

PEDRO PAULO MARTINS ALVARENGA

Escore do osso trabecular como método na
avaliação da qualidade óssea em mulheres com
baixa estatura

Faculdade de Medicina

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte – Minas Gerais – Brasil

2019

PEDRO PAULO MARTINS ALVARENGA

Escore do osso trabecular como método na
avaliação da qualidade óssea em mulheres com
baixa estatura

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do título de Mestre junto ao Programa
de Pós-Graduação em Medicina Molecular da
Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Marta Sarquis
Soares

Co-orientadora: Profa. Dra. Barbara Campolina
Carvalho Silva

Belo Horizonte

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa

Profa. Adelina Martha dos Reis

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Profa. Sandhi Maria Barreto

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular

Prof. Luiz Armando Cunha De Marco

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular

Profa Débora Marques de Miranda

Profa Carolina Cavaliéri Gomes

Prof. Marco Aurélio Romano Silva

Profa. Maria Marta Sarquis Soares

Aos meus maiores amores

Aos meus pais, Jose Antonio e Darlene, minha gratidão eterna. Obrigado por me proverem a dádiva do estudo e por sempre confiarem em mim.

À minha irmã Alice, incentivadora dos meus sonhos, obrigado por fazer parte desse projeto. Te amo.

À minha eterna avó Edda, dedico esse projeto a você. Abençoada minha vida por tê-la em minha criação. Seja sempre minha estrela.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo dom da vida e pelas oportunidades a mim honradas. Por me presentear com as melhores personalidades e por sempre iluminar minha trajetória.

À minha querida professora, Barbara Campolina, por confiar sempre em mim. Pelos gestos de incentivo, pela paciência, e acima de tudo, pelo carinho e cuidado incondicional. Obrigado por ter dividido suas experiências com um aprendiz. Você, sem dúvida, é o maior exemplo que um jovem médico possa ter.

À Maria Marta Sarquis, minha orientadora, agradeço por me aceitar como seu aluno e por acreditar nesse projeto. Obrigado por compartilhar sua sabedoria em osteometabolismo, e por ser tão gentil e meiga durante meus anos de estudo.

Aos meus avós, tios, por compartilharem essa trajetória comigo. Por serem compreensíveis e generosos nos momentos de ausência.

Às minhas amigas Mariana Picoli, Caroline Alves e Milena Leite, pelo auxílio na coleta de dados, seleção dos pacientes, e por terem assumido meu projeto como se fosse de vocês. Obrigado por compartilharem uma amizade infinita.

Ao professor Geraldo Brasileiro, pelo exemplo na docência, e por ter me auxiliado e incentivado durante o programa de pós graduação. À minha tia Elza, pela companhia constante durante meus dias na Faculdade de Medicina da UFMG.

Ao Prof. John Bilezikian, pela ajuda na escrita do trabalho e pela oportunidade de participar do programa de osteometabolismo da Endocrine Fellows Foundation.

Ao Densimeter - Hospital Mater Dei, Jéssica, Letícia, e em especial ao Dr Bruno Muzzi, por cederem os dados e me auxiliarem nas análises das densitometrias.

À Vaninha e Aleida, por me ajudar com toda documentação e análises estatísticas.

Ao Dr Patrick Ammann, por ter proporcionado meu primeiro contato com doenças osteometabólicas e pela oportunidade de crescimento no Centro de Pesquisas Médicas da Universidade de Genebra.

RESUMO

Introdução: A densidade mineral óssea areal (aDMO) obtida pela medida de absorção de raio-X de dupla energia (DXA) é influenciada pelo tamanho do osso, onde a verdadeira DMO é subestimada em pacientes com ossos pequenos e superestimada em pacientes com ossos maiores. O escore de osso trabecular (TBS), um índice textural obtido a partir de imagens de densitometria de coluna lombar, é um preditor do risco de fraturas independente da DMO e do tamanho ósseo

Objetivos e metodologia: O objetivo do estudo foi avaliar o TBS e a DMO em mulheres com baixa estatura. Foi realizada análise das densitometrias de todas as mulheres com baixa estatura (<144cm) entre 50 e 90 anos, de um único centro médico de referência, realizadas entre 2006 e 2016. O grupo controle, selecionadas do mesmo banco de dados, compreendeu mulheres com estatura superior a 161cm, pareadas por idade e valores de DMO de coluna lombar com as pacientes caso.

Resultados: A população do estudo incluiu 342 mulheres. Casos e controles apresentaram mesma idade (média 70 anos) e valores de DMO em coluna lombar e fêmur total. Os valores de DMO em colo do fêmur foi menor em mulheres com baixa estatura em relação àquelas de maior estatura. Entretanto, os valores de TBS foram maiores em mulheres com baixa estatura em relação ao grupo controle (1.347 ± 0.102 vs. 1.250 ± 0.110 ; $p < 0.001$). A densidade mineral óssea aparente, uma estimativa da densidade óssea volumétrica, e o T-score da DMO ajustado pelo TBS também foram significativamente maiores nos casos em relação ao grupo controle. No total, 121 mulheres (67 casos) foram classificadas como osteoporóticas, sendo que nesse subgrupo, da mesma maneira, o TBS foi melhor nas mulheres de baixa estatura (1.303 ± 0.103) comparado com o grupo controle (1.190 ± 0.099 ; $p < 0.001$). Apesar de serem consideradas osteoporóticas pela classificação da DMO, 36% das pacientes com baixa estatura apresentavam um TBS normal enquanto nenhuma paciente osteoporótica do grupo controle mostrou um TBS > 1.350 .

Conclusões: Esses dados sugerem que o TBS pode ser útil em conjunto com a DMO para avaliação da qualidade óssea em mulheres com baixa estatura,

nas quais os valores de DMO pela densitometria são menores, superestimando o risco de fraturas

Palavras-chave: osteoporose, fraturas ósseas, densitometria

ABSTRACT

Introduction: Areal bone mineral density (aBMD) by dual X-ray absorptiometry DXA is influenced by bone size such that true BMD is underestimated in those with smaller bones and overestimated in those with larger bones. Trabecular bone score (TBS), a texture parameter derived from lumbar spine (LS) DXA images that predicts fracture risk independently from aBMD, appears to be independent of bone size.

Objectives and Methods: The aim of this study was to evaluate TBS and BMD in women with short stature. We retrospectively analyzed DXA scans of all women aged 50 to 90 years old with short stature (<144 cm) obtained in a single center, as part of their routine clinical care, from 2006-2016. The control group comprised women >161cm in height, matched for age and LS BMD with cases, selected from the same database.

Results: The study population included 342 women. Cases and controls were similar in age (mean age 70 years), and aBMD at the LS and total hip. Femoral neck aBMD was lower in short stature than in taller women. In contrast, TBS was higher in women with short stature than in their taller counterparts (1.347 ± 0.102 vs. 1.250 ± 0.110 ; $p<0.001$). Bone mineral apparent density (BMAD), an estimate of volumetric BMD, and the LS TBS-adjusted BMD T-score were also significantly higher in cases than in controls. In total, 121 women (67 cases) were osteoporotic. Among these subjects, TBS was also greater in women with short stature (1.303 ± 0.103) than in controls (1.190 ± 0.099 ; $p<0.001$). Remarkably, despite being considered osteoporotic by aBMD T-score, 36% of patients with short stature had a normal TBS, whereas none of the women in the control group had a TBS >1.350.

Conclusion: These findings suggest that TBS may be a useful adjunct to aBMD for assessing bone quality in short women, in whom DXA BMD measurement tends to read lower and, thus, could overestimate fracture risk.

Keywords: Trabecular bone score; DXA; short stature; fracture risk; osteoporosis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

INTRODUÇÃO:

- FIGURA 1 - Características da qualidade/resistência óssea
- FIGURA 2 - Princípios da densidade mineral óssea areal e volumétrica
- FIGURA 3 - Microarquitetura óssea e sua importância na resistência óssea
- FIGURA 4 - Princípios do TBS

ARTIGO 1

FIGURA 1 - Prevalence of (A) normal aBMD, osteopenia and osteoporosis; and (B) normal, partially degraded and fully degraded TBS in cases and standard stature women in the entire study population.

*Represent significant differences of frequency of normal, partially degraded and fully degraded TBS between the short stature and the standard stature groups ($p < 0.001$).

FIGURA 2 - Prevalence of degraded, partially degraded and normal TBS in osteoporotic subjects.

*Represent significant differences of frequency of normal, partially degraded and fully degraded TBS between the short stature and the standard stature groups ($p < 0.001$).

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

TABELA 1 - Anthropometric and densitometric characteristics in cases and controls (mean \pm SD)

TABELA 2 - Anthropometric and densitometric characteristics in osteoporotic subjects (mean \pm SD)

LISTA DE ABREVIACÕES

aBMD	densidade mineral óssea areal (do inglês, <i>areal bone mineral density</i>)
aDMO	densidade mineral óssea areal
BA	área óssea (do inglês, bone área)
BMAD	densidade mineral óssea aparente (do inglês, bone mineral apparent density)
BMC	conteúdo mineral ósseo (do inglês, bone mineral content)
BMD	densidade mineral óssea (do inglês, bone mineral density)
BMI	índice de massa corporal (do inglês, <i>body mass index</i>)
CMO	Conteúdo mineral ósseo
DMO	Densidade mineral óssea
DP	Desvio padrão
DXA	medida de absorção de raio-X de dupla energia (do inglês, dual energy X-ray absorptiometry)
FN	colo do fêmur (do inglês, femoral neck)
HRpQCT	tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta de alta resolução (do inglês, high resolution peripheral quantitative computed tomography)
LS	coluna lombar (do inglês, lumbar spine)
TBS	escore do osso trabecular (do inglês, trabecular bone score)
TH	fêmur total (do inglês, total hip)
WHO	organização mundial de saúde (do inglês, World Health Organization)
μ CT	tomografia computadorizada microscópica (do inglês, micro-computed tomography)

SUMÁRIO

Sumário

1- INTRODUÇÃO:	14
1.1- Osteoporose	14
1.2- Densidade mineral óssea e o tecido ósseo	14
1.3- Avaliação da densidade mineral óssea	16
1.4- Microarquitetura óssea e o escore do osso trabecular	19
3- Objetivos da pesquisa / Hipóteses a testar:	23
3.1- Hipótese:	23
3.2- Objetivos	24
3.2.1- Objetivo primário	24
3.2.2- Objetivos secundários	24
4- METODOLOGIA	24
4.1- Desenho e metodologia do estudo:	24
4.2- Análise estatística dos dados:	27
5- RESULTADOS	28
5.1- Trabecular Bone Score in the Skeletal Assessment of Women with Short Stature	28
6- Considerações finais	49
7 - Referências bibliográficas	51
8 – Anexo A	53

1- INTRODUÇÃO:

1.1- Osteoporose

A osteoporose é uma desordem osteometabólica caracterizada pela diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido, levando a um aumento da fragilidade esquelética, com consequente aumento do risco de fraturas (1). As fraturas por fragilidade são consideradas um problema de saúde público, com graves consequências como deformações esqueléticas, dor, limitações funcionais e de atividades de vida, com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes (2). Ademais, além das alterações físicas e psicossociais, as taxas de mortalidade por esse tipo de fratura podem ultrapassar 20% no primeiro ano pós fratura (3, 4).

Mundialmente, estima-se que a osteoporose cause aproximadas 9 milhões de fraturas por ano, o equivalente a 20 fraturas por minuto (5). No Brasil, estima-se que cerca de 10 milhões de pessoas possuem osteoporose com dados possivelmente subestimados, uma vez que o acesso ao exame de densitometria óssea, amplamente usado para o diagnóstico da doença, é limitado

1.2- Densidade mineral óssea e o tecido ósseo

O tecido ósseo é formado primariamente por cristais de hidroxiapatita embebida em uma matriz orgânica, composta por diversas proteínas, principalmente colágeno tipo I (6). O tecido ósseo apresenta diversas funções, como hematopoiese, homeostasia mineral, e principalmente, funções mecânicas relacionadas ao aparelho locomotor. Sendo assim, para uma

máxima qualidade óssea, o tecido deve ser capaz tanto de conseguir resistir a sobrecargas mecânicas, como exercer suas outras funções como homeostasia mineral e função hematopoiética (7).

Uma série de variáveis (Figura 1) são definidoras na capacidade do osso ser resistente o bastante para evitar sua fratura: as propriedades ósseas em si (matriz proteica, proporção de mineralização, quantidade de colágeno e água), características biomecânicas (natureza do colágeno, grau de mineralização, etc.), a morfologia e arquitetura óssea (microarquitetura, tamanho do osso, número e densidade trabecular, porosidade, geometria). Além disso, o remodelamento ósseo exerce um papel fundamental para preservar a qualidade óssea (8).

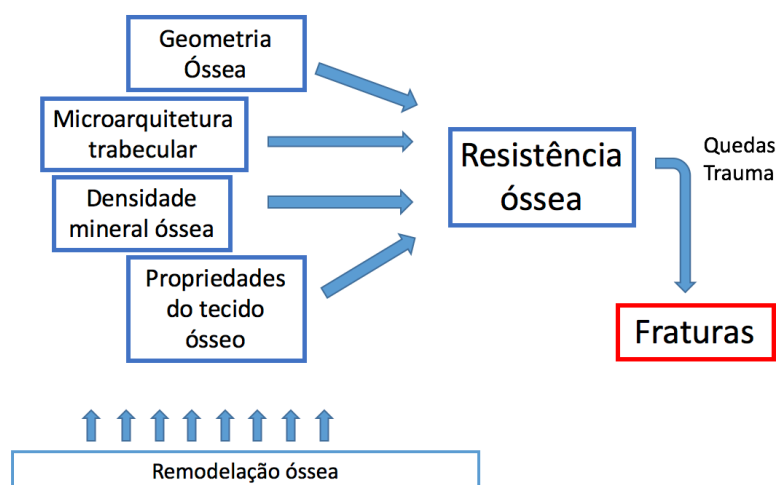


Figura 1 Características da qualidade/resistência óssea. Ilustração esquemática dos componentes definidores da qualidade e resistência óssea.

Adaptado de MARTIN *et. al*, 2010

Durante a avaliação da qualidade óssea, alguns parâmetros são de mais fácil avaliação, como a densidade mineral óssea por DXA. Devido as propriedades físico-químicas do material, o cálcio absorve mais radiação quando comparado aos outros materiais da matriz. A quantidade de energia absorvida pelo cálcio (durante a avaliação utilizando métodos radioativos) é definida como conteúdo mineral ósseo (CMO; do inglês *bone mineral content*). Esse valor quando dividido por área ou volume gera a estimativa da densidade mineral óssea areal ou volumétrica, respectivamente.

1.3- Avaliação da densidade mineral óssea

O diagnóstico operacional da osteoporose e a avaliação da efetividade da terapêutica anti-osteoporótica são feitos pela medida da densidade mineral óssea (DMO) pela absorciometria de raio-X de dupla energia (DXA). A DXA é considerada o padrão ouro no diagnóstico da osteoporose, sendo um importante preditor no risco de fraturas, compreende um método não invasivo, de rápida operacionalização e baixa exposição à radiação ao paciente (9).

A avaliação da DMO hoje é feita por aparelhos de absorciometria de raio-X de dupla energia, conhecidos como aparelhos de densitometria óssea. Para aquisição das imagens da densitometria, há uma fonte emissora de feixes de raios X, que atravessa o tecido ósseo. De acordo com a densidade e característica do mesmo, essa radiação é absorvida em graus distintos, e então projetada em um anteparo fixo(10).

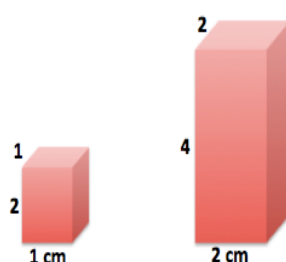
Tendo como base a análise da DMO, o diagnóstico em mulheres na peri e na pós menopausa e em homens com mais de 50 anos é feito quando esse valor é comparado à média das pessoas de 20 a 29 anos de idade (*T-score*). Os resultados são interpretados, conforme consenso da Organização Mundial

de Saúde, como Normal, quando a densitometria mostra até -1 desvio padrão (DP) no *T score*; Osteopenia, de -1 a -2,5 DPs e Osteoporose, quando o *T score* é igual ou superior a -2,5 DPs (11). Em crianças e adolescentes, mulheres na pré menopausa e em homens jovens, utilizamos o Z-score, que compara a massa óssea do paciente com a média dos indivíduos da mesma idade. Tendo um Z-score menor ou igual a -2,0DP considera-se como baixa massa óssea para idade.

A despeito de ser considerada padrão ouro no diagnóstico da osteoporose e um importante preditor no risco de fraturas, a DMO obtida pela densitometria óssea apresenta algumas limitações. Grande parte das fraturas por fragilidade óssea acontecem em pacientes que não apresentam o diagnóstico densitométrico de osteoporose, mostrando que a densidade mineral óssea corresponde a apenas um dos fatores da resistência óssea(12). Ademais, durante a terapia anti-osteoporótica, estudos mostram que a redução do risco de fraturas não é proporcional ao incremento nos valores de DMO, sugerindo um sucesso terapêutico independente da melhora nos valores de DMO (13). Em algumas situações, valores de DMO são discordantes do risco de fraturas, como é visto em pacientes usuários crônicos de corticosteroides, onde o risco de fraturas é amplamente independente dos valores de DMO (14). Por fim, a densitometria gera valores de densidade mineral óssea areal, e esse valor é influenciado pelo tamanho do osso, sendo os valores subestimados em pacientes com ossos pequenos e superestimados naqueles pacientes com ossos grandes (15).

Essa influência do tamanho do osso na medida da DMO areal pode ser entendida pelo exemplo que se segue. Suponhamos duas amostras

ósseas, de tamanhos diferentes, mas com a mesma densidade volumétrica medida pela conteúdo mineral ósseo (CMO) da amostra sobre o volume da estrutura (Figura 2). Como observado na figura, ao calcularmos a densidade mineral óssea areal, que é obtida pelo CMO sobre a área projetada em centímetros quadrados (congruente a imagem obtida em aparelhos de densitometria), temos um valor menor de DMO areal na amostra de menor tamanho.



CMO (g)	2.0	16.0
Volume (cm³)	2.0	16.0
Densidade óssea volumétrica (g/cm³)	1,0	1,0
Área projetada (cm²)	2.0	8.0
DMO areal (g/cm²)	1,0	2.0

Figura 2 Princípios da densidade mineral óssea areal e volumétrica.

Na tentativa de minimizar o efeito da geometria e tamanho ósseo nos valores de DMO, Carter *et al.* propuseram um cálculo matemático levando em consideração a área e CMO, definindo uma nova estimativa, chamada de densidade mineral óssea aparente (BMAD). A BMAD é calculada a partir da divisão do CMO pela raiz quadrada da área óssea ($BMAD = \frac{CMO}{\sqrt{\text{área}}}$) (15).

Diversas outras modalidades de avaliação da qualidade óssea, como a histomorfometria óssea, tomografia quantitativa de coluna lombar e fêmur, micro ressonância magnética, podem auxiliar nos casos em que a densitometria apresenta suas limitações, contudo, não são exames amplamente disponíveis na prática clínica.

1.4- Microarquitetura óssea e o escore do osso trabecular

As modificações na microarquitetura óssea, associadas a perda da massa óssea, apresentam papel fundamental na fisiopatologia da osteoporose. Estudos revelam que as mudanças na microarquitetura trabecular em uma mesma vértebra podem suplantar o valor da DMO na detecção da fragilidade do tecido (16), reforçando a microarquitetura trabecular como um dado que influencia a resistência óssea independente do valor de DMO (17). Na figura 2 observam-se duas imagens de amostras ósseas distintas: a primeira, uma imagem de osso normal, apresentando um número maior de trabéculas, com uma maior conectividade entre elas, e a segunda, representada por um osso osteoporótico, evidenciando um menor número de trabéculas, com menor conectividade e maior distância entre elas. Sendo assim, quando esquematizado de uma maneira ilustrativa por duas cadeiras, vê-se uma maior tendência a fragilidade naquela que apresenta menor conectividade.

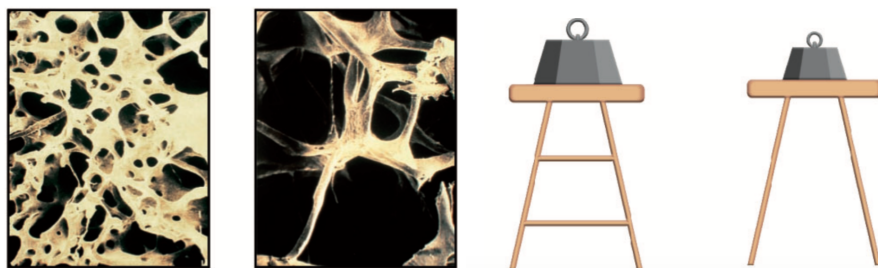


Figura 3 Microarquitetura óssea e sua importância na resistência óssea. Desenho comparativo mostrando a importância das conectividades do osso trabecular e a fragilidade óssea pela microarquitetura degradada.

O TBS ou escore do osso trabecular é um método desenvolvido para avaliar a microarquitetura óssea trabecular (18). O TBS é calculado tendo como base a avaliação de imagens radiográficas ósseas, principalmente aquela obtida através da densitometria, podendo ser um método de imagem complementar à DMO areal obtida rotineiramente pela DXA. Isso gera uma facilidade, uma vez que podem ser usadas imagens já obtidas, não necessitando de novas avaliações. O TBS é gerado a partir de imagens de coluna lombar, posto que o método foi desenvolvido para definir a microarquitetura desse sítio anatômico (19).

Inicialmente, o cálculo do TBS foi feito a partir de imagens em duas dimensões (imagens de μ CT projetadas em um plano) e então comparados a microarquitetura trabecular obtida pela μ CT (18). Após primeira análise, a fim de validar o método, foram feitas imagens diretas de vértebras lombares de cadáveres humanos (20), onde, por mais uma etapa, foi visto correlação significativa entre o TBS e as medidas de microarquitetura trabecular obtidas pela μ CT. Nesses estudos *ex vivo*, aDMO foi avaliada nas mesmas amostras ósseas e correlacionada com TBS. Não houve correlação entre os valores de

TBS e de aDMO, confirmando a teoria que, a despeito de serem obtidos a partir da mesma imagem de densitometria, os métodos avaliam características distintas do osso.

TBS é calculado por software próprio (TBS iNsight Software, MedImaps, Suíça) e o cálculo é feito a partir de um variograma das imagens do osso trabecular, expresso em valores sem unidades de medida. O TBS é avaliado na mesma região de interesse usada para o cálculo da aBMD e o valor representa a média dos valores encontrados de L1 a L4. A análise considera os diferentes tons de cinza em pixels das imagens e o grau de variação entre esses tons. O valor final de TBS dá-se pelo cálculo da inclinação da curva do variograma em um diagrama log-log. O software pode estar conectado ao computador que gerencia o aparelho de densitometria óssea ou em computador não conectado àquele aparelho, podendo analisar imagens de densitometria de outros centros, englobando mais uma vantagem ao método. Os softwares comercializados para a prática clínica, no entanto, são bloqueados para análises de exames realizados em densitômetros diferentes daquele em que o software está instalado.

A figura 4 representa a análise do TBS e da DMO areal em dois pacientes hipotéticos. Pacientes A e B, ambos com DMO semelhantes quando avaliados por densitometria, mas o primeiro (A) com uma estrutura óssea normal e o segundo (B) com estrutura óssea alterada. Se a microarquitetura fosse avaliada pela μ CT evidenciaria um número de trabéculas e conectividade normal, com pequena separação trabecular para o paciente A e menor número de trabéculas, baixa conectividade e grande separação trabecular no paciente B. Quando essas duas estruturas são projetadas em um plano, obtém-se, para

o paciente A, imagem com grande número de pixels com diferentes tons de cinza, mas amplitude de variação pequena entre os tons e, para o paciente B, imagem com número menor de pixels com diferentes tons de cinza, mas com amplitude grande de variação entre os tons. Assim, imagem com número menor de tons de cinzas, mas com grande variação entre os tons, gera valores baixos de TBS, que se correlacionam com microarquitetura deteriorada (20). O oposto, gera valores mais altos de TBS, que se correlacionam em diversos estudos com microarquitetura óssea normal. Assim, é importante ressaltar que o TBS não avalia diretamente a microarquitetura, e deve ser considerado um índice indireto de sua avaliação.

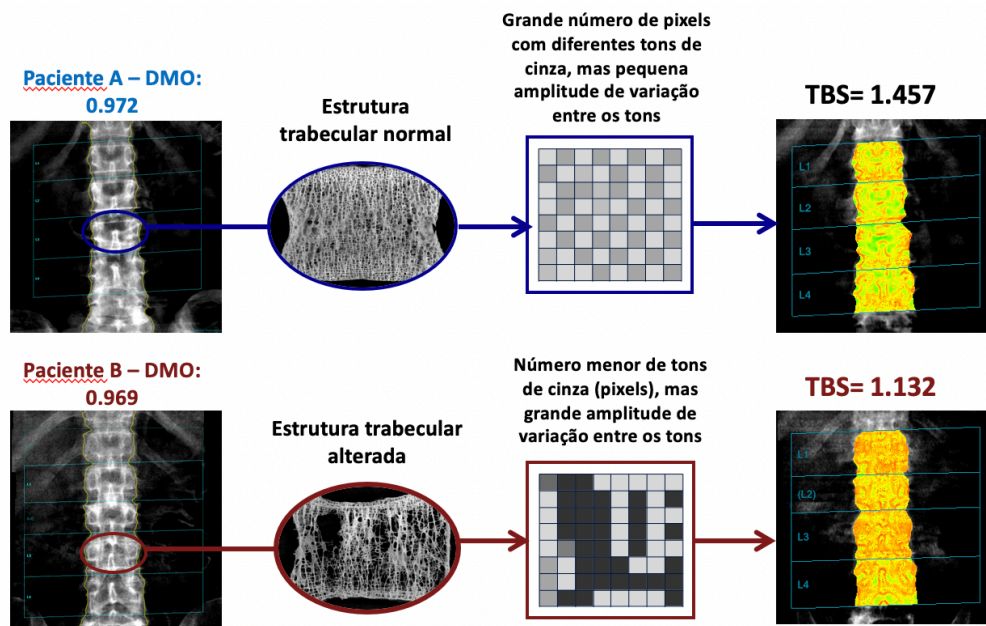


Figura 4 Princípios do TBS. Adaptado (POTHUAUD *et al.*, 2008; HANS *et al.*, 2011a)

Em estudos clínicos, primariamente envolvendo mulheres na pós menopausa, TBS foi associado ao risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, independente dos valores de aDMO, e a combinação entre TBS e aBMD também aumentou a predição no risco de fraturas (21, 22). Esses achados foram confirmados pelo Estudo de Manitoba, que avaliou cerca de 30.000 mulheres na pós menopausa no Canadá (20). Os valores e classificações do TBS foram definidos como: $TBS \leq 1,20$ - microarquitetura degradada; TBS entre 1,20 e 1,35 - microarquitetura parcialmente degradada; $TBS \geq 1,35$ - microarquitetura normal. Congruente a essa definição, quando as mulheres do estudo de Manitoba foram estratificadas em tercís de acordo com o TBS, o limite estabelecido entre os três grupos era 1,20 e 1,35, e mulheres com tercil de menor valor, tiveram maior risco de fratura osteoporótica do que as mulheres do terço médio ou superior. Por fim, sabe-se que o TBS não é influenciado pelo tamanho do osso, e portanto, teria aplicação clínica em pacientes independente da estatura (23).

3- Objetivos da pesquisa / Hipóteses a testar:

3.1- Hipótese:

O TBS não é influenciado pelo tamanho do osso. Dessa forma, acredita-se que o TBS esteja normal em uma grande proporção de pacientes com baixa estatura e baixa densidade mineral óssea avaliada pela DXA.

3.2- Objetivos

3.2.1- Objetivo primário

Avaliar o TBS como método complementar para estimar a qualidade óssea em mulheres na pós menopausa com baixa estatura.

3.2.2- Objetivos secundários

Comparar valores de TBS entre mulheres de baixa estatura e mulheres com estatura normal, com idade e densidade mineral óssea em coluna lombar semelhantes.

Correlacionar TBS com o tamanho do osso, definido pela área óssea estimada pela densitometria.

Em pacientes classificadas como osteoporóticas pela aDMO, avaliar a frequência de TBS alterado em pacientes de baixa estatura, comparadas a pacientes de estatura normal

4- METODOLOGIA

4.1- Desenho e metodologia do estudo:

Trata-se de estudo transversal quantitativo, do tipo caso-controle aninhado, para avaliação do TBS, comparado à densidade mineral óssea, ambos medidos por DXA (GE Lunar Prodigy, GE Healthcare, Boston, US; software Encore v. 9.3), em pacientes de baixa estatura. O estudo foi realizado através da consulta de todos os exames de densitometria realizados no Centro de Densitometria óssea do Hospital Mater Dei entre 2006 e 2016, e os sujeitos da pesquisa foram separados em casos e controles.

O grupo de casos foi composto por todas as mulheres entre 50 e 90 anos com estatura menor que 144 centímetros (cm), cujos exames de densitometria estavam disponíveis no banco de dados do Centro de Densitometria Óssea do Hospital Mater Dei, em Belo Horizonte (MG), Brasil. Estas pacientes foram comparadas a um grupo controle de mulheres pareadas para mesma idade e mesmo T-score da DMO de coluna lombar, com altura maior que 161cm, selecionadas aleatoriamente à partir do mesmo banco de dados.

A seleção de mulheres menores que 144cm e maiores que 161cm baseia-se no Z-score de altura, definido por curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelos dados antropométricos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)(24, 25). As curvas de crescimento da OMS foram estabelecidas à partir da inclusão de participantes de vários países do mundo de diferentes continentes, incluindo o Brasil, e seu uso para avaliação da população brasileira é recomendado pelo Ministério da Saúde. De acordo com as curvas de crescimento da OMS, 144cm corresponde a -3.0 desvios-padrão da média da estatura de mulheres de 19 anos, idade na qual a estatura final é alcançada. Já o corte de 161cm corresponde à mediana das mulheres brasileiras, também aos 19 anos. A opção por inclusão apenas de mulheres com idade entre 50 e 90 anos baseia-se no fato de que a imensa maioria dos estudos que validaram o uso do TBS para predição de fraturas foi realizado em mulheres na pós menopausa de até 90 anos de idade. Não houve discriminação por cor, classe ou grupos sociais na escolha dos participantes e todos os pacientes que preencham os critérios de inclusão foram avaliados, desde que respeitados os critérios de exclusão.

Os critérios de inclusão foram:

Grupo de casos:

Mulheres com idade entre 50 e 90 anos e com estatura inferior a 144 cm

Grupo controle

Mulheres pareadas com o grupo de casos para idade (± 2 anos) e T-score da DMO da coluna lombar ($\pm 0,2$), com estatura superior a 161 cm.

Os critérios de exclusão foram:

Homens

Idade menor ou igual a 50 anos e maior ou igual a 90 anos

Presença de artefatos, peças cirúrgicas ou alterações decorrentes de osteoartrite na coluna lombar que impeçam a interpretação acurada da DMO nesse sítio ósseo

Z-score < -2 na coluna lombar

IMC inferior a $15\text{kg}/\text{m}^2$ ou superior a $37\text{kg}/\text{m}^2$

Após a seleção do grupo de estudo e do grupo controle, todos os indivíduos da pesquisa tiveram seus valores de TBS calculados a partir de imagens de densitometria da coluna lombar previamente realizadas, utilizando-se software específico TBS iNsign software (TBS iNsign, MedImaps, Switzerland v. 2.1). A avaliação do TBS foi realizada na mesma região de interesse (ROI) utilizada para o cálculo da densidade mineral óssea. Além do TBS, os seguintes dados, quando disponíveis, foram coletados: data da realização do exame; idade;

gênero; estatura; peso; DMO, CMO, área, T-score e Z-score da DMO de coluna lombar, fêmur total, colo femoral, corpo total e rádio 33%

4.2- Análise estatística dos dados:

Inicialmente, foi realizada uma análise exploratória com o objetivo de caracterizar a amostra das pacientes, sendo para isso utilizadas distribuições de frequências para as variáveis qualitativas e medidas descritivas (média, desvio-padrão, mediana, percentis 25 e 75, mínimo e máximo) para as variáveis quantitativas. As variáveis foram testadas quanto a Normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Portanto, os testes utilizados se adequam a distribuição de dados encontrada. Para comparação de médias do grupo controle x casos em relação as variáveis quantitativas deste estudo, foi utilizado o teste T de Student no caso de distribuição Normal e o Teste de Mann-Whitney, que compara mediana, no caso de distribuição não-Normal.

Para comparação do grupo controle x casos em relação as variáveis qualitativas (categóricas) foi utilizado o teste Qui-Quadrado. Os dados da pesquisa foram tratados na versão 20.0 do *Statistic Package for the Social Sciences* (SPSS). Em todos os testes utilizados foi considerado nível de significância de 5%.

5- RESULTADOS

5.1- Trabecular Bone Score in the Skeletal Assessment of Women with Short Stature

Artigo submetido para publicação no ``Endocrine Journal`` em 08 abril de 2019, revisado pelo autores de acordo com a solicitação do editor e re-submetido para nova avaliação em 10 de junho de 2019.

Trabecular Bone Score: A Useful Clinical Tool for the Evaluation of Skeletal Health in Women of Short Stature

Pedro Paulo Martins Alvarenga^{1,2#}, Barbara Campolina Silva^{1,3,4#}, Mariana Picoli Diniz¹, Milena Bellei Leite¹, Caroline Alves Moreira da Silva¹, Jessica de Cássia Mendes Eleutério¹, Maria Marta Sarquis Soares^{2,3}, John P. Bilezikian⁵, Bruno Muzzi Camargos⁶

- 1- School of Medicine, Centro Universitário de Belo Horizonte - UNI-BH, Brazil;
- 2- Department of Medicine, Federal University of Minas Gerais – UFMG – Brazil;
- 3- Division of Endocrinology, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Brazil;
- 4- Division of Endocrinology, Santa Casa de Belo Horizonte, Brazil;
- 5- Metabolic Bone Diseases Unit, Division of Endocrinology, Department of Medicine, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY, USA;
- 6- Centro de Densitometria Óssea/ Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, Brazil.

These authors contributed equally to this work.

Correspondent Author:

Barbara C Silva, MD, PhD
Rua Uberaba, 370/705
Belo Horizonte, MG, 30.180-080
Brazil
+55.31.3295-5206
barbarasilva2131@gmail.com
ORCID#: 0000-0001-7276-581X

Disclosures:

The authors have nothing to disclose.

Abstract:

Purpose: Areal bone mineral density (aBMD) by DXA is underestimated in those with smaller bones and overestimated in those with larger bones. Trabecular bone score (TBS) predicts fracture risk, and is not influenced by bone size. The aim of this study was to evaluate TBS and BMD in women with short stature.

Methods: We retrospectively analyzed DXA scans of all women aged 50 to 90 years old with short stature (<144 cm) obtained in a single center, from 2006-2016. The comparison group comprised women >161cm in height, matched for age and LS BMD, selected from the same database.

Results: The study population included 342 women. The two groups were similar in age, and aBMD at the LS and total hip. Femoral neck aBMD was lower in cases than in taller women. In contrast, TBS was higher in women with short stature than in their taller counterparts (1.347 ± 0.102 vs. 1.250 ± 0.110 ; $p < 0.001$). Bone mineral apparent density (BMAD) and the LS TBS-adjusted BMD T-score were also significantly higher in shorter than in taller women. From the entire cohort, 121 women (67 cases) were osteoporotic by aBMD determinations. Among these subjects, TBS was also greater in cases (1.303 ± 0.103) than in women with standard height (1.190 ± 0.099 ; $p < 0.001$). Despite being considered osteoporotic, 36% of short women, but none of the taller ones, had a normal TBS.

Conclusions: TBS can be a useful adjunct to aBMD for assessing bone quality in short women, in whom aBMD measurement tends to read lower and, thus, could overestimate fracture risk.

Keywords: Trabecular bone score; DXA; short stature; fracture risk; osteoporosis

Introduction

Low bone mineral density (BMD) by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is a strong predictor of fracture risk, and in addition to serving as a diagnostic criterion, a BMD T-score ≤ -2.5 is a widely accepted threshold for pharmacological intervention in osteoporosis [1,2]. Despite being widely used for the assessment of fracture risk in clinical medicine, the measurement of BMD by DXA has disadvantages. It cannot assess other skeletal indices, such as the rate of bone turnover, bone microarchitecture, and microdamage, all of which are importantly related to bone strength [3]. Another disadvantage of DXA is that it is a 2-dimension imaging technology that measures areal BMD (aBMD; g/cm^2) rather than true volumetric BMD (vBMD; g/cm^3). Therefore, aBMD could underestimate true BMD in those with smaller bones and overestimate true BMD in those with larger bones [4,5].

Recent data have shown that short women, despite having a greater prevalence of osteoporosis by self report, had a lower risk of any incident fractures than taller women over a mean follow up period of 8.4 years [6]. These discordant observations suggest that aBMD overestimates fracture risk in short individuals. With this in mind, additional diagnostic tools that are not influenced by body size might be more accurate and help to justify therapeutic decisions in short individuals.

The Trabecular Bone Score (TBS) assesses skeletal texture from lumbar spine (LS) DXA images [7,8]. Many clinical studies have demonstrated that TBS predicts osteoporotic fracture risk independent of DXA BMD and clinical risk factors in postmenopausal women and older men [9-15]. Relevant to the subject of this report, previous data have suggested that TBS is not influenced by bone size [16,17].

To this end, we assessed BMD by DXA and TBS in a group of women > 50 years with short stature compared to an age- and BMD-matched control group. The study was predicated on the hypothesis that TBS in short women would demonstrate metrics that are better than would be expected on the basis of the aBMD determination.

Material and Methods

Study population

In this retrospective study, we analyzed DXA scans of all women aged 50 to 90 years old with short stature (< 144 cm (< 4'9") in height) obtained in a single reference center, as part of their routine clinical care, between 2006 and 2016. The comparison group comprised women > 161cm (> 5'3") in height (standard stature group), matched for age and LS BMD with cases, selected from the same database. The height cutoffs were based on the Z-score of height, defined by the World Health Organization (WHO) growth standard curves and anthropometric data of a population survey by the Brazilian Institute of Geography and Statistics [18,19]. In the WHO female chart of height, the 144cm corresponds to -3.0 standard deviations (SD) of the mean, at the age of 19, age at which the final height (adulthood) is reached. The 161cm cutoff point represents the median height of Brazilian women of 19 years old.

We excluded patients with a body mass index (BMI) outside of the range 15 - 37 kg/m², those with artifacts at the LS that precluded image analyses and woman with a BMD Z-score \leq -2,0 at any skeletal site. The study was approved by the Institutional Review Board of Mater Dei Hospital, Belo Horizonte, Brazil.

Measurements of bone mineral density and trabecular bone score

Areal BMD of 3 skeletal sites (LS, femoral neck, and total hip) was measured by DXA (GE Lunar Prodigy, GE Healthcare, Boston, US; software Encore v. 9.3). The lowest aBMD T-score among the 3 sites measured was used to diagnose osteoporosis or osteopenia, according to the WHO criteria. As previously described [4] bone mineral apparent density (BMAD) of the lumbar spine, an estimate of volumetric bone density (g/cm^3), was calculated using the formula $\text{BMAD} = \text{BMD} / \sqrt{\text{BA}}$ (where BA = bone area). Site-matched TBS data were retrospectively extracted from LS DXA images (GE-Lunar Prodigy Advance) using the TBS iNsight software (TBS iNsight, MedImaps, Switzerland v. 2.1). TBS was calculated based on pixel gray-level variations of the LS DXA images as the slope at the origin of the log-log transform of the experimental variogram [7]. TBS was classified as normal (≥ 1.350), partially degraded (1.200 to 1.350) or fully degraded (< 1.200), as previously proposed [8]. In addition, TBS was used to calculate the TBS-adjusted aBMD T-score, an offset adjustment to the aBMD T-score, recently proposed as a single metric that takes into account both the density and the quality of bone [20]. In short, TBS (mean-centered and age-normalized), a multiplicative interaction term with age (mean-centered), and BMD T-score at the LS, total hip or femoral neck were used to estimate the TBS-adjusted BMD-T-score at each skeletal site [20].

Statistical Analysis

Descriptive data are expressed as mean \pm standard deviation (SD), median (25th–75th percentile) or n (%). The normality of the distribution of each variable was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Between-group differences in means for normally distributed continuous variables were analyzed using the *t*-test. For skewed variables, differences of medians between short and standard stature groups were analyzed using the Mann-Whitney test. Categorical variables were compared by the chi-squared test. The correlation between bone area and TBS was assessed by the Pearson correlation test. Statistical tests were performed at the two-sided 0.05-level of significance. All statistical analyses were performed using the Statistic Package for the Social Sciences (Version 20, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

This report consists of 171 women with short stature (cases) and 171 women with standard height. Baseline characteristics are shown in Table 1. The two groups were well matched by age, LS BMD, and LS BMD T-score. As expected, compared with standard stature women, cases were shorter, weighed less, and tended to have a slightly greater BMI. BMD data of total hip and femoral neck were not available in 5 (3%) subjects in the case group and in 12 (7%) in the standard stature group.

TBS and aBMD by DXA

Mean LS TBS, and aBMD, aBMD T-scores, bone area, bone mineral content (BMC) and BMAD of the lumbar spine, total hip and femoral neck are shown in Table 1. Despite similar or lower aBMD values in cases, TBS measurements were greater in women with short stature than in their taller counterparts. Accordingly, women with

short stature had a significantly lower proportion of fully degraded and partially degraded TBS than taller women (Figure 1). TBS was low (<1.200) in only 12 (7%) cases, whereas a fully degraded TBS was seen in 53 (31%) women with standard stature. A normal TBS ($TBS \geq 1.350$) was observed in 89 (52%) cases, but in only 36 (21%) subjects in the standard stature group (Figure 1). The two groups were well matched by LS aBMD, and the prevalence of osteoporosis and osteopenia, as determined by DXA, was similar between the groups. However, aBMD and T-score at the femoral neck were lower in short stature than in taller women. Similar to the TBS results, and despite the comparable values of LS aBMD between the groups, LS BMAD was significantly higher in the group of women with short stature than in the standard stature group (Table 1). BMAD at the hip sites were similar between the groups. There was no correlation between bone area at the spine and TBS ($r = -0.061$; $p = 0.262$).

TBS-adjusted BMD T-scores

TBS-adjusted BMD T-scores of the LS, total hip and femoral neck are shown in Table 1. LS TBS-adjusted T-score was significantly higher in short women than in their taller counterparts. Femoral neck T-score was lower in cases than in women with standard height, but this difference was no longer observed after the adjustment of the femoral neck T-score by TBS. Following the adjustment of T-score by TBS, in the group of cases, the prevalence of osteoporosis fell from 39% to 34%, whereas in the group of standard stature, the frequency of osteoporosis increased from 32% to 45%.

TBS and aBMD by DXA in osteoporotic patients

As shown in Table 2, when evaluating only subjects with osteoporosis, defined by an aBMD T-score ≤ -2.5 at any skeletal site, the two groups were similar in

age, T-score at the LS, and aBMD and T-score at the total hip. The aBMD at the LS was slightly greater in cases, whereas femoral neck aBMD and T-score were higher in standard stature group. In this group of osteoporotic subjects, TBS was much greater in cases than in women with standard height, as was the LS BMAD. In agreement, despite being considered osteoporotic by aBMD, 35% (n=24) of women with short stature had a normal TBS, while none of the taller individuals displayed a normal TBS value (Figure 2).

Discussion

This is the first study examining trabecular architecture by TBS in postmenopausal women with short stature. Despite having similar LS BMD by DXA, women with reduced height have greater TBS than their taller counterparts. The prevalence of osteoporosis was higher by aBMD in shorter women than in the taller women. In contrast, the TBS analysis shows greater rates of normal or only partially degraded microarchitecture in patients with short stature, while fully degraded microarchitecture was more prevalent in the taller women. Accordingly, the volumetric BMD estimated by BMAD and TBS-adjusted BMD T-scores were greater in women with short stature than in standard stature women.

In agreement with these findings, it is known that patients with small bone sizes have a lower aBMD, but not necessarily inferior bone quality or greater fracture risk. In fact, while aBMD by DXA is underestimated in individuals with short stature, these subjects have, in fact, lower fracture risk than taller subjects. A recent study of ~800,000 postmenopausal women showed that, compared to taller women, a greater proportion of shorter women reported previous diagnosis of osteoporosis [9]. In contrast, over 8.4 years of follow up, the risk of any fracture increased by 21% for each

10-cm increase in height [6]. Femoral neck fractures were particularly increased in taller individuals, with a 48% greater risk for each 10-cm increase in height (RR 1.48; 99% CI 1.39-1.57). Increasing height was also associated with increased fracture risk of the forearm, humerus, patella and ankle. Additional studies have reported increased fracture risk in taller subjects [21-24]. Several mechanisms may explain this finding, including differences in cortical porosity, true vBMD, and impact forces after a fall [6,21-24]

Similarly, Chinese Americans are shorter and exhibit lower aBMD by DXA than Caucasian women [25]. In contrast, they have a lower incidence of hip and forearm fractures than Caucasians [26,27]. This paradox was resolved by studies using high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HRpQCT) that demonstrated greater volumetric BMDs and better microarchitecture in Chinese women than in Caucasian subjects [28,29]. In addition, despite having lower aBMD by DXA, Chinese women have similar TBS values than white controls [17]. Similarly, a recent study of patients with Down Syndrome, who are known to have short stature, showed that despite having a lower BMD by DXA than normal controls, these patients with Down Syndrome have normal volumetric densities as assessed by BMAD, and preserved bone architecture estimated by TBS [16]. These observations are in agreement with our findings that TBS is not influenced by bone size.

The evaluation of vBMD or bone microarchitecture by quantitative computed tomography (QCT) or HRpQCT may be helpful in individuals with very short stature, in whom aBMD overestimates the fracture risk. However, these techniques are not clinically available. Alternatively, DXA-derived analyses such as BMAD or TBS are readily available and can reduce the confounding effect of bone size in the measurement of aBMD. BMAD estimates the true (volumetric) BMD, and appears to better correlate with direct measurements of bone volume and fracture risk than aBMD in subjects with

short stature or in children [5,30]. Confirming this point in the present study, BMAD was significantly higher in women with short stature than in standard stature group. In addition to the BMAD, TBS can be calculated from DXA images using dedicated software. Our data showed that TBS was not correlated to bone area at the spine and it was greater in women with short stature than in those with normal height. Although both methods, BMAD and TBS, could correct for the size artifact inherent in aBMD, TBS has a greater applicability in clinical practice, since it can be used to adjust the FRAX probability of fracture.

The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) does not support the use of TBS as a single measurement to determine treatment recommendations in clinical practice. Alternatively, TBS can be used in association with FRAX and BMD to adjust FRAX-probability of fracture, guiding treatment decisions [15,31]. In the present work, we could not calculate TBS-adjusted FRAX-probabilities of fracture because clinical data were not available. Instead, we calculated TBS-adjusted BMD T-scores as recently proposed by Leslie *et al.* [20], whose results showed that the TBS-adjusted BMD-T-score outperformed the unadjusted BMD T-score for prediction of hip and major osteoporotic fractures. We found a significantly greater TBS-adjusted T-score at the lumbar spine in short women than in taller group.

Our work has limitations. As a convenience sample, the study design did not allow us to obtain subjects' clinical data, such as the etiology of short stature, previous fractures, known metabolic bone diseases or use of medications that could have affected bone mass and/or microarchitecture. However, the comparison group was drawn from the same population, and was matched with cases by age and BMD, generating balanced groups, and minimizing the potential for selection bias. In addition, in order to avoid the inclusion of patients with severe bone diseases and/or secondary forms of

osteoporosis, we excluded individuals with a BMD Z-score lower than -2.0. Vertebral fracture assessment (VFA) by DXA is rarely ordered in clinical practice in our country, so that the information regarding morphometric vertebral fracture as assessed by VFA was not available. Since clinical data and vertebral imaging were not available, we could not correlate TBS and BMD with fracture risk. Finally, HRpQCT is also not available in our study center.

This study, however, has important strengths. This is the first study to assess aBMD, BMAD and TBS in a large number of patients with reduced height. TBS has proven to be a good predictor of fracture risk in various prospective studies [9-15]. Since this measurement is widely available in clinical practice, the results of this work may be useful to assist clinicians in treatment decisions in subjects with short stature.

Our results can be summarized succinctly. Despite having similar or lower BMD by DXA, TBS is greater in women with short stature than in their taller counterparts. BMAD, an estimate of volumetric BMD, and TBS-adjusted BMD T-score, were also greater in patients with reduced height. These findings suggest that TBS may be a useful adjunct to aBMD for assessing bone quality in short women. As previously proposed [31], TBS can be used to adjust the FRAX probability of fracture or, alternatively, it may be used to adjust the BMD T-score in countries where FRAX is unavailable. This approach could help in making therapeutic decisions among women of short stature whose aBMD measurement tends to read lower and, thus, could overestimate fracture risk.

Compliance with Ethical Standards

This work was partially supported by the *Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais - FAPEMIG* (to PPMA and MMSS).

This study consisted of review of medical records, and involved no more than minimal risks to subjects. The Institutional Review Board approved the protocol. All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors

The authors have nothing to disclose.

References

1. Camacho, P.M., Petak, S.M., Binkley, N., Clarke, B.L., Harris, S.T., Hurley, D.L., Kleerekoper, M., Lewiecki, E.M., Miller, P.D., Narula, H.S., Pessah-Pollack, R., Tangpricha, V., Wimalawansa, S.J., Watts, N.B.: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2016. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* **22**(Suppl 4), 1-42 (2016). doi:10.4158/EP161435.GL
2. Johnell, O., Kanis, J.A.: An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* **17**(12), 1726-1733 (2006). doi:10.1007/s00198-006-0172-4
3. Bouxsein, M.L.: Bone quality: where do we go from here? *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* **14 Suppl 5**, S118-127 (2003). doi:10.1007/s00198-003-1489-x
4. Carter, D.R., Bouxsein, M.L., Marcus, R.: New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **7**(2), 137-145 (1992). doi:10.1002/jbmr.5650070204
5. Bachrach, L.K., Marcus, R., Ott, S.M., Rosenbloom, A.L., Vasconez, O., Martinez, V., Martinez, A.L., Rosenfeld, R.G., Guevara-Aguirre, J.: Bone mineral, histomorphometry, and body composition in adults with growth hormone receptor deficiency. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **13**(3), 415-421 (1998). doi:10.1359/jbmr.1998.13.3.415
6. Armstrong, M.E., Kirichek, O., Cairns, B.J., Green, J., Reeves, G.K., Valerie Beral for the Million Women Study, C.: Relationship of Height to Site-Specific Fracture Risk in Postmenopausal Women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **31**(4), 725-731 (2016). doi:10.1002/jbmr.2742
7. Hans, D., Barthe, N., Boutroy, S., Pothuau, L., Winzenrieth, R., Krieg, M.A.: Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom* **14**(3), 302-312 (2011). doi:10.1016/j.jocd.2011.05.005
8. Silva, B.C., Leslie, W.D., Resch, H., Lamy, O., Lesnyak, O., Binkley, N., McCloskey, E.V., Kanis, J.A., Bilezikian, J.P.: Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *Journal of Bone and Mineral Research* **29**(3), 518-530 (2014).
9. Boutroy, S., Hans, D., Sornay-Rendu, E., Vilayphiou, N., Winzenrieth, R., Chapurlat, R.: Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporosis international : a journal established as*

- result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA **24**(1), 77-85 (2013).
doi:10.1007/s00198-012-2188-2
10. Hans, D., Goertzen, A.L., Krieg, M.A., Leslie, W.D.: Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **26**(11), 2762-2769 (2011).
doi:10.1002/jbmr.499
 11. Iki, M., Fujita, Y., Tamaki, J., Kouda, K., Yura, A., Sato, Y., Moon, J.S., Winzenrieth, R., Okamoto, N., Kurumatani, N.: Trabecular bone score may improve FRAX(R) prediction accuracy for major osteoporotic fractures in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* **26**(6), 1841-1848 (2015).
doi:10.1007/s00198-015-3092-3
 12. Iki, M., Tamaki, J., Kadowaki, E., Sato, Y., Dongmei, N., Winzenrieth, R., Kagamimori, S., Kagawa, Y., Yoneshima, H.: Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **29**(2), 399-407 (2014). doi:10.1002/jbmr.2048
 13. Leslie, W.D., Aubry-Rozier, B., Lix, L.M., Morin, S.N., Majumdar, S.R., Hans, D.: Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: the Manitoba Bone Density Program. *Bone* **67**, 10-14 (2014).
doi:10.1016/j.bone.2014.06.034
 14. Schousboe, J.T., Vo, T., Taylor, B.C., Cawthon, P.M., Schwartz, A.V., Bauer, D.C., Orwoll, E.S., Lane, N.E., Barrett-Connor, E., Ensrud, K.E., Osteoporotic Fractures in Men Mr, O.S.S.R.G.: Prediction of Incident Major Osteoporotic and Hip Fractures by Trabecular Bone Score (TBS) and Prevalent Radiographic Vertebral Fracture in Older Men. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **31**(3), 690-697 (2016). doi:10.1002/jbmr.2713
 15. McCloskey, E.V., Odén, A., Harvey, N.C., Leslie, W.D., Hans, D., Johansson, H., Barkmann, R., Boutroy, S., Brown, J., Chapurlat, R.: A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *Journal of bone and mineral research* **31**(5), 940-948 (2016).
 16. Garcia-Hoyos, M., Garcia-Unzueta, M.T., de Luis, D., Valero, C., Riancho, J.A.: Diverging results of areal and volumetric bone mineral density in Down syndrome. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* **28**(3), 965-972 (2017).
doi:10.1007/s00198-016-3814-1
 17. Silva, B.C., Walker, M.D., Abraham, A., Boutroy, S., Zhang, C., McMahon, 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* **16**(4), 554-561 (2013).
18. IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Ministério da Saúde, Brasil. 2008-2009. Available at <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado> - Accessed on June 6, 2019.
 19. WHO: WHO Growth reference data for children and adolescents. Available at https://http://www.who.int/growthref/cht_hfa_girls_z_5_19years.pdf?ua=1 Accessed on June, 6 2019.
 20. Leslie, W., Shevroja, E., Johansson, H., McCloskey, E., Harvey, N., Kanis, J., Hans, D.: Risk-equivalent T-score adjustment for using lumbar spine trabecular bone score (TBS): the Manitoba BMD registry. *Osteoporosis International* **29**(3), 751-758 (2018).
 21. Cummings, S.R., Nevitt, M.C., Browner, W.S., Stone, K., Fox, K.M., Ensrud, K.E., Cauley, J., Black, D., Vogt, T.M.: Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *The New England journal of medicine* **332**(12), 767-773 (1995). doi:10.1056/NEJM199503233321202
 22. Gunnes, M., Lehmann, E.H., Mellstrom, D., Johnell, O.: The relationship between anthropometric measurements and fractures in women. *Bone* **19**(4), 407-413 (1996).
 23. Hemenway, D., Feskanich, D., Colditz, G.A.: Body height and hip fracture: a cohort study of 90,000 women. *International journal of epidemiology* **24**(4), 783-786 (1995).
 24. Bjornerem, A., Bui, Q.M., Ghasem-Zadeh, A., Hopper, J.L., Zebaze, R., Seeman, E.: Fracture risk and height: an association partly accounted for by cortical porosity of relatively thinner cortices. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **28**(9), 2017-2026 (2013). doi:10.1002/jbmr.1934
 25. Xiaoge, D., Eryuan, L., Xianping, W., Zhiguang, Z., Gan, H., Zaijing, J., Xiaoli, P., Hongzhuan, T., Hanwen, W.: Bone mineral density differences at the femoral neck and Ward's triangle: a comparison study on the reference data between Chinese and Caucasian women. *Calcif Tissue Int* **67**(3), 195-198 (2000).
 26. Lauderdale, D.S., Jacobsen, S.J., Furner, S.E., Levy, P.S., Brody, J.A., Goldberg, J.: Hip fracture incidence among elderly Asian-American populations. *American journal of epidemiology* **146**(6), 502-509 (1997).
 27. Ling, X., Aimin, L., Xihe, Z., Xiaoshu, C., Cummings, S.R.: Very low rates of hip fracture in Beijing, People's Republic of China: the Beijing Osteoporosis Project. *American journal of epidemiology* **144**(9), 901-907 (1996).
 28. Walker, M.D., McMahon, D.J., Udesky, J., Liu, G., Bilezikian, J.P.: Application of high-resolution skeletal imaging to measurements of volumetric BMD and skeletal microarchitecture in Chinese-American and white women: explanation of a paradox. *Journal of Bone and Mineral Research* **24**(12), 1953-1959 (2009).
 29. Walker, M.D., Liu, X.S., Stein, E., Zhou, B., Bezati, E., McMahon, D.J., Udesky, J., Liu, G., Shane, E., Guo, X.E.: Differences in bone microarchitecture between postmenopausal Chinese-American and white women. *Journal of Bone and Mineral Research* **26**(7), 1392-1398 (2011).

30. Crabtree, N., Höglér, W., Cooper, M., Shaw, N.: Diagnostic evaluation of bone densitometric size adjustment techniques in children with and without low trauma fractures. *Osteoporosis International* **24**(7), 2015-2024 (2013).
31. Silva, B.C., Broy, S.B., Boutroy, S., Schousboe, J.T., Shepherd, J.A., Leslie, W.D.: Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom* **18**(3), 309-330 (2015). doi:10.1016/j.jocd.2015.06.008

Figure Legends:

Figure 1. Prevalence of (A) normal aBMD, osteopenia and osteoporosis; and (B) normal, partially degraded and fully degraded TBS in cases and standard stature women in the entire study population.

*Represent significant differences of frequency of normal, partially degraded and fully degraded TBS between the short stature and the standard stature groups ($p < 0.001$).

Figure 2. Prevalence of degraded, partially degraded and normal TBS in osteoporotic subjects.

*Represent significant differences of frequency of normal, partially degraded and fully degraded TBS between the short stature and the standard stature groups ($p < 0.001$).

Table 1. Anthropometric and densitometric characteristics (mean \pm SD):

Characteristics	Short stature (n=171)	Standard stature (n=171)
Age (yr)	69.8 \pm 8.6	69.7 \pm 8.5
Weight (kg)	54.7 \pm 8.4**	71.3 \pm 11.8
Height (cm) ^a	142.0 (140.5; 143.0)**	164.0 (162.5; 166.0)
BMI (kg/m ²)	27.4 \pm 4.2*	26.3 \pm 4.2
LS TBS (unitless)	1.347 \pm 0.102**	1.250 \pm 0.110
LS aBMD (g/cm ²) ^a	0.973 (0.880; 1.090)	0.974 (0.880; 1.090)
T-score ^a	-1.7 (-2.5; -0.7)	-1.7 (-2.5; -0.8)
Z-score ^a	-0.1 (-0.9; 0.8)	-0.1 (-1.0; 0.8)
LS TBS-adjusted T-score	-1.2 \pm 1.6*	-1.8 \pm 1.7
LS BMC (g)	38.82 \pm 10.52**	48.50 \pm 13.92
LS area (cm ²)	39.15 \pm 7.46**	48.52 \pm 9.39
LS BMAD (g/cm ³)	0.160 \pm 0.028**	0.144 \pm 0.024
TH aBMD (g/cm ²)	0.850 \pm 0.127	0.856 \pm 0.124
T-score	-1.3 \pm 1.0	-1.2 \pm 1.0
Z-score	0.2 \pm 0.9	0.2 \pm 0.9
TH TBS-adjusted T-score	-1.1 \pm 1.1	-1.3 \pm 1.1
TH BMC (g)	25.86 \pm 3.99*	24.33 \pm 4.45
TH area (cm ²)	28.72 \pm 2.73**	30.32 \pm 2.72
TH BMAD (g/cm ³)	0.159 \pm 0.025	0.155 \pm 0.023
FN aBMD (g/cm ²)	0.789 \pm 0.115*	0.829 \pm 0.117
T-score	-1.8 \pm 0.8*	-1.5 \pm 0.9
Z-score	-0.1 \pm 0.8*	0.1 \pm 0.8
FN TBS-adjusted T-score	-1.6 \pm 0.9	-1.6 \pm 1.0
FN BMC (g)	3.83 \pm 0.64*	3.63 \pm 0.65
FN area (cm ²)	4.56 \pm 0.61*	4.76 \pm 0.49
FN BMAD (g/cm ³)	0.371 \pm 0.061	0.381 \pm 0.058

*p<0.05 and **p<0.001 versus control subjects;

^a Data are expressed as median (25th; 75th percentiles) and the difference between groups assessed by the Mann-Whitney test;

BMI: body mass index; aBMD: areal bone mineral density; BMC: bone mineral content; BMAD: bone mineral apparent density; TBS: trabecular bone score; LS: lumbar spine; TH: total hip; FN: femoral neck.

Table 2. Anthropometric and densitometric characteristics in osteoporotic subjects (mean \pm SD):

Characteristics	Short stature (n=67)	Standard stature (n=54)
Age (yr)	72.7 \pm 8.0	71.6 \pm 8.0
Weight (kg)	52.4 \pm 7.7**	66.6 \pm 11.3
Height (cm) ^a	142.0 (140.0; 142.0)**	164.0 (163.0; 166.0)
BMI (kg/m ²)	26.3 \pm 3.9*	24.6 \pm 4.2
LS TBS (unitless)	1.303 \pm 0.103**	1.190 \pm 0.099
LS aBMD (g/cm ²) ^a	0.859 (0.810 ; 0.940)*	0.832 (0.790; 0.870)
T-score ^a	-2.7 (-3.2; -2.0)	-2.9 (-3.3; -2.6)
Z-score ^a	-1.0 (-1.6; -0.6)*	-1.3 (-1.6; -0.9)
LS BMC (g)	33.44 \pm 7.76*	37.81 \pm 7.93
LS BMAD (g/cm ³)	0.145 \pm 0.026**	0.126 \pm 0.018
TH aBMD (g/cm ²)	0.764 \pm 0.109	0.762 \pm 0.097
T-score	-1.9 \pm 0.9	-2.0 \pm 0.8
Z-score	-0.3 \pm 0.9	-0.4 \pm 0.7
FN aBMD (g/cm ²)	0.705 \pm 0.091*	0.754 \pm 0.101
T-score	-2.4 \pm 0.7*	-2.0 \pm 0.7
Z-score	-0.5 \pm 0.7	-0.3 \pm 0.7

*p<0.05 and **p<0.001 versus control subjects;

^aData are expressed as median (25th; 75th percentiles) and the difference between groups assessed by the Mann-Whitney test;

BMI: body mass index; aBMD: areal bone mineral density; BMC: bone mineral content; BMAD: bone mineral apparent density; TBS: trabecular bone score; LS: lumbar spine; TH: total hip; FN: femoral neck.

Fig 1.

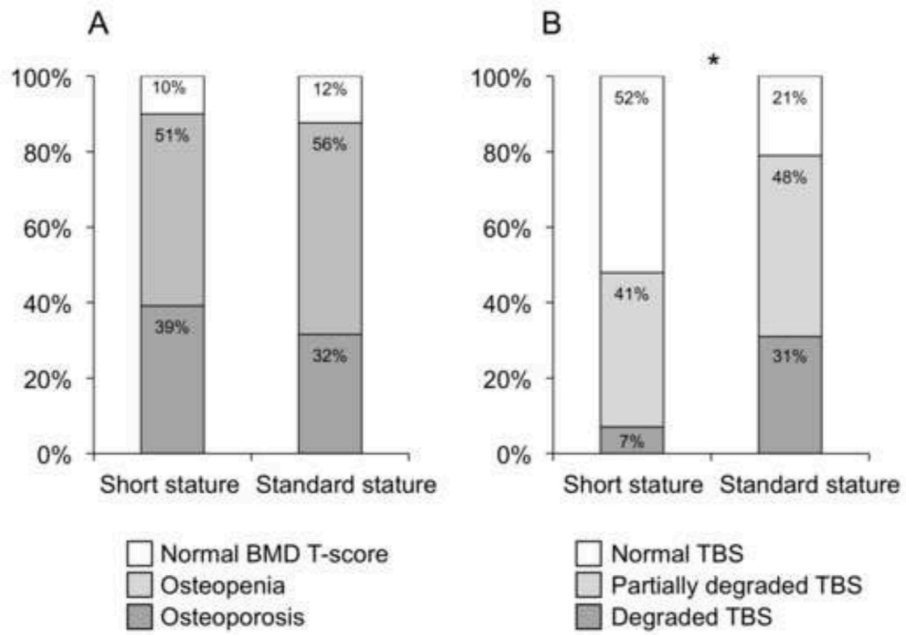
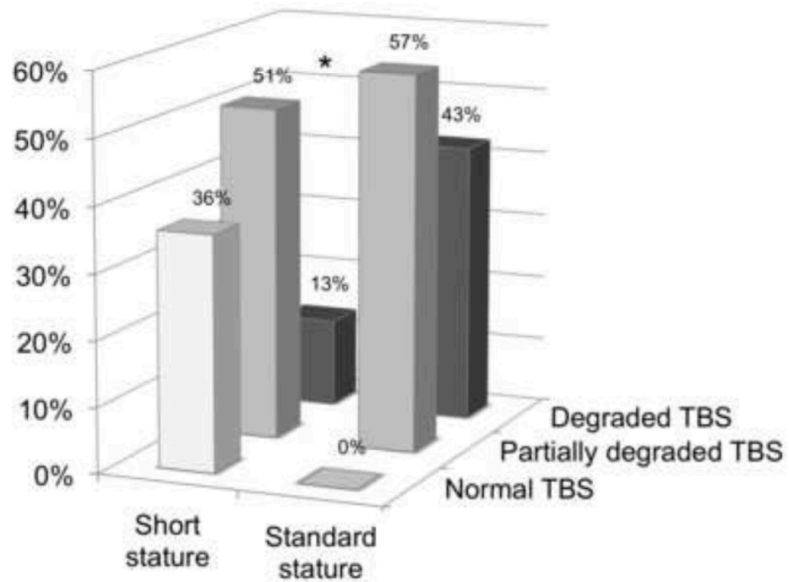


Fig 2.



6- Considerações finais

Resultados desse estudo apresentam pela primeira vez dados de microarquitetura avaliada pelo TBS em mulheres com baixa estatura. Observou-se uma prevalência maior de osteoporose (definida pela aBMD) em mulheres com baixa estatura, a despeito de uma melhor microarquitetura avaliada pelo TBS nesse mesmo grupo. Da mesma maneira, quando avaliada a BMAD de coluna lombar, mulheres com baixa estatura também apresentaram valores melhores em relação ao grupo de mulheres com estatura normal. Reafirma-se então a necessidade de se considerar o conceito de qualidade óssea, fazendo com que haja um olhar além dos dados de densidade mineral óssea areal, principalmente em circunstâncias em que sua avaliação apresente limitações. Esse trabalho indica que uma avaliação adicional do tecido ósseo, combinada à avaliação da aDMO, pode fornecer informações adicionais sobre qualidade óssea.

Sabe-se que na prática clínica, a medida da DMO por densitometria é o padrão ouro no diagnóstico da osteoporose, e define o seguimento dos pacientes: estabelece pontos de corte para início do tratamento e avalia resposta terapêutica às drogas antiosteoporóticas. É um método de fácil acesso, baixa radiação, porém apresenta algumas limitações, como a influência do tamanho ósseo em seus resultados. Sendo assim, avaliar o real risco de fraturas é de extrema importância, evitando o tratamento excessivo em mulheres com baixa massa óssea pela DXA porém com outros parâmetros de qualidade óssea normais. Esse trabalho demonstrou que o TBS não é influenciado pelo tamanho do osso. Portanto, o TBS é uma ferramenta útil e pode auxiliar naqueles pacientes cuja baixa massa óssea, definida pela

densidade mineral óssea areal, reflete um esqueleto pequeno e não uma redução na resistência do tecido esquelético

Apesar do TBS refletir a microarquitetura trabecular, avaliando a qualidade óssea, ele não deve ser utilizado como um parâmetro isolado para a tomada de decisões clínicas. Por outro lado, ele pode ser utilizado no cálculo do FRAX, ajustando o risco de fraturas estimado por essa ferramenta, podendo então ser usado nas decisões clínicas e início de tratamento. Ademais, como recentemente demonstrado por Leslie *et al.*, o TBS pode ser usado para ajustar os valores de T-score de DMO obtida pela DXA, incorporando mais um fator da qualidade óssea à predição do risco de fraturas. Qualquer uma dessas propostas poderiam auxiliar na tomada de decisões terapêuticas entre mulheres de baixa estatura cuja redução da DMO areal reflete uma redução do tamanho do esqueleto e não uma diminuição na qualidade óssea ou aumento no risco de fraturas.

7 - Referências bibliográficas

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646-50.
2. Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. *Bone.* 1996;18(3 Suppl):185S-9S.
3. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 1996;156(14):1521-5.
4. Hannan EL, Magaziner J, Wang JJ, Eastwood EA, Silberzweig SB, Gilbert M, et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA.* 2001;285(21):2736-42.
5. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-33.
6. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *Jama.* 2002;288(15):1889-97.
7. Bouxsein ML. Bone quality: where do we go from here? *Osteoporosis international.* 2003;14(5):118-27.
8. Martin RM, Correa PHS. Bone quality and osteoporosis therapy. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2010;54(2):186-99.
9. Kanis JA, Devogelaer J-P, Gennari C. Practical guide for the use of bone mineral measurements in the assessment of treatment of osteoporosis: a position paper of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporosis international.* 1996;6(3):256-61.
10. Berger A. How does it work?: Bone mineral density scans. *BMJ: British Medical Journal.* 2002;325(7362):484.
11. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *The Lancet.* 2002;359(9321):1929-36.
12. Pasco J, Seeman E, Henry M, Merriman E, Nicholson G, Kotowicz M. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporosis International.* 2006;17(9):1404-9.
13. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *Journal of Clinical Densitometry.* 2004;7(3):255-61.
14. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *Journal of bone and mineral research.* 2004;19(6):893-9.
15. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *Journal of bone and mineral research.* 1992;7(2):137-45.
16. Sran MM, Boyd SK, Cooper DM, Khan KM, Zernicke RF, Oxland TR. Regional trabecular morphology assessed by micro-CT is correlated with failure of aged thoracic vertebrae under a posteroanterior load and may determine the site of fracture. *Bone.* 2007;40(3):751-7.
17. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne M, Krebs S, Rohmer V, et al. Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2000;15(1):13-9.

18. Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone*. 2008;42(4):775-87.
19. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenrieth R, Krieg M-A. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *Journal of Clinical Densitometry*. 2011;14(3):302-12.
20. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(11):2762-9.
21. Pothuaud L, Barthe N, Krieg M-A, Mehse N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine bmd-matched, case-control study. *Journal of Clinical Densitometry*. 2009;12(2):170-6.
22. Rabier B, Héraud A, Grand-Lenoir C, Winzenrieth R, Hans D. A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): analysing the odds of vertebral fracture. *Bone*. 2010;46(1):176-81.
23. Silva BC, Walker MD, Abraham A, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, et al. 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*. 2013;16(4):554-61.
24. IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Ministério da Saúde, Brasil. 2008-2009. Available at <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado>
25. WHO: WHO Growth reference data for children and adolescents. Available at https://http://www.who.int/growthref/cht_hfa_girls_z_5_19years.pdf?ua=1 Accessed on June, 6 2019

8 – Anexo A

Parecer de aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa

HOSPITAL MATER DEI - MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: UTILIDADE DO TRABECULAR BONE SCORE (TBS) COMO MÉTODO COMPLEMENTAR DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE ÓSSEA EM MULHERES COM BAIXA ESTATURA

Pesquisador: BRUNO MUZZI CAMARGOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56045216.0.0000.5128

Instituição Proponente: Hospital Mater Dei S/A

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.568.477

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo, do tipo caso-controle aninhado, comparativo entre o método de avaliação da densidade mineral óssea (DMO) por DXA que é atualmente o padrão ouro para o diagnóstico da osteoporose e o método TBS (do inglês, Trabecular Bone Score) que é um índice de gradiente textural que utiliza imagens de absorciometria de raio-X de dupla energia (DXA) da coluna lombar para estimar a microarquitetura óssea.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a utilidade do TBS como método complementar para estimar a qualidade óssea em mulheres com baixa estatura

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como nesse estudo o TBS será obtido à partir de exames de densitometria óssea previamente realizados, que será comparado à densidade mineral óssea (DMO), em pacientes de baixa estatura e estatura normal e o estudo será realizado através da consulta de todos os exames de densitometria já realizados, a questão de riscos para os sujeitos da pesquisa não se aplica

Quanto aos benefícios, segundo o pesquisador, residem na possibilidade de acrescentar novos dados a um tema ainda não explorado na literatura nacional e internacional. Além disso, os

Endereço: Rua Mato Grosso, 1.100, 5º andar bloco II

Bairro: Santo Agostinho

CEP: 30.190-081

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3339-9779

Fax: (31)3339-9571

E-mail: cpesquisa@materdei.com.br

Continuação do Parecer: 1.568.477

resultados desse estudo podem beneficiar indivíduos de baixa estatura que recebem tratamento prolongado com medicamentos anti-osteoporóticos, para os quais tal terapia não estaria indicada se o risco de fratura fosse reavaliado pelo resultado do TBS.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo é pertinente e se justifica pela hipótese de que o TBS não seja influenciado pelo tamanho do osso. Dessa forma, acredita-se que o TBS esteja normal em uma grande proporção de pacientes com baixa densidade mineral óssea e baixa estatura, sugerindo que este método seja de grande utilidade na avaliação da saúde óssea e risco de fratura nesse grupo de pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

os termos de apresentação obrigatória foram enviados: Projeto, Carta de Anuência do Coordenador do Setor, Solicitação de dispensa do TCLE, Confidencialidade, Cronograma, Orçamento

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_670204.pdf	12/05/2016 18:22:23		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	12/05/2016 18:19:32	Barbara Campolina C Silva	Aceito
Outros	Carta_Anuencia.pdf	18/04/2016 11:39:44	Barbara Campolina C Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Carta_Substituicao_TCLE.pdf	18/04/2016 11:39:13	Barbara Campolina C Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_TBS_Final.pdf	17/04/2016 21:43:26	Barbara Campolina C Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Mato Grosso, 1.100 , 5º andar bloco II
Bairro: Santo Agostinho **CEP:** 30.190-081
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3339-9779 **Fax:** (31)3339-9571 **E-mail:** cpesquisa@materdei.com.br

Página 02 de 03

Continuação do Parecer: 1.568.477

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 31 de Maio de 2016

Assinado por:
Alexandre Andrade dos Anjos Jácome
 (Coordenador)