer informações importantes, tais como, diâmetro dos poros, as concentrações de minerais, parâmetros morfológicos e topológicos. O 3D $\mu\text{CT}$  é semelhante aos sistemas de CT de raios X convencionais utilizados em aplicações médicas e industriais. Em contraste com esses sistemas, que, tipicamente, tem uma máxima resolução espacial de cerca de 1 mm, 3D $\mu\text{CT}$  é capaz de alcançar uma resolução espacial de aproximadamente 10 $\mu\text{m}$ . Esta técnica pode complementar o procedimento médico, fornecendo parâmetros estruturais.

FRANCO M. *et. al.* [12], colocaram que muitos pesquisadores validaram a tomografia como a técnica de levantamento de morfometria óssea e o seu desenvolvimento notável é o fato de que, ao contrário das técnicas clássicas tais como a histologia, a tomografia não causa dano à amostra de teste. Eles analisaram seis amostras patológicas de ossos em microtomografia computadorizada, examinando a estrutura tridimensional e os parâmetros histomorfométricos. A imagem reconstruída foi criada por irradiação da amostra com raios X e estudada a atenuação dos raios-X através do espécime, uma vez que a atenuação é diretamente proporcional a densidade do espécime. A microarquitetura pode ser avaliada por vários parâmetros: espessura trabecular (Tb.Th.), Número trabecular (Tb.N) e separação trabecular (Tb.Sp). Muitos estudos sublinharam que estes parâmetros arquitetônicos estão relacionados com valor da fração do volume de osso (BV / TV).

BRITTA L. JORGENSON *et. al.* [13], cada vez mais, a porosidade cortical (CtPo) é de particular interesse devido à sua relação com a qualidade óssea e a rotatividade. Com os sistemas HR-pQCT de primeira geração, a precisão de detectar poros maiores que 140 µm de diâmetro é excelente ( $r^2 = 0,983$ ; IC=95% de -4,88% a + 2,45%). Uma análise de regressão linear entre as medições resultou em um coeficiente de correlação de  $r^2 = 0,939$ .

## **2.2 Osteoporose**

Em 1999 PANATTONI *et. al.* [14] havia publicado que a osteoporose é uma das doenças de osso mais comum entre mulheres de idade da menopausa devido à diminuição da massa óssea, o que é provocada por vários fatores de densidade. Densidade Mineral Óssea (BMD) é geralmente medida por técnicas de absormetria de raios-X. No entanto, a estrutura interna do osso não pode ser vista através de tais técnicas. Em outras palavras, eles não permitem que a distinção da região cortical da região trabecular [15].

MARTIN-BADOSA E. *et. al.* [16], a fim de estudar a porosidade cortical, e também o volume de poros 3D no córtex, obtiveram resultados subtraindo o ROI cortical poroso pelo ROI cortical preenchido. Resultados muito precisos sobre o volume e tamanho dos poros exigiria maior resolução espacial, mas à custa em reduzir o campo de visão e, assim, o ROI a ser analisado. BV corresponde ao volume de osso trabecular, e CtV osso cortical, e TV, é a soma de BV mais o volume da medula (M).

$$\frac{BS}{BV} = \frac{2 \text{ Tb:N}}{BV/TV}$$

No entanto, o resultado do algoritmo mostra dependência do número e tamanho dos poros dentro do córtex, podendo variar muito entre as fatias e amostras. A avaliação da conectividade 3D tem sido sugerida como um parâmetro topológico de interesse para caracterizar as propriedades mecânicas do osso esponjoso.

Para ZEBAZE R. *et. al.* [17] oitenta por cento da matriz óssea mineralizada do esqueleto é cortical, 20% é trabecular. De toda a perda óssea apendicular relacionada com a idade, ~ 70% é cortical e é o resultado da remodelação intracortical iniciado a canais de Haversian atravessando o córtex. O córtex interno adjacente ao canal medular e as trabéculas que encostam contra a superfície endocortical formam a região de junção cortical-trabecular ou zona de transição. A porosidade da zona de transição é uma fonte importante de perda óssea. Ele reduz a resistência óssea de forma exponencial e é um 'impressão digital' quantificável de deterioração estrutural.

Para imagens HRpQCT, na região de junção cortical-trabecular ou zona de transição, a análise é restrita às 40 fatias mais proximal, porque as 70 fatias distais muitas vezes têm córtices muito finas. Esses córtices podem ser segmentados, mas voxels contendo eles também podem conter vazio fundo, osso trabecular ou vazio medular, e assim eles não são adequados para a quantificação inequívocas de porosidade cortical. A porosidade é quantificada como a fração de volume vazio médio de todos os voxels dentro de cada compartimento. Para avaliar a precisão no fêmur proximal, digitalização de imagens de microscopia eletrônica (SEM) de espécimes recolhidos a uma resolução de 2,5 mm serviu como padrão-ouro. O método tem várias limitações. O tamanho e a forma dos poros não são quantificados e o local no interior do voxel não é conhecido. Cálculo da porosidade depende da atenuação local. No caso de imagens de CT, este valor pode ser alterado na vizinhança de espaços vazios, devidos à falta de homogeneidade local. No entanto, o erro de precisão em quantificar a porosidade introduzida por este efeito é pequeno, tal como a porosidade total é a média de todos os valores.

WON C. B. *et. al.* [18], descreveram o uso de uma sequência convencional FSE bidimensional (2D) para avaliar a microestrutura do osso cortical e medir a porosidade cortical utilizando um scanner clínico 3T. Doze amostras de osso cortical humanos de cadáveres foram estudados com ressonância magnética e tomografia microcomputadorizada (microCT) (reduzida para a mesma resolução espacial). Os resultados preliminares também mostraram uma alta correlação entre a porosidade cortical e avaliação biomecânico.

JOHN H. K. *et. al.* [19], descreveram um novo método para a quantificação da orientação do osso trabecular a partir das imagens tridimensionais. Reticulados de cinco vértebras trabecular humana foram decompostas em elementos individuais trabecular, e a orientação, massa, e a espessura de cada elemento foram registrados. Os resultados foram comparados com as medições experimentais do módulo de elasticidade em três direções principais anatômicas. A relação de lei de potência de escala entre as anisotropias na massa e módulo de elasticidade foi observada; o expoente de escalonamento foi de 1,41 ( $r^2 = 0,88$ ). Verificaram que as trabéculas verticais foram 30% mais espessa, em média, do que as trabéculas horizontais. A espessura trabecular vertical foi inversamente relacionada à conectividade ( $R^2 = 0,70$ ;  $P = 0,07$ ). Compararam anisotropia em massa com a dependência de orientação do módulo de elasticidade. A correlação era mais forte ao longo da orientação vertical ( $R^2 = 0,70$ ;  $P = 0,07$ ), e mais fraca para as trabéculas horizontal ( $R^2 = 0,53$ ;  $P = 0,16$ ). Esta correlação entre a ligação e a espessura foi observada na ausência de qualquer correlação entre o volume de osso trabecular e conectividade. A espessura trabecular determinada com o modelo de placa Tb.Th foi comparada com a medida tridimensional imparcial de espessura.

S. NUZZO *et. al.* [20], propuseram um método para avaliar o grau de mineralização em amostras ósseas com imagens 3D em SR $\mu$ CT (Micro Tomografia Radiação Síncrotron). Portanto, a informação exata sobre o teor mineral local e a arquitetura óssea ao mesmo tempo foram necessários para investigar o efeito benéfico específico de bisfosfonato no osso com osteoporose e analisar em detalhe os mecanismos de mudanças na densidade óssea durante o tratamento com bisfosfonato. Entre as diferentes técnicas disponíveis, a tomografia computadorizada (TC) em diferentes escalas é cada vez mais utilizado para avaliar microarquitetura óssea.

LIAN A. e FRANÇOISE P. [21], apresentaram um método para analisar a conectividade de grandes imagens em 3D. Para este efeito, os parâmetros característicos são calculados a partir das imagens após a segmentação da estrutura óssea. Com este propósito, de alta-resolução de imagens 3D abre novas possibilidades para a quantificação do osso de microarquitetura. Eles desenvolveram uma técnica para analisar a conectividade de grandes imagens 3D por uma abordagem baseada na divisão do processamento em dois ou mais sub-volumes. O método foi sistematicamente testado em diferentes volumes de tamanho com vários números de objetos e os resultados perfeitamente de acordo com os indicados por análise de CC (Componentes Conectados) de um bloco.

EDUARDO MADEIRA *et. al.* [22] investigaram as correlações entre a composição corporal e densidade mineral óssea (DMO) e microestrutura do osso em indivíduos obesos com Síndrome Metabólica (MS). Avaliaram 50 indivíduos obesos com MS no que diz respeito à sua composição corporal e DMO, utilizando absorvometria de duplo raios-X, e microarquitetura óssea, avaliada por alta resolução tomografia computadorizada quantitativa periférica (HR-pQCT) da tíbia distal e radio. Várias medições HR-pQCT apresentaram correlações estatisticamente significativas com a massa magra. Massa magra foi positivamente correlacionada com os parâmetros de melhor qualidade óssea ( $r$ : 0,316-0,470) e negativamente correlacionada com parâmetros de maior fragilidade óssea ( $r$ : -0,460 a -0,310). Correlações positivas também foram observadas entre a massa magra e a DMO do fêmur total e 33% do radio. Massa gorda não foi significativamente correlacionada com a DMO ou qualquer medição HR-pQCT. Os dados sugerem que a massa magra pode ser um preditor de saúde óssea em indivíduos obesos com MS.

ALEXANDER VALENTINITSCH *et. al.* [23], desenvolveram uma ferramenta de segmentação independente de limiar (TIST) baseado em características de textura local, que captura três propriedades da imagem em escala de cinza dimensionais dos scans HR-pQCT; visando a extração de estruturas de espessura corticais, este algoritmo baseia-se num processo de segmentação com um limiar fixo de atenuação. Mesmo pequenas mudanças no nível de limiar podem ter um efeito significativo no resultado da segmentação. Este novo método de pós-processamento é baseado em características de aparência em modelagem de casos anotados manualmente. A sobreposição entre a ferramenta proposta (TIST) e contorno manual foi de  $0,904 \pm 0,045$  (coeficiente de Dice). Os experimentos mostraram que TIST obteve maior precisão global nas medições do que outras técnicas.

MIGUEL M. *et. al.* [24], investigaram a densidade óssea (avaliada por DXA e HR-pQCT) e microarquitetura (avaliado por HR-pQCT) em pacientes com acromegalia que tem uma influência negativa sobre osso trabecular, mas não no osso cortical. Para a região cortical, a média era CTTC calculada como o volume cortical dividida pela superfície óssea exterior. A reprodutibilidade das medidas baseadas em densidade é geralmente menos de 1% e é normalmente entre 3% e 5% para os parâmetros da estrutura óssea.

HENRIQUE FULLER *et. al.* [25], a tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) é uma nova tecnologia disponível comercialmente há menos de 10 anos que permite a feitura de exames *in vivo* para a avaliação de parâmetros ósseos. A HR-pQCT avalia a forma, o número, o volume, a densidade, a conectividade e a separação das trabéculas; a densidade e a espessura do osso cortical e o volume e a

densidade total, em alta definição, o que permite a construção digital da microarquitetura óssea adicionalmente. A HR-pQCT adquire simultaneamente dados antes fornecidos separadamente pela densitometria óssea, pela ressonância magnética e pela histomorfometria e agrega estimativas biomecânicas antes só possíveis em tecidos extraídos. A reprodutibilidade do método é satisfatória, com coeficientes de variação que raramente ultrapassam os 3%. Quanto à acurácia, os parâmetros apresentam de regular a boa concordância ( $r^2 = 0,37-0,97$ ).

VILAYPHIOU N. *et. al.* [26], digitalizaram a extremidade distal do rádio e da tíbia pelo HR-pQCT. Avaliaram a resistência óssea estimando carga por análise de elementos microfinito ( $\mu$ FEA), com propriedades de materiais isotrópicos e homogêneos. Pelo modelo desenvolvido, descobriram que propriedades corticais e trabeculares, juntamente com a carga de ruptura são ligeiramente prejudicada com o avanço da idade em mulheres na pré-menopausa com  $r_{\text{ange}}$  variando entre 0,14 - 0,38. Após o início da menopausa, essas relações com a idade foram mais fortes para a maioria dos parâmetros, com  $r_{\text{ange}}$  variando entre 0,10 a 0,64, nomeadamente para a porosidade cortical e carga de ruptura, que deteriorou-se marcadamente com o aumento da idade.

MACDONALD *et. al.* [27] mostraram aumento da porosidade variando de 6 a 16% e de 9 a 28% no rádio e tíbia distal respectivamente, através de uma relação quadrática entre a porosidade cortical e a idade de 20 a 98 anos. Em particular, este aumento com a idade foi muito mais pronunciado após a menopausa.

Franco M. *et al* [28], a evolução da massa óssea durante a vida segue o crescimento em altura. É possível distinguir três fases dependentes da idade: aumento da massa óssea até os 20 anos, fase de consolidação, caracterizada por um contínuo e aumento lento até os 35-40 anos de idade e, finalmente, uma diminuição progressiva pelo resto da vida. A perda de uma certa quantidade de massa óssea é fisiológica e inevitável com a idade e é denominada osteopenia. No entanto, quando esse processo se torna particularmente intenso prolongada, suficiente para induzir fraturas ou trauma, é chamado osteoporose (OP).

## Capítulo 3

---

### 3. Fundamentos Teóricos

A tomografia computadorizada (TC) está em sua quarta década de uso clínico e provou como uma ferramenta inestimável de diagnóstico para muitas aplicações clínicas, de diagnóstico de câncer, de trauma, e rastreio da osteoporose. CT foi a primeira modalidade de imagem que tornou possível para sondar as profundezas interiores do corpo, fatia por fatia [29]. Desde 1972, quando o primeiro scanner (EMI scanner) de cabeça TC foi introduzido por Godfrey Hounsfield, TC amadureceu muito e ganhou sofisticação tecnológica, concomitantes mudanças ocorreram na qualidade de TC imagens. O trabalho dele estava baseado em métodos matemáticos e experimentais desenvolvidos por Allan Cormack [29, 30, 31]. Recentes avanços em geometria de aquisição, tecnologia de detector, detector múltipla *arrays* e desenho do tubo de raios X levaram a digitalizar medidas em frações de segundo. Os computadores modernos possuem capacidade computacional que permite a reconstrução dos dados de imagem, em tempo real [29]. De um ponto de vista puramente matemático, a solução para o problema de como reconstruir uma função através dos dados de projeção foi implementada por Johann Radon em 1917 [32, 33,6].

A invenção do tomógrafo trouxe para Godfrey Hounsfield da Grã-Bretanha e Allan Cormack dos Estados Unidos o Prêmio Nobel de Medicina em 1979 [29].

A TC evoluiu para um método de imagem indispensável na rotina clínica. Foi o primeiro método de forma não invasiva a adquirir imagens de dentro do corpo humano que não foram influenciados pela sobreposição das estruturas anatômicas distintas. Isto é devido à projeção de todas as informações em um plano de imagem bidimensional. A TC produz imagens de muito maior contraste em comparação com a radiografia convencional. Durante os anos 70, este foi um enorme passo para o avanço do diagnóstico e possibilidades na medicina [6].

Avanços técnicos na década de 80 [34,35] possibilitaram a construção de sistemas de tomografias computadorizadas com feixes microfocados. Estes instrumentos estão baseados nos mesmos princípios do TC médica, mas tem a vantagem de uma resolução de *pixel* da ordem de micrômetros [6,3]

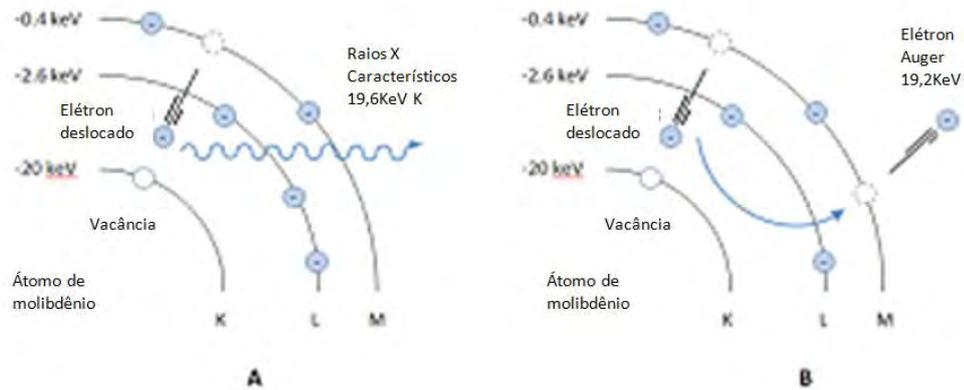
### **3.1 Produção de Raios X**

Os raios X são produzidos quando os elétrons altamente energéticos interagem com a matéria e converte a energia cinética em radiação eletromagnética. Os dois únicos mecanismos pelos quais os raios X são produzidos são chamados de *Bremsstrahlung* e raios X característicos. Os raios X de *Bremsstrahlung* produzem um espectro de raios X contínuo, enquanto os raios X característicos são produzidos em faixas estreitas de energias específicas. Muitos parâmetros técnicos do equipamento de produção de raios X afetam a magnitude e forma do espectro de raios X. A quantidade de raios X produzidos varia proporcionalmente com o quadrado do potencial aplicado ao tubo, corrente, tempo de exposição, e número atômico do anodo e é inversamente proporcional ao quadrado da distância. A quantidade de raios X também é afetada pela forma de onda da tensão aplicada e filtração do tubo. A forma do espectro de raios X é afetada pelo número atômico do material do anodo, potencial do tubo, filtração, e forma de onda da tensão [36].

#### **3.1.1 A produção de raios X característicos e elétrons Auger**

Quando partículas carregadas passam através da matéria, elas interagem com elétrons do átomo e perdem energia através dos processos de excitação e ionização. Ionização também pode ser produzida como fótons que passam através da matéria por interações tais como o efeito fotoelétrico e espalhamento incoerente. A excitação ocorre quando há uma transferência de parte da energia da partícula incidente para elétrons no material de absorção, deslocando-os para órbita mais longe do núcleo (isto é, a níveis mais elevados de energia) e deixando uma lacuna na camada inicial. Se a energia transferida excede a energia de ligação dos elétrons, a ionização ocorre, resultando na ejeção do elétron do átomo. Um par de íon, que consiste em elétrons ejetados e ionizados, formam o átomo carregado positivamente. Enquanto as menores energias de ligação (potenciais de ionização) para os elétrons em carbono, nitrogênio e oxigênio são 11,3, 14,5 e 13,6eV, respectivamente, a energia média necessária para produzir um par de íons em ar seco (principalmente de azoto e oxigênio) é 33,97eV. A diferença de energia (cerca de 24eV) é o resultado do processo de excitação. Sempre que uma lacuna é criada em uma camada eletrônica interna, quer por excitação ou ionização, ele é preenchido por um elétron de uma camada mais distante (externo). Isso resulta em uma lacuna nesta segunda camada externa, que é então preenchida por um elétron (se disponíveis) a partir de uma camada exterior ainda mais distantes, e todo o processo se repete, produzindo uma cascata de transições. A energia liberada em cada transição é levada pela emissão de radiação eletromagnética ou por um elétron ejetado em outra camada exterior, conhecido como

elétron Auger. Dependendo do número atômico do material, e das camadas eletrônicas envolvidas, a radiação eletromagnética pode estar nas partes visíveis, raios ultravioletas ou raios X do espectro. A energia desta radiação é característica do átomo, em particular, desde que seja à diferença da energia de ligação inicial e final dos estados de transição dos elétrons em particular, e que depende do número atômico. Os raios X, assim emitido são conhecidos como raios X característicos ou fluorescentes. A convenção de nomenclatura é utilizada de acordo com a camada em que ocorreu a lacuna. Os raios X emitidos em associação com uma transição de elétrons para a camada K são conhecidos como raios X característico K e raios X resultantes de uma transição de elétrons para a camada L são conhecidos como raios X característicos L, e assim por diante, figura 1 [37].



**Fig. 1: Transição de um elétron da camada M de molibdênio para preencher uma lacuna na camada K seguido pela emissão de (a) raios X característica K $\beta$  e (b) um elétron Auger (modelo adaptado) [37].**

A probabilidade do processo de Auger é constante para todos os elementos. No entanto, a probabilidade de emissão de radiação característica é dada pela razão [6]:

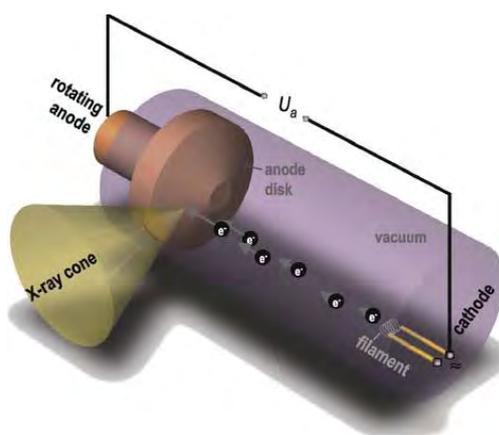
$$P = \frac{Z^4}{Z^4 + a} = \frac{1}{1 + \frac{a}{Z^4}} < 1 \quad \text{Eq.1}$$

onde  $a$  é uma constante positiva. Para elementos com números atômicos baixos, o processo Auger domina, enquanto que para elementos pesados, domina emissão características [6].

### 3.1.2 Radiação de uma carga acelerada, *Bremsstrahlung*

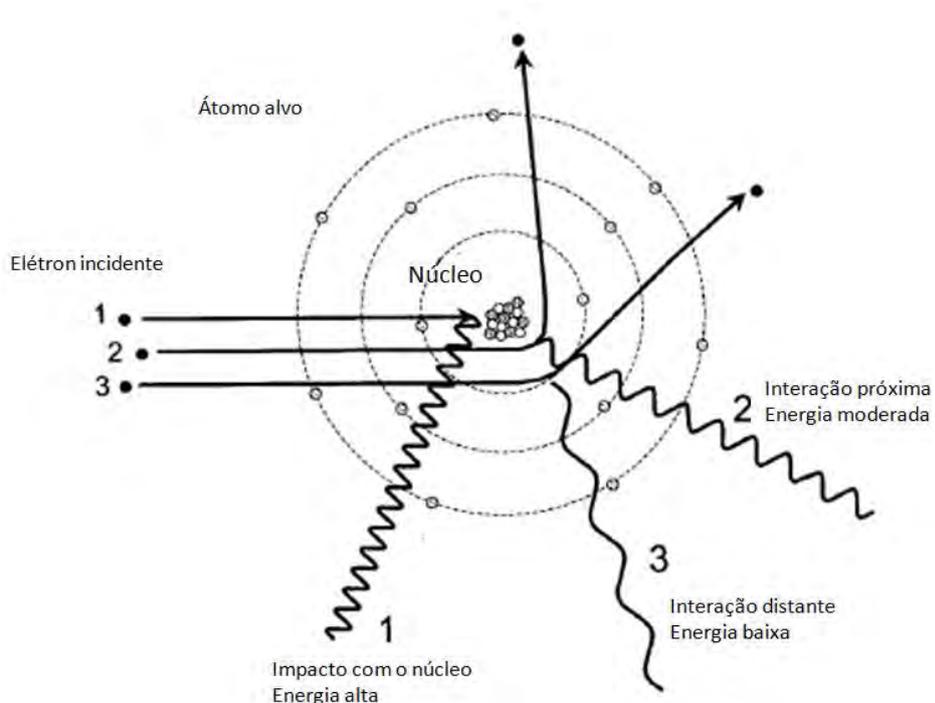
A maioria das interações que os elétrons rápidos têm quando eles passam através da matéria são com os elétrons atômicos. Eles podem, no entanto, ter também interações inelásticas com núcleos atômicos. Em tais interações, o caminho dos elétrons será defletido e a energia transferida para um fóton, o qual é emitido. Uma vez que o fóton é emitido em associação com uma desaceleração do elétron, ela é conhecida como *Bremsstrahlung*, que significa "radiação de freamento" em alemão. A energia do fóton emitido pode assumir qualquer valor de zero até a energia do elétron inicial, de modo que, a passagem de um feixe de elétrons pela matéria é acompanhada pela emissão de fótons de um espectro que cobre esse alcance de energia. Fótons *Bremsstrahlung* são o principal componente do espectro de raios X emitido por tubos de raios X. A probabilidade de emissão *bremsstrahlung* é proporcional ao valor de  $Z^2$  e é, portanto, superior para materiais de número atômico maiores, como tungstênio ( $Z = 74$ ). No entanto, mesmo para este material, a eficiência de produção *Bremsstrahlung* é inferior a 1% para elétrons com 100 keV. O ângulo de emissão dos fótons *Bremsstrahlung* depende da energia de elétrons [37].

A absorção diferencial dos raios X em tecidos e órgãos, devido a sua composição atômica, é a base para os diversos métodos de imagem utilizadas em radiodiagnóstico. Os princípios para a produção de raios X têm permanecido o mesmo desde a sua descoberta. No entanto, muito refinamento tem ido para o projeto de tubos de raios X para atingir o desempenho necessário para exame radiológico de hoje [37].



**Fig.2: Desenho esquemático de um tubo de raios X. Elétrons escapa a partir de um filamento de catodo que é diretamente aquecido a aproximadamente 2400K. Elétrons são acelerados no campo elétrico entre o catodo e o ânodo. Radiação de raios X emerge da desaceleração de elétrons rápidos na sequência da sua entrada para o material do ânodo [6].**

O diagrama ilustra a produção de raios X Bremsstrahlung. Na produção de raios X Bremsstrahlung, elétrons incidentes são mostrados a baixo por atração pelo núcleo carregado positivamente(1,2 e 3). Neste exemplo, um elétron incidente (1) impacta diretamente com o núcleo e dá-se toda a sua energia. Isto produz um raio X de Bremsstrahlung que tem o máximo de energia (que é igual à energia máxima de elétrons, tal como determinado pelo potencial do tubo de raios X). Outro elétron incidente (2) que não colidi com o núcleo, mas viaja relativamente próximo a ele, e assim, dá-se uma quantidade moderada de sua energia para os raios X de Bremsstrahlung. Por outro lado, elétrons incidentes (3), que viajam distante para o núcleo, apenas uma pequena quantidade de energia é dada como raios X de Bremsstrahlung [36].



**Fig.3: Ilustração de produção raios X bremsstrahlung [36].**

### **3.2 Interação dos Raios X com a Matéria**

Quando os raios X interagem com a matéria, muitos processos podem ocorrer, dos quais os mais significativos são: efeito fotoelétrico, espalhamento Compton, espalhamento coerente (ou elástico ou Rayleigh). Nesses processos, parte dos fótons incidentes são absorvidos no objeto, e uma parte são transmitidos, de acordo com a energia dos fótons incidentes, espessura do objeto e número atômico.

### 3.2.1 Efeito Fotoelétrico

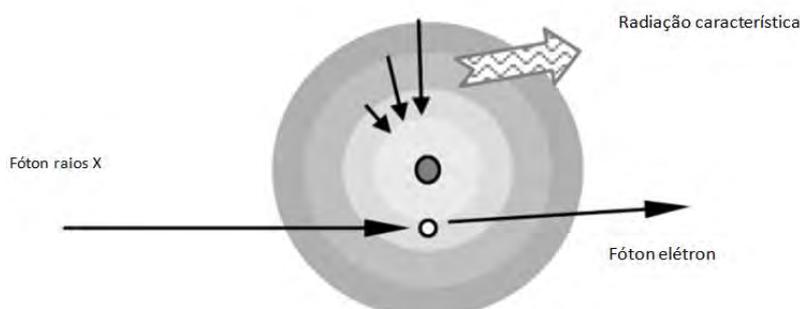
O efeito fotoelétrico descreve uma situação em que a energia do fóton de raios X é maior do que a energia de ligação de um elétron, e o fóton de raios X incidente transfere toda a sua energia para libertar um elétron de uma camada mais interna do átomo, como mostrado na figura 4. O elétron livre é muitas vezes chamado de fotoelétron. O fóton, em seguida, deixa de existir. A lacuna criada na camada interna é preenchida por um elétron de outra camada. Assim, o efeito fotoelétrico produz um íon positivo (o átomo afetado carece de um elétron para ser eletricamente neutro), um fotoelétron, e um fóton de radiação característica. Este efeito foi primeiro explicado por Albert Einstein em 1905, pelo qual recebeu o Prêmio Nobel em Física em 1921 [38].

Para os materiais de tecido semelhante, a energia de ligação dos elétrons da camada K é muito pequena (cerca de 500 eV). Assim, o fotoelétron adquire essencialmente toda a energia do fóton de raios X. Além disso, em tais energias baixas, os raios X característicos produzidos na interação não irão muito longe (menos do que as dimensões de uma célula típica humano) antes de ser atenuado. Mesmo para os materiais tais como o cálcio (um constituinte do osso), a energia de ligação da camada K é apenas 4 KeV. Dado que o caminho livre médio de um fóton de raios X de 1 KeV no tecido muscular é cerca de 2,7 $\mu$ m, podemos seguramente assumir que todos os raios X característicos produzidos em pacientes pelo efeito fotoelétrico são reabsorvidos [38].

Os elétrons ligados mais firmemente são mais importantes para se chegar absorção fotoelétrica. Na verdade, a probabilidade de interação fotoelétrica  $P$  é aproximadamente inversamente proporcional ao cubo do excesso de energia do fóton.

$$P_{\text{foton}} \propto E^{-3} \quad \text{Eq. 2}$$

$$P_{\text{foton}} \propto Z^3 \quad \text{Eq. 3}$$

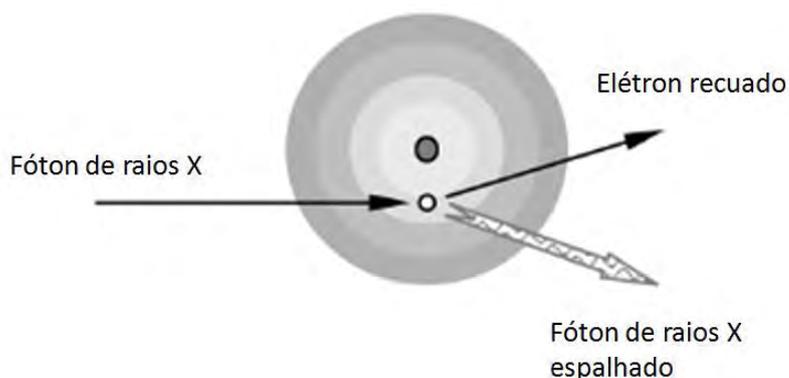


**Fig. 4: Interação fotoelétrica, adaptação [38].**

Conseqüentemente, tecidos com pequenas diferenças nos números atômicos produzem maiores diferenças nas probabilidades de efeitos fotoelétricos. Este, por sua vez, resulta em diferentes taxas de absorção dos fótons de raios X e conduz a um maior contraste entre diferentes tecidos. As equações (2)[38] e (3)[38] indicam que fótons de raios X de baixa energia são importantes para a diferenciação de baixos contrastes dos tecidos.

### 3.2.2 Espalhamento Compton

Nesta interação, a energia dos fótons dos raios X incidente é consideravelmente mais elevada do que a energia de ligação dos elétrons. Um fóton de raios X incidente atinge um elétron e libera o elétron do átomo. O fóton de raios X incidente é desviado ou dispersado, com perda parcial da sua energia inicial, como mostrado na figura 5. Assim, uma interação Compton produz um íon positivo, um elétron de "recuo", e um fóton espalhado. O fóton disperso pode ser desviado em qualquer ângulo de 0 a 180°. Fóton de raios X de baixa energia são preferencialmente retroespalhado (com um ângulo de deflexão maior do que 90°), ao passo que fóton de alta energia tem uma maior probabilidade de dispersão para frente (um ângulo de deflexão menor do que 90°). Por causa da abertura do ângulo de deflexão, o fóton espalhado fornece pouca informação sobre a localização de interação e o caminho de fóton [38].



**Fig.5: Interação Compton, adaptação [38].**

Após uma interação Compton, a maior parte da energia é retida pelo fóton. O fóton defletido pode sofrer colisões adicionais antes de sair do paciente. Uma vez que, apenas uma pequena parte da energia do fóton é absorvida, a energia (ou dosagem de radiação) absorvida pelo paciente é consideravelmente menor do que o efeito fotoelétrico. A probabilidade de uma interação Compton depende da densidade eletrônica do material, e

não do número atômico Z. A falta de dependência do número atômico proporciona pouca informação de contraste entre tecidos diferentes (para o elétron, a diferença entre a densidade de diferentes tecidos é relativamente pequena). Consequentemente, quase todos os dispositivos médicos TC tenta minimizar o impacto do efeito Compton por qualquer colimação pós-paciente ou correção algorítmica.

### 3.2.3 Espalhamento Coerente ou Elástico

Nesta interação, nenhuma energia é convertida em energia cinética, e não ocorre ionização. O processo é idêntico ao que ocorre no transmissor de uma estação de rádio. Uma onda eletromagnética com um campo elétrico oscilante ajusta os elétrons em um átomo em vibração momentânea. Estes elétrons oscilantes emitem radiação do mesmo comprimento de onda [38].

Este processo ocorre principalmente em baixas energias e para materiais de alto Z na mesma região onde os efeitos de ligação de elétrons influenciam o efeito Compton. Naturalmente, se cada elétron atômico contribui independentemente para a secção transversal coerente, o aparecimento de espalhamento coerente para menor transferência de momento poderia compensar exatamente para a redução do espalhamento Compton devido à ligação. Na prática, quanto ao cálculo de espalhamento coerente, é necessário considerar a distribuição de carga de todos os elétrons Z ao mesmo tempo, o que pode ser feito por meio de, aproximadamente, o uso de um "fator de forma atômica" F (q, Z) [39].

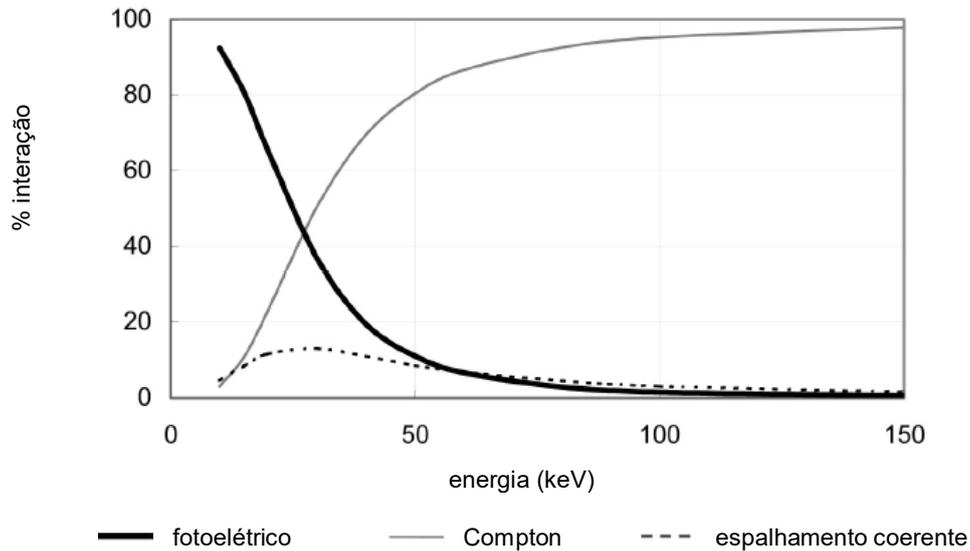
A seção transversal do diferencial para espalhamento Rayleigh, estendida ao longo dos Z elétrons de um átomo é dada por:

$$\frac{d\sigma_R}{d\Omega} = \frac{r_0^2}{2} (1 + \cos^2 \vartheta) [F(q, Z)]^2 \quad \text{cm}^2 \text{ sterad}^{-1} \text{ atom}^{-1} \quad \text{Eq.4}$$

A distribuição angular integrada da seção de espalhamento coerente, obtida por integração da Eq. (4) [38] na hipótese de que F (q, Z) é aproximadamente constante verso o ângulo  $\vartheta$  dá eq.5 [38]:

$$\begin{aligned} \sigma_R &= \frac{8}{3} \pi r_0^2 [F(q, Z)]^2 \text{ barns atom}^{-1} \\ \sigma_R &= 0.665 [F(q, Z)]^2 \text{ barns atom}^{-1} \end{aligned} \quad \text{Eq. 5}$$

Para compreender a importância relativa dos diferentes tipos de interações, figura 6 mostra a porcentagem da interação em água como uma função da energia do fóton (na faixa de energia de diagnóstico) [38].



**Fig. 6: As porcentagens dos diferentes tipos de interações como uma função da energia na água, adaptação [38].**

O efeito final destas interações (fotoelétrico, Compton, e espalhamento coerente) é que alguns dos fótons são absorvidos ou espalhados. Em outras palavras, fótons de raios X são atenuados quando eles passam através de um material. A atenuação pode ser expressa por uma relação exponencial para um feixe de raios X incidente monoenergético, material de densidade uniforme e número atômico [38].

$$I = I_0 e^{-(\tau+\sigma+\sigma_r)L} \quad \text{Eq.6}$$

onde  $I$  e  $I_0$  são as intensidades do feixe incidente e transmitido de raios X,  $L$  é a espessura do material, e  $\tau$ ,  $\sigma$ , e  $\sigma_r$  são os coeficientes de atenuação da interações fotoelétrica, Compton, e espalhamento coerentes do material, respectivamente. A eq.6 [38] pode ser expressa como eq.7 [38]:

$$I = I_0 e^{-\mu L} \quad \text{Eq.7}$$

onde  $\mu$  é o coeficiente de atenuação do material. Isto é chamado frequentemente de lei de Beer-Lambert. Claramente,  $\mu$  é uma função da energia dos fótons de raios X incidente (onde  $\mu$  calculado com base numa tabela fornecida pelo NIST) [38].

### **3.3 Conceitos de Microtomografia**

A técnica de TC é capaz de predizer a distribuição de toda estrutura interna ou de superfície presente no corpo de prova, tornando-se uma técnica superior a RC/RD. Com o advento da tecnologia a evolução da obtenção de informações através de imagens de raios X foi alcançada em TC, possibilitando a visualização de uma seção plana do corpo de prova de forma e a localização exata de uma determinada característica estrutural. É um método não destrutivo que produz imagens da estrutura interna de um objeto, que não necessita de ser previamente modificado, ou seja, o objeto inspecionado não precisa ser submetido a um método de preparação [40,45].

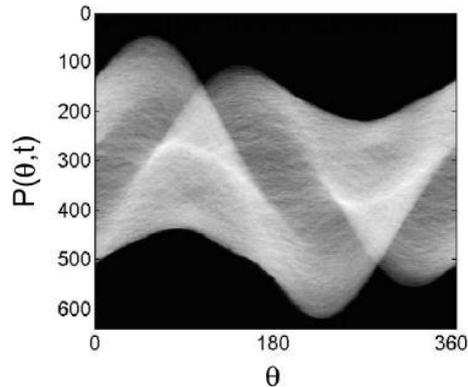
A forma disseminada da Tomografia Computadorizada ainda é a médica, chamada muitas vezes de CAT ou *Scan*. No caso de utilização médica, com a designação de *Scan*, a fonte e os detectores se movimentam em torno do paciente, e o mesmo permanece imóvel durante todo o exame. Já nos equipamentos industriais a fonte de radiação e os detectores permanecem parados e o objeto é que se movimenta, trazendo algumas vantagens contra a médica, como por exemplo, ausência de ruído de movimento devido ao deslocamento do paciente ou alguma respiração realizada, acarretando artefatos na imagem, que chamamos de ruído de movimento, baixando a qualidade de imagem a ser diagnosticada.

Nesse sentido, a micro-CT é um progresso da TC no que diz respeito a resolução espacial da imagem adquirida, podendo chegar até aproximadamente  $10\mu\text{m}$  [41,45]. A resolução espacial dos sistemas convencionais de TC (da ordem de  $0,5\text{ mm}$ – $1,0\text{ mm}$ ) é tipicamente limitada pela geometria do feixe de raios X, juntamente com as características do detector.

O princípio físico da micro-CT é o mesmo da TC de forma que uma série de radiografias são obtidas e reconstruídas matematicamente para produzir a imagem digital 3D, em que cada *voxel* (menor elemento de volume de uma imagem de TC) está relacionado com a absorção de raios X. As representações 3Ds são processadas digitalmente para se obter os parâmetros geométricos e/ou morfológicos quantitativos relevantes, dependendo do foco de investigação [42,45].

Um importante fator que determina a qualidade da imagem reconstruída é o número de projeções coletadas na aquisição do conjunto de dados de micro-CT, quando o corpo de

prova é rotacionado ao longo do seu eixo principal (rotação de 360°). A distribuição obtida dos dados de projeções como uma função do ângulo de projeção é chamada sinograma, e pode ser visto na figura 7. Nessa figura é possível visualizar a projeção  $P(\theta, t)$  ocorrida a cada ângulo  $\theta$  de rotacionamento do exame.



**Fig. 7: Exemplo de um sinograma micro-CT [43].**

Ao estudar um sinograma, também é possível detectar se o objeto estudado se movimentou durante a varredura, o que induziria um movimento descontínuo das características do objeto, para um número limitado de ângulos. Este movimento indesejado resulta em artefatos no *slice* reconstruído [44].

### **3.4 Microtomografia de Raios X**

#### **3.4.1 Aquisições**

O TC se baseia em medições de fluxo de raios X de diferentes ângulos de modo a formar uma imagem. Em cada ângulo, a medição é essencialmente idêntica ao de raios X convencional. O fluxo de raios X colide com o detector após atenuação por um paciente. Assumindo que os fótons de raios X na entrada são monoenergética, as intensidades de raios X medido nos lados de entrada e de saída do material uniforme, mostrado na figura 8(a), segue a lei de Beer-Lambert. [38]

$$I = I_0 e^{-\mu \Delta x} \quad \text{Eq.8}$$

Nesta equação,  $I_0$  é a intensidade dos raios X de entrada e  $I$  a intensidade dos raios X de saída,  $\Delta x$  é a espessura do material, e  $\mu$  é o coeficiente linear do material. Em geral,  $\mu$  muda com a energia dos raios X e varia de acordo com a seleção do material.

A partir da Eq.8 [38], é evidente que os objetos com maior  $\mu$  valores são mais atenuantes para os fótons de raios X que objetos com menor  $\mu$  valores. Por exemplo, o valor  $\mu$  do osso é maior do que a dos tecidos moles, o que indica que é mais difícil para os fótons de raios X para penetrar ossos do que os tecidos moles. Por outro lado, o valor  $\mu$  para o ar é quase zero, o que indica que o fluxo de raios X de entrada e de saída é praticamente inalterada ao passar através do ar ( $e^0 = 1$ ).

Agora considere o caso de um objeto não-uniforme (um objeto feito de múltipla materiais com diferentes coeficientes de atenuação). As características gerais de atenuação pode ser calculado dividindo o objeto em elementos menores, como mostrado na figura 8(b). Quando o tamanho de cada elemento é suficientemente pequeno, cada elemento pode ser considerado como um objeto uniforme. A equação (8) agora é válida para descrever as intensidades de raios-X de entrada e saída para cada elemento. O fluxo de raios-X de saída a partir do primeiro elemento é o fluxo de entrada de raios-X para o seu vizinho, então a Eq. (8) pode ser repetidamente aplicada de forma de cascata. Matematicamente, este é expresso como a segue:

$$I = I_0 e^{-\mu_1 \Delta x} e^{-\mu_2 \Delta x} e^{-\mu_3 \Delta x} e^{-\mu_4 \Delta x} \dots e^{-\mu_n \Delta x} = I_0 e^{-\sum_{n=1}^N \mu_n \Delta x} \quad \text{Eq. 9}$$

Dividindo ambos os lados da Eq.9 [38] por  $I_0$  e fazer o logaritmo da quantidade, obtêm-se:

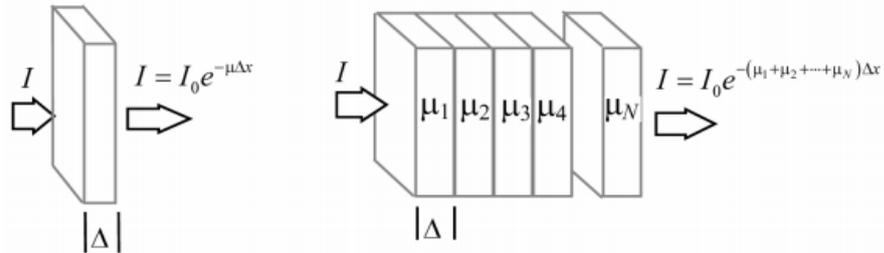
$$p = -\ln\left(\frac{I}{I_0}\right) = \sum_{n=1}^N \mu_n \Delta x \quad \text{Eq. 10}$$

Quando  $\Delta x$  se aproxima de zero, o somatório acima torna-se uma integração através do comprimento do objeto:

$$p = -\ln\left(\frac{I}{I_0}\right) = \int_L \mu(x) dx \quad \text{Eq. 11}$$

Na TC,  $p$  é a medição de projeção. A Eq.11 [38] indica que a razão entre a intensidade dos raios X de entrada através da intensidade dos raios X de saída depois de uma operação de logaritmo representa a integral de linha dos coeficientes de atenuação ao longo do percurso dos raios X. O problema para a Reconstrução do TC agora pode ser

demonstrado como segue: dadas as integrais de linha medidas de um objeto, como pode-se estimar ou calcular sua distribuição atenuação?



**Fig. 8: Ilustração de atenuação de material para um feixe de raios-X monocromáticos.**

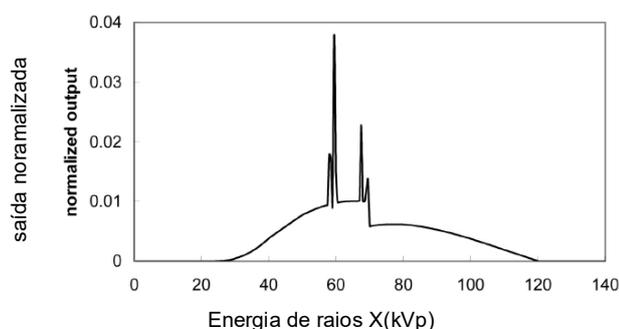
**(a) Atenuação de raios x monoenergéticos por um objeto uniforme segue a lei de Beer-Lambert. (b). Qualquer objeto não uniforme pode ser subdividido em vários elementos. Dentro de cada elemento, um coeficiente de atenuação uniforme pode ser assumido. A lei de Beer-Lambert, em seguida, pode ser aplicada de um modo em cascata.**

Antes de tentar encontrar uma solução para o problema de reconstrução de imagem, detalhadas discussões da Eq.11 [38] são necessários. A relação apresentada neste equação é válida somente em condições "ideais", mas as medições obtidas em qualquer aparelho de tomografia computadorizada médica raramente satisfazer estas condições. Como resultado, os dados obtidos no *scanner* devem ser condicionados ou pré-processados antes de qualquer fórmula de reconstrução poder ser aplicada. Na verdade, as fórmulas matemáticas conhecidas para muitas pessoas para a reconstrução TC representam apenas uma pequena fração da total quantidade de computação necessária para obter uma imagem. Para apreciar a complexidade dos passos de pré-processamento, que irá descrever brevemente algumas das principais fontes de erros que são uma parte integrante do processo de recolha de dados [38].

Um pressuposto básico da Eq.11 é a natureza da entrada monoenergética dos feixes de raios X. Este pressuposto requer que todos os fótons de raios X emitindo a partir de uma fonte de raios X que tem a mesma energia. No "mundo real", esta condição é raramente satisfeita TC clínica. O espectro de energia de saída de um tubo de raios X é bastante amplo. Por exemplo, quando se seleciona 120 kVp num *scanner* TC, as energias de fótons de raios X podem variar entre 10 e 120 kVp, como mostrado na figura 9. Para a maioria dos materiais, o valor  $\mu$  varia significativamente com a energia dos raios X. Devido à natureza

polienergética dos feixes de raios X e a dependência energética da  $\mu$ , Eq.11 não é mais válida. A relação linear entre a projeção medida e a espessura do objeto não existe. Este é o problema de endurecimento do feixe bem conhecido. Feixe de endurecimento pode causar escavação, sombreamento, ou faixas artefatos em reconstrução de imagens.

Outro problema desafiador que afeta a precisão da projeção é a medida da radiação dispersa. Nem todos os fótons de raios X que alcançam o detector são fótons primários. Uma porção significativa do sinal é gerada da radiação espalhada. A radiação espalhada acrescenta uma condição de baixa frequência para a verdadeira medida de atenuação. A operação logaritmo negativo que é necessário converter fluxo de fótons de raios X às integrais de linha, Eq.11 transforma o somatório linear de uma operação não-linear. Isto pode ser facilmente entendido a partir do fato que  $\log(x + y) \neq \log(x) + \log(y)$  [38].



**Fig. 9: Exemplo de um espectro de um tubo de raios X operando com 120 kVp [38].**

Ao contrário da radiografia convencional, a radiação espalhada não só provoca imprecisão nos números reconstruídos TC, mas também produz sombreamento e listras de artefatos de imagem. O problema torna-se mais acentuada com a recente introdução de *scanners multislices*, uma vez que, em geral, a dispersão de radiação aumenta com o volume irradiado. Uma fonte de erro de medida é proveniente da não linearidade do sistema de detecção ou de aquisição de dados. Por exemplo, é bem conhecido como ruído de correntes que estão presentes em todos os equipamentos eletrônicos. Ruídos de correntes produz um canal de polarização dependente da temperatura para o fluxo de raios X medido. Outro exemplo de não-linearidade é a variação do ganho de cintilação do material do detector. Alguns cintiladores, tal como  $\text{CdWO}_4$ , são conhecidos por apresentar histerese ou fenômeno de danos da radiação. O ganho do detector torna-se dependente da sua história de exposição à radiação. Embora grande parte do fenômeno de danos da radiação pode ser auto-recuperados ao longo de um período de tempo prolongado, que pode apresentar significativos problemas para exames de pacientes contínuos ou digitalizações repetidas [38].

A outra fonte de imprecisão de medição vem do objeto digitalizado em si. Na maioria das aplicações clínicas, o objeto de interesse é um paciente vivo. Até os *scanners* mais avançados TC demora alguns segundos para completar a sua cobertura de um órgão, e movimentos de modo voluntário e involuntário do paciente são inevitáveis. Como um resultado, projeções tomadas em diferentes momentos no tempo não representam a atenuação das integrais de linha do mesmo objeto, uma circunstância que se desvia da base do pressuposto tomográfico. Não é difícil compreender que uma violação das condições de inconsistência pode levar a artefatos de imagem [38].

Outras fontes de erro que também podem levar a artefatos de imagem e medidas de imprecisão. Uma lista parcial dessas fontes de erro inclui perda focal da radiação da fonte de raios X, presença de objetos de metal no plano de exploração, perda de fótons de raios X, desalinhamento do pórtico do TC, arco do tubo de raios X, deficiência na amostragem de projeção, efeito de volume parcial, vibração mecânica, sobreposição de projeção, rotor de oscilação do tubo de raios X e dados nos modos de aquisição [38].

### **3.4.2 Reconstrução**

O processo de reconstrução constitui processos matemáticos que envolvem a obtenção de coordenadas cartesianas, função de  $\mu(x,y)$ , a partir dos raios-soma. Dessa forma, a CT fornece uma imagem de uma fatia do material inspecionado na forma dos seus coeficientes de atenuação. A grande quantidade de dados e, a complexidade dos algoritmos de reconstrução para a confecção das imagens, faz com que haja uma necessidade de computadores rápidos de alta capacidade [5].

Os métodos utilizados para tal fim estão agrupados basicamente em duas classes, onde em cada uma delas tem-se vários tipos de algoritmos [46].

A escolha de qual método depende tanto das limitações do sistema de aquisição de dados quanto do tempo que se possui para o processamento dos mesmos [47].

O método analítico é fortemente baseado nas transformadas de Fourier e Teorema de Convolução.

Uma propriedade importante da transformada de Fourier é dada pelo teorema de convolução. A convolução das duas funções  $s(x)$  e  $h(x)$ ,

$$g(x) = s(x) * h(x) = \int_{-\infty}^{+\infty} s(\xi)h(x - \xi)d\xi \quad \text{Eq. 12}$$

é considerado no domínio espacial. Para fazer isso, a transformada de Fourier da Eq.12 [47] deve ser realizada,

$$G(u) = F\{s(x) * h(x)\},$$

Aplicando a transformada de Fourier e permutando a ordem de integração obtém-se:

$$G(u) = \iint_{-\infty}^{+\infty} s(\xi)h(x - \xi)d\xi e^{-i2\pi ux} dx \quad \text{Eq.13 [47]}$$

Resolvendo para  $y = x - \xi$  e  $z = \xi$

$$G(x) = \int_{-\infty}^{+\infty} h(y)e^{-i2\pi uy} dy \int_{-\infty}^{+\infty} s(z)e^{-i2\pi uz} dz \quad \text{Eq.14 [47]}$$

=  $H(u)S(u)$ , que é

$$h(x) * s(x) \circ \longrightarrow \bullet H(u)S(u)$$

$$H(u) * S(u) \bullet \longrightarrow \circ h(x)s(x)$$

### 3.5 Morfologia

A morfologia denota uma área da biologia que trata com a forma e a estrutura de animais e plantas. A morfologia matemática é uma ferramenta para a extração de componentes de imagens que sejam úteis na representação e descrição da forma de uma região, como fronteiras, esqueletos e o fecho convexo [48]. Utiliza como fundamento principal a teoria de conjuntos. Em uma imagem binária, os conjuntos em questão são membros do espaço bidimensional de números inteiros  $Z^2$ , em que cada elemento do conjunto é um vetor bidimensional cujas coordenadas são (x,y) dos pixels preto da imagem. Imagens digitais em níveis de cinza podem ser representadas por conjuntos cujos componentes estejam em  $Z^3$  [48].

Várias operações aritméticas e lógicas são aplicadas, para os pixels multivariados utilizam-se as operações aritméticas, por outro lado para imagens binárias são utilizadas as operações lógicas, que estão relacionadas ao processamento imagem, como mascaramentos, detecção de características e análise de forma.

### 3.6 Histomorfometria

A quantificação da morfologia óssea por microtomografia é feita baseada na técnica de histomorfometria. Esta técnica desenvolveu-se a partir da década de 60, após a

introdução, por Sacker e Nordim [49] e posteriormente por Bordier *et al.* [50], de métodos para obtenção de tecido ósseo, por meio de biópsias realizadas com trefinas especiais e sob anestesia local. As medidas histomorfométricas podem expressar a quantidade de tecido ósseo e as taxas de formação e reabsorção, além de fornecer dados acerca da sua microarquitetura e da conectividade trabecular [3]. Elas representam a forma quantitativa dos componentes ósseos como, perímetro, volume, área, espessura e outros parâmetros.

Alguns índices histomorfométricos que podem ser retirados de uma imagem de micro-CT podem ser vistos na tabela 1.

**Tabela 1: Índices histomorfométricos**

<b>Variáveis</b>	<b>Unidades</b>	<b>Descrição</b>
<b>DT-Tb.Th or TRI-Tb.Th</b>	mm	Espessura cortical "aparente" (os poros são "cheios")
<b>Ct.TV</b>	mm <sup>3</sup>	Volume cortical "aparente" , Volume de todo o "anel" (incluindo região onde o córtex é muito fino para ser segmentado)(VOX-TV)
<b>Ct.BV</b>	mm <sup>3</sup>	Volume do osso (VOX-BV)
<b>BMD</b>	mg/cm <sup>3</sup>	BMD cortical
<b>DT-Tb.Th or TRI-Tb.Th</b>	mm	Espessura cortical "finamente estruturada" (diminuída por potenciais poros)
<b>VOX-BV/TV</b>	1	Porosidade
<b>DT-Tb.Sp</b>	mm	Diâmetro médio do poro cortical
<b>DT-Tb.Sp.SD</b>	mm	SD (desvio padrão) do diâmetro médio dos poros cortical
<b>TRI-BS</b>	mm <sup>2</sup>	Superfície externa do osso, para o perímetro ( 3 slices )
<b>TRI-BS</b>	mm <sup>2</sup>	Superfície óssea endocortical, para o perímetro ( 3 slices )
<b>Ct.Th</b>	mm	Espessura média da cortical
<b>Co.Po</b>	%	Razão entre volume dos poros e volume cortical total
<b>Tt.Ar</b>	mm <sup>2</sup>	Área média da seção transversal
<b>Ct.Ar</b>	mm <sup>2</sup>	Área média ocupada pelo osso cortical
<b>Ct.BMD (Dcomp)</b>	mgHA/cm <sup>3</sup>	Densidade volumétrica cortical

<b>BMD (D100)</b>	mgHA/cm <sup>3</sup>	Densidade volumétrica total
<b>Tb.BMD (Dtrab)</b>	mgHA/cm <sup>3</sup>	Densidade volumétrica trabecular
<b>Ct.vBMD</b>	mgHA/ccm	Densidade Mineral Óssea volumétrica cortical
<b>Ct.Po.Dm</b>	Mm	Diâmetro dos Poros cortical
<b>Ct.Pm</b>	Mm	Perímetro Endosteal cortical

### **3.7 Densidade Mineral Óssea**

A osteoporose é uma das doenças que atinge várias pessoas, porém evidencia-se com maior presença em mulheres na menopausa. Fatores que são observados e que são levados em consideração, é a perda de massa óssea (DMO).

Essa perda óssea pode ser medida por absorciometria de raios X [51], contudo essa técnica não consegue distinguir a fronteira do osso cortical e trabecular.

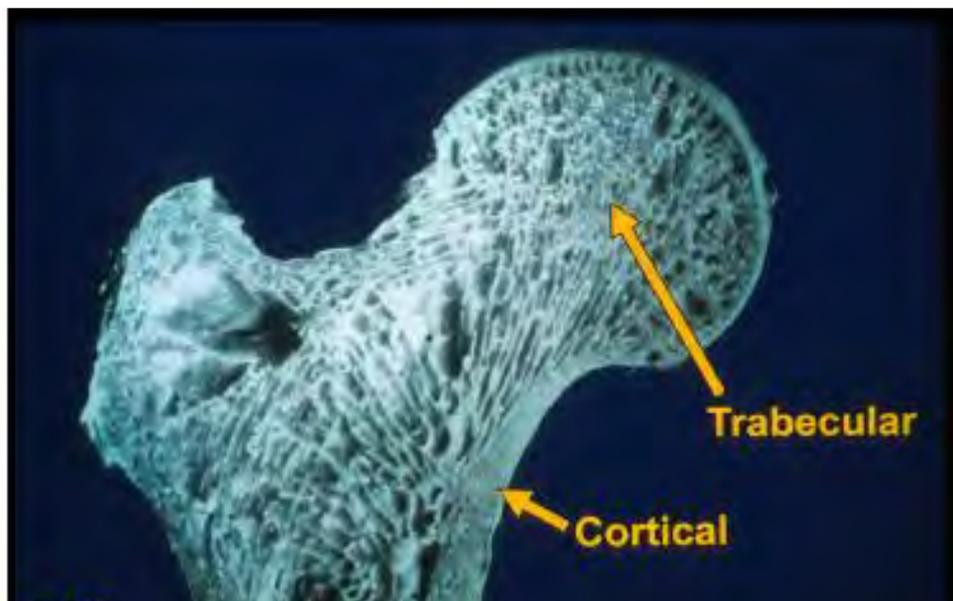
Fraturas comumente associadas à osteoporose são preferencialmente localizados no fêmur proximal, corpos vertebrais e rádio distal (pulso). Os doentes com uma história de uma fratura anterior têm um risco aumentado de fraturas futuras [52]. As fraturas de quadril e vértebras são os riscos mais graves para a saúde associados com a doença, resultando em atendimento hospitalar prolongada, autonomia reduzida, uma diminuição da qualidade de vida e um aumento da taxa de mortalidade [53,3]. Por exemplo, a percentagem de mortes de um ano após uma fratura femoral é estimada em 20 e 30%, com 50% restantes deficientes.

Esses eventos estão relacionados a perda óssea, que a partir dos 21-25 anos, a DMO mantém-se constante até a 4<sup>a</sup>, 5<sup>a</sup> década de vida, quando se inicia uma perda fisiológica gradual, proporcional ao avanço da idade que, nas mulheres, associa-se à perda peri e pós-menopausa [54].

Através da função estrutural, o osso é fundamental para locomoção, respiração e proteção dos órgãos internos. Pela função metabólica, atua como reservatório de cálcio e fósforo [55]. Nesse sentido, os ossos podem pertencer as categorias e tecidos diferentes. O formato dos ossos pode ser, longos, curtos, chatos e irregulares. Os tecidos são formados por ossos compactos e resistentes com densidade alta chamados de osso cortical e os tecidos formados por estruturas ósseas de baixa densidade com maior porosidade são chamados de osso trabecular. Esses dois tipos de ossos podem ser evidenciados da seguinte forma: o osso cortical (ou compacto ou lamelar ou denso) representa 70-80% da

massa óssea total, sendo encontrado na superfície externa de todos os ossos. A sua principal função é a de conferir rigidez ao osso, dependendo a sua proporção relativa, da função e solicitação mecânica do respectivo osso. Caracteriza-se por um valor de fração volumétrica (razão volume de massa óssea/volume total) próximo da unidade, o que justifica a denominação, por vezes utilizada, de osso compacto [3], figura 10.

O osso trabecular (ou esponjoso) corresponde aos restantes 20-30% da massa óssea, estando localizado na porção interior do osso. Ele consiste numa estrutura reticular porosa, com densidade variável e relativamente baixa, que confere flexibilidade e resiliência à estrutura óssea global. Estas propriedades advêm da sua capacidade de absorção de energia proveniente de impactos. Caracteriza-se, ainda, por apresentar um valor relativamente baixo de fração volumétrica, compensando com uma área de superfície, aproximadamente, duas vezes superior à do osso compacto [3].



**Fig. 10: Osso trabecular e cortical , adaptado de [56].**

A norma atual para o diagnóstico da osteoporose é a medida da densidade mineral óssea areal (aBMD,  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) pela absorciometria de duplo raios X(DXA), mas sua sensibilidade e especificidade são ainda insuficientes para a previsão de fraturas por fragilidade em mulheres na pós-menopausa [57,58,26].

De fato, esta avaliação da massa óssea explica apenas parcialmente a força dos ossos, e muitas fraturas ocorrem em mulheres com um T-score (padrão de referência internacional) acima da definição da OMS de osteoporose [59,60,26].

O T-score inicia do número zero (que representa a média) e varia na escala para pontos positivos e negativos, se o número for muito negativo, caracteriza que está longe da sua massa óssea ideal.

O diagnóstico de osteoporose nas mulheres pós-menopausa, de acordo com os critérios de um grupo de peritos da Organização Mundial de Saúde (OMS), é medida de um indivíduo e comparado com o valor médio da DMO de um conjunto de indivíduos jovens do mesmo sexo, com valores no pico de massa óssea [61,62]. Desta relação obtém-se o *T score*, ou seja, o número de desvios-padrão abaixo dos valores do grupo jovem de controle [63,64].

No entanto, dado o seu papel importante na transferência de carga e para a consolidação do compartimento do osso esponjoso, é bem possível que mesmo uma pequena perda de massa óssea, poderia levar a redução drástica da integridade mecânica óssea, daí a importância de explicar a porosidade cortical na predição força óssea [26]

### **3.8 Síndrome de Cushing**

A síndrome de *Cushing*, primeiro descrito por Harvey Cushing em 1932 [65-69], foi mais tarde demonstrado por outros investigadores por ser causado por excesso de produção de glicocorticóides pelas glândulas supra-renais e sua liberação na circulação [66,67-69]. Esta síndrome se deve normalmente (65 a 80 por cento dos casos) a hiperplasia secundária e hiperfunção do córtex adrenal como um resultado do aumento da produção de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela pituitária se ou não um tumor existe nesta glândula (doença de Cushing). A hiperplasia adrenal pode também ser devido a uma ACTH como hormona segregada por tumores extra adrenal, assim resultando na estimulação do córtex (síndrome endócrina paraneoplásico). Outras condições que causam a síndrome incluem adenomas (15% dos casos), tumores malignos (10%) do córtex [68-69], e administração exógena de hormônio adrenocorticotrópico ou glicocorticóides, quer facciosamente ou para fins terapêuticos.

Glicocorticóides são hormônios esteróides, ou seja, tem em sua estrutura um núcleo esteróide formado por quatro anéis com 17 átomos de carbono que remetem ao seu precursor, a molécula de colesterol. A produção deste hormônio depende da presença de enzimas específicas, responsáveis pela conversão do colesterol nos hormônios esteróides [70,71]

Os órgãos classicamente responsáveis pela síntese dos glicocorticóides são as adrenais, ou supra-renais, que são glândulas endócrinas localizadas sobre os rins [72].

A síndrome de *Cushing* causa sintomas e complicações sérias como obesidade centrípeta, isto é, ocorre na face e no abdome, mas não nos membros que, ao contrário, são finos e com atrofia da musculatura, o que causa fraqueza muscular. Aparecem estrias largas e de cor violeta (geralmente no abdome e raiz dos membros) e equimoses (manchas roxas) freqüentes. Pode levar ao diabetes e hipertensão e pode ser causada por uso excessivo de corticóide, por via oral, injetável ou mesmo tópica, como nasal ou pela pele; mas pode ser também decorrência de produção excessiva de cortisol (corticóide produzido nas supra-renais), seja por tumor das supra-renais (também chamadas adrenais) ou por tumor produtor de ACTH, que é o hormônio hipofisário que estimula as adrenais [73]. Dois tipos de SC são apresentados como existente; SC endógena e SC exógena, onde a terapia com glicocorticoide circulantes(GC) é a causa mais comum de osteoporose secundária e a principal causa iatrogênica desta doença [74,75,78]. Já a SC endógena é uma desordem rara [76,77]. A idade de acometimento destas desordens também é diferente, sendo que o hipercortisolismo exógeno ocorre mais frequentemente em pacientes de 50 a 70 anos, enquanto a principal etiologia da SC endógena, a doença de Cushing (DC), é mais comum na população mais jovem, entre 20 a 50 anos [74,77]. Em relação ao quadro clínico, algumas características como aumento da pressão intraocular, catarata e necrose asséptica da cabeça do fêmur são mais comuns na SC iatrogênica do que na SC endógena, enquanto outras características como hirsutismo, oligomenorréia ou amenorreia são menos prevalentes no hipercortisolismo exógeno. Laboratorialmente, os pacientes em tratamento com GC apresentam níveis séricos de cortisol baixos, enquanto o contrário ocorre nos pacientes com SC endógena. Além disso, no hipercortisolismo endógeno, podem estar associadas insuficiência gonadal ou excesso de androgênios dependendo da sua etiologia [74,77].

O hirsutismo é definido como a presença de pelos terminais na mulher, em áreas anatômicas características de distribuição masculina. Com base na fisiopatologia, portanto, o hirsutismo pode estar associado a uma ou mais das seguintes condições: excesso de androgênios produzido pelos ovários e/ou adrenais; aumento na sensibilidade cutânea aos androgênios circulantes; outras situações que envolvam alterações secundárias no transporte e/ou metabolismo de androgênios[78].

Em relação a oligomenorréia, é caracterizado como ciclos menstruais que ocorrem a intervalos acima de 35 dias tornando-se anormal.

# Capítulo 4

## 4. Materiais e Métodos

### 4.1 Ensaio Microtomográfico

Utilizou-se o HR-pQCT (XtremeCT, Scanco Medical), fig.11, como equipamento padrão em seus parâmetros para aplicação em membros superiores e inferiores, como extremidade do rádio e tíbia.

A microtomografia quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) é um método não-invasivo promissor para caracterização 3D *in vivo* do osso humano [75,76]. Foram utilizados para avaliação 41 pacientes do Hospital Universitário Clementino Fraga (HU) com idades que variam de 29 a 82 anos, sendo 18 com Síndrome de Cushing, e 23 pacientes que apresentaram relatos de boa saúde onde foram utilizados como controle. Antes do início do exame em microtomografia, os pacientes foram submetidos a análise anamnese e exame clínico por médicos do HU. As avaliações foram realizadas no osso radio e tíbia lado não dominante. A seleção dos pacientes controles foi realizada conforme banco de dados de pesquisa fornecido pelo HU.

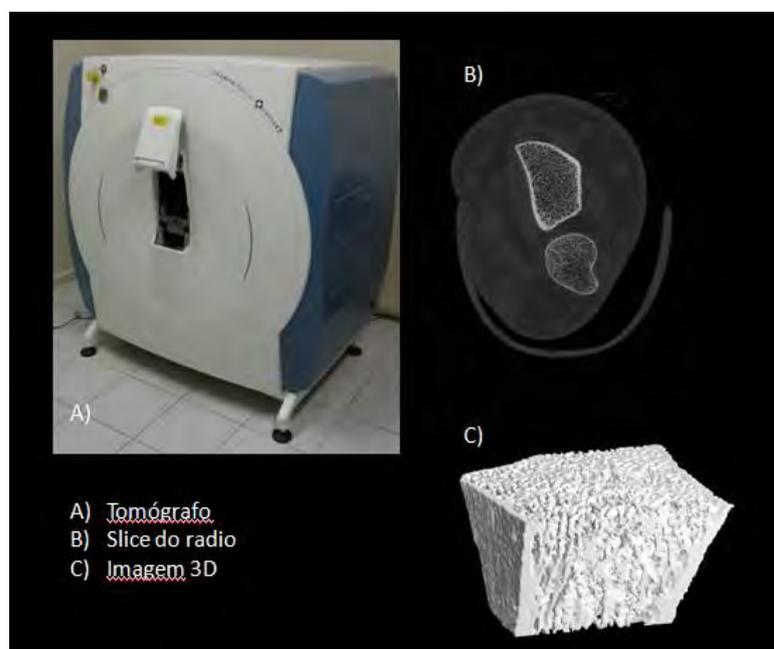


Fig. 11: A) Tomógrafo, B) Imagem de um slice do rádio de um paciente, C) imagem 3D do rádio.

O trabalho deu-se com um número baixo de pacientes com Síndrome de Cushing devido ser a Síndrome um problema raro, tornando-se difícil a cooptação de mais pacientes no HU. Tal fator dificultou estudo estatístico com maior precisão.

Para um melhor resultado, fez-se necessário o procedimento de pré-calibração, calibração e a posição imóvel do paciente no momento do exame.

#### 4.1.1 Procedimento de Calibração

No procedimento de calibração foi utilizado um *phanton* fabricado em resina e fibra de carbono. Essa composição contribui para uma melhor formação de resultado e análise, bem como, verificar a funcionalidade e a estabilidade do sistema.

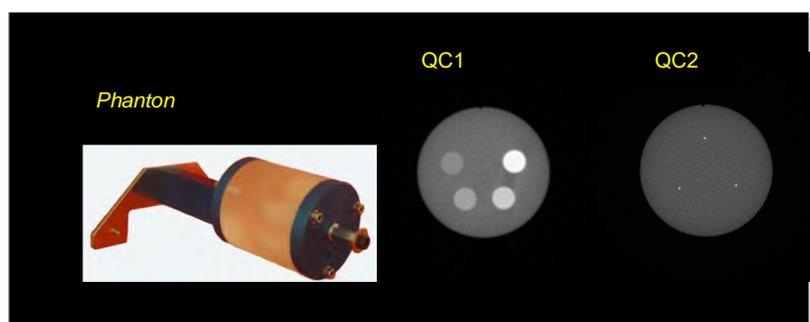


Fig. 12: Phantom de calibração, QC1 e QC2 [80].

O *phanton* é dividido em duas seções, figura 12. Uma seção é otimizada para testar a estabilidade da medição de densidade e a outra para a estabilidade dos parâmetros arquitetônicos. Para a varredura das duas seções, um arquivo de controle correspondente é fornecido para cada um deles. A avaliação das medições feitas através do *phanton* é automatizada. Se apresentar um desvio de mais de  $\pm 8$  mg HA / ccm em QC1, o operador não deve executar o exame no paciente. E se no teste QC2 tiver um desvio de mais de 2%, o operador também não deve executar o exame [80].

A auto-calibração automática do sistema é realizada ativando a precalibração. Se não houver uma medição de calibração válida, não será possível iniciar um *scout-view* ou medição, a medição de calibração é válida por 20 minutos. No *scout-view*, uma linha de referência é definida para determinar a posição da primeira fatia ou um deslocamento fixo a partir desta posição, dependendo das configurações de controle, e deve, portanto, ser selecionada com muito cuidado[80].

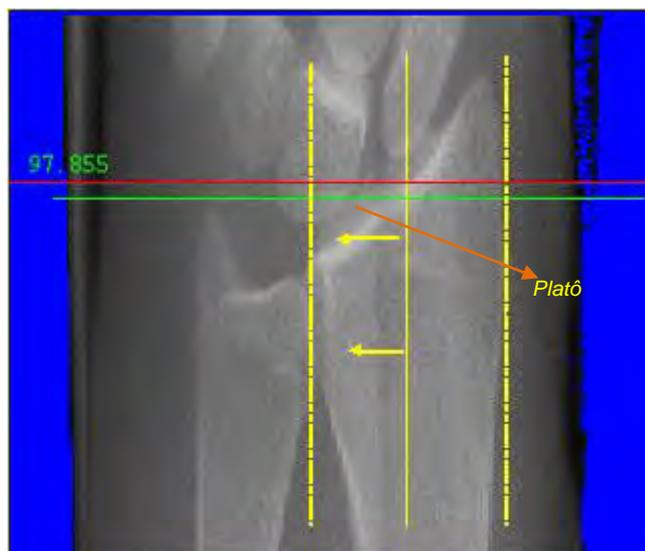
#### 4.1.2 Procedimento de Exame

O exame ocorre de acordo com a imobilização das extremidades do paciente. O punho do paciente é colocado em um módulo de fibra de carbono com amarrações em velcro de maneira confortável, figura 13. Após colocação do membro a ser irradiado no equipamento uma radiografia é realizada com objetivo de visualizar o campo de visão a ser escaneado. Nesta parte do exame é selecionada a parte da tíbia ou do rádio a ser examinado. A linha de referência para realização do exame é colocada na borda (platô) da tíbia ou rádio, aproximadamente 1/3 a 1/2 para o meio do eixo na direção horizontal, figura 14.



**Fig. 13: Posição do pé no suporte para realização do exame, adaptado(76).**

Esse procedimento garante a determinação da região tomográfica, do rádio ou tíbia, com melhor visibilidade e acurácia. Esta região compreende sempre em 110 fatias (*slices*) ou por outro lado uma dimensão escaneada igual a de 9,02 mm de comprimento



**Fig. 14: Referência da medida, adaptado [76].**

Se uma fratura ou um implante estiver dentro da área de medição planejada, o lado contralateral deve ser medido. Verifique se o paciente não está usando nenhum objeto de alta atenuação, como um relógio ou jóias dentro da área de medição. As medidas foram realizadas na extremidade distal do rádio e da tíbia ipsilateral na obtenção da densidade volumétrica e a microarquitetura cortical e trabecular.

O HR-pQCT 3D utiliza um detector 2D com um tubo de raios X e foco de 0,08mm, em uma resolução nominal de 82 $\mu$ m com escaneamento de 2,8 minutos, em dose efetiva aproximadamente de 3,0 $\mu$ Sv por medida. Os principais parâmetros utilizados para realizações dos exames seguem o formato estabelecido conforme: tensão aplicada de 60Kvp, corrente de 900mA, 750 projeções / 180°, matriz do tamanho da imagem 1536x1536. O equipamento utiliza filtros de 0,3 mm Cu e 1 mm Al para minimizar artefatos endurecimento do feixe. A partir do primeiro slice o operador realiza o contorno geométrico do material ósseo que foi escaneado. Esse delineamento segue automaticamente os slices seguintes ajustando tão próximo quanto possível do contorno inicial. A análise das imagens reconstruídas seguiu-se conforme algoritmo e protocolo da Scanco. Utilizou-se como variáveis um conjunto de medidas extraídos do software da Scanco, que está apresentado na Tabela 2.

**Tabela 2 : Parâmetros utilizados para análise da cortical dos ossos tíbia e radio nos pacientes Controle e com Síndrome de Cushing.**

Variáveis	Unidades	Descrição
Ct.vBMD	mg HA/cm <sup>3</sup>	Densidade volumétrica cortical
Ct.Pm	mm	Perímetro endosteal cortical
Ct.Th	mm	Espessura média cortical
Ct.Po	-	Porosidade intra cortical
Ct.Po.Dm	mm	Diâmetro dos poros cortical

A avaliação histomorfométrica 2D e 3D pode ser realizada em um volume retangular / cúbico ou qualquer ROI / VOI (Região / Volume de Interesse) de forma irregular. O ROI / VOI é definido por um conjunto de Objetos Gráficos (GOBJs), que podem ser contornos ou objetos geométricos, como retângulos ou elipses.

O ROI / VOI tem que ser desenhado em um método baseado em fatia. A forma 3D pode ser definida por objetos de desenho em todas as fatias consecutivas ou criando um "casco" entre duas fatias (interpolando as fatias intermediárias, *morphing*). O ROI / VOI definido é armazenado no disco e será recarregado quando os dados de medição estiverem sendo recarregados. Exatamente o mesmo VOI, portanto, pode ser reavaliado em um momento posterior [80].

#### **4.1.3 Método de Avaliação da Porosidade Cortical**

Esse trabalho caracterizou a porosidade do osso cortical de pacientes com Síndrome de Cushing em um grupo de 23 pessoas. O osso cortical é o grande responsável pela carga no esqueleto periférico e a perda de massa óssea e o comprometimento da estrutura óssea pode reduzir a resistência e aumento de fraturas. Nesse sentido, a avaliação tornou-se importante com métodos utilizando software aplicado na microtomografia quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT).

A geração mais recente deste dispositivo é capaz de uma resolução nominal isotrópico de 82µm. Isto permite a quantificação das propriedades geométricas, microestruturais, densitométricos, e mecânicas de cortical humano e osso trabecular no esqueleto apendicular (rádio distal e tíbia) [78].

Não foram utilizados critérios de exclusão no processo de triagem, somente os pacientes que já haviam apresentados fraturas em algum membro. O protocolo de estudo seguiu a autorização informada pela equipe médica do HU.

Tempo de medição por pilha (110 slices) foi de 2,8 minutos para uma medição padrão na tíbia ou rádio. Dos 41 indivíduos avaliados, 18 pertencentes ao grupo com Síndrome de Cushing realizaram exames na tíbia e rádio, e 23 do grupo sem anomalia aparente que fizeram parte do estudo. Houve uma medida que foi excluída devido a artefatos em anéis. No grupo de controle utilizou-se indivíduos saudáveis de 42 a 79 anos. O grupo com CSH possui idade entre 37 a 82 anos. Como resultado, um total de 82 exames ( rádio e tíbia) foram avaliados (Tabela 1).

Utilizou-se Ct.vBMD (Densidade volumétrica cortical), Ct.Pm (Perímetro endosteal cortical), Ct.Th (Espessura média cortical), Ct.Po (Porosidade intra cortical) Ct.Po.Dm (Diâmetro dos poros cortical). A Ct.Po é caracterizada pela medida de vazios no osso cortical onde a análise é feita de maneira a quantificar o percentual de poros na tíbia e no rádio. Ct.Po.Dm mostra o diâmetro dos poros na cortical somente, não sofrendo influência dos vazios nas trabéculas. A técnica utilizada foi adotada com a fixação da medida do contorno interno da cortical pelo software utilizado no HR-pQCT, *autoContour after std Pat.Eval*. Após o tempo de espera na janela Micro ou Disk 1 aparecerá Job *Eval\_contour\_UDCRTX\_XXXXXX\_000\_nnnn(sys\$ fast;entry yyy)* completada. Após essa operação, carrega-se o arquivo para visualização e avaliação do contorno interno. Feito isso, salva-se o arquivo e faz-se o comando de *UDEval cortex 6x after std. Auto Contour/incl connect apply, start Evaluation*, aguarda-se o tempo de processamento e na janela micro ou disk1 aparecerá JOB *Eval\_UDCRTX\_XXXXXX\_000nnnn*. É possível visualizar o resultado em *microct, data* e o número do arquivo.

#### 4.2 Dados das Amostras

Utilizou-se pacientes pertencentes ao programa de atendimento do HU com diagnóstico de SC, onde foi realizada avaliação nos membros inferior e superior de um dos lados e nas seguintes condições conforme tabela 3.

**Tabela 3: Pacientes do grupo Controle(CTL) e grupo Síndrome de Cushing(CSH).**

Sexo	Número	Oso Rádio	Oso Tíbia
Feminino	41	41	41
CTL	23	23	23
CSH	18	18	18

Utilizou-se faixa de idade entre 37 a 82 anos sendo 23 pacientes com boa saúde. Foram submetidos aos exames na tíbia e no rádio, sendo o lado não dominante.

### **4.3 Histomorfometria**

#### **4.3.1 Método de Análise da Cortical**

A tomografia computadorizada quantitativa periférica é um método não-invasivo de avaliar a porosidade cortical de regiões da tíbia e rádio, que se baseia na relação de volume ósseo e vazios. Essa relação vai caracterizar um percentual de poros do osso.

A porosidade cortical torna-se importante *in vivo* em estudos de avaliação da resistência óssea caracterizando microarquiteturas que ocorrem à medida do avanço da idade e da menopausa.

No período de realização dos exames, que possui duração de aproximadamente 2,8 minutos (9mm de região analisada ou 110 *slices*) a região óssea a ser analisada é escolhida (feito o procedimento de *thresholding* automático, com regiões regulares ou irregulares) e então a análise pelo software do próprio equipamento é realizada, apresentando, entre outros parâmetros, as variáveis Co.Po (porosidade intra-cortical,%), Ct.vBMD( Densidade Mineral Óssea cortical volumétrica, mgHA/ccm), Ct.Pm (Perímetro Endosteal Cortical , mm), Ct.Th (espessura cortical , mm), Ct.Po.Dm (Diâmetro do Poro Cortical,mm), Mean 1 (valores médios do voxel de tudo que se encontra dentro do volume de interesse (misturando osso e não osso); se o scan for calibrado para osso, então o valor médio do voxel está em unidade de densidade de hidroxapatita, mgHA /ccm, caso contrário no coeficiente de atenuação linear, cm<sup>-1</sup>, HU (unidade de Hounsfield) ou número de arquivo nativo, 1 unidade), Mean 2 (média da região segmentada, logo atenuação linear do que apenas foi considerado osso), Mean 3 (média da região adicional, quando aplicada). Por se tratar de um equipamento completamente fechado e com setup já acertado pela Scanco<sup>®</sup>, os parâmetros tomográficos, tais como tensão (60kVp/40keV), corrente elétrica (900mA), tamanho de foco (80 μm) e resolução espacial [( $<105\mu\text{m}$  (10%MTF), 41-246 mm tamanho de pixel – isotrópico nominal)], que melhor se ajusta para análise da microarquitetura óssea já estão configurados automaticamente no HR-pQCT.

O equipamento CT executa o procedimento de forma a criar 110 fatias paralelas na região medida, em uma matriz de 1536 x 1536. Esse processo pode gerar artefato devido a movimentação do paciente, nesse sentido, outro exame poderia ser repetido.

Após a realização de todo processo de exame, fez-se uma comparação entre os pacientes com SCH e os pacientes controles. No primeiro momento a avaliação realizada foi por aproximação linear relacionado ao envelhecimento dos pacientes. Essa aproximação linear, deu-se também por comparação entre os grupos de idades semelhantes, ou seja, grupo CTL e CSH.

#### **4.3.2 Análise Estatística**

Utilizou-se métodos de ajustes lineares para aproximação da reta que melhor representa-se o modelo experimental. Para um conjunto de dados os mínimos quadrados propõe encontrar a melhor reta através das minimizações das distâncias entre os pontos experimentais e a reta. A melhor reta é aquela onde os coeficientes indiquem um  $\chi^2$  (qui quadrado) mínimo.

A regressão linear simples leva em consideração um único preditor x e uma variável dependente ou resposta Y.

Nesse sentido, fez-se uma primeira avaliação comparativa entre um modelo de controle, que são os pacientes saudáveis da faixa de idade pertencente a cada um, e comparou-se com as avaliações realizadas nos pacientes com CSH na mesma faixa de idade. Em ambos os grupos traçou-se retas de ajustes lineares para melhor entendimento da evolução das variáveis utilizadas.

A medida da distância Cook's tem um impacto do respectivo caso na equação de regressão. Indica a diferença entre os valores de B calculados e os que se obteria se o respectivo caso fosse excluído. Todas as distâncias devem ter aproximadamente a mesma magnitude; caso contrário, há motivos para acreditar que o (s) respectivo (s) caso (s) influenciou (m) a estimativa dos coeficientes de regressão.

Mahalanobis Distance, pode-se pensar nas variáveis independentes (em uma equação de regressão) como definindo um espaço multidimensional no qual cada observação pode ser plotada. Além disso, você pode plotar um ponto representando as médias para todas as variáveis independentes. Esse "ponto médio" no espaço multidimensional também é chamado de centróide. A distância de Mahalanobis é a distância de um caso do centróide no espaço multidimensional, definido pelas variáveis independentes correlacionadas (se as variáveis independentes não estiverem correlacionadas, será a mesma que a distância euclidiana simples). Assim, essa medida fornece uma indicação sobre se uma observação é ou não discrepante em relação aos valores das variáveis independentes.

## Capítulo 5

### 5. Resultados

As tabelas 4,5,6 e 7 apresentam os resultados extraídos do HR-pQCT que se encontra no arquivo do software. Na coluna 1 tem-se o número do arquivo do paciente que foi submetido ao exame. Na coluna 2, a idade dos pacientes.

**Tabela 4: Resultados grupo controle feminino dos parâmetros Densidade Mineral Óssea Cortical (CtvBMD), Perímetro Cortical(CtPm), Espessura Cortical(CtTh), Porosidade Cortical CtPo), Diâmetro Cortical (CtPoDm) do radio.**

Idade	Arquivo	CtvBMD	CtPm	CtTh	CtPo	CtPoDm
37	776	958,6	66,2	0,782	0,006	0,128
41	950	983,4	60,4	0,917	0,006	0,137
45	895	962,5	62,1	1,120	0,010	0,142
45	921	1019,5	61,5	1,129	0,005	0,153
50	910	958,5	61,5	1,010	0,012	0,147
59	877	898,9	64,2	0,967	0,021	0,149
60	888	953,9	66,7	0,963	0,027	0,203
60	933	730,4	68,2	0,455	0,016	0,140
61	906	902,0	66,7	0,767	0,006	0,140
64	941	825,4	74,2	0,719	0,032	0,166
66	873	949,7	55,0	0,979	0,011	0,156
67	890	939,9	61,8	0,958	0,012	0,144
68	809	880,7	69,5	0,707	0,015	0,149
68	924	911,8	54,5	1,024	0,024	0,146
71	908	702,7	97,6	0,778	0,146	0,218
72	866	749,0	64,7	0,509	0,039	0,172
73	881	773,5	71,7	0,603	0,028	0,148
75	939	912,5	70,2	0,769	0,018	0,137
80	760	845,8	63,1	0,926	0,064	0,172
80	940	812,3	90,9	1,034	0,087	0,186
81	796	748,3	67,2	0,594	0,051	0,148
81	814	924,6	64,6	0,913	0,020	0,149
82	761	763,1	76,9	0,567	0,025	0,147

**Tabela 5: Resultados grupo controle feminino dos parâmetros Densidade Mineral Óssea Cortical (CtvBMD), Perímetro Cortical(CtPm), Espessura Cortical(CtTh), Porosidade Cortical CtPo), Diâmetro Cortical (CtPoDm) da tíbia.**

Idade	Arquivo	CtvBMD	CtPm	CtTh	CtPo	CtPoDm
37	776	993,7	97,9	1,273	0,022	0,161
41	950	951,6	97,1	1,117	0,037	0,214
45	895	938,8	95,4	1,665	0,046	0,186
45	921	1012,3	93,9	1,321	0,013	0,160
50	910	907,8	99,0	1,246	0,043	0,155
59	877	955,3	92,4	1,722	0,027	0,173
60	888	951,1	104,2	1,382	0,030	0,177
60	933	783,7	102,2	0,960	0,079	0,187
61	906	910,6	94,1	1,321	0,036	0,168
64	941	791,9	102,6	1,309	0,128	0,174
66	873	907,6	83,8	1,423	0,057	0,180
67	890	852,9	97,5	0,929	0,056	0,165
68	809	884,1	96,1	1,235	0,070	0,200
68	924	862,0	81,1	1,323	0,060	0,161
71	908	792,2	68,8	0,531	0,038	0,180
72	866	782,1	84,7	0,855	0,119	0,226
73	881	847,3	93,2	1,418	0,077	0,189
75	939	987,0	89,1	1,537	0,033	0,169
80	760	843,2	100,9	1,168	0,086	0,176
80	940	808,9	64,6	0,628	0,039	0,171
81	796	828,2	89,7	0,999	0,088	0,188
81	814	854,7	88,8	0,948	0,074	0,207
82	761	797,5	99,4	1,078	0,103	0,188

**Tabela 6: Resultados grupo Cushing feminino dos parâmetros Densidade Mineral Óssea Cortical (CtvBMD), Perímetro Cortical(CtPm), Espessura Cortical(CtTh), Porosidade Cortical CtPo), Diâmetro Cortical (CtPoDm) da tíbia.**

Idade	Arquivo	CtvBMD	CtPm	CtTh	CtPo	CtPoDm
26	552	927.4	97.3	1.366	0.017	0.137
29	628	928.7	94.7	1.099	0.023	0.168
30	458	920.9	98.3	1.087	0.041	0.225
37	618	905.5	99.4	1.396	0.067	0.181
39	629	900.2	91.4	0.833	0.029	0.154
40	445	990.8	103.3	1.607	0.030	0.155
40	627	938.2	94.6	0.931	0.037	0.188
41	425	937.5	106.6	1.366	0.028	0.200

43	622	958.7	89.8	1.250	0.039	0.227
56	625	770.5	103.1	0.734	0,090	0.188
57	583	867.4	115.6	1.135	0.054	0.171
59	569	913.4	85.6	1.539	0.078	0.205
59	593	881.6	96.9	1.049	0.064	0.206
59	616	808.4	130.0	1.214	0.074	0.164
62	623	867.0	92.0	1.328	0.083	0.178
65	619	821.0	108.0	0.886	0.064	0.177
69	463	858.6	112.7	1.127	0.094	0.205
72	626	846.4	94.7	1.111	0.082	0.181

**Tabela 7: Resultados grupo Cushing feminino dos parâmetros Densidade Mineral Óssea Cortical (CtvBMD), Perímetro Cortical(CtPm), Espessura Cortical(CtTh), Porosidade Cortical CtPo), Diâmetro Cortical (CtPoDm) do radio.**

Idade	Arquivo	CtvBDM	CtPm	CtTh	CtPo	CtPoDm
26	552	927.4	97.3	1.366	0.017	0.137
29	628	928.7	94.7	1.099	0,023	0.168
30	458	920.9	98.3	1.087	0.041	0.225
37	618	905.5	99.4	1.396	0.067	0.181
39	629	900.2	91.4	0.833	0.029	0.154
40	445	990.8	103.3	1.607	0.030	0.155
40	627	938.2	94.6	0.931	0.037	0.188
41	425	937.5	106.6	1.366	0.028	0.200
43	622	958.7	89.8	1.250	0.039	0.227
56	625	770.5	103.1	0.734	0.09	0.188
57	583	867.4	115.6	1.135	0.054	0.171
59	569	913.4	85.6	1.539	0.078	0.205
59	593	881.6	96.9	1.049	0.064	0.206
59	616	808.4	130.0	1.214	0.074	0.164
62	623	867.0	92.0	1.328	0.083	0.178
65	619	821.0	108.0	0.886	0.064	0.177
69	463	858.6	112.7	1.127	0.094	0.205
72	626	846.4	94.7	1.111	0.082	0.181

### **5.1 Análise Cortical do Osso Rádio e Tibia do Grupo Controle**

A análise deu-se por avaliação estatística dos resultados encontrados com o software Statistica 8. Para avaliação do osso rádio do grupo CTL utilizou-se no primeiro momento um gráfico que tivesse como variável comum a idade e as demais fossem a variável y. Na figura 15 é mostrado o resultado de três slices do exame realizado em um

paciente do grupo controle com idade de 42 anos. Utilizou-se o primeiro slice número 00, o de número 55 e o último slice de número 109, sendo as extremidades e o meio.

A figura 16 apresenta uma aproximação linear da idade em comparação a reta esperada.

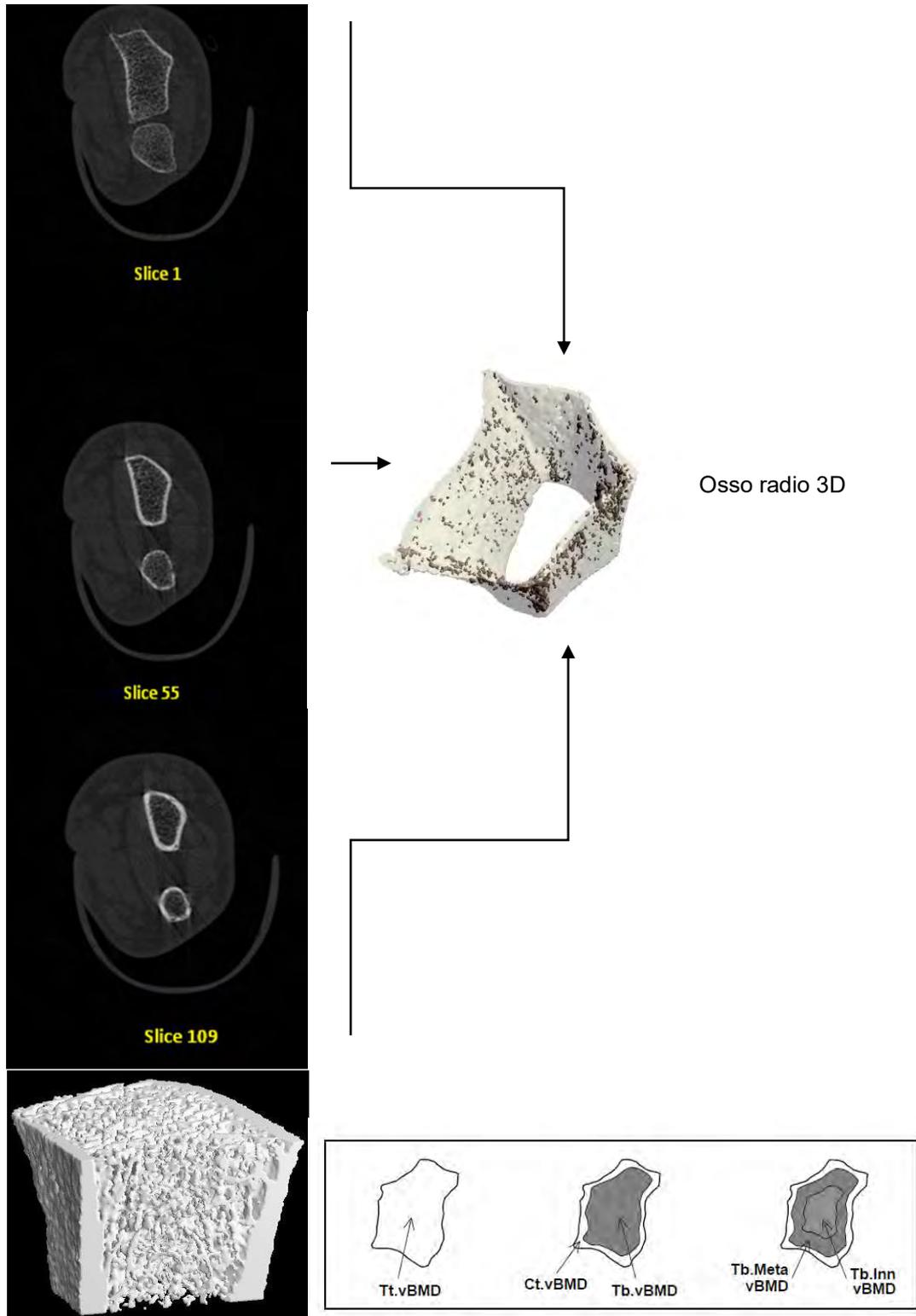
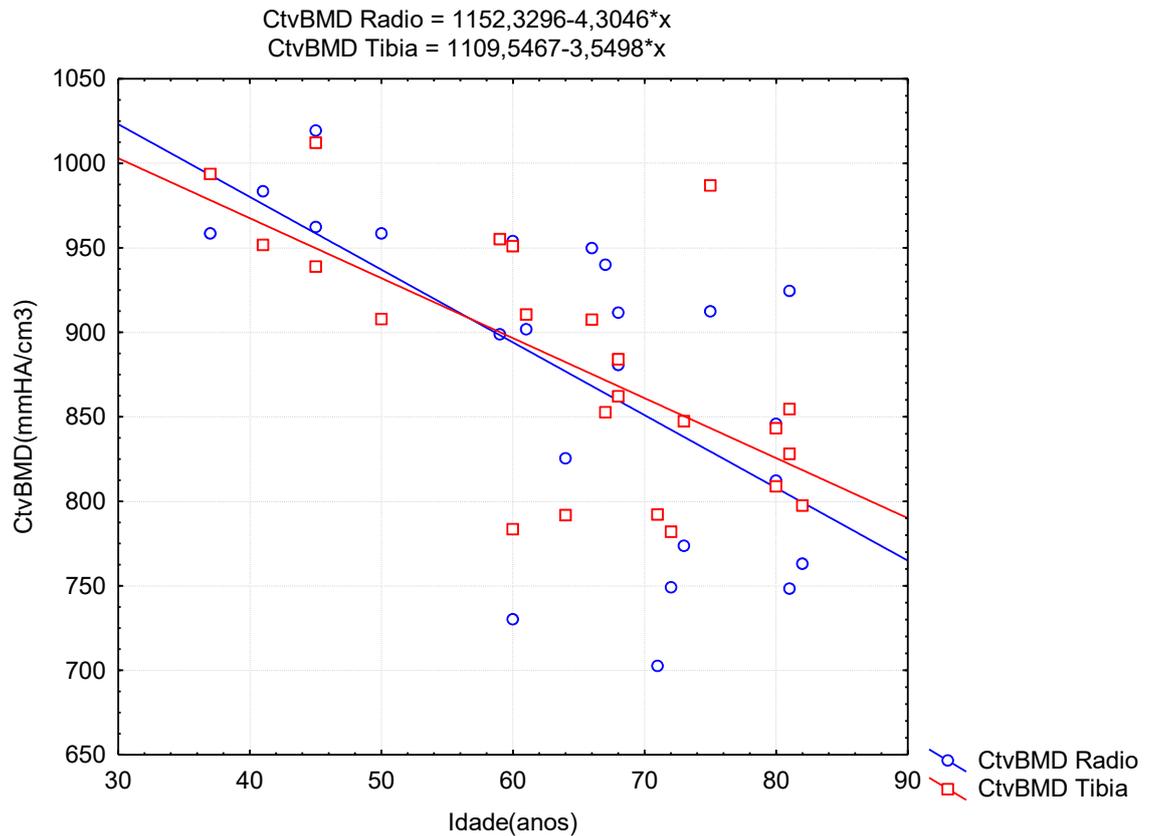


Fig. 15: Slices de número 00, 55 e 109 rádio grupo controle, idade 42 anos.

A figura 16 apresenta a CtvBMD do rádio e tíbia do grupo controle com decréscimo maior no radio aproximadamente após os 55 anos. Essa constatação pode sugerir que a densidade está intimamente ligada a um maior impacto mecânico aplicado nos membros inferiores, que é maior no transcorrer da vida que o impacto mecânico nos membros superiores (radio).

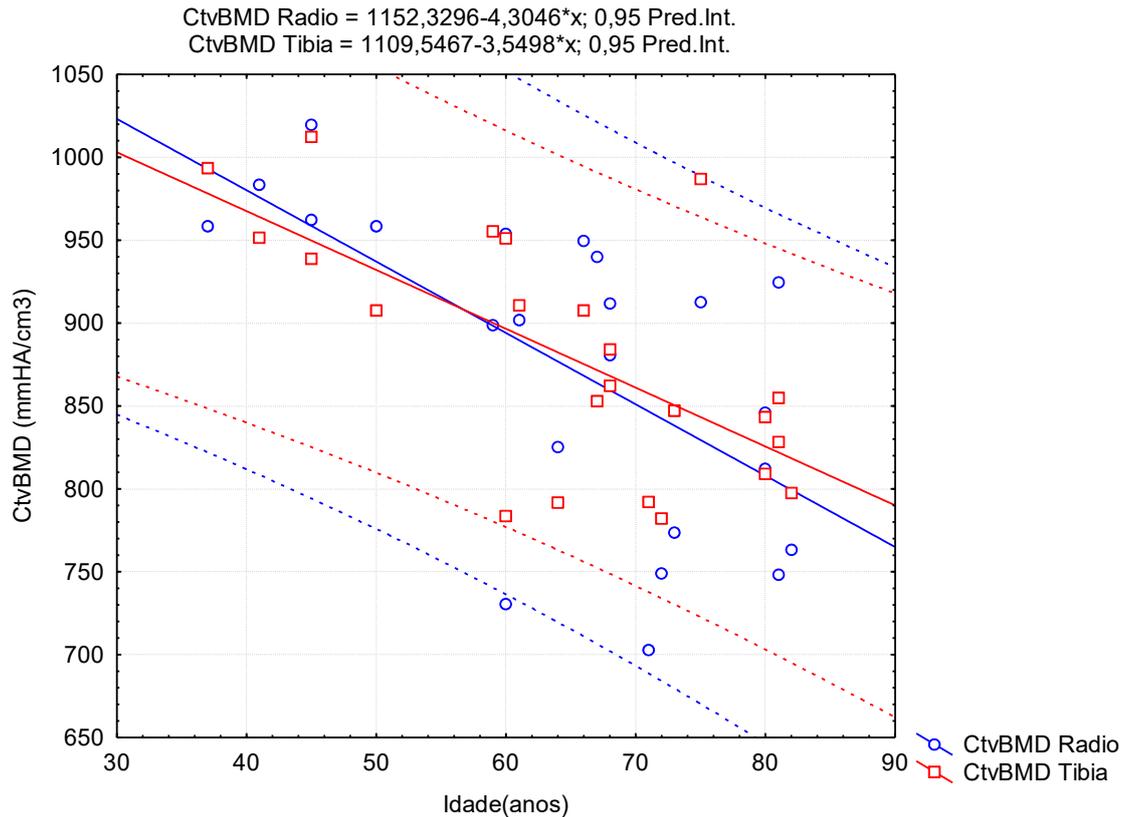


**Fig. 16: CtvBMD radio/tíbia grupo CTL versus Idade**

Idade(anos):CtvBMD Radio: $y = 1152,3296 - 4,3046*x$ ;  $r = -0,6261$ ;  $p = 0,0014$ ;  $r^2 = 0,3921$ .

Idade(anos):CtvBMD Tibia: $y = 1109,5467 - 3,5498*x$ ;  $r = -0,6579$ ;  $p = 0,0006$ ;  $r^2 = 0,4328$ .

Os resultados mostram que o comportamento linear da CtvBMD para o radio e para tíbia, decrescem aproximadamente entre 30 a 85 anos.

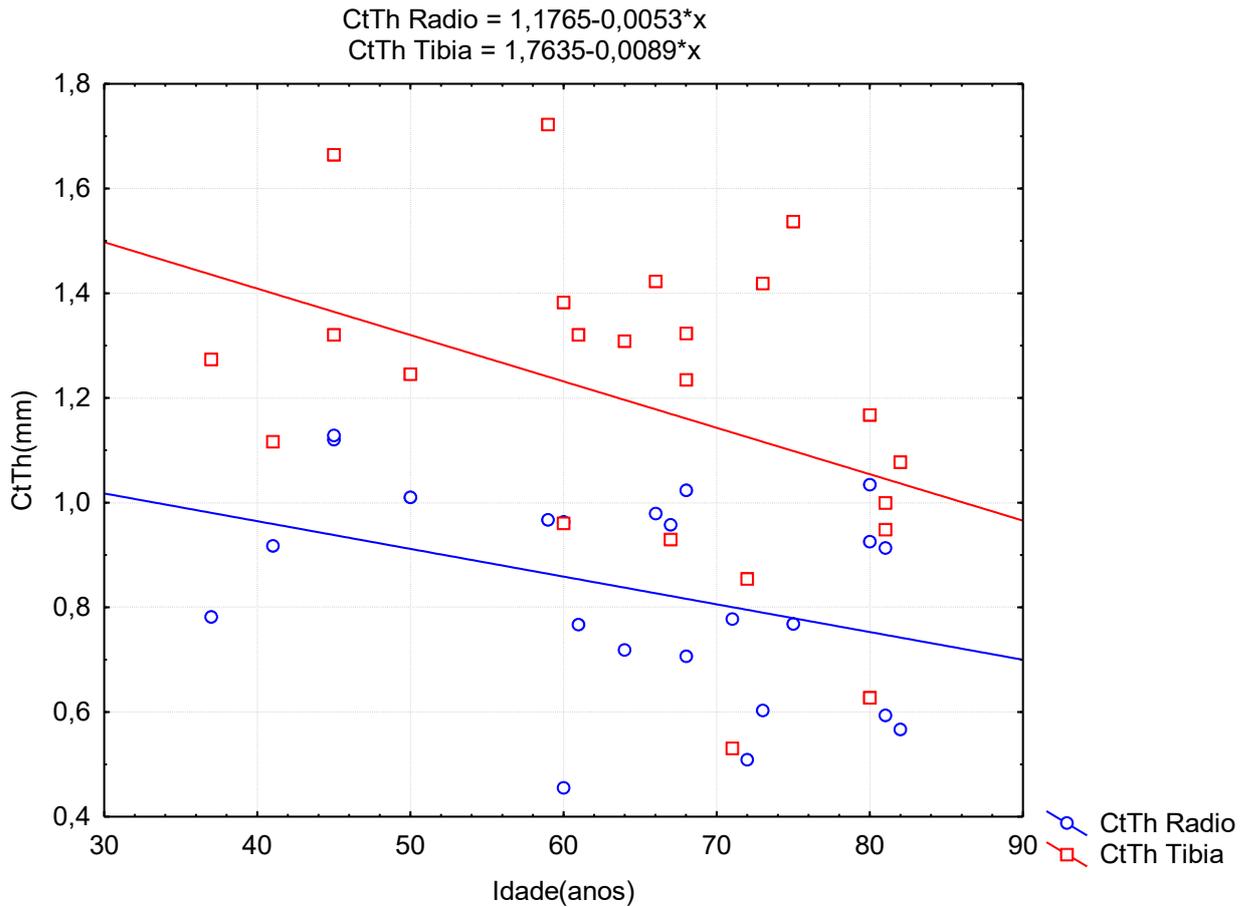


**Fig. 17: Intervalo de confiança de CtvBMD do radio e tibia do grupo CTL.**

**Tabela 8: Valores de CtvBMD do radio e tibia do grupo Controle (CTL)**

CtvBMD	N	média	mínimo	máximo	std Dev
Idade	23	64,6087	37,0000	82,000	13,49660
Radio	23	874,2174	702,7000	1019,500	92,78473
Tibia	23	880,1957	782,1000	1012,300	72,82340

Como foi utilizado a regressão linear é possível prever o valor da variável CtvBMD com base nos valores fornecidos observados. Quando esses valores são preditos, também é possível calcular intervalos de confiança e / ou intervalos de previsão para a variável CtvBMD. O valor esperado da média do CtvBMD radio e da média CtvBMD tibia encontram-se dentro do intervalo de confiança de 95% para valor predito, fig.17. Onde  $p = 0,0014$  para o radio e  $p = 0,0006$  para tibia, dando uma aproximação satisfatória.

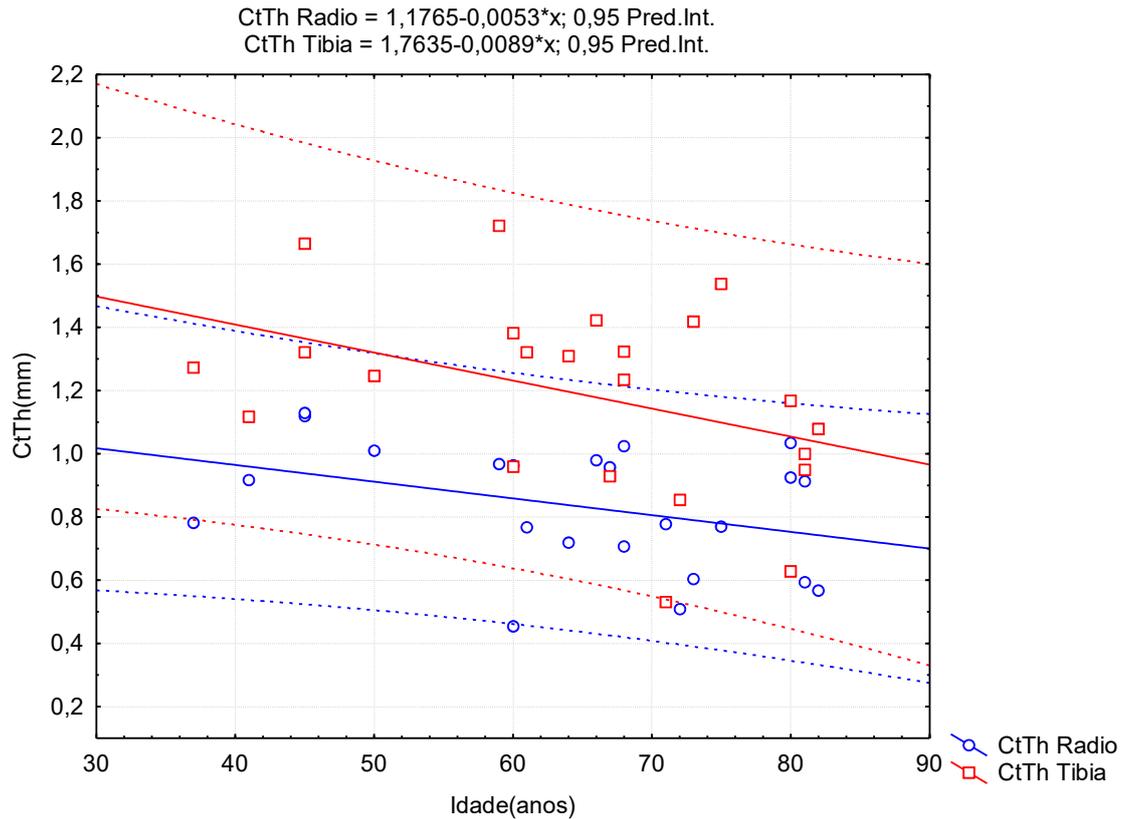


**Fig. 18: CtTh Radio/Tibia versus idade do grupo CTL.**

Idade(anos):CtTh Radio:  $y = 1,1765 - 0,0053 * x$ ;  $r = -0,3649$ ;  $p = 0,0869$ ;  $r^2 = 0,1332$

Idade(anos):CtTh Tibia:  $y = 1,7635 - 0,0089 * x$ ;  $r = -0,4021$ ;  $p = 0,0572$ ;  $r^2 = 0,1617$

A CtTh de ambos os membros (superiores e inferiores) no rádio e tíbia, tiveram decréscimo de 1,13 a 0,45mm no rádio, e 1,72 a 0,53mm na tíbia, fig.18. Os valores observados mesmo dispersos ficaram dentro do intervalo de confiança de 95% concomitantemente com um valor p fora do usual, fig.19. O resultado pode não caracterizar um comportamento totalmente linear para essa variável, mesmo assim é possível observar a diminuição da espessura cortical. Essa tendência no gráfico pode ocorrer devido ao universo de dados que não são controlados.

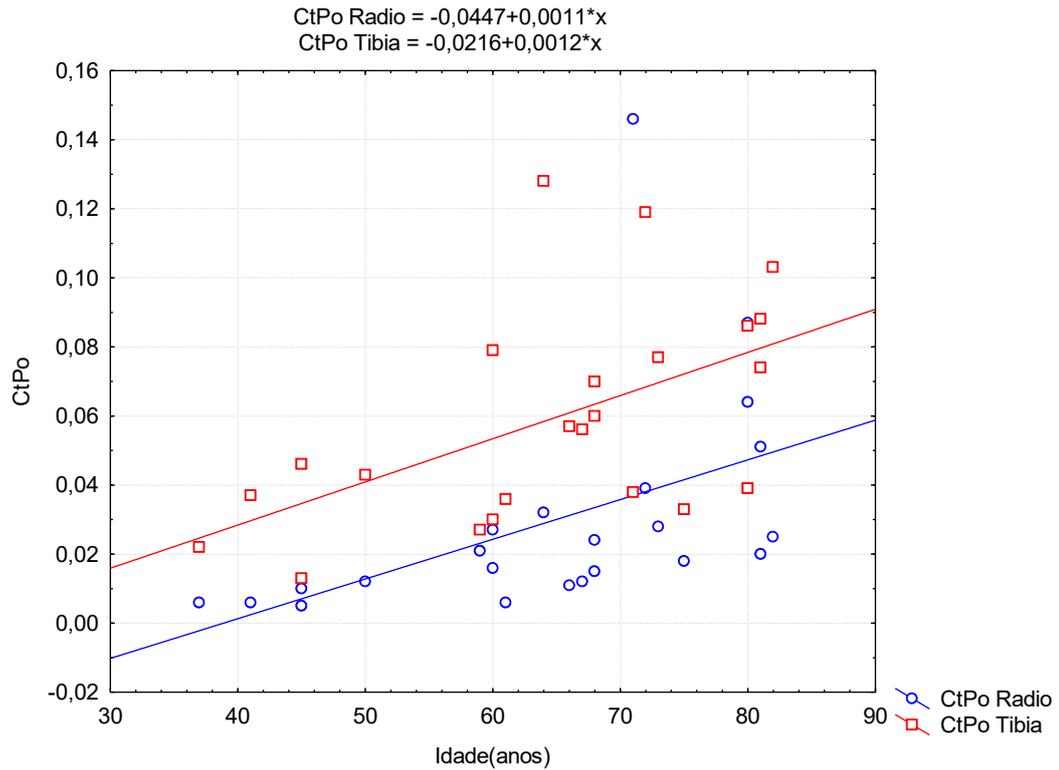


**Fig. 19: Intervalo de confiança de CtTh do radio e tibia do grupo CTL.**

**Tabela 9: Valores de CtTh(Espessura Cortical) do radio e tibia do grupo Controle (CTL)**

CtTh	N	média	mínimo	máximo	std Dev
Idade	23	64,608	37,000	82,000	13,496
Radio	23	0,834	0,455	1,129	0,195
Tibia	23	1,190	0,531	1,722	0,297

A espessura cortical apresentou uma variação de 0,45mm a 1,29 mm para o radio em 40 anos aproximadamente, que corresponde a uma diminuição de 65% de espessura. A tibia apresentou uma diminuição de 69%.

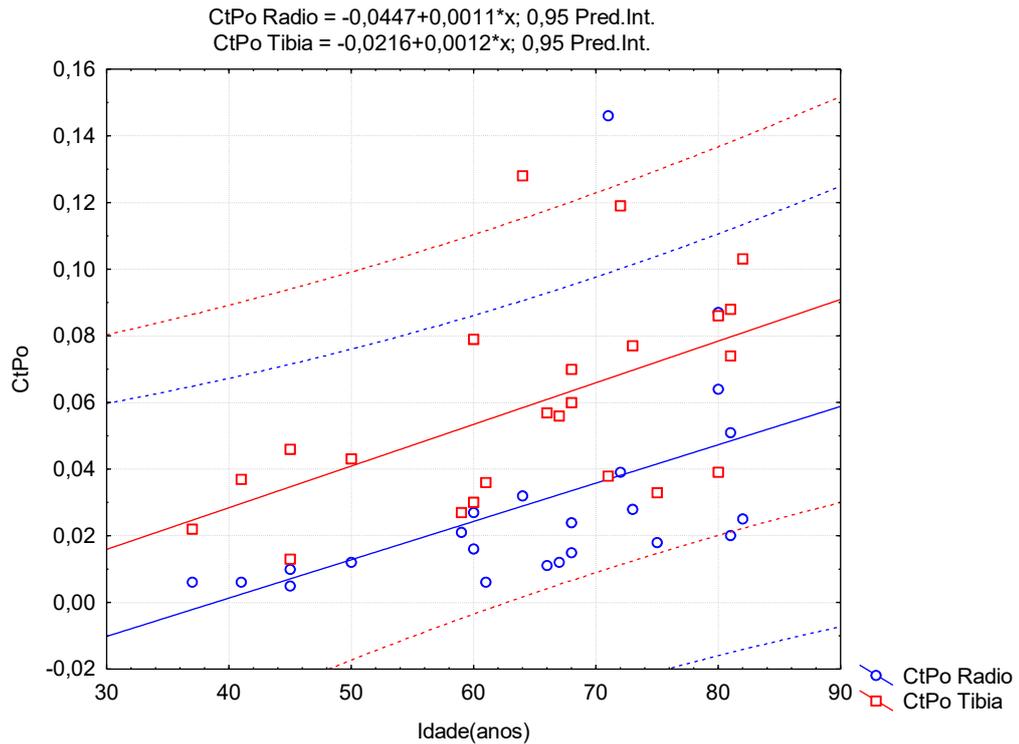


**Fig. 20: CtPo Radio/Tibia versus idade do grupo CTL.**

Idade(anos):CtPo Radio:  $y = -0,0447 + 0,0011 * x$ ;  $r = 0,4804$ ;  $p = 0,0203$ ;  $r^2 = 0,2308$

Idade(anos):CtPo Tibia:  $y = -0,0216 + 0,0012 * x$ ;  $r = 0,5427$ ;  $p = 0,0075$ ;  $r^2 = 0,2945$

A porosidade cortical entre 0,02 a 0,10 teve uma concentração maior na faixa de idade de 60 a 80 anos. O comportamento linear da porosidade, fig.20, mostra um aumento na faixa de 40 a 80 anos, tanto no radio, quanto na tibia. A tibia apresentou maior CtPo que o radio, demonstrando uma relação contrária da densidade.

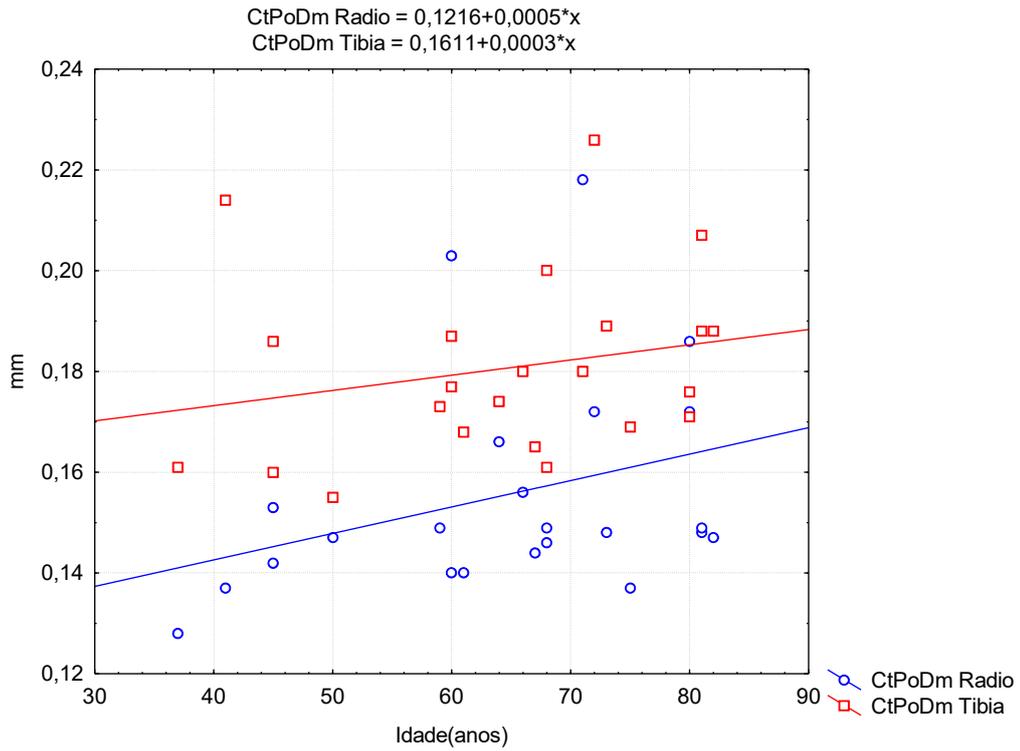


**Fig.21: Intervalo de confiança da CtPo do radio e tibia do grupo CTL.**

**Tabela 10: Valores de Porosidade (CtPo) do radio e tibia do grupo Controle (CTL).**

CtPo	N	média	mínimo	máximo	std Dev
Idade	23	64,608	37,000	82,000	13,496
Radio	23	0,029	0,005	0,146	0,032
Tibia	23	0,059	0,013	0,128	0,031

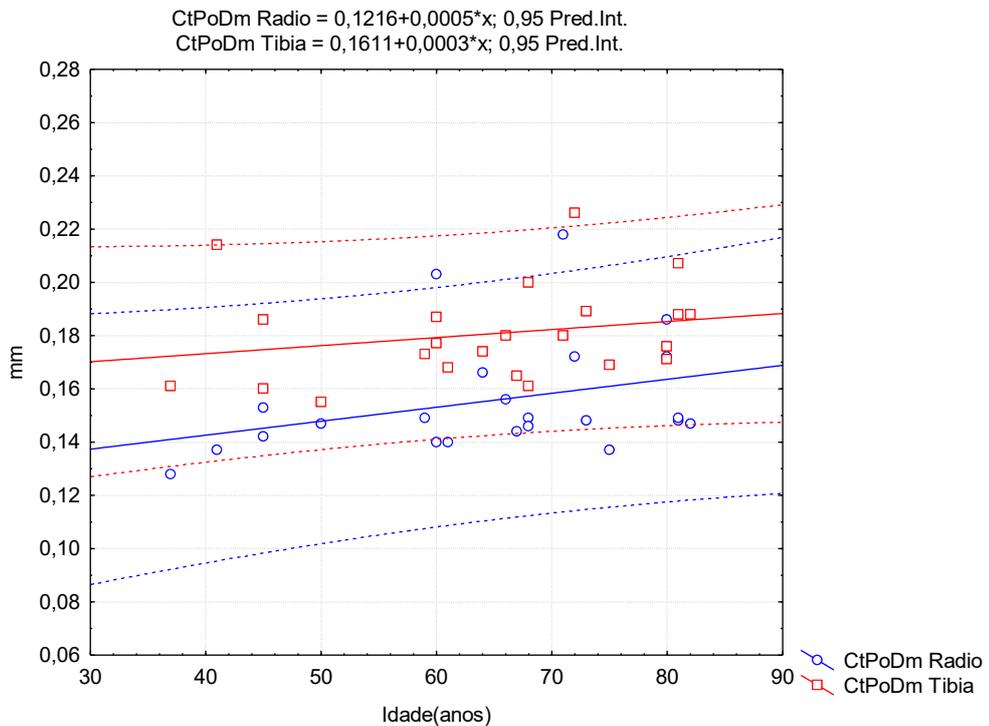
O valor observado da média do CtPo radio e CtPo tibia encontram-se dentro do intervalo de confiança de 95% para valor predito. Onde  $p = 0,0203$  para o radio e  $p = 0,0075$  para tibia.



**Fig.22: CtPoDm versus idade do grupo CTL**

Idade(anos):CtPoDm Radio: $y = 0,1216 + 0,0005 * x$ ;  $r = 0,3249$ ;  $p = 0,1304$ ;  $r^2 = 0,1055$

Idade(anos):CtPoDm Tibia: $y = 0,1611 + 0,0003 * x$ ;  $r = 0,2268$ ;  $p = 0,2980$ ;  $r^2 = 0,0514$

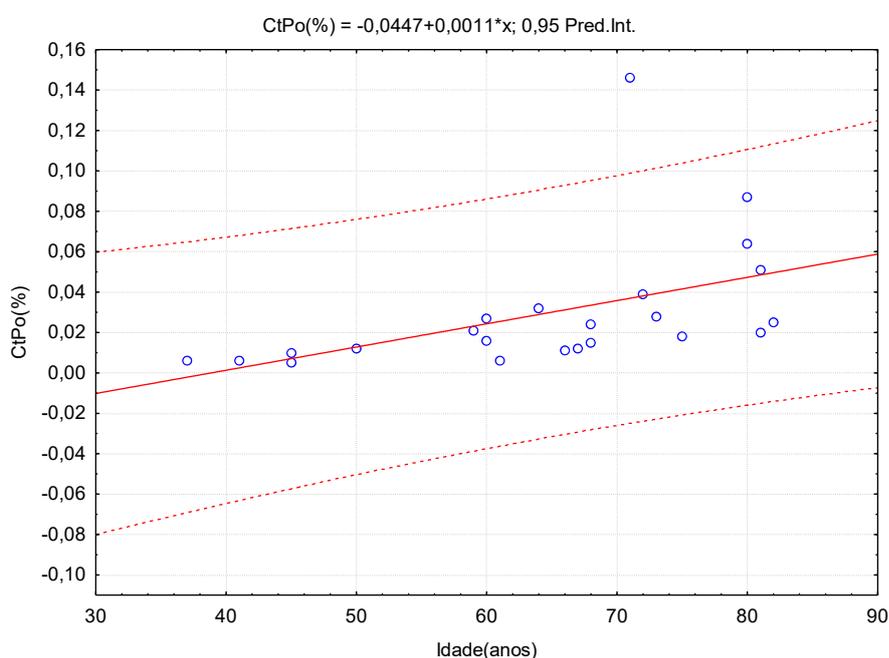


**Fig. 23: Intervalo de confiança de CtPoDm do radio e tibia do grupo CTL.**

**Tabela 11: Valores do Diâmetro Cortical (CtPoDm) do radio e tibia do grupo Controle(CTL).**

CtPoDm	N	média	mínimo	máximo	std Dev
Idade	23	64,6087	37,0000	82,000	13,49660
Radio	23	0,15552	0,12800	0,21800	0,02181
Tibia	23	0,18065	0,15500	0,22600	0,01798

O perímetro de maior expressão ficou entre 60 a 70 mm da cortical. A reta de comparação está representada por  $y = 50,0238 + 0,2751*x$ ;  $r = 0,3736$ ;  $p = 0,0791$ ;  $r^2 = 0,1396$ .



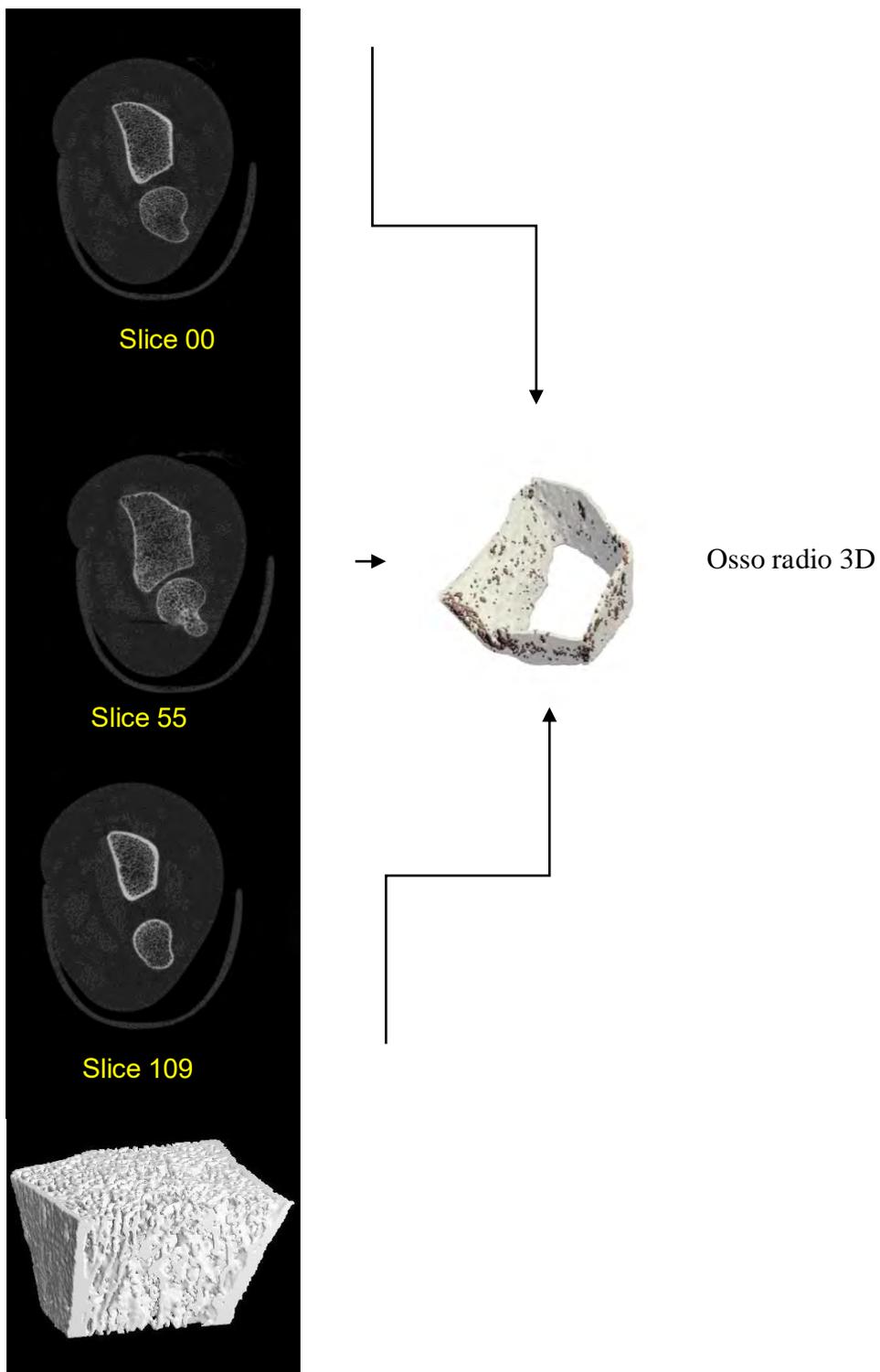
**Fig. 24: Porosidade cortical do osso radio do grupo CTL no intervalo de confiança de 95% em comparação com os valores preditos.**

Variável dependente: CtPo  $R^2$ : 0,2307,  $N = 23$ ,  $R^2$  ajustado: 0,1941  $p = ,0203$ , Erro Padrão: 0,03.

Apresentou um comportamento linear e satisfatório para comparação com o grupo CSH.

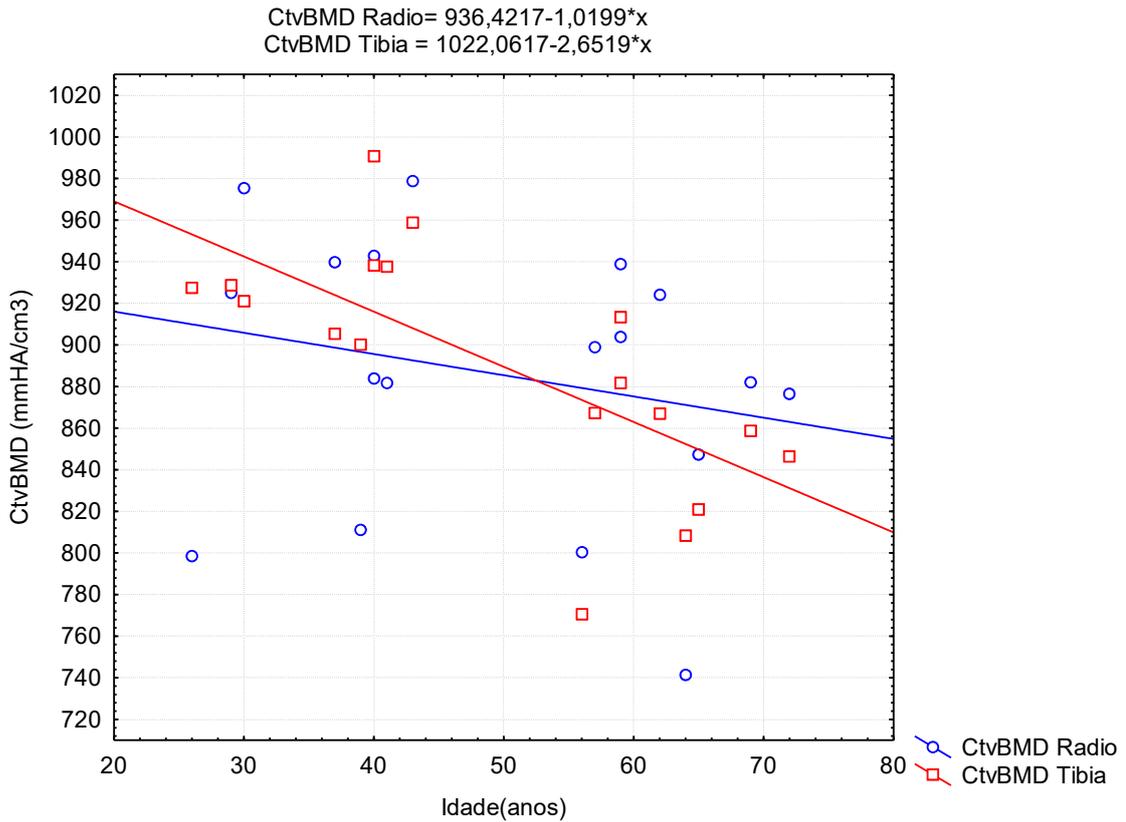
### **5.2 Análise Cortical do Osso Rádio/Tíbia do Grupo CSH**

Na figura 25 é mostrado o resultado de três slices do exame realizado em um paciente do grupo CSH com idade de 42 anos. Utilizou-se o primeiro slice 00, o de número 55 e o último de número 109, sendo as extremidades e o meio.



**Fig. 25: Slices de número 00, 55 e 109 rádio grupo CSH, idade 42 anos.**

Na figura 26 tem-se o comportamento da Densidade Cortical do radio e tibia no período de 40 anos do grupo CSH, não sendo efeito de comparação entre ambos os membros.



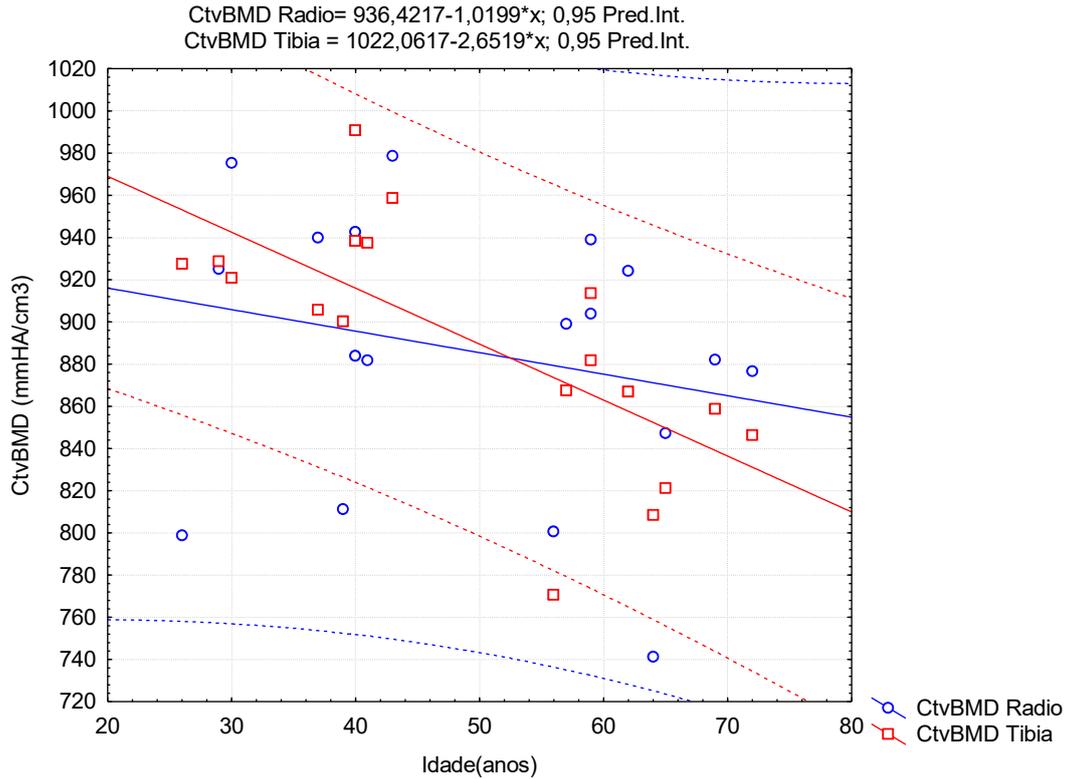
**Fig.26: CtvBMD tibia/radio versus idade do grupo CSH.**

Idade(anos):CtvBMD Radio: $y = 936,4217 - 1,0199*x$ ;  $r = -0,2307$ ;  $p = 0,0683$ ;  $r^2 = 0,0532$

Idade(anos):CtvBMD Tibia: $y = 1022,0617 - 2,6519*x$ ;  $r = -0,6937$ ;  $p = 0,0014$ ;  $r^2 = 0,4812$

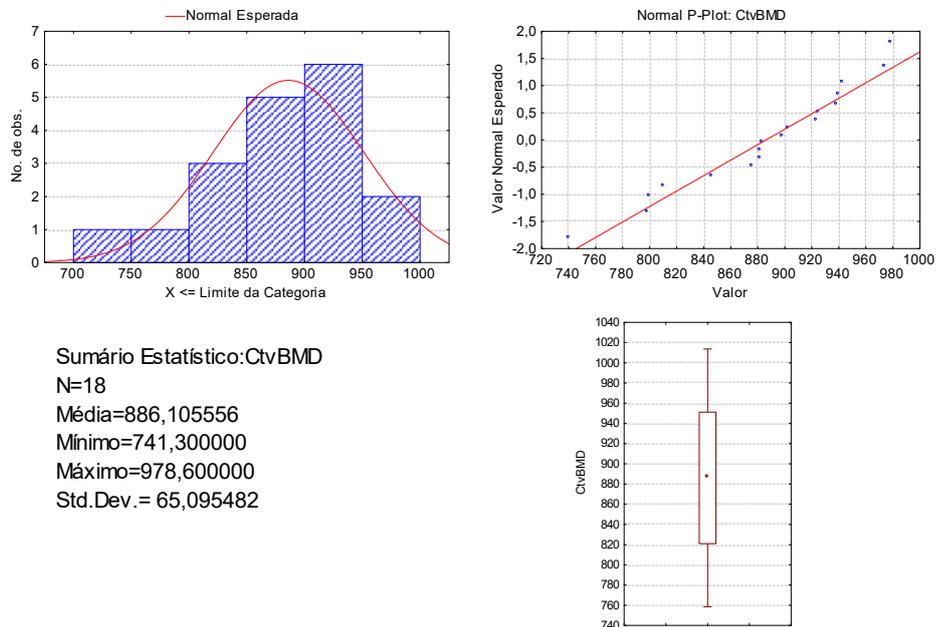
A tibia do grupo CSH apresentou um decréscimo mais acentuado após os 50 anos, contudo o radio não foi acentuado. Comparando com o grupo CTL há uma inversão, o rádio teve o decréscimo maior que a tibia, essa diferença entre CTL e CSH foi de aproximadamente 4,34% na transição entre tibia e radio, próximo aos 50 anos. É previsto pela literatura perda de musculatura em membros inferiores que concomitantemente pode ter relação com a diminuição da densidade.

O comportamento linear da CtvBMD ficou compreendido entre os valores preditos no intervalo de confiança de 95%, figura 27.



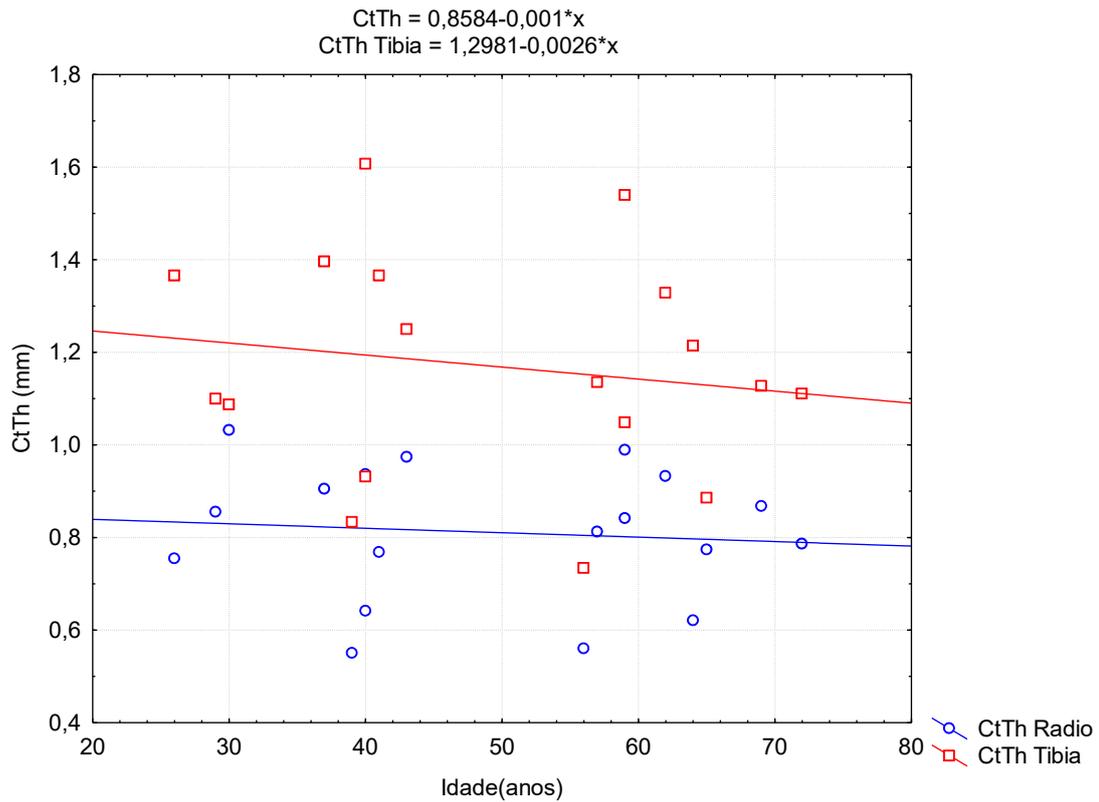
**Fig. 27: Intervalo de Confiança de CtvBMD tibia/radio grupo CSH.**

Sumário: CtvBMD



**Fig.28: Distribuição Normal de CtvBMD**

Tanto a espessura do radio e da tibia não apresentaram valores que indicassem um comportamento totalmente linear, figura 29.

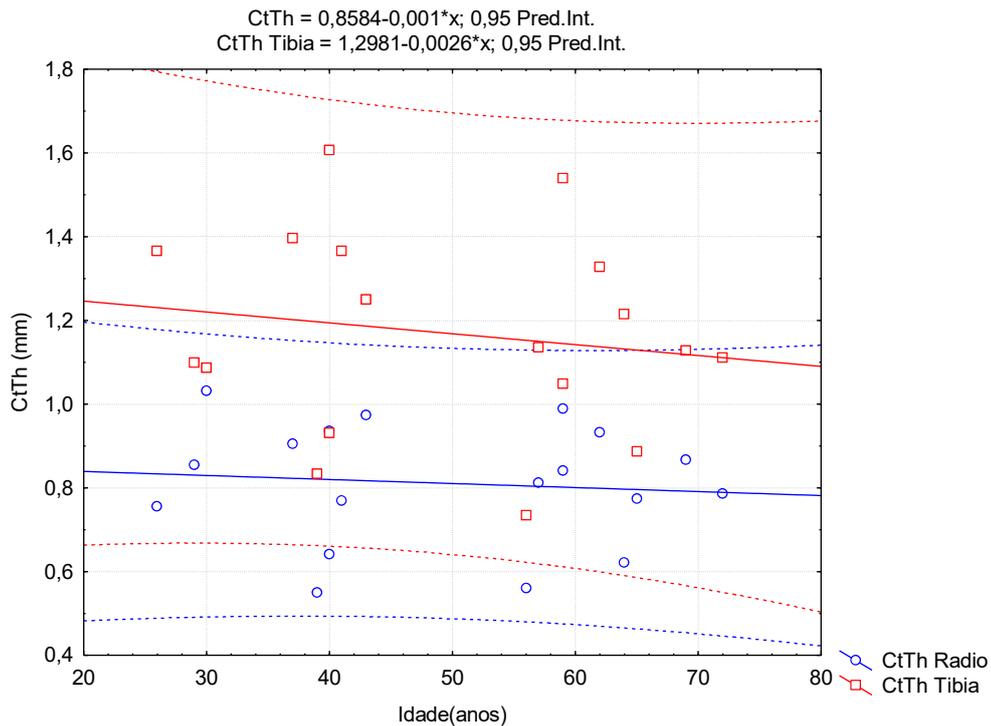


**Fig.29: CtTh radio/tíbia versus idade no grupo CSH.**

Idade(anos):CtTh Radio:  $y = 0,8584 - 0,001 * x$ ;  $r = -0,0978$ ;  $p = 0,6994$ ;  $r^2 = 0,0096$

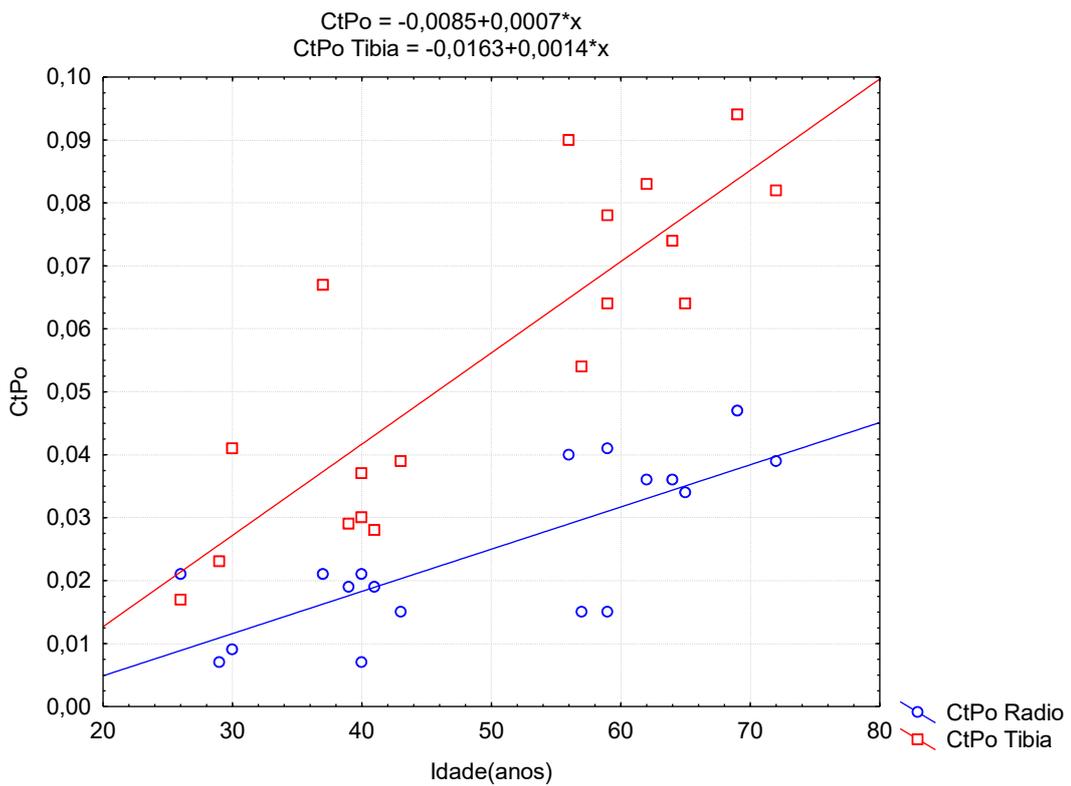
Idade(anos):CtTh Tibia:  $y = 1,2981 - 0,0026 * x$ ;  $r = -0,1608$ ;  $p = 0,5238$ ;  $r^2 = 0,0259$

Porém a espessura do osso cortical pode ser analisada acompanhando a diminuição com o aumento da idade, observa-se na figura 30. Essa diminuição pode caracterizar um aumento de vazios e uma perda de fronteira entre o osso cortical e trabecular.



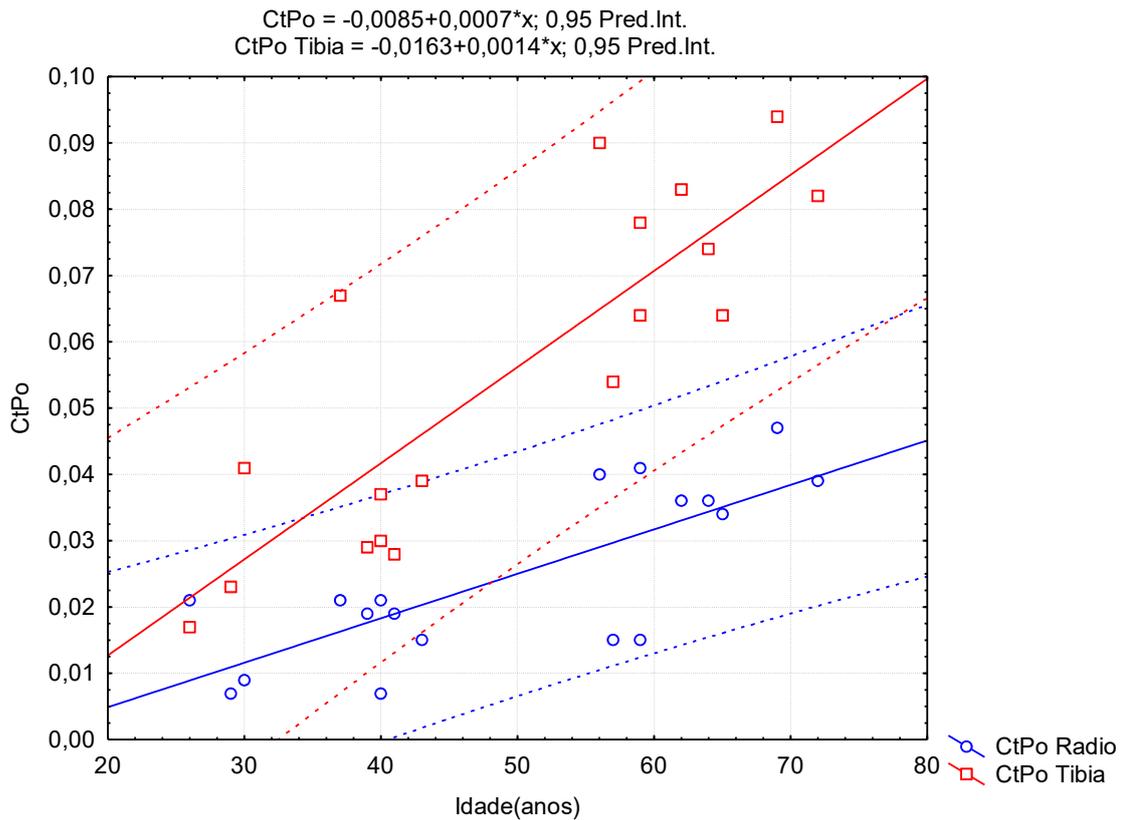
**Fig.30: Intervalo de Confiança de CtTh radio/tíbia versus idade no grupo CSH.**

Os resultados mostraram que a porosidade cortical aumenta com a idade, tanto para o radio como para tíbia. O valor mínimo de 0,005 e máximo de 0,039 para o radio, com média 0,016 e desvio padrão de 0,009. A tíbia teve mínima de 0,017 e máxima de 0,094 com valor médio de 0,055, desvio padrão 0,025. Na figura 31 mostra a linearidade dos valores observados e preditos. Há um aumento mais acentuado da porosidade da tíbia entre 30 a 70 anos, que está relacionado a CSH. Utilizou nesse caso o teste-t para variável CtPo da amostra radio cujo o resultado indicou  $t = 7,25$ , erro padrão = 0,0023,  $p = 0,00001$ .



**Fig. 31: CtPo radio/tíbia versus idade do grupo CSH.**

O intervalo de confiança de 95% na figura 32 possui os valores observados dentro da faixa estabelecida e com o modelo linear satisfatório, utilizando como  $p < 0,05$ . A correlação entre CtPo e idade em anos foi verificado através do teste Spermán R que indicou para R o valor de 0,6279 com  $p=0,005$ . Essa correlação sendo verdadeira mostra que o aumento da idade pode gerar aumento de porosidade. O mesmo ocorre para tíbia do grupo CSH que apresentou a correlação entre CtPo e idade com  $R=0,79$  e  $p = 0,0001$ .

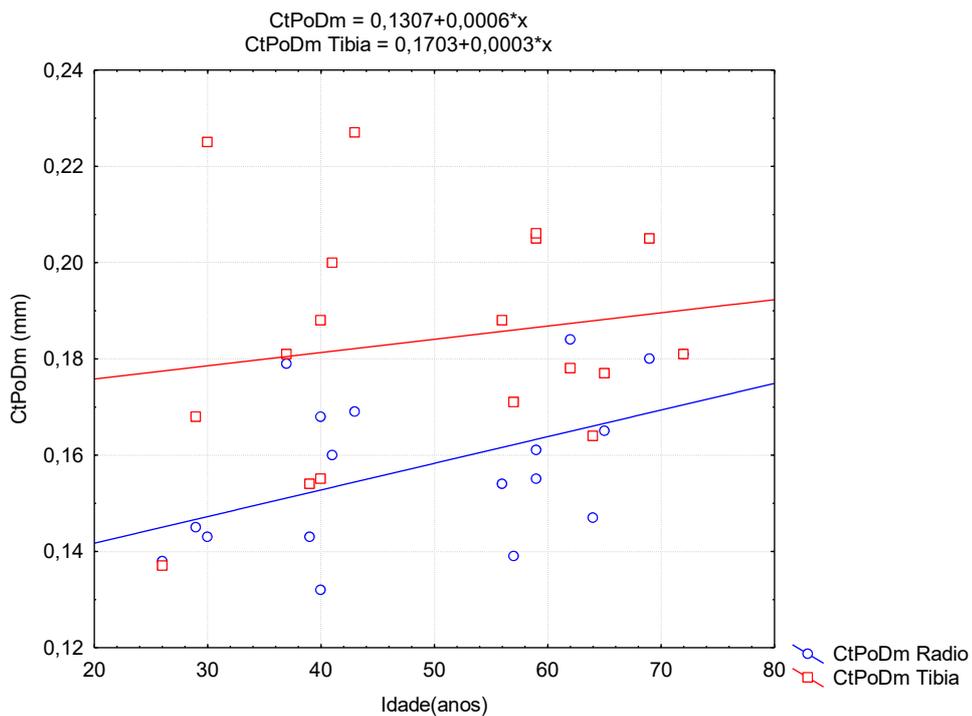


**Fig. 32: Intervalo de Confiança do CtPo do radio/tibia do grupo CSH.**

Idade(anos):CtPo Radio:  $y = -0,0085 + 0,0007 * x; r = 0,7688; p = 0,0002; r^2 = 0,5910$

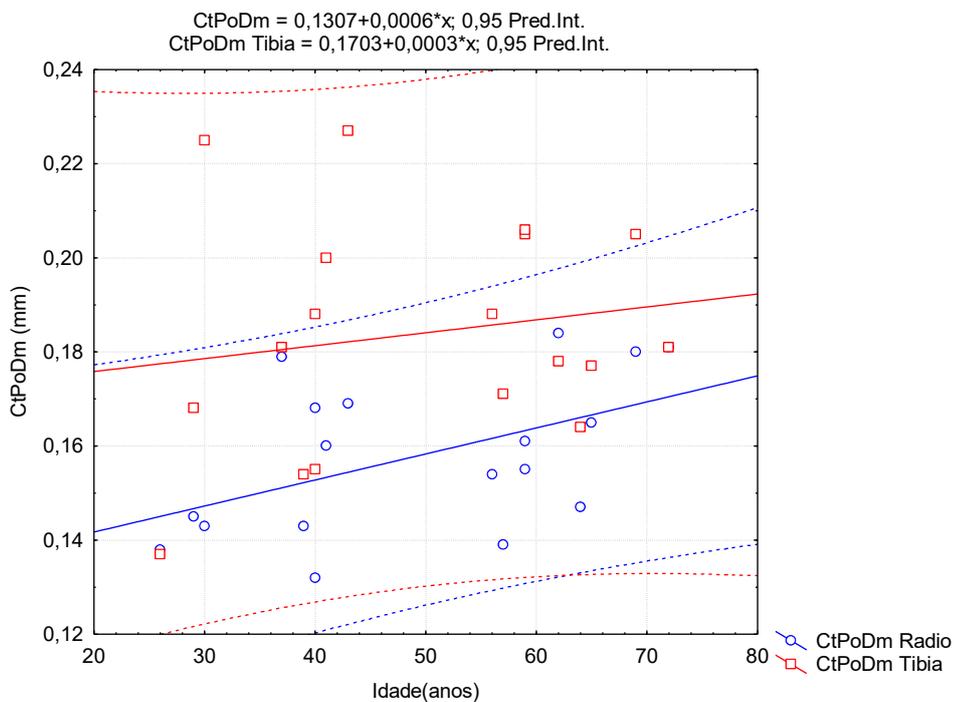
Idade(anos):CtPo Tibia:  $y = -0,0163 + 0,0014 * x; r = 0,8499; p = 0,00001; r^2 = 0,7223$

A variável diâmetro cortical, CtPoDm, não apresentou linearidade satisfatório que garantisse um modelo de regressão linear em seu comportamento no decorrer do tempo, visto a dispersão dos dados analisados, figura 32 e figura 33.



**Fig. 33: CtPoDm radio/tíbia versus idade do grupo CSH.**

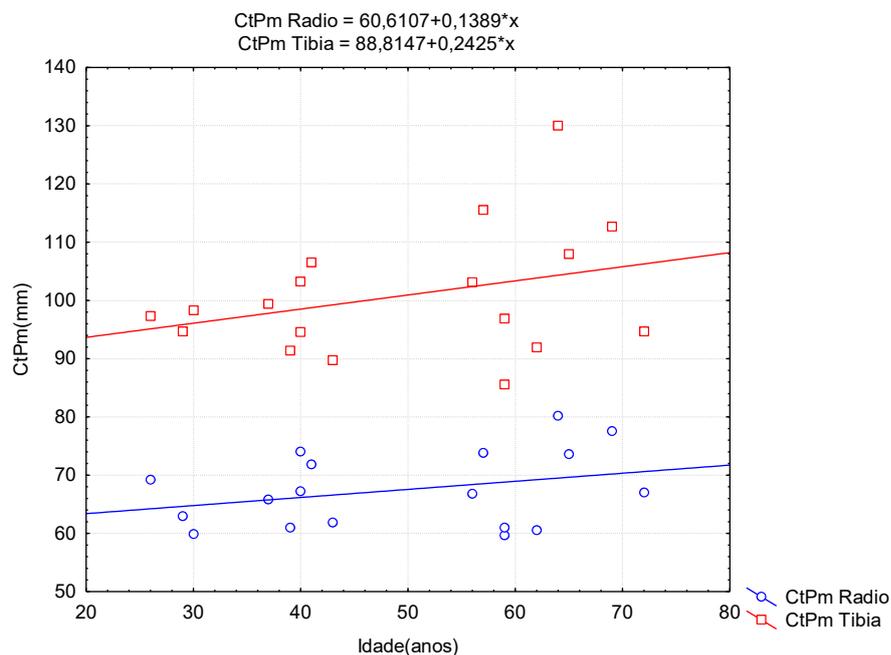
Os valores de CtPoDm possuem um comportamento onde a tíbia apresenta vazios que variam de 0,15mm a 0,21mm em 40 anos.



**Fig.34: CtPoDm do radio versus idade no grupo CSH.**

Idade(anos):CtPoDm Radio:  $y = 0,1307 + 0,0006*x$ ;  $r = 0,4945$ ;  $p = 0,0370$ ;  $r^2 = 0,2445$

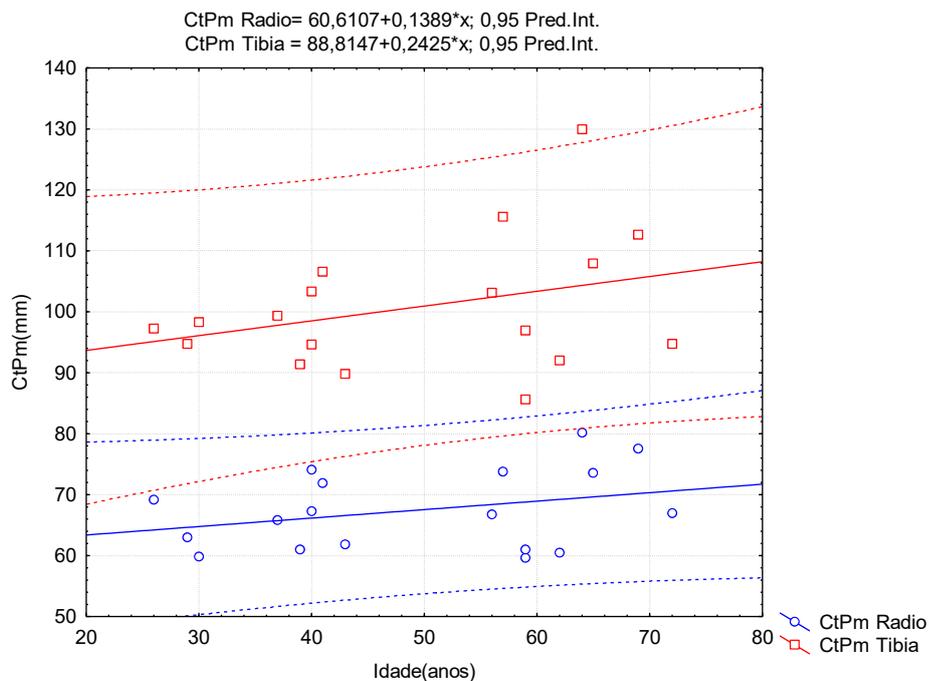
Idade(anos):CtPoDm Tibia:  $y = 0,1703 + 0,0003*x$ ;  $r = 0,1663$ ;  $p = 0,5096$ ;  $r^2 = 0,0277$



**Fig.35: CtPm Radio/Tibia versus idade do grupo CSH.**

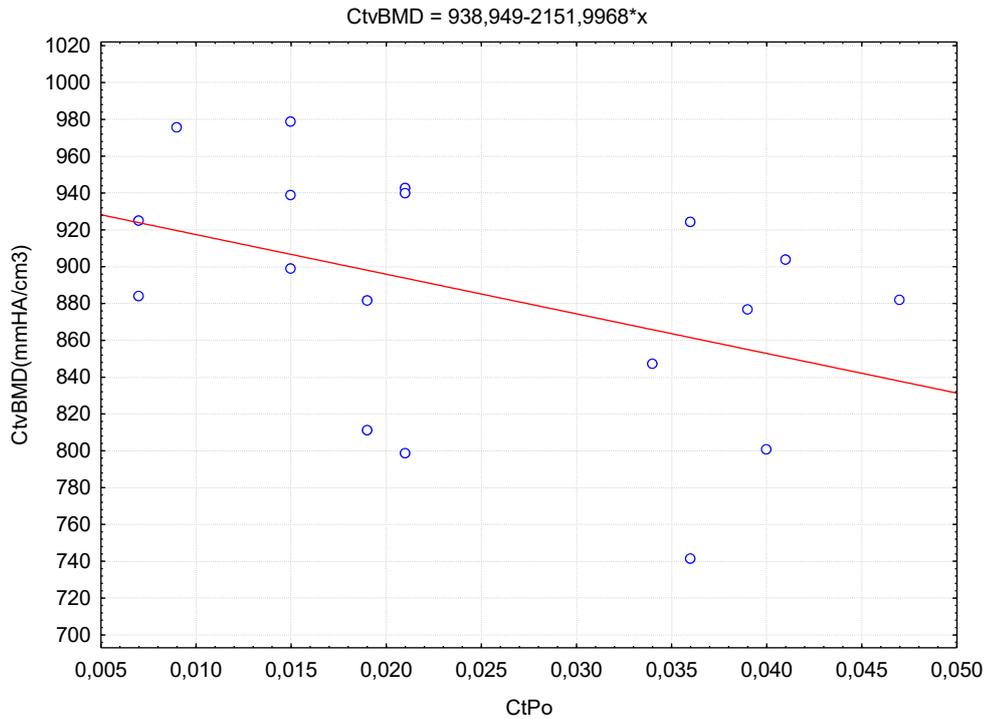
Idade(anos):CtPm Radio:  $y = 60,6107 + 0,1389*x$ ;  $r = 0,3156$ ;  $p = 0,2020$ ;  $r^2 = 0,0996$

Idade(anos):CtPm Tibia:  $y = 88,8147 + 0,2425*x$ ;  $r = 0,3311$ ;  $p = 0,1795$ ;  $r^2 = 0,1097$



**Fig.36: Intervalo de Confiança de CtPm tibia/radio versus idade no grupo CSH**

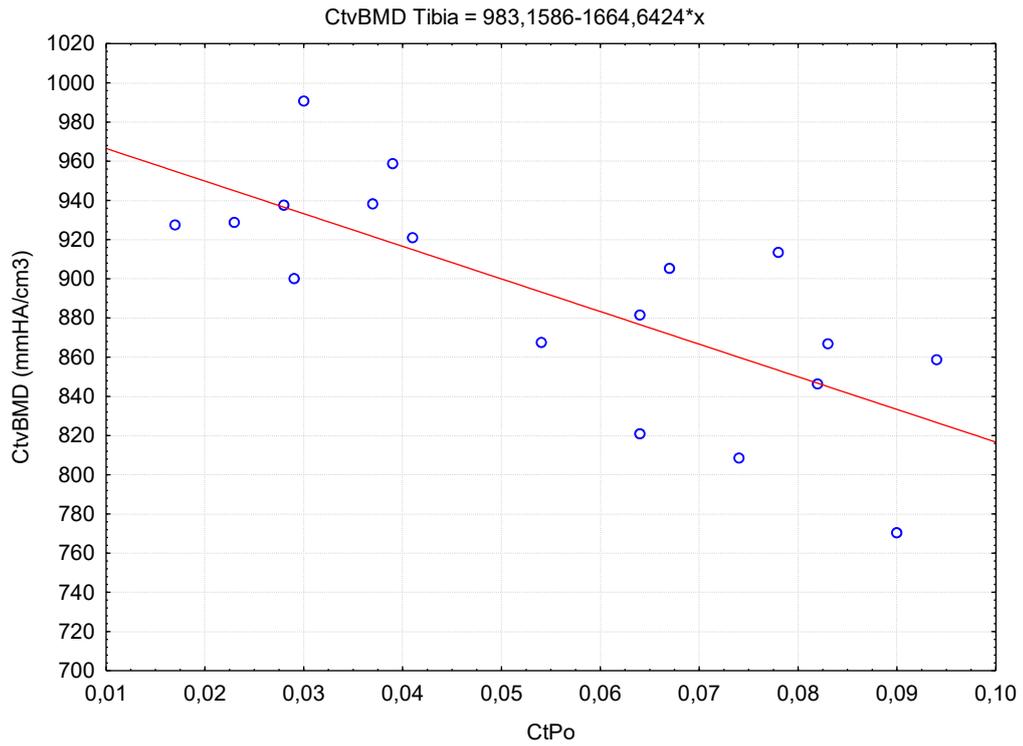
Na figura 37 fez-se uma comparação do mesmo grupo CSH no radio entre porosidade cortical e densidade. Nesse sentido, é possível observar que o aumento da porosidade diminui a densidade cortical. A magnitude do valor- $p$  não necessariamente indica a importância de um efeito observado, mas pode indicar um sentido de entendimento, contudo torna-se maior para uma amostra pequena e tornar-se menor para uma amostra grande. O mesmo ocorre para a tibia do mesmo grupo.



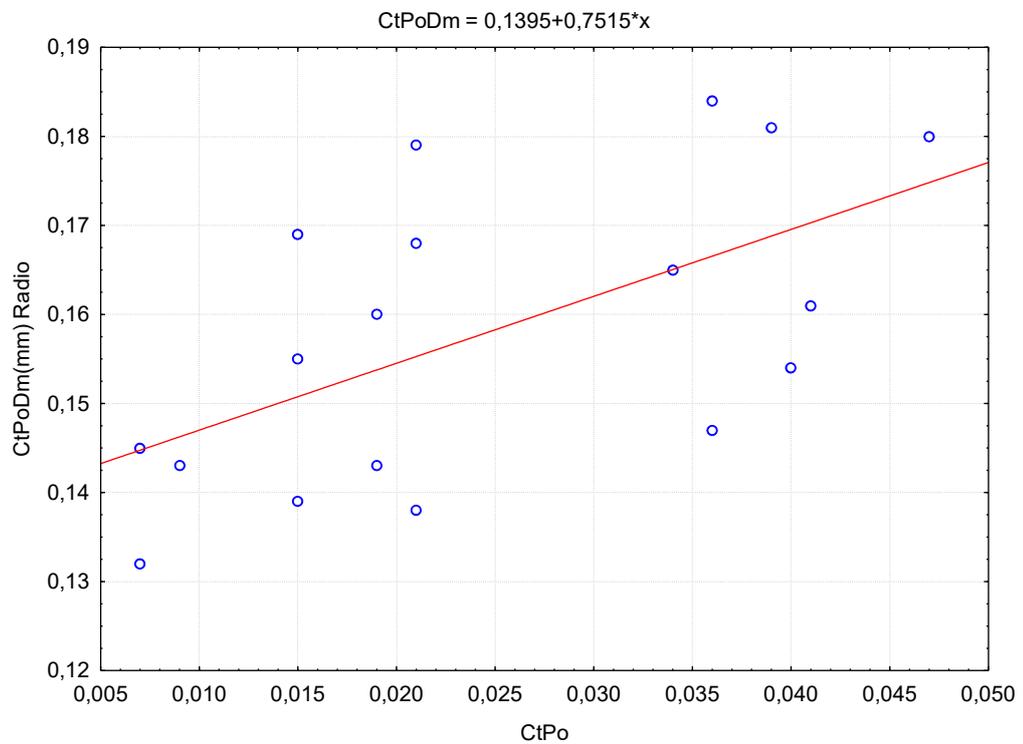
**Fig.37: CtPo versus CtVBMD radio do grupo CSH**

CtPo Radio:CtVBMD:  $y = 938,949 - 2151,9968*x$ ;  $r = -0,4246$ ;  $p = 0,0790$ ;  $r^2 = 0,1803$ .

CtPo Tibia:CtVBMD:  $y = 983,1586 - 1664,6424*x$ ;  $r = -0,7429$ ;  $p = 0,0004$ ;  $r^2 = 0,5519$ .

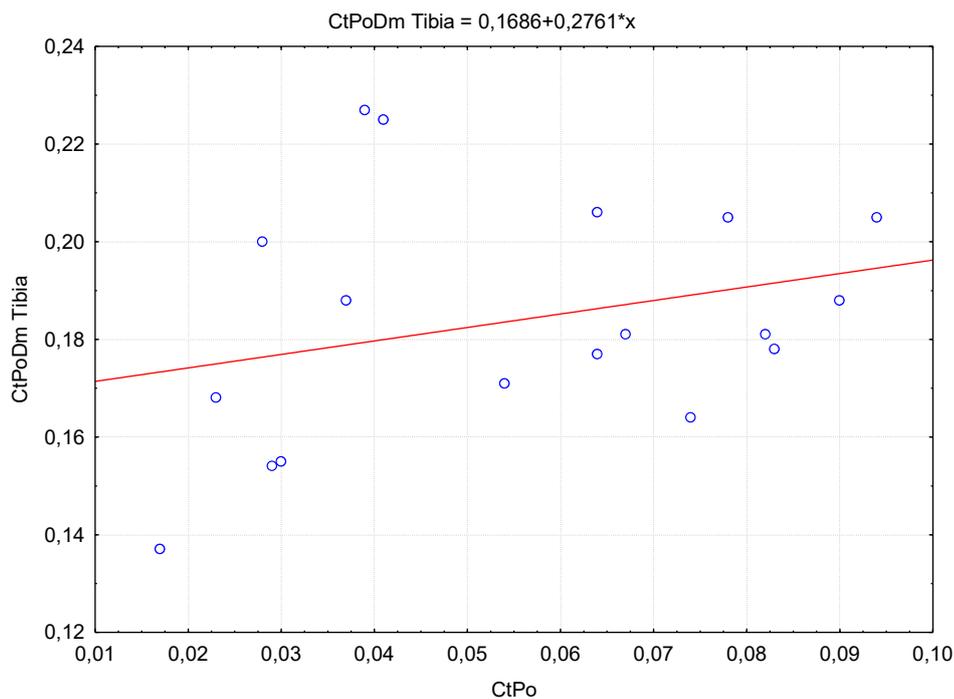


**Fig.38: CtPo versus CtvBMD tibia do grupo CSH**



**Fig.39: CtPoDm versus CtvBMD radio do grupo CSH.**

CtPo:CtPoDm:  $y = 0,1395 + 0,7515 * x$ ;  $r = 0,5858$ ;  $p = 0,0106$ ;  $r^2 = 0,3432$



**Fig. 40: CtPo versus CtPoDm tibia do grupo CSH.**

CtPo Tibia: CtPoDm Tibia:  $y = 0,1686 + 0,2761*x$ ;  $r = 0,2851$ ;  $p = 0,2515$ ;  $r^2 = 0,0813$

CtPo(%):  $R^2 = 0,72123116$ ,  $N = 18$ ,  $R^2$  ajustado =  $0,70380811$ ,  $p = ,000008$ .

**Tabela 12: Valores Observados (medidos) e Preditos(teóricos) do Parâmetro Diâmetro Cortical**

Valores Observados	Valores Preditos	Residual	Err.Std. Valores Preditos	Distância Cook's
0,028	0,043351	-0,015351	0,003713	0,054196
0,030	0,041877	-0,011877	0,003832	0,034916
0,041	0,02714	0,01386	0,005426	0,113987
0,094	0,084615	0,009385	0,005591	0,056797
0,017	0,021245	-0,004245	0,006187	0,015603
0,078	0,069878	0,008122	0,003946	0,017495
0,054	0,06693	-0,01293	0,003701	0,038151
0,064	0,069878	-0,005878	0,003946	0,009161
0,067	0,037456	0,029544	0,004244	0,275462
0,074	0,069878	0,004122	0,003946	0,004507
0,064	0,07872	-0,01472	0,004871	0,096485
0,039	0,046298	-0,007298	0,003508	0,01075
0,083	0,074299	0,008701	0,004379	0,025795
0,090	0,065456	0,024544	0,003594	0,128459
0,082	0,089036	-0,007036	0,006165	0,042414

0,037	0,041877	-0,004877	0,003832	0,005887
0,023	0,025666	-0,002666	0,005611	0,004631
0,029	0,040403	-0,011403	0,003961	0,034787
0,017	0,021245	-0,015351	0,003508	0,004507
0,094	0,089036	0,029544	0,006187	0,275462
0,055	0,055222	0	0,00447	0,05386
0,059	0,055877	-0,004561	0,003954	0,034852

A avaliação dos dados sobre a reta de regressão é visto através dos resíduos que podem ser positivos ou negativos. Quanto menor for o resíduo melhor. Mesmo que a avaliação de  $R^2$  seja pequena, ainda assim, não apresenta um resultado conclusivo do modelo escolhido, que pode estar entre  $0 \leq R^2 \leq 1$ . É possível observar que os valores VO estão próximos dos valores VP com R pequeno.

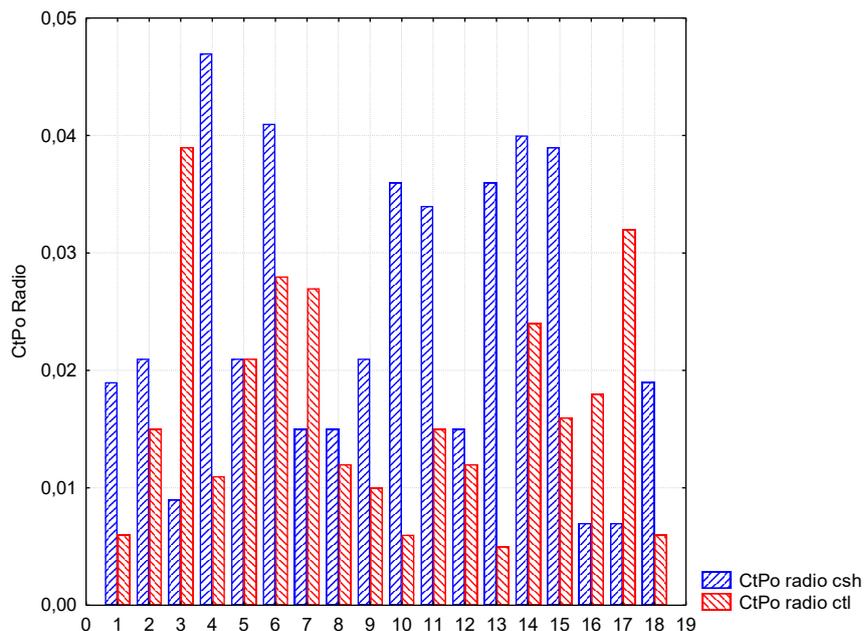
### 5.3 Análise Cortical do Osso Radio/Tibia do Grupo CLT/CSH

A análise comparativa entre o grupo CTL e CSH fez-se de forma totalitário por valor médio utilizando a faixa de idade estabelecido. É possível observar o comportamento do grupo CTL e CSH de forma semelhante. Para valores que englobam a faixa de idade de 30 a 80 anos a semelhança entre os valores de CtVbMD, CtPo Dm, CtTh, CtPo e CtPm, dificulta muitas das vezes a análise.

**Tabela13: Valores médios do Grupo CTL versus CSH dos parâmetros analisados**

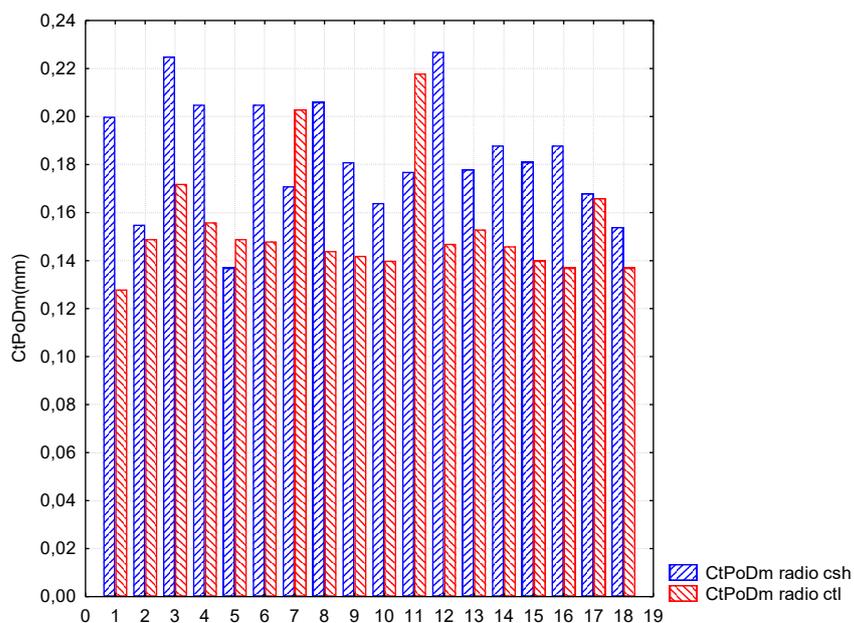
Parâmetros	CTL		CSH	
	Radio	Tibia	Radio	Tibia
CtvBMD (mgHA/ccm)	889,60± 93,85	895,11±75,15	886,10±65,09	891,23±56,29
CtPoDm(mm)	0,155±0,02	0,180±0,01	0,157±0,016	0,183±0,024
CtPo (%)	0,016±0,009	0,053±0,031	0,024±0,012	0,055 ± 0,025
CtTh(mm)	0,834±0,19	1,190±0,29	0,811±0,14	1,160±0,23
CtPm(mm)	67,80± 9,93	92,95±8,78	67,46±6,47	100,77±10,78

A média CtPo de CTL = 0,016 , média CSH = 0,024 , com valor t = 0,05 , std CSH = 0,012 , std CTL 0,009 , p=0,0004,  $\chi^2 = 0,662$ . O mesmo ocorre para a CtPo da tibia CTL e CSH, cuja comparação deu-se valor médio próximo e  $\chi^2 = 0,671$ , com teste t de 0,13. É possível observar que os diâmetros dos poros na cortical do grupo CSH no radio são maiores 1,61% que no grupo CTL, e a tibia apresentou um aumento de 1,7%, fig.41.



**Fig.41: Porosidade Cortical do radio do grupo CSH e CTL.**

Na figura 41 há uma discrepância acentuada de porosidade cortical CSH comparado com o grupo CTL em vista aos aspectos pontuais do conjunto analisado. O mesmo ocorre quando é mostrada na figura 42 uma diferença no diâmetro dos poros na cortical do grupo CSH comparado ao grupo CTL, contudo as médias são próximas com  $0,155 \pm 0,02$  para o grupo CTL e  $0,157 \pm 0,016$  para o grupo CSH.



**Fig.42: Diâmetro da Porosidade Cortical do Radio do grupo CTL e CSH.**

## Capítulo 6

---

### Conclusão

O osso cortical apresenta sua estrutura em fronteira com o osso trabecular bem definida quando existe normalidade do paciente. Com a presença de alguma anormalidade ou doença que venha a diminuir a densidade óssea sua estrutura apresenta uma fragilidade maior com o aumento de poros em sua longitude. Essa presença maior de poros contribui para o aumento de fraturas tanto em mulheres como em homens.

Os resultados mostraram que esse aumento do diâmetro dos poros é caracterizado com o aumento da porosidade. No grupo CSH foi possível observar que a tíbia sofre mais impacto que o radio em alguns parâmetros, como CtTh, CtPoDm e CtPo.

Há necessidade de maiores esclarecimentos sobre Síndrome de Cushing e a relação direta com o aumento de poros, pois outras anomalias de fundo podem contribuir com esse aumento, não caracterizando uma relação direta com a Síndrome.

A comparação com o grupo controle mostra que há uma pequena diferença em todos os parâmetros analisados. Os valores preditos por estatística ficaram bem próximos dos valores observados estudados, caracterizando um comportamento de confiança dos resultados e linearidade.

O trabalho de análise cortical em pacientes com Síndrome de Cushing, deu-se como único em virtude da falta de literatura com resultados de CtPo, CtPoDm, CtTh que pudesse ser utilizada como fonte de comparação.

Por ser tratar de uma Síndrome rara, tornou-se difícil a cooptação no Hospital Clementino Fraga de uma quantidade de pacientes que agregassem valores estatísticos que pudessem ser apresentados resultados mais conclusivos.

Outras análises fazem necessária em exames complementares para melhor diagnósticos e parâmetros.

A continuidade dos estudos faz-se necessários com a utilização de outros dados que possam agregar valores estatísticos na análise.

Modelos matemáticos podem ser utilizados para confrontar a análise dos resultados.

## Capítulo 7

---

### 7. Referências

- [1] VERRON,E., GAUTHIER,O., JANVIER, P., PILET,P., LESOEUR,J., BUJOLI,B., GUICHEUX,J., BOULER,J.."In vivo bone augmentation in an osteoporotic environment using bisphosphonate-loaded calcium deficient apatite", **Biomaterials**, v.31, pp. 7776 -7784, 2010.
- [2] TJONG,W., NIRODY, J., BURGHARDT,A.J., CARBALLIDO-GAMIO,J., and KAZAKIAE, G.J., "Structural analysis of cortical porosity applied to HR-pQCT data", **Medical Physics**,v. **41**, 013701,2014.
- [3] SALES, E.S., *Estudo da Qualidade óssea Através das Técnicas de Microtomografia e Microfluorescência de Raios X*, Tese de DSc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro,RJ, Brasil,2009.
- [4] LIMA, I., *Quantificação Histomorfométrica 2D a partir de Tomografia Computadorizada 3D*. Dissertação de M.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2002.
- [5] LIMA, I., *Caracterização de Estruturas Internas Ósseas através das Técnicas de Microtomografia Computadorizada Tridimensional e Fluorescência de Raios X*. Tese de D.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2006.
- [6] BUZUG ,T.M., **Computed Tomography From Photon Statistics to Modern Cone-Beam CT** ,Springer,2008.
- [7] FELDKAMP, L. A., GOLDSTEIN, S. A., PARFITT, A. M., JESION, G., KLEEREKOPER, M., "The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography". *J. Bone Miner Res.*, v. 4, n. 1, pp. 3-11, 1989.
- [8] DUNSMUIR, J.H., "X ray Microtomography", **ExxonMobil Research and Engineering Co.Annadale,N.J**, 1990.

- [9] SILVA,B.C., WALKER,M.D., ABRAHAM,A., BOUTROY,S., ZHANG,C., C.MAHON, D.J., LIU,G., HANS,D., BILEZIKIAN,J.P., "Trabecular Bone Score Is Associated With Volumetric Bone Density and Microarchitecture as Assessed by Central QCT and HRpQCT in Chinese American and White Women", **Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health**, v.16, no. 4, pp.554-561, 2013.
- [10] STEFANIA N., FRANÇOISE P., PETER C., JOSÉ B., GEORGES B. "Quantification of the degree of mineralization of bone in three dimensions using synchrotron radiation microtomography". **Medical Physics** , v.29, pp 2672 , 2002.
- [11] LIMA, I. , FARIAS, M.L.F , PERCEGONI, N. , ROSENTHAL, D., ASSIS, J.T. de , ANJOS, M.J. , LOPES, R.T. , "Micro imaging analysis for osteoporosis assessment" **Spectrochimica Acta Part B**, v.65 ,pp. 253-257, 2010.
- [12] MARINOZZI, F., MARINOZZI,A.,ZUPPANTE,F.B.F., PECCI,R., and BEDINI,R.. "Variability of morphometric parameters of human trabecular tissue from coxo-arthritis and osteoporotic samples". **Ann Ist Super Sanità**, v. 48, No. 1, pp.19-25, 2012.
- [13] BRITTA L. J, HELEN R. B, DAVID D.M., CLARA S., STEVEN K. B., "A comparison of methods for in vivo assessment of cortical porosity in the human appendicular skeleton". **Bone**, v.73 , pp.167–175, 2015.
- [14] PANATTONI, G.L., D'AMELIO, P., Di DTEFANO, M., et al., 1999. "Densitometric study of developing fêmur", **Calcif. Tissue Int.** v.64, pp.133–136.
- [15] SALES, E., LIMA, I.C.B., ASSIS, J.T. de , GOMEZ,W. , PEREIRA, W.C.A. , LOPES, R.T. "Bone quality analysis using X-ray microtomography and microfluorescence". **Applied Radiation and Isotopes**, v.70, pp.1272–1276, 2012.
- [16] MARTIN-BADOSA, E., ELMOUTAOUAKKIL, A., NUZZO, S., AMBLARD,D.,VICO, L., PEYRIN,F. "A method for the automatic characterization of bone architecture in 3D mice microtomographic images". **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v27,pp. 447-458, 2003.
- [17] ZEBAZE, R., GHASEM-ZADEH, A., MBALA, A., SEEMAN, E. "A new method of segmentation of compact-appearing, transitional and trabecular compartments and

quantification of cortical porosity from high resolution peripheral quantitative computed tomographic images". **Bone**.v. 54, pp.8-20, 2013.

[18] WON, C. B., SHANTANU, P., RENI B., SHIHONG L. , et al , "Magnetic resonance imaging assessed cortical porosity is highly correlated with  $\mu$ CT porosity". **Bone**, v.66, pp. 56-61, 2014.

[19] JOHN H. K., JAMES S.S., SMITH, T.S., James T.R., Lane, N.E., "An orientation distribution function for trabecular bone". **Bone**, v.36, pp.193-20, 2005.

[20] NUZZO, S., PEYRIN, F., MARTÍN-BADOSA,E., LAFAGE-PROUST,M.H., and BOIVIN , G.. "Assessment of Bone Mineral Content from 3-D Synchrotron Radiation Microtomography Images". **IEEE Transactions on Nuclear Science**, v.48, N°3, June 2001.

[21] LIAN A., FRANÇOISE P.. "Connectivity Analysis in Very Large 3D Microtomographic Images", **IEEE Transactions on Nuclear Science**, v.54, N°1, February 2007.

[22] MADEIRA, E., MAFORT , T.T. , MADEIRA, M. , GUEDES,E.P. , MOREIRA, R.O. , MENDONÇA, L.M.C. de , LIMA, I.C.B. , et al , "Lean mass as a predictor of bone density and microarchitecture in adult obese individuals with metabolic syndrome". **Bone**, v.59, pp. 89–92. 2014.

[23] ALEXANDER V., JANINA M. P., JULIA D., CLAUDIA S.W. et al, "Automated threshold-independent cortex segmentation by 3D-texture analysis of HR-pQCT scans". **Bone**, v.51, pp.480-487. 2012.

[24] MIGUEL M., LEONARDO V., FRANCISCO de P., INAYÁ C.B., LAURA M.C. et al , " Acromegaly Has a Negative Influence on Trabecular Bone, But Not on Cortical Bone, as Assessed by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography". **J Clin Endocrinol Metab**, v.98, pp.1734-1741, 2013.

[25] HENRIQUE F., RICARDO F., e ROSA M. R. P., "Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução para avaliação de parâmetros morfológicos e funcionais ósseos". **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.55(4) , pp. 352-362, 2015.

- [26] VILAYPHIOU, N, BOUTROY, S., SORNAY-RENDU, E., RIETBERGEN, B.V., CHAPURLAT, R. "Age-related changes in bone strength from HR-pQCT derived microarchitectural parameters with an emphasis on the role of cortical porosity". **Bone**. v.83, pp. 233-240, 2016.
- [27] MACDONALD, H.M., NISHIYAMA, K.K. , KANG,J., HANLEY, D.A. ,. BOYD, S.K, "Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites: a population-based HR-pQCT study", **Bone Miner**. Res. 26, pp. 50–62.2011.
- [28] FRANCO MARINOZZI, ANDREA MARINOZZI, FABIANO BINI FRANCESCA ZUPPANTE, RAFFAELLA PECCI AND ROSSELLA BEDINI. "Variability of morphometric parameters of human trabecular tissue from coxo-arthritis and osteoporotic samples." **Ann Ist Super Sanità** v. 48, No. 1, pp. 19-25, 2012.
- [29] BUSHBERG,J.T., SEIBERT,J.A., LEIDHOLDT, E.M.Jr., BONNE,J.M., "The Essential Physics of Medical Imaging " , **Lippincott Williams & Wilkins**, 2001.
- [30] CORMACK, A. M., Representation of a function by its line integrals, with some radiological applications. **Journal of Applied Physics**, v. 34, pp. 2722-2727, 1963.
- [31] CORMACK, A. M., Representation of a function by its line integrals, with some radiological applications. II. **Journal of Applied Physics**, v. 35, pp. 2908-2913, 1964.
- [32] HOUNSFIELD, G. N., Computerized Transverse Axial. Scanning (Tomography): Part 1. Description of System. *British Journal Radiology*, v.46, pp. 1016-1022, 1973.
- [33] HOUNSFIELD, G. N., *British Patent No. 1283915* (British Patent Office, London), 1972.
- [34] MACHIN, K., WEBB, S., Cone-beam X-ray microtomography of small specimens. *Physics in Medicine and Biology*, v. 39, pp.1639-1657, 1994.
- [35] LOPES, R. T. et al. Evaluation of a Microtomography System with an X-ray Microfocus Tube. *Appl. Radiat. Isot.* v. 48, n. 10-12, pp. 1437-1442, 1997.
- [36] McCollough, C.H., "X-ray Production", **RadioGraphics**, v.17, pp.967-984, 1997.

- [37] D.R. Dance , S. Christofides, A.D.A. Maidment, I.D. McLean, K.H. Ng, " Diagnostic Radiology Physics A Handbook for Teachers and Students" , **Technical Editors**, Technical Editors, International Atomic Energy Agency, Vienna, 2014.
- [38] Hsieh,J., "Computed Tomography Principles, Design, Artifacts and Recent Advances" , 2<sup>a</sup> Ed., Wiley Inter-Science, 2009.
- [39] R.Cesareo, "X-ray physics. Interaction with matter, production, detection". La Rivista del Nuovo Cimento della Società Italiana di Fisica, 2000. Editrice Compositori Bologna, vol.23, n.7 , série 4 , 2000. ISSN0393-697X
- [40] STOCK, S.R., "Microcomputed tomography, methodology and applications", *CRC Press*, pp. 145–170, 2008.
- [41] DUNSMUIR, J.H., "X ray Microtomography", ExxonMobil Research and Engineering Co.Annadale,N.J, 1990.
- [42] OLIVEIRA, D.F., SOARES, S.D., LOPES, R.T., "Inspection of Composite Pipelines using Computed Radiography", 2011.
- [43] FORSBERG, F., *X-ray Microtomography and Digital Volume Correlation for Internal Deformation and Strain Analysis*. Doctoral thesis. Luleå University of Technology Department of Applied Physics and Mechanical Engineering Division of Experimental Mechanics, 2008.
- [44] Rique, A.M. *Estudo de juntas adesivas por ensaios não destrutivos com radiações ionizantes*. Dissertação de M.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2013.
- [45] SALES, E.S., "Análise do Conteúdo Mineral Ósseo Através das Técnicas de Microtomografia e Microfluorescência de Raios X por Radiação Síncrotron", Proposta de Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Nuclear, 2009.
- [46] FERREIRA, R. et al. "A beam hardening correction for x-ray microtomography". *NDT&E International*. 31(1), pp.17-22, 1998.
- [47] BUSHBERG, J.T. et al. "The Essential Physics of Medical Imaging". Lippincott Williams & Wilkins Publisher, USA, 2002.

- [48] GONZALEZ, R.C. and WOODS, R.E., "Processamento de Imagens Digitais". Blucher, 1ªEd. , 2000.
- [49] SACKER, L. S., NORDIM, B. E. C., A simple bone biopsy needle. *Lancet* pp.1:347, 1954.
- [50] BORDIER, P., MATRAJT, H., MIRAVET, L., HIOCO, D., "Mesure histologique de la masse et de la résorption des traveés osseuses". **Pathol Biol**, v. 12, pp. 1238-1243, 1964.
- [51] PANATTONI, G. L., D'AMELIO, P., Di STEFANO, M., SCIOLLA, A., ISAIA, G. C., "Densitometric study of developing femur". **Calcified Tissue International**, v. 64, pp. 133–6, 1999.
- [52] PACCINI, M. K. e GLANER, M. F., "Densidade Mineral Óssea e Absormetria de raios X de Dupla Energia". **Revista Brasileira de Cineantropometria Desempenho Humano**. ISSN 1980-0037.
- [53] SEEMAN, E. Bone quality. **Osteoporosis Int**, n. 14, suppl., part V, p. 5-7, 2003.
- [54] PACCINI, M.K., GLANER, M.F., "Densidade Mineral óssea e Absortometria de Raios-X de Dupla Energia". **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v.10(1),pp.92-99, 2008.
- [55] WATKINS, J. *Estrutura e Função do Sistema Musculoesquelético*. Porto Alegre: **ArtMed**, 2001.
- [56] CANHÃO, H., FONSECA, J.E., QUEIROZ, M.V. "Epidemiologia da osteoporose, mecanismos de remodelação óssea e factores protectores do osso". **Acta Reum Port**; v.30, pp 225-240, 2005.
- [57] Anonymous osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, NIH Consensus Statement, 17 2000, pp. 1–45.

- [58] S.C. Schuit, M. van der Klift, A.E. Weel, C.E. de Laet, H. Burger, E. Seeman, A. Hofman, A.G. Uitterlinden, J.P. van Leeuwen, H.A. Pols, Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study, *Bone* 34 (2004) 195–202.
- [59] E.S. Siris, Y.T. Chen, T.A. Abbott, E. Barrett-Connor, P.D. Miller, L.E. Wehren, M.L. Berger, Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures, *Arch. Intern. Med.* 164 (2004) 1108–1112.
- [60] E. Sornay-Rendu, F. Munoz, P. Garnero, F. Duboeuf, P.D. Delmas, Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY Study, *J. Bone Miner. Res.* 20 (2005) 1813–1819.
- [61] Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, v. 94, pp. 646-50, 1993.
- [62] KANIS, J. A., et al , “The diagnosis of osteoporosis.” *J Bone Miner Res*, v. 9, pp. 1137-41, 1994.
- [63] KANIS, J. A., “Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk”. *Lancet* 359, pp. 1929-36, 2002.
- [64] World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *WHO Technical report series* 843. Geneva, WHO, 1994.
- [65] Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. *Bull Johns Hopkins Hosp* 193250: 137-95.
- [66] Albright F, Parson W, Bloomberg E. Therapy in Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol* 1941;1:375-80.
- [67] Schteingart DE, Oberman HA, Friedman BA, Conn JW. Adrenal cortical neoplasms producing Cushing’s syndrome. A clinicopathologic study. *Cancer* 1968; 22:1005-13.
- [68] Neville AM, Symington T. The pathology of the adrenal gland in Cushing’s syndrome. *J Pathol Bacteriol* 1967;93:19-35.

[69] SKALKEAS, G., GOGAS, J.G., SECHAS, M.N., KOSTAKIS, A., PAVLATOS, F.. "The American Journal of Surgery", v.143, pp.363, March 1962.

[70] KRAEMER, F. B. Adrenal and cholesterol utilization. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 265-266, p. 42-45, Feb. 2007.

[71] RAFAEL Carvalho Torres, Daniella Bianchi Reis Insuela, Vinicius de Farias Carvalho "Mecanismos celulares e moleculares da ação antiinflamatória dos glicocorticóides", Corpus et Scientia, v. 8, n. 2, p. 36-51, out. 2012.

[72] TAVES, M. D.; GOMEZ-SANCHEZ, C. E.; SOMA, K. K. Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism**, Bethesda, v. 301, n. 1, p. 11-24, 2011.

[73] Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM),  
<https://www.endocrino.org.br/doenca-de-cushing-neuroendocrinologia>.

[74] Toth M, Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 2013;79(1):1-11.

[75] Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgstrom F, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(9):2257-76.

[76] Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Faggiano A, Marzullo P, Di Sarno A, et al. Severe impairment of bone mass and turnover in Cushing's disease: comparison between childhood-onset and adulthood-onset disease. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 2002;56(2):153-8

[77] Santos, Camila Vicente dos, *Estudo da densidade mineral e microarquitetura óssea na Síndrome de Cushing endógena*, Dissertação de M.Sc, HU/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2014.

[78] LAIB A., HAUSELMANN H.J., RUEGSEGGER, P.. "In vivo high resolution 3D-QCT of the human forearm." **Technol Health Care**, v.6(5-6), pp.329-37, 1998.

[79] MULLER R., HILDEBRAND T., HAUSELMANN H.J., RUEGSEGGER, P.. "In vivo reproducibility of three--dimensional structural properties of noninvasive bone biopsies using 3D--pQCT." **J Bone Miner Res**, v.11(11), pp.1745--50, 1996.

[80] Poli Mara Spritzer, "Diagnóstico etiológico do hirsutismo e implicações para o tratamento", **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2009; 31(1):41-7.

[81] XtremeCT User's Guide, SCANCO MEDICAL AG Fabrikweg 2 CH-8306 Bruettisellen Switzerland.

[82] BURGHARDT,A.J.,BUIE,H.R., LAIB,A.,MAJUMDAR,S., STEVEN K..

"Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT". **Bone**, Bone xxx (2010) xxx--xxx, 2010.

# Apêndice A

---

## EVALUATING CORTICAL BONE POROSITY USING HR-pQCT

Rique AM.<sup>1</sup>, Madeira M.<sup>2</sup>, Luis L.<sup>2</sup>, Fleius, M.L.de F.<sup>2</sup>, Paranhos N.F.<sup>2</sup>, Lima I.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Nuclear Engineering Department, Federal University of Rio de Janeiro, COPPE, Brazil.

<sup>2</sup> Endocrine Department, University Hospital Clementino Fraga, Federal University of Rio de Janeiro Brazil.

\*inaya@con.ufrj.br

### Abstract

This work aims to evaluate cortical porosity through a high-resolution peripheral quantitative micro-tomography in a group of 47 patients. All patients, *in vivo*, were subjected to the medical care protocol of the University Hospital Clementino Fraga, 020-213. Patients were women aged from 37 to 82 years old, who did not present fractures in their lower and upper limbs, all of them showing good health. During screening, they were required to have normal BMD (as determined by DXA; T-score  $\geq 1.0$ ) and no low-trauma fractures history. The exclusion criteria for all the individuals enrolled in this control study include, for example, alcoholism, chronic drug use, and chronic gastrointestinal disease. Male patients ranging from 42 to 79 years old presented the same health issues as women group. Results showed an increase in the amount of pores on the cortical bone of the evaluated patients over time; however, this increase was also observed in pore diameter, as well as a decrease in the border between the cortical and trabecular bone, indicating a deterioration in cortical bone quality over the years.

**Keywords:** X-ray, Microtomography, cortical porosity, osteoporosis.

## 1. Introduction

Osteoporosis has been defined as a systemic disease characterized by low bone mass and deterioration of the micro-architecture of the bone tissue, with consequent increase in bone fragility and fracture susceptibility. After the age of 50, 40% of women suffer from osteoporosis and one in every three women will suffer from osteoporotic fractures. At 80s and above, 70% of women with osteoporosis have at least one fracture, according to (Verrone *et al.*, 2014).

Besides affecting several people, osteoporosis is a disease evidenced mainly in women in menopause age. A factor observed and taken into account is bone mineral density (BMD) loss. This bone loss can be measured by X-ray absorptiometry (Panattoni *et al.*, 1999), although this technique seems not to distinguish the border between the cortical and trabecular bones. Fractures commonly associated with osteoporosis are preferentially located in the proximal femur, vertebral bodies and distal radius (wrist). Individuals with a previous bone fracture history have an increased risk of future fractures (Klotzbuecher, M., *et al.*, 1980). Hip and vertebrae fractures are the most serious health risks associated with this disease, resulting in prolonged hospital care, reduced autonomy, reduced quality of life, and an increased mortality rate (Seeman, 2003 and DiGirolamo, 2013). For instance, the percentage of deaths one year after a femoral fracture is estimated at 20 and 30%, with 50% remaining with disabilities. These events are related to bone loss. From 21 to 25 years old, BMD remains constant until the 4th or 5th decade of life, when a gradual physiological loss begins, proportional to the age increase. In women, this is associated with peri- and post-menopausal loss (Black, D. M. *et al.*, 2016). Because of its structural function, the bone is fundamental for locomotion, breathing and protection of the internal organs. And due to its metabolic function, it acts as a reservoir of calcium and phosphorus (Dirolamo, 2013).

Bone samples evaluation (trabecular or cortical morphology and/or topology) can be performed using several techniques. Quantitative and qualitative information were used to determine micro-structural changes and to improve our understanding of osteoporosis and bone changes. It is fundamental that all the techniques involved be able to analyze these small structures (from 100 to 500  $\mu\text{m}$  of trabecular thickness). Although osteoporosis is one of the most common disorders today, it has still not been well understood and it has been the object of intensive study. The investigation of bone micro-architecture can provide major information, such as pore diameter, mineral concentrations, and morphological and topological parameters (Lima *et al.*, 2010).

Many researchers validated tomography as the survey technique for bone morphometry; and its remarkable development is due to the fact that – unlike classical techniques such as histology – tomography does not harm the test sample. Six pathological bone samples were analyzed by microcomputed tomography, examining the three-dimensional structure and histomorphometric parameters. The reconstructed image was created by irradiating the sample with X-rays. The attenuation of the X-rays through the specimen was studied, since this is directly proportional to the density of the specimen (Marinozzi *et al.*, 2012).

Histomorphometric measurements may express bone tissue quantity, and formation and resorption rates, as well as provide data about its micro-architecture and trabecular connectivity (Brandi *et al.*, 2009). They represent the quantitative form of bone components, i.e. perimeter, volume, area, thickness, and other parameters.

Computed tomography (CT) has evolved into an indispensable imaging method in clinical routine. It was the first non-invasive method to acquire images from within the human body that were not influenced by the overlap of different anatomical structures. Therefore, CT produces much higher contrast images compared to conventional radiography. During the 1970s, this was a large step towards improving the possibility of diagnosis in medicine (Buzug, 2008).

X-ray microcomputed tomography ( $\mu$ CT) has been widely used to generate high-resolution images of trabecular and cortical bones with normal pathology in human and animal specimens (Lima *et al.*, 2010). Although  $\mu$ CT has effectively become the standard tool for quantifying bone morphology and microstructure, little has been done to establish  $\mu$ CT as a tool to provide a quantitative evaluation of bone tissue mineralization (DiGirolamo, 2013). Currently, the images generated by  $\mu$ CT are used to quantify porosity in various materials and also in bone microstructures, as well as in bones with compact mass, such as the cortical bone.

High resolution peripheral quantitative computed tomography (HRp-QCT) has the advantage of assessing, in a non-invasive way, bone micro-architecture and it has been used to distinguish those with and without fracture in cross-sectional studies. Studies indicate that Chinese Americans have smaller bone size, denser and thicker cortices than white women in radius and tibia bones (Silva *et al.*, 2013).

The tissues are formed by high density compact and resistant bones – called cortical bones and tissues formed by low density bone structures with greater porosity – called trabecular bones. These two types of bones can be evidenced as follows: the cortical bone (or compact/lamellar/dense) represents 70-80% of the total bone mass, being found on the outer surface of all bones. Its main function is to provide rigidity to the bone, with its relative proportion depending on the function and mechanical load of

the respective bone. It is characterized by a volumetric fraction (bone mass volume/total volume ratio) close to one, which justifies the name commonly used – compact bone (DiGirolamo, 2013).

The trabecular (or spongy) bone corresponds to the remaining 20-30% of the bone mass, being located in the inner portion of the bone. It consists of a porous reticular structure with variable and relatively low density, which provides flexibility and resilience to the overall bone structure. These properties come from their ability to absorb energy from impacts. It is also characterized by a relatively low volumetric fraction, compensating with a surface area approximately twice as large as that of the compact bone (DiGirolamo, 2013).

For (Zebaze R. *et al.*,2013), 80% of the mineralized bone matrix of the skeleton are cortical and 20% are trabecular. Of all age-related appendicular bone loss, around 70% is cortical, and it is the result of the intracortical remodeling initiated with Haversian canals crossing the cortex.

With the emergence of HR-pQCT as a non-invasive instrument suitable for clinical use, cortical porosity at appendicular sites can be visualized directly, *in vivo* (Tjong *et al.*, 2014). Investigating the cortical porosity is an important aspect in understanding the biological, pathoetiological and biomechanical processes that occur within the skeleton. In this sense, this study aims to evaluate cortical porosity through HRp-QCT in healthy patients in both female and male genders.

## **2. Materials and Methods**

HRp-QCT (XtremeCT SCANCO model) was used in this study and the following technical characteristics are presented below.

Field of view of 126mm, maximum scan length > 150mm, resolution of 10% MTF equal to  $130 \mu\text{m} \pm 20 \mu\text{m}$  (patient protocol), reproducibility of density measurement < 0.3% CV (Phantom), isotropic default voxel size of  $82\mu\text{m}$ , image matrix equal to  $1536 \times 1536$  pixels (for a standard measurement at tibia or radius with 86mAs) with possibly up to  $3072 \times 3072$  pixels, stack height > 8mm, detector size equal to  $3072 \times 255$  pixels ( $170\text{mm} \times 14.5\text{mm}$ ).

3D HRp-QCT uses a 2D detector with an X-ray tube and a focus of 0.08 mm, at a nominal resolution of  $82 \mu\text{m}$  with scanning of 2.8 minutes, at an effective dose of approximately  $3.0 \mu\text{Sv}$  per measurement. The main parameters used for performing the exams follow the format established were voltage of 60KVp, current of 900mA, 750projections/180° and image size matrix of  $1536 \times 1536$  pixels. The equipment uses 0.3mm of Cu with 1mm of Al of physical filters in order to minimize beam-hardening

artifacts. From the first slice, the operator performs the geometric contour of bone scanned. This design is followed automatically to the next slices, adjusting them as close as possible for each image. The scan process can eventually generate artifact due to the motion of the patient. In that sense, another examination could be repeated.

The analysis of the reconstructed images was performed according to Scanco's algorithm and protocol. A set of measures can be extracted from the Scanco software (Table1).

**Table 1 – Description of HRp-QCT parameters example extracted from 3D images.**

<b>HRp-QCT Parameters</b>	<b>Unit</b>	<b>Descriptions</b>
Ct.vBMD	mgHA/ccm	Cortical Volumetric Bone Mineral Density
Ct.Pm	mm	Cortical Endosteal Perimeter
Ct.Th	mm	Cortical Thickness
Ct.Po	%	Intra-Cortical Porosity
Ct.Po.Dm	mm	Cortical Pores Diameter

## **2.1. Subjects**

A group of 47 patients aged 37-82 years from the University Hospital (UH) presenting reports of good health was used as control. All patients were Brazilian, 24 men and 23 women and their tibia and radius bones were examined.

The control groups were screened and required to have normal BMD (as determined by DXA; T-score  $\geq 1.0$ ) and no low-trauma fractures history. The exclusion criteria for all the individuals enrolled in this control study were as follows: alcoholism, chronic drug use, chronic gastrointestinal disease, renal or hepatic impairment, and exposure to anticonvulsants, bisphosphonates, teriparatide, strontium ranelate, or denosumab (*Madeira et al., 2013*). Prior to commencement of micro-tomography examination, the patients were subjected to anamnesis and clinical examination by UH physicians.

The evaluations were performed on the radius and tibia bones of the non-dominant sides. For a better result, it was necessary to proceed with pre-calibration and calibration procedures and to maintain patient in the still position at the moment of the examination, which occurred after patient's extremities immobilization. The patient's

wrist is placed comfortably on a carbon fiber module with Velcro fastenings. After placing the member to be irradiated in the equipment, an X-ray is taken with the purpose of visualizing the field to be scanned. At this examination point, the part of the tibia or the radius to be examined is selected. The reference line for conducting the examination is placed on the border (plateau) of the tibia or radius, from approximately 1/3 to 1/2 towards the middle of the axis in the horizontal direction. This procedure guarantees a correct determining of tomographic region, radius or tibia, with better visibility and accuracy. This region always comprises 110 slices or a scanned region with 9.02 mm in length.

If a fracture or an implant is within the planned measurement area, the contralateral side should be measured. It must be ensured that the patient is not using any highly attenuating objects, such as a watch or jewelry within the measurement area. The measurements were performed at the distal extremities of the radius and ipsilateral tibia to obtain volume density and cortical and trabecular micro-architecture.

## **2.2. Parameter Evaluation**

The 2D and 3D histomorphometric evaluation can be performed in a rectangular/cubic volume or any ROI/VOI (Region/Volume of Interest) irregularly. The ROI/VOI is defined by a set of Graphic Objects (GOBJs), which can be contours or geometric objects, such as rectangles or ellipses. The ROI/VOI must be designed in a slice-based method. 3D shape can be defined by drawing objects in all consecutive slices or by creating a "hull" between two slices (interpolating the intermediate slices, or morphing). The defined ROI/VOI is stored on the disc and will be reloaded when the measurement data is reloaded. Exactly the same VOI, therefore, can be re-evaluated at a later time (Scanco, 2013).

The measurement time per stack (100 slices) was of 2.8 minutes for a standard measurement of the tibia or radius, using the following parameters Ct.Po (intracortical porosity), Ct.vBMD (cortical volumetric bone mineral density), Ct.Po.Dm (cortical pores diameter) and Ct.Th (cortical thickness). For data analysis, we have applied software Statistica. We have also evaluated the cortical bones – radius and tibia – parameters Ct.Po, Ct.vBMD, Ct.PoDM in relation to age, as well as cortical thickness for both genders.

## **3. Results**

Tables 2-3 shows HRpQCT results. Cortical porosity.

**Table 2 – HRpQCT Parameters for Radial Cortical Bone Micro-structure in Women and Men.**

Parameters	Gender	
	Women (N=23)	Men (N=24)
Average age (years)	64.6±13.5	61.2±9.3
CtPo (%)	0.0296±0.032	0.028±0.014
CtvBMD (mgHA/ccm)	874.2±92.8	898.2±44.0
CtPoDm (mm)	0.16±0.02	0.26±0.4

**Table 3 – HRpQCT Parameters for Tibia Cortical Bone Micro-structure in Women and Men.**

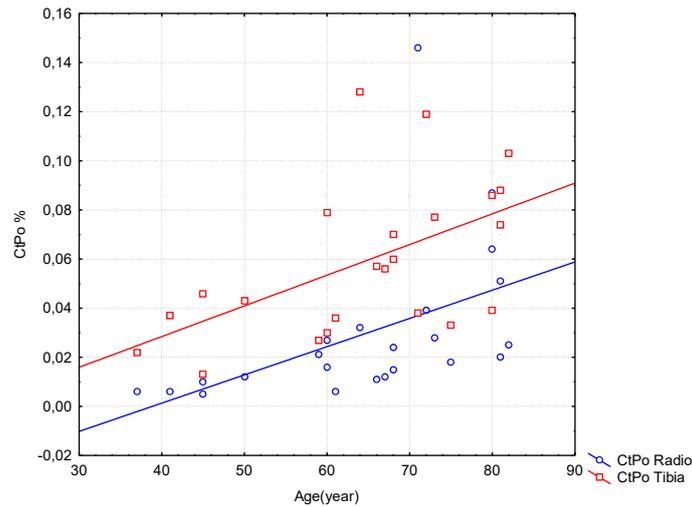
Parameters	Gender	
	Women (N=23)	Men (N=24)
Average age (years)	64.6±13.5	61.2±9.3
CtPo (%)	0.06±0.03	0.06±0.02
CtvBMD (mgHA/ccm)	880.2±72.8	895.5±60.2
CtPoDm (mm)	0.18±0.02	0.19±0.02

HQp.CT analysis becomes important *in vivo* in studies evaluating bone resistance, characteristic of micro-architectures that occur with advancement of age and menopause, in the case of women.

In the first evaluation, the parameter Ct.Po was used for discovering the radius and tibia cortical porosity in lower and upper limbs extremities. This increase in porosity characterizes a property that will influence the cortical bone mechanics, as well as the bone mineral density, which has mineralization as predominant factor. In this sense, CtvBMD and pore diameter, Ct.Po.Dm, were evaluated. Ct.Po.Dm increased linearly according to age increase.

Fig.1 shows the results for the number of pores versus age on the radius bone in the female group. It is possible to observe an increase in porosity in the female group aged from 37 to 82 years. The tibia bone also showed an increase in porosity with an

increase in age. Apparently, it was a mild inclination, since the patients were in good health and did not characterize any apparent anomaly, according to UH clinical protocol.

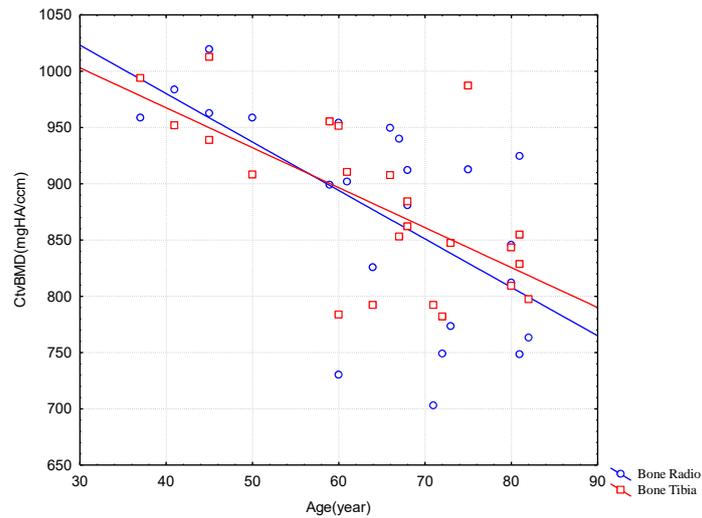


**Fig. 1: Correlation Between Age and Porosity on Radio/Tibia Bones – Female Group**

CtPo presented a gradual increase in the group of women over 37 years old and yet it characterizes a good bone structure of the radius. The CtPo values ranged from 0.01 to 0.08, with an average value of 0.030 and standard deviation of 0.03.

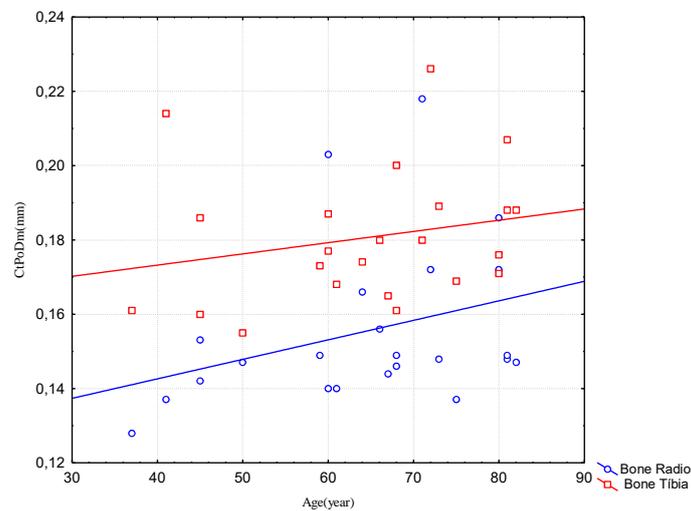
The tibia bone showed a greater difference in cortical porosity for the same group of women, where the porosity ranged from 0.02 to 0.10, with an average value of 0.06 and standard deviation of 0.03. The study points to a correlation between the increase in CtPo and an increase in CtPoDm in the radius and tibia bones.

Regression summary for dependent variable: Porosity  $R=0.5/R^2 =0.2$  adjusted  $R^2=0.2$   $F(1,2) = 6.3$   $p < .02$  Std. error of estimate 0.03.



**Fig. 2: Correlation between Age and Cortical Volumetric Bone Mineral Density (Radio/Tibia Bones – Female Group)**

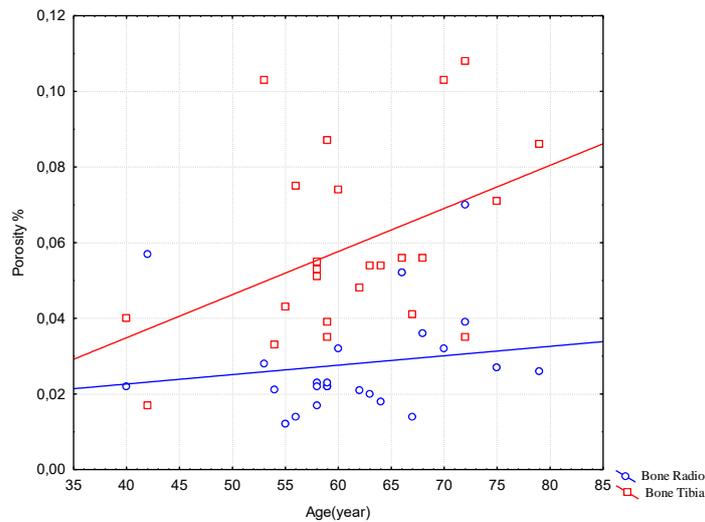
CtVBMD indicated a decrease in the same age range for the female group, where it can be said that the natural demineralization of the bone occurs, and not characterizing bone anomaly.



**Fig. 3: Correlation Between Age and Cortical Pores Diameter (Radio Bone – Female Group)**

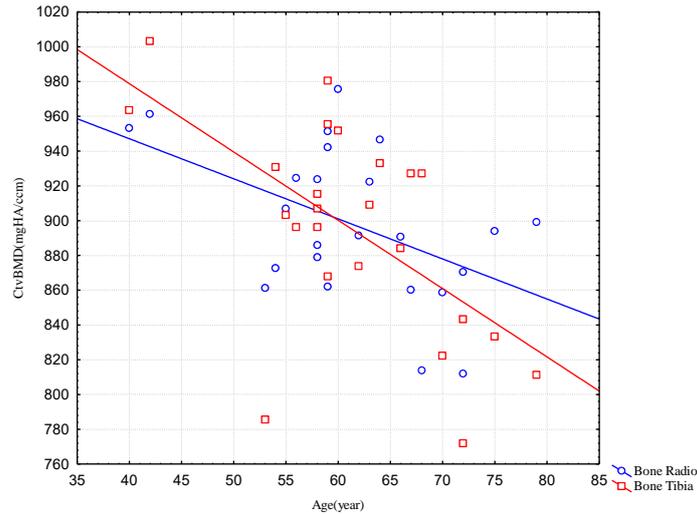
There was a higher concentration in the increase of CtPoDm over 60 years for both tibia and radius. The tibia had a gradual increase; however its values were higher than those of the radius.

CtPo showed a gradual increase in the group of men over 40 years old and yet it characterizes a good bone structure of the radius. The values of CtPo comprised between 0.01 and 0.07, with an average value of  $0.03 \pm 0.01$ . For tibia cortical porosity, the mean value was  $0.06 \pm 0.02$ . The tibia presented greater porosity than the radius in the same period. The radius CtPo had an increase of 7% in the period of approximately 40 years. This increase in tibia CtPoDm may be due to actions of greater mechanical impact during this period, according to Fig. 4.



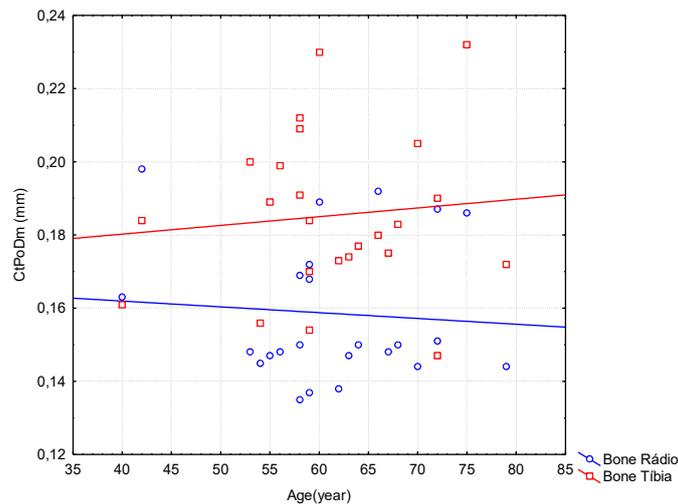
**Fig. 4: Correlation between Age and Porosity on Radio/Tibia Bones – Male Group**

CtvBMD in the group of men ranging 55 to 79 years characterized a concentration between 960 mgHA/ccm and 860 mgHA/ccm, showing a decrease of 100 mgHA/ccm in 24 years approximately. Tibia indicated a greater decrease in its density in this same age range, Fig. 5.



**Fig. 5: Correlation Between Age and Cortical Volumetric Bone Mineral Density Radio – Male Group.**

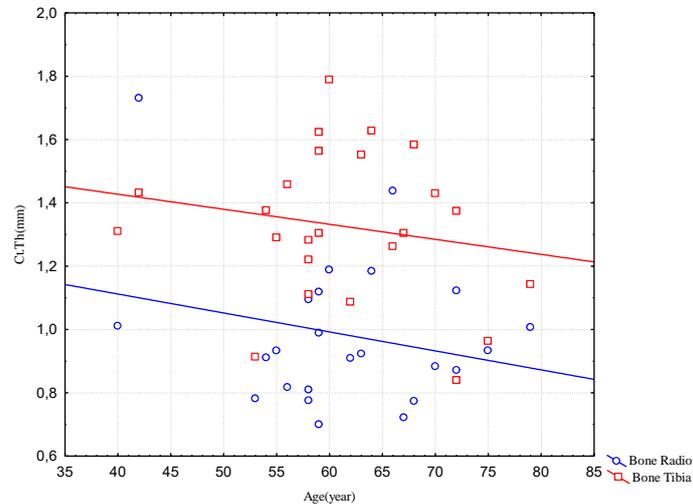
CtPoDm values for tibia in male group, Fig. 6, were among 0.1 and 0.2 with an average value of  $0.20 \pm 0.02$ . We may affirm that there was no significant increase in CtPoDm for the radius bone to be considered bone loss. CtPoDm values for radius were between 0.13 and 0.19 in the period of approximately 30 years, with an average value of  $0.16 \pm 0.02$  and age: CtPoDm radius  $r^2 = 0.006$  age: CtPoDm tibia  $r^2 = 0.01$ .



**Fig. 6: Correlation Between Age and Cortical Pores Diameter (Radio/Tibia Bones – Male Group)**

Fig.7 indicates a decrease in cortical thickness in the same period for both bones, radius and tibia, being more severe for tibia, maintaining the same proportion

approximately. Ct.Th, valid N = 24, mean = 1.3, minimum = 0.9, maximum = 1.8 Std.Dev = 0.24 for tibia. Ct.Th radius valid N = 24, mean = 1.0, minimum = 0.7, maximum = 1.7, Std.Dev.= 0.2.



**Fig. 7 Correlation Between Age and Cortical Thickness (Radio/Tibia Bones – Male Group)**

HR-pQCT is a promising non-invasive method for 3D characterization *in vivo* of human bones (Laib *et al.*, 1998, Muller *et al.*, 1996). Cortical bone is responsible for peripheral skeleton load and for bone mass loss and the bone structure impairment may reduce fracture resistance and increase its occurrence. In this sense, its evaluation became important with methods that use software applied in HRpQCT.

(Zerbine, C. A. F., *et al.*, 2000) suggest that interventions oriented for preserving bone mass may be helpful in elderly men and (MacDonald *et al.* 2011) showed increased porosity ranging from 6 to 16% and from 9 to 28% in the distal radius and tibia, respectively, through a quadratic relationship between cortical porosity and age from 20 to 98 years. In particular, this increase with the age was much more severe after menopause. This device latest generation is capable of a nominal isotropic resolution of 82  $\mu\text{m}$ . This allows quantifying geometric, micro-structural, densitometric, and mechanical properties of human cortex and trabecular bone in the appendicular skeleton (distal radius and tibia) (Burghardt, 2010).

The porosity quantification has shown to increase in healthy individuals and showed the bone loss for both genders within the assessed age range.

## 4 Conclusions

This study has shown that pore diameter increase, bone density decrease, porosity increase and cortical thickness decrease are part of the bone natural aging process, with a decline in its formation, for both sexes.

Cortical bone shows a well-defined structure bordering the trabecular bone, when the patient presents normality. In the presence of some abnormality or disease that might decrease bone density, its structure presents a greater fragility with the increase of pores in its longitude. This greater presence of pores contributes to the increase in fractures in both women and men. Bone mineral density for both sexes showed a decline in the age range compatible with the stability post plateau indicated by research, which happens over 40 years, approximately. Therefore, bone fragility due to aging increases proportionally to the cortical porosity rise.

## References

BLACK, D. M., CLIFFORD, J., ROSEN, M. D.. "Postmenopausal Osteoporosis". **N Engl J Med**, v. 374, pp. 254-262, 2016.

BRANDI, M.L.. "Microarchitecture, the key to bone quality". **Rheumatology**, v 48, No. 4, pp.iv3–iv8, 2009.

BURGHARDT, A.J., BUIE,H.R., LAIB, A., MAJUMDAR ,S., STEVEN, K.. "Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT". **Bone**, v.47, No. 3, pp. 519-528 , 2010.

BUZUG ,T.M., **Computed Tomography From Photon Statistics to Modern Cone-Beam CT** ,Springer,2008.

DIGIROLAMO, D. J., KIEL, D. P., & ESSER, K. A.. "Bone and skeletal muscle: neighbors with close ties". **Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 28, No.7, pp.1509–1518, 2013.

DUNSMUIR, J.H., "X ray Microtomography", **ExxonMobil Research and Engineering Co.Annadale,N.J**, 1990.

FELDKAMP, L. A., GOLDSTEIN, S. A., PARFITT, A. M., JESION, G., KLEEREKOPER, M., "The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography". **J. Bone Miner Res.**, v. 4, n. 1, pp. 3-11, 1989.

KLOTZBUECHER, C. M., ROSS, P., BLUMBERG, P., THOMAS, A. A., MARC, B.. "Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis". **Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.** v. 15, pp. 721-39, 2000.

LAIB A., HAUSELMANN H.J., RUEGSEGGER, P.. "In vivo high resolution 3D--QCT of the human forearm." **Technol Health Care**, v.6(5--6), pp.329--37, 1998.

LIMA, I. FARIAS, M.L.F , PERCEGONI, N. , ROSENTHAL, D., ASSIS, J.T. de , ANJOS, M.J. , LOPES, R.T. , "Micro imaging analysis for osteoporosis assessment" **Spectrochimica Acta Part B**, v.65 ,pp. 253-257, 2010.

MACDONALD, H.M., NISHIYAMA, K.K., KANG,J., HANLEY, D.A., BOYD, S.K, "Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites: a population-based HR-pQCT study", **Bone Miner. Res.** 26, pp. 50--62, 2011.

MARINOZZI, F., MARINOZZI,A.,ZUPPANTE,F.B.F., PECCI,R., and BEDINI,R.. "Variability of morphometric parameters of human trabecular tissue from coxo-arthritis and osteoporotic samples". **Ann Ist Super Sanità**, v. 48, No. 1, pp.19-25, 2012.

MADEIRA, M., VIEIRA NETO, L., DE PAULA PARANHOS NETO, F., LIMA, I., CARVALHO DE MENDONÇA, L.M., GADELHA, M.R., FLEIUSS, M. L. DE F.. "Acromegaly Has a Negative Influence on Trabecular Bone, But Not on Cortical Bone, as Assessed by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography", **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.98, No 4, pp. 1734-1741, 2013.

MULLER R., HILDEBRAND T., HAUSELMANN H.J., RUEGSEGGER, P.. "In vivo reproducibility of three--dimensional structural properties of noninvasive bone biopsies using 3D--pQCT." **J Bone Miner Res**, v.11, No.11, pp.1745--50, 1996.

PANATTONI, G. L., D'AMELIO, P., Di STEFANO, M., SCIOLLA, A., ISAIA, G. C., "Densitometric study of developing femur". **Calcified Tissue International**, v. 64, pp. 133–6, 1999.

SEEMAN, E. Bone quality. **Osteoporosis Int**, n. 14, suppl., part V, p. 5-7, 2003.

SILVA,B.C., WALKER,M.D., ABRAHAM,A., BOUTROY,S., ZHANG,C., C.MAHON, D.J., LIU,G., HANS,D., BILEZIKIAN,J.P., "Trabecular Bone Score Is Associated With Volumetric Bone Density and Microarchitecture as Assessed by Central QCT and HRpQCT in Chinese American and White Women", **Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health**, v.16, no. 4, pp.554-561, 2013.

TJONG,W., NIRODY, J., BURGHARDT,A.J., CARBALLIDO-GAMIO,J., and KAZAKIAE, G.J., "Structural analysis of cortical porosity applied to HR-pQCT data", **Medical Physics**,v. 41, 013701,2014.

VERRON,E., GAUTHIER,O., JANVIER, P., PILET,P., LESOEUR,J., BUJOLI,B., GUICHEUX,J., BOULER,J.. "In vivo bone augmentation in an osteoporotic environment using bisphosphonate-loaded calcium deficient apatite", **Biomaterials**, v.31, pp. 7776 - 7784, 2010.

XtremeCT User's Guide, SCANCO MEDICAL AG Fabrikweg 2 CH-8306 , Bruettisellen Switzerland, 2013.

ZEBAZE, R., GHASEM-ZADEH, A., MBALA, A., SEEMAN, E. "A new method of segmentation of compact-appearing, transitional and trabecular compartments and quantification of cortical porosity from high resolution peripheral quantitative computed tomographic images". **Bone**.v. 54, pp.8-20, 2013.

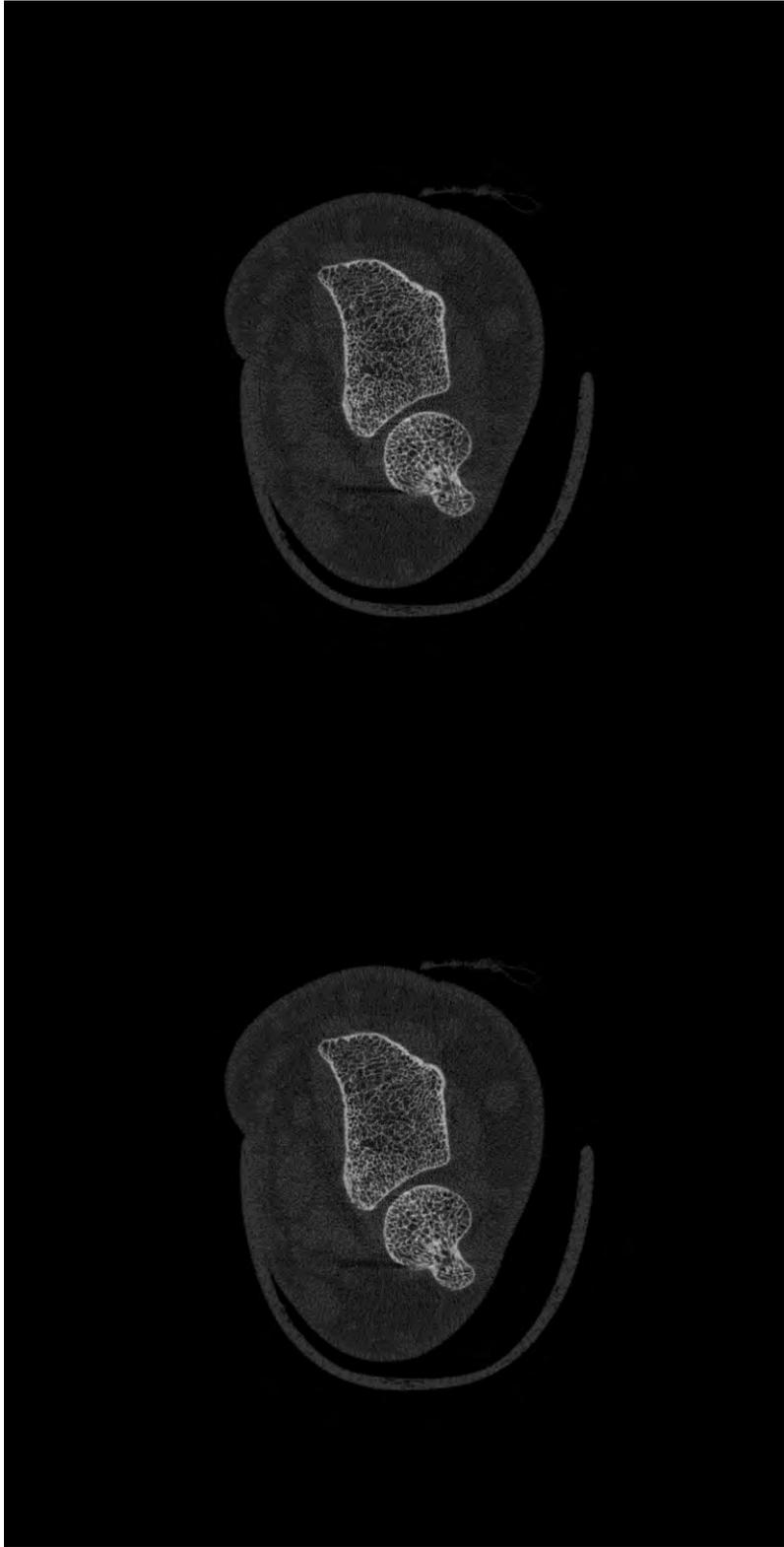
ZERBINI, C.A.F., LATORRE, M.R.O., JAIME, P.C., TANAKA, T., & PIPPA, M.G.B.. "Bone mineral density in Brazilian men 50 years and older". **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 3, No.12, pp.1429-1435, 2000.

# **APÊNDICE B**

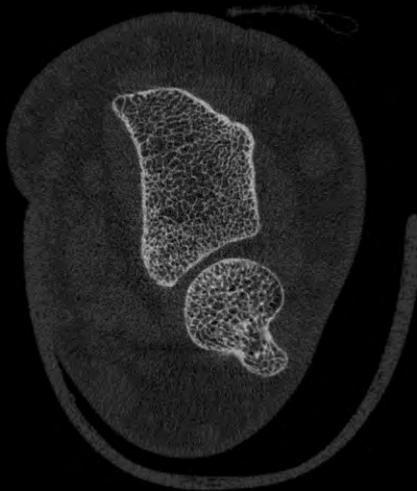
---

Este apêndice apresenta os slices de 000 a 110 do radio de um paciente de 42 anos com Síndrome de Cushing que foi referenciado no texto, bem como as imagens 3D de outros pacientes com a mesma Síndrome, e não estão inseridas no corpo da tese.

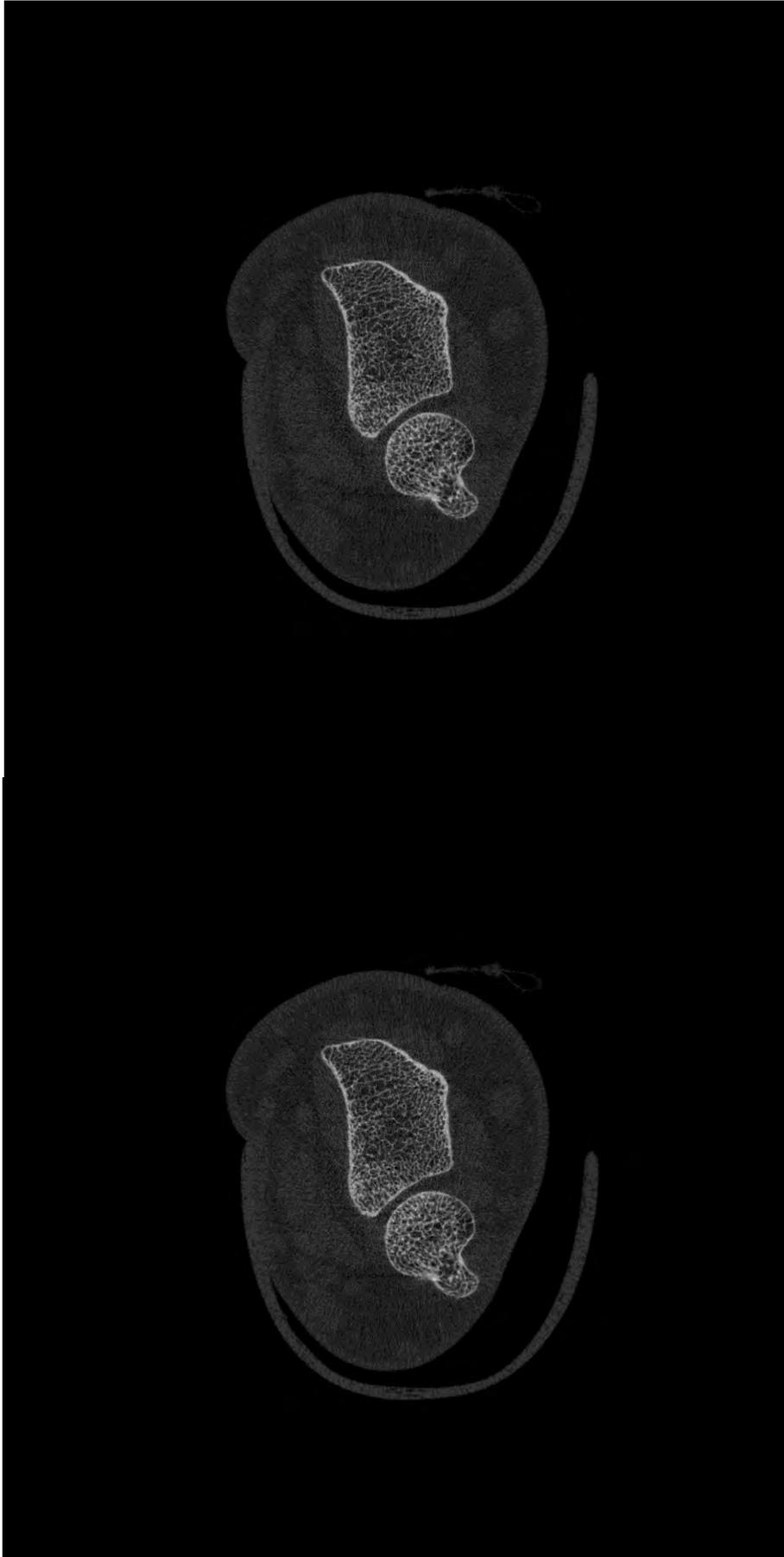
Slice 000 e 001



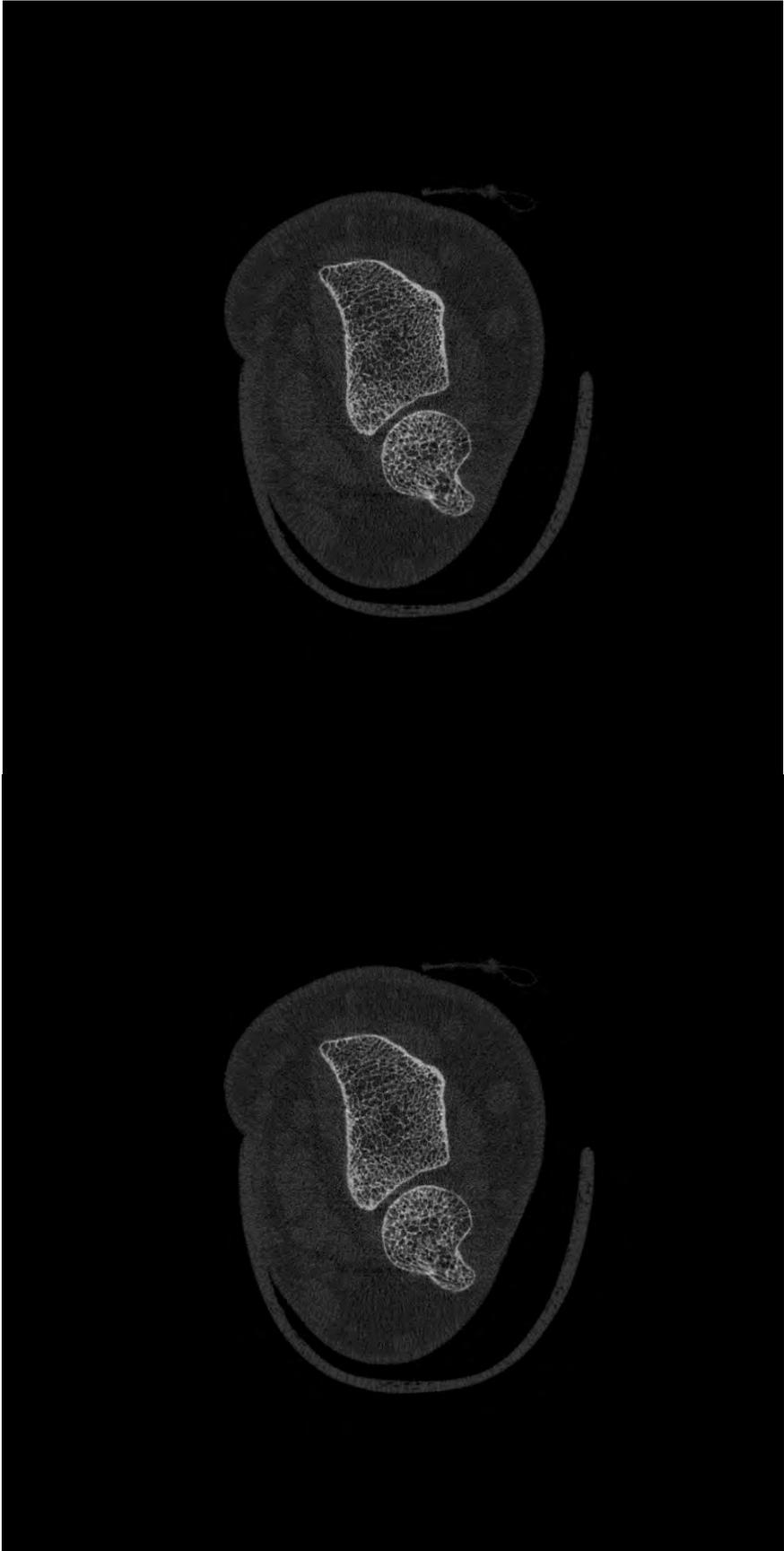
Slice 002 e 003



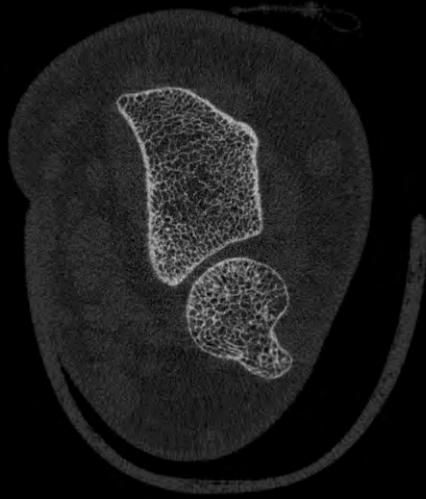
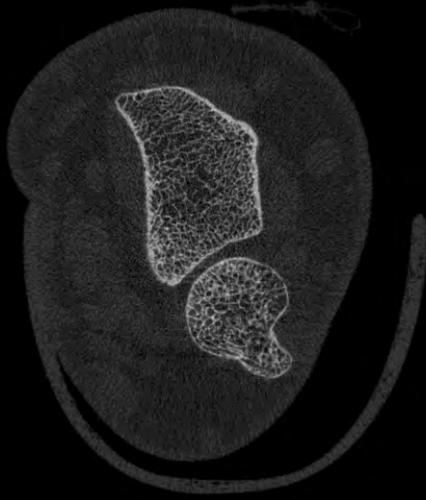
Slice 004 e 005



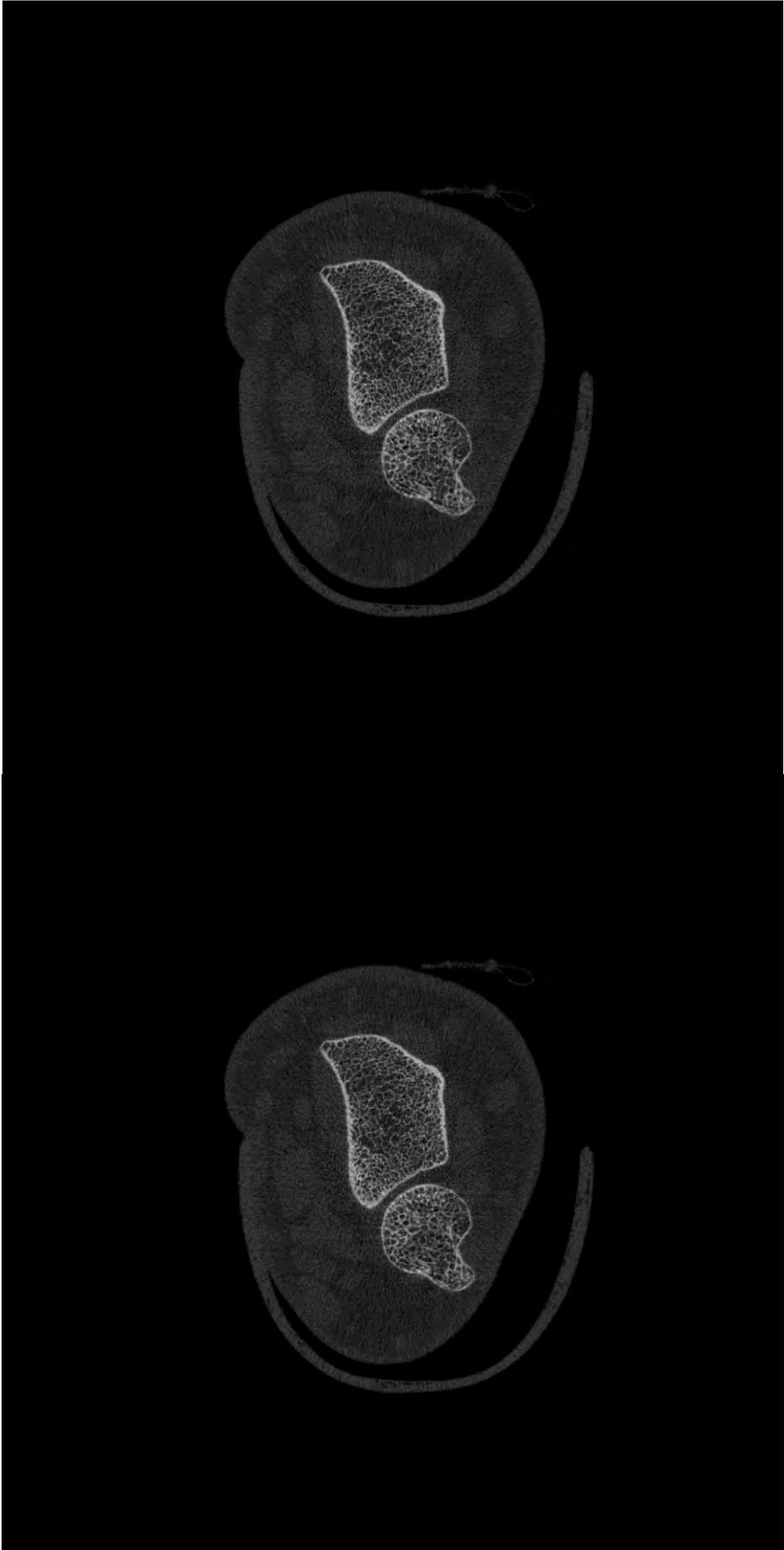
Slice 006 e 007



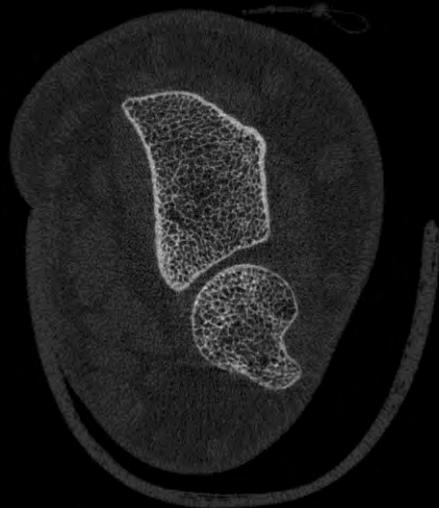
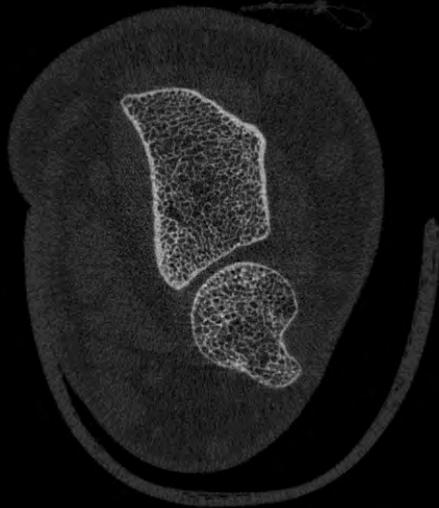
Slice 008 e 009



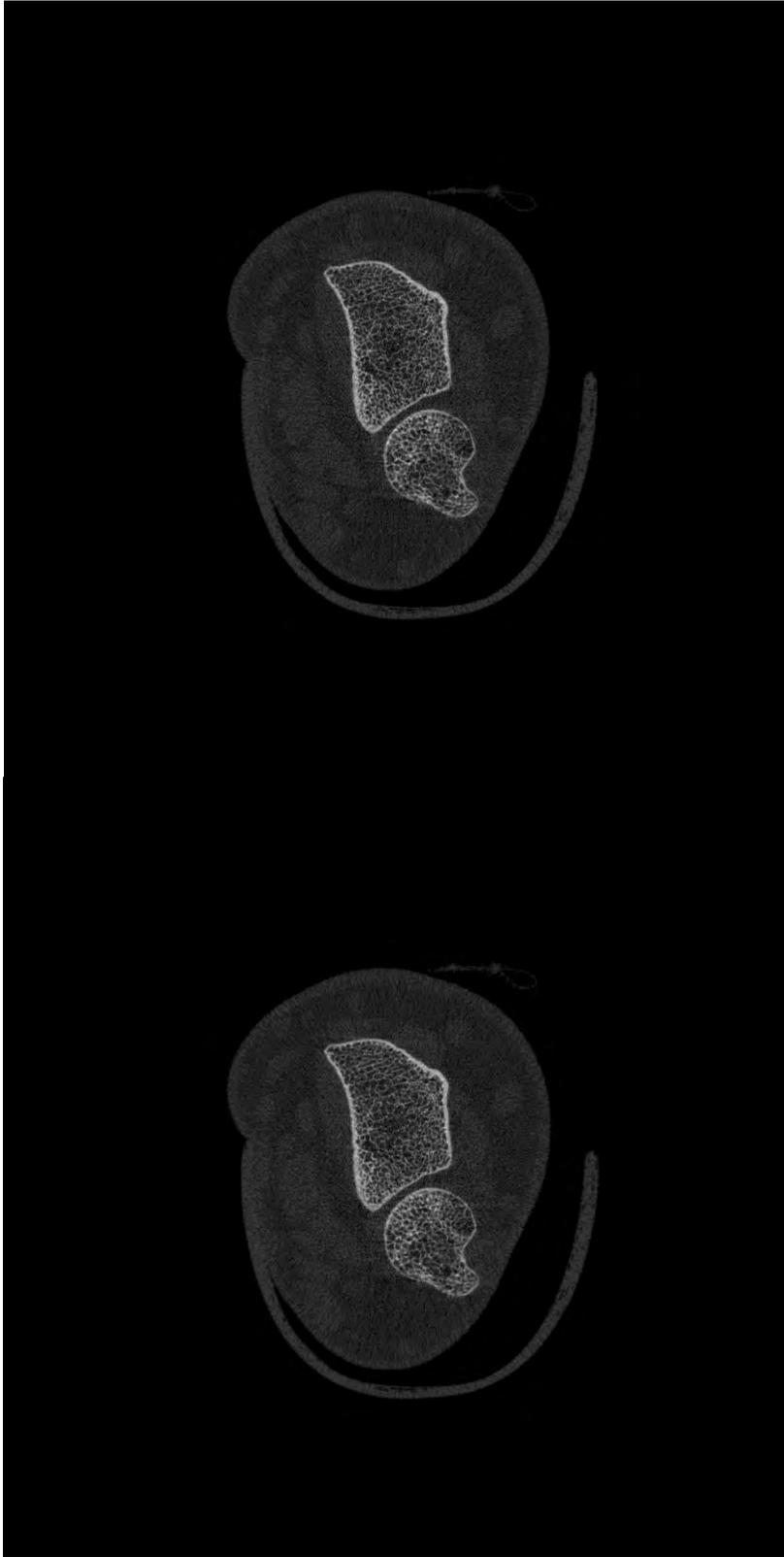
Slice 010 e 011



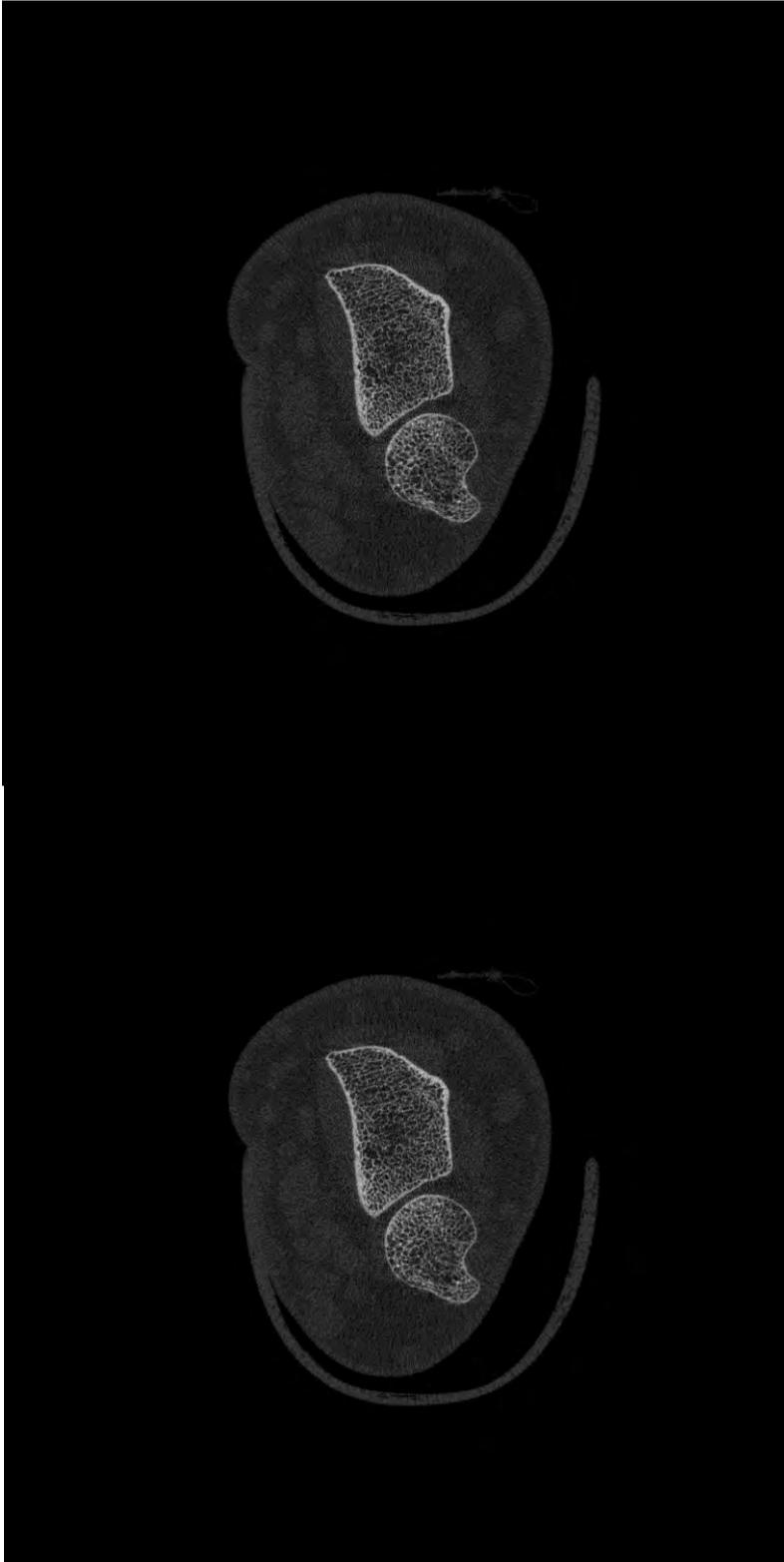
Slice 012 e 013



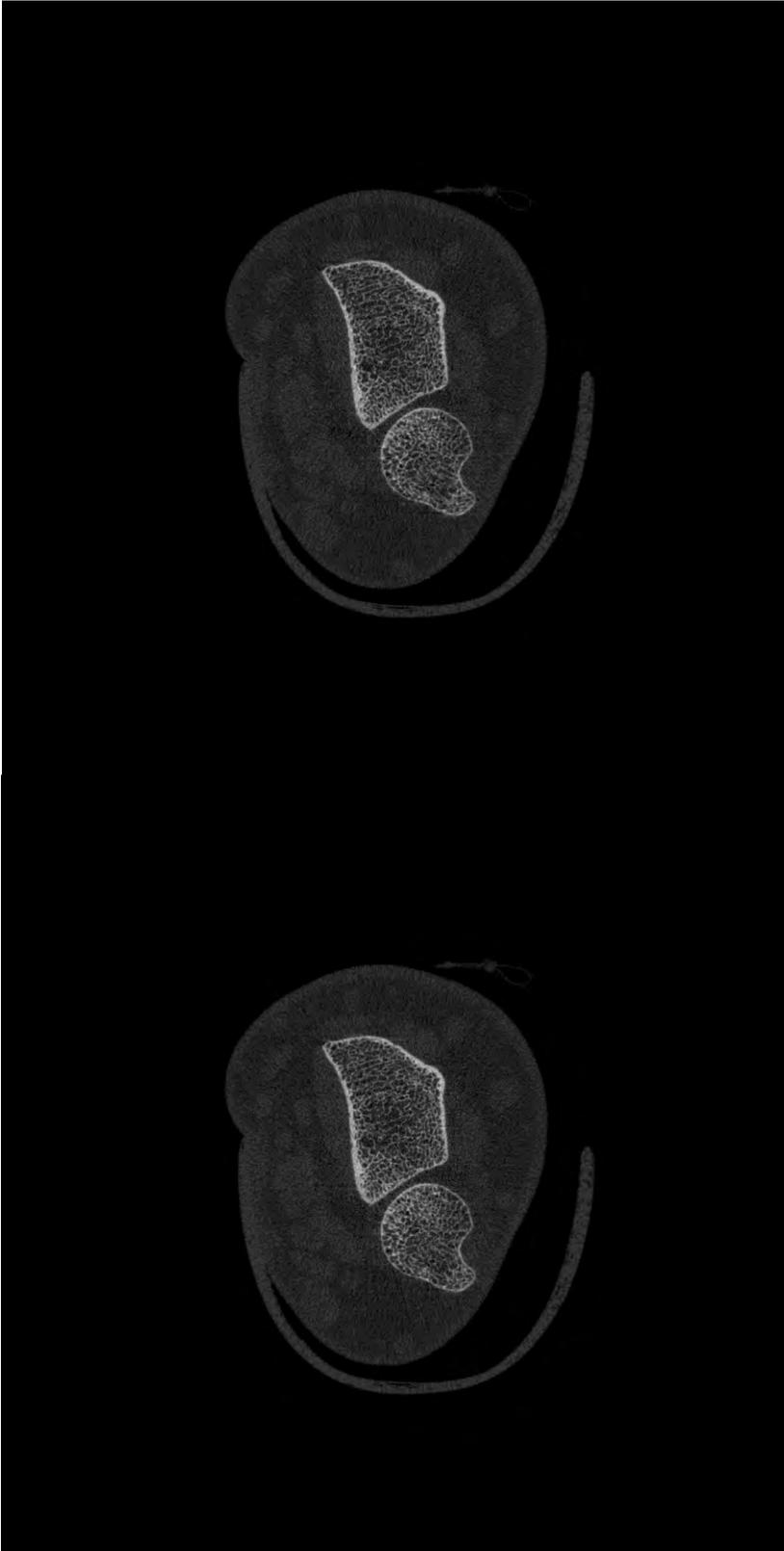
Slice 014 e 015



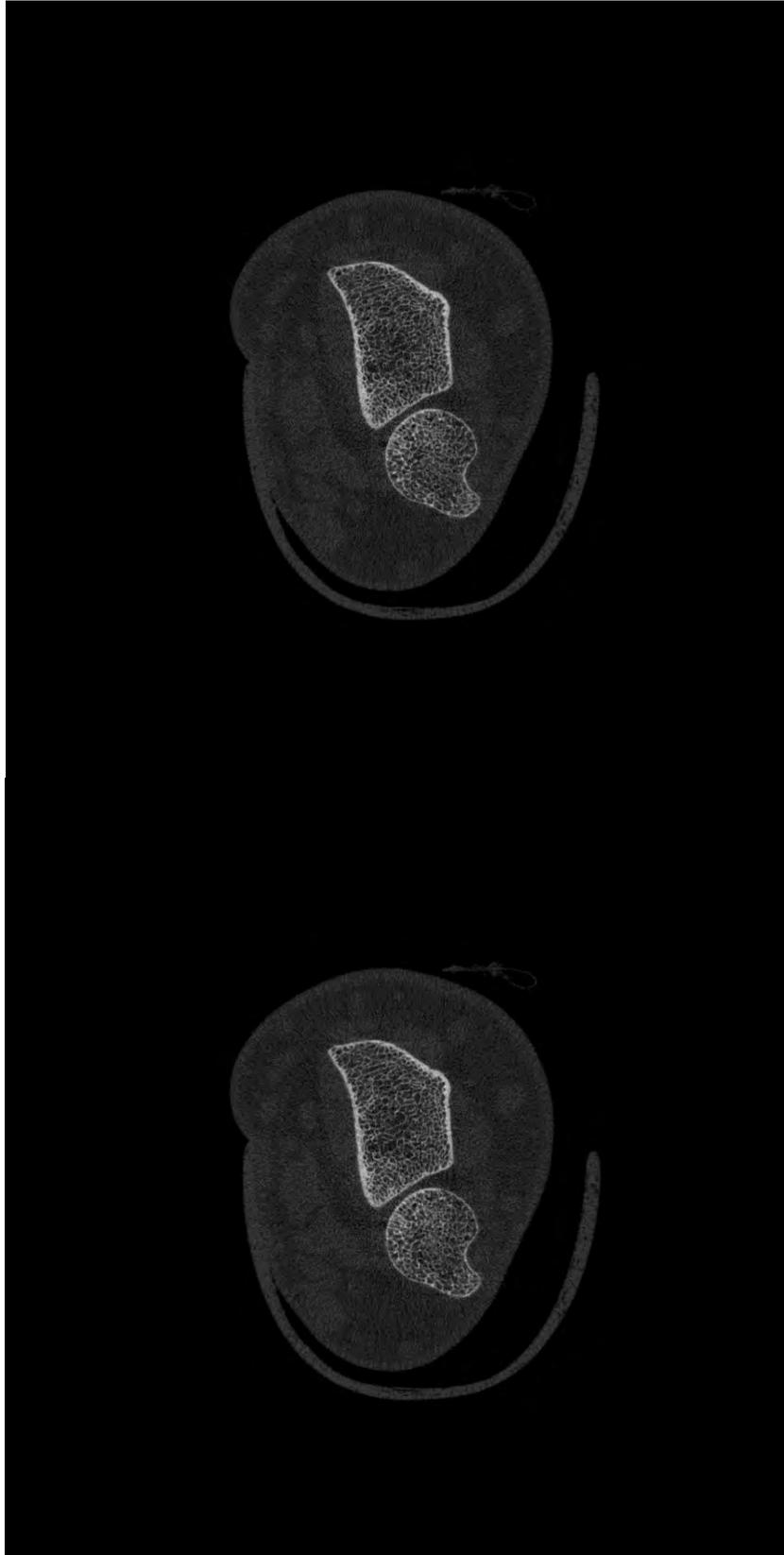
Slice 016 e 017



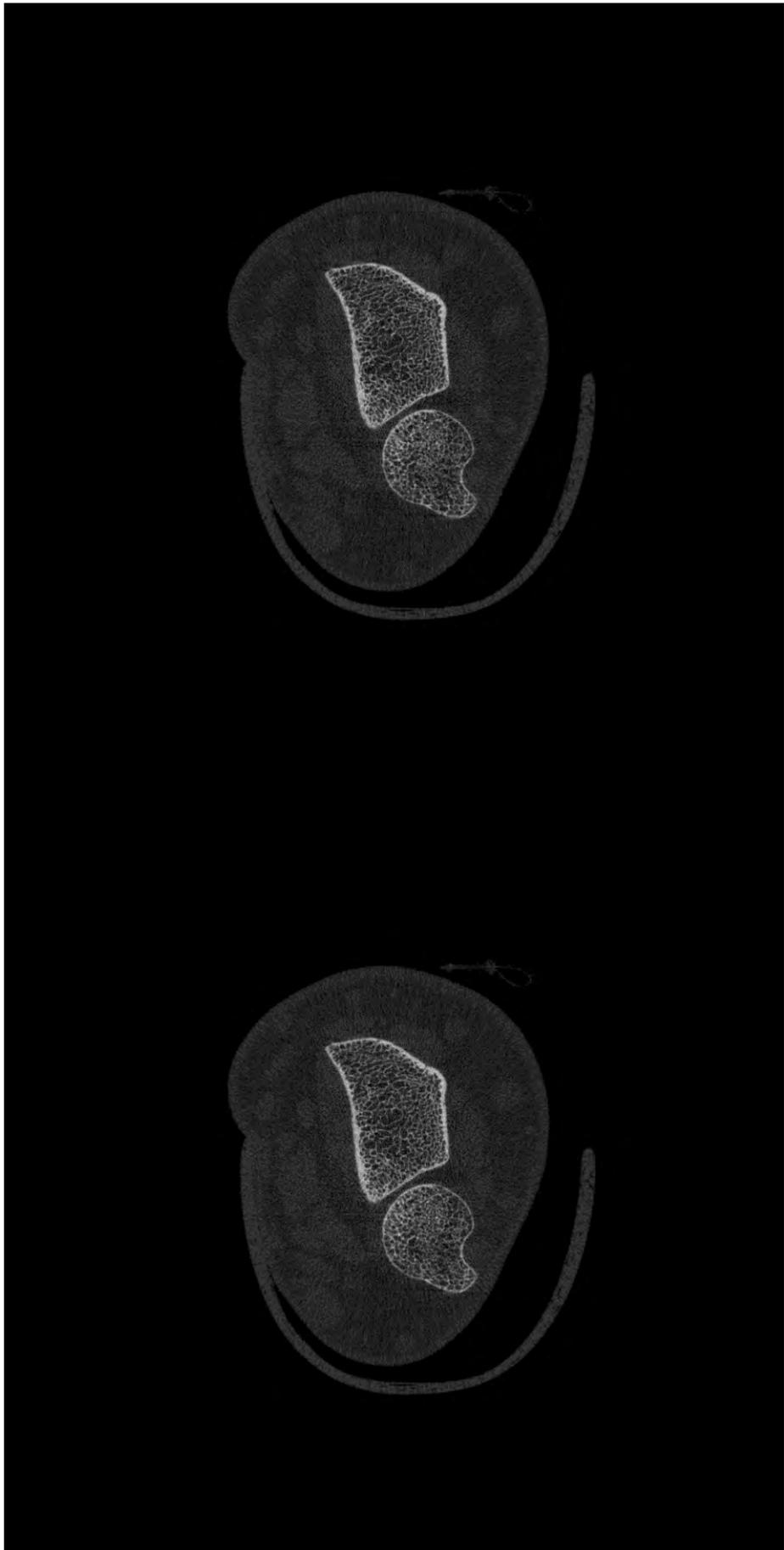
Slice 018 e 019



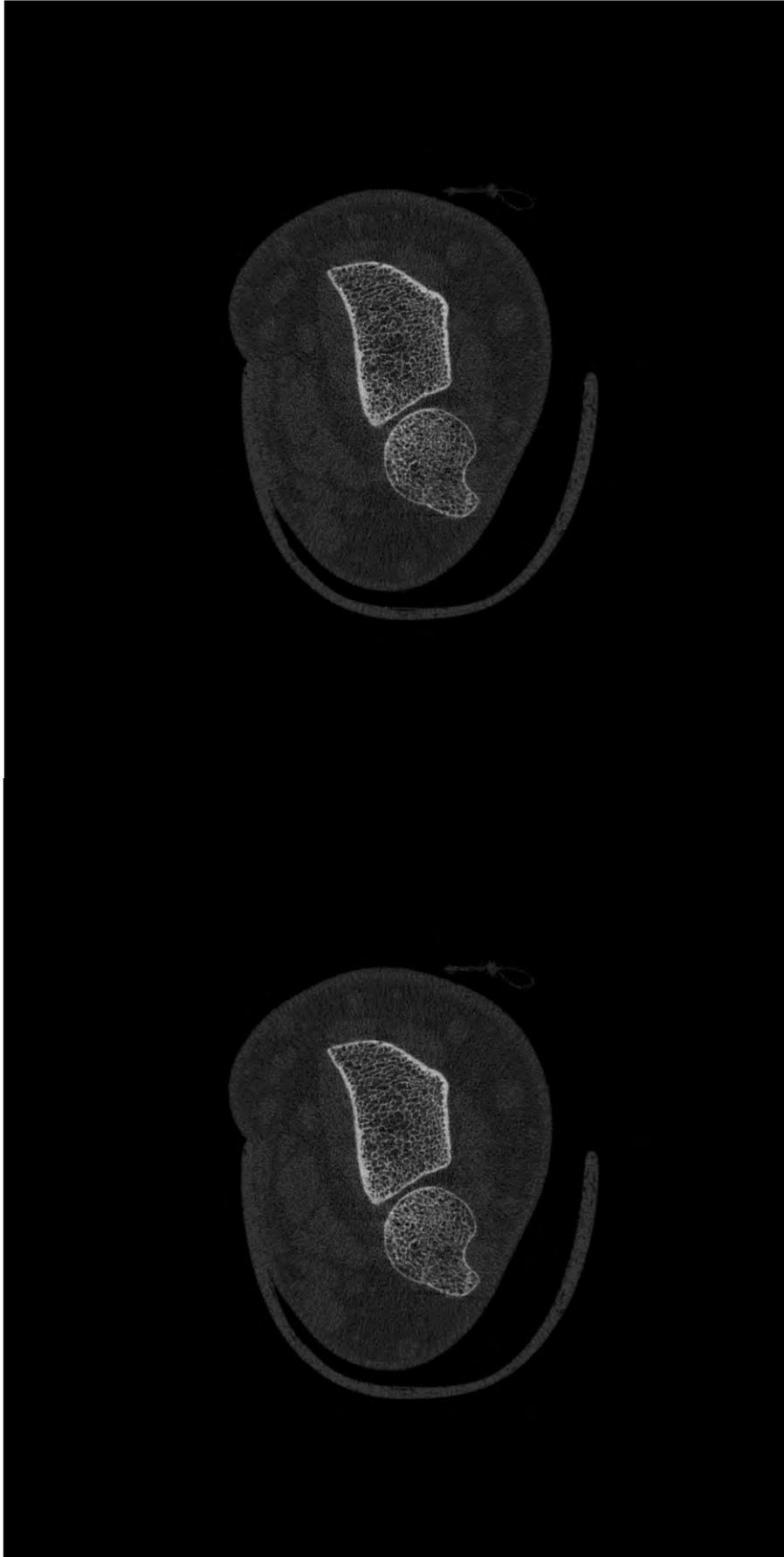
Slice 020 e 021



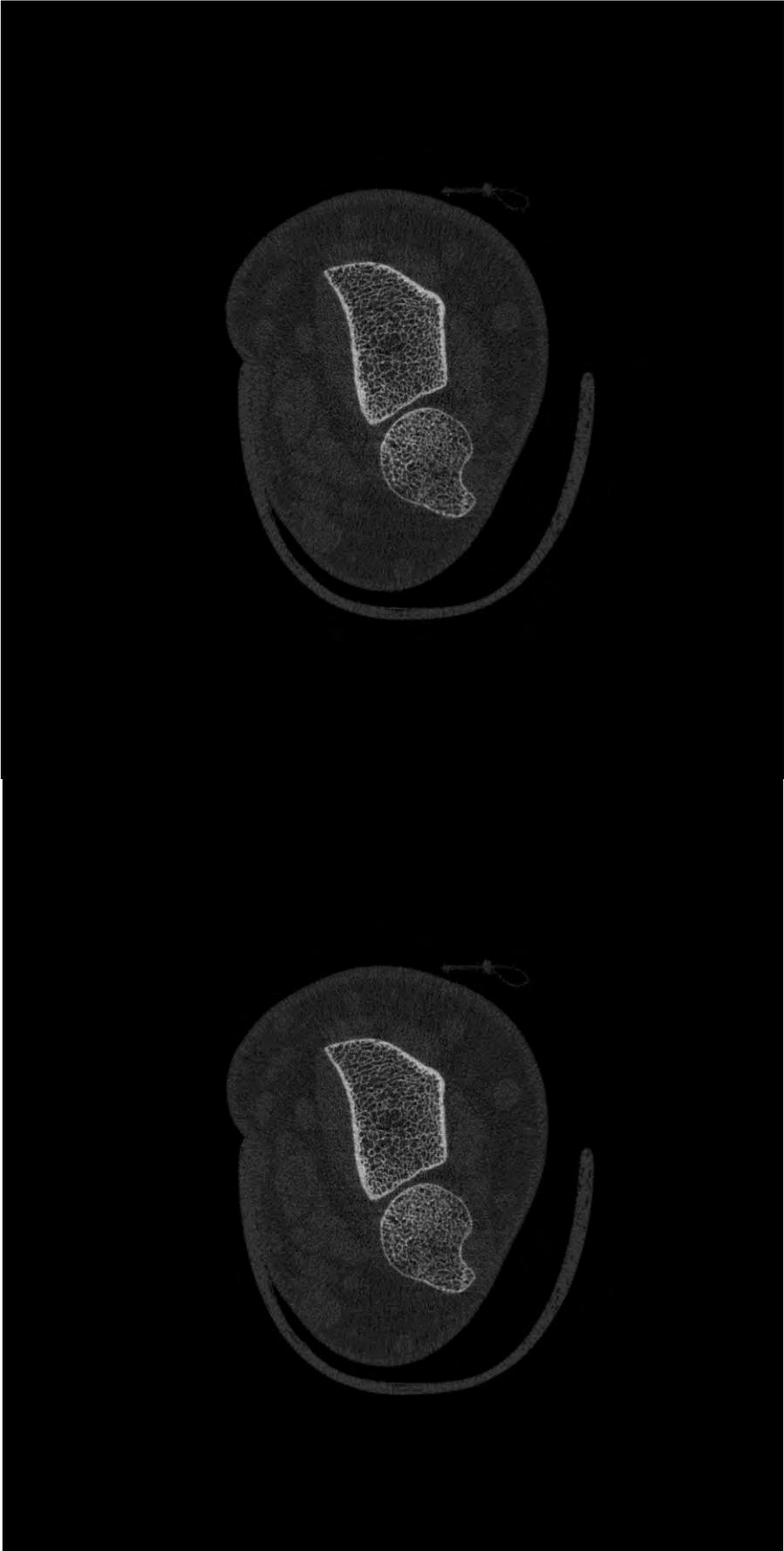
Slice 022 e 023



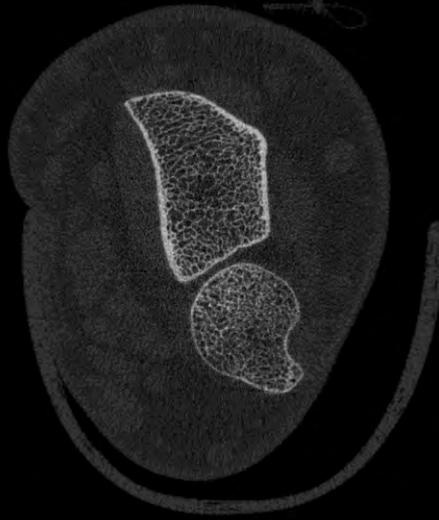
Slice 024 e 025



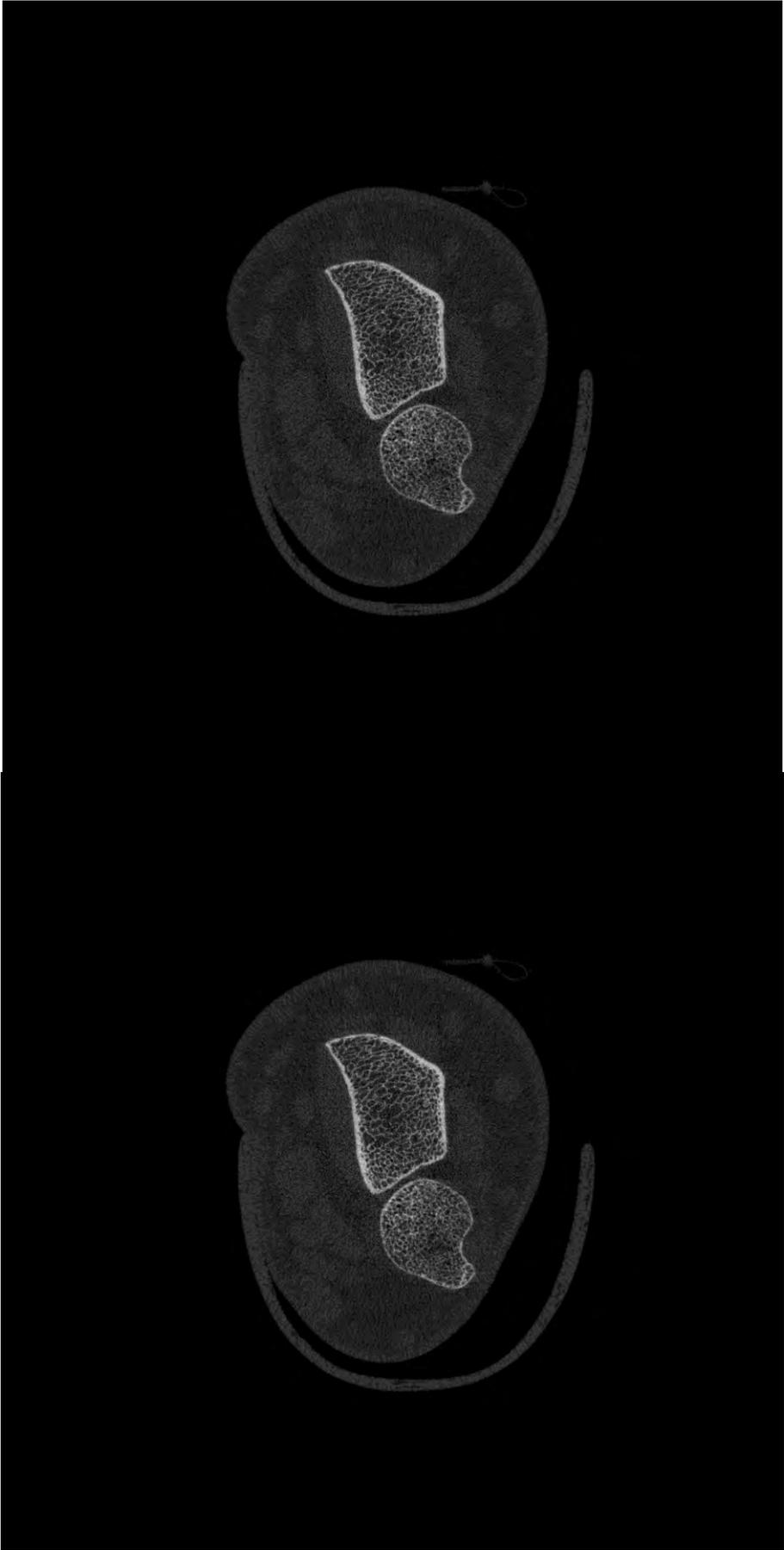
Slice 026 e 027



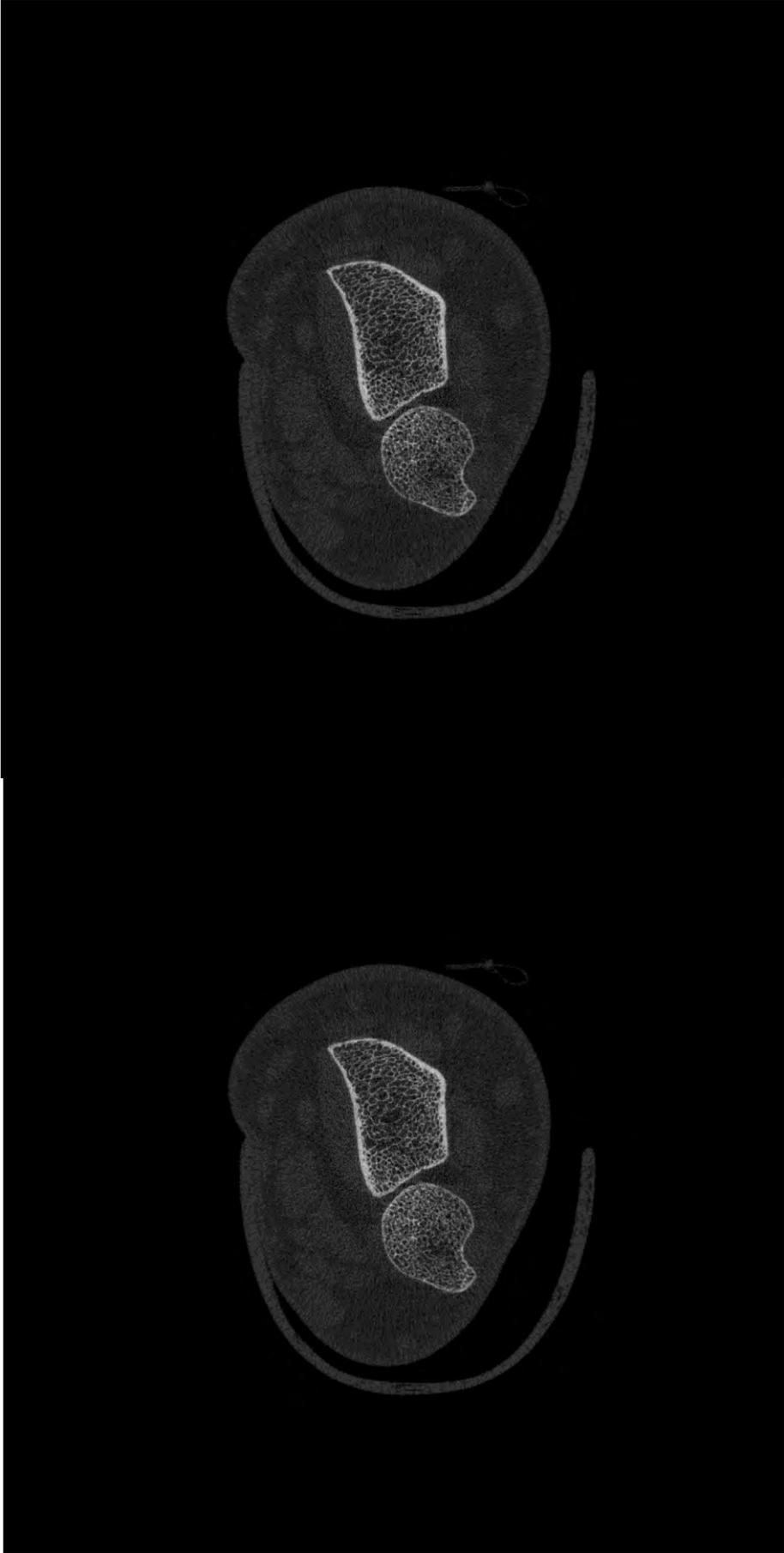
Slice 028 e 029



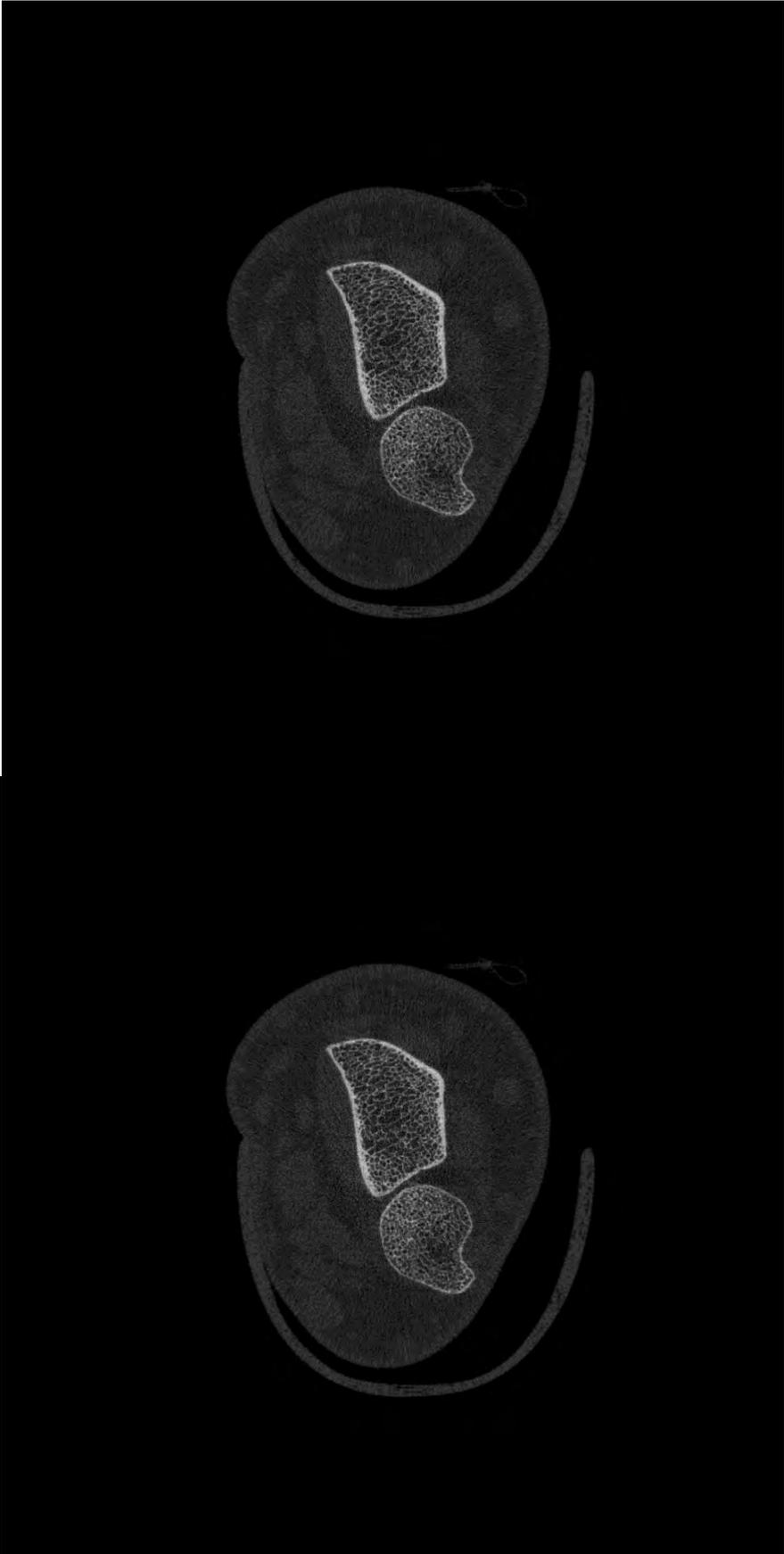
Slice 030 e 031



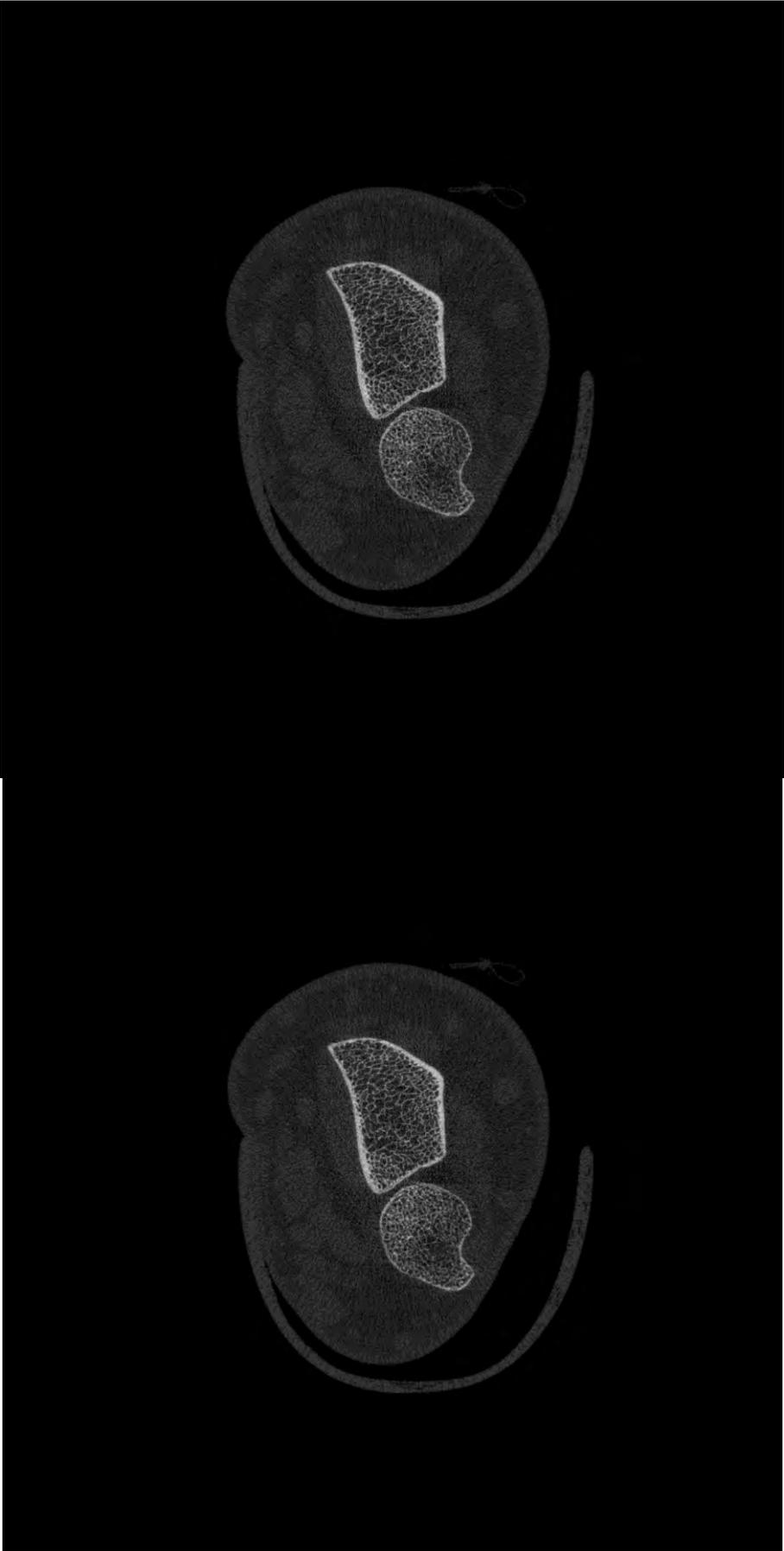
Slice 032 e 033



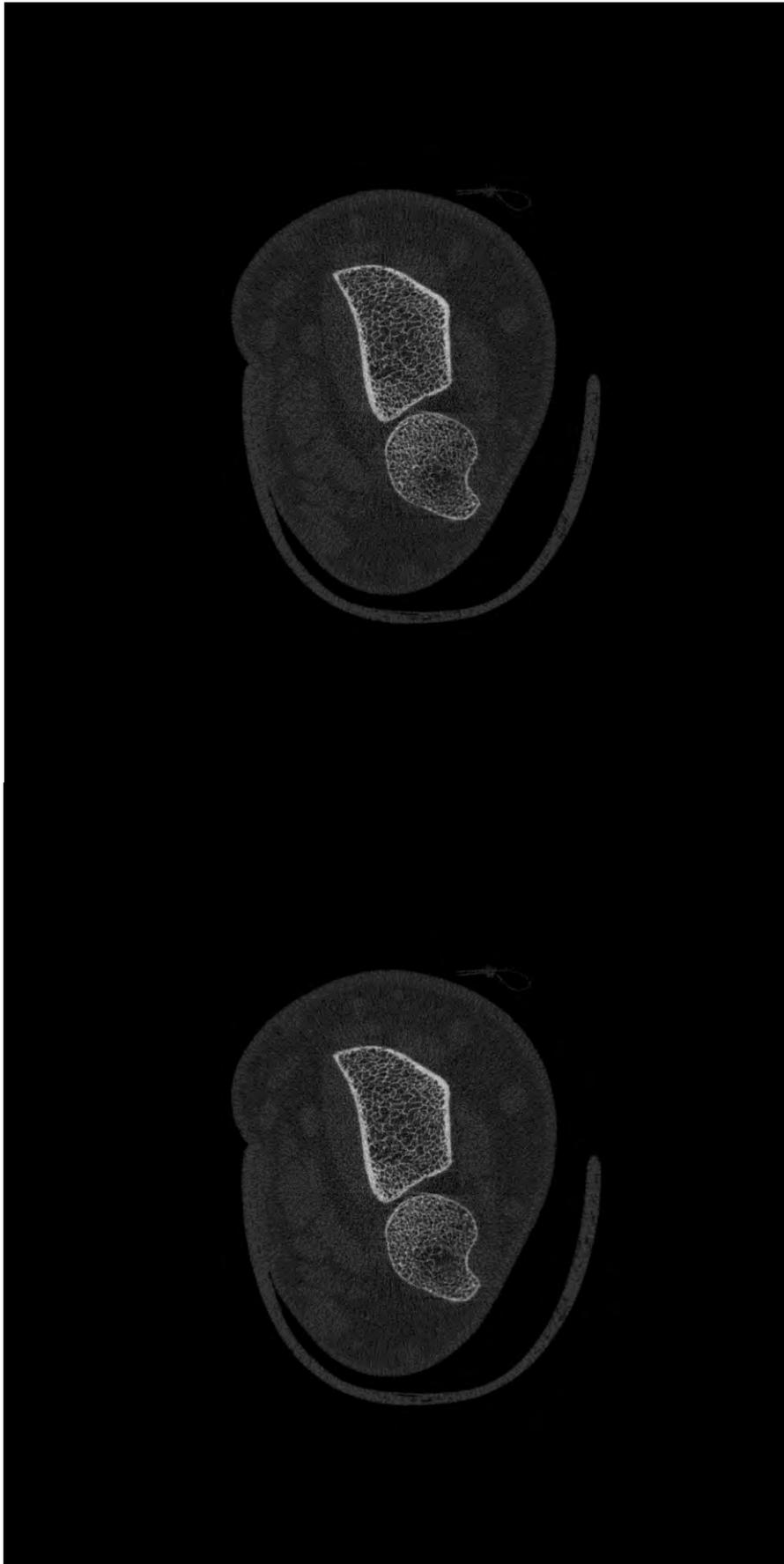
Slice 034 e 035



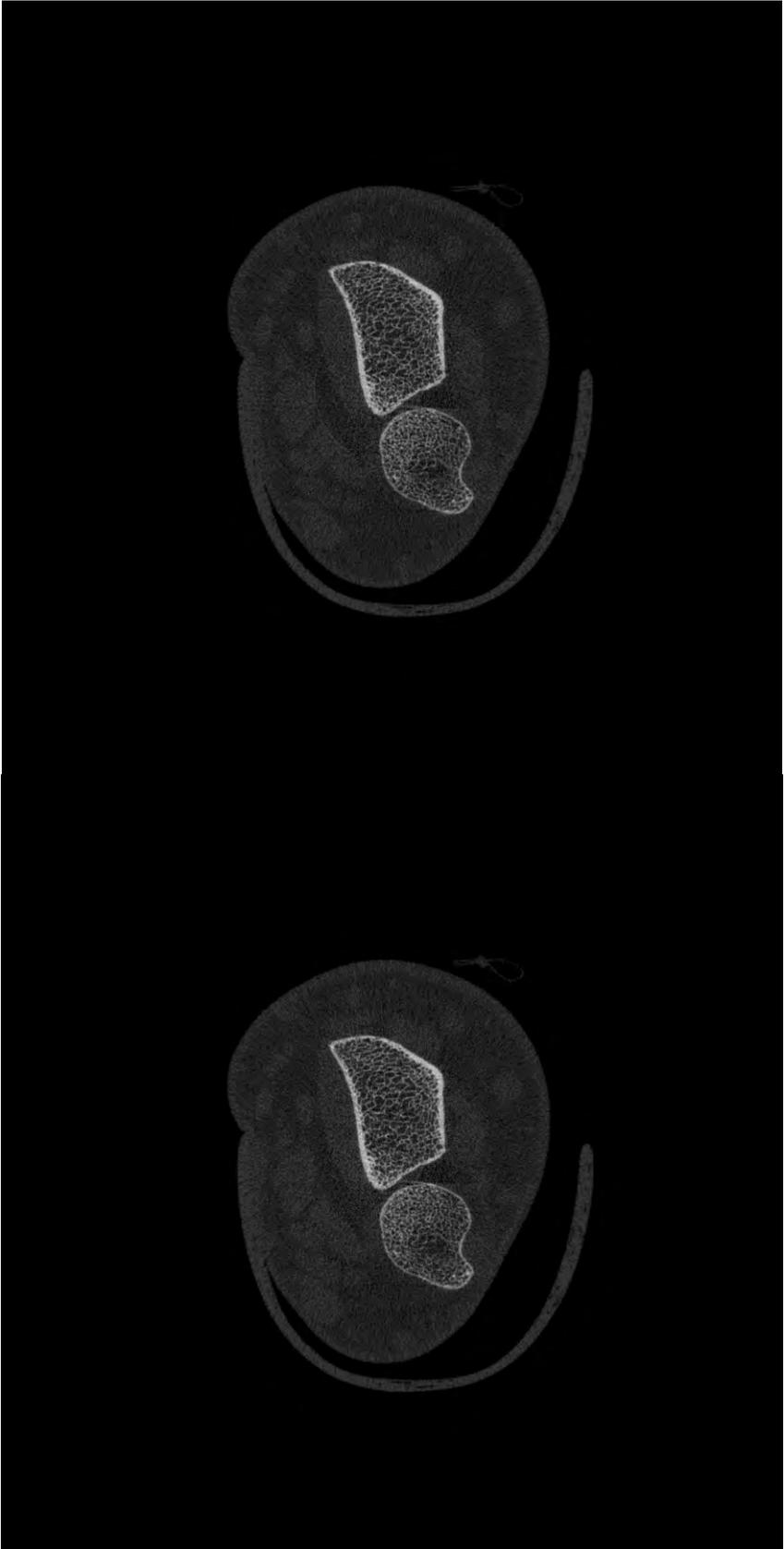
Slice 036 e 037



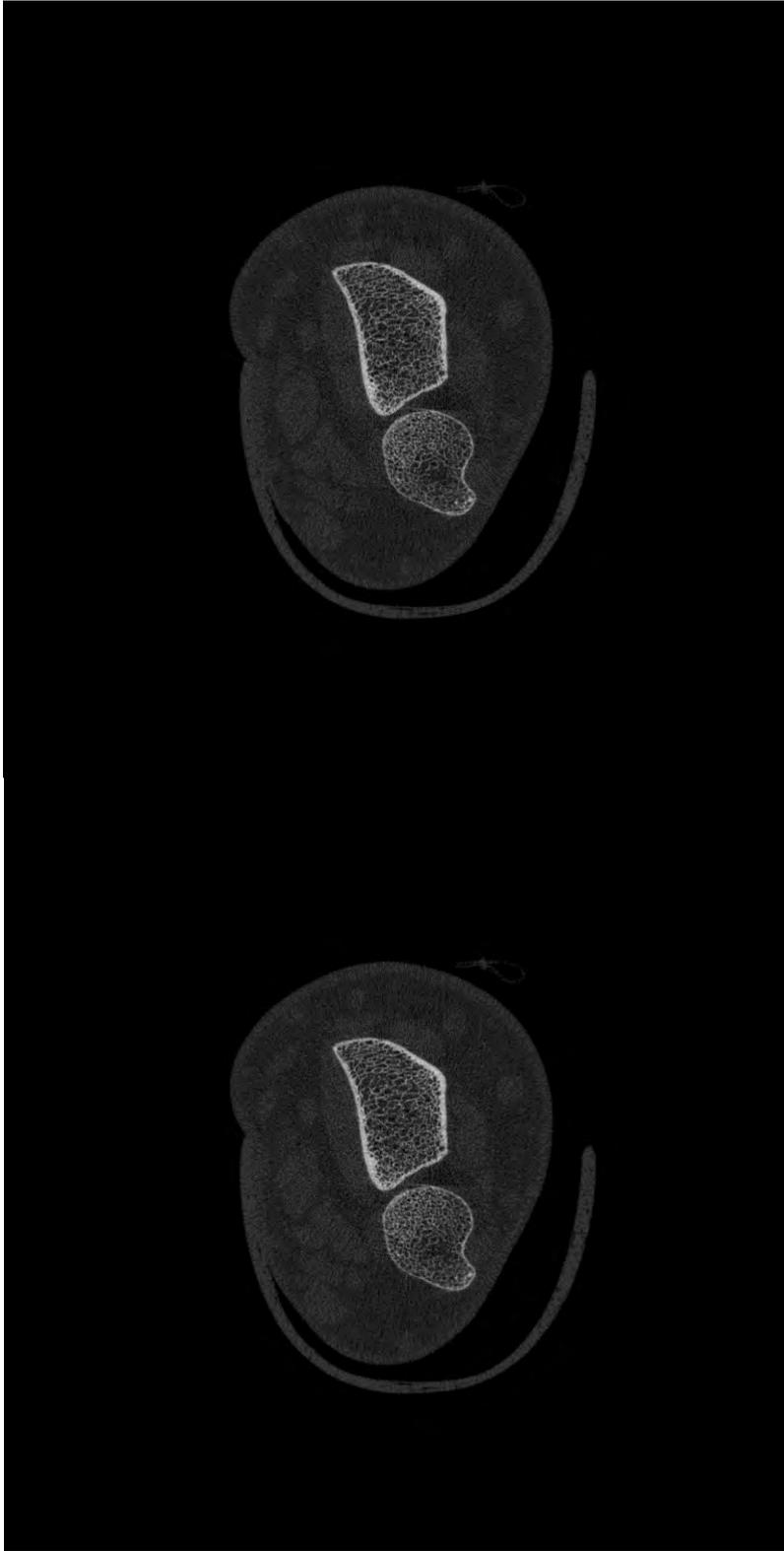
Slice 038 e 039



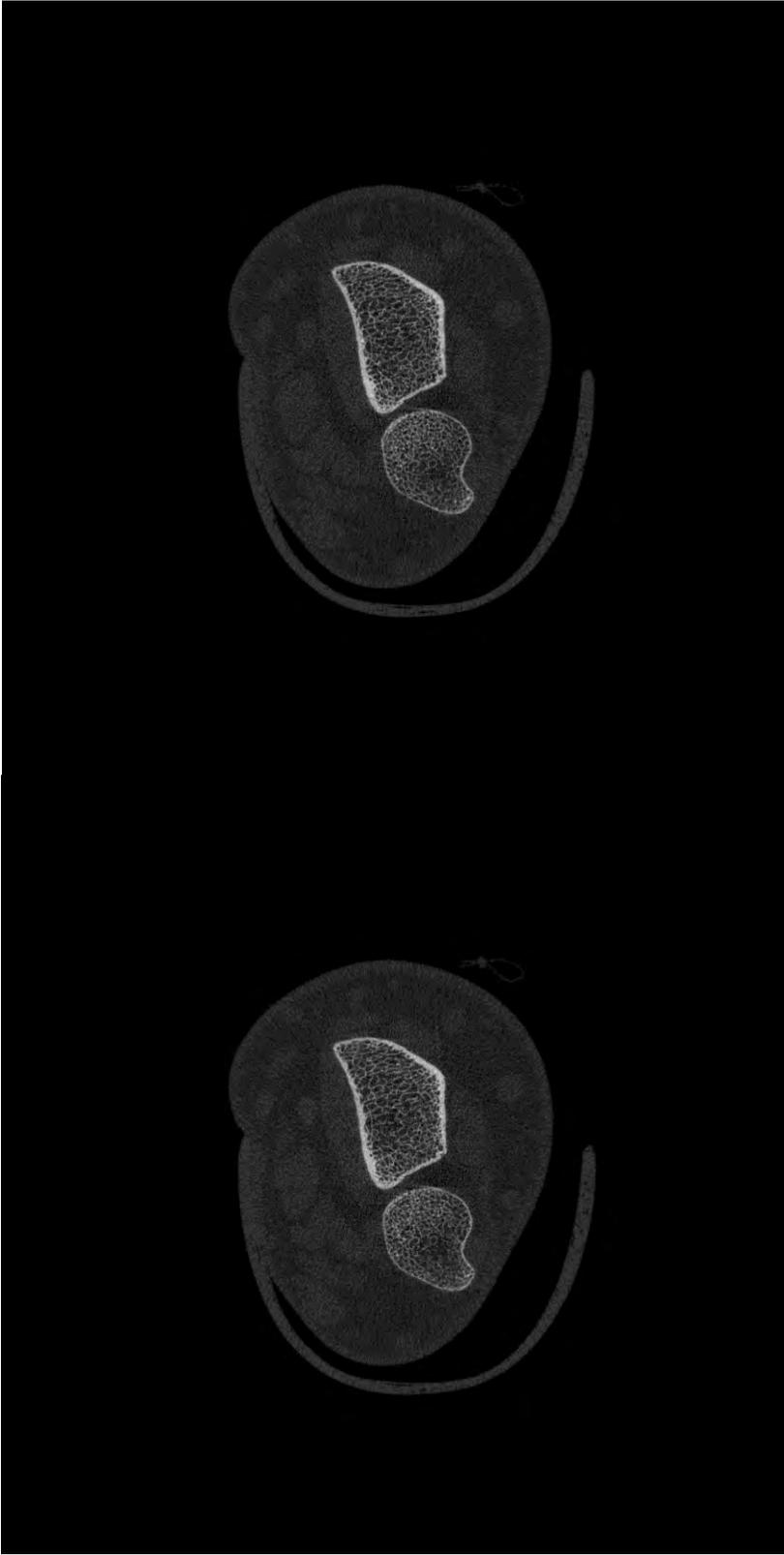
Slices 040 e 041



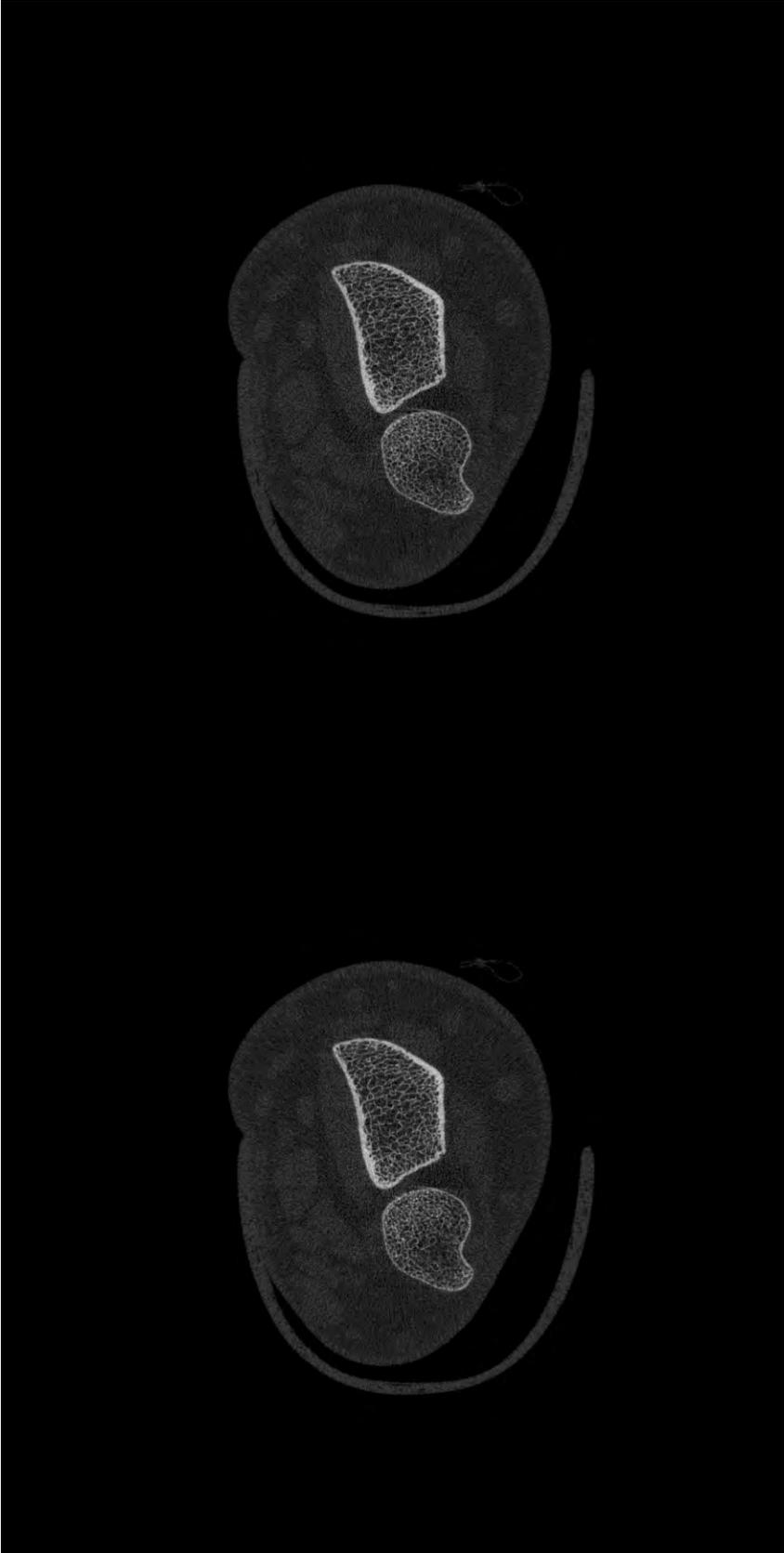
Slices 042 e 043



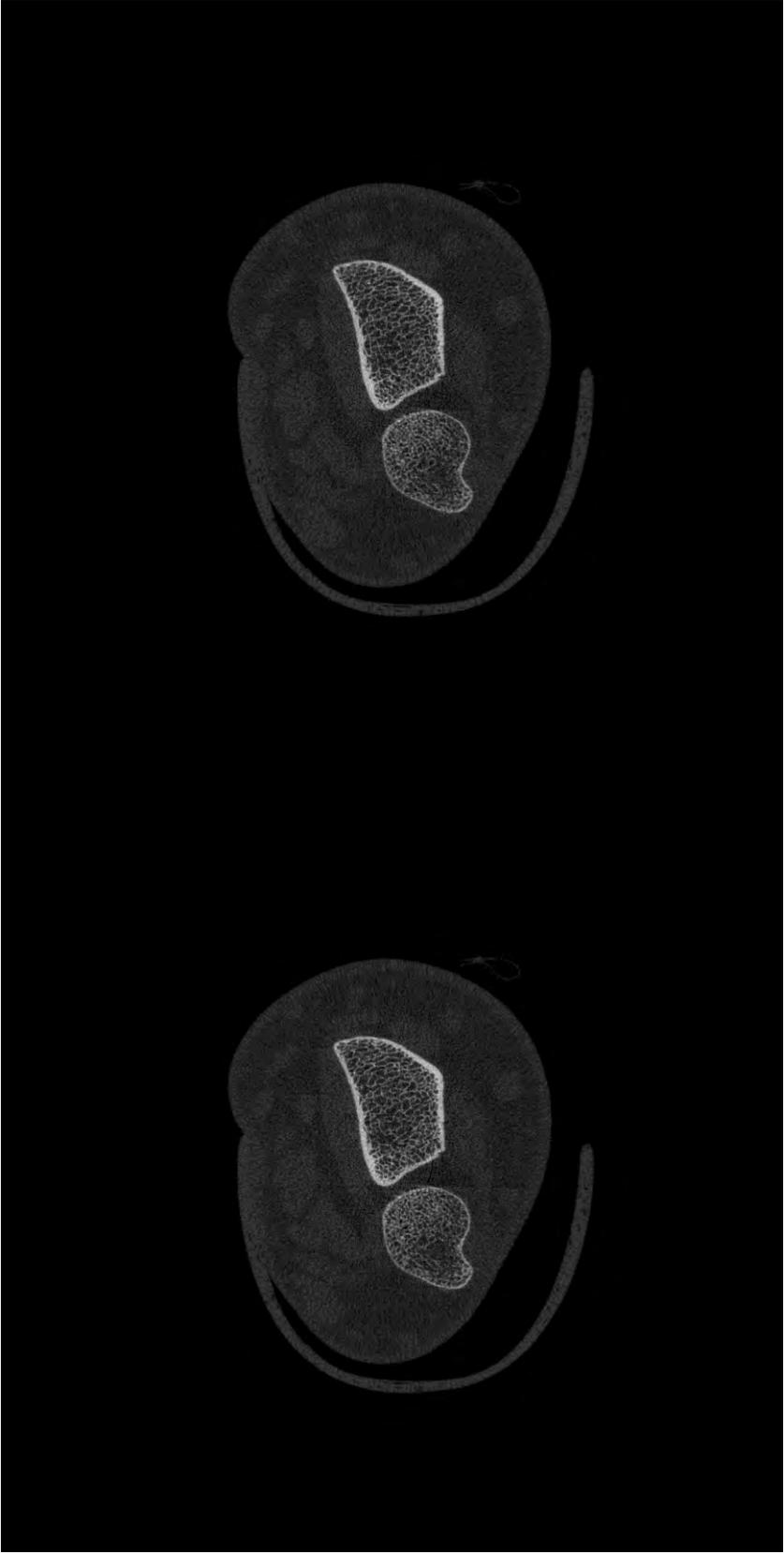
Slices 044 e 045



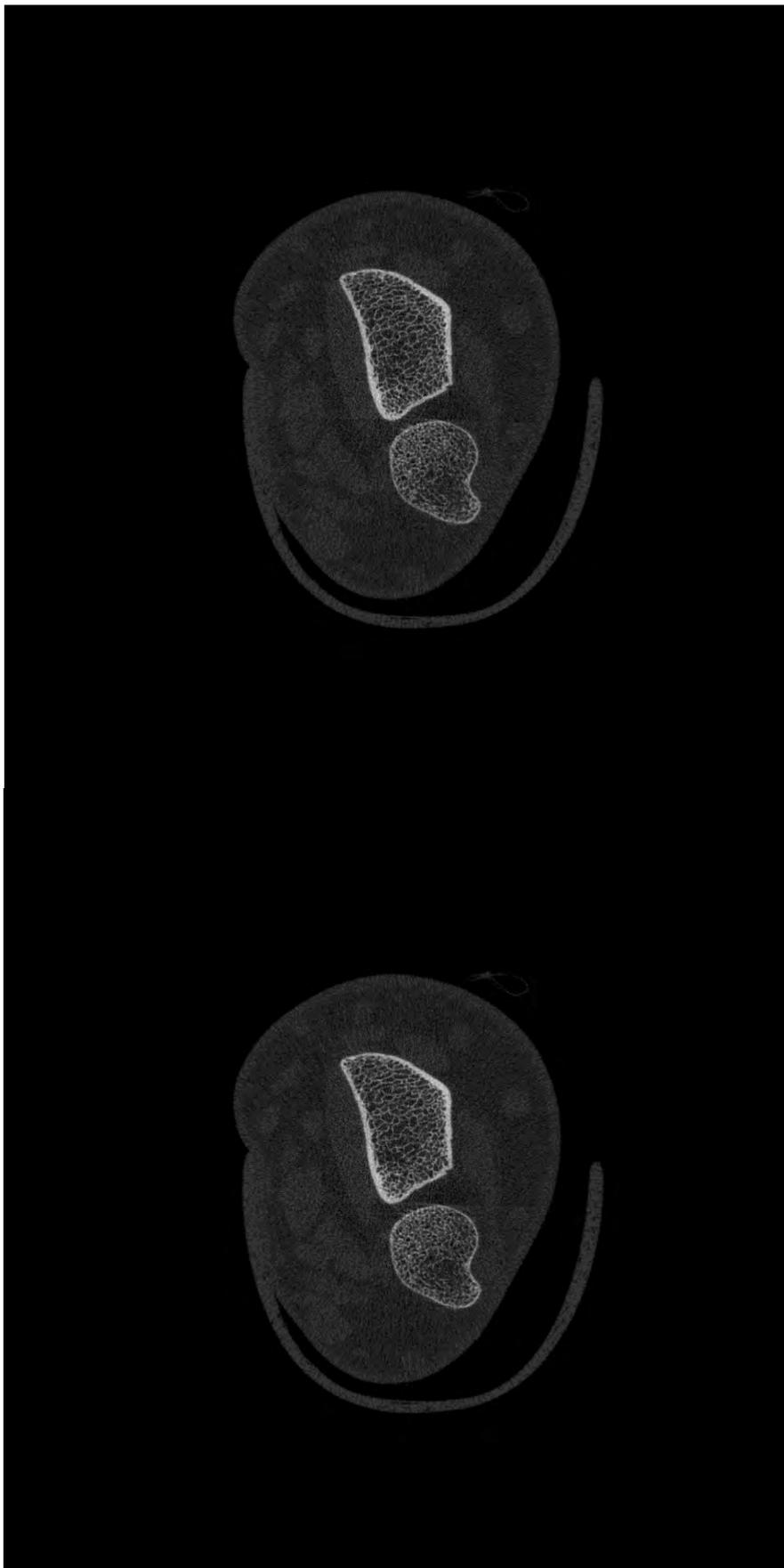
Slices 046 e 047



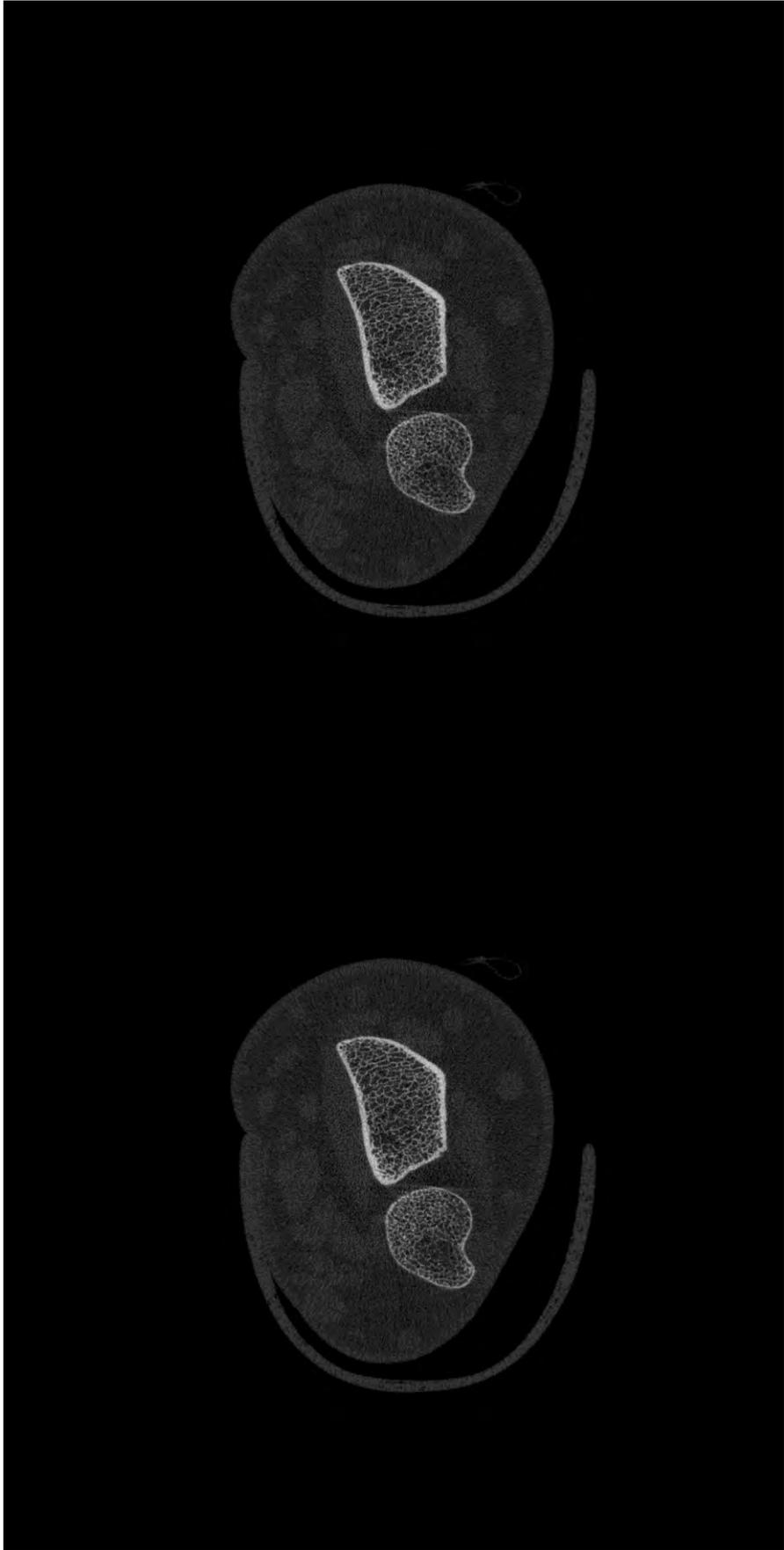
Slices 048 e 049



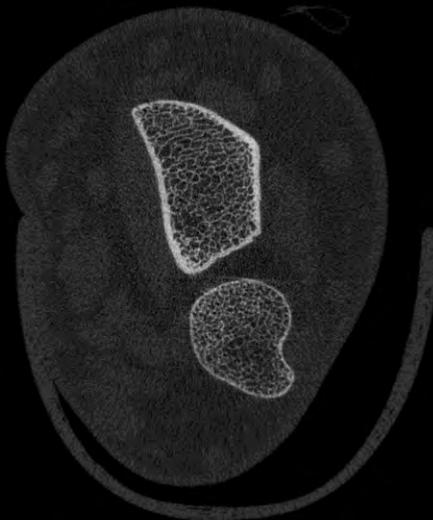
Slices 050 e 051



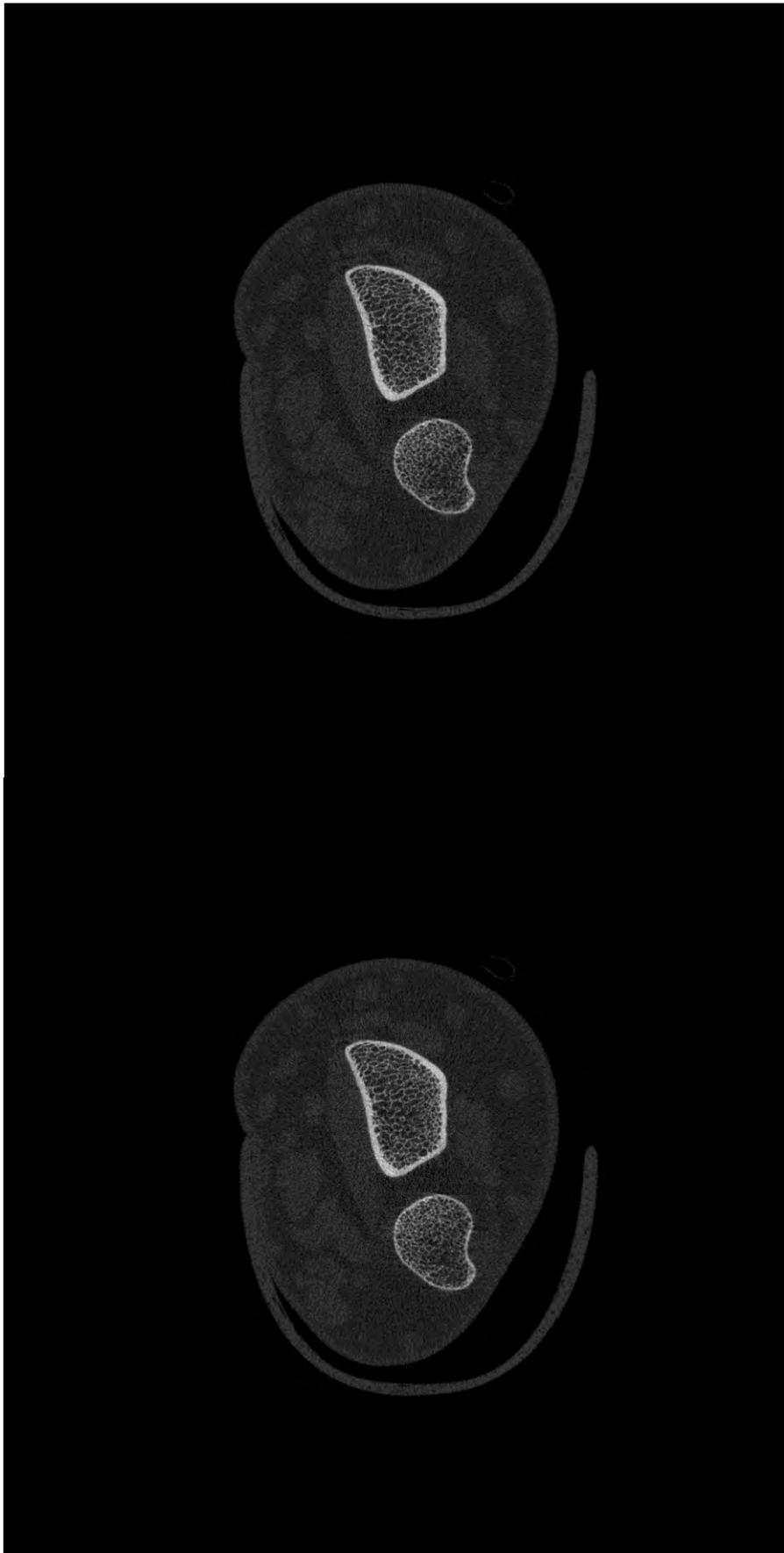
Slices 051 e 052



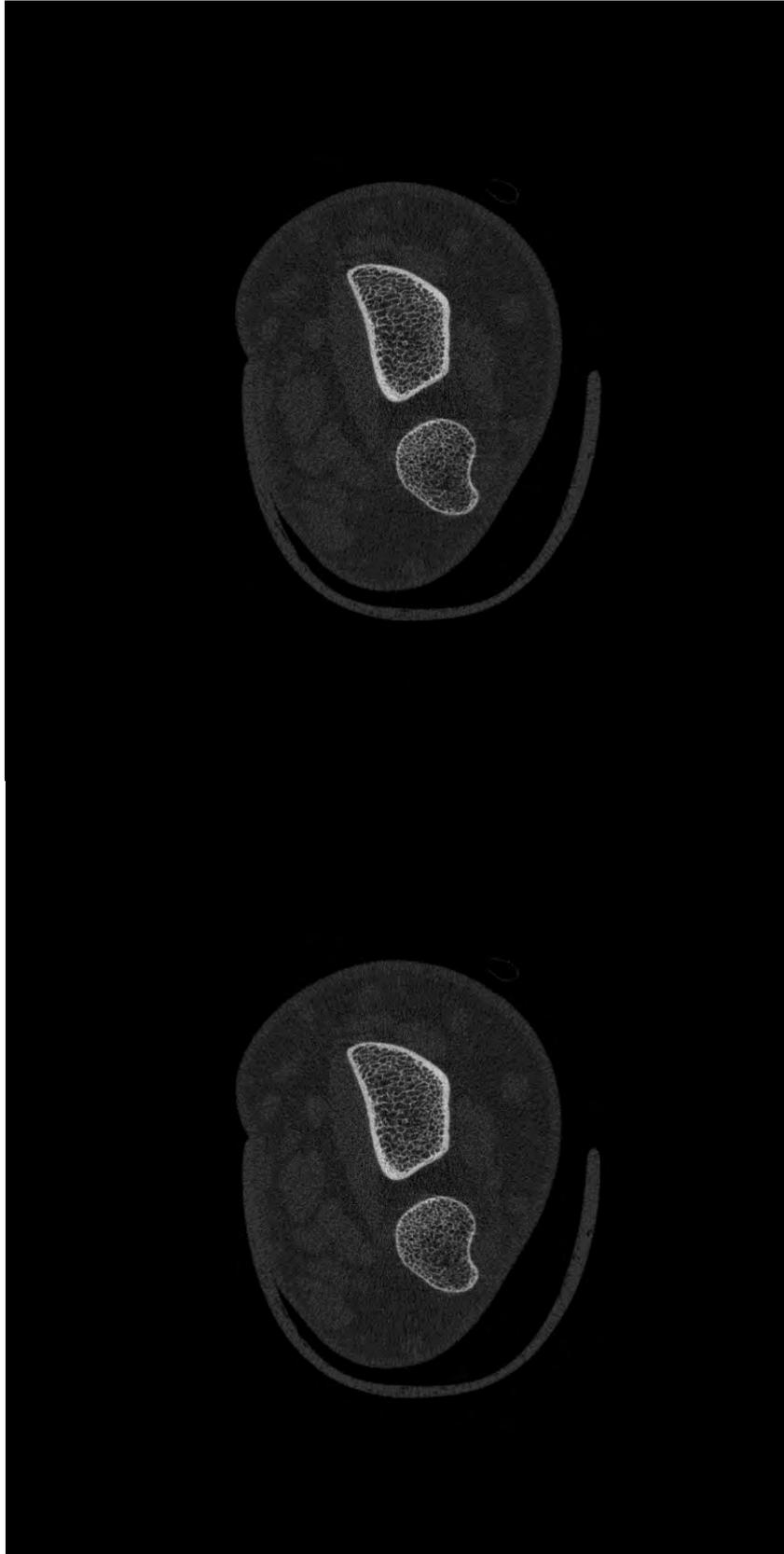
Slices 053 e 054



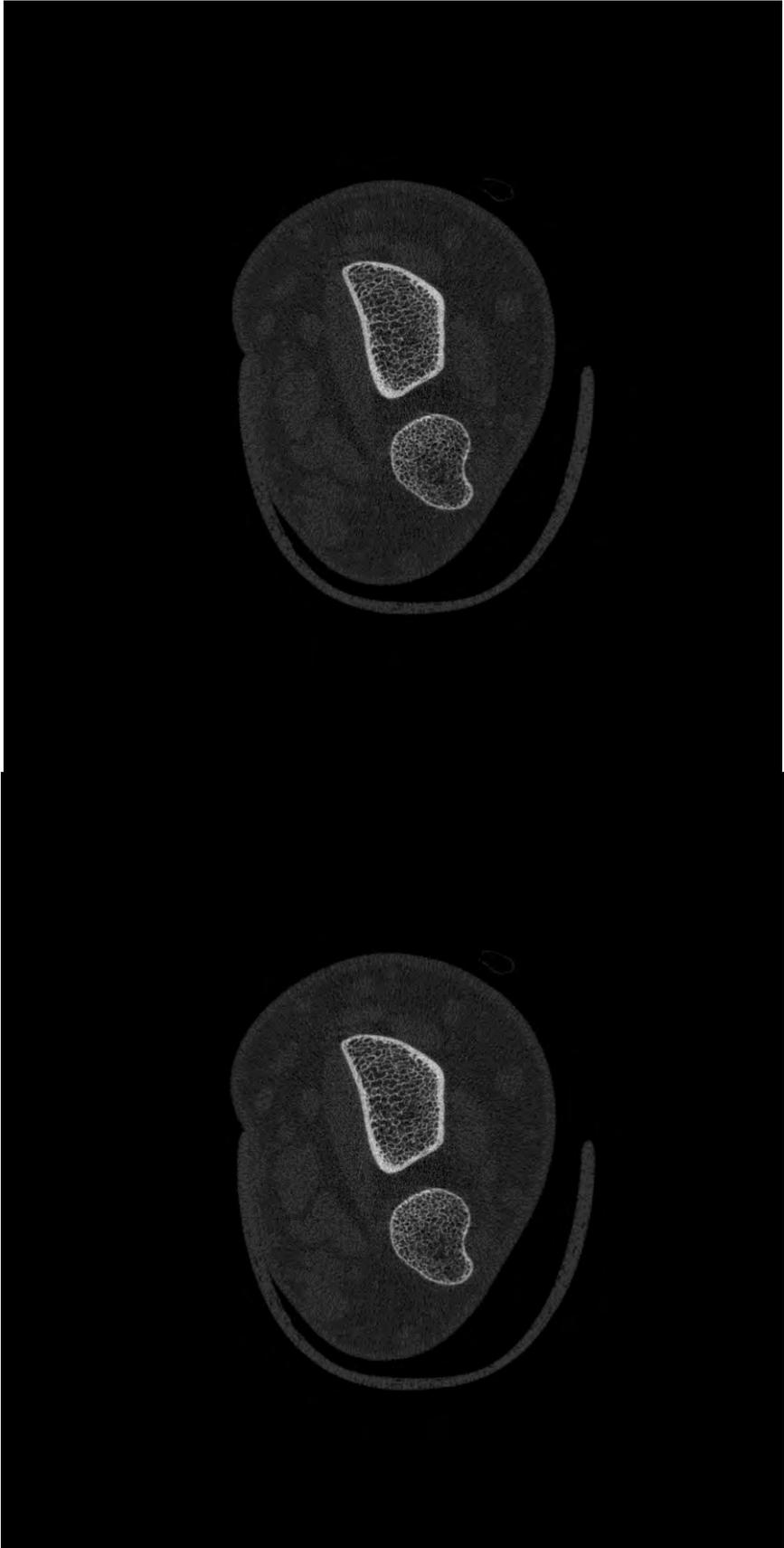
Slices 055 e 056



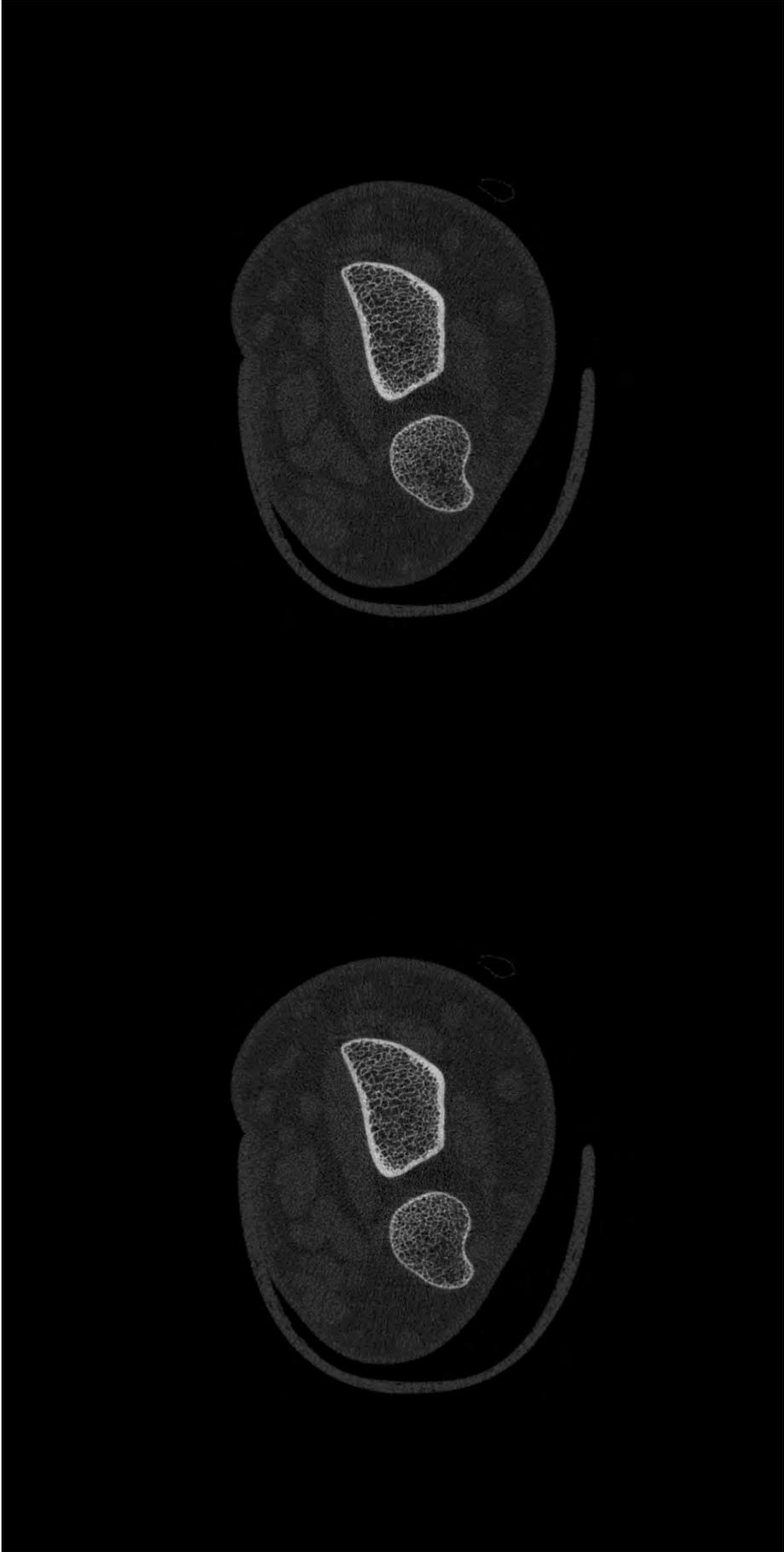
Slices 057 e 058



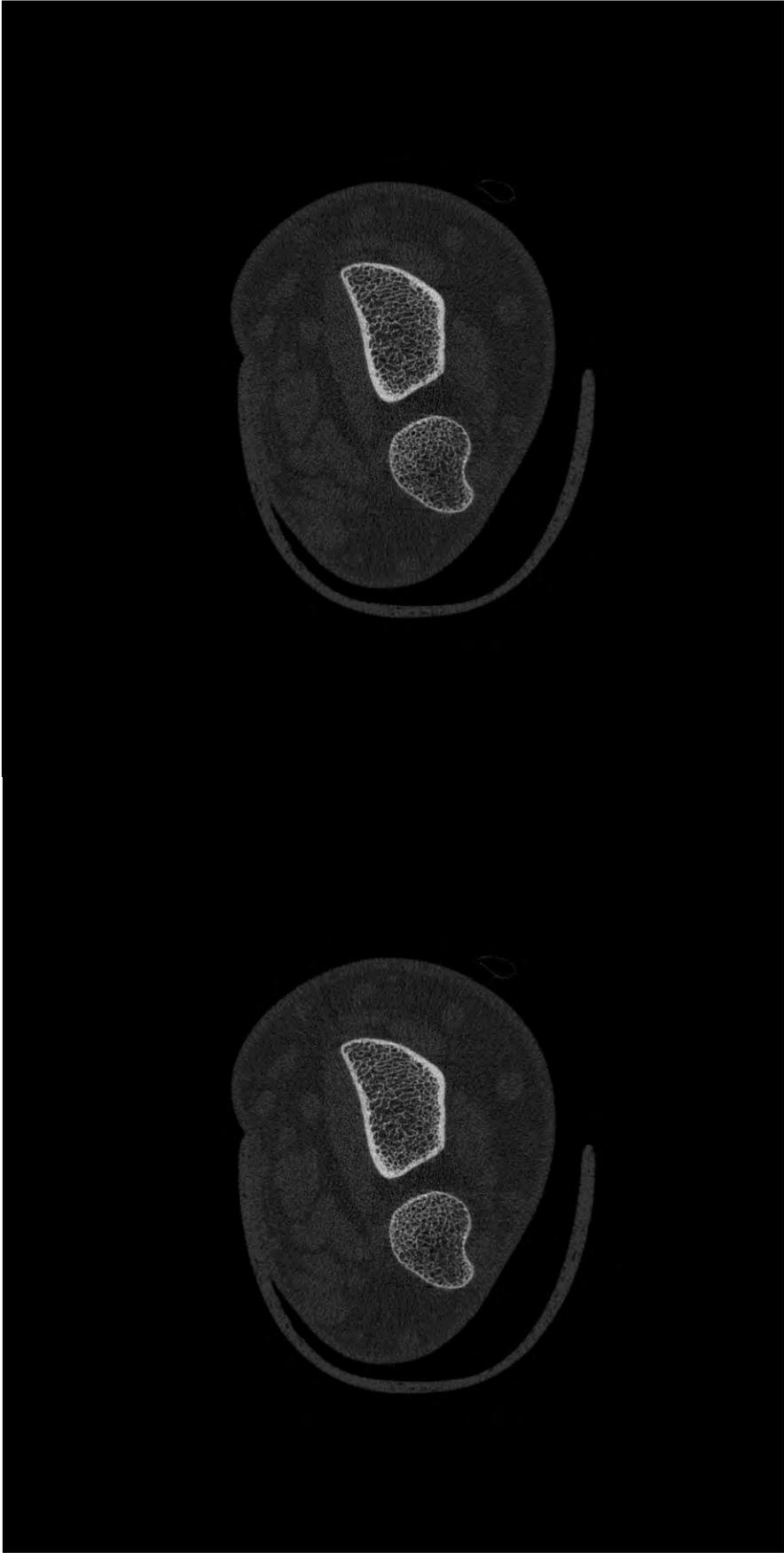
Slices 059 e 060



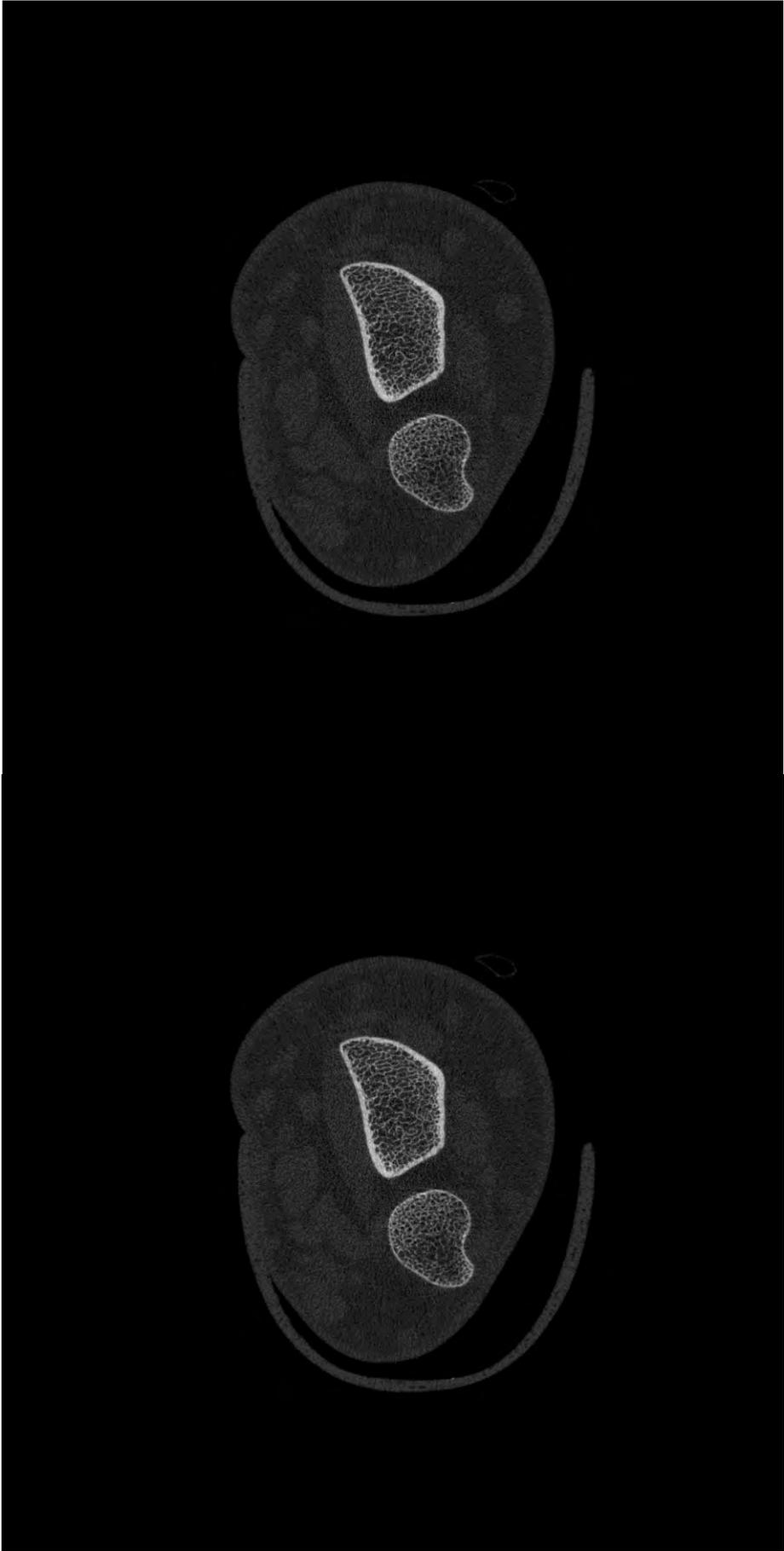
Slices 061 e 062



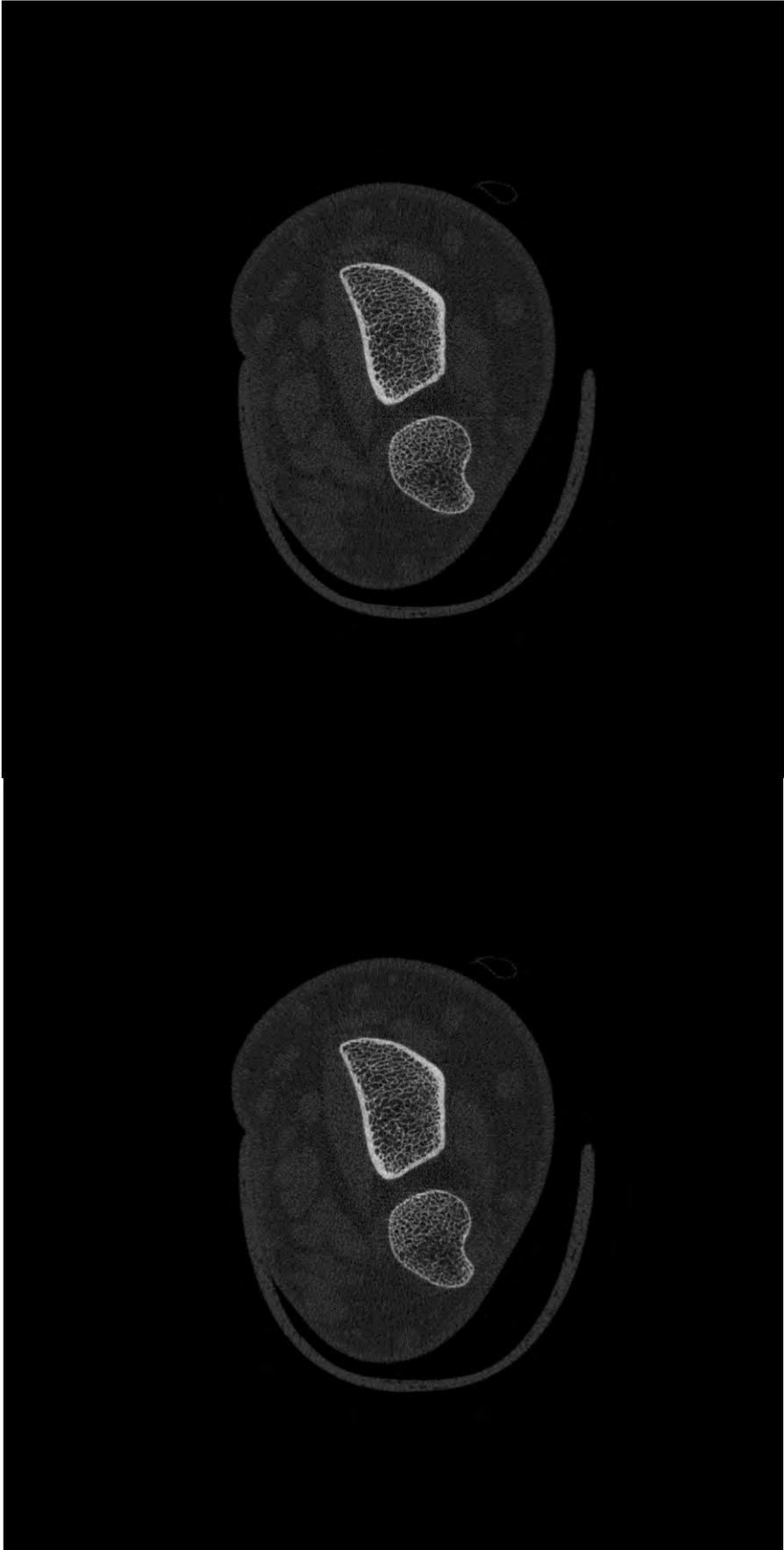
Slices 063 e 064



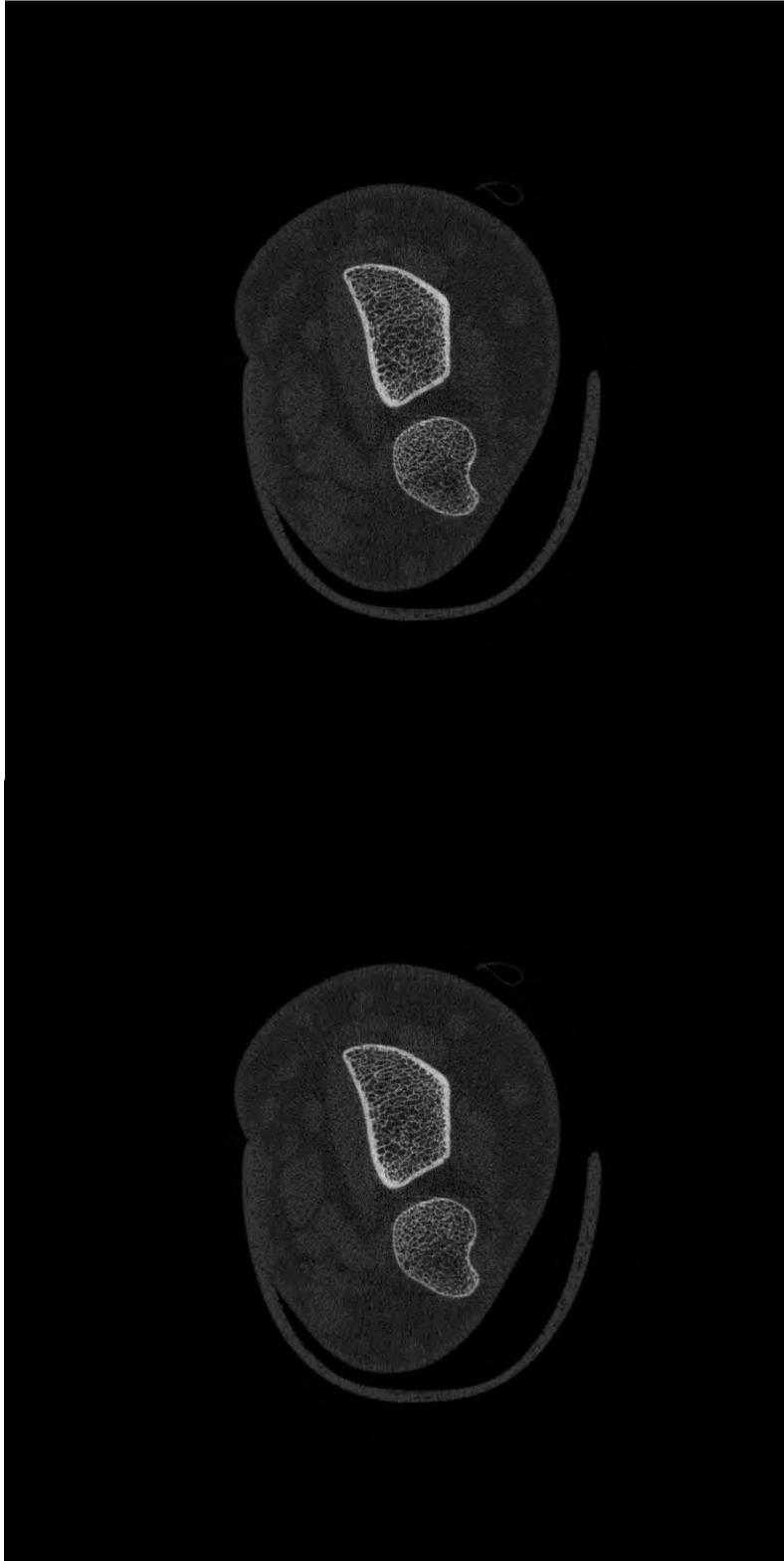
Slices 065 e 066



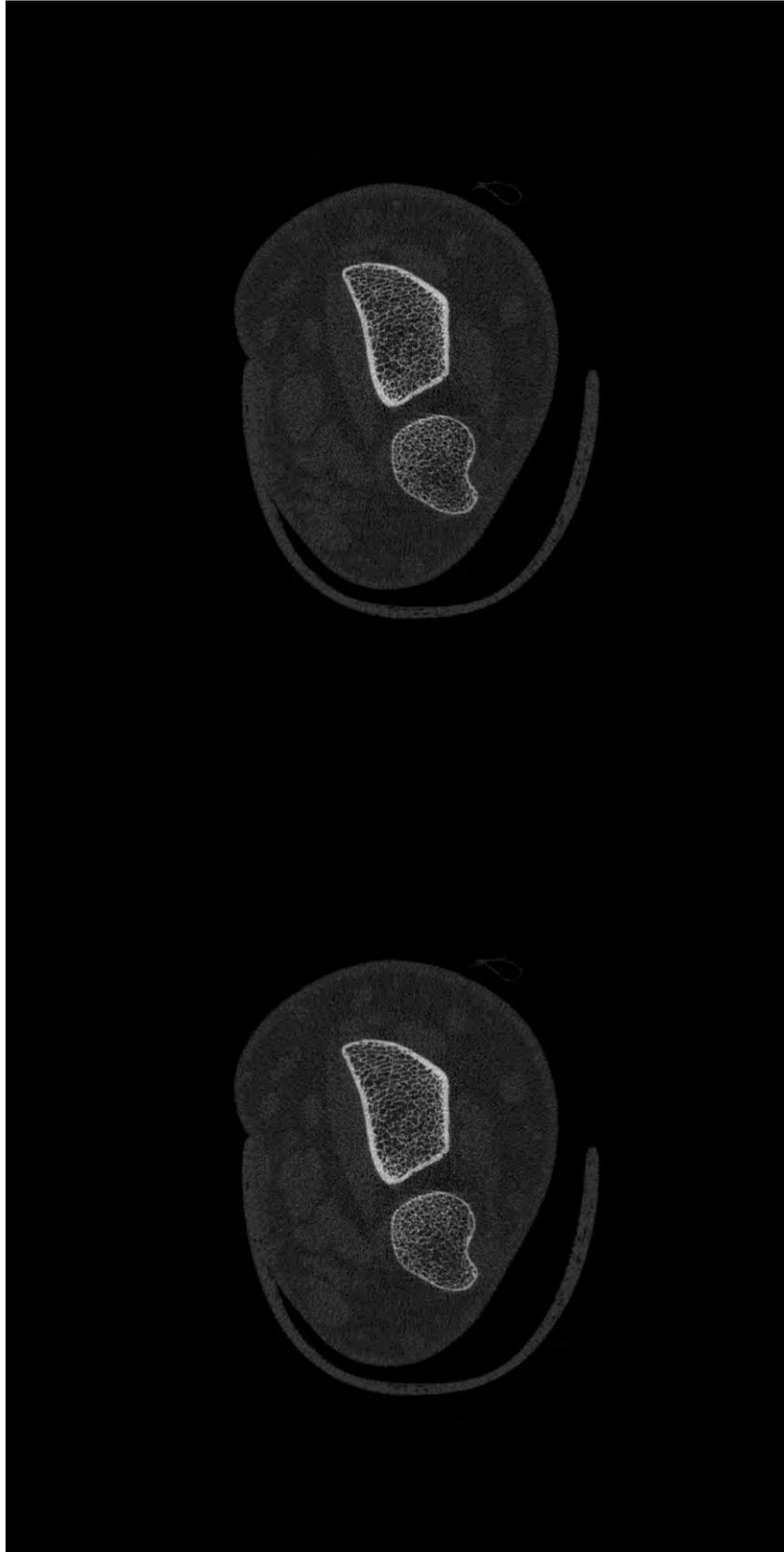
Slices 067 e 068



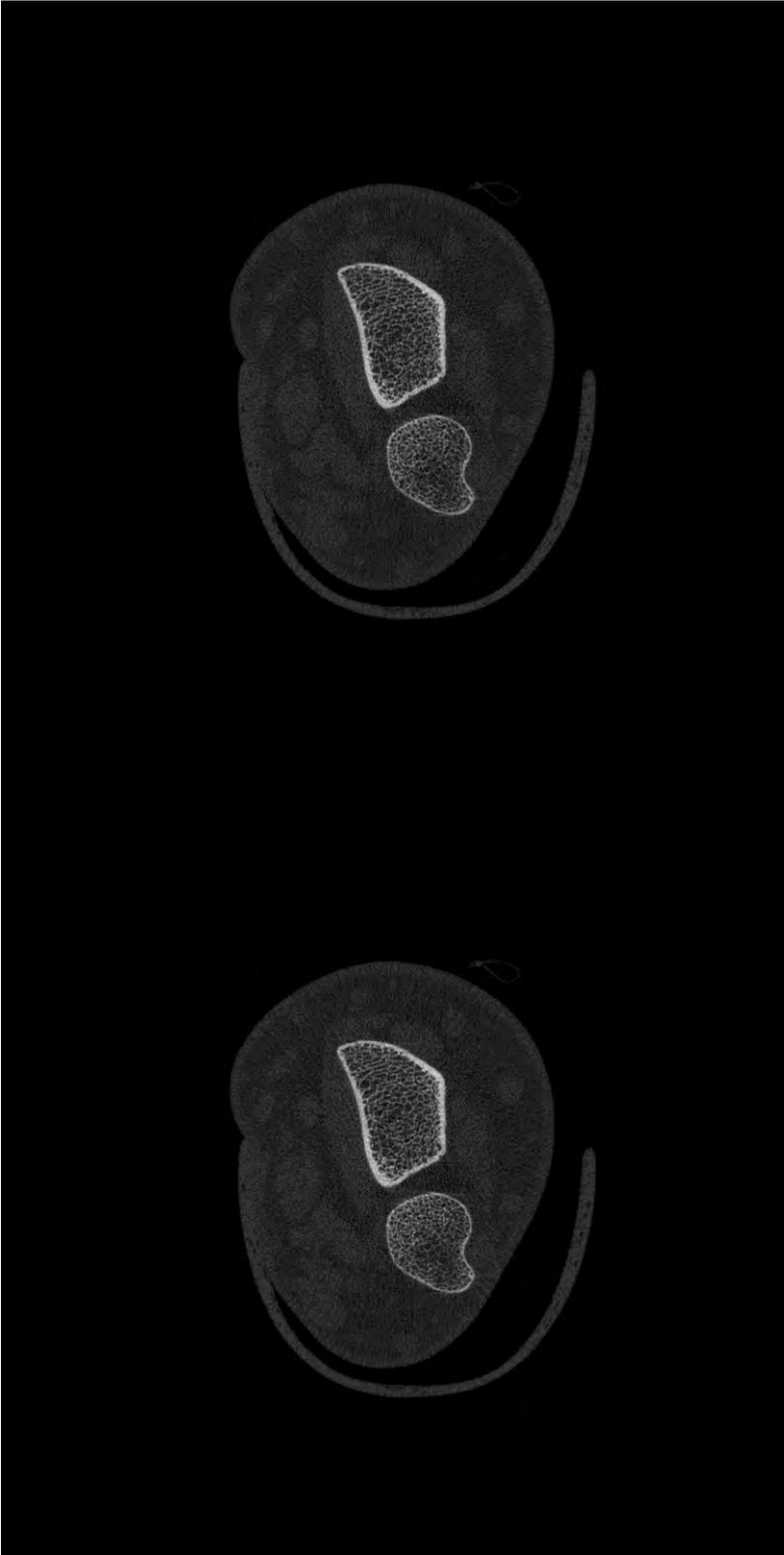
Slices 069 e 070



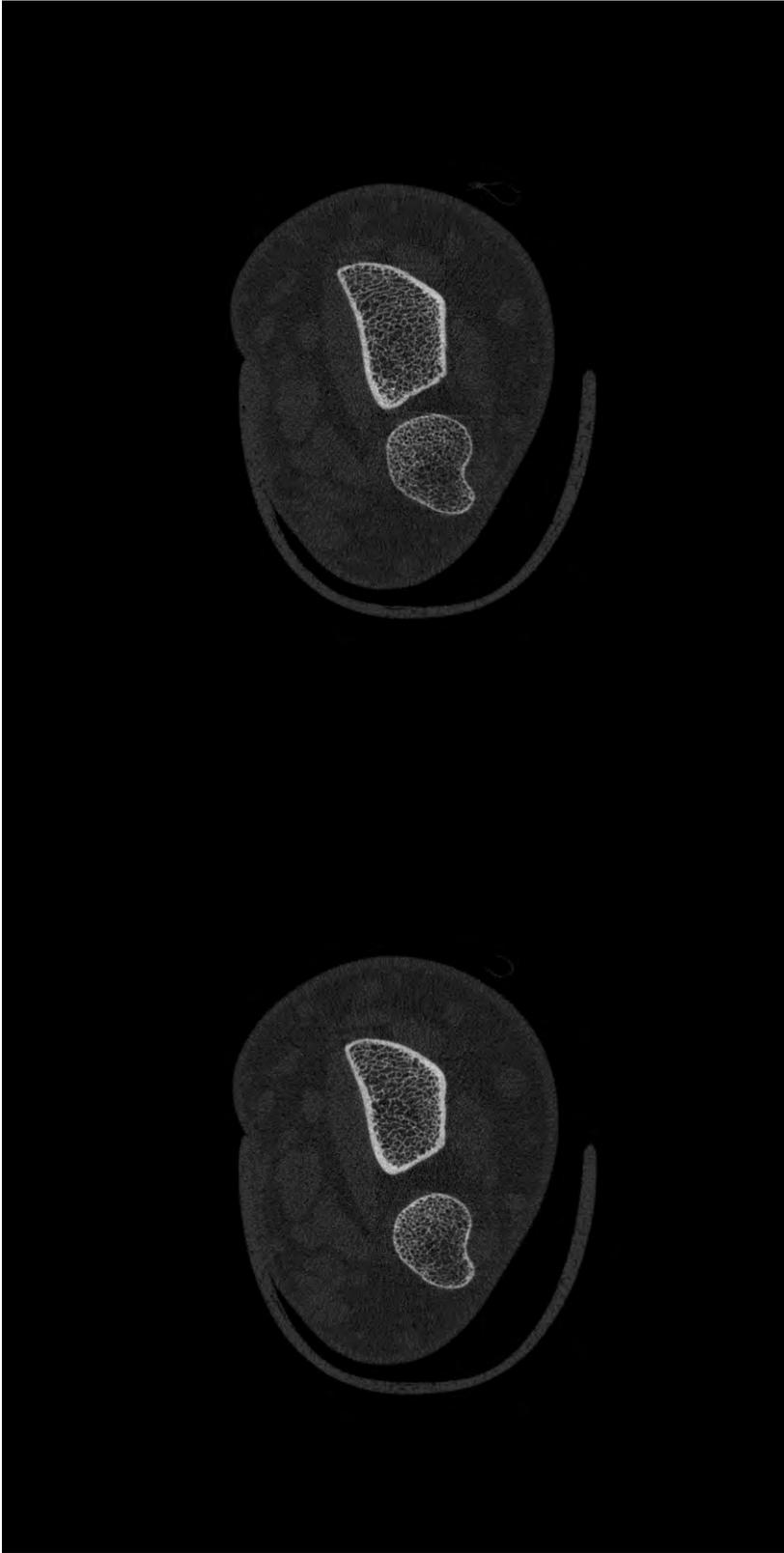
Slices 071 e 072



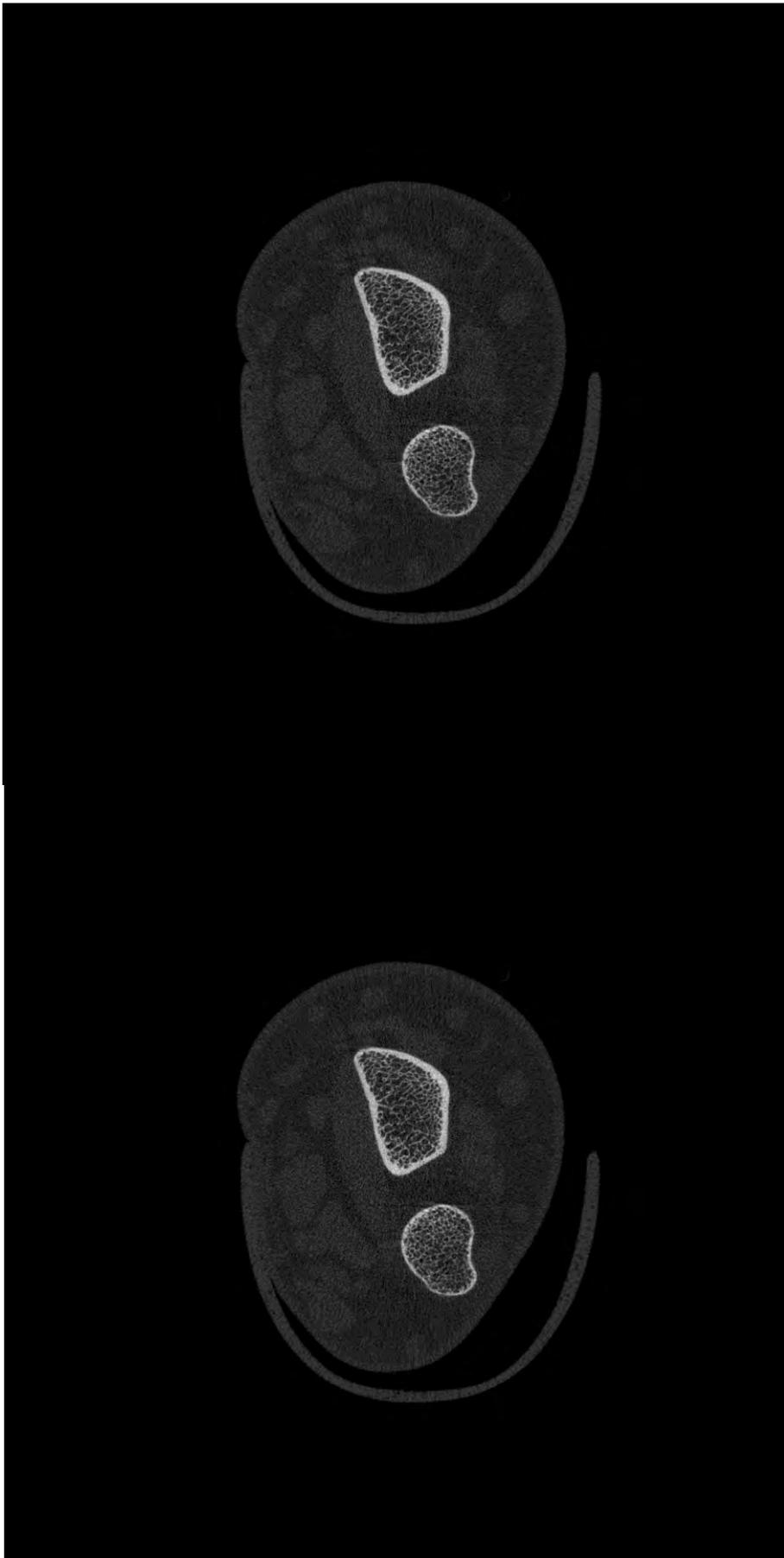
Slices 073 e 074



Slices 075 e 076



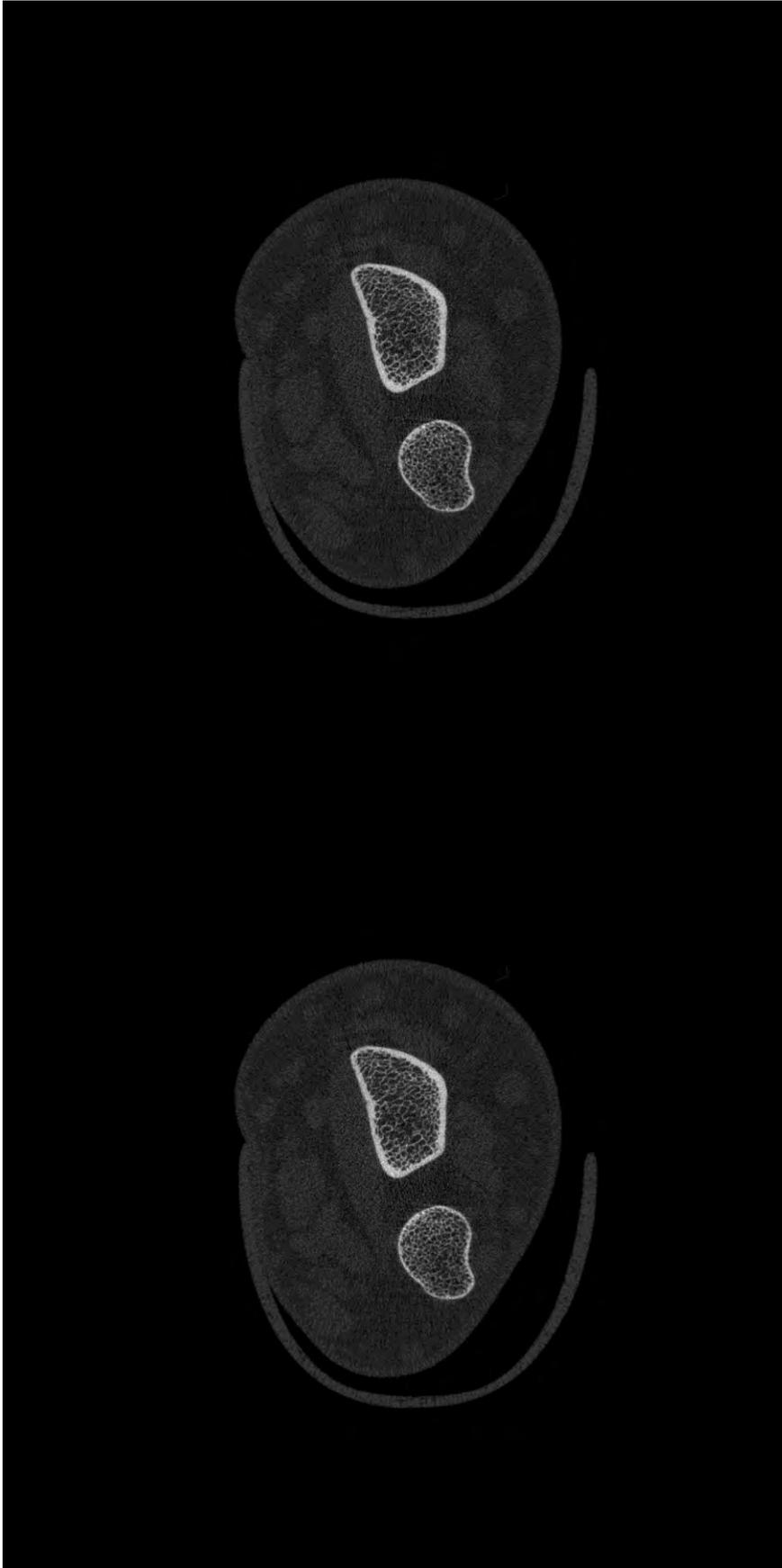
Slices 077 e 078



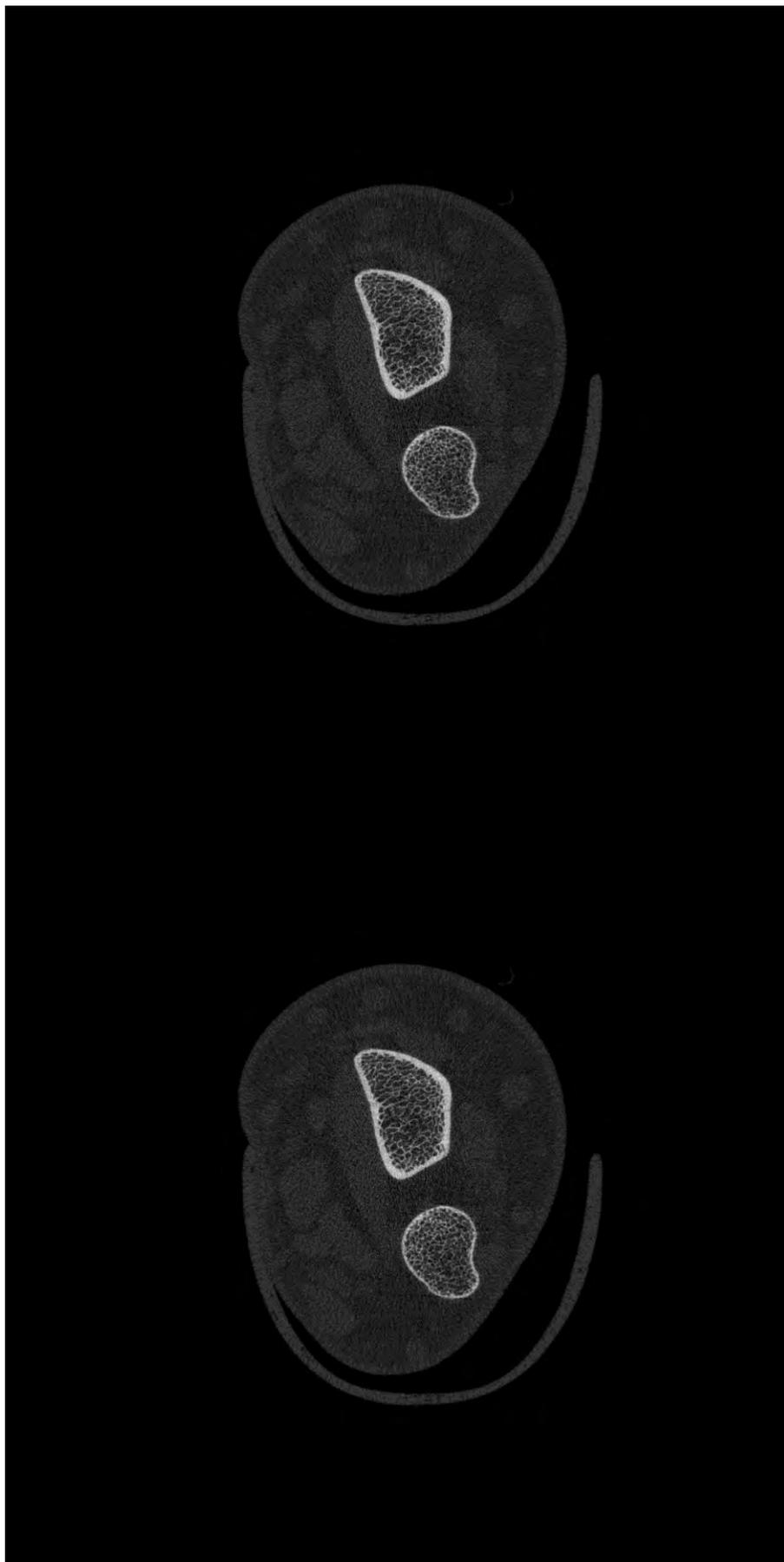
Slices 079 e 080



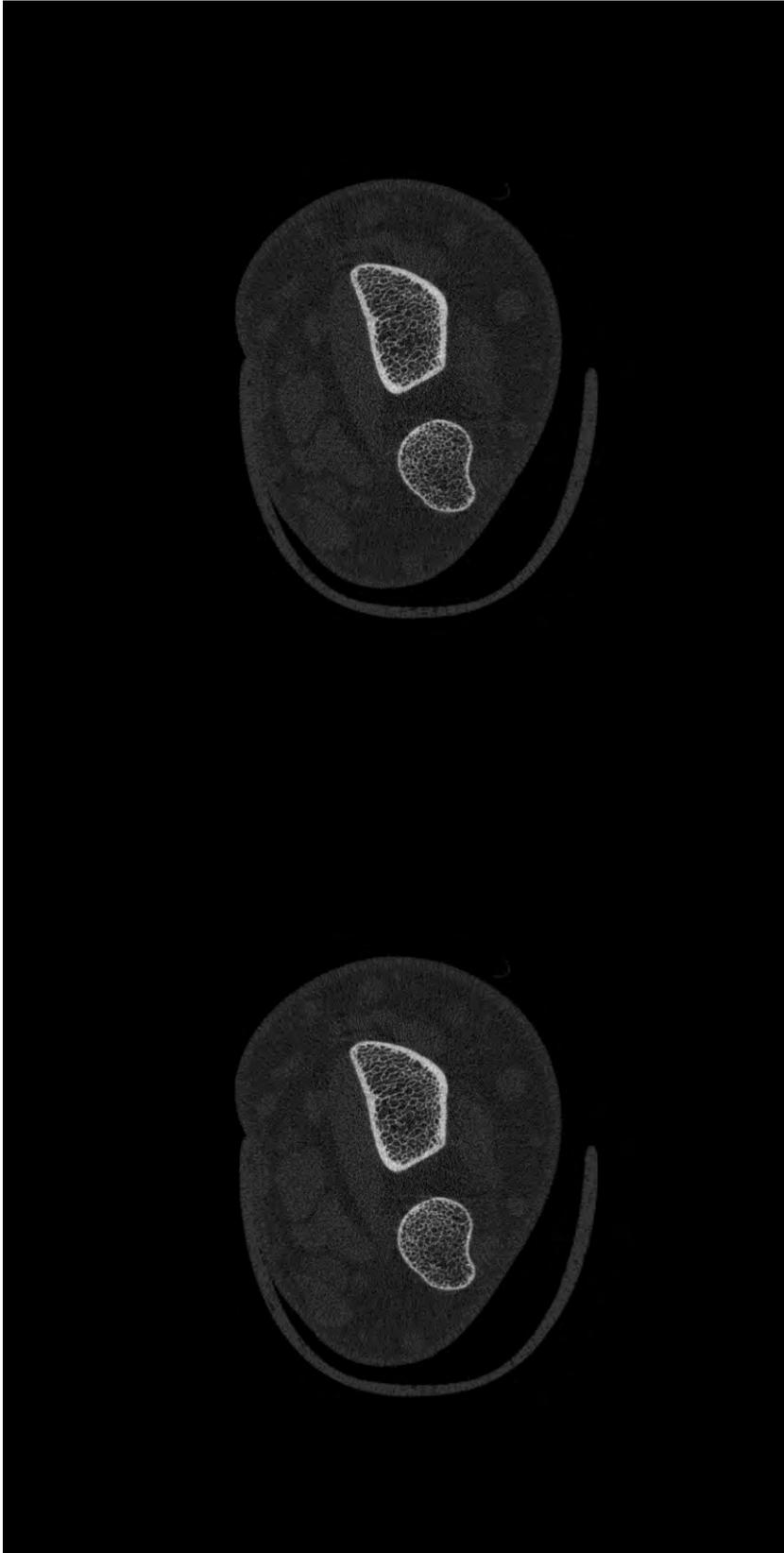
Slices 081 e 082



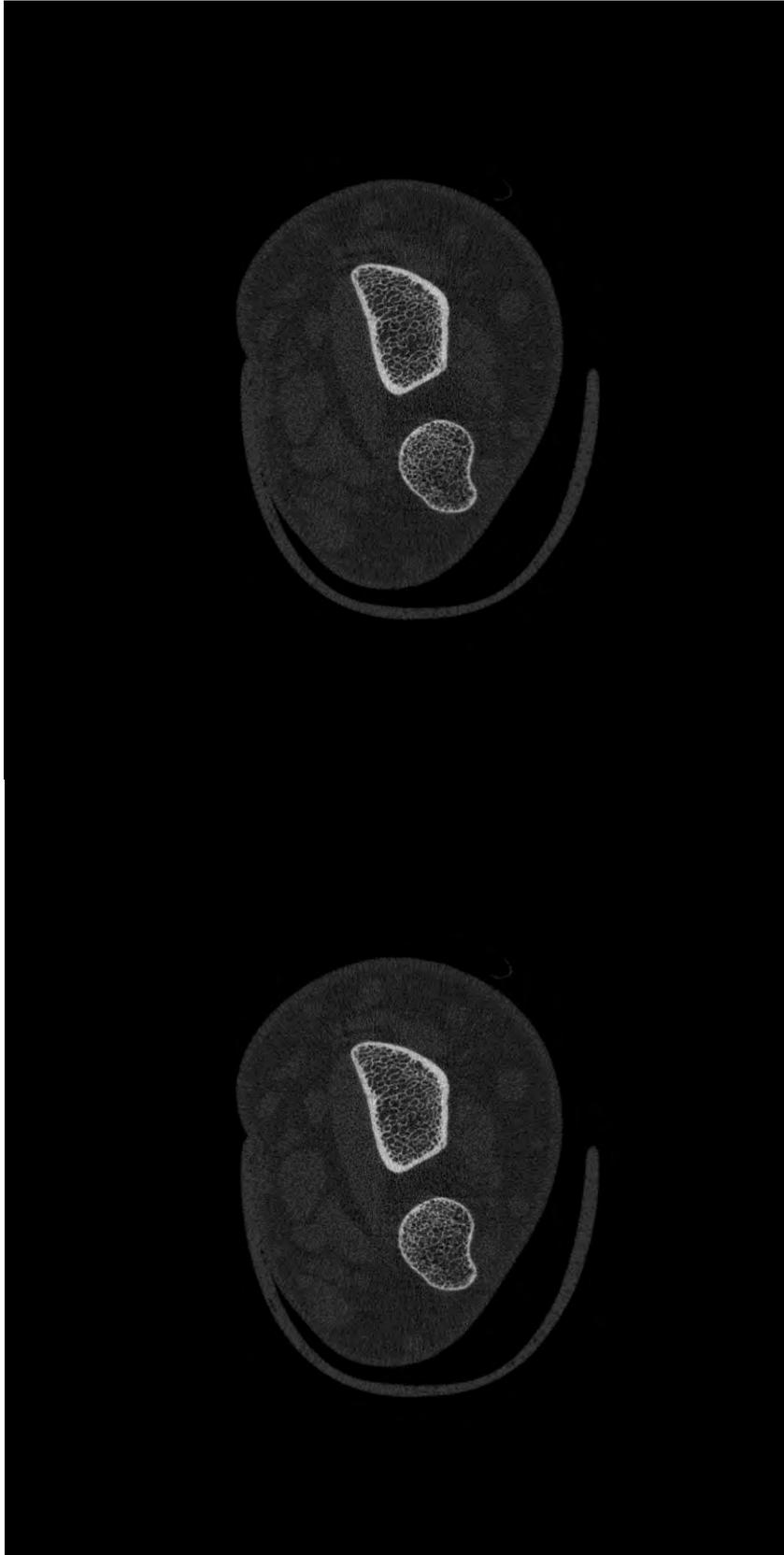
Slices 083 e 084



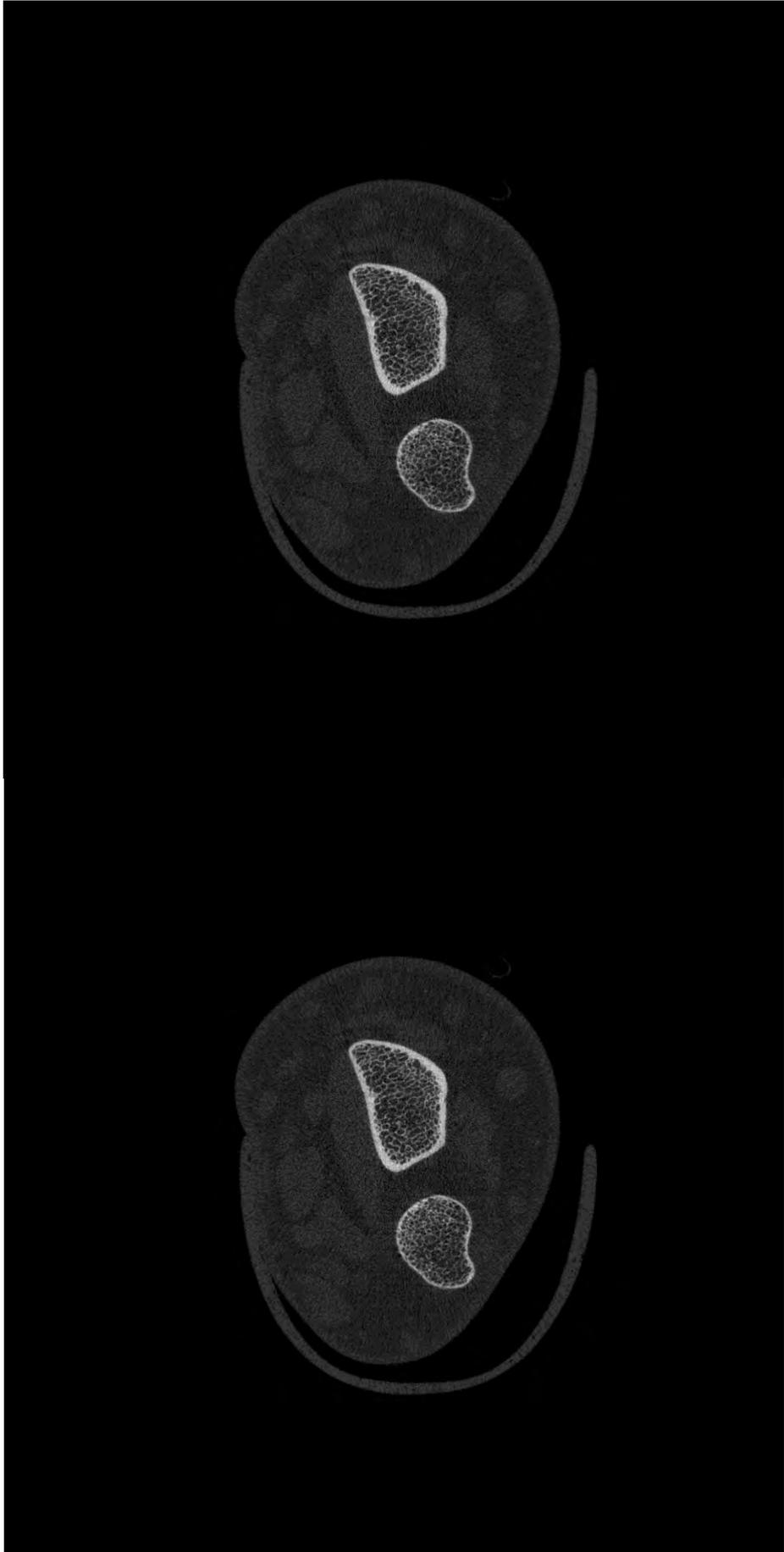
Slices 085 e 086



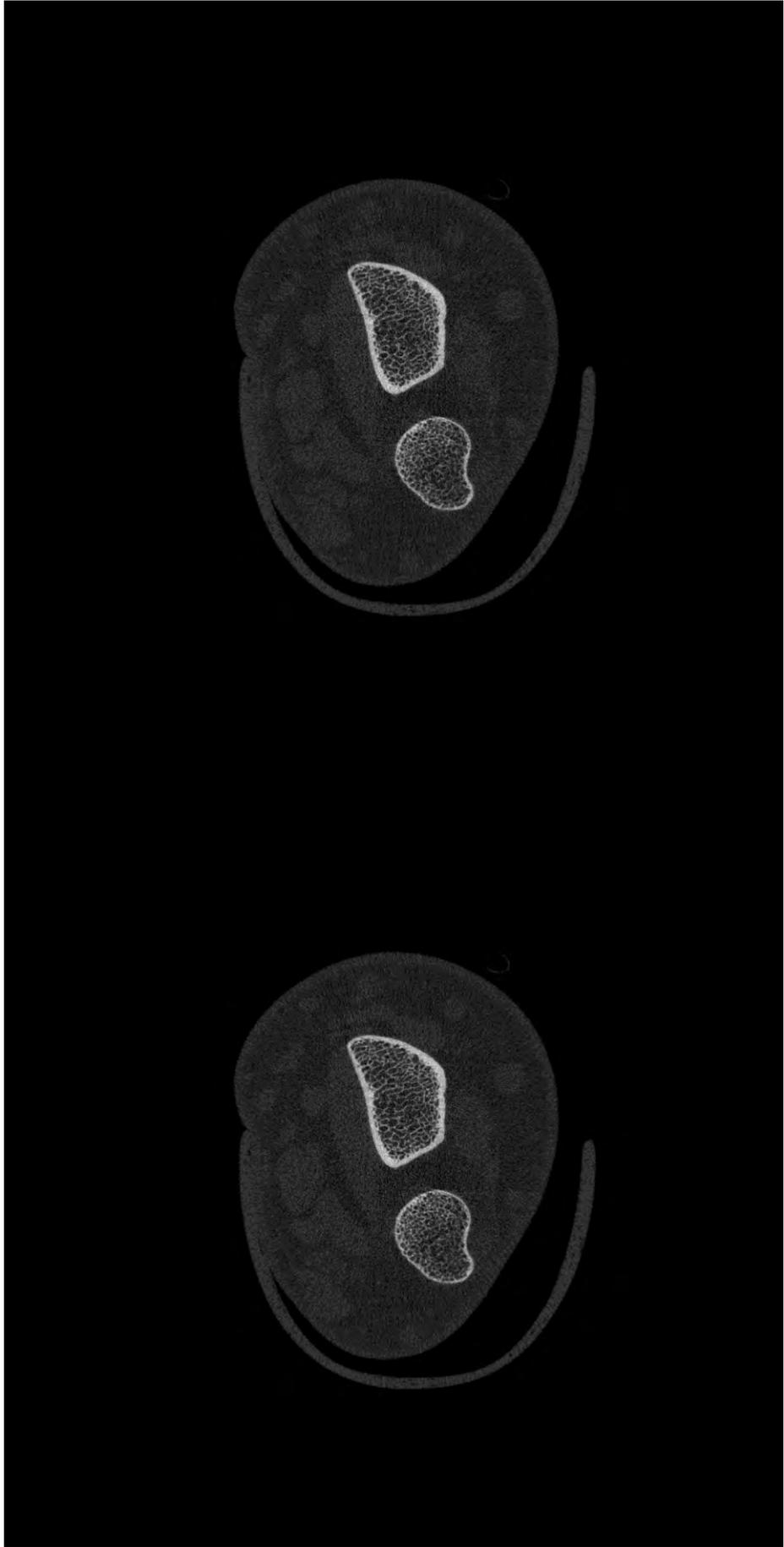
Slices 087 e 088



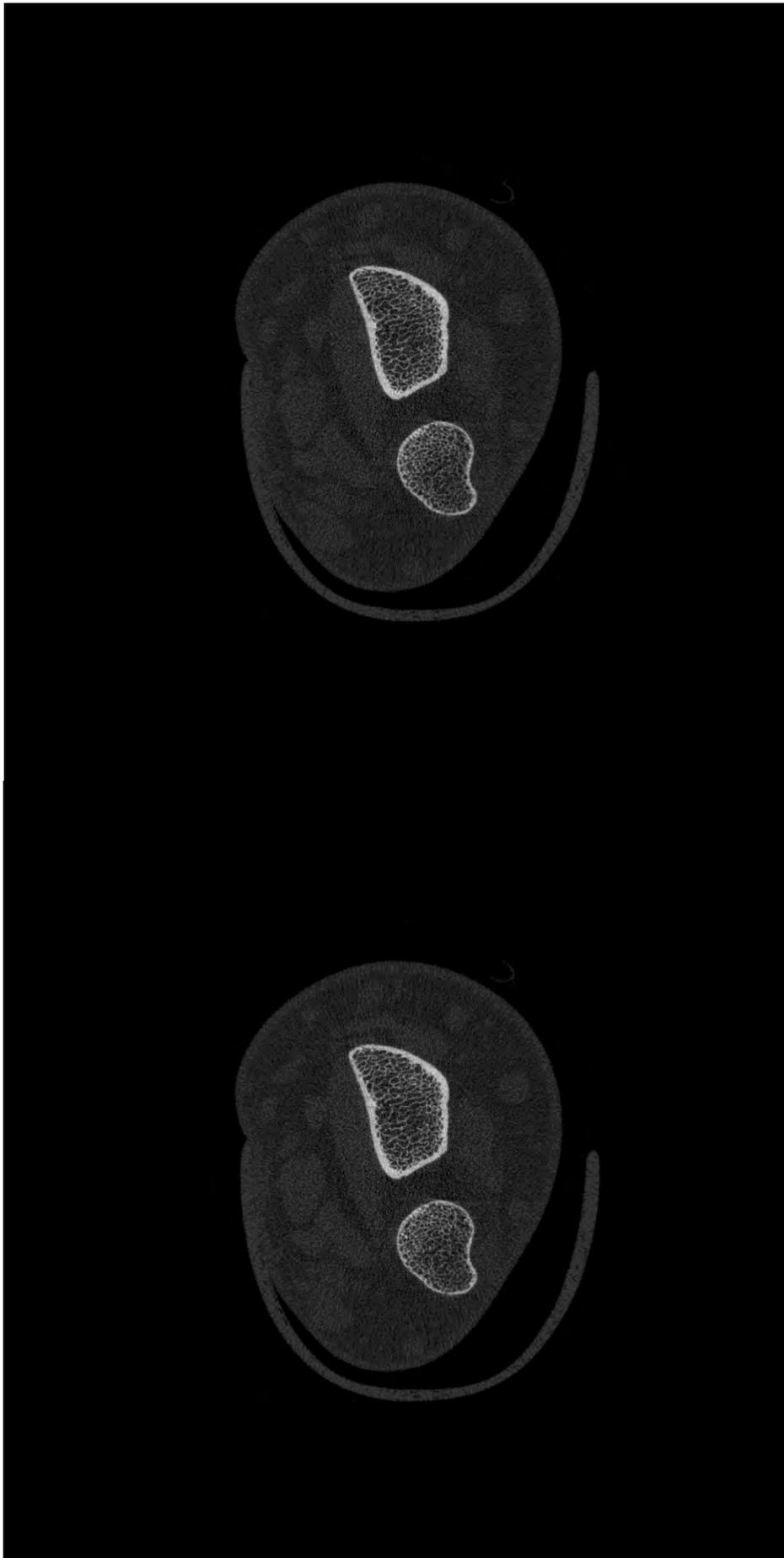
Slices 089 e 090



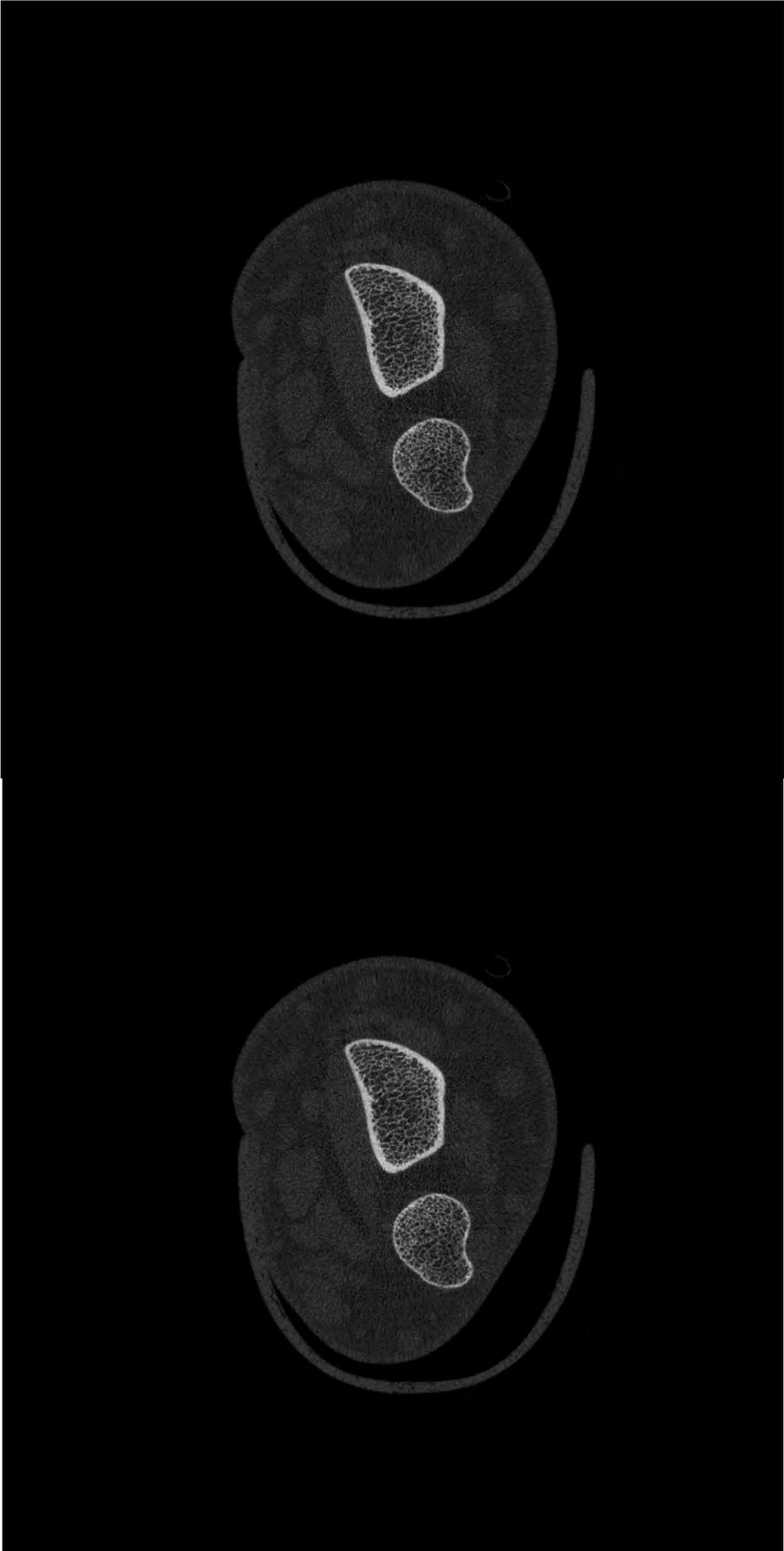
Slices 091 e 092



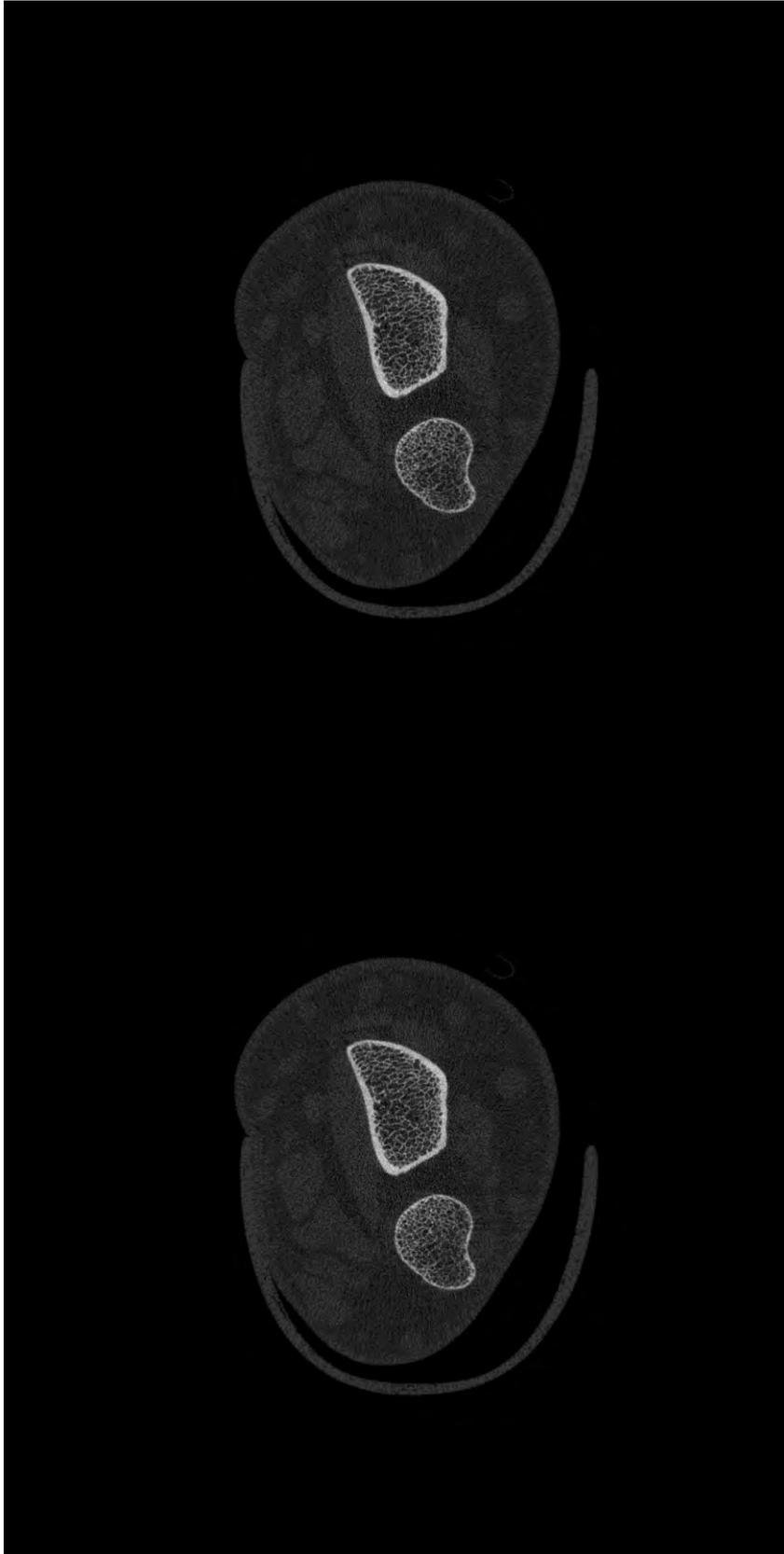
Slices 093 e 094



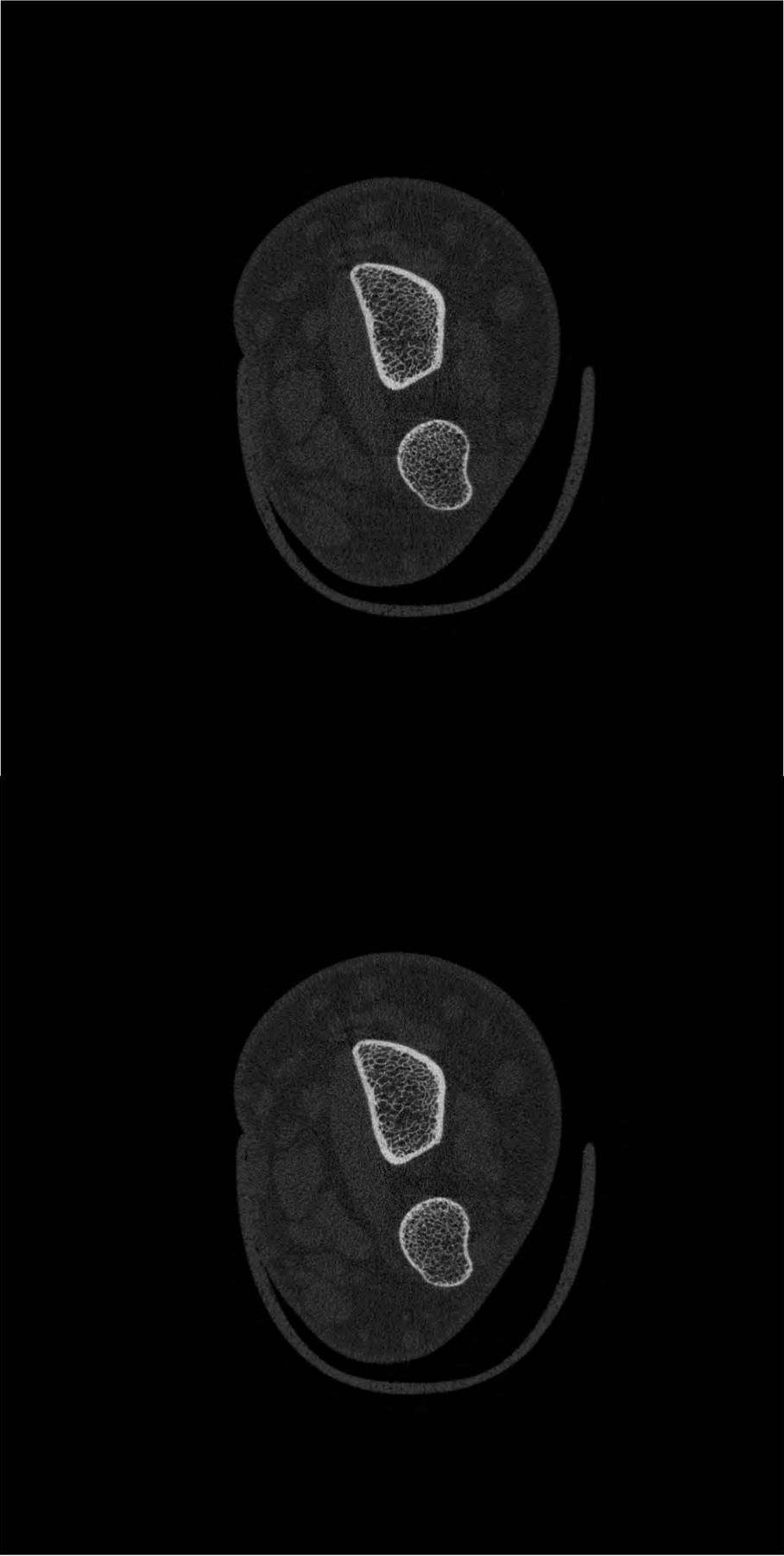
Slices 095 e 096



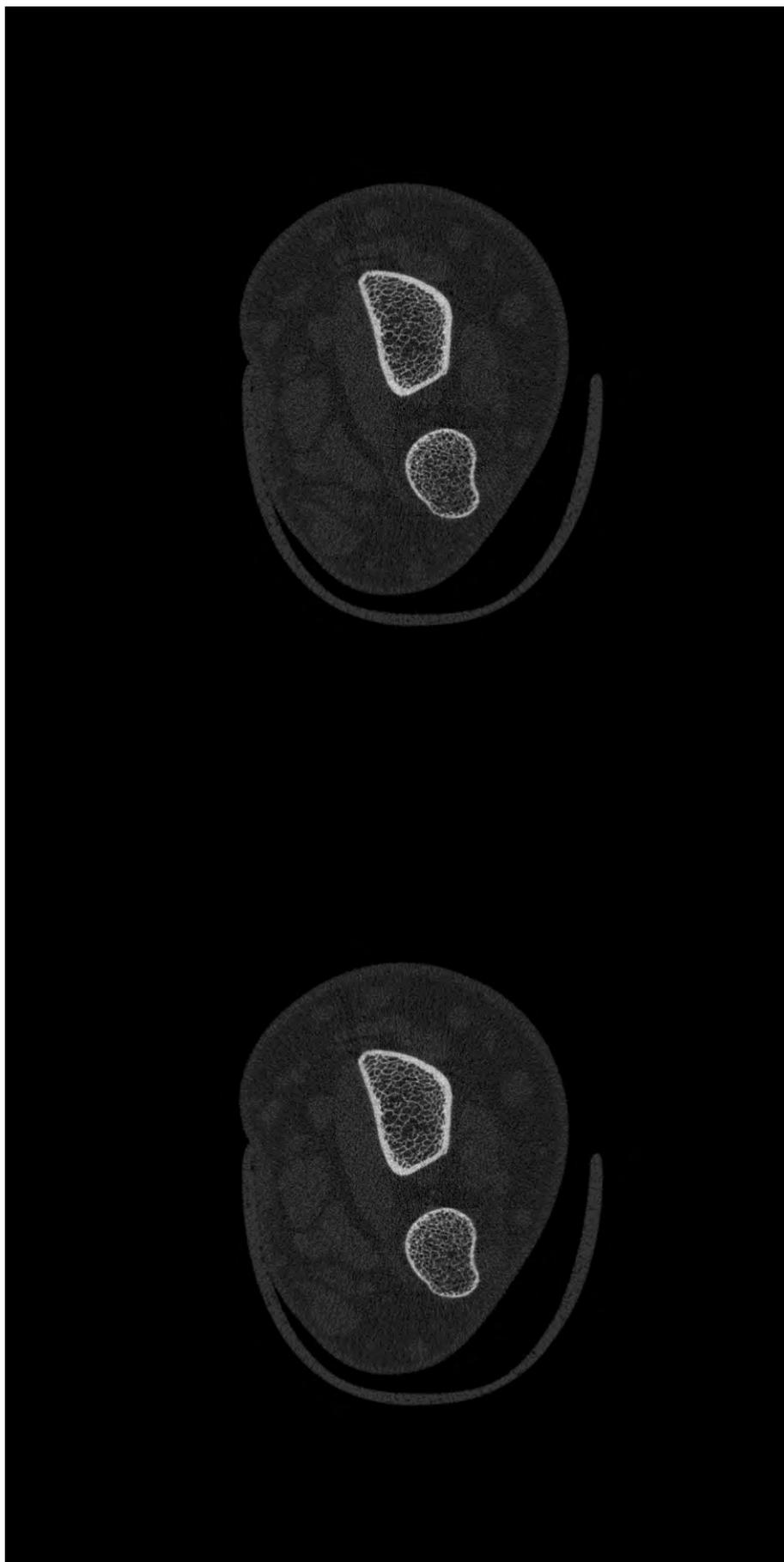
Slices 097 e 098



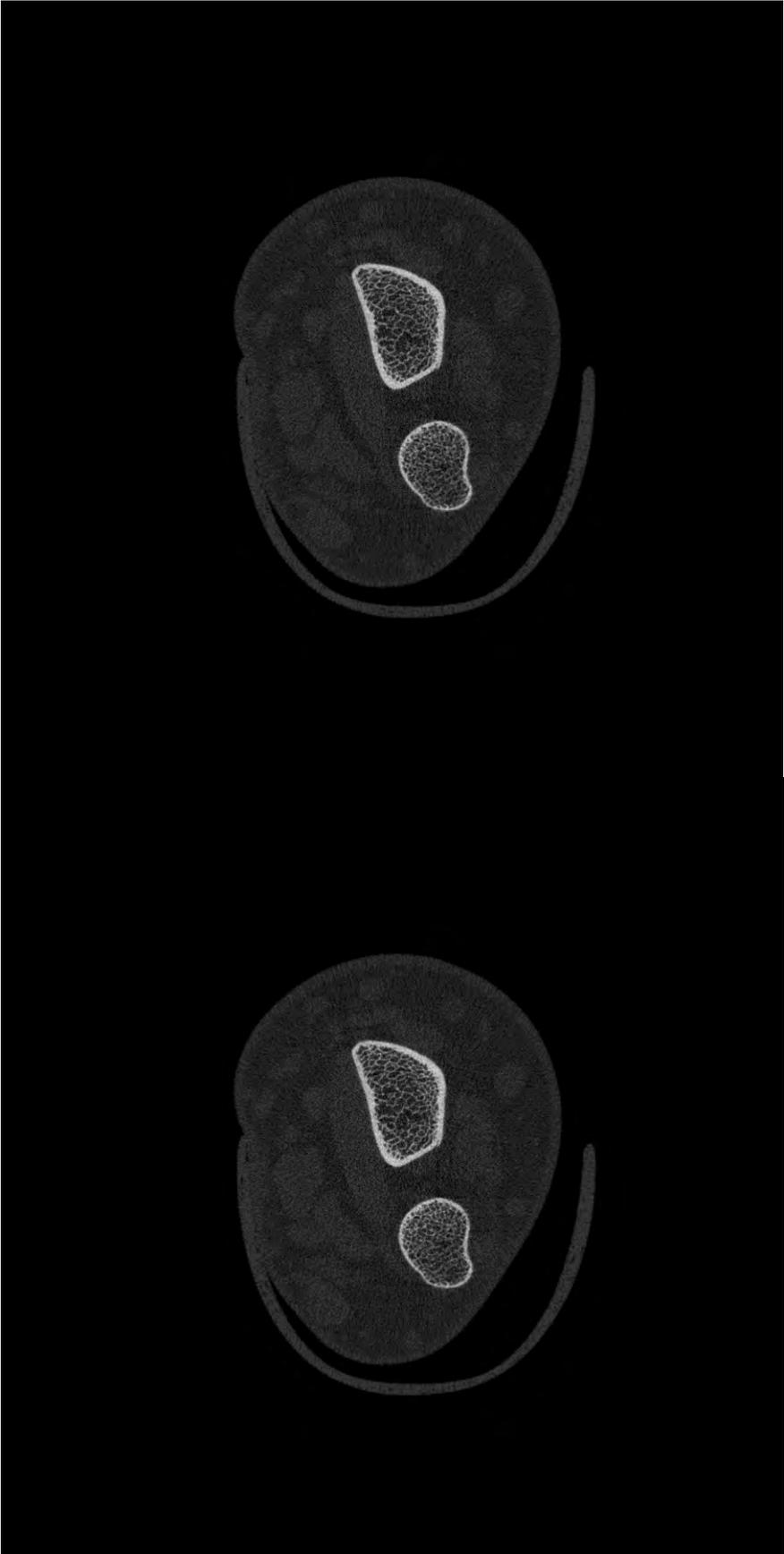
Slices 099 e 100



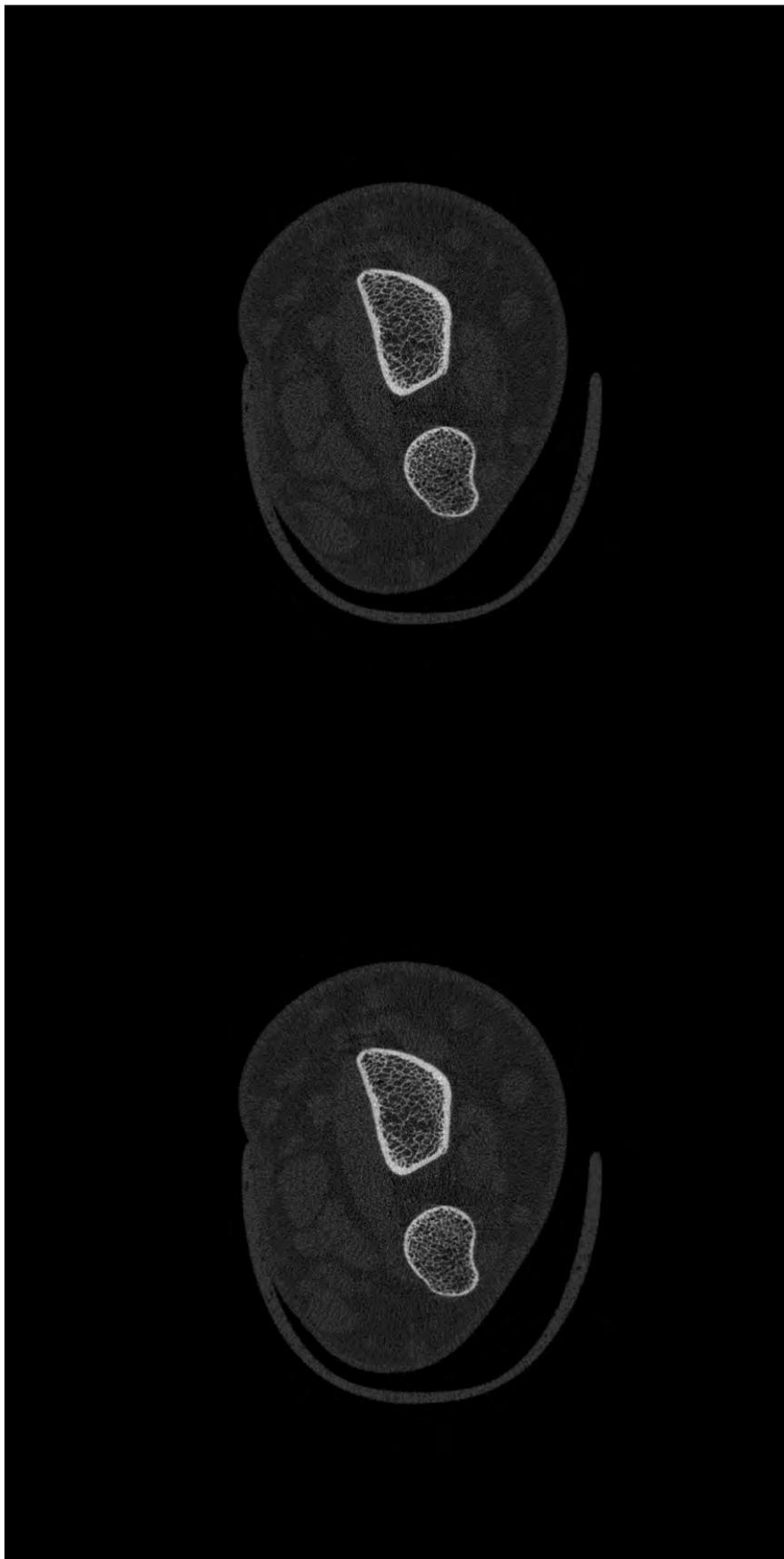
Slices 101 e 102



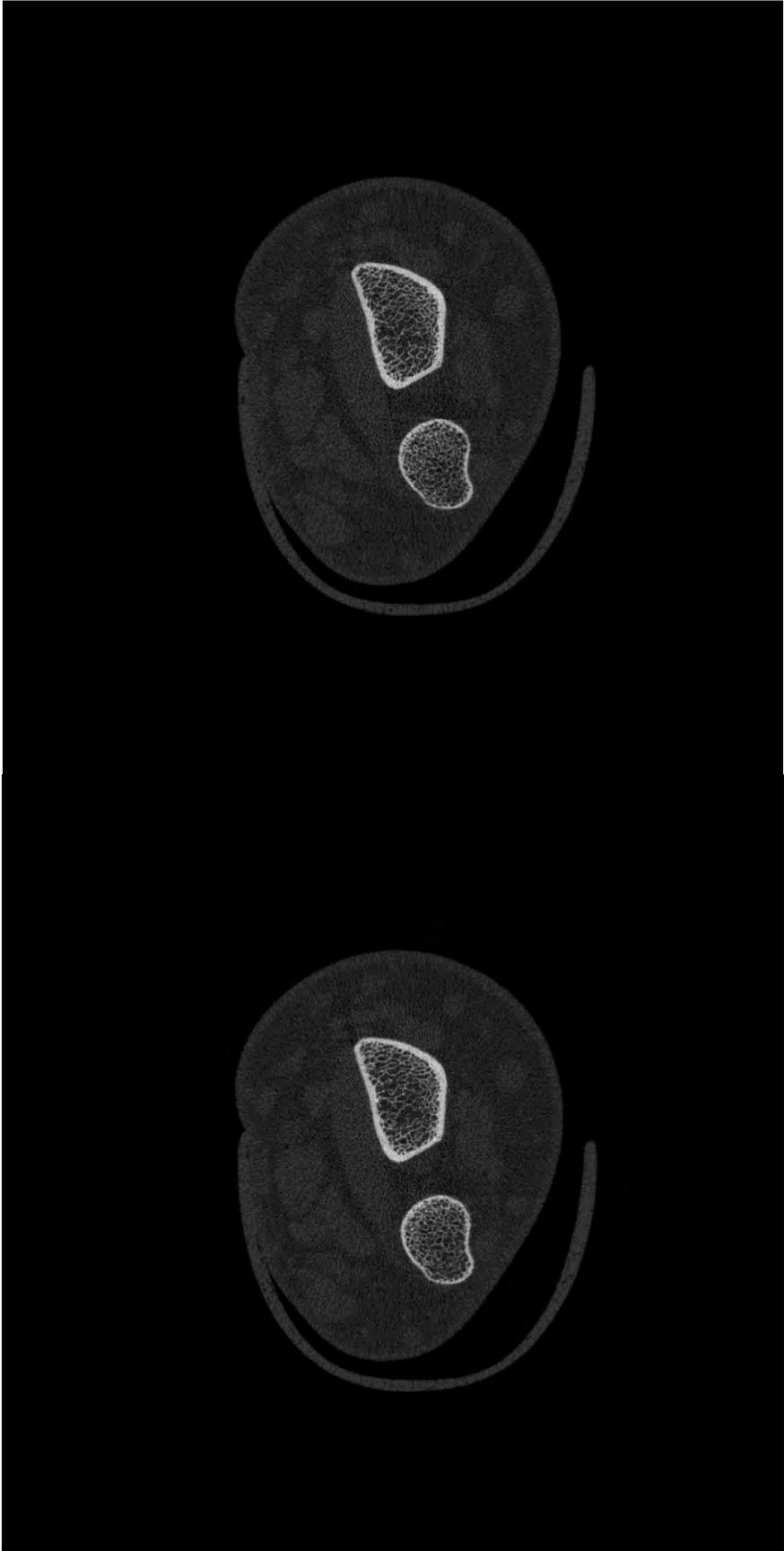
Slices 103 e 104



Slices 105 e 106



Slices 107 e 108



Paciente com Síndrome de Cushing, 58 anos, feminino, tibia.



Ct.Ar	117.6	[mm <sup>2</sup> ]
Ct.vBMD	867.4	[mg HA/ccm]
Ct.Pm	115.6	[mm]
Ct.Th	1.135	[mm]
Ct.Po	0.054	[-]
Ct.Po.Dm	0.171	[mm]

Paciente com Síndrome de Cushing, 58 anos, feminino, rádio.



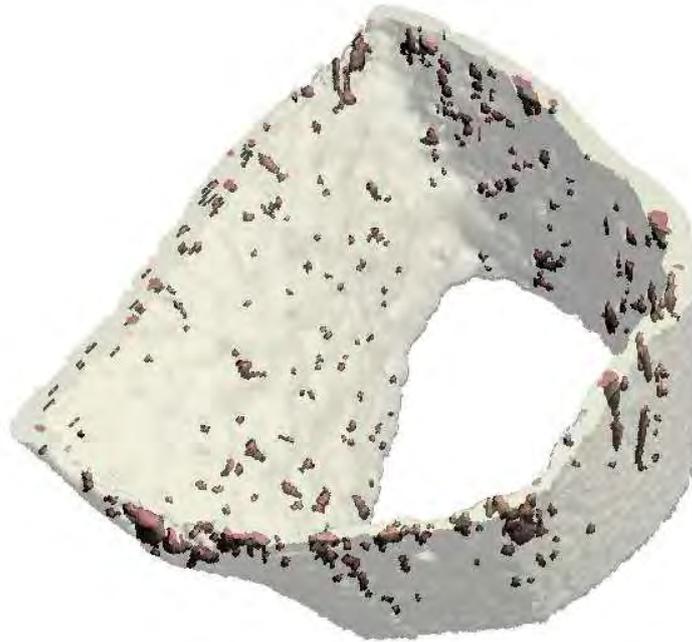
Ct.Ar	54.5	[mm <sup>2</sup> ]
Ct.vBMD	898.9	[mg HA/ccm]
Ct.Pm	73.8	[mm]
Ct.Th	0.812	[mm]
Ct.Po	0.015	[-]
Ct.Po.Dm	0.139	[mm]

Paciente com Síndrome de Cushing, 31 anos, feminino, tibia



Ct.Ar	95.8	[mm <sup>2</sup> ]
Ct.vBMD	920.9	[mg HA/ccm]
Ct.Pm	98.3	[mm]
Ct.Th	1.087	[mm]
Ct.Po	0.041	[-]
Ct.Po.Dm	0.225	[mm]

Paciente com Síndrome de Cushing, 31 anos, feminino, rádio.



Ct.Ar	56.0	[mm <sup>2</sup> ]
Ct.vBMD	975.4	[mg HA/ccm]
Ct.Pm	59.9	[mm]
Ct.Th	1.032	[mm]
Ct.Po	0.009	[-]
Ct.Po.Dm	0.143	[mm]

Paciente com Síndrome de Cushing, 41 anos, feminino, tíbia.



Ct.Ar	151.3	[mm <sup>2</sup> ]
Ct.vBMD	990.8	[mg HA/ccm]
Ct.Pm	103.3	[mm]
Ct.Th	1.607	[mm]
Ct.Po	0.030	[-]
Ct.Po.Dm	0.155	[mm]

Paciente com Síndrome de Cushing, 41 anos, feminino, rádio.



Ct.Ar	64.5	[mm <sup>2</sup> ]
Ct.vBMD	942.7	[mg HA/ccm]
Ct.Pm	74.1	[mm]
Ct.Th	0.936	[mm]
Ct.Po	0.021	[-]
Ct.Po.Dm	0.168	[mm]

Paciente com Síndrome de Cushing, 42 anos, feminino, tibia.



Ct.Ar	131.1	[mm <sup>2</sup> ]
Ct.vBMD	937.5	[mg HA/ccm]
Ct.Pm	106.6	[mm]
Ct.Th	1.366	[mm]
Ct.Po	0.028	[-]
Ct.Po.Dm	0.200	[mm]

Paciente com Síndrome de Cushing, 42 anos, feminino, rádio.



Ct.Ar	49.5	[mm <sup>2</sup> ]
Ct.vBMD	881.6	[mg HA/ccm]
Ct.Pm	71.9	[mm]
Ct.Th	0.769	[mm]
Ct.Po	0.019	[-]
Ct.Po.Dm	0.160	[mm]



9<sup>th</sup> September, 2019

---

**Impact Factor: 0.351**

**Publication Date: September, 2019**

Journal: **ACADEMIA JOURNAL OF SCIENTIFIC RESEARCH (ISSN 2315-7712)**

Article ID: **AJSR-19-167 Rique et al**

DOI: **10.15413/ajsr.2019.0167**

Author(s): **Rique AM, Madeira M, Luis L, Fleius ML de F, Paranhos NF, Lima I\***

Title: ***Evaluating Cortical Bone Porosity Using HR-pQCT.***

## Acceptance Letter

**Dear Dr. Lima F\*,**

Congratulation, I am pleased to inform you that your article (**DOI:** 10.15413/ajsr.2019.0167) has been accepted for publication in the ACADEMIA JOURNAL OF SCIENTIFIC RESEARCH.

There are some corrections (typographical, grammatical etc) which we will effect before the gallery proof will be sent to you via Email for corrections (if any).

**Indexing Body and Partners:** Covered by SLUB, CABI, CAB Abstract, CAB Direct, ISI Web of Science, Google Scholar, Research Journal Seeker, Open J-Gate, Journal Seek, DOAJ, Union Catalogue, University of California Library, National Library of Sweden, Scholars Portal, University Library, Saskatchewan, The University of Georgia Library, Chemical Abstracts (USA), University of Oregon Library, University of Groningen Library, State Library of New South Wales, Colorado State University Library, Ghent University, Belgium, WZB Library, Germany, Periodicos, Scotland Knowledge Network

Congratulation once again

Regards

**Prof. Prof. Rupsys Petras**

Chief Editor,  
ACADEMIA JOURNAL OF SCIENTIFIC RESEARCH  
Academia Publishing  
**ISSN 2315-7712**

**Please always quote the Article ID in all correspondence.**