



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução para avaliação de parâmetros morfológicos e funcionais ósseos



Henrique Fuller^a, Ricardo Fuller^b e Rosa Maria R. Pereira^{a,*}

^a Laboratório de Metabolismo Ósseo, Divisão de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 17 de janeiro de 2014

Aceito em 6 de julho de 2014

On-line em 26 de novembro de 2014

Palavras-chave:

Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução

Parâmetros estruturais

Rádio

Tíbia

R E S U M O

A tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) é uma nova tecnologia disponível comercialmente há menos de 10 anos que permite a feitura de exames *in vivo* para a avaliação de parâmetros ósseos. A HR-pQCT avalia a forma, o número, o volume, a densidade, a conectividade e a separação das trabéculas; a densidade e a espessura do osso cortical e o volume e a densidade total, em alta definição, o que permite a construção digital da microarquitetura óssea adicionalmente. A aplicação de cálculos matemáticos aos dados capturados, método denominado elemento finito (FE), permite a estimativa das propriedades físicas do tecido e simula cargas suportadas de forma não invasiva. Desse modo, a HR-pQCT adquire simultaneamente dados antes fornecidos separadamente pela densitometria óssea, pela ressonância magnética e pela histomorfometria e agrega estimativas biomecânicas antes só possíveis em tecidos extraídos. A reprodutibilidade do método é satisfatória, com coeficientes de variação que raramente ultrapassam os 3%. Quanto à acurácia, os parâmetros apresentam de regular a boa concordância ($r^2 = 0,37-0,97$).

A principal aplicação clínica é na quantificação e no monitoramento das doenças osteometabólicas, porque avalia de modo mais completo a resistência óssea e o risco de fratura. Na artrite reumatoide permite-se a aferição do número e do tamanho das erosões e dos cistos, além do espaço articular. Na osteoartrite é possível caracterizar as áreas edema-símile que guardam correlação com a degradação da cartilagem.

Restritas ainda a um instrumento de pesquisa, dado o seu elevado custo, a alta resolução e a eficiência mostram-se como vantagens em relação aos métodos atualmente usados para a avaliação óssea, com um potencial para tornar-se uma importante ferramenta na prática clínica.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: rosamariarp@yahoo.com (R.M.R. Pereira).

High resolution peripheral quantitative computed tomography for the assessment of morphological and mechanical bone parameters

A B S T R A C T

Keywords:

High resolution peripheral quantitative computed tomography
Structural parameters
Radius
Tibia

High resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) is a new technology commercially available for less than 10 years that allows performing *in vivo* assessment of bone parameters. HR-pQCT assesses the trabecular thickness, trabecular separation, trabecular number and connectivity density and, in addition, cortical bone density and thickness and total bone volume and density in high-definition mode, which additionally allows obtaining digital constructs of bone microarchitecture. The application of mathematics to captured data, a method called finite element analysis (FEA), allows the estimation of the physical properties of the tissue, simulating supported loads in a non-invasive way. Thus, HR-pQCT simultaneously acquires data previously provided separately by dual energy x-ray absorptiometry (DXA), magnetic resonance imaging and histomorphometry, aggregating biomechanical estimates previously only possible in extracted tissues. This method has a satisfactory reproducibility, with coefficients of variation rarely exceeding 3%. Regarding accuracy, the method shows a fair to good agreement ($r^2 = 0.37-0.97$).

The main clinical application of this method is in the quantification and monitoring of metabolic bone disorders, more fully evaluating bone strength and fracture risk. In rheumatoid arthritis patients, this allows gauging the number and size of erosions and cysts, in addition to joint space. In osteoarthritis, it is possible to characterize the bone marrow edema-like areas that show a correlation with cartilage breakdown.

Given its high cost, HR-pQCT is still a research tool, but the high resolution and efficiency of this method reveal advantages over the methods currently used for bone assessment, with a potential to become an important tool in clinical practice.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Nos anos 1990, a incorporação da densitometria óssea na prática clínica impulsionou consideravelmente o conhecimento de doenças osteometabólicas e o estabelecimento do risco de fratura. Entretanto, a resistência óssea depende também da microarquitetura do tecido. Desse modo, a análise histomorfométrica passou a ser necessária para complementar a avaliação óssea e inferir suas propriedades espaciais. Mas esse é um exame invasivo e dispendioso que pode apenas ser feito a partir de biópsias.

Nesse cenário, surge um novo método de captação de dados densitométricos e morfológicos em 3D de alta qualidade *in vivo*: a tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (em inglês, HR-pQCT). A tecnologia foi inicialmente projetada para a análise de materiais como neve, concreto e pedras preciosas, entre outros. Na sequência, passou a ser usada para o estudo de materiais biológicos, tais como dentes, implantes, ossos e, mais recentemente, a cartilagem. Além disso, o método permitiu também a análise das propriedades biomecânicas do material analisado por meio de um processo matemático complexo.

O seu uso para finalidades médicas tem crescido aceleradamente nos últimos anos, pois revela em pormenores a estrutura interna de materiais biológicos *in vivo* e *ex vivo*. O uso da HR-pQCT ainda está praticamente restrito ao campo da pesquisa científica, tanto que existe menos de meia centena de aparelhos para fazer o exame em funcionamento no mundo¹ e apenas dois no Brasil. Em virtude de

seu grande potencial, apresentamos aqui uma revisão sobre aspectos metodológicos da HR-pQCT e sua potencial aplicação clínica.

O que é tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução?

A HR-pQCT é uma técnica de imagem que usa processamento computadorizado da atenuação de raios-X (medidas em Unidades Hounsfield, HU) para a aquisição de imagens seccionais, da mesma forma que uma tomografia computadorizada convencional. A partir dos cortes é possível a produção de um modelo de alta qualidade em três dimensões (3D).

Embora a HR-pQCT seja também muitas vezes confundida com a microtomografia computadorizada (MicroCT ou μ CT), esses termos não são sinônimos. Enquanto a μ CT tem uma altíssima resolução que pode chegar a frações de μ m (micrômetro) e avaliar em grandes detalhes a morfologia das amostras, seu uso restringe-se a análises *ex vivo*.² Já a HR-pQCT, especificamente, é um equipamento cuja resolução chega a dezenas de micrômetros, tamanho esse ligeiramente maior do que aquele representado pela estrutura trabecular, mas que também permite uma análise detalhada da morfologia tecidual, além de se diferenciar da μ CT pela possibilidade de fazer exames rápidos *in vivo*.^{3,4} O estudo de estruturas ósseas com a μ CT foi introduzido em 1989⁵ e logo se tornou padrão-ouro para a avaliação da estrutura tridimensional do osso.

Atualmente existe apenas um tipo de máquina disponível comercialmente capaz de fazer medições *in vivo* em humanos

com resolução suficiente para avaliar a estrutura tridimensional da microarquitetura óssea periférica para ser qualificada como HR-pQCT, a XtremeCT (Scanco Medical AG, Brüttisellen, Suíça) (fig. 1A). Mesmo assim, a capacidade para medir a espessura média das trabéculas ósseas ainda está limitada pela resolução máxima da máquina.⁶⁻⁸

Apesar da capacidade para a varredura morfológica da microestrutura do tecido, ainda não havia uma maneira adequada para se estimarem as propriedades mecânicas do material avaliado *in vivo*. Com a melhoria da resolução das imagens 3D proporcionada por esse novo aparelho e com o maior poder de processamento dos computadores atuais, hoje é possível complementar as análises das tomografias com o método chamado Elemento Finito⁹ (em inglês, FE), que proporciona a estimativa de propriedades funcionais do material.

Aquisição das imagens e dos resultados

O exame padrão com a XtremeCT avalia o rádio e a tíbia distais de humanos.¹⁰ O antebraço e a perna dos pacientes são imobilizados em uma concha de fibra de carbono para se evitarem artefatos decorrentes da movimentação, os quais podem levar à necessidade de um rescanearmento.¹¹⁻¹³ Inicialmente é feita uma radiografia convencional pelo próprio equipamento para a determinação dos planos padronizados de início e de término da tomografia (fig. 1B). Essa abordagem inicial é denominada *scout view*. Cada exame inclui 110 seções tomográficas que totalizam a dimensão de 9,02 mm ao longo do eixo axial do osso. A obtenção dessas imagens demora cerca de três minutos. O exame, tipicamente, é feito com as seguintes configurações: corrente do

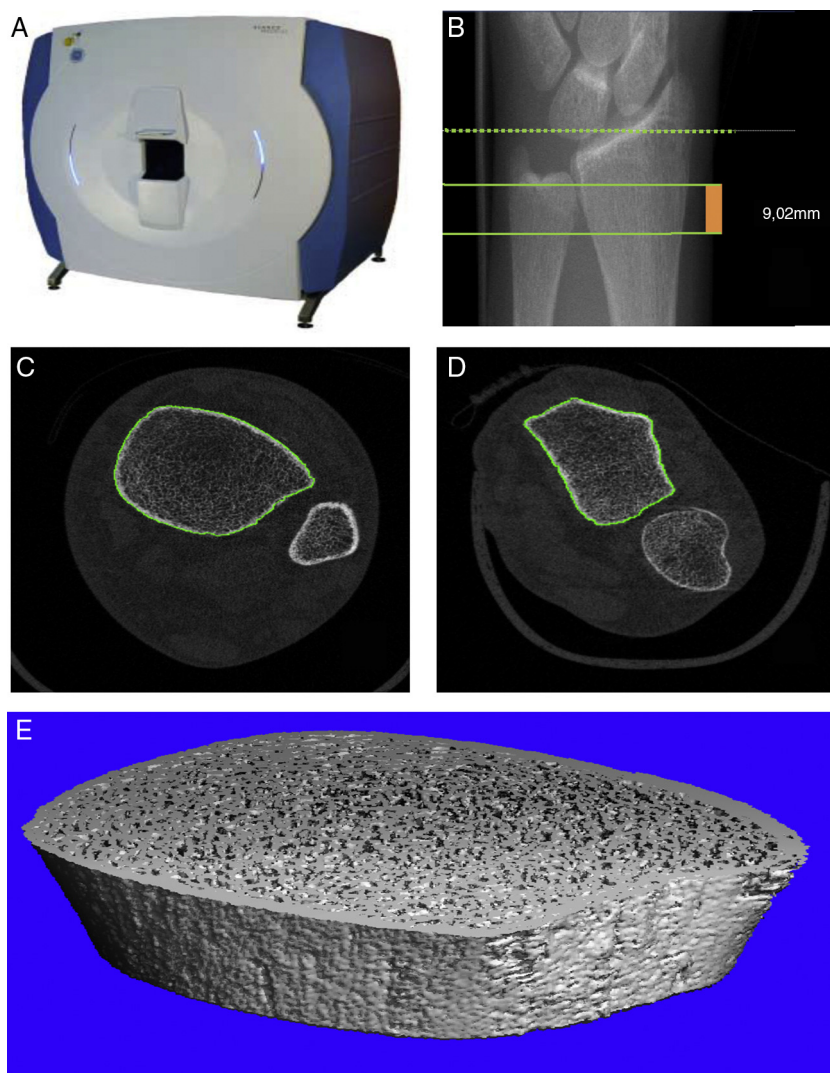


Figura 1 – A, Aparelho de HR-pQCT Scanco XtremeCT. B, Planos padronizados de referência para a HR-pQCT. A linha pontilhada indica o plano de referência enquanto as linhas cheias indicam os planos de início e de término do exame, compreendendo uma espessura de 9,02 mm. C, Imagem seccional da perna, com o contorno do perióstio da tíbia em destaque (verde). D, Imagem seccional do antebraço, com o contorno do perióstio do rádio em destaque (verde). E, Construção do modelo 3D da tíbia, após análise inicial.

tubo de raios-X de 95 mA, potencial de tubo de raios-X de 60 kVp, tamanho do voxel de 82 μm e uma matriz 1.536 \times 1.536.

A dose efetiva de radiação do exame com a HR-pQCT é menor do que 5 μSv por medida.¹⁴ Alguns estudos estimam que ela esteja em torno de 3 μSv .¹⁵ A recomendação internacional é que a dose anual média para exposições planejadas não ultrapasse 20 mSv/ano medidos sobre período definido de cinco anos.^{16,17} A título de comparação, uma radiografia simples de tórax expõe a uma dose de 20 μSv .

Finalizada a obtenção das imagens, o sistema faz automaticamente uma avaliação inicial que consta de dois processos: 1) Transformação dos dados digitais em imagens seccionais (fig. 1C-D) e 2) Construção de um modelo 3D (fig. 1E). Em sequência, é necessário determinar os contornos do osso, ou seja, o perímetro externo da cortical óssea, para que o sistema reconheça o volume total do tecido e possa fazer as análises. O software tem um método semiautomatizado para que seja feito o contorno das estruturas (fig. 1C-D).

Após esse contorno, é necessário que se determine a divisão entre os dois principais compartimentos do osso: o cortical e o trabecular, para que se obtenham dados isolados referentes a cada um deles. Esse é um processo complexo, pois nem sempre essa fronteira é bem definida. Nos casos em que o córtex é pouco espesso ou altamente poroso, o limite entre os compartimentos pode ser impreciso.¹⁸ O processo padrão dessa segmentação é totalmente automatizado e leva em conta as diferentes atenuações de raios-X para dividir os compartimentos.^{19,20}

Outro aspecto que precisa ser definido relativo às trabéculas ósseas é a sua divisão entre os tipos *rod* e *plate* (em uma tradução livre, trabéculas em haste e em placa). Enquanto as trabéculas do tipo *rod* têm duas conexões (chamadas disjuntivas) unidas ao osso adjacente e apenas uma superfície de contato com a medula óssea, as trabéculas do tipo *plate* têm apenas uma superfície de contato com o osso adjacente (em todo o seu perímetro) e duas com a medula óssea (uma de cada lado do disco).²⁰ Esse processo de separação entre *rod-like* e *plate-like* é feito automaticamente pelo software e tem influência nos resultados obtidos em alguns dos parâmetros.

Segue-se uma série de análises para assim determinar os principais parâmetros ósseos usados na literatura.¹ Para isso, são necessários algoritmos matemáticos que permitem tais cálculos. O software do fabricante já inclui scripts (roteiros para computadores) que contêm as equações.

Eles incluem a definição da forma, do número, do volume, da densidade e da separação das trabéculas, bem como o número de conexões entre elas, a densidade e a espessura da cortical e o volume e a densidade óssea total. O dado mais relevante obtido da cortical é seu grau de porosidade. A [tabela 1](#) discrimina os principais parâmetros e sua terminologia conforme usada na literatura médica.

Elemento finito

O FE é uma técnica numérica de engenharia que, aplicada à medicina, permite estimar quantitativa e qualitativamente propriedades biomecânicas resultantes da

microarquitetura óssea por meio de complexas equações diferenciais.²¹⁻²³

Após a aquisição de dados-padrão da microarquitetura, é possível a adição do script específico do elemento finito, o qual permite que sejam estimadas propriedades funcionais dos ossos a partir de dados coletados de maneira estática. O software emprega a chamada “técnica de conversão voxel” (fig. 2A) para criar modelos de elemento finito (Software do Elemento Finito, v.1.13, Scanco Medical AG, Suíça, janeiro de 2009, Manual do Fabricante). Nessa técnica, as informações vetoriais obtidas no modelo são convertidas em blocos, chamados de voxels, os quais apresentam forma e tamanho idênticos. Os voxels têm o formato de cubos e são a menor unidade que compõe a imagem do material analisado. Cada voxel é registrado com uma dentre 255 gradações de elasticidade reconhecidas pelo sistema para feitura dos cálculos matemáticos. A análise padrão do FE compreende um teste virtual de resistência, ou seja, o computador estima e analisa o comportamento do tecido ósseo quando esse é submetido a uma força compressiva ao longo do seu maior eixo (fig. 2B).

Para a análise do FE, duas propriedades mecânicas do osso em estudo precisam ser estimadas, uma vez que não está sendo feito estudo histofuncional do tecido ósseo:

- A primeira delas é o *módulo de Young*, uma medida da capacidade de um material retornar ao seu formato original depois de retirado de uma força de estresse, indicando dessa forma a elasticidade do tecido. Essa medida é válida apenas no intervalo de forças em que há deformação elástica, ou seja, quando não ocorrem microfraturas ou alterações na estrutura do osso que possibilitem que ele retorne ao formato original.
- A segunda delas é uma medida do *efeito de Poisson*, que é a tendência de um material de ficar mais fino no momento em que é esticado em um dado eixo. Em outras palavras, um material ao ser traçado aumenta sua dimensão no eixo da tração e diminui de tamanho nos outros dois eixos. Como reação à força de tração aplicada, a elasticidade do material tenderá a trazê-lo para a forma original. Essa tendência pode ser entendida como uma força que o fará encolher na direção em que foi estirado e aumentar nas outras direções. O *coeficiente de Poisson* é a razão entre a segunda e a primeira forças.²⁴

Os valores dessas variáveis ainda não estão completamente estabelecidos e, desse modo, o seu uso varia de acordo com a literatura usada. A faixa de normalidade do módulo de Young usado situa-se entre 10 GPa e 22,5 GPa (Giga pascal é um múltiplo da unidade padrão de pressão no sistema internacional, definida como Newton/m²). O módulo de Young pode ser definido distintamente para o osso trabecular e cortical. Já a razão de Poisson usada é 0,3 na maioria dos trabalhos.²⁵⁻³⁰

A aplicação dessa técnica tem trazido de forma simples e rápida uma enorme quantidade de dados antes apenas obtidos a partir de exames invasivos, custosos e demorados. São dados que estimam a carga suportada e as deformações do osso como um todo e em cada uma de suas regiões. Os principais parâmetros obtidos a partir do método podem ser encontrados na [tabela 2](#).

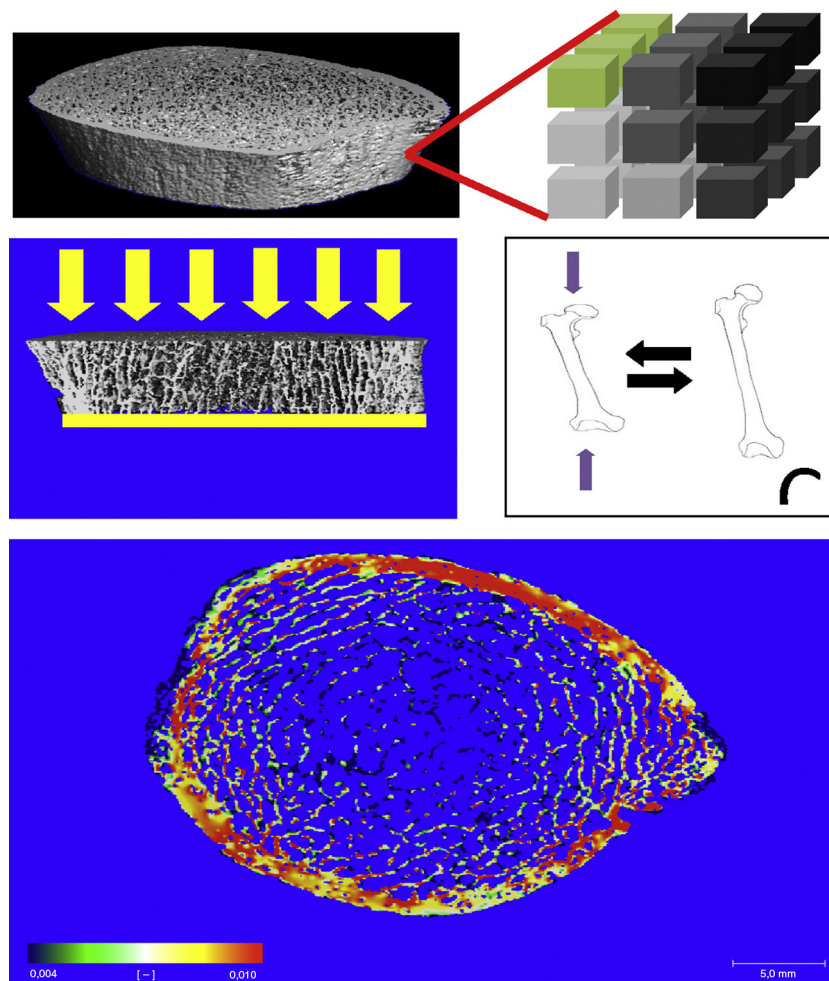


Figura 2 – A, Técnica de conversão voxel. No esquema, cada um dos cubos a direita é um voxel com uma elasticidade específica, aqui representado por diferentes tonalidades de cinza. B, Teste de compressão virtual feito pelo software do elemento finito. Em amarelo a aplicação de forças compressivas. C, Ilustração do módulo de Young. A retirada das forças de compressão (em amarelo) leva o material a retornar ao seu formato original. D, Exemplo do resultado de uma análise com o método do elemento finito, corte axial do osso. Em vermelho, áreas submetidas a maior estresse, em verde, áreas sob menor estresse.

Acurácia

As análises da acurácia da HR-pQCT baseiam-se no padrão-ouro para medidas da microarquitetura óssea, a μ CT. As comparações são feitas em amostras de cadáveres, em sua maioria devido à impossibilidade de se fazerem exames *in vivo* nos aparelhos de MicroCT.

No geral, os parâmetros apresentam de boa a regular concordância ($r^2 = 0,37-0,97$). Nota-se, porém, que alguns parâmetros, como BV/TV ($r^2 = 0,91-0,97$)^{3,31} e Tb.Sp ($r^2 = 0,91$),³ apresentaram excelente correlação, enquanto parâmetros como Tb.1/N.SD ($r^2 = 0,62-0,71$)⁴ e Tb.Th ($r^2 = 0,42-0,64$)^{3,31} apresentam uma menor correlação.

Tjong et al.³ exploram também a influência do tamanho do voxel usado nas aferições com a HR-pQCT na correlação com os parâmetros do padrão-ouro. Alternando entre os valores padronizados pela XTremeCT (41 μ m; 82 μ m e 123 μ m), pode-se alterar de forma significativa a acurácia Tb.Th, que

com um voxel de 123 μ m apresenta $r^2 = 0,37$; aumentando-se a resolução para 41 μ m, chega-se a $r^2 = 0,82$. De forma similar, Tb.Sp pode variar de $r^2 = 0,78$ a $r^2 = 0,95$. Alguns parâmetros, especialmente os densitométricos, porém, são pouco influenciados pelo aumento da resolução. A Tb.BMD permanece com $r^2 = 0,84-0,85$ nas várias resoluções comparadas. Apesar de melhorar a acurácia, a diminuição do tamanho do voxel implica um maior tempo de exame e, conseqüentemente, multiplica as chances da ocorrência de artefatos resultantes da movimentação do paciente.

O parâmetro de densidade mineral óssea total (D100), além dos outros parâmetros de densidade obtidos com a HR-pQCT, pode ser também comparado com os obtidos pela densitometria óssea de dupla emissão com fonte de raios-X (DXA). É importante notar, porém, que enquanto a HR-pQCT e a μ CT calculam densidades volumétricas (vBMD), a DXA calcula densidade por área ou areal (aBMD). A correlação apresentada na comparação entre HR-pQCT e DXA, a depender do parâmetro analisado, pode variar de $r^2 = 0,37$ até $r^2 = 0,73$; é máxima

Tabela 1 – Principais parâmetros ósseos usados pela HR-pQCT

Sigla	Parâmetro	Descrição	Unidade
<i>Parâmetros estruturais</i>			
BV/TV	Bone volume ratio	Relação entre volume ósseo e volume total de tecido	-
Tb.N	Trabecular number	Número médio das trabéculas	1 mm
Tb.Th	Trabecular thickness	Espessura média das trabéculas	mm
Tb.Sp	Trabecular separation	Espaço médio entre as trabéculas	mm
Tb.1/N.SD	Inhomogeneity of network	Desvio padrão do inverso do número de trabéculas	mm
Ct.Th	Cortical thickness	Espessura média da cortical	mm
Co.Po	Cortical porosity	Razão entre volume dos poros e volume cortical total	-
Tt.Ar	Total bone area	Área média da secção transversal	mm ²
Ct.Ar	Cortical bone area	Área média ocupada pelo osso cortical	mm ²
Tb.Ar	Trabecular bone area	Área média ocupada pelo osso trabecular	mm ²
<i>Parâmetros de densidade</i>			
BMD (D100)	Bone mineral density	Densidade volumétrica total	mg HA/cm ³
Tb.BMD (Dtrab)	Trabecular bone mineral density	Densidade volumétrica trabecular	mg HA/cm ³
Dmeta	Meta trabecular bone mineral density (40%)	Densidade volumétrica trabecular externa (40% do volume trabecular)	mg HA/cm ³
Dinn	Inner trabecular bone mineral density (60%)	Densidade volumétrica trabecular interna (60% do volume trabecular)	mg HA/cm ³
Meta/Inn	Ratio meta to inner bone mineral density	Razão entre as densidades externa e internas do osso trabecular	-
Ct.BMD (Dcomp)	Cortical bone mineral density	Densidade volumétrica cortical	mg HA/cm ³

quando a comparação é feita entre vBMD total e aBMD.³² Nota-se, entretanto, que ainda há poucos estudos focados em mostrar a correlação entre esses parâmetros.

Reprodutibilidade

Até o momento, existem poucos estudos que relatam a reprodutibilidade dos resultados adquiridos pela HR-pQCT. Na sua maioria, esses trabalhos mostram que o equipamento, quando usado segundo protocolos padronizados e bem definidos, atinge baixos coeficientes de variação. Diversos aspectos

influenciam na reprodutibilidade dos resultados, dentre os quais se destacam o parâmetro em análise, os protocolos empregados, o osso avaliado e a correta feitura dos protocolos de calibração.

Os parâmetros obtidos a partir da HR-pQCT podem ser divididos nos relativos à morfologia e à densidade (tabela 1). Comparando-se a reprodutibilidade, nota-se que no segundo grupo ela é maior do que no primeiro. Enquanto os parâmetros morfológicos podem atingir coeficientes de variação de até 3,2%-4,4%, os relativos à densidade mineral óssea dificilmente ultrapassam 1%.^{33,34} A explicação para esse fato é que para a avaliação de densidade usa-se um valor médio

Tabela 2 – Parâmetros funcionais obtidos pelo elemento finito

Sigla	Parâmetro	Descrição	Unidade
S	Stiffness	Rigidez do tecido	n/mm
F.ult	Estimated ultimate failure load	Estimativa da carga máxima suportada	n
(Tb.F/TF)dist	-	Razão entre a carga suportada pelo osso trabecular em relação à carga suportada pelo osso total, na extremidade distal	-
(Tb.F/TF)prox	-	Razão entre a carga suportada pelo osso trabecular em relação à carga suportada pelo osso total, na extremidade proximal	-
E.app	Apparent modulus	Módulo aparente (afere pressão)	n/mm ²
Tb.VM	Trabecular Van Mises stress	Estresse trabecular (afere pressão nas trabéculas)	n/mm ²
C.VM	Cortical Van Mises stress	Estresse cortical (afere pressão no córtex)	n/mm ²
Tb.ES	Average equivalent strain trabecular bone	Afere a média da deformação das trabéculas	-
Ct.ES	Average equivalent strain cortical bone	Afere a média da deformação da cortical	-

da concentração de tecido ósseo pelo volume total, pouco influenciado pelas pequenas características da forma. Já os parâmetros morfológicos sofrem variações grandes com qualquer alteração de ângulo de aquisição ou movimentação.

Quanto aos protocolos empregados, devem estar muito bem delimitados para melhorar a reprodutibilidade. Eles incluem o posicionamento do paciente, a fixação do membro na concha de apoio, a escolha do plano de referência, entre outros. Todos esses fatores podem dar margem basicamente a três tipos de erros: artefatos de movimentação, redução da sobreposição em diferentes medições e alterações na angulação. O posicionamento desconfortável e a falta de fixação na concha de apoio podem levar à movimentação do paciente, o que aumenta a variação entre exames. A escolha do plano de referência (limites da área óssea analisada) pode determinar importante discrepância nos resultados obtidos:³³ nessa medida, a alteração de apenas 1 mm pode levar a uma variação de 11% na amostra do tecido analisado. Quanto ao osso avaliado, segundo Boutroy et al.,³⁴ os resultados relativos à tibia apresentam, em sua maioria, maiores coeficientes de variação quando comparados com os parâmetros similares do rádio. MacNeil et al.,³³ porém, observaram que as medições do rádio estão mais sujeitas a artefatos decorrentes do movimento.

Para a XtremeCT é importante notar que a feitura adequada dos protocolos de calibração diários e semanais foi de extrema importância para manutenção de altos padrões de reprodutibilidade e baixa variabilidade em curto e longo prazos, além de reprodutibilidade multicêntrica.³⁵

Aplicações

O uso da HR-pQCT em tecidos biológicos gerou uma enorme gama de possibilidades para a pesquisa científica, o que pode ser observado pelo aumento exponencial do número de publicações que aplicam a tecnologia nos últimos anos. A avaliação funcional com o método do elemento finito ampliou ainda mais o número de aplicações da técnica.

Desde o primeiro uso para avaliação óssea, essa tem sido a principal aplicação da HR-pQCT. Estudos indicam que podem ser avaliados o perfil da microarquitetura óssea ao longo da vida, risco de fraturas, mineralização e evolução de doenças ósseas como osteoporose. Também podem ser verificados o efeito de fármacos e as dietas na formação, a reabsorção e a morfologia ósseas. Atualmente, seu uso vem se estendendo para o diagnóstico e o monitoramento de artropatias inflamatórias, como a artrite reumatoide e da osteoartrite. Entretanto, o uso prático do método ainda parece muito mais promissor e responde a lacunas na osteoporose. Na osteoartrite e na artrite reumatoide sua utilidade ainda está mais relacionada à pesquisa.

O uso da tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução na osteoporose e a avaliação do risco de fratura

A osteoporose (OP) caracteriza-se pelo comprometimento da resistência óssea, que predispõe o indivíduo ao risco de

fraturas.³⁶ A densitometria óssea de dupla emissão com fonte de raios-X (DXA) ainda é o padrão-ouro para diagnóstico, monitoramento e investigação clínica do paciente com osteoporose.³⁷ Porém, a densidade mineral óssea (BMD) só corresponde a uma parte da resistência do osso.³⁸ Assim, para a avaliação do risco de fratura convém associar as medidas de BMD aos outros fatores que interferem na resistência óssea: espessura e porosidade corticais, microestrutura trabecular e geometria do osso.³⁹ Esses fatores combinados contribuem para definir as propriedades biomecânicas do tecido ósseo, como rigidez e carga suportada.³¹

A capacidade da HR-pQCT de definir esses parâmetros da arquitetura óssea em conjunto com a possibilidade do método do FE de estimar propriedades biomecânicas torna a HR-pQCT uma excelente ferramenta para a avaliação da osteoporose. Já foi demonstrado por diversos estudos que esse conjunto de dados está intimamente ligado ao risco de fraturas na OP^{10,22,40} e também que indivíduos com resultados similares obtidos pela DXA podem ter grandes diferenças no risco de fratura devido aos fatores supracitados.^{41,42}

O uso da tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução na avaliação terapêutica

Alguns,⁴³⁻⁴⁶ mas não todos,⁴⁷ estudos sugerem que mudanças na BMD durante a terapia da osteoporose correlacionam-se à redução no risco de fratura. Uma metanálise de 12 estudos clínicos concluiu que a melhoria da BMD na coluna compreende apenas uma pequena parte da redução do risco de fratura.⁴⁸ Assim, para a avaliação da terapêutica é necessário o uso de parâmetros que não meçam apenas a BMD, mas também a microarquitetura óssea.

Já existem diversos estudos que demonstram que os tratamentos terapêuticos para a osteoporose podem trazer melhoria em diversos parâmetros ósseos e, dessa forma, a HR-pQCT é uma ferramenta que permite uma avaliação muito mais detalhada do tratamento comparada com a DXA.

Cheung et al.¹ citam vários estudos sobre o uso da HR-pQCT no tratamento da osteoporose. As pesquisas feitas com alendronato,⁴⁹⁻⁵² ácido zoledrônico,⁵³ ibandronato,^{54,55} denosumabe,⁵¹ estrôncio,^{49,50} odanacatibe^{56,57} e teriparatide^{53,58} conseguem demonstrar alterações principalmente nos parâmetros de vBMD dos vários compartimentos ósseos, espessura cortical, carga máxima suportada e número de trabéculas.

O uso da tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução na artrite reumatoide

As erosões ósseas da doença estão intimamente ligadas à progressão da artrite reumatoide (AR). Assim, o acompanhamento dessas lesões é um parâmetro prognóstico precoce e um importante dado para monitorar a eficácia do tratamento.^{59,60} Atualmente, entre os métodos de imagem, a radiografia convencional é o mais usado na prática clínica para auxiliar o diagnóstico e o monitoramento da AR e avaliar

erosões e perdas ósseas,⁶¹ mas, além de ser semiquantitativo, a identificação das lesões nesse tipo de exame demora de seis a 12 meses para tornar-se perceptível.⁶²

Stach et al.⁶³ demonstraram que é possível adaptar a máquina de HR-pQCT para a avaliação do volume das erosões ósseas. Esse dado é obtido medindo-se as distâncias em várias direções nos cortes feitos.^{64,65} O atual método de análise ainda não é automatizado e nem padronizado, mas os resultados preliminares de alguns estudos mostram que a alta resolução da HR-pQCT permite uma precisa caracterização das erosões ósseas em um grau de detalhamento muito maior do que os métodos tradicionais.⁶¹ A técnica também permite a avaliação do espaço das articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais,⁶⁶ um importante parâmetro na avaliação da AR.

Estudos recentes mostram que os dados obtidos com a HR-pQCT em pacientes com AR têm maior sensibilidade quando comparados com os dados obtidos por radiografias convencionais nas correlações com os marcadores de catabolismo e anabolismo ósseo ($r = 0,393$ a $r = 0,474$).⁶⁷ Isso mostra que a HR-pQCT consegue não só avaliar de forma momentânea a AR como também mostrar a evolução da doença.

O uso da tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução na osteoartrite

Na osteoartrite (OA), a lesão na cartilagem é acompanhada por alterações no osso subcondral e no espaço medular. A ressonância magnética consegue associar danos na cartilagem a regiões nas quais existem as chamadas lesões edema-símile da medula óssea (conhecida na literatura inglesa pela sigla BMEL), que são áreas de alto sinal nas imagens pesadas em T2.⁶⁸ Nesses locais não existe apenas edema, mas necrose de adipócitos, aumento de tecido fibrótico, aumento do metabolismo ósseo e edema propriamente. Entretanto, a ressonância é incapaz de determinar quais são as alterações da microarquitetura óssea presentes e como elas se relacionam com a doença.

Ainda há poucos estudos que demonstram a eficácia da avaliação feita com a HR-pQCT no diagnóstico e no prognóstico da OA, mas Kazakia et al.⁶⁹ demonstraram que nas BMEL há alterações importantes em alguns parâmetros ósseos. Esses autores⁶⁹ avaliaram fragmentos de osso subcondral da tíbia de pacientes que sofreram artroplastia do joelho decorrente de osteoartrite. Verificou-se que houve significativo aumento da densidade óssea volumétrica (vBMD) e do volume ósseo/volume total (BV/TV) acompanhado de um espessamento trabecular (Tb.Th). Ainda nesse estudo, quando os dados da HR-pQCT foram acoplados à análise espectroscópica do osso, verificou-se uma redução na razão mineral/matriz. De fato, avaliações histológicas revelam que, nessas regiões BMEL, existe infiltração dos espaços medulares por uma rede colágena fibrosa e um alto remodelamento ósseo. A relação entre essas alterações ósseas com os danos na cartilagem ainda não é totalmente conhecida. É possível que a aferição desses dados possa ter importante papel clínico na OA.

Perspectivas

Apesar de a HR-pQCT estar disponível comercialmente há menos de 10 anos, a tecnologia já tem uma infinidade de aplicações na medicina. Grupos de pesquisadores do mundo todo têm trabalhado para encontrar novas maneiras de aproveitar todo o seu potencial. Por enquanto, o aparelho constitui uma ferramenta restrita à pesquisa, mas, visto o que ela tem sido capaz de avaliar, a perspectiva é que em pouco tempo tornar-se-á uma importante ferramenta clínica. Os custos atuais, porém, ainda impedem que isso seja concretizado.

A sua alta resolução, não invasibilidade, avaliação *in vivo*, rapidez e eficiência mostram-se como vantagens em relação aos métodos tradicionais de medida da densidade mineral óssea e histomorfométrica para estudos ósseos. Dessa forma, a HR-pQCT pode ser usada para a avaliação precisa e eficiente da evolução de doenças como osteoporose, osteoartrite e artrite reumatoide. Assim, futuramente, poderá haver a incorporação de parâmetros dessa tecnologia nos critérios de classificação e de estadiamento de diversas condições clínicas. Para tal, serão indispensáveis ainda mais estudos da segurança, acurácia e reprodutibilidade das análises promovidas com a HR-pQCT nas diversas doenças e no processo do envelhecimento quando comparados ao que já está estabelecido pela μ CT, DXA e histomorfometria.

Também será necessário que sejam determinados e consolidados os padrões de normalidade para diferentes populações. Já há alguns trabalhos que usam grupos controle para a comparação, mas ainda não existe hoje um estudo extenso nesse sentido para a população brasileira. O grupo de estudos no Laboratório de Metabolismo Ósseo da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM-17) está conduzindo um estudo para a determinação das curvas de normalidade para os parâmetros da HR-pQCT e do elemento finito com uma amostra de mais de 400 mulheres saudáveis com mais de 20 anos.

Cabe aqui ressaltar algumas limitações das análises feitas com a HR-pQCT e aplicação do elemento finito. Uma delas é que a obtenção dos parâmetros de resistência e de elasticidade depende de estimativas funcionais e da aplicação de modelos matemáticos, que muitas vezes não são representações totalmente fidedignas da realidade. Além disso, ainda não está totalmente claro o quanto as alterações morfofuncionais observadas nos ossos periféricos (rádio e tíbia) podem se correlacionar com o restante do esqueleto. Outra limitação a ser ressaltada é relativa à resolução do aparelho, que, embora seja a mais alta disponível hoje para exames *in vivo*, ainda não é suficiente para avaliar as trabéculas isoladamente.

Finalmente, é preciso consolidar a padronização dos métodos de aquisição e análise de imagens com a HR-pQCT. Isso inclui o posicionamento do paciente, as configurações do sistema, os planos de início e fim da obtenção de imagens para diversas partes do corpo e os parâmetros mais importantes nas diversas avaliações. Para o elemento finito, que apenas recentemente está sendo usado para o estudo ósseo, é muito importante a definição de padrões das propriedades funcionais dos ossos (*módulo de Young* e *coeficiente de Poisson*).

Financiamento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico Tecnológico (CNPq n° 300559/2009-7 para RMRP), Federico Foundation (RMRP).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Cheung AM, Adachi JD, Hanley DA, Kendler DL, Davison KS, Josse R, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomography for the assessment of bone strength and structure: a review by the Canadian Bone Strength Working Group. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11:136-46.
- Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Muller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone Miner Res.* 2010;25:1468-86.
- Tjong W, Kazakia GJ, Burghardt AJ, Majumdar S. The effect of voxel size on high-resolution peripheral computed tomography measurements of trabecular and cortical bone microstructure. *Med Phys.* 2012;39:1893-903.
- Burghardt AJ, Kazakia GJ, Majumdar S. A local adaptive threshold strategy for high resolution peripheral quantitative computed tomography of trabecular bone. *Ann Biomed Eng.* 2007;35:1678-86.
- Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res.* 1989;4:3-11.
- Niebur GL, Yuen JC, Hsia AC, Keaveny TM. Convergence behavior of high-resolution finite element models of trabecular bone. *Journal of Biomechanical Engineering.* 1999;121:629-35.
- Guldberg RE, Hollister SJ, Charras GT. The accuracy of digital image-based finite element models. *Journal of Biomechanical Engineering.* 1998;120(2):289-95.
- Nagaraja S, Couse TL, Goldberg RE. Trabecular bone microdamage and microstructural stresses underuniaxial compression. *Journal of Biomechanics.* 2005;38:707-16.
- Van Rietbergen B, Huiskes R, Eckstein F, Ruegsegger P. Trabecular bone tissue strains in the healthy and osteoporotic human femur. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1781-8.
- Vico L, Zouch M, Amirouche A, Frere D, Laroche N, Koller B, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomography analysis at the distal radius and tibia discriminates patients with recent wrist and femoral neck fractures. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1741-50.
- Pialat JB, Burghardt AJ, Sode M, Link TM, Majumdar S. Visual grading of motion induced image degradation in high-resolution peripheral computed tomography: impact of image quality on measures of bone density and micro-architecture. *Bone.* 2012;50:111-8.
- Sode M, Burghardt AJ, Pialat JB, Link TM, Majumdar S. Quantitative characterization of subject motion in HR-pQCT images of the distal radius and tibia. *Bone.* 2011;48:1291-7.
- Pauchard Y, Liphardt AM, Macdonald HM, Hanley DA, Boyd SK. Quality control for bone quality parameters affected by subject motion in high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Bone.* 2012;50:1304-10.
- Xtreme Revision 5.05. Scanco Medical Ag. 18 July 2005. Bassersdorf Switzerland.
- Krug R, Burghardt AJ, Majumdar S, Link TM. High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. *Radiol Clin N Am.* 2010;48:601-21.
- ICRP. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection ICRP 2007;103:2-4.
- Wrixon AD. New ICRP recommendations. *J Radiol Prot.* 2008;28:161-8.
- Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, Iuliano-Burns S, Mirams M, Price RI, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet.* 2010;375:1729-36.
- Laib A, Häuselmann HJ, Ruegsegger P. In vivo high resolution 3D-QCT of the human forearm. *Technol Health Care.* 1998;6:329-37.
- Van Ruijven LJ, Giesen EB, Mulder L, Farella M, Van Eijden TM. The effect of bone loss on rod-like and plate-like trabeculae in the cancellous bone of the mandibular condyle. *Bone.* 2005;36:1078-85.
- Van Rietbergen B, Heinans H, Huiskes R, Odgaard A. A new method to determine trabecular bone elastic properties and loading using micromechanical finite-element models. *J Biomech Eng.* 1995;28:69-81.
- Boutroy S, Van Rietbergen B, Sornay-Rendu E, Munoz F, Bouxsein ML, Delmas PD. Finite element analysis based on in vivo HR-pQCT images of the distal radius is associated with wrist fracture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2008;23:392-9.
- MacNeil JA, Boyd SK. Improved reproducibility of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys.* 2007;29:1096-105.
- Sundar SS, Nandlal B, Saikrishna D, Mallesh G. Finite element analysis: a maxillofacial surgeon's perspective. *J Maxillofac Oral Surg.* 2012;11:206-11.
- Pistoia W, Van Rietbergen B, Lochmuller EM, Lill CA, Eckstein F, Ruegsegger P. Image-based micro-finite-element modeling for improved distal radius strength diagnosis: moving from bench to bedside. *J Clin Densitom.* 2004;7:153-60.
- Turner CH, Rho J, Takano Y, Tsui TY, Pharr GM. The elastic properties of trabecular and cortical bone tissue are similar: results from two microscopic measurement techniques. *J Biomech.* 1999;32:437-41.
- Rho JY, Ashman RB, Turner CH. Young's modulus of trabecular and cortical bone material: ultrasonic and microtensile measurements. *J Biomech.* 1993;26:111-9.
- Van Rietbergen B, Huiskes R, Weinans H, Odgaard A, Kabel J. The role of trabecular architecture in the anisotropic mechanical properties of bone. *Bone structure and remodeling.* World Scientific. 1995:137-45.
- Rho JY, Tsui TY, Pharr GM. Elastic properties of human cortical and trabecular lamellar bone measured by nanoindentation. *Biomaterials.* 1997;18:1325-30.
- Van Rietbergen B, Odgaard A, Kabel J, Huiskes R. Relationships between bone morphology and bone elastic properties can accurately quantified using high-resolution computer reconstructions. *J Orthop Res.* 1998;16:23-8.
- Liu XS, Zhang XH, Sekhon KK, Adams MF, McMahon DJ, Bilezikian JP, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomography can assess microstructural and mechanical properties of human distal tibial bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25:746-56.
- Kazakia GJ, Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. Variations in morphological and biomechanical indices at the distal radius in subjects with identical BMD. *J Biomech.* 2011;44:257-66.
- MacNeil JA, Boyd SK. Load distribution and the predictive power of morphological indices in the distal radius and tibia

- by high resolution peripheral quantitative computed tomography. *Bone*. 2007;41:129-37.
34. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6508-15.
 35. Burghardt AJ, Pialat JB, Kazakia GJ, Boutroy S, Engelke K, Patsch JM, et al. Multicenter precision of cortical and trabecular bone quality measures assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Bone Miner Res*. 2013;28:524-36.
 36. Miller PD. Clinical use of bone mass measurements in adults for the assessment and management of osteoporosis. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 150-61.
 37. Martin RM, Correa PH. Bone quality and osteoporosis therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54:186-99.
 38. Watts NB. Bone quality: getting closer to a definition. *J Bone Miner Res*. 2002;17:1148-50.
 39. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the Ofely Study. *J Bone Miner Res*. 2007;22:425-33.
 40. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, McDaniel LJ, Holets M, et al. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res*. 2006;21:124-31.
 41. Stein EM, Liu XS, Nickolas TL, Cohen A, Thomas V, McMahon DJ, et al. Abnormal microarchitecture and reduced stiffness at the radius and tibia in postmenopausal women with fractures. *J Bone Miner Res*. 2010;25:2572-81.
 42. Liu XS, Stein EM, Zhou B, Zhang CA, Nickolas TL, Cohen A, et al. Individual trabecula segmentation (ITS)-based morphological analyses and microfinite element analysis of HR-pQCT images discriminate postmenopausal fragility fractures independent of DXA measurements. *J Bone Miner Res*. 2012;27:263-72.
 43. Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Fracture Intervention Trial Research Group. Arthritis Rheum*. 1999;42:1246.
 44. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:231.
 45. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1586.
 46. Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, Ringe JD, Garnero P, Watts NB. Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy: relationship with fracture risk and patient adherence. *J Bone Miner Res*. 2011;26:1662.
 47. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res*. 2002;17:1.
 48. Cummings SR, Karpp DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med*. 2002;112:281.
 49. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche JM, Krieg MA, Thomas T, Frieling I, et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis: results of a 2-year study. *Osteoporos Int*. 2012;23:305-15.
 50. Rizzoli R, Laroche M, Krieg MA, Frieling I, Thomas T, Delmas P, et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2010;30:1341-8.
 51. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res*. 2010;25:1886-94.
 52. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Sode M, de Papp AE, Link TM, Majumdar S. A longitudinal HRpQCT study of Alendronate treatment in postmenopausal women with low bone density: relations among density, cortical and trabecular microarchitecture, biomechanics, and bone turnover. *J Bone Miner Res*. 2010;25:2558-71.
 53. Hansen S, Hauge EM, Jensen JE, Brixen K. Differing effects of PTH 1-34, PTH 1-84, and zoledronic acid on bone microarchitecture and estimated strength in postmenopausal women with osteoporosis. An 18 month open-labeled observational study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res*. 2013;28:736-45.
 54. Chapurlat RD, Laroche M, Thomas T, Rouanet S, Delmas PD, De Vernejoul MC. Effect of oral monthly ibandronate on bone microarchitecture in women with osteopenia-a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2013;24:311-20.
 55. Schafer AL, Burghardt AJ, Sellmeyer DE, Palermo L, Shoback DM, Majumdar S, et al. Postmenopausal women treated with combination parathyroid hormone (1-84) and ibandronate demonstrate different microstructural changes at the radius vs. tibia: the PTH and Ibandronate Combination Study (PICS). *Osteoporos Int*. 2013;24:2591-601.
 56. Jayakar RY, Cabal A, Szumiloski J, Sardesai S, Phillips EA, Laib A, et al. Evaluation of high-resolution peripheral quantitative computed tomography, finite element analysis and biomechanical testing in a pre-clinical model of osteoporosis: a study with odanacatib treatment in the ovariectomized adult rhesus monkey. *Bone*. 2012;50:1379-88.
 57. Cabal A, Jayakar RY, Sardesai S, Phillips EA, Szumiloski J, Posavec DJ, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomography and finite element analysis of bone strength at the distal radius in ovariectomized adult rhesus monkey demonstrate efficacy of odanacatib and differentiation from alendronate. *Bone*. 2013;56:497-505.
 58. Macdonald HM, Nishiyama KK, Hanley DA, Boyd SK. Changes in trabecular and cortical bone microarchitecture at peripheral sites associated with 18 months of teriparatide therapy in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22:357-62.
 59. Schett G, Redlich K, Smolen JS. Inflammation-induced bone loss in the rheumatic diseases. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 310.
 60. Farrant JM, Grainger AJ, O'Connor PJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis: part 2: erosions. *Skeletal Radiol*. 2007;36:381-9.
 61. Töpfer D, Finzel S, Museyko O, Schett G, Engelke K. Segmentation and quantification of bone erosions in high-resolution peripheral quantitative computed tomography datasets of the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:65-71.
 62. Sokka T. Radiographic scoring in rheumatoid arthritis: a short introduction to the methods. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66:166-8.
 63. Stach CM, Bäuerle M, Englbrecht M, Kronke G, Engelke K, Manger B, et al. Periarticular bone structure in rheumatoid

- arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis Rheum.* 2010;62:330-9.
64. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Stach C, et al. Repair of bone erosions in rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors is based on bone apposition at the base of the erosion. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1587-93.
 65. Albrecht A, Finzel S, Englbrecht M, Rech J, Hueber A, Schlechtweg P, et al. The structural basis of MRI bone erosions: an assessment by microCT. *Ann Rheum Dis.* 2012;72:1351-7.
 66. Barnabe C, Szabo E, Martin L, Boyd SK, Barr SG. Quantification of small joint space width, periarticular bone microstructure and erosions using high-resolution peripheral quantitative computed tomography in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:243-50.
 67. Aschenberg S, Finzel S, Schmidt S, Kraus S, Engelke K, Englbrecht M, et al. Catabolic and anabolic periarticular bone changes in patients with rheumatoid arthritis: a computed tomography study on the role of age, disease duration and bone markers. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R62.
 68. Zhao J, Li X, Bolbos RI, Link TM, Majumdar S. Longitudinal assessment of bone marrow edema-like lesions and cartilage degeneration in osteoarthritis using 3 T MR T1rho quantification. *Skeletal Radiol.* 2010;39:523-31.
 69. Kazakia GJ, Kuo D, Schooler J, Siddiqui S, Shanbhag S, Bernstein G, et al. Bone and cartilage demonstrate changes localized to bone marrow edema-like lesions within osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21:94-101.