CAIO GONÇALVES DE SOUZA

Análise histomorfométrica do colo femoral em pacientes com e sem fratura do colo do fêmur

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

Área de Concentração: Ortopedia e Traumatologia

Orientador: Prof. Alberto Tesconi Croci

São Paulo

2007

SUMÁRIO

DEDICATÓRIAS

AGRADECIMENTOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO ---------- 01

2. OBJETIVO ---------- 09

3. REVISÃO DA LITERATURA ---------- 10

3.1. Histomorfometria ---------- 10

3.2. Análise bidimensional e tridimensional da arquitetura --- 13

3.3. Fratura do colo do fêmur ---------- 14

3.4. Osteoartrose e osteoporose ---------- 19

4. CASUÍSTICA E MÉTODO ---------- 25

4.1. Critérios de inclusão ---------- 25

4.2. Critérios de exclusão ---------- 26

4.3. Formação dos Grupos ---------- 26

4.4. Casuística ---------- 27

4.5. Estudo da Casuística ---------- 30

4.6. Exames subsidiários ---------- 32

4.7. Coleta das peças ---------- 33

4.8. Histomorfometria ---------- 36

4.9. Análise Estatística ---------- 39

5. RESULTADOS ---------- 41

5.1. Resultados de exames laboratoriais ---------- 41

5.2. Resultados da densitometria óssea ---------- 43

5.3. Resultados da análise histomorfométrica ---------- 46

6. DISCUSSÃO ---------- 55

6.1. Os resultados ---------- 55

6.2. Comparação entre os dois grupos estudados ---------- 59

6.3. Histomorfometria óssea ---------- 63

6.4. Comparação com resultados da literatura ---------- 69

7. CONCLUSÕES ---------- 72

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ---------- 73

9. BIBLIOGRAFIA CONSULTADA ---------- 85

10. ANEXOS ---------- 87

10.1. Classificação de Garden para fraturas do colo femoral - 87

10.2. Lâminas das análises histomorfométricas ---------- 88

DEDICATÓRIAS

"Some day, when I'm awfully low,
When the world is cold,
I will feel a glow just thinking of you...
And the way you look tonight.

Yes you're lovely, with your smile so warm
And your cheeks so soft,
There is nothing for me but to love you,
And the way you look tonight.

With each word your tenderness grows,
Tearing my fear apart...
And that laugh that wrinkles your nose,
It touches my foolish heart.

Lovely ... Never, ever change.
Keep that breathless charm.
Won't you please arrange it?
'Cause I love you ... Just the way you look tonight."

(Tony Bennett /Frank Sinatra)

Para minha família, com amor.

Para minha amada esposa e melhor amiga, Fernanda.

Para minha querida filha Alice.

Para minha companheira de quatro patas, Mel.

E para os que ainda não estão conosco...

Para o pai, Márcio, e minha mãe, Rita, que me carregaram nos momentos mais difíceis...

"Esta noite tive um sonho; sonhei que caminhava pela praia acompanhada do senhor e que, na tela da noite, estavam sendo repassados todos os dias de minha vida. Olhei para trás e vi que a cada dia em que passava o filme de minha vida, surgiram pegadas na areia; uma delas era minha, a outra do senhor.

Assim continuávamos andando até que todos os meus dias se acabaram. Então, parei e olhei novamente para trás, reparando que em certos lugares havia apenas uma pegada.

E esses lugares coincidiram, justamente, com os dias mais difíceis de minha vida, os dias de maior angústia, maior medo, maior dor.

Perguntei, então, ao senhor:

- Senhor, tu disseste que estarias comigo todos os dias e eu aceitei viver contigo. Mas, por que tu me deixaste nos piores momentos de minha vida?

O senhor me respondeu:

- Meu filho, eu te amo e disse que estaria contigo por toda a caminhada e que não te deixaria por um minuto sequer, e não deixei!

- Os dias em que tu viste apenas uma pegada na areia, foram os dias em que te carreguei..."

(Elizabeth Steinwood, 1936)

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Olavo Pires de Camargo, pelo apoio constante e por ser um exemplo a ser seguido.

Ao Professor Alberto Tesconi Croci, meu orientador, chefe do grupo de quadril, pelos ensinamentos e pela nossa amizade.

Ao Professor Tarcísio Eloy Pessoa Barros Filho, por sempre ter me ajudado e apoiado.

À Professora Vanda Jorgetti e toda a equipe do LIM 16, por toda a preparação do material e análise histomorfométrica desta Tese, sem as quais este e outros trabalhos nossos não seriam possíveis.

Ao Professor Arnaldo Valdir Zumiotti, chefe da disciplina de Traumatologia.

Ao Doutor Jorge dos Santos Silva, chefe do Pronto-Socorro, pela sua amizade.

Ao Doutor Raul Bolliger Neto e à equipe do LIM 41, pelo apoio na metodologia e na parte estatística deste trabalho.

Aos amigos plantonistas da quinta-feira, Doutor Carlos Augusto Malheiros Luzo e Doutor José Ricardo Negreiros Vicente, pelo apoio e pelo auxílio na coleta das peças cirúrgicas.

À Rosana Moreno Costa e Maria Helena Nunes, da secretaria de pós-graduação, pelo apoio que me foi dado neste período.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Idade das pacientes participantes do trabalho em meses na data da cirurgia de artroplastia de quadril (coleta do material para histomorfometria óssea). ---------- 31

TABELA 2 – Medida da densidade mineral óssea do colo do fêmur medida pela densitometria óssea em g/cm^2. ---------- 46

TABELA 3 – Volume ocupado pelo osso trabecular, mineralizado ou não, expresso como porcentagem do volume ocupado pela medula óssea e trabéculas, medido na região do colo femoral pelo método de histomorfometria óssea. ---------- 48

TABELA 4 – Espessura das trabéculas, expressa em μm, medidas na região do colo femoral pelo método de histomorfometria óssea. -- 49

TABELA 5 – Distância (separação) entre as trabéculas ósseas, expressa em μm, medidas na região do colo femoral pelo método de histomorfometria óssea. ---------- 51

TABELA 6 – Número de trabéculas ósseas por milímetro de tecido ósseo, encontradas na região do colo femoral, medidas pelo método de histomorfometria óssea. ---------- 53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Gráfico de dispersão das idades do Grupo 1 e 2 ------- 30

Figura 2 – Cabeça e colo do fêmur junto a trefina e haste -------- 34

Figura 3 – Orifício de saída da trefina junto ao ligamento --------- 35

Figura 4 – Cilindro ósseo antes de ser colocado em Etanol -------- 36

Figura 5 - Gráfico de dispersão da espessura das trabéculas do Grupo 1 e 2 ---------- 50

Figura 6 - Gráfico de dispersão da separação das trabéculas do Grupo 1 e 2 ---------- 52

Figura 7 - Gráfico de dispersão do número das trabéculas do Grupo 1 e 2 ---------- 54

Figura 8 – Análise histomorfométrica do paciente número 1 do Grupo 1 (Grupo – Fraturas). ---------- 88

Figura 9 – Análise histomorfométrica do paciente número 2 do Grupo 1 (Grupo – Fraturas). ---------- 89

Figura 10 – Análise histomorfométrica do paciente número 3 do Grupo 1 (Grupo – Fraturas). ---------- 90

Figura 11 – Análise histomorfométrica do paciente número 4 do Grupo 1 (Grupo – Fraturas). ---------- 91

Figura 12 – Análise histomorfométrica do paciente número 5 do Grupo 1 (Grupo – Fraturas). ---------- 92

Figura 13 – Análise histomorfométrica do paciente número 6 do Grupo 1 (Grupo – Fraturas). ---------- 93

Figura 14 – Análise histomorfométrica do paciente número 7 do Grupo 1 (Grupo – Fraturas). ---------- 94

Figura 15 – Primeira parte da análise histomorfométrica do paciente número 1 do Grupo 2 (Grupo – Controle). ---------- 95

Figura 16 – Segunda parte da análise histomorfométrica do paciente número 1 do Grupo 2 (Grupo – Controle). ---------- 96

Figura 17 – Análise histomorfométrica do paciente número 2 do Grupo 2 (Grupo – Controle). ---------- 97

Figura 18 – Análise histomorfométrica do paciente número 3 do Grupo 2 (Grupo – Controle). ---------- 98

Figura 19 – Análise histomorfométrica do paciente número 4 do Grupo 2 (Grupo – Controle). ---------- 99

Figura 20 – Primeira parte da análise histomorfométrica do paciente número 5 do Grupo 2 (Grupo – Controle). ---------- 100

Figura 21 – Segunda parte da análise histomorfométrica do paciente número 5 do Grupo 2 (Grupo – Controle). ---------- 101

Figura 22 – Análise histomorfométrica do paciente número 6 do Grupo 2 (Grupo – Controle). ---------- 102

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Relação das pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico do quadril, do Grupo 1 (Grupo – Fraturas) por ordem cronológica da internação, com a data da internação, a idade (em anos e meses entre os parênteses), o diagnóstico inicial, a data da cirurgia e o procedimento realizado. ---------- 28

Quadro 2 – Relação das pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico do quadril, do Grupo 2 (Grupo – Controle) por ordem cronológica da internação, com a data da internação, a idade (em anos e meses entre os parênteses), o diagnóstico inicial, a data da cirurgia e o procedimento realizado. ---------- 29

Quadro 3 – Relação das pacientes do Grupo 1 (Grupo – Fraturas) seguindo a numeração do quadro 1 com resultados de exames laboratoriais e de densitometria mineral óssea. ---------- 42

Quadro 4 – Relação das pacientes do Grupo 2 (Grupo – Controle) seguindo a numeração do quadro 2 com resultados de exames laboratoriais e de densitometria mineral óssea. ---------- 43

Quadro 5 – Relação das pacientes do Grupo 1 (Grupo – Fraturas) seguindo a numeração do quadro 1 com resultados da densitometria mineral óssea. ---------- 44

Quadro 6 – Relação das pacientes do Grupo 2 (Grupo – Controle) seguindo a numeração do quadro 2 com resultados da densitometria mineral óssea. ---------- 45

RESUMO

Souza CG. Análise histomorfométrica do colo femoral em pacientes com e sem fratura do colo do fêmur [Tese]. São Paulo, 2007. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Foi analisada a parte trabecular do colo do fêmur de 13 pacientes do sexo feminino, com idade acima dos 60 anos, com o método da histomorfometria óssea. Sete destas pacientes tiveram fratura do colo do fêmur. Todas foram submetidas a artroplastia do quadril. O exame de densitometria óssea não mostrou diferença significativa. Na espessura média das trabéculas não houve diferença significativa, porém o número de trabéculas foi menor e a separação entre elas foi maior no grupo com fraturas.

Descritores: 1.Osso e ossos / anatomia & histologia 2.Fraturas do quadril 3.Remodelação óssea 4.Osteoporose 5.Densitometria 6.Idoso 7.Mulheres

SUMMARY

Souza CG. Histomorphometric evaluation of the femoral neck in patients with or without femoral neck fractures [Thesis]. São Paulo, 2007. São Paulo University Medical School.

A histomorphometry evaluation of the trabecular part of the femoral neck was performed in 13 women over 60 years old submitted to hip arthroplasty. Seven of these patients had a femoral neck fracture. The bone mineral density showed no difference between both groups. The average thickness did not have significant between both groups, but the trabecular separation was higher and the number of trabecular bone was lower in the fracture group.

Descriptors: 1.Bone and bones / anatomy & histology 2.Hip fractures 3.Bone remodeling 4.Osteoporosis 5.Densitometry 6.Aged 7.Women

1. INTRODUÇÃO

Nos dias de hoje os traumatismos representam uma das principais causas de óbitos na população mundial. As fraturas, principalmente em pacientes idosos, acarretam várias complicações clínicas e geram um custo elevado para os sistemas de saúde de vários países. Segundo as estatísticas encontradas na literatura, a cada ano em torno de trezentas mil fraturas na região proximal do fêmur são causadas por traumas de baixa energia, somente nos Estados Unidos (Cooper et al, 1992). Este tipo de fratura acomente principalmente pacientes idosos. Os custos e as dificuldades no manejo destes pacientes nos levaram a tentar prevenir estas fraturas antes que elas ocorressem, e alguns avanços já ocorreram nesta área, com medicações administradas para evitar a fragilidade óssea (Lu-Yao et al, 1994; Parker et al, 2000). Porém, ainda não esta claro na literatura quais são os fatores (e a ordem cronológica deles) que levam a falha do tecido ósseo na região do fêmur proximal, e o conhecimento exato de todos eles é muito importante para que possamos fazer uma prevenção mais efetiva no futuro e diminuir o custo financeiro e mesmo de vidas que este tipo de fratura traz.

É conhecido que com o envelhecimento os ossos do esqueleto axial ficam com um diâmetro maior na área medular e com a região cortical menos espessa, o que provavelmente acarreta em uma

menor resistência ao suporte de carga (Christiansen et al., 1990; Cooper et al., 1992). Para alguns autores, este fato, isoladamente, é o que leva aos pacientes idosos a terem um maior número de fraturas do colo femoral por traumas de baixa energia (Nishiara, 1995; Bell et al., 1999; Cabtree et al., 2001). Porém, é sabido que os pacientes com este tipo de fraturas tendem a ter alguns anos antes fraturas no corpo das vértebras. Isto acontece porque a porcentagem de osso esponjoso (trabecular) nos corpos vertebrais é maior que no colo do fêmur, e com o envelhecimento o osso esponjoso tem uma diminuição da densidade óssea mais precoce que o osso cortical. Assim sendo, podemos prever que o osso esponjoso do colo do fêmur deve sofrer alterações estruturais antes do osso cortical, e se conseguirmos ver estas alterações (com algum exame auxiliar não invasivo) antes que a cortical seja afetada, nossa prevenção será mais eficaz.

A pergunta que levou a elaboração deste trabalho é por que algumas pessoas fraturam o colo de fêmur e outras, da mesma idade, gênero e raça, não. Existem muitos estudos na literatura sobre este tema, e há até mesmo um consenso que pessoas com osteoporose têm um maior risco de fraturar do que pessoas sem esta patologia.

O diagnóstico da osteoporose é multifatorial, e inclui fatores como raça (Pollitzer et al., 1989), sexo, peso, hábitos (tabagismo, sedentarismo), uso de medicações específicas (corticóides), outras doenças sistêmicas (tireóide, má absorção) e até mesmo um histórico

prévio de fraturas em locais específicos (rádio distal, úmero proximal, costelas, corpos vertebrais e fêmur proximal) causadas por um trauma de baixa energia (Daniell et al., 1976; Mazess et al., 1982). Segundo dados da literatura atual a cada ano em torno de um milhão e meio de fraturas são atribuídas à osteoporose, e destas, cerca de trezentas mil são na região proximal do Fêmur (Christiansen et al., 1990; Cooper et al., 1992; Lu-Yao et al., 1994; Parker et al., 2000).

O exame mais utilizado atualmente para se diagnosticar a osteoporose é a densitometria óssea, que faz a medição da densidade (embora seja um exame bidimensional – g/cm^2) do paciente e compara contra a densidade de adultos jovens (T score) compatíveis com a raça e o sexo (Cummings et al., 1990; Faulkner et al., 1993).

Desde a década de 1960, com o desenvolvimento dos estudos de absorção de um feixe único de energia para medir a densidade mineral óssea do antebraço, inúmeras modalidades de aparelhos baseados em fontes radioativas e posteriormente em raios X permitiram a medida de sítios ósseos periféricos e axiais, com progressiva melhora na acurácia e precisão. A densitometria óssea por DXA (*dual energy x-ray absorptiometry*) é um bom método quantitativo de avaliação da massa óssea, útil para se triar pacientes com risco de fratura. Em 1994 a Organização Mundial da Saúde, baseada no fato que a medida da densidade mineral óssea fornecida pela densitometria tem uma relação com o risco de fraturas (Miller et

al., 1996) e tem excelente reprodutividade, definiu o diagnóstico densitométrico de osteoporose.

A análise do exame no fêmur proximal envolve a medida da densidade mineral em três regiões: colo de fêmur, trocanter maior e a região do triângulo de Wards (área de menor densidade da região proximal do fêmur, com predomínio de osso trabecular). O exame também nos fornece uma medida de todo o fêmur proximal, conhecida como fêmur total, que por ser menos dependente de posicionamento e apresentar um coeficiente de variação menor, pode ser muito útil no seguimento do paciente.

Quando, no exame densitométrico, se obtém uma diferença de 2,5 desvios-padrão para baixo em relação ao T score, é feito o diagnóstico, segundo critérios aprovados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), de osteoporose. Entre 1,0 e 2,5 desvios-padrão para baixo do T score o paciente é considerado como tendo osteopenia, segundo esta convenção (Mirsky et al., 1998).

Os defensores da densitometria (que só mede a parte quantitativa do tecido ósseo) como exame para se fazer o diagnóstico da osteoporose relatam que os métodos de avaliação da micro-arquitetura óssea (que medem a parte qualitativa e quantitativa do tecido ósseo) permanecem pouco informativos e pouco práticos, enquanto que a densitometria por DEXA tem baixo custo, baixa dose de radiação e é acessível à população em geral. Entretanto, o conceito de resistência óssea que é aceito entre os pesquisadores da

área há vários anos é que ela é formada tanto por um fator quantitativo quanto por um fator qualitativo do osso. Os fatores quantitativos já foram exaustivamente pesquisados com a densitometria e até com a tomografia computadorizada (Mayhew et al., 2004) e a ressonância magnética (Majumdar et al., 1997 e 1998). Já os fatores qualitativos da região do fêmur (a micro-arquitetura) ainda necessitam de estudos.

Além deste fato, a densitometria não explica o fato de que nem todos os pacientes com baixa densidade mineral óssea virão a fraturar a vértebra ou principalmente o terço proximal do fêmur, e também não explica os trabalhos que utilizam medicações contra osteoporose e que mostram a diminuição da incidência de fraturas antes mesmo de ocorrer uma melhora na densidade mineral óssea. Existe também evidência de pacientes que não foram classificados como tendo osteoporose no exame de densitometria e que acabam tendo uma fratura causada por um trauma de baixa energia nas regiões típicas de fratura por osteoporose. Basta nos lembrarmos da época em que se utilizava o fluoreto de sódio para se tratar a osteoporose. Os pacientes tratados com esta medicação tinham um aumento no volume ósseo medido através da densitometria (maior do que as medicações atualmente em uso conseguem fazer), mas também tinham um aumento na incidência de fraturas, mostrando que não devemos nos basear somente em um exame quantitativo sob o risco de prejudicarmos nossos pacientes. Devemos ressaltar

que o conceito atual no estudo do metabolismo osso é que o importante para a resistência do tecido ósseo é a sua micro-arquitetura (que o torna tão resistente como alguns metais, apesar de ser mais leve e ter maior elasticidade), e não a sua densidade (Frost, 1969; Dalle Carbonare et al., 2005).

Na literatura encontramos muitos autores que se fizeram esta pergunta e tentaram respondê-la estudando a região cortical do colo femoral, onde o osso é mais compacto e possivelmente mais resistente à carga que na região esponjosa do colo.

Um motivo pelo qual acreditamos que não foi dada atenção à região esponjosa do fêmur proximal é que sempre se inferiu que suas alterações seriam óbvias, bastando analisar o conhecimento obtido com biópsias de crista ilíaca feitas em estudos de osteoporose. Se considerarmos os parâmetros estruturais analisados na histomorfometria óssea da crista ilíaca, sabemos que na osteoporose nós costumamos encontrar um aumento na separação trabecular e uma diminuição do número destas. A espessura das traves ósseas também fica diminuída. Como sabemos que pacientes com osteoporose têm maiores riscos de fraturar o colo de fêmur, muitos são levados a acreditar que na fratura do colo femoral iremos encontrar estas mesmas alterações de parâmetros, apesar de nunca ter havido estudos nesta região e, portanto, de não existir uma prova concreta disto. Portanto nossa primeira hipótese é a de que obviamente há diferença nos parâmetros estruturais do osso

trabecular do colo femoral entre as pessoas que fraturaram e as que não fraturaram.

Também é conhecido o fato que normalmente as fraturas por fragilidade óssea ocorrem antes nos corpos vertebrais do que no fêmur proximal, e a explicação para este fato é que o osso esponjoso sofre mais precocemente os efeitos do desequilíbrio entre a formação e reabsorção óssea. Como os corpos vertebrais possuem uma maior porcentagem de osso trabecular em relação ao cortical em relação à encontrada no fêmur proximal (Smith et al., 1975; Riggs et al., 1981 e 1986; Mundy, 1988; Wishart et al., 1995), a fratura destes ocorre antes da fratura femoral.

Seguindo esta linha de raciocínio, a região esponjosa do colo femoral deve sofrer alterações anatômicas antes da cortical, e, portanto, antes de ocorrer uma fratura. Provavelmente, mesmo pacientes que não tiveram fraturas do colo femoral, mas estão na faixa etária de risco, devem apresentar estas alterações, mesmo se a espessura cortical ainda for normal, o que nos permitiria fazer uma prevenção precoce das fraturas em uma fase em que a cortical ainda está suportando bem a carga e o risco é pequeno.

O problema desta linha de pensamento é que, se verdadeira, os resultados que nós devemos esperar encontrar na análise histomorfométrica do colo femoral podem não apresentar diferenças nos parâmetros estruturais (número de trabéculas, separação destas e espessura trabecular), pois ambos os grupos já teriam sofrido as

alterações trabeculares e somente a alteração da cortical é que diferenciaria o grupo que teve falha mecânica do que não teve. Temos então uma segunda hipótese, na qual os dois grupos, com e sem fratura, não teriam diferenças nos parâmetros estruturais analisados, já que ambos já teriam sofrido as alterações do osso esponjoso típicas desta faixa etária (Parfitt et al., 1983).

Esta é a pergunta que este trabalho quis responder: Existe diferença na micro-arquitetura óssea da região trabecular do colo femoral entre pacientes que tiveram uma falha mecânica no tecido ósseo em comparação ao um grupo de pacientes similar, porém sem fratura? Qual das hipóteses está correta?

2. OBJETIVO

O objetivo desta tese é verificar através da histomorfometria se existe diferença no osso esponjoso do fêmur proximal entre pacientes do sexo feminino acima de 60 anos que tiveram fratura do colo do fêmur e pacientes semelhantes que não tiveram esta fratura.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A literatura foi dividida em tópicos para melhor expor os assuntos pesquisados na bibliografia.

3.1. Histomorfometria.

A utilização da histomorfometria como instrumento de pesquisa do tecido ósseo ocorre desde o início da década de 40, época em que há um maior conhecimento da arquitetura do tecido ósseo. O pioneiro do uso de uma biópsia óssea para se fazer o diagnóstico de osteoporose foi Albright, em 1941, que também cria o termo osteoporose pós-menopausa e inicia o estudo da terapia de reposição hormonal.

Harold Frost e Lent Johnson são os responsáveis pelo avanço no campo do metabolismo ósseo, estabelecendo que a função primária do tecido ósseo é a sustentação mecânica de cargas e a função secundária é a participação na homeostase do cálcio.

A histomorfometria óssea dinâmica nasce dos estudos de Milch, que consegue localizar a tetraciclina no osso e de Frost, que cria uma metodologia para estudar a remodelação óssea das corticais com esta medicação. Mas foi somente com os trabalhos do grupo de pesquisadores conhecido como “Sun Valley Workshop”, do qual Frost

fazia parte, que este método é modificado para analisar a remodelação do osso trabecular.

A combinação dos estudos de Arnold com a plastificação e secção do osso calcificado e dos estudos de Frost com a tetraciclina no osso esponjoso são os fatores que levaram a histomorfometria óssea a ter a importância atual (Jee, 2005).

A linha de pesquisa que veio a seguir destes trabalhos leva a um melhor conhecimento do metabolismo ósseo, ao desenvolvimento de novas drogas em modelos animais e a estudos mecânicos utilizando a arquitetura local e modelos matemáticos. Mas a grande contribuição desta linha de pesquisa para a ciência é o conceito de qualidade óssea.

Dalle Carbonare et al., em 2005, se referem ao fato de que com o uso rotineiro da densitometria fica a impressão que somente a densidade mineral óssea tem importância na origem das fraturas osteoporóticas. Porém, a micro-arquitetura do osso é a propriedade mais importante para a resistência deste, e isto pode ser medido através de outros exames, como a histomorfometria óssea, que apesar de ser um método bidimensional tem boa correlação com a arquitetura tridimensional.

As mais importantes medidas da micro-arquitetura, segundo os autores, são os números de trabéculas, sua espessura e a separação entre as mesmas.

Novos métodos computadorizados estão sendo criados para avaliar esta micro-arquitetura, mas estes ainda não têm comprovação científica para serem utilizados no estudo da prevenção de fraturas ou no acompanhamento evolutivo de medicações (Majumdar et al., 1998, Laib et al., 2002).

Alguns estudos *in vivo,* tanto em animais como em humanos, utilizam a histomorfometria para comprovar a eficácia de medicações como os bisfosfonatos e o hormônio da paratireóide na preservação da microestrutura do tecido ósseo. O autor termina concluindo que o grande desafio do futuro é conseguir com exames que analisem a micro-arquitetura de regiões do osso *in vivo* a mesma eficácia que os exames invasivos de hoje.

Dalle Carbonare et al., em 2005, também se referem a histomorfometria como o único exame capaz de fazer medições no tecido ósseo em três diferentes áreas: A celular, a de remodelação e a tecidual. Este trabalho é utilizado para demonstrar os efeitos dos glicocorticóides neste tecido, mostrando claramente que a atividade osteoblástica fica diminuída após o uso prolongado desta medicação. Já a reabsorção óssea tem resultados controversos, porém os parâmetros utilizados para esta medição costumam estar aumentados, ao menos na fase inicial. Os parâmetros estruturais mostram principalmente o afinamento trabecular.

Reginster et al., em 2006, publicam um trabalho de revisão baseado em vários estudos clínicos com o ranelato de estrôncio e

mostra que, após um período médio de três anos, ocorre 41% de redução de fraturas não vertebrais, incluídas as de colo do fêmur, porém não são evidenciadas alterações na histomorfometria óssea feita em amostras na crista ilíaca. Os autores comentam que existe uma dissociação entre o resultado clínico visto em trabalhos coorte (por exemplo, na redução das fraturas) utilizando o método histomorfométrico de avaliação feito na crista ilíaca.

3.2. Análise bidimensional e tridimensional da arquitetura óssea.

Ito et al., em 1998, tentam comparar a análise histomorfométrica da crista ilíaca de 50 pacientes com osteoartrose de quadril com a tomografia quantitativa em três dimensões. Estes pacientes são subdivididos em dois grupos, com ou sem fratura de vértebra lombar concomitante, e não há diferença estatística significativa entre ambos os grupos. Também não é encontrada diferença entre os critérios histomorfométricos visto na análise histológica (bidimensional) e na tomografia (tridimensional).

Nuzzo et al., em 2002, fazem 32 biópsias de crista ilíaca em 14 pacientes com osteoporose para ver o efeito do etidronado em um e dois anos de uso contínuo. Para poder ver a evolução do tecido ósseo sob o efeito da medicação foi optado por fazer um estudo tomográfico dos cilindros ósseos com uma montagem em três dimensões e se

comparar estes resultados com a análise histomorfométrica habitual, que é feita em duas dimensões. Os dois métodos não apresentam diferenças, e ambos mostram um aumento da área mineralizada com um e dois anos de uso da medicação.

Thomsem et al., em 2005, se referem a histomorfometria como o padrão ouro para análise da arquitetura óssea, porém eles acreditam que com as novas técnicas de tomografia computadorizada em três dimensões será possível obter os mesmos ou até melhores resultados, visto que a base da histomorfometria é uma lâmina com apenas duas dimensões. Para se validar os dados da tomografia em três dimensões, este grupo coleta 29 peças da tíbia proximal de cadáveres, prepara os cilindros para o corte com a lâmina, porém, antes, faz imagens com a tomografia. Depois prossegue com os cortes e a medição dos dados de histomorfometria. O resultado estatístico final mostra excelente correlação entre todos os parâmetros, ou seja, que o método é fidedigno.

3.3. Fratura do colo do fêmur.

Hordon et al., em 1990, fazem um estudo comparando biópsias da crista ilíaca de 67 pacientes com fraturas intertrocantéricas do colo femoral e em cadáveres sem histórico de acometimento ósseo patológico. São comparados dois critérios histomorfométricos, a espessura das trabéculas e o número de traves ósseas. Não há

diferença estatística entre os grupos, e os autores concluem que a biópsia da crista ilíaca não é um bom parâmetro para diferenciar estes grupos.

Barth et al., em 1992, publicam um trabalho no qual eles analisam a cortical medial do colo femoral (na região do calcar) de nove mulheres com fratura que são submetidas a hemiartroplastia e comparam os dados (espessura dos canais de Havers e número dos osteons) com amostras de 12 cadáveres (em sete mulheres e cinco homens) com a mesma faixa etária e 14 pacientes (em sete homens e sete mulheres) mais jovens, com osteoartrose de quadril. No grupo com as fraturas são encontrados uma densidade óssea menor, um número menor de osteons e de canais de Havers com a espessura maior, o que leva os autores a concluírem que estas alterações do calcar tem importância na etiologia da fratura. Não são encontradas diferenças significativas entre o grupo de cadáveres e o grupo com artrose.

Nishiara, em 1995, publica um artigo onde 31 mulheres, com fratura do colo do fêmur (idades entre 64 e 104 anos), são comparadas com um grupo controle de 19 pacientes com artrose de quadril (idade entre 50 e 77 anos). A analise histológica do colo femoral mostra que as espessuras das corticais laterais, anteriores e mediais do grupo com fratura é significativamente menor do que o grupo com artrose, porém a espessura da cortical medial é igual. O exame de histomorfometria é realizado na crista ilíaca destas

pacientes e não mostra diferença significativa. O autor conclui que os dois grupos apresentam diferenças na densidade mineral da cortical do colo do fêmur, porém não encontra motivos para explicar o fato de o calcar, que é considerado a parte da cortical do colo de fêmur que suporta mais carga e é a região mais importante para a resistência do osso, ser semelhante nos dois grupos.

Bell et al., em 1996, desenvolvem em seu trabalho um método histológico para avaliar toda a circunferência do colo femoral, método este que é utilizado em trabalhos posteriores do grupo. O método quantifica, através de cortes histológicos, a espessura cortical, a porosidade cortical e a proporção de osso cortical e esponjoso na região. Quatro diferentes pesquisadores analisam as lâminas e o resultado só não tem significância no quesito porosidade da cortical. É discutido que quanto maior o número de quadrantes em que o colo é dividido, melhor é a reprodutibilidade desde método, e por isto a circunferência do colo femoral será dividida em 8 partes (anterior, antero-superior, superior, postero-superior, posterior, postero-inferior, inferior, antero-inferior) para ser analisada nos próximos estudos destes autores.

Bell et al., em 1999, publicam um estudo onde comparam amostras do colo femoral fraturado de 13 pacientes do gênero feminino com amostras do mesmo local de 19 cadáveres (nove homens e dez mulheres). Dividindo o colo femoral em oito partes e medindo a quantidade de osso cortical e esponjoso nestas partes,

eles concluem que há diferença significativa entre o grupo estudado e o controle no osso esponjoso em geral e, no osso cortical, principalmente nas regiões anterior, antero-inferior, e postero-superior. Os autores acreditam que o eixo entre estas duas últimas regiões (antero-inferior e postero-inferior) é onde é aplicada maior carga durante a queda e que provavelmente esta perda óssea da cortical é a principal razão da fratura do colo de fêmur.

Bell et al., em um segundo trabalho publicado em 1999, resolvem ver a porosidade das corticais nas oito regiões do colo estudadas por ele. Este trabalho se baseia na hipótese de que além da espessura da cortical, a porosidade desta (número de canais de Havers e seus diâmetro) pode ser um fator importante para a etiologia das fraturas nesta região. Após estudar o número de canais e procurar canais com diâmetros muito aumentados (gigantes), eles não obtêm diferença estatística significante entre as regiões estudadas.

Cabtree et al., em 2001, relatam que a perda generalizada da massa óssea na região do colo femoral só e responsável pelo aumento de 15% nas incidências de fraturas neste nível. Segundo estes autores, a perda da espessura cortical isoladamente é a responsável pela falha mecânica. Utilizando a tomografia quantitativa em peças cirúrgicas (cabeça e colo do fêmur) de 16 mulheres submetidas a artroplastia do quadril e em 26 peças de cadáveres (11 homens e 15 mulheres), mostram redução de 25% em média na

espessura do colo do fêmur do grupo com fraturas em relação ao grupo de cadáveres. A parte esponjosa do colo do Fêmur não é estudada nesta pesquisa.

Muldoon et al., em 2001, criticam a utilização da histomorfometria na crista ilíaca para se avaliar as fraturas do colo femoral. Treze pacientes com fratura de estresse do colo do fêmur são estudados pelos autores com a densitometria óssea, a tomografia e a histomorfometria da crista ilíaca, sendo comparados com um grupo controle formado por pacientes com pseudo-artrose do escafóide. A densidade mineral óssea é menor no grupo de estudo quando comparada com o grupo controle tanto na densitometria quanto na tomografia, mas não ocorrem alterações na histomorfometria óssea.

Power et al., em 2003, indagam se a causa do afinamento da cortical femoral (vista no trabalho de 2001 de Cabtree), que pode ocasionar a fratura do colo, não seria a alteração da remodelação óssea endostal (ou do osso esponjoso). Para isto eles utilizam amostras de 24 pacientes do sexo feminino (12 que tiveram fraturas e 12 do grupo controle) com uma média de idade de 81 anos. Após uma análise em que são estudados somente os critérios de reabsorção e formação histomorfométricos, os autores concluem que há diferença estatística nos parâmetros, o que os leva a concluir que alterações do osso esponjoso do colo femoral podem influir

indiretamente no risco de fratura desde segmento. Os parâmetros estruturais do osso esponjoso não são estudados neste trabalho.

Loveridge et al., em 2004, acreditam que a questão a ser respondida é se a mineralização óssea é diferente entre pacientes com fratura (sete) e um grupo controle de cadáveres (nove). A região é dividida em quatro quadrantes, e o tecido osteóide e o calcificado são medidos. A mineralização cortical é maior no quadrante inferior nos dois grupos. A mineralização cortical é menor em todas as regiões do grupo pesquisado (inferior 3,3%, posterior 3,1%, anterior 2,7%, superior 1,6%) em comparação ao grupo controle. Já a mineralização esponjosa não mostra diferença entre os quadrantes. Os autores justificam este trabalho afirmando que a visão atual é que as fraturas por trauma de baixa energia são resultados tanto de uma alteração da massa óssea no local quanto da micro-arquitetura, que ainda é pouco estudada na literatura atual.

Mayhew et al., em 2004, fazem um modelo computadorizado do colo femoral apoiado em análises de 22 pacientes com fraturas e de 24 de um grupo controle, sem doença óssea ou articular, e comparam com o exame de densitometria óssea. Concluem que este exame isoladamente não é suficiente para prever o risco de fratura.

3.4. Osteoartrose e osteoporose.

Foss e Byers, em trabalho pioneiro de 1972, concluem que a osteoartrose associava-se com uma média mais elevada de densidade óssea e inferiram que a osteoporose e a artrose do quadril não ocorrem habitualmente juntas.

Muito tem sido especulado sobre a relação entre essas duas doenças desde então.

Wand e Reeve, em 1992, analisam 300 radiografias de pacientes com fratura do terço proximal do fêmur e as compararam com outras 300 de pacientes sem fraturas, aos pares, por gênero e idade. A conclusão é de que a densidade óssea medida pelas linhas de compressão e tensão do índice de Singh diminui com a idade, porém nos pacientes do grupo com artrose do quadril esta diminuição é menor. Outra conclusão é de que os pacientes com artrose femoral têm menos fraturas intracapsulares que os que não têm artrose, fato este que não ocorre com as fraturas extracapsulares. Esta é uma das pesquisas que mostra a osteoartrose do quadril como um fator protetor para fraturas do colo femoral.

Burger et al., em 1996, investigam a relação entre a osteoartrose da articulação coxo-femoral, a densidade mineral óssea e a velocidade da perda mineral em 1723 pacientes de ambos os gêneros, com medições através da densitometria com um intervalo de dois anos, divididos em grupos com osteoartrite em um ou mais locais ou sem esta afecção. É visto que, com exceção da osteoartrite do joelho, nas articulações restantes há um aumento de 3% na

densidade mineral óssea total em relação ao grupo controle. Porém, todas as mulheres com osteoartrite e o grupo de homens com osteoartrite no quadril têm um aumento substancial maior da perda da densidade mineral em relação aos outros grupos. Os autores concluem que a osteoartrite está relacionada com um aumento da densidade mineral, porém esta diferença só é significativa em uma fase inicial, pois a maior perda óssea tende a igualar os grupos com idade avançada.

Arden et al., em 1999, fazem um estudo coorte em 5552 mulheres idosas por um período de sete anos e meio através da densitometria óssea para ver a relação entre artrose e quedas com fratura do fêmur, no ano de 1999. O exame densitométrico é feito pelo menos duas vezes durante o acompanhamento, assim como é analisado o número de quedas e fraturas neste período. Verificam que apesar de haver um pequeno aumento da densidade mineral óssea em todos os locais analisados (coluna lombar, quadril e calcâneo), não existe diferença no risco de fratura entre o grupo com artrose e o grupo controle. Os autores concluem que não se deve afirmar que pacientes com artrose do quadril e aumento da densitometria óssea têm um risco menor de fratura.

Arokoski et al., em 2002, relatam que a relação inversa entre osteoartose e osteoporose é controversa, visto que há trabalhos da década de 1990 que mostram aumento entre a densidade mineral óssea no quadril com artrose e também há trabalhos mais recentes

que não mostram este aumento. Eles mostram em seu trabalho com 27 homens com artrose do quadril comparados com 30 pacientes do grupo controle que não existe diferença entre a densidade mineral óssea do colo ou trocânter maior do fêmur nos dois grupos. Não ocorre também um aumento da densidade mineral em outras regiões do corpo. Porém, eles afirmam que a artrose leva a um aumento do diâmetro do colo femoral e por isto leva a um aumento do conteúdo mineral ósseo nesta região, o que pode confundir com um aumento da densitometria.

Glowacki et al., em 2003, relatam que alguns autores acreditam que há um aumento da densidade mineral do colo femoral em pacientes com artrose, e que esta seria a causa do menor número de fraturas neste grupo. Em seu trabalho os autores fazem um estudo com a densitometria óssea de um grupo de 68 mulheres caucasianas que iriam ser submetidas a artroplastia total do quadril devido a artrose e descobrem que 25% delas não somente não têm um aumento da densidade mineral como na realidade têm osteoporose e portanto risco de fraturar o colo femoral. São colhidas amostras de sangue destas pacientes para dosar a vitamina D e se descobre que 22% delas têm hipovitaminose D, porém o grupo com osteoporose não é equivalente ao grupo com hipovitaminose. A conclusão dos autores é que mesmo na presença de um quadro grave de osteoartrose do quadril deve se considerar a presença de osteoporose, pois uma patologia não exclui a outra.

Jordan et al., em 2003, estuda no ano de 2003 quatorze pacientes do gênero feminino com artrose de quadril comparado com um grupo controle de vinte e duas peças de cadáveres, também do gênero feminino, através da tomografia computadorizada quantitativa e da histomorfometria. A conclusão é que não há diferença entre a região cortical entre os dois grupos, mostrando que pacientes com ou sem artrose do quadril têm um colo femoral semelhante.

Hochberg et al., em 2004, tentam encontrar uma correlação entre um aumento da densidade mineral óssea medida pela densitometria em várias regiões anatômicas com um possível aparecimento de osteoartrose. Após estudar os exames radiográficos de várias articulações e a densitometria (pelo menos duas com um intervalo de tempo de ao menos um ano) de 298 homens e 139 mulheres, eles não encontram relação entre os grupos com artrose de mãos, joelhos e quadris e um aumento na densidade mineral, a não ser no fato de pacientes com um aumento de massa óssea na coluna lombar têm uma correlação maior com a artrose de joelhos.

Sandini et al., em 2005, estudam 99 pacientes com artose do quadril de um estudo coorte de 2012 pacientes conhecida como Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study (OSTPRE). Estas pacientes são avaliadas duas vezes com o exame de densitometria óssea na região do colo femoral e na coluna lombar com um intervalo de cinco anos entre os exames. Não é encontrada diferença na densidade mineral óssea do colo de fêmur entre os

pacientes diagnosticados com artrose do quadril e o respectivo grupo controle durante o período de acompanhamento, porém é avaliado que o diâmetro do colo femoral é maior e que a perda da densidade mineral é mais rápida no grupo com osteoartrose.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

As pacientes do presente estudo foram inicialmente selecionadas pelo diagnóstico de entrada no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo segundo os critérios de inclusão e exclusão do projeto de pesquisa. Este projeto de pesquisa foi aprovado pela CaPPesq e todas as pacientes assinaram o Termo de consentimento informado.

4.1. Critérios de inclusão.

São os seguintes os critérios de inclusão:

1. Pacientes do gênero feminino, com idade entre 60 e 90 anos.

2. Com o diagnóstico de internação ou de osteoartrose unilateral da articulação coxo-femoral ou fratura do colo femoral tipo Garden III ou IV (ver classificação nos anexos).

3. Todas internadas para procedimento cirúrgico de artroplastia do quadril.

4. Não apresentar como antecedentes clínicos qualquer tratamento endocrinológico, uso de corticoesteróides, anticonvulsivantes ou medicações imunossupressoras há mais de um ano, ou diagnóstico de neoplasias.

5. Não ter, como antecedentes, tratamentos cirúrgicos ortopédicos no quadril envolvido e no contra-lateral.

6. Não fazer atividade física regularmente, ou seja, sedentárias.

7. Ter o ângulo cérvico diafisário entre 130 e 140 graus nas radiografias simples feitas na projeção antero-posterior do terço proximal do fêmur contralateral.

4.2. Critérios de exclusão

São os seguintes os critérios de exclusão:

1. Pacientes que se recusaram em doar a peça cirúrgica (cabeça femoral).

2. Pacientes que estavam sem deambular por mais de seis meses.

3. Pacientes que utilizaram bisfosfonatos por um período total (contínuo ou não) maior que seis meses.

4. Pacientes que utilizaram bisfosfonatos nos últimos dois anos que antecederam a data da cirurgia.

4.3. Formação dos Grupos.

Após a análise pelos critérios de inclusão e exclusão as pacientes foram divididas em dois Grupos: Aquelas nas quais o diagnóstico inicial era de fratura do colo femoral foram incluídas no Grupo 1 ou Grupo - Fraturas. Quando o diagnóstico inicial foi de

osteoartrose primária unilateral do quadril as mesmas foram incluídas no Grupo 2 ou Grupo – Controle.

Desta forma foram selecionadas 13 pacientes submetidas a procedimentos cirúrgicos ortopédicos, após a aceitação do Termo de Consentimento Informado das mesmas ou de seus responsáveis, assinado no momento da internação, sendo sete delas atendidas no Grupo de Trauma do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e seis delas atendidas no Grupo de Quadril do mesmo Instituto.

Foram obtidas 13 cabeças femorais doadas pelas pacientes no momento do procedimento cirúrgico de artroplastia do quadril, sendo sete pertencentes ao Grupo 1 (Grupo – Fraturas) e seis ao Grupo 2 (Grupo – Controle).

4.4. Casuística.

Pelo critério de inclusão, todas as pacientes eram do gênero feminino. O Grupo 1 (Grupo – Fraturas) por ordem cronológica da data de internação, a idade, o diagnóstico inicial, a data da cirurgia, e o procedimento realizado estão no quadro 1.

Quadro 1 – Relação das pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico do quadril, do Grupo 1 (Grupo – Fraturas) por ordem cronológica da internação, com a data da internação, a idade (em anos e meses entre os parênteses), o diagnóstico inicial, a data da cirurgia e o procedimento realizado.

Número	D. Intern.	Idade	Diagnóstico	D.Cirug.	Procedimento	CD
01	20/02/06	89,5 (1074)	Fratura Garden IV	23/02/06	APQ E	135°
02	07/03/06	84,8 (1018)	Fratura Garden III	09/03/06	APQ D	130°
03	13/03/06	73,0 (876)	Fratura Garden IV	16/03/06	APQ D	135°
04	28/03/06	68,0 (816)	Fratura Garden IV	30/03/06	APQ D	135°
05	29/03/06	86,4 (1037)	Fratura Garden III	01/04/06	APQ E	140°
06	05/04/06	75,9 (911)	Fratura Garden IV	09/04/06	APQ D	135°
07	25/05/06	85,0 (1020)	Fratura Garden IV	27/05/06	APQ E	135°

D.Intern. = Data da Internação.

D.Cirug. = Data da Cirurgia.

Idade = Idade em anos e em meses (entre parênteses) na data da cirurgia.

APQ = Artroplastia Parcial do Quadril

CD = Ângulo Cérvico-diafisário do quadril oposto

O Grupo 2 (Grupo – Controle) por ordem cronológica da data de internação, a idade, o diagnóstico inicial, a data da cirurgia, e o procedimento realizado estão no quadro 2.

Quadro 2 – Relação das pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico do quadril, do Grupo 2 (Grupo – Controle) por ordem cronológica da internação, com a data da internação, a idade (em anos e meses entre os parênteses), o diagnóstico inicial, a data da cirurgia e o procedimento realizado.

Número	D. Intern.	Idade	Diagnóstico	D.Cirurg.	Procedimento	CD
01	23/02/06	73,1 (876)	Osteoartrose Primária	23/02/06	ATQ D	135°
02	10/03/06	60,4 (725)	Osteoartrose Primária	10/03/06	ATQ E	135°
03	24/03/06	84,8 (1017)	Osteoartrose Primária	24/03/06	ATQ E	130°
04	31/03/06	60,1 (721)	Osteoartrose Primária	31/03/06	ATQ E	135°
05	01/06/06	65,5 (786)	Osteoartrose Primária	01/06/06	ATQ D	135°
06	29/06/06	82,5 (990)	Osteoartrose Primária	29/06/06	ATQ D	140°

D.Intern. = Data da Internação.

D.Cirurg. = Data da Cirurgia.

Idade = Idade em anos e em meses (entre parênteses) na data da cirurgia.

ATQ = Artroplastia Total do Quadril

CD = Ângulo Cérvico-diafisário do quadril oposto

4.5. Estudo da Casuística.

Todas as pacientes eram do gênero feminino.

No Grupo 1 (Grupo – Fraturas) estão sete pacientes com a idade variando de 816 meses (68,0 anos) a 1074 meses (89,5 anos). A média foi de 964 meses e o Desvio-Padrão de 95,5 meses. Duas pacientes apresentavam uma fratura do colo femoral Garden III e cinco Garden IV. Todas foram submetidas a artroplastia parcial do quadril. No Grupo 2 (Grupo – Controle) estão seis pacientes com a idade variando de 721 meses (60,0 anos) a 1017 meses (84,5 anos). A média foi de 852 meses e o Desvio-Padrão de 130 meses. Todas apresentavam o diagnóstico de Osteoartrose primária do quadril e todas foram submetidas a artroplastia total do quadril.

O gráfico de dispersão das idades do Grupo 1 e 2 está representado na figura 1.

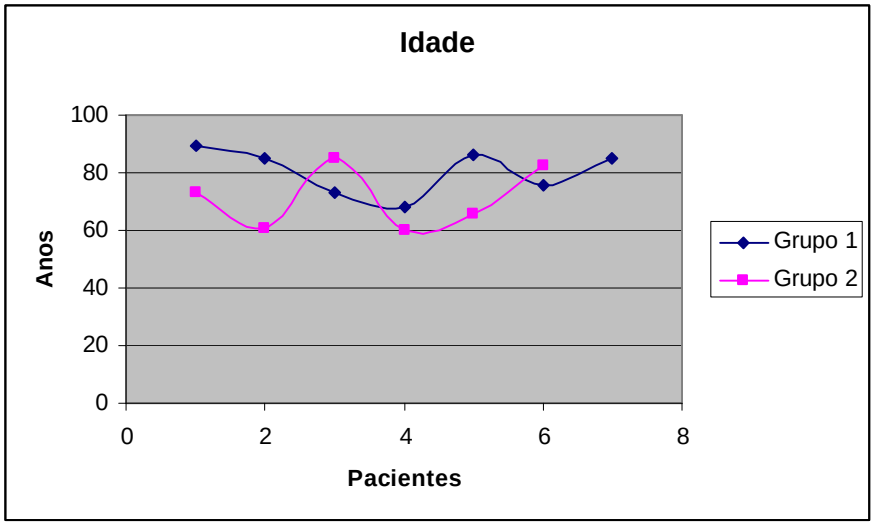

Figura 1 – Gráfico de dispersão das idades do Grupo 1 e 2

A tabela 1 mostra a análise estatística descritiva das idades dos dois grupos.

TABELA 1 – Idade das pacientes participantes do trabalho em meses na data da cirurgia de artroplastia de quadril (coleta do material para histomorfometria óssea).

	Grupo 1	Grupo 2
	1074	876
	1018	725
	876	1017
	816	721
	1037	786
	911	990
	1020	
Média	964,57	852,50
Desvio-padrão	96,55	129,99
Erro-padrão	36,49	53,07
Mínimo	816,00	721,00
Máximo	1074,00	1017,00
Número	7	6

Teste "t" de Student p(bicaudal)= 0,115837.

No Grupo 1 (com fratura) duas delas eram do tipo III de Garden e cinco do tipo IV. Com relação ao lado acometido quatro era do lado direito e três do lado esquerdo. O ângulo cérvico diafisário do lado contralateral variou de 130 a 140 graus, com a média de 135 graus. Todas foram submetidas a tratamento cirúrgico com Artroplastia Parcial do Quadril.

No Grupo 2 (controle) todas eram do tipo primária. Com relação ao lado acometido três era do lado direito e três do lado esquerdo. O ângulo cérvico diafisário do lado contralateral variou de 130 a 140 graus, com a média de 135 graus. Todas foram submetidas a tratamento cirúrgico com Artroplastia Total do Quadril.

4.6. Exames subsidiários.

As pacientes selecionadas para participarem deste trabalho e que aceitaram participar dele estavam internadas no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo. Foi feito o diagnóstico da fratura através de uma radiografia da região do fêmur proximal feita no sentido antero-posterior. As pacientes do grupo controle também foram submetidas ao mesmo exame pois, devido ao quadro de dor, iriam ser submetidas a uma artroplastia total de quadril. As pacientes com fraturas do colo femoral tiveram sua indicação para fazer artroplastia do quadril segundo o protocolo do grupo de trauma do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de

Medicina de São Paulo. Este protocolo é baseado na literatura atual, e orienta a tratar as fraturas sem desvio do colo do fêmur (Garden I e II) com fixação com parafusos canulados e as fraturas com desvio (Garden III e IV) e em pacientes idosas ou com comorbidades com a artroplastia, que pode ser parcial ou total (Rodriguez-Merchan, 2002; Eisler, 2002; Bosch, 2002; Heim 2002; DeLaMora, 2002).

Foi feito um exame de densitometria óssea das pacientes para se avaliar a densidade mineral óssea do colo femoral. Pacientes que já tinham feito este exame até quatro meses antes da data da cirurgia tiveram os dados deste exame aproveitados e não necessitaram repeti-lo. Algumas pacientes não tinham o exame feito e o fizeram até dois meses após o procedimento cirúrgico. Habitualmente o exame é feito no quadril direito, porém duas pacientes do grupo com fratura fizeram no lado esquerdo, pois o outro lado estava operado.

No dia programado da cirurgia foi retirada uma amostra de sangue, antes da indução anestésica, para se medir o cálcio, o fósforo e a fosfatase alcalina das pacientes.

4.7. Coleta das peças.

Durante o procedimento cirúrgico a cabeça do fêmur foi retirada junto com a parte cranial do colo, sem o uso de instrumento cirúrgico que viesse a lesar a cabeça femoral. A cirurgia das pacientes

continuou seguindo o ritmo normal segundo o procedimento cirúrgico habitual.

Figura 2 – Cabeça e colo do fêmur junto a trefina e haste

Uma trefina foi feita especialmente para esta pesquisa, com um diâmetro interno de sete milímetros e um encaixe para o perfurador elétrico na outra ponta. Com a cabeça e colo femoral já fora do campo operatório, foi retirado um cilindro ósseo do fragmento, através de movimentos rotatórios exclusivamente no sentido horário. Para a retirada deste cilindro do fragmento ósseo foi padronizado que a trefina teria sempre como local de entrada o meio da circunferência do colo femoral e seria sempre direcionada para a fossa do ligamento redondo da cabeça. A trefina foi retirada aplicando-se movimentos

rotatórios no sentido anti-horário para evitar a fragmentação do cilindro, e depois o mesmo foi retirado de dentro da trefina com uma haste do mesmo tamanho da luz desta que foi feita sob medida para isto.

Figura 3 – Orifício de saída da trefina junto ao ligamento redondo

Para não haver compressão das trabéculas a haste retirava o cilindro aplicando a pressão na parte serrilhada do cilindro (trefina), sem avaria do mesmo. É importante lembrar que estes parâmetros foram utilizados em todos os fragmentos dos dois grupos, pois isto permitiu analisar o osso esponjoso do colo femoral, e a trefina não passou por nenhuma área de esclerose óssea.

O cilindro ósseo, com comprimento variando entre quatro a cinco centímetros, foi colocado em um frasco com Etanol a 70% e armazenado por três dias.

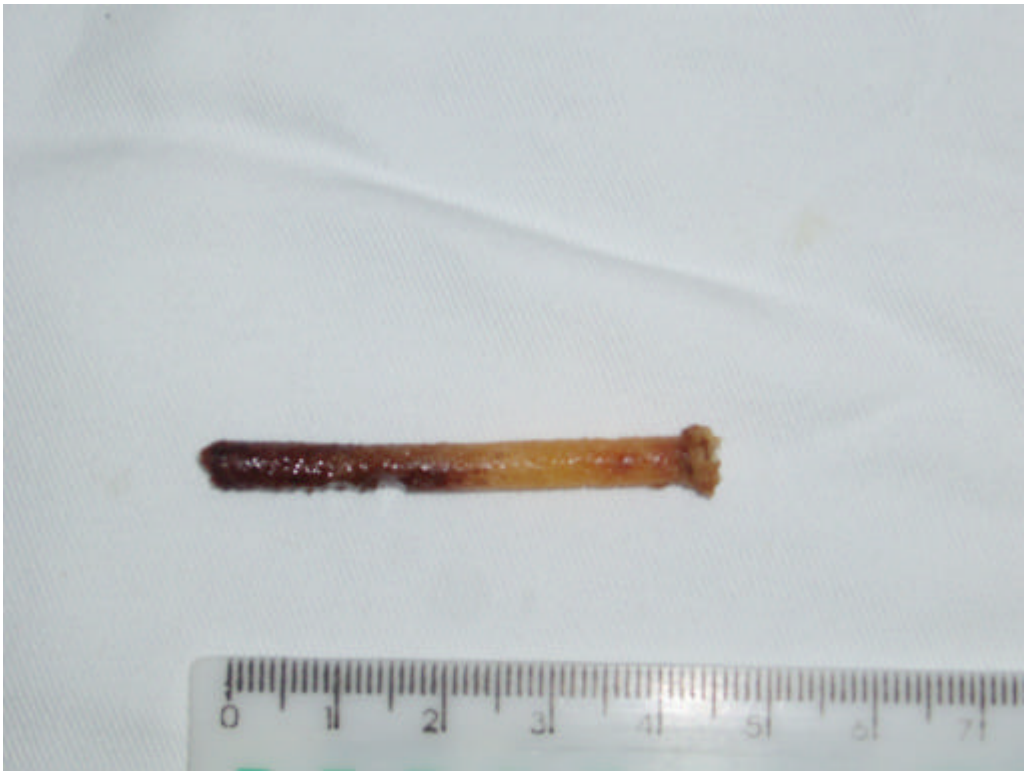

Figura 4 – Cilindro ósseo antes de ser colocado em Etanol a 70%

4.8. Histomorfometria.

Os cilindros foram encaminhados então ao Laboratório de Investigação Médica LIM 16 da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Após o terceiro dia, foi retirado o Etanol a 70% e enchido o frasco com Etanol a 100%, tendo o fragmento ficado ali por mais três dias.

O fragmento foi retirado do frasco e colocado imerso em Tolueno por um dia. Foi preparada uma substância específica para se iniciar o processo de "plastificação" deste, conhecida como solução A, que contém 75% de metilmetacrilato mais 25% de dibutilftalato. O fragmento ficou três dias somente nesta solução, depois foi adicionado 1% de peróxido de benzoíla, por mais três dias e finalmente o fragmento ficou os últimos três dias em um mistura da solução A mais 2,5% de peróxido de benzoíla.

Após estes procedimentos o conjunto foi levado a uma estufa à 37º C e aguardado até a polimerização do metilmetacrilato ser atingida. Os blocos foram cortados em micrótomo de impacto com navalha de tungstênio obtendo-se cortes histológicos de cinco μm. Os cortes foram colocados em lâminas e foram coradas com o azul de Toluidina a 0,1% com pH 6,4.

As lâminas foram analisadas por profissional que não sabia a que grupo elas pertenciam e, portanto, fizeram a análise das regiões das lâminas a serem avaliadas seguindo critérios exclusivamente técnicos para facilitar a visualização e contagem dos parâmetros que foram medidos. As imagens histológicas foram desenhadas em um computador com o auxílio de um cursor sobre uma placa digitalizadora. O método utilizado neste trabalho para medição dos parâmetros histomorfométricos foi o semi-automático, utilizando um microscópio binocular Nikon Labophot-2A®, uma câmera de video, uma placa digitalizadora e o software Osteomeasure®, próprio para

mensuração dos parâmetros que foram estudados (ver Anexo). Os parâmetros histomorfométricos medidos são os padronizados pela American Society of Bone and Mineral Research traduzidos para o português:

1. Volume Trabecular - BV/TV (%) - é o volume ocupado pelo osso trabecular, mineralizado ou não, expresso como porcentagem do volume ocupado pela medula óssea e trabéculas.

2. Espessura Trabecular (ou espessura das traves) - Tb.Th (μm) – é a espessura das trabéculas ósseas expressa em micra.

3. Separação trabecular (ou separação de traves) - Tb.Sp (μm) – é a distância entre as trabéculas ósseas expressa em micra.

4. Número Trabecular (ou número de traves) - Tb.N (/mm) - é o número de trabéculas ósseas, por milímetro de tecido, sendo também um índice que expressa a densidade trabecular.

Além destes quatro parâmetros, também foi calculada a área total de tecido ósseo que foi medida e a idade das pacientes em meses, desde o nascimento até o dia da cirurgia (dado este que já foi mostrado anteriormente).

4.9. Análise Estatística.

Os dados obtidos para serem analisados são do tipo contínuos, de modo que puderam ser trabalhados para gerar informações que expressão a tendência central e a dispersão.

As medidas de tendência central são a média, a mediana e a moda. Destas, somente a média foi calculada.

As medidas de dispersão (ou variabilidade) são o desvio-padrão, a variância e o intervalo de variação. Ao se conhecer a média da amostra, se calcula quanto o resultado de cada paciente se afasta desta. Esta diferença é elevada ao quadrado, e todas são somadas e divididas pelo *n*. Esta é a variância, e sua raiz quadrada é o desvio-padrão, que tem a mesma unidade de valor utilizada pelos resultados obtidos de cada paciente.

O teste F de duas amostras para variâncias foi realizado nos quatro parâmetros histomorfométricos e nas idades para saber se as variâncias eram iguais ou diferentes. Foi concluido que a variância das amostras era diferente para todos os parâmetros analisados.

Como a média calculada para esta amostra dificilmente será igual ao da população em geral se costuma calcular o erro padrão da média. Sabemos que médias de dados com pequena variabilidade tem um erro padrão menor que médias de dados com grande variabilidades. Também é conhecido que médias baseadas em grandes números de casos variam menos que as baseadas em

pequeno número. Em todos os nossos dados o erro padrão foi pequeno em relação a média, mostrando que estes dados possuem pequena variabilidade e que o *n* teve um tamanho suficiente para se poder chegar aos resultados.

Para se comparar as amostras dos dois grupos foi utilizado o teste *t* de student. Este teste pode ser aplicado pois os dados encontrados foram do tipo contínuo e de distribuição normal (a maior parte deles ficou no intervalo de um desvio-padrão da média). Para isto, foi presumido um $\alpha<0,05$.

A hipótese experimental (H1) era a que existia diferença entre os dois grupos analisados. Como não foi encontrado nada parecido na literatura sobre o que foi estudado aqui, foi decidido que qualquer diferença seria válida, não importanto que os dados do Grupo – Fraturas fossem maiores ou menores que os do Grupo – Controle. Logo o estudo foi considerado bicaudal. A hipótese nula era a que não haveria diferença.

5. RESULTADOS

Os resultados encontrados foram os expostos em quadros e tabelas e separados conforme o tipo de exame.

5.1. Resultados de exames laboratoriais.

Os dados resultantes dos exames laboratoriais de sangue do grupo de fraturas se encontram no quadro 3.

Quadro 3 – Relação das pacientes do Grupo 1 (Grupo – Fraturas) seguindo a numeração do quadro 1 com resultados de exames laboratoriais e de densitometria mineral óssea.

Número	FA.	Cálcio	Fósforo
01	53	8,6	3,3
02	111	7,9	4,8
03	61	9,7	3,9
04	92	8,5	3,1
05	42	8,0	3,5
06	70	8,8	3,0
07	54	9,3	4,2

FA. = Resultados da análise da fosfatase alcalina nas pacientes em U/L (resultados normais entre 35 e 104 U/L).

Cálcio = Resultados da análise do cálcio nas pacientes em mg/dl (resultados normais entre 8,6 e 10,2mg/dl).

Fósforo = Resultados da análise do fósforo nas pacientes em mg/dl (resultados normais entre 2,7 e 4,5mg/dl).

Já os dados resultantes dos exames laboratoriais de sangue do grupo controle se encontram no quadro 4.

Quadro 4 – Relação das pacientes do Grupo 2 (Grupo – Controle) seguindo a numeração do quadro 2 com resultados de exames laboratoriais e de densitometria mineral óssea.

Número	FA.	Cálcio	Fósforo
01	56	9,6	3,3
02	81	9,7	4,0
03	99	8,0	3,1
04	44	8,4	4,3
05	126	7,8	2,8
06	59	8,0	3,1

FA. = Resultados da análise da fosfatase alcalina nas pacientes em U/L (resultados normais entre 35 e 104 U/L).

Cálcio = Resultados da análise do cálcio nas pacientes em mg/dl (resultados normais entre 8,6 e 10,2mg/dl).

Fósforo = Resultados da análise do fósforo nas pacientes em mg/dl (resultados normais entre 2,7 e 4,5mg/dl).

5.2. Resultados da densitometria óssea.

Os dados resultantes da densitometria mineral óssea do quadril e coluna lombar do grupo de fraturas se encontram abaixo, no quadro 5.

Quadro 5 – Relação das pacientes do Grupo 1 (Grupo – Fraturas) seguindo a numeração do quadro 1 com resultados da densitometria mineral óssea.

Número	Colo	L1-L4
01	0,641 (-2,53)	0,769 (-2,52)
02	0,604 (-2,91)	0,586 (-4,29)
03	0,629 (-2,65)	0,705 (-3,11)
04	0,673 (-2,21)	0,663 (-3,31)
05	0,659 (-2,35)	0,775 (-2,41)
06	0,655 (-2,39)	0,715 (-3,01)
07	0,681 (-2,13)	0,673 (-3,21)

Colo = Medida da densidade mineral óssea do colo do fêmur medida pela densitometria óssea em g/cm^2 e em desvio-padrão (entre parênteses).

L1-L4 = Medida da densidade mineral óssea dos corpos vertebrais de L1 até L4 medida pela densitometria óssea em g/cm^2 e em desvio-padrão (entre parênteses).

Já os dados resultantes da densitometria mineral óssea do grupo controle se encontram no quadro 6.

Quadro 6 – Relação das pacientes do Grupo 2 (Grupo – Controle) seguindo a numeração do quadro 2 com resultados da densitometria mineral óssea.

Número	Colo	L1-L4
01	0,645 (-2,49)	0,637 (-3,59)
02	0,636 (-2,58)	0,697 (-3,16)
03	0,655 (-2,39)	0,771 (-2,49)
04	0,656 (-2,38)	0,654 (-3,41)
05	0,711 (-1,81)	0,797 (-2,26)
06	0,677 (-2,17)	0,675 (-3,19)

Colo = Medida da densidade mineral óssea do colo do fêmur medida pela densitometria óssea em g/cm^2 e em desvio-padrão (entre parênteses).

L1-L4 = Medida da densidade mineral óssea dos corpos vertebrais de L1 até L4 medida pela densitometria óssea em g/cm^2 e em desvio-padrão (entre parênteses).

Comparando os dados obtidos nos dois grupos, chegamos aos resultados apresentados na Tabela 2.

TABELA 2 – Medida da densidade mineral óssea do colo do fêmur medida pela densitometria óssea em g/cm^2 .

	Grupo Fratura	Grupo Controle
	0,641	0,645
	0,604	0,636
	0,629	0,655
	0,673	0,656
	0,659	0,711
	0,655	0,677
	0,681	
Média	0,649	0,663
Desvio-padrão	0,027	0,027
Erro-padrão	0,010	0,011
Mínimo	0,604	0,636
Máximo	0,681	0,711
Número	7	6

Teste "t" de Student p(bicaudal)= 0,352159

5.3. Resultados da análise histomorfométrica.

Os dados encontrados na histomorfometria serão apresentados já em tabelas comparativas entre o Grupo 1 (Grupo - Fraturas) e o Grupo 2 (Grupo – Controle). Em relação ao espaço da região

trabecular ocupado por tecido ósseo, temos os seguintes resultados sendo apresentados na Tabela 3.

TABELA 3 – Volume ocupado pelo osso trabecular, mineralizado ou não, expresso como porcentagem do volume ocupado pela medula óssea e trabéculas, medido na região do colo femoral pelo método de histomorfometria óssea.

	Grupo 1	Grupo 2
	16,81	18,84
	13,01	22,06
	13,45	21,01
	28,03	32,65
	22,94	44,64
	16,60	24,15
	24,31	
Média	19,31	27,23
Desvio-padrão	5,80	9,78
Erro-padrão	2,19	3,99
Mínimo	13,01	18,84
Máximo	28,03	44,64
Número	7	6

Teste "t" de Student p(bicaudal)= 0,120234

Já em relação a espessura das trabéculas, temos os seguintes resultados sendo apresentados na Tabela 4.

TABELA 4 – Espessura das trabéculas, expressa em μm, medidas na região do colo femoral pelo método de histomorfometria óssea.

	Grupo Fratura	Grupo Controle
	119,04	102,56
	100,04	139,68
	103,04	107,77
	167,17	163,39
	125,09	249,60
	115,21	119,55
	141,09	
Média	124,38	147,09
Desvio-padrão	23,35	54,98
Erro-padrão	8,83	22,45
Mínimo	100,04	102,56
Máximo	167,17	249,60
Número	7	6

Teste "t" de Student p(bicaudal)= 0,377795

O gráfico de dispersão da espessura das trabéculas do Grupo 1 e 2 está representado na figura 5.

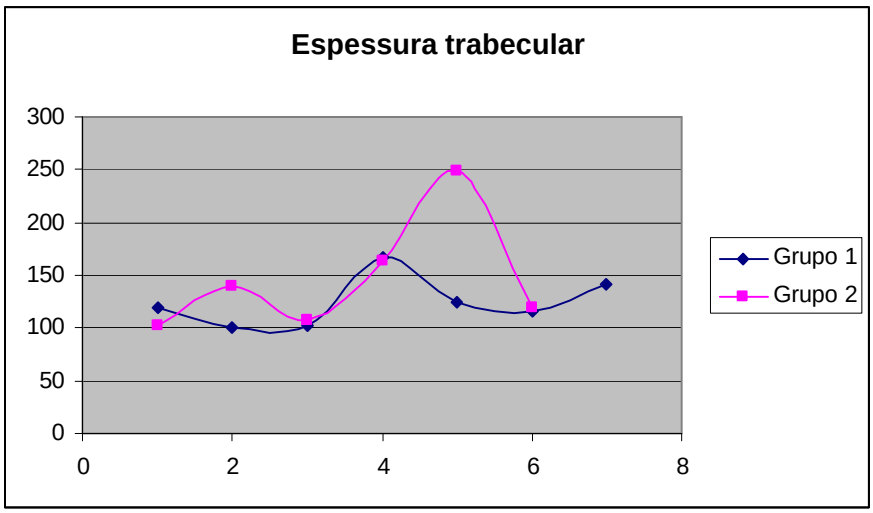

Figura 5 - Gráfico de dispersão da espessura das trabéculas do Grupo 1 e 2

Sobre a distância entre as traves ósseas existentes, temos os resultados apresentados na Tabela 5.

TABELA 5 – Distância (separação) entre as trabéculas ósseas, expressa em μm, medidas na região do colo femoral pelo método de histomorfometria óssea.

	Grupo Fratura	Grupo Controle
	589,10	420,55
	668,63	493,58
	662,82	405,20
	429,20	337,00
	420,25	315,01
	578,90	375,50
	439,40	
Média	541,19	391,14
Desvio-padrão	109,76	64,08
Erro-padrão	41,48	26,16
Mínimo	420,25	315,01
Máximo	668,63	493,58
Número	7	6

Teste "t" de Student p(bicaudal)= 0,012056

O gráfico de dispersão da separação das trabéculas do Grupo 1 e 2 está representado na figura 6.

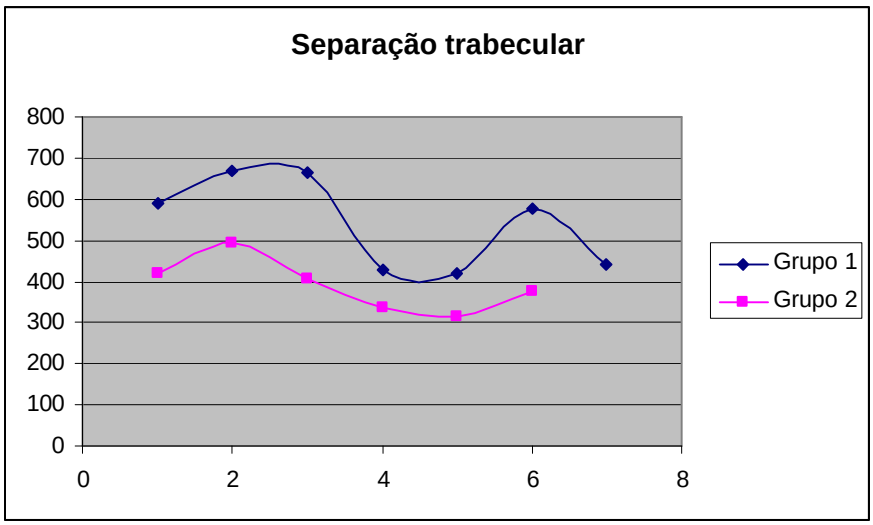

Figura 6 - Gráfico de dispersão da separação das trabéculas do Grupo 1 e 2

Já sobre o número de traves ósseas encontrados, temos os resultados da tabela 6.

TABELA 6 – Número de trabéculas ósseas por milímetro de tecido ósseo, encontradas na região do colo femoral, medidas pelo método de histomorfometria óssea.

	Grupo Fratura	Grupo Controle
	1,40	1,99
	1,30	1,57
	1,30	1,94
	1,67	1,99
	1,83	1,78
	1,44	2,02
	1,72	
Média	1,52	1,88
Desvio-padrão	0,21	0,18
Erro-padrão	0,08	0,07
Mínimo	1,30	1,57
Máximo	1,83	2,02
Número	7	6

Teste "t" de Student p(bicaudal)= 0,00685

O gráfico de dispersão do número das trabéculas do Grupo 1 e 2 está representado na figura 7.

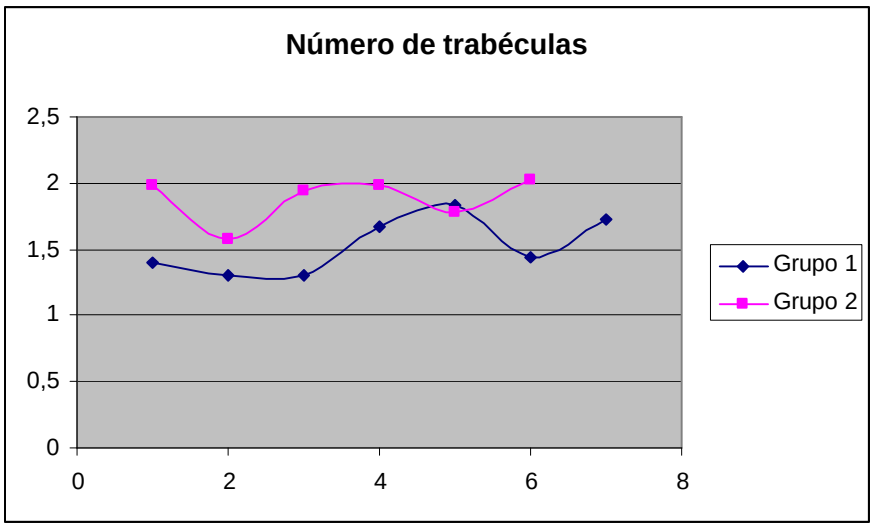

Figura 7 - Gráfico de dispersão do número das trabéculas do Grupo 1 e 2

6. DISCUSSÃO

6.1. Os resultados.

Devido ao fato de não haver na literatura pesquisada referências sobre os parâmetros habitualmente encontrados na microarquitetura óssea do colo femoral, e também devido ao fato já discutido anteriormente que a maior parte dos autores se preocuparam em analisar a região cortical (e não a esponjosa) do colo femoral na busca dos motivos que podem levar a uma fratura desde, não existem dados publicados que possam ser comparados diretamente aos obtidos aqui. Conforme já foi citado anteriormente, tinhamos duas hipóteses que poderiam ocorrer nesta pesquisa. A primeira era a existência de diferença em todos os parâmetros analisados (número de trabéculas, separação entre elas e espessura trabecular). Qualquer diferença entre o grupo de fraturas e o grupo controle (para mais ou para menos) seria aceita. A segunda hipótese era a da não existência de diferença entre os grupos nos parâmetros analisados, o que os tornaria semelhante, ao menos no que diz respeito a parte esponjosa, e a única alteração anatômica responsável pela falha mecânica deveria ser a da cortical. Após analisarmos os resultados, percebemos que a hipótese da diferença se concretizou em dois parâmetros (separação trabecular e número de trabéculas) que são praticamente dependentes um do outro, pois

quanto menor o número de traves ósseas em uma região, maior a distância entre elas, e vice-versa. Logo, obviamente que encontrada uma diferença em um destes parâmetros, ela também seria encontrada no outro. O que nos surpreendeu foi o fato de não haver diferença na espessura das trabéculas, fato este que levou até a resultados estatisticamente semelhantes no volume de osso esponjoso encontrado. Isto ocorreu porque, apesar de o grupo com fraturas ter menor número de trabéculas, elas eram de espessura semelhante ao das do grupo controle, e a diferença encontrada entre os grupos (média de 19,31% no grupo de fraturas para 27,23% para o grupo controle) não foi grande o suficiente para ser estatisticamente diferente em um grupo com este número de pacientes. Pode-se pensar que com um número maior de pacientes esta diferença seria alcançada, porém isto não alteraria os resultados dos outros parâmetros, pois dois já tinham atingido a diferença e o outro (a espessura trabecular) não mostrou sinais de alteração, conforme visto na figura 5. Nesta figura, aliás, a única paciente que tem uma espessura trabecular sensivelmente maior que a dos outros é a de número 5, que de acordo com os critérios de Parfitt (1983) é portadora de osteomalácia, e como a medida é feita se utilizando a área mineralizada e não mineralizada conjuntamente, isto explica o fato de ter um espessura maior, pois parte desta trabécula não é mineralizada, ou biomecânicamente funcional.

É claro que para que os grupos fossem considerados semelhantes, nós esperavamos que, além do fato das pacientes se enquadrarem nos critérios de inclusão, os resultados da densitometria óssea do quadril fossem estatisticamente semelhantes quanto comparados os valores absolutos em g/cm^2, o que de fato ocorreu.

Em relação à idade, temos os dados apresentados que não houve diferença entre os grupos quando comparada em meses de vida até a coleta do material (dia da cirurgia). Todos os indivíduos dos grupos são do sexo feminino, pois as alterações hormonais são mais precoces neste gênero (menopausa), o que influi diretamente no metabolismo ósseo. Se houvesse nos grupos pacientes do sexo masculino, isto poderia influir nos resultados, então eles não foram incluídos.

O fato de que algumas pacientes (de ambos os grupos) receberam em algum momento de sua vida uma suplementação com carbonato de cálcio ou utilizou um bisfosfonato pode gerar críticas a nossa casuística. Para esclarecer as possíveis dúvidas que podem ter ocorrido, devemos citar que nenhuma delas utilizou-se de alendronato sódico por um período maior que seis meses, e das que se utilizaram desta medicação todas descontinuaram seu uso ao menos dois anos antes da data da cirurgia onde foi coletado o material. Mundy, em 1998, afirma que o carbonato de cálcio isoladamente não leva a alterações estruturais do tecido ósseo, como

aumento de densidade, apenas corrige perdas de cálcio do osso para outros tecidos por uma má alimentação. Se formos considerar o carbonato de cálcio como um viés, deveremos considerar também fatores nutricionais, e provavelmente seria improvável encontrarmos grupos semelhantes para qualquer trabalho da área do metabolismo ósseo. Além disto, muitas das pacientes ingeriam suas pastilhas de cálcio após a refeição, o que pode levar a uma alteração na absorção deste mineral.

Harrington et al., em 2004, mostra evidências que não ocorre nenhuma alteração no tecido ósseo que leve a um aumento de resistência deste com um uso de alendronato por um período menor que seis meses. McClung et al., em 2001, mostrou que o risendronato, que teve um estudo de coorte específico para as fraturas do Fêmur proximal, só iniciou seu efeito de diminuição de incidências de fraturas no quadril após um ano de uso contínuo. Logo, a utilização de bisfosfonatos e cálcio por algumas destas pacientes não influiu no resultado final deste trabalho.

Todas as pacientes (de ambos os grupos) foram consideradas sedentárias, de acordo com dados colhidos em anamnese, logo seus tecidos ósseos não poderiam ter sofrido influência de exercícios para ter um aumento de massa óssea (Krolner et al., 1988).

6.2. Comparação entre os dois grupos estudados.

O fato do grupo controle ser formado por pacientes com artrose do quadril poderia levar a uma desigualdade entre os dois grupos, pois o conceito do antagonismo entre a osteoporose e a osteoartrose, muito em voga no século passado, ainda persiste em trabalhos mais antigos da literatura. Convêm lembrar que nesta pesquisa foi utilizada a região do colo femoral para se fazer às análises, pois obviamente a região do osso subcondral da área de carga da cabeça sofre uma alteração, ficando esclerótica, fato este que não ocorre no colo ou nos trocânteres. A própria inclinação da entrada da trefina foi planejada para não atingir a área subcondral e aproveitar a maior área de colo possível, indo do meio do colo até o forame do ligamento redondo (que fica fora da área de carga da cabeça). Vale ainda ressaltar que somente a região do colo foi estudada, e não a cabeça femoral.

O antagonismo entre a artrose e a osteoporose se iniciou com o trabalho de Foss et al., em 1972, no qual o autor encontrou uma densidade mineral óssea do fêmur proximal total maior em pacientes com artrose do quadril do que em pacientes de um grupo controle similar, sem alterações articulares. Após estes trabalhos vários outros foram aparecendo, entre os quais citamos o de Wand et al., em 1992, que utilizou um índice radiográfico para concluir que pacientes com osteoartrose tinham maior densidade no fêmur proximal do que

pacientes com fraturas intracapsulares e inferiu um fator de proteção da artrose do quadril contra este tipo de fratura. Devemos lembrar que estes estudos eram baseados na radiografia e não na densitometria óssea.

Ainda na última década do século passado tivemos trabalhos como o de Burger et al., em 1996, que apesar de encontrarem um aumento de três por cento da densidade mineral em pacientes com osteoartrose em relação a um grupo controle, perceberam que a perda da densidade era maior conforme avançava a idade nos pacientes com artrose, fazendo com que nas últimas décadas de vida os pacientes com ou sem artrose tivessem uma mesma densidade.

Arden et al., em 1999, notaram, através de um estudo de uma coorte de mais de 5000 pacientes, que, apesar de na média os pacientes com artrose do quadril terem um exame de densitometria aumentado, isto não significava uma redução do risco de fratura do colo femoral.

Estas descobertas foram levando outros pesquisadores a colocar em dúvida a relação inversa entre osteoartose e osteoporose, como Arokoski et al., em 2002, que estudaram uma coorte de mais de 2000 pacientes e não encontraram diferença na densidade mineral óssea de um grupo com artrose do quadril quando comparado com um grupo controle. Eles relatam que o diâmetro do colo femoral costuma ser maior nos quadris artrósicos, fato que os leva a ter um conteúdo mineral maior nesta região, mas quando feita a divisão pela

área o resultado é o mesmo de pacientes com articulações normais. Também eles perceberam que a perda mineral é maior no grupo com artrose, levando provavelmente a uma igualdade na densitometria nas últimas décadas de vida.

Jordan et al., em 2003, publicaram um trabalho concluindo que a cortical do colo femoral é semelhante tanto no grupo com artrose do quadril quanto em um grupo sem afecções articulares. Nota-se que este trabalho é do mesmo grupo que publicou o trabalho de Wand et al., em 1992, que dizia o oposto.

Hochberg et al., em 2004, pesquisaram se pacientes com um aumento no exame de densitometria teriam maiores riscos de desenvolver artrose nas articulações. Após acompanhar mais de 400 pacientes, eles não encontraram correlação entre o aumento de massa óssea e desenvolvimento de artrose, a não ser em pacientes com uma maior densidade na coluna lombar com artrose de joelhos. Neste trabalho fica claro que pacientes com artrose do quadril podem não ter um aumento da densidade mineral óssea na mesma articulação.

Glowacki et al., em 2003, partiram da hipótese que o aumento da densidade mineral do colo do fêmur em pacientes com quadris artrósicos teriam menor número de fraturas intracapsulares femorais. Eles acabaram percebendo, após estudar mulheres com artrose avançada do quadril (pois iriam ser submetidas a cirurgia de artroplastia), que um quarto delas tinham osteoporose grave, com

risco de fratura. Ele alertou a comunidade médica de que não é possível considerar que pacientes com artrose do fêmur proximal não têm risco de fratura, e que cada paciente deve ser avaliada individualmente com a densitometria óssea.

Analisando estes fatos aqui dispostos, percebemos que a literatura atual sustenta que não há, a princípio, diferenças entre os dois grupos no que diz respeito ao colo femoral, a não ser que ocorra uma diferença significativa entre a densidade mineral óssea nos dois grupos vista pelo exame de densitometria, o que não ocorreu nos casos aqui estudados, como já demonstramos nos resultados apresentados.

Um outro tipo de grupo controle que poderia ser utilizado para a comparação com os pacientes com fratura do colo de fêmur era o de cadáveres de mulheres da mesma raça e mesma faixa etária que não tivessem nenhuma patologia ligada ao metabolismo ósseo. A grande crítica a este grupo é que mesmo que a *causa mortis* destas pacientes não tivessem relação com o tecido ósseo, não haveria como garantir que estes indivíduos não tivessem alterações no metabolismo ósseo, pois os únicos dados disponíveis seriam as informações de familiares. Seria complicado fazer um exame com densitometria no Serviço de Verificação de Óbitos, e os exames laboratoriais estariam comprometidos. Já as pacientes com artrose primária tiveram condições de fornecer todas as informações

necessárias para incluí-las no estudo, e se comprometeram a fazer os exames necessários para a avaliação do seu tecido ósseo.

Acreditamos que temos então dois grupos (com ou sem fratura do colo) que tem densidades minerais semelhantes, são do mesmo gênero (sexo feminino), da mesma faixa etária e que podem ser considerados anatomicamente iguais (mesmo ângulo cérvico-diafisário).

6.3. Histomorfometria óssea.

Uma outra questão a ser discutida é se o método utilizado para a avaliação dos dois grupos se presta para este fim.

Na literatura se encontram várias referências a histomorfometria óssea como o padrão ouro dos estudos do tecido e do metabolismo ósseo. Isto ocorre desde os trabalhos iniciais de Harold Frost na década de 1950, e é citado continuamente até os dias de hoje (Dalle Carbonare et al., em 2005).

A histomorfometria óssea é uma técnica que permite quantificar a remodelação e as estruturas ósseas. As mudanças na massa óssea são causadas por um desequilíbrio da remodelação óssea, que pode ser reversível ou não. A persistência do mesmo pode alterar a micro-arquitetura óssea e comprometer, de maneira irreversível, a função mecânica do esqueleto (Eriksen et al., 1984). Essa técnica desenvolveu-se a partir da década de 60, após a introdução, por

Sacker e Nordim e posteriormente por Bordier et al., em 1964, de métodos para obtenção de tecido ósseo, por meio de biópsia realizada com trefinas especiais e sob anestesia local. O último autor elegeu a crista ilíaca como a região ideal para a obtenção da biópsia, devido a sua praticidade e pouca morbidade.

A inclusão do fragmento em material plástico (metilmetacrilato) possibilita o estudo do tecido sem descalcificação prévia. Dessa forma, com o uso de micrótomos de alto impacto, é possível a obtenção de cortes histológicos finos que, por meio das colorações histológicas habituais, permitem diferenciar o tecido mineralizado do não-mineralizado (matriz osteóide), além da análise de seus elementos celulares (Baron et al., 1983). Essa metodologia possibilitou também o estudo da formação e da mineralização ósseas pelo uso de marcadores como o antibiótico tetraciclina (Frost, 1969).

O uso das técnicas de biópsia óssea anteriormente descritas e, principalmente, os estudos desenvolvidos por Harold Frost estabeleceram as bases da histomorfometria óssea.

As medidas histomorfométricas podem expressar a quantidade de tecido ósseo e as taxas de formação e reabsorção, além de fornecer dados acerca da sua micro-arquitetura e da conectividade da malha trabecular.

Recentemente, têm-se demonstrado (Parfitt et al., 1983; Garrahan et al., 1986; Rehman et al., 1994) que a diminuição da espessura das trabéculas ósseas e o grau de perfuração das mesmas,

com conseqüente desarranjo de sua micro-arquitetura, são responsáveis pela menor capacidade do osso em suportar cargas, uma vez que nem sempre uma boa quantidade de massa óssea (densidade mineral óssea) significa uma boa resistência (conectividade normal). Esse fato explica a presença de fraturas em indivíduos com massa óssea normal. Assim, as técnicas histomorfométricas têm sido aperfeiçoadas visando analisar, além dos parâmetros classicamente citados, outros que informam sobre a conectividade e a micro-arquitetura do tecido.

A histomorfometria é o único método capaz de nos dar um acesso direto e preciso de análise da atividade celular e dos mecanismos de remodelação envolvidos na fisiopatologia da osteoporose.

Apesar de uma certa limitação na prática clínica diária, já que a avaliação do volume ósseo (densidade) pode ser mensurada de forma não invasiva pela densitometria, a histomorfometria é o melhor meio que temos para distinguir a osteomalácia da osteoporose, sendo esta, portanto, a sua principal indicação fora da área de pesquisa clínica.

É fundamental que a análise do material seja processada sem descalcificação prévia, diferentemente de como era realizado no passado. O fixador mais utilizado é o etanol a 70%. Métodos totalmente ou parcialmente automatizados, utilizando-se de programas de análise, têm sido utilizados para auxiliar no resultado do exame. Os principais dados encontrados neste exame são os que

expressam quantidade, como o volume de osso trabecular (que significa o percentual de tecido ósseo presente entre a área subcortical), os que expressam qualidade, como a espessura das trabéculas, o volume osteóide e os parâmetros da reabsorção.

Durante o planejamento deste trabalho foi pensado em se dosar a vitamina D sérica das pacientes participantes, além dos exames que foram colhidos, como o cálcio, o fósforo e a fosfatase alcalina (total e fração óssea). Isto nos levaria a um diagnóstico bem preciso sobre as patologias que influenciaram o tecido ósseo de nossas pacientes, como a osteomalácia ou a osteoporose primária. Causas secundárias de osteoporose acabaram sendo descartadas pela história clínica, mas a dúvida sobre se alguma das pacientes participantes do trabalho tinham osteomalácia poderiam permanecer. Felizmente isto pode ser analisado com a histomorfometria. Para se fazer o diagnóstico da osteomalácia um dos critérios utilizados é o Parfitt (1983): a espessura do rebordo osteóide deve ser maior que 12,5μm com intervalo de tempo para mineralização maior que 100 dias e o volume osteóide maior que 10%. O intervalo de tempo não pode ser medido, já que não foi utilizada a tetraciclina, porém os outros critérios nos levaram a concluir que a paciente de número 5 do grupo controle (com osteoartrose do quadril) era portadora de osteomalácia e não osteoporose. Nós acreditamos que este fato não altera nossos resultados, e até reforça o que já foi escrito antes sobre os grupos com osteoartrose e fraturas serem similares.

Se tivéssemos utilizado a marcação com tetraciclina, este trabalho teria mais dados para se analisar, como a superfície de formação óssea e os critérios de reabsorção, fazendo a histomorfometria óssea dinâmica. Infelizmente para se utilizar esta técnica é necessário a administração da medicação dez e três dias antes da coleta do material ósseo, para que se possa medir a diferença entre as linhas fluorescentes de formação osteoblástica. Como as pacientes com fratura de colo do fêmur têm um grande risco de morbidade se ficarem acamadas por muitos dias, não seria ético fazer as pacientes esperarem 10 dias após a internação para se aguardar o efeito da tetraciclina e somente então operá-las. Como as pacientes do grupo de fraturas não iriam ter estes parâmetros medidos, não faria sentido que o grupo sem fraturas fosse submetido a este procedimento, pois não haveria contra o que compará-lo. Por este motivo somente os parâmetros estruturais foram medidos.

Uma crítica ao método histomorfométrico é que as medidas feitas por ele são bidimensionais, e se acredita que o posicionamento espacial das trabéculas tem importância na resistência e elasticidade do tecido ósseo. Afinal, uma região esponjosa do osso somente com trabéculas verticais terá características biomecânicas diferentes de uma região somente com trabéculas horizontais. Sabemos que dentro do tecido ósseo costuma haver uma mistura de trabéculas horizontais, verticais e oblíquas, e é a esta organização e a sua

relação com a região cortical que damos o nome de micro-arquitetura óssea.

Na literatura nós encontramos dados referentes ao posicionamento das trabéculas, principalmente no corpo vertebral, que nos mostram que com o avanço da osteoporose ocorre uma diminuição maior das trabéculas horizontais em relação as verticais, o que seria um motivo biomecânico de perda de resistência do tecido ósseo (Kleerekoper et al., 1985; Borah et al., 2001; Dufresne et al., 2003). Foi por este motivo que foi planejado o posicionamento oblíquo da trefina para a coleta do material, pois permitiu encontrar ambos os tipos de trabéculas, de modo a evitar um viés.

Na região do colo do Fêmur, especificamente, nós nos preocupamos com o posicionamento das trabéculas devido à existência de linhas de força de tensão e compressão, conforme descritas por Singh et al., em 1970. É por este motivo que tivemos que medir a angulação cérvico-diafisária, para excluir a coxa vara ou a coxa valga, e consequentemente um maior ou menor número de trabéculas em uma mesma direção. A padronização do ponto de entrada e de saída da trefina na hora de se obter os cilindros ósseos que foram analisados também foi feita para se igualar os grupos. Desta maneira tentamos tornar o mais semelhante possível, do ponto de vista da micro-arquitetura, as peças anatômicas que foram estudadas.

Sabemos que este método, apesar de ser bidimensional, é eficaz como a tomografia computadorizada, que mostra a micro-arquitetura de maneira tridimensional. Este fato é baseado na literatura atual, com os trabalhos já citados de Ito et al., em 1998, Nuzzo et al., em 2002 e Thomsem et al., em 2005. Todos demonstram uma excelente correlação entre estes dois métodos de análise. Os três trabalhos, na realidade, tentam mostrar que a tomografia também pode ser um método de análise do tecido ósseo, apesar das altas taxas de radiação emitidas por ela, comparando-a com a já consagrada histomorfometria.

6.4. Comparação com resultados da literatura.

É comum nos trabalhos que utilizam a histomorfometria a escolha da crista ilíaca para se fazer a coleta do material ósseo, devido à facilidade de acesso e a baixa morbidade causada nesta região.

O local utilizado se localiza a 1,5 centímetros distal à espinha ilíaca antero-superior crista ilíaca e 1,5 centímetros lateral a não costuma sofrer alterações causadas por fatores mecânicos em sua micro-arquitetura, pois não recebe carga suficiente durante a marcha normal. Um pequeno erro no ponto de entrada da trefina pode trazer uma amostra mais próxima da região cortical ou mais afastada dela, e isto pode ser um viés na análise dos dados. É um bom sítio para se

medir alterações do metabolismo ósseo do corpo como um todo, como um defeito na mineralização do tecido osteóide, ou um desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea devido a alguma patologia sistêmica, porém não é o local ideal para se estudar o risco de fraturas no colo femoral como é a região anatômica do fêmur, que sofre influência sistêmica e também local, como já foi demonstrado por Singh et al. em 1970.

Emparelhando os resultados aqui obtidos com os encontrados na literatura de amostras que foram colhidas na crista ilíaca de pacientes com fratura do colo femoral, vemos que os números são parecidos. A espessura trabecular na crista ilíaca costuma ficar ao redor de 110μm, e foi encontrado o valor médio de 124,39μm no grupo com fratura e 147,09μm no grupo controle.

Já no quesito separação trabecular, a média da crista ilíaca encontrada na literatura fica em torno de 535μm, próximo da média do grupo com fratura (541,19μm) e distante da média do grupo controle (319,14μm).

Finalmente, o número médio de traves ósseas encontrado na crista ilíaca, de acordo com dados da literatura, é de 1,90 por μm, enquanto que no grupo com fratura foi de 1,52 e no controle foi de 1,88.

Obviamente que estes dados não podem ser comparados, pois vieram de pacientes de pesquisas diferentes, com outros critérios de inclusão. Mas fica uma dúvida, a de que talvez a histomorfometria da

crista ilíaca possa ser semelhante (ao menos em alguns dos critérios estruturais) a histomorfometria do colo femoral, que não havia sido feita até este trabalho. Esta pode ser a hipótese a ser testada de uma possível continuação para esta linha de pesquisa.

Outra pesquisa que pode ser feita a partir desta pesquisa seria um trabalho onde nós fariamos a análise tomográfica e histomorfométrica de cilindros ósseos retirados do colo femoral de pacientes com fraturas e veriamos se os resultados seriam compatíveis ou não.

O objetivo final desta linha de pesquisa será tentar encontrar um exame não invasivo que possa nos trazer dados mais objetivos sobre o risco de fratura do colo de fêmur nos pacientes e nos guiar em uma possível prevenção.

7. CONCLUSÕES

Existem diferenças na micro-arquitetura óssea do osso esponjoso do colo femoral entre pacientes do sexo feminino, acima de 60 anos, com ou sem fratura do colo do fêmur.

As diferenças estão no número de trabéculas, que foi menor no grupo de pacientes com fraturas, e na separação entre elas, que é maior no grupo com fratura.

Não foi encontrada diferença significativa entre a espessura das trabéculas dos dois grupos estudados.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aharonoff GB, Koval KJ, Skovron ML, Zuckerman JD: Hip fractures in the eldery: Predictors of one-year mortality. J Orthop Trauma 1997; 11:162-165.

2. Arden NK, Nevitt MC, Lane NE, Gore LR, Hochberg MC, Scott JC, Pressman AR, Cummings SR. Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arthritis Rheum. 1999 Jul;42(7):1378-85.

3. Arokoski JP, Arokoski MH, Jurvelin JS, Helminen HJ, Niemitukia LH, Kroger H. Increased bone mineral content and bone size in the femoral neck of men with hip osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2002 Feb; 61(2):145-50.

4. Baron R, Vignery A, Neff L, Silverglate A, Santa-Maria A. Processing of undecalcified bone specimens for bone histomorphometry. In: Bone histomorphometry - techniques and interpretation. Boca Raton: CRC Press 1983; 13-35.

5. Barth RW, Williams JL, Kaplan FS. Osteon morphometry in females with femoral neck fractures. Clin Orthop Relat Res. 1992 Oct;(283):178-86.

6. Bell KL, Loveridge N, Power J, Garrahan N, Stanton M, Lunt M, Meggitt BF, Reeve J. Structure of the femoral neck in hip

fracture: cortical bone loss in the inferoanterior to superoposterior axis. J Bone Miner Res. 1999 Jan;14(1):111-9.

7. Bell KL, Loveridge N, Power J, Garrahan N, Meggitt BF, Reeve J. Regional differences in cortical porosity in the fractured femoral neck. Bone. 1999 Jan;24(1):57-64.

8. Borah B, Gross GJ, Dufresne TE, Smith TS, Cockman MD, Chmielewski PA, Lundy MW, Hartke JR, Sod EW. Three-dimensional microimaging (MRmicroI and microCT), finite element modeling, and rapid prototyping provide unique insights into bone architecture in osteoporosis. Anat Rec. 2001 Apr;265(2):101-10. Review.

9. Bordier P, Matrajt H, Miravet L, Hioco D. Mesure histologique de la masse et de la résorption des traveés osseuses. Pathol Biol 1964; 12:1238-43 apud Reis LM. Análise histomorfométrica de biópsias ósseas de crista ilíaca em uma amostra da população normal brasileira [tese]. São Paulo, Brasil: Instituto de Ciências Biomédicas, 1998.

10. Bosch U; Schreiber T; Krettek C. Reduction and Fixation of Displaced Intracapsular Fractures of the Proximal Femur. Clinical Orthopaedics & Related Research June 2002, 399:59-71.

11. Burger H, van Daele PL, Odding E, Valkenburg HA, Hofman A, Grobbee DE, Schutte HE, Birkenhager JC, Pols HA. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age. The Rotterdam Study. Arthritis Rheum. 1996 Jan; 39(1):81-6.

12. Crabtree N, Loveridge N, Parker M, Rushton N, Power J, Bell KL, Beck TJ, Reeve J. Intracapsular hip fracture and the region-specific loss of cortical bone: analysis by peripheral quantitative computed tomography. J Bone Miner Res. 2001 Jul;16(7):1318-28.

13. Christiansen C., Lindsay R.: Estrogens, bone loss and preservation. Osteop Int 1: 7-13, 1990.

14. Cooper C., Melton L.J.: Epidemiology of osteoporosis. Trends Endocrinol Metabol 3: 224-9, 1992.

15. Cummings S.R., Black D.M., Nevitt M.C. et al.: Appendicular bone density and age predict hip frature in women. JAMA 263: 665-8, 1990.

16. Dalle Carbonare L, Bertoldo F, Valenti MT, Zenari S, Zanatta M, Sella S, Giannini S, Cascio VL. Histomorphometric analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis. Micron. 2005 Sep, 120:89-91.

17. Dalle Carbonare L, Valenti MT, Bertoldo F, Zanatta M, Zenari S, Realdi G, Lo Cascio V, Giannini S. Bone microarchitecture evaluated by histomorphometry. Micron. 2005 Sep; 120:113-117.

18. Daniell H.W.: Osteoporosis of the slender smoker: Vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. Arch Inten Med 1976; 136:298-304.

19. DeLaMora S; Gilbert M. Introduction of Intracapsular Hip Fractures: Anatomy and Pathologic Features. Clinical Orthopaedics & Related Research June 2002, 399:9-16.

20. Dempster DW. A prospective: bone histomorphometry in glucocorticoid induced osteoporosis. J Bone Miner Res 1989; 4:137-41.

21. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, Johnson TD, Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. Calcif Tissue Int. 2003 Nov;73(5):423-32.

22. Eisler J; Cornwall R; Strauss E; Koval K; Siu A; Gilbert M. Outcomes of Elderly Patients With Nondisplaced Femoral Neck Fractures. Clinical Orthopaedics & Related Research June 2002, 399:52-58.

23. Eriksen EF, Axelrod DW, Melsen F. Bone remodeling and changes in bone mass. In: Bone histomorphometry. New York: Raven Press, 1984; 21-5.

24. Faulkner K.G., Cummings S.R., Black D. et al.: Simple measurements of femoral geometry predicts hip frature. J Bone Miner Res 1993; 8:1211-17.

25. Foss MV, Byers PD. Bone density, osteoarthrosis of the hip, and fracture of the upper end of the femur. Ann Rheum Dis. 1972 Jul; 31(4):259-64.

26. Frost, H.M.: Measurement of human bone formation by means of tetracycline labeling. Can J Biochem Physiol 41: 31-42, 1963 apud Reis LM. Análise histomorfométrica de biópsias ósseas de

crista ilíaca em uma amostra da população normal brasileira [tese]. São Paulo, Brasil: Instituto de Ciências Biomédicas, 1998.

27. Frost, H.M.: Relation between bone-tissue and cell population dynamics, histology and tetracycline labeling. Clin Orthop 1966; 49:65-75.

28. Frost HM. Tetracycline based histological analysis of bone remodeling. Calcif Tissue Int 1969; 3:211-37 apud Reis LM. Análise histomorfométrica de biópsias ósseas de crista ilíaca em uma amostra da população normal brasileira [tese]. São Paulo, Brasil: Instituto de Ciências Biomédicas, 1998.

29. Frost HM. Bone histomorphometry: Analysis of trabecular bone dynamics. In: Bone histomorphometry - techniques and interpretation. Boca Raton: CRC Press 1983; 109-131.

30. Garden R.S.: The structure and function of the proximal end of the femur. J Bone Joint Surg[Br] 43: 576-89,1961 apud Rockwood Jr CA, Green DP: Fractures in Adults. 4 edição. Lippincott-Raven, 1996.

31. Garden R.S.: Stability and union in subcapital fractures of the femur. J Bone Joint Surg[Br] 46: 630-47,1964 apud Rockwood Jr CA, Green DP: Fractures in Adults. 4 edição. Lippincott-Raven, 1996.

32. Garrahan NJ, Mellish R WE, Compston JE. A new method for the two dimensional analysis of bone structure in human iliac crest biopsies. J Microsc 1986; 142:341-49.

33. Glowacki J, Hurwitz S, Thornhill TS, Kelly M, LeBoff MS Osteoporosis and vitamin-D deficiency among postmenopausal women with osteoarthritis undergoing total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2003 Dec; 85-A(12):2371-7.

34. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, Barton I, Boonen S. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2004 Feb;74(2):129-35.

35. Heim M; Adunski A; Chechick A. Nonoperative Treatment of Intracapsular Fractures of the Proximal Femur. Clinical Orthopaedics & Related Research June 2002, 399:35-41.

36. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Tobin JD: Bone mineral density and osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Osteoarthritis Cartilage. 2004; 12 Suppl A: S45-8.

37. Hordon LD, Peacock M. The architecture of cancellous and cortical bone in femoral neck fracture. Bone Miner. 1990 Dec;11(3):335-45.

38. Ito M, Nakamura T, Matsumoto T, Tsurusaki K, Hayashi K. Analysis of trabecular microarchitecture of human iliac bone using microcomputed tomography in patients with hip arthrosis with or without vertebral fracture. Bone. 1998 Aug;23(2):163-9.

39. Jee WS. The past, present, and future of bone morphometry: its contribution to na improved understanding of bone biology. J Bone Miner Metab. 2005;23 Suppl:1-10.

40. Jordan GR, Loveridge N, Bell KL, Power J, Dickson GR, Vedi S, Rushton N, Clarke MT, Reeve J. Increased femoral neck cancellous bone and connectivity in coxarthrosis (hip osteoarthritis). Bone. 2003 Jan;32(1):86-95.

41. Kendler DL. Strontium ranelate—data on vertebral and nonvertebral fracture efficacy and safety: mechanism of action. Curr Osteoporos Rep. 2006 Mar;4(1):34-9.

42. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA: Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: The Framingham Study. N Engl J Med 1987; 317:1169-1174.

43. Kitamura S, Hasegawa Y, Suzuki S, et al: Functional outcome after hip fracture in Japan. Clin Orthop 1998; 348:29-36.

44. Kleerekoper M., Villanueva R., Stanciu J. et al.: The role of three dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. Calcif Tissue Int 37: 594-7, 1985.

45. Krolner B., Taft B., Nielsen P.S. et al.: Physical exercise as prophylaxis against involutional vertebral bone loss: a controlled trial. Clin Sci 64: 541-6, 1988.

46. Laib A, Newitt DC, Lu Y, Majumdar S. New model-independent measures of trabecular bone structure applied to in vivo high-resolution MR images. Osteoporos Int. 2002; 13(2): 130-6.

47. Loveridge N, Power J, Reeve J, Boyde A. Bone mineralization density and femoral neck fragility. Bone. 2004 Oct; 35(4):929-41.

48. Lu-Yao GL, Keller RB, Littenberg B, Wennberg JE: Outcomes after displaced fractures of the femoral neck: A meta-analysis of one hundred and six published reports. J Bone Joint Surg Am 1994; 76:15-25.

49. Majumdar S, Genant HK, Grampp S, Newitt DC, Truong VH, Lin JC, Mathur A. Correlation of trabecular bone structure with age, bone mineral density, and osteoporotic status: in vivo studies in the distal radius using high resolution magnetic resonance imaging. J Bone Miner Res. 1997 Jan; 12(1): 111-8.

50. Majumdar S, Kothari M, Augat P, Newitt DC, Link TM, Lin JC, Lang T, Lu Y, Genant HK. High-resolution magnetic resonance imaging: three-dimensional trabecular bone architecture and biomechanical properties. Bone. 1998 May;22(5):445-54.

51. Mayhew P, Kaptoge S, Loveridge N, Power J, Kroger HP, Parker M, Reeve J. Discrimination between cases of hip fracture and controls is improved by hip structural analysis compared to areal bone mineral density. Na ex vivo study of the femoral neck. Bone. 2004 Feb; 34(2):352-61.

52. Mazess R.B.: On aging bone loss. Clin Orthop 165: 239-52, 1982.

53. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med. 2001 Feb 1;344 (5):333-40.

54. Miller PD, McClung M. Prediction of fracture risk: bone density. Am J Med Sci 1996; 312: 257-259

55. Mirsky EC, Einhorn TA: bone densitometry in orthopaedic practice. J Bone Joint Surg Am 1998; 80:1687-1698.

56. Muldoon MP, Padgett DE, Sweet DE, Deuster PA, Mack GR. Femoral neck stress fractures and metabolic bone disease. J Orthop Trauma. 2001 Mar-Apr;15(3):181-5.

57. Mundy G.R.: Bone remodeling and its disorders. San Antonio, Martin-Dunitz, 1988.

58. Nishihara A. [Femoral neck and iliac bone histomorphometry in femoral neck fracture] Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi. 1995 Apr;69(4):156-67.

59. Nuzzo S, Lafage-Proust MH, Martin-Badosa E, Boivin G, Thomas T, Alexandre C, Peyrin F. Synchrotron radiation microtomography allows the analysis of three-dimensional microarchitecture and degree of mineralization of human iliac crest biopsy specimens: effects of etidronate treatment. J Bone Miner Res. 2002 Aug;17(8):1372-82.

60. Parfitt AM, Mathews CHE, Villanueva AR et al. Relationship between surface, volume and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. J Clin Invest 72: 1369-409, 1983.

61. Parker MJ, Pryor GA, Myles J: 11-year result in 2,846 patients of the Peterborough Hip Fracture Project: Reduced morbidity, mortality and hospital stay. Acta Orthop Scand 2000; 71:34-38.

62. Pollitzer W.S., Anderson J.J.B.: Ethnic and genetic differences in bone mass: A review with na hereditary environmental perspective. Am J Clin Nutr 50:1244-59, 1989.

63. Power J, Loveridge N, Lyon A, Rushton N, Parker M, Reeve J. Bone remodeling at the endocortical surface of the human femoral neck: a mechanism for regional cortical thinning in cases of hip fracture. J Bone Miner Res. 2003 Oct;18(10):1775-80.

64. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al: Randomized trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis: Vertebral Efficacy with Risendronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000; 11:83-91.

65. Reginster JY, Lecart MP, Deroisy R, Lousberg C. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. Expert Opin Investig Drugs. 2004 Jul;13(7):857-64.

66. Rehman MT, Hoyland J, Denton J, Freemont J. Age related histomorphometric changes in bone in normal British men and women. J Pathol 47: 529-34 1994 apud Reis LM. Análise

histomorfométrica de biópsias ósseas de crista ilíaca em uma amostra da população normal brasileira [tese]. São Paulo, Brasil: Instituto de Ciências Biomédicas, 1998.

67. Reis LM. Análise histomorfométrica de biópsias ósseas de crista ilíaca em uma amostra da população normal brasileira [tese]. São Paulo, Brasil: Instituto de Ciências Biomédicas, 1998.

68. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL et al. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: Relationship to spinal osteoporosis. J Clin Invest 67: 328-35, 1981.

69. Riggs BL, Wahner HW, Melton LJ. Rate of loss in the axial and appendicular skeletons of women: Evidence of substancial vertebral bone loss prior to menopause. J Clin Invest 77: 1487-91, 1986.

70. Rodriguez-Merchan EC. In Situ Fixation of Nondisplaced Intracapsular Fractures of the Proximal Femur. Clinical Orthopaedics & Related Research June 2002, 399:42-51.

71. Rodriguez-Merchan EC. Displaced Intracapsular Hip Fractures: Hemiarthroplasty or Total Arthroplasty? Clinical Orthopaedics & Related Research June 2002, 399:72-77.

72. Sandini L, Arokoski JP, Jurvelin JS, Kroger H. Increased bone mineral content but not bone mineral density in the hip in surgically treated knee and hip osteoarthritis. J Rheumatol. 2005 Oct; 32(10):1951-7.

73. Singh M, Nagrath R, Maini PS. Changes in the trabecular pattern of the upper end of the femur as na index to osteoporosis. J Bone Joint Surg[Am] 52: 457-67,1970 apud Rockwood Jr CA, Green DP: Fractures in Adults. 4 edição. Lippincott-Raven, 1996.

74. Smith DM, Khairi MR, Johnston Jr CC. The loss of bone mineral with aging and its relantionship to the risk of frature. J Clin Invest 56: 311-18, 1975.

75. Thomsen JS, Laib A, Koller B, Prohaska S, Mosekilde L, Gowin W. Stereological measures of trabecular bone structure: comparison of 3D micro computed tomography with 2D histological sections in human proximal tibial bone biopsies. J Microsc. 2005 May;218(Pt 2):171-9.

76. Wand JS, Hill ID, Reeve J. Coxarthrosis and femoral neck fracture. Clin Orthop Relat Res. 1992 May; (278):88-94.

77. Wishart JM, Need AG, Horowitz M. Effect of age on bone density and bone turnover in men. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 42:141-146.

9. BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Canale ST: Campbell's Operative Orthopaedics. 9 edição. Mosby, 1998.

2. Davies JE: Bone engineering. Toronto, Em Squared Incorporated, 1999.

3. Feldman D., Glorieux F.H., Pike J.W.: Vitamin D. San Diego, Academic Press, 1997.

4. International Osteoporosis Foundation. International Osteoporosis Foundation: Annual Report 2004

5. Klippel JH, Dieppe PA: Rheumatology. 2 edição. Mosby, 1998.

6. Meunier, P.J.: "Bone histomorphometry", in Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995. P. 299-318.

7. National Institutes of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consens Statement 2000

8. Pauwels F: Biomechanics of the normal and diseased hip. Springer-Verlang, 1976.

9. Rockwood Jr CA, Green DP: Fractures in Adults. 4 edição. Lippincott-Raven, 1996.

10. Tronzo RG: Surgery of the hip joint. Lea & Febiger, 1973.

11. World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser 2003.

10. ANEXOS

10.1. Classificação de Garden para fraturas do colo do fêmur.

Garden I - fratura incompleta ou impactada, onde as trabéculas do colo inferior ainda estão intactas. Geralmente apresenta abdução devido à impactação abduzida.

Garden II - fratura completa sem desvio.

Garden III - fratura completa com desvio parcial, ocorrendo freqüentemente encurtamento; rotação externa da perna permanece intacta.

Garden IV - a fratura apresenta um desvio total do foco de fratura.

10.2. Lâminas das análises histomorfométricas.

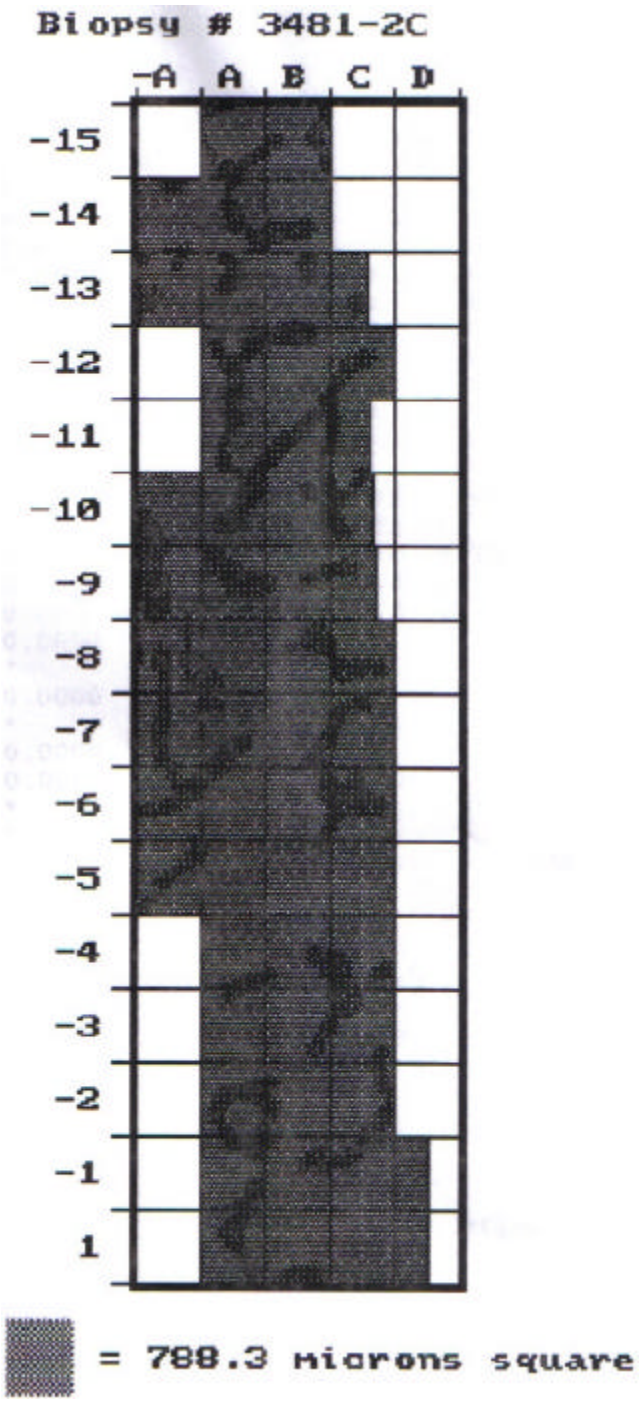

Figura 8 – Análise histomorfométrica do paciente número 1 do Grupo 1 (Grupo – Fraturas).

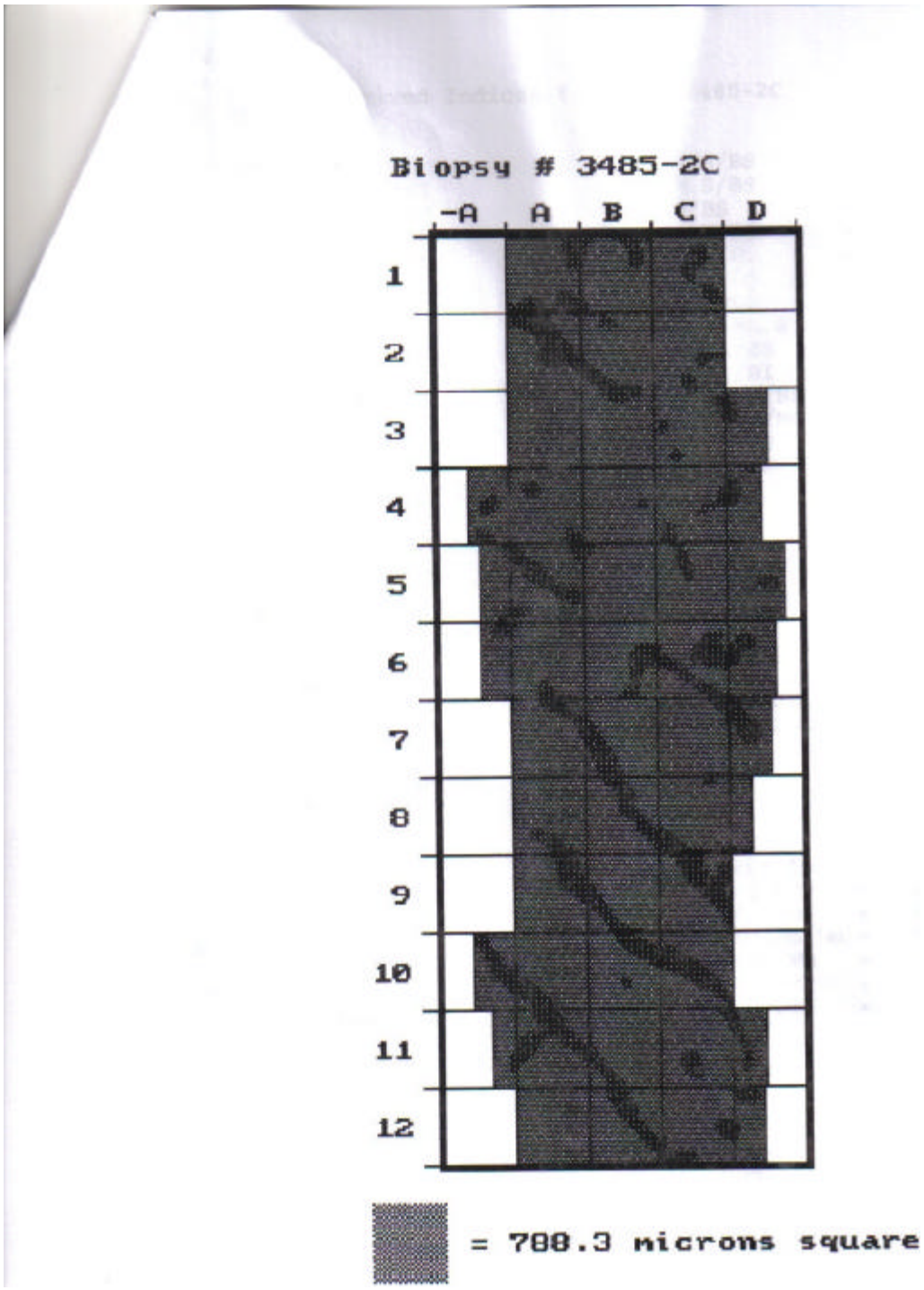

Figura 9 – Análise histomorfométrica do paciente número 2 do Grupo 1 (Grupo – Fraturas).

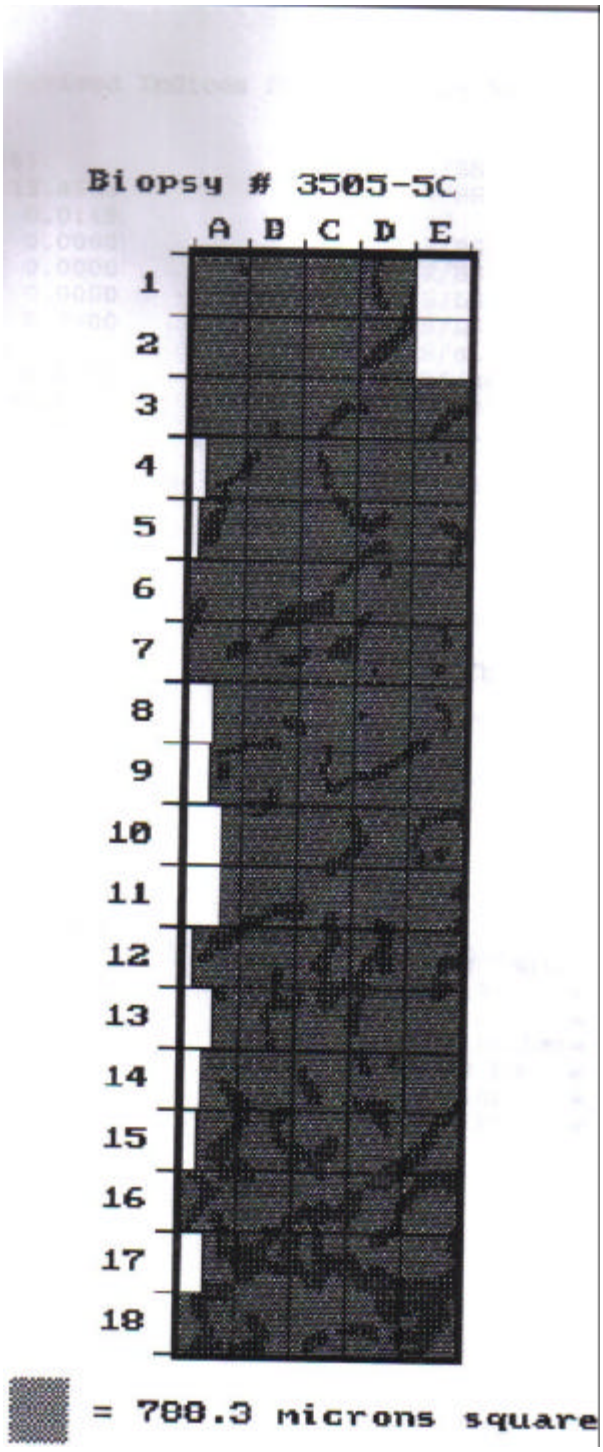

Figura 10 – Análise histomorfométrica do paciente número 3 do Grupo 1 (Grupo – Fraturas).

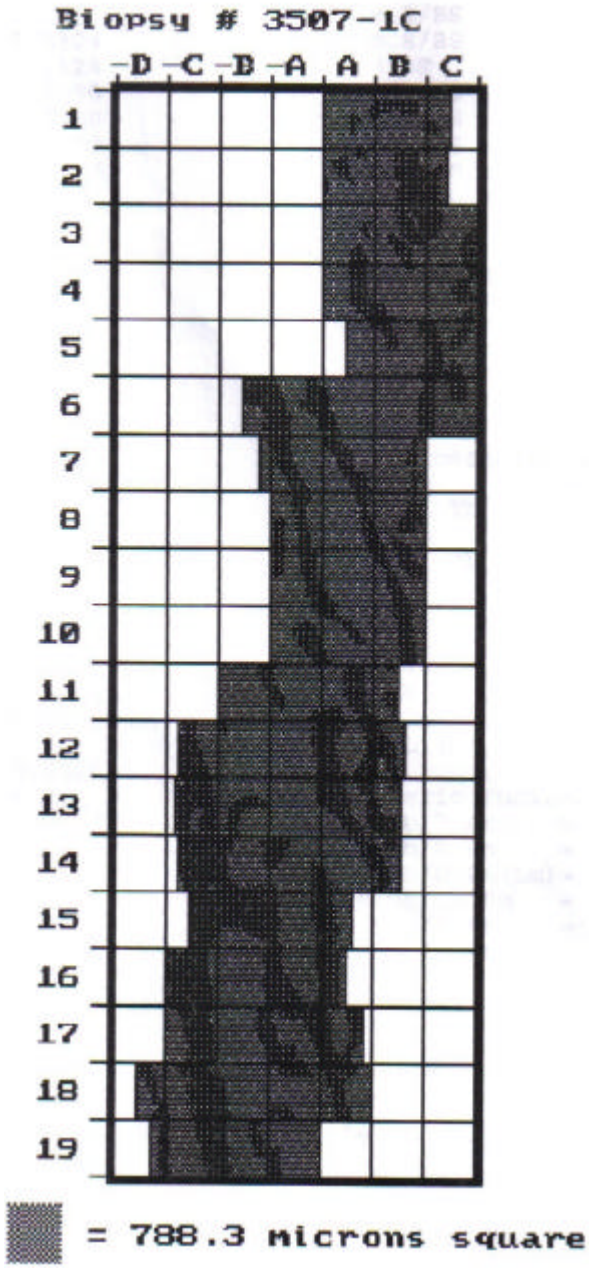

Figura 11 – Análise histomorfométrica do paciente número 4 do Grupo 1 (Grupo – Fraturas).

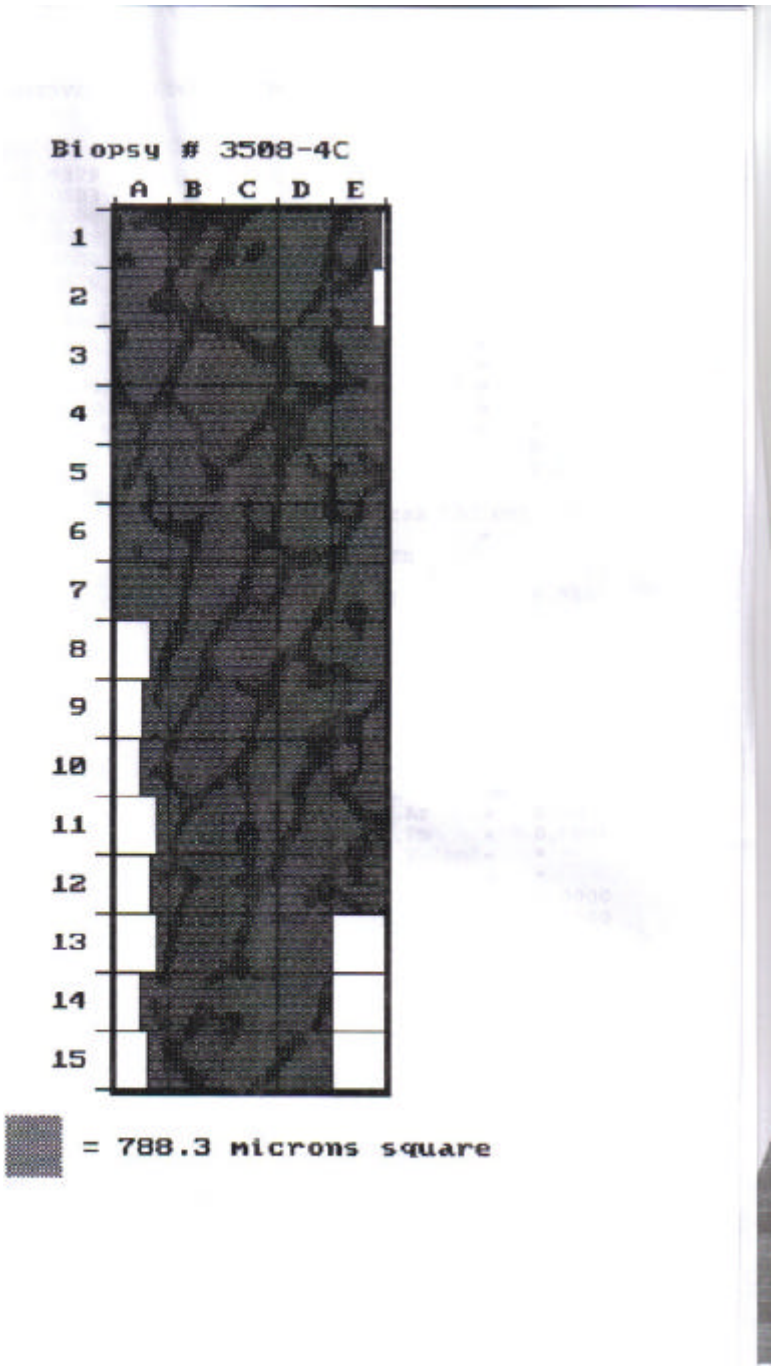

Figura 12 – Análise histomorfométrica do paciente número 5 do Grupo 1 (Grupo – Fraturas).

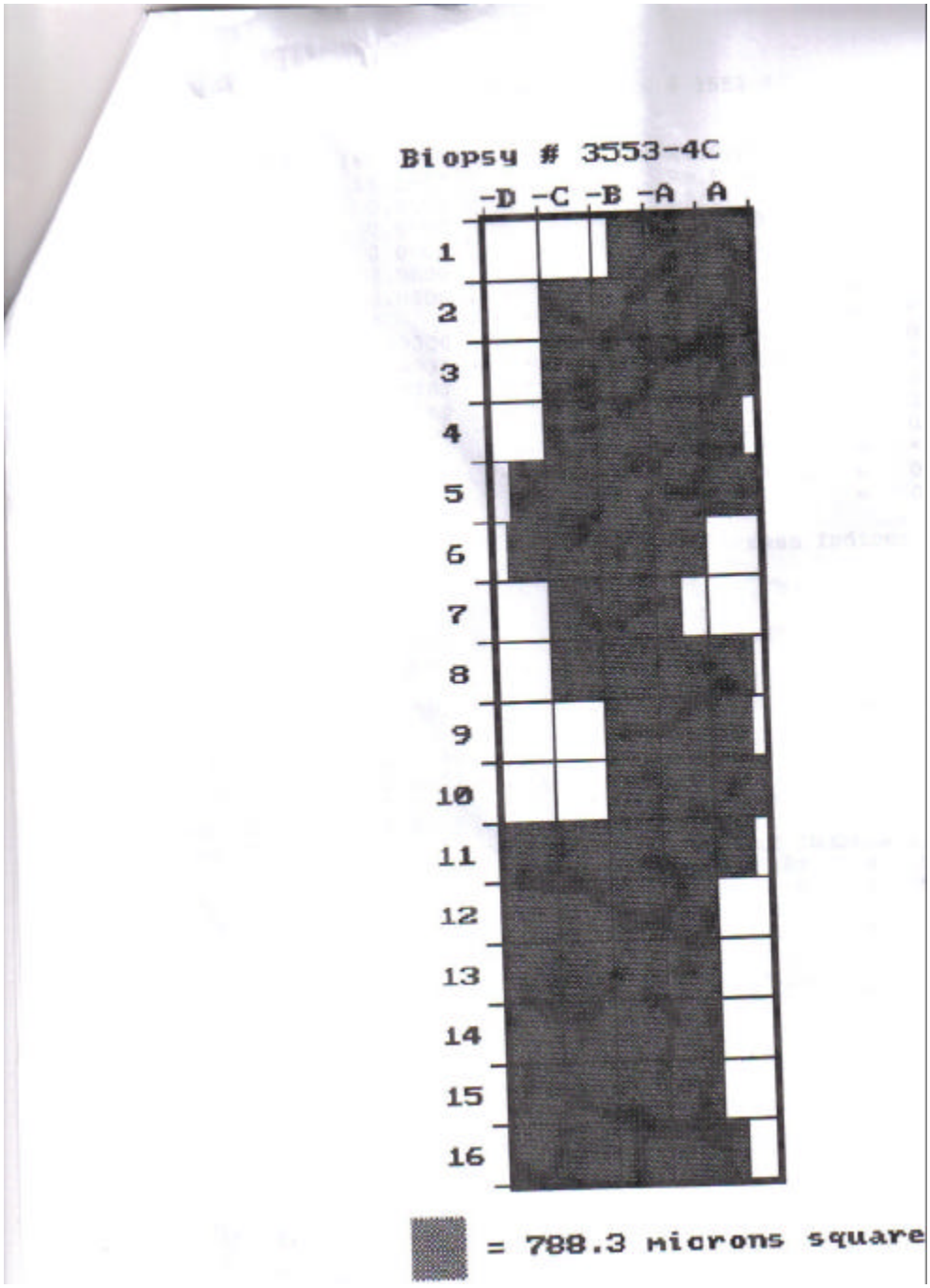

Figura 13 – Análise histomorfométrica do paciente número 6 do Grupo 1 (Grupo – Fraturas).

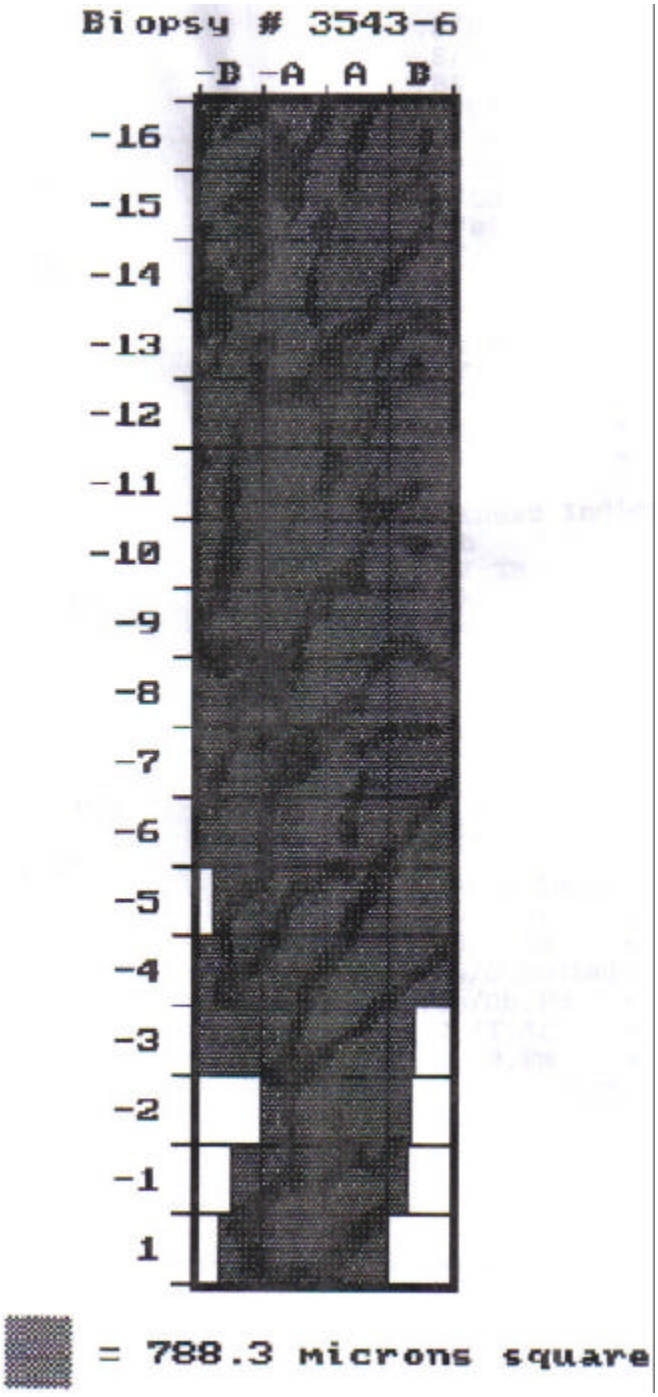

Figura 14 – Análise histomorfométrica do paciente número 7 do Grupo 1 (Grupo – Fraturas).

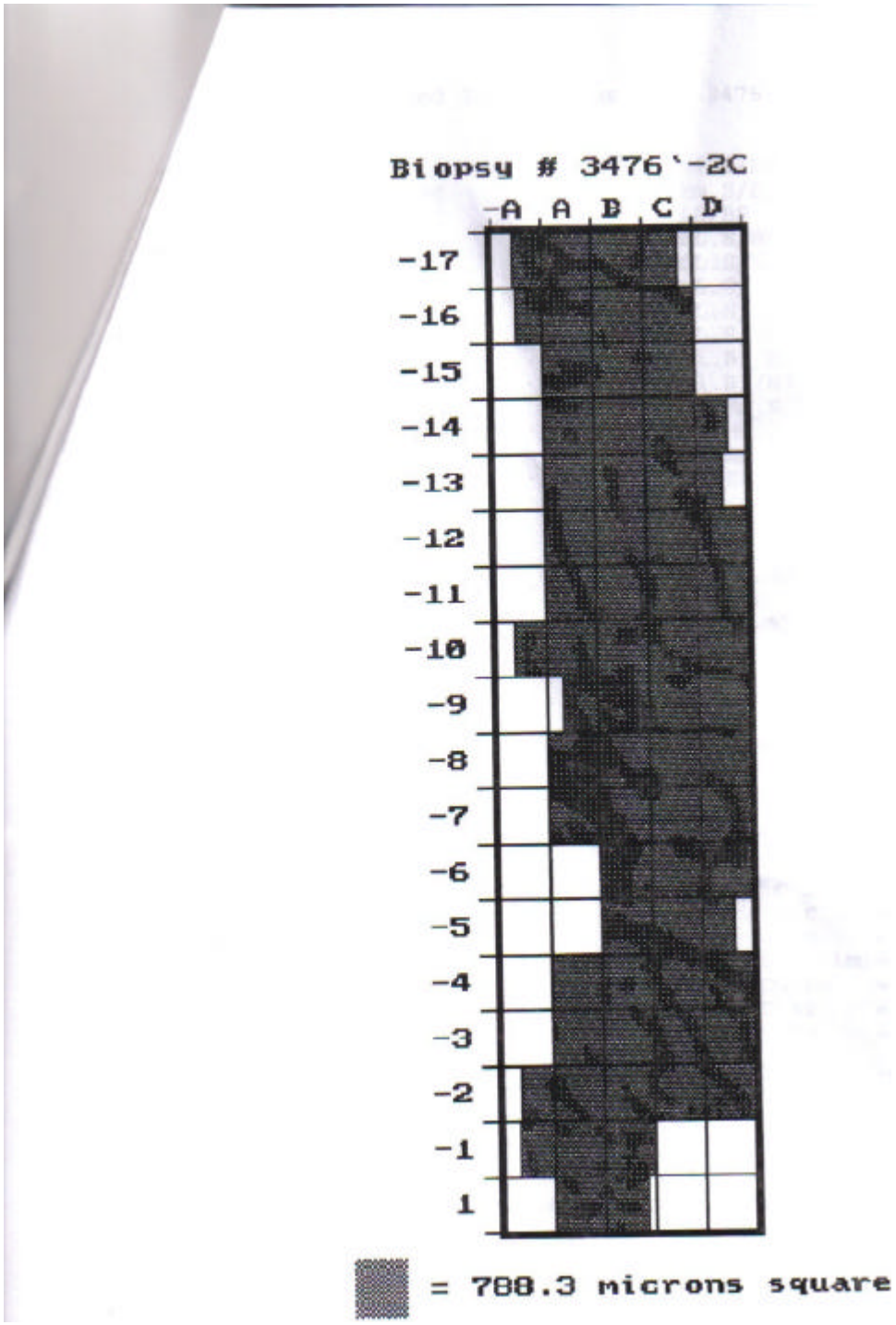

Figura 15 – Primeira parte da análise histomorfométrica do paciente número 1 do Grupo 2 (Grupo – Controle).

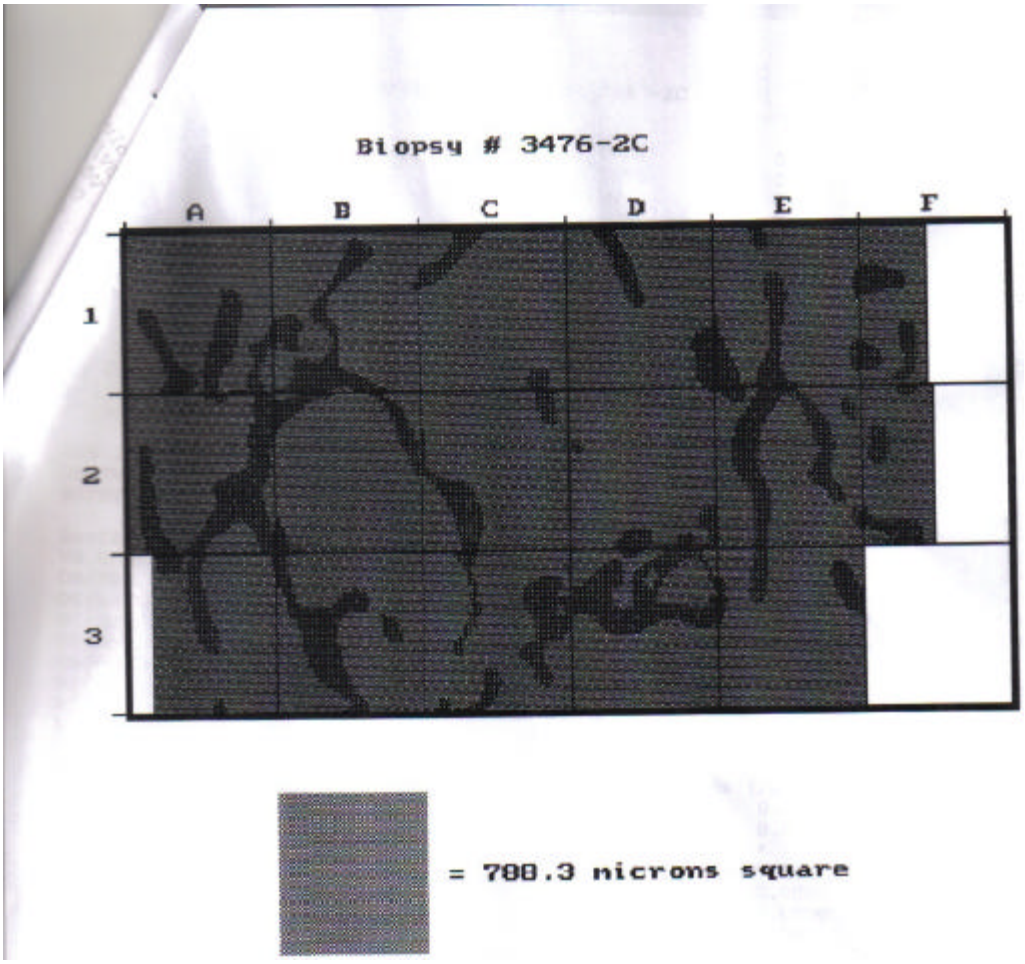

Figura 16 – Segunda parte da análise histomorfométrica do paciente número 1 do Grupo 2 (Grupo – Controle).

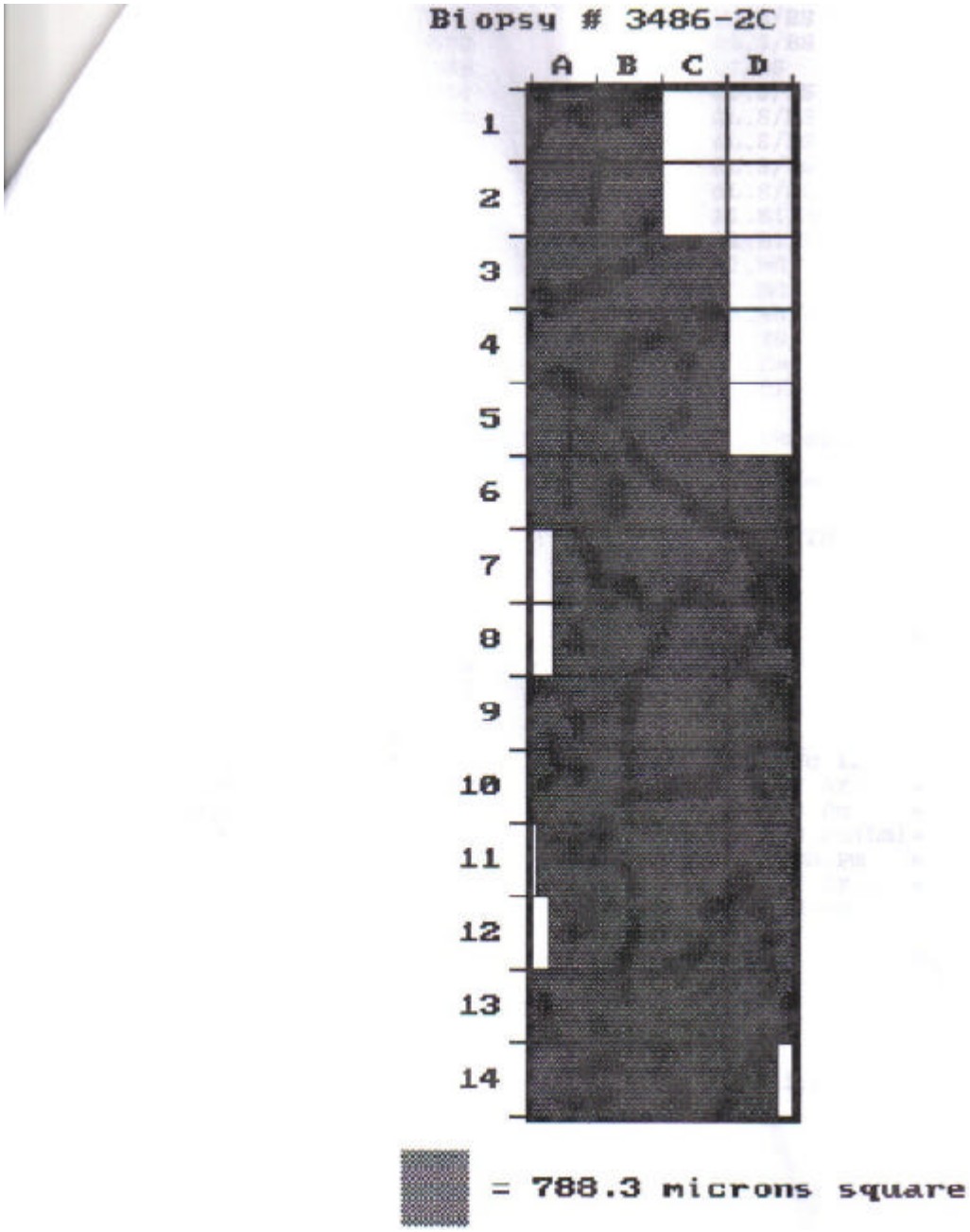

Figura 17 – Análise histomorfométrica do paciente número 2 do Grupo 2 (Grupo – Controle).

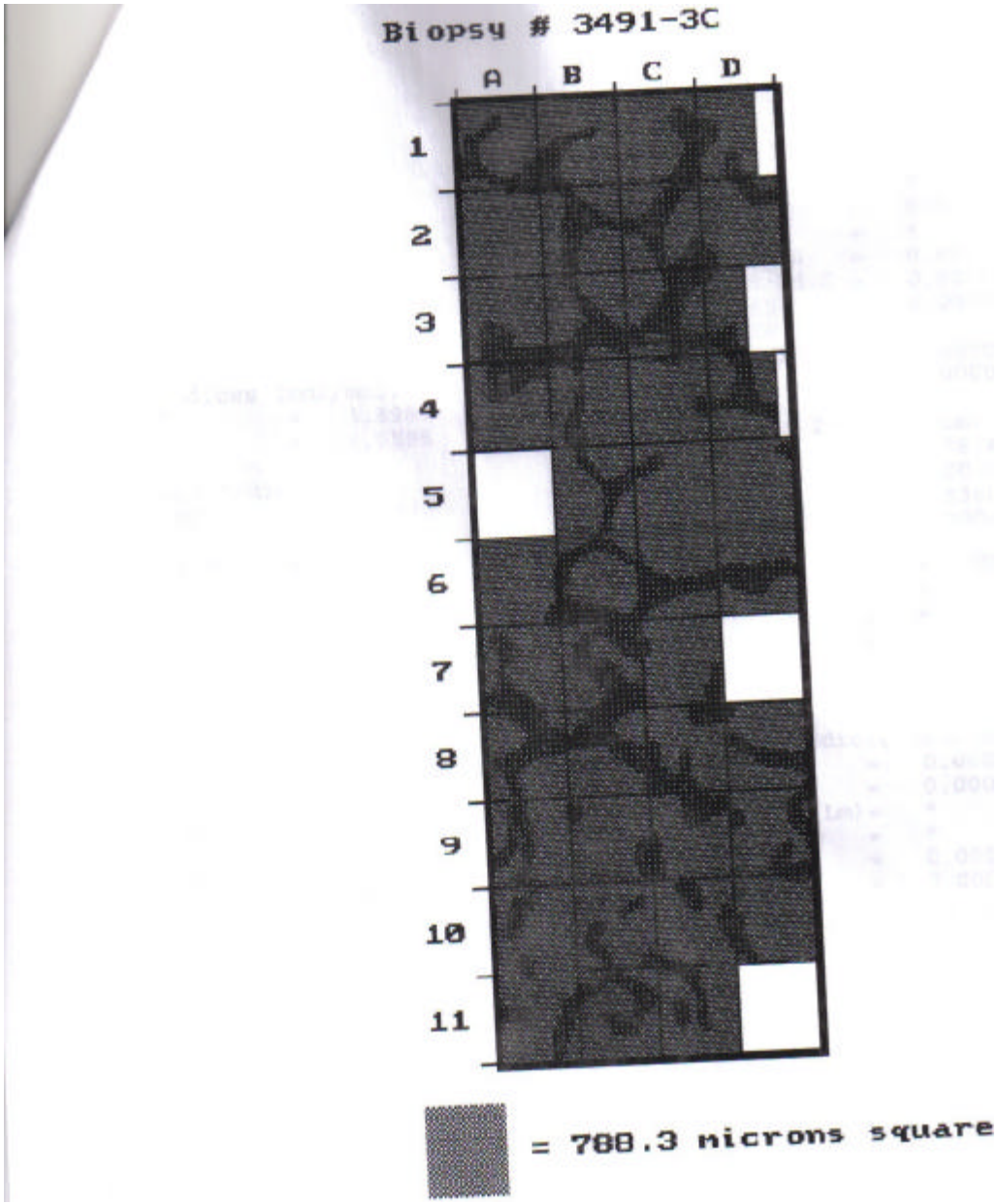

Figura 18 – Análise histomorfométrica do paciente número 3 do Grupo 2 (Grupo – Controle).

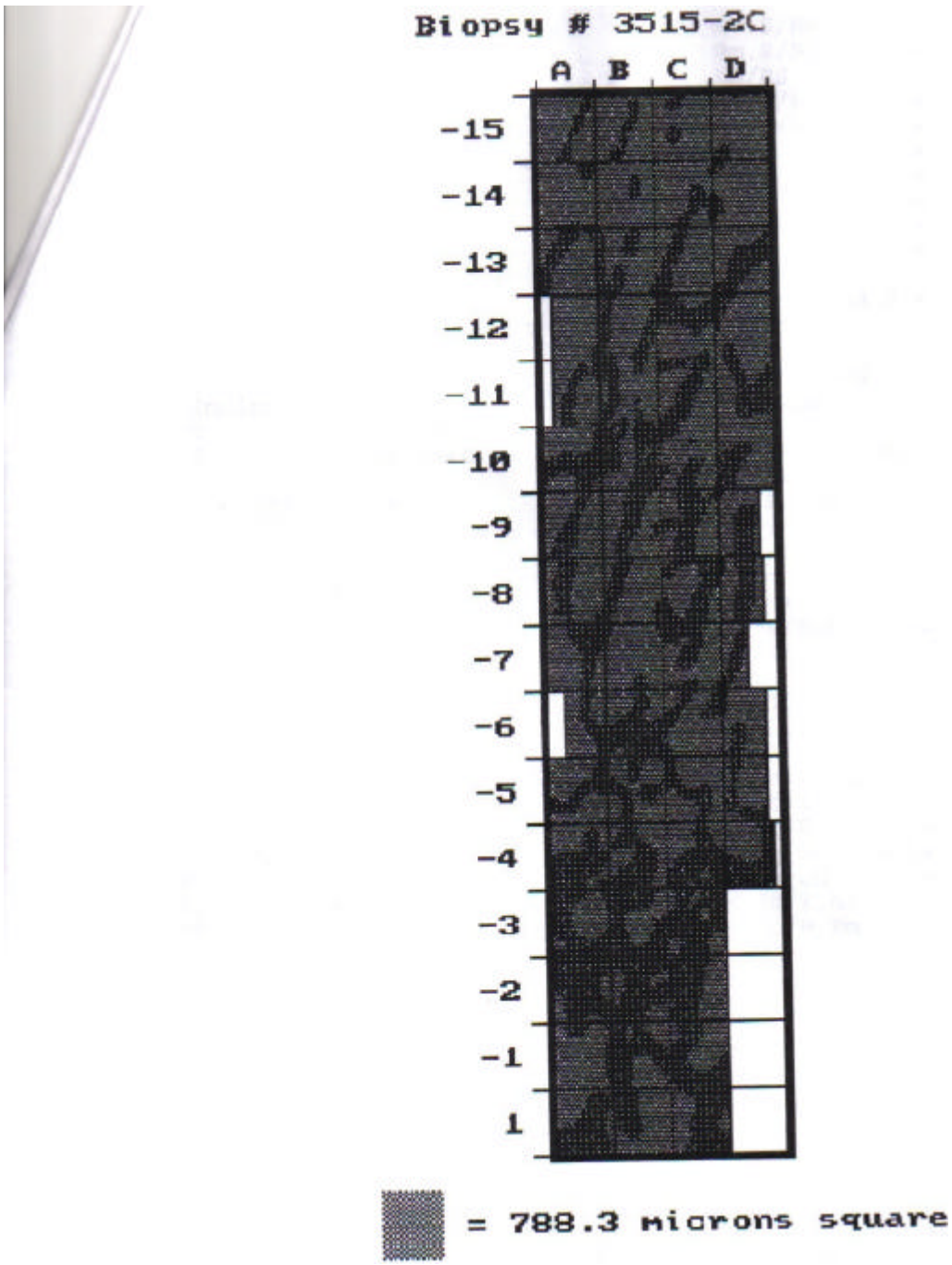

Figura 19 – Análise histomorfométrica do paciente número 4 do Grupo 2 (Grupo – Controle).

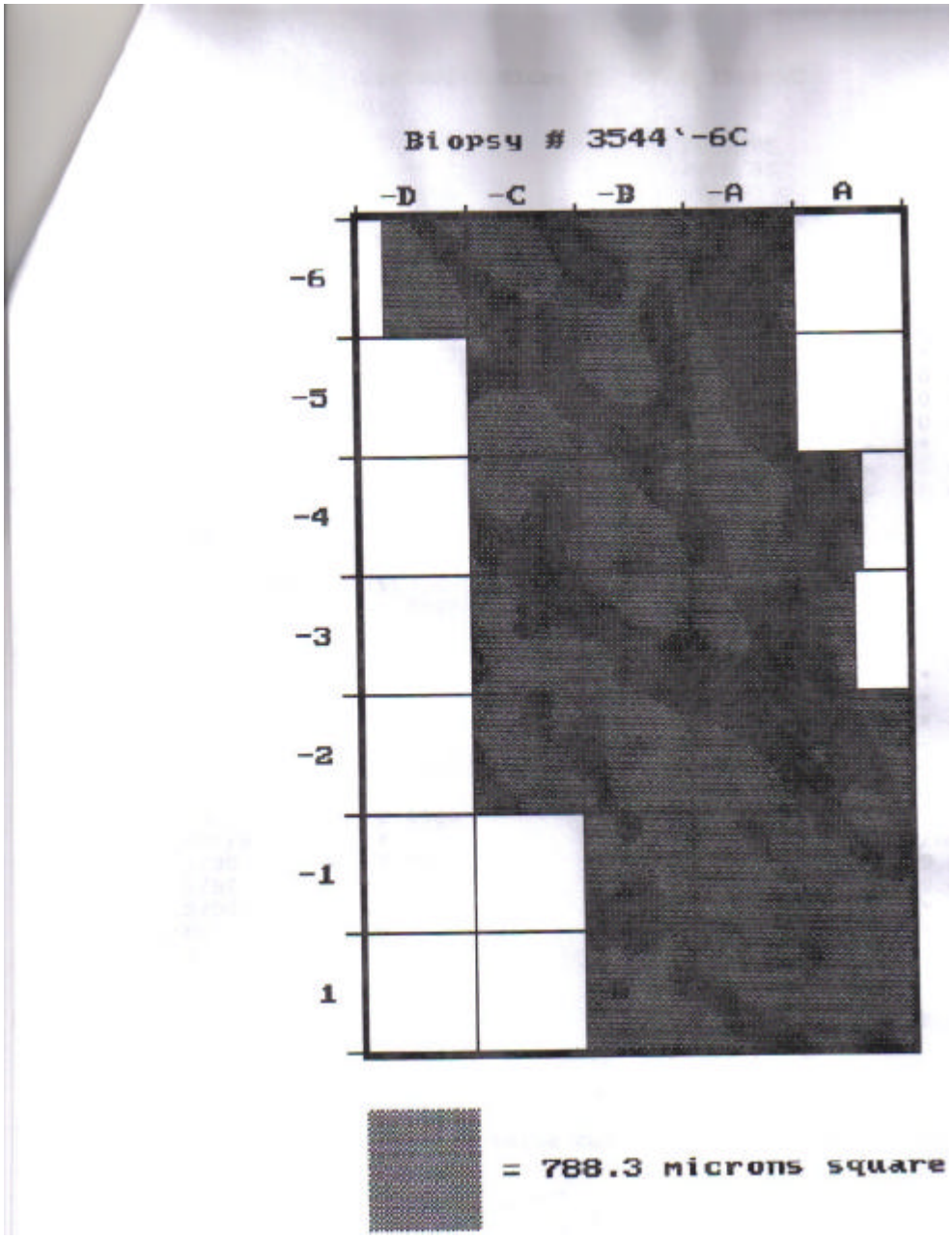

Figura 20 – Primeira parte da análise histomorfométrica do paciente número 5 do Grupo 2 (Grupo – Controle).

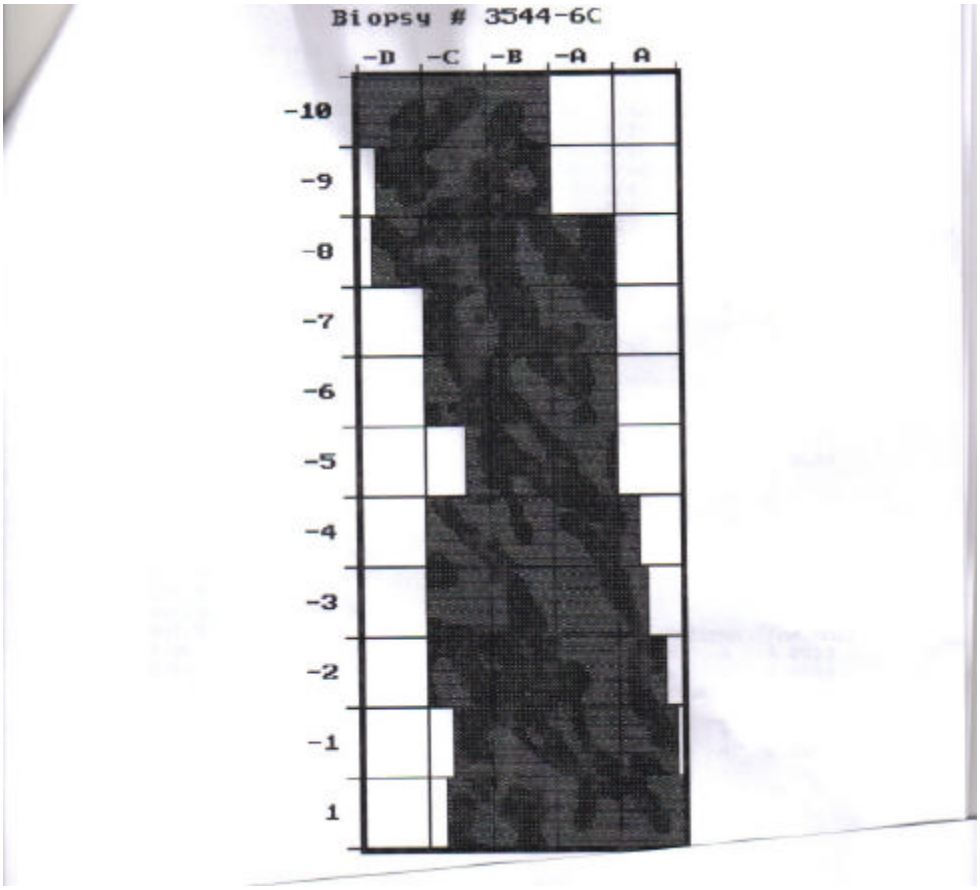

Figura 21 – Segunda parte da análise histomorfométrica do paciente número 5 do Grupo 2 (Grupo – Controle).

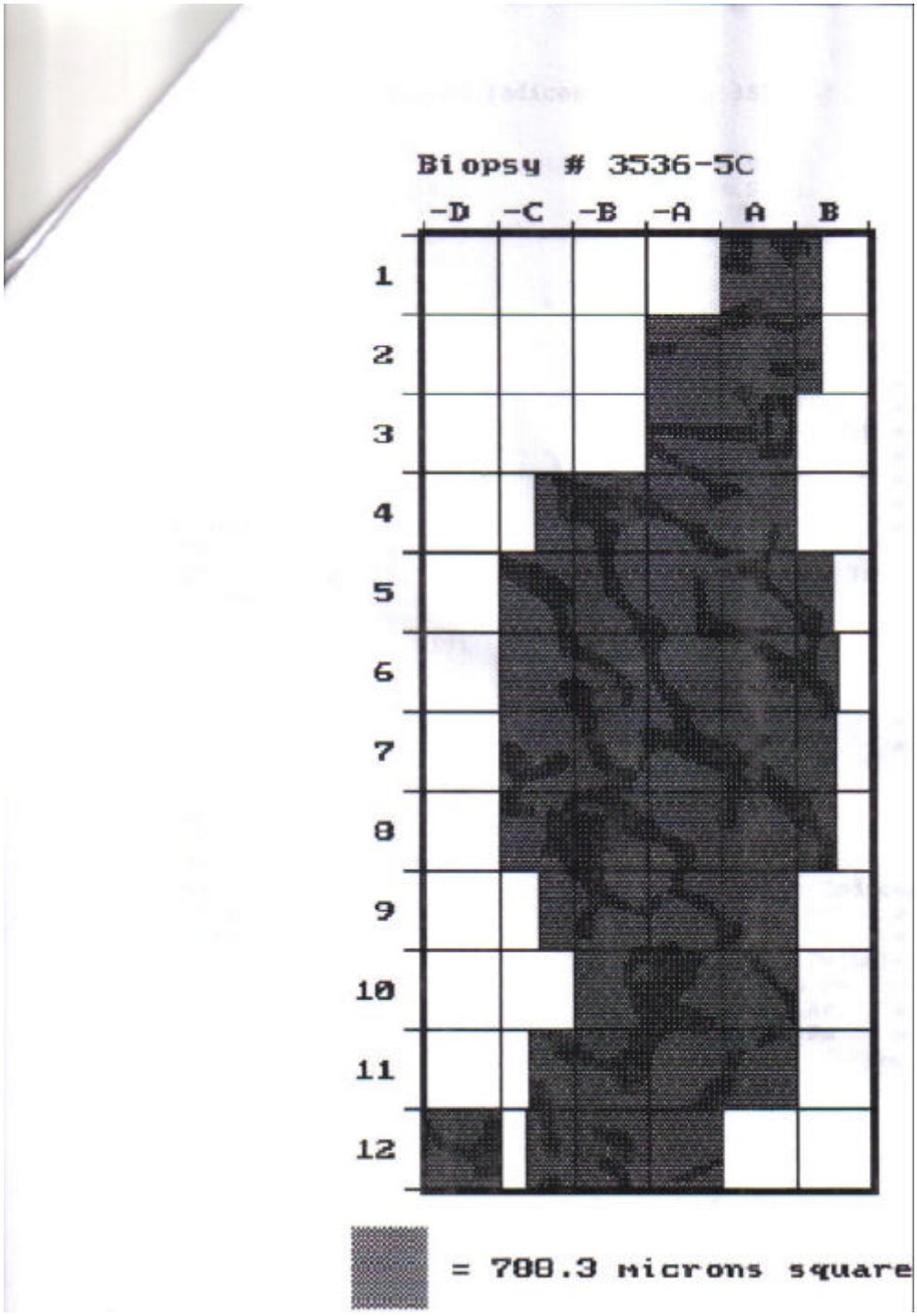

Figura 22 – Análise histomorfométrica do paciente número 6 do Grupo 2 (Grupo – Controle).