



Modelação matemática para avaliar o risco de fratura por desmineralização óssea

Daniel José Silva Teixeira

Relatório Final do Trabalho de Projeto apresentado à
Escola Superior de Tecnologia e Gestão
Instituto Politécnico de Bragança

para obtenção do grau de Mestre em
Tecnologia Biomédica

Novembro de 2014

Modelação matemática para avaliar o risco de fratura por desmineralização óssea

Daniel José Silva Teixeira

Relatório Final do Trabalho de Projeto apresentado à
Escola Superior de Tecnologia e de Gestão
Instituto Politécnico de Bragança

para obtenção do grau de Mestre em
Tecnologia Biomédica

Orientadores:
Doutora Ana Isabel Pereira
Doutora Elza Maria Morais Fonseca
Doutor Krug Noronha

“Este Trabalho de Projeto não inclui as críticas e sugestões feitas pelo Júri”.

Novembro de 2014

Agradecimentos

No momento em que dou por completada esta tese de mestrado, gostaria de expor a minha gratidão pela compreensão e apoio que, com o decurso do tempo, enriqueceu a minha investigação científica.

Queria agradecer em especial:

- A Professora Doutora Ana Isabel Pinheiro Nunes Pereira pela compreensão e pelo tempo despendido para o desenvolvimento desta tese, e pelos conhecimentos transmitidos no sentido de enriquecer este trabalho.
- A Professora Doutora Elza Maria Morais Fonseca pela disponibilidade prestada durante a recolha dos inquéritos e pela dedicação em melhorar o meu relatório.
- Ao técnico Ricardo Amorim pela compreensão no tempo em que recolhi inquéritos na Clínica Krug de Noronha.
- A todos os responsáveis da Clínica Krug de Noronha que tornaram possível este estudo, em particular ao Doutor João Krug.
- Aos meus avós e família, pelo incentivo, dedicação, paciência e sobretudo pela forma que me educaram ao longo de todos estes anos.
- Aos meus amigos por tudo o que partilharam comigo ao longo da vida.

Resumo

A osteoporose é considerada atualmente um sério problema de saúde pública no mundo. Este estudo tem como objetivo determinar estatisticamente quais os fatores que levam ao desenvolvimento desta doença. Para tal foram recolhidos inquéritos a pacientes do sexo feminino com idades iguais ou superiores a 41 anos. Este estudo foi realizado exclusivamente a pacientes do sexo feminino pelo fato da osteoporose afetar maioritariamente as mulheres. Para a recolha dos inquéritos de densitometria óssea foi efetuado um protocolo com a Clínica Krug de Noronha. Foram inquiridas 100 pacientes da zona norte de Portugal sendo posteriormente analisados os dados através do *Matlab*. Para a realização deste estudo foram usados três métodos em *Matlab*, que são o *fmincon*, o *GA* e o *GA híbrido*. Foram obtidos resultados muito satisfatórios no que toca a validação do modelo matemático proposto, com uma taxa de validação de 100%, o que levou a concluir que este modelo é adequado para modelar riscos que envolvam a osteoporose.

Palavras chave: Optimização não linear. Optimização local. Métodos de penalidade. *Osteoporose*.

Abstract

Osteoporosis is currently considered a serious health issue in the entire world. The goal of this study is to determine statically which life habits can promote the development of this disease. To this end, surveys were made to female patients with age over 41 years old. This study was focused on female patients because osteoporosis affects them more than men. To collect the surveys, a protocol was made with Clínica Krug de Noronha. 100 surveys were collected from women in the north of Portugal, and the data was analyzed using *Matlab*. To accomplish this study, three *Matlab* methods were utilized, which are *fmincon*, *GA* and *GA hybrid*. The obtained results were satisfactory for the proposed mathematical model, with a validation percentage of 100. This fact can lead to the conclusion that the model is appropriate to the objective of this study.

Keywords: Non linear optimization. Local optimization. Penalty methods. *Osteoporosis*.

Conteúdo

Índice de Tabelas	xi
1 Introdução	1
1.1 Motivação	1
1.2 Estrutura do Relatório	1
2 Enquadramento do estudo	3
3 Arquitetura da Osteoporose	5
3.1 Constituição do osso	5
3.1.1 Tecido Ósseo	5
3.1.2 Células do Tecido Ósseo	7
3.1.3 Renovação Óssea	10
3.2 Osteoporose	11
3.3 Fatores de risco e faturas osteoporóticas	14
3.3.1 Fatores clínicos	14
3.3.2 Fatores Médicos	15
3.3.3 Fatores Comportamentais	15
3.3.4 Fatores Nutricionais	15
3.3.5 Fatores Genéticos	16
3.4 Diagnóstico da Osteoporose	17
3.5 Diagnóstico Radiológico	19
3.6 Raios-X de dupla energia (DEXA)	19
3.6.1 Princípios de Funcionamento e Formação de Imagem	20

3.6.2	Constituição de um Equipamento de Densitometria Óssea Radiológica	21
3.6.3	Locais a Avaliar	22
3.6.4	Interpretação da Densitometria Óssea Radiológica	23
3.6.5	Vantagens e Limitações da Densitometria Óssea Radiológica	26
3.7	Tratamento Farmacológico	28
3.7.1	Terapia Bifosfonatos	29
3.7.2	Terapia de Estrogénios	30
3.7.3	Terapia de Calcitonina	31
3.7.4	Terapia de Cálcio	32
3.7.5	Terapia de Vitamina D	32
3.8	Osteoporose em Portugal	33
4	Epidemiologia Clínica	37
4.1	Introdução	37
4.2	Técnicas Estatísticas	38
4.2.1	Conceitos Básicos	38
4.3	Estatística Descritiva	40
4.3.1	Medidas de Localização	41
4.3.2	Medidas de Dispersão	41
4.4	Análise dos resultados	42
4.4.1	Inquérito	43
4.4.2	Caraterização da Amostra	43
4.4.3	Historial dos Pacientes Analisados	44
5	Modelo Matemático	49
5.1	Introdução	49
5.1.1	Técnicas de Otimização	50
5.2	Caraterização dos Inquéritos	53
5.3	Modelação Matemática	54
5.3.1	Solidificação dos Resultados	57
5.4	Validação dos Resultados com Base em 18 Inquéritos	58

6 Conclusão e Trabalho Futuro	61
6.1 Conclusão	61
6.2 Trabalhos Futuros	62
Bibliografia	63
Apêndices	63

Lista de Tabelas

3.1	Doenças que podem originar o aparecimento da osteoporose secundária [31].	13
3.2	Componente óssea por estrutura. [73].	23
3.3	Índices de uma densitometria óssea radiológica [73].	24
3.4	Diagnóstico de osteoporose [73].	24
3.5	Normas de avaliação da osteoporose, <i>Z-score</i> [45].	25
3.6	Índice de massa corporal [20].	26
3.7	Perfil dos utentes que devem realizar uma DEXA [73].	28
4.1	Índices de uma densitometria óssea radiológica [73].	44
4.2	Análise geral das 100 pacientes, com os fatores de risco	45
5.1	Média das variáveis de entrada para a região da coluna.	54
5.2	Resultados de <i>Matlab</i> dos três métodos.	56
5.3	Resultados de <i>Matlab</i> dos dois métodos, com pontos iniciais aleatórios.	56
5.4	Comparação dos resultados dos primeiros 25 inquéritos	58
5.5	Comparação dos resultados dos 25 inquéritos seguintes	59
5.6	Comparação global dos resultados.	60

Lista de Abreviaturas

- PTH - Hormona da paratiróide
- TGF - Fator de transformação do crescimento
- BMD - Massa mineral óssea
- SQP - *Sequential quadratic programming*
- GA - Algoritmo genético
- GA híbrido - Algoritmo genético híbrido
- DEXA - Raios-X de dupla energia
- RX - Raios-X
- OMS - Organização mundial de saúde
- IMC - Índice de massa corporal
- M - Média
- DP - Desvio-padrão

Capítulo 1

Introdução

1.1 Motivação

A osteoporose tem sido recentemente reconhecida como um dos maiores problemas de saúde pública do mundo [57], devido à alta taxa de mortalidade relacionadas com fraturas, particularmente entre mulheres idosas [52]. A osteoporose é uma doença esquelética sistémica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração micro estrutural do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura [74, 17, 79, 61]. A perda de massa óssea é uma consequência inevitável do processo de envelhecimento [65]. Entretanto, no indivíduo com osteoporose a perda é tão importante que a massa óssea diminui abaixo do limiar para fraturas, principalmente em determinados locais, como anca, vértebras e antebraço [17, 91, 12]. Uma significativa redução de massa óssea pode ocorrer especialmente em mulheres após a menopausa [91, 47].

1.2 Estrutura do Relatório

No capítulo 3 deste trabalho apresenta-se um estudo sob a patologia da osteoporose, os seus tipos, fatores de risco e fraturas osteoporóticas, diagnóstico da Osteoporose e tratamentos. É ainda apresentado um estudo sobre a incidência da osteoporose em diferentes etnias e em Portugal. No capítulo 4, descrevem-se as técnicas estatísticas para as análises de dados dos inquiridos e alguns conceitos fundamentais. De seguida serão apresentados os resultados das análises estatísticas das variáveis consideradas no estudo, por faixa etária. Por último são dados alguns exemplos dos historial de três pacientes. No capítulo 5, apresenta-se, de uma forma resumida, o que é a otimização. E de seguida são expostos

os métodos utilizados na elaboração deste estudo, com um objetivo de uma melhor compreensão dos mesmos. Por último são apresentados os resultados computacionais, obtidos pela implementação, em Matlab, dos algoritmos de otimização. No capítulo 6 é descrita a conclusão, bem como, sugestões para trabalhos futuros.

Capítulo 2

Enquadramento do estudo

Este relatório surge na sequência de trabalhos anteriormente desenvolvidos em 2011 e 2012, realizados pela Daniela Rocha e pelo Jairson Dinis, respetivamente. Em relação ao trabalho desenvolvido em 2011 pela Daniela Rocha, foram efetuados 200 inquéritos acompanhados com os respetivos exames de avaliação de densitometria óssea (DEXA) de indivíduo. As conclusões obtidas foram que as pacientes em avaliação possuem valores de massa corporal superiores aos indicados pela OMS, para idades superiores aos 40 anos [75]. A avaliação da densidade mineral óssea revelou-se preocupante principalmente na zona anatómica de *Ward* e no colo do fémur. Também as vértebras lombares L1 a L4 apresentaram valores indicativos de perda de massa óssea nestas pacientes. Todas as pacientes apresentaram sinais de osteopenia ou osteoporose segundo os valores padrão indicados pela OMS, excepto a faixa etária 30-39 e a faixa etária acima de 79 anos na vértebra lombar L1, em que o número de pacientes observadas foi menor [75].

No trabalho realizado em 2012 pelo Jairson Dinis, foram utilizados os mesmos inquéritos com o objetivo de estudar a influência de fatores de risco na ocorrência da osteopenia e osteoporose [23]. As suas conclusões foram que à medida que acontece a perda da massa óssea no colo do fémur, o mesmo acontece no *wards*. Verificou ainda, que não existe uma relação entre a perda de massa óssea do fémur e a coluna vertebral. Verificou-se que, o valor médio do T-score para o colo do fémur, na faixa etária ≤ 60 anos apresenta um comportamento pior comparativamente com a faixa etária > 60 anos. Conclui ainda que a diminuição do T-score acontece sempre mais rápido na região do *wards*, do que na região do colo do fémur. O colo do fémur tem um menor desgaste em termos de massa óssea que a região do *wards* [23].

No presente estudo pretende-se dar continuidade aos temas anteriormente abordados, no sentido de identificar os fatores de risco e a sua influencia no desenvolvimento de osteopenia e osteoporose. Serão efetuados novos exames clínicos para a população localizada na mesma área geográfica dos anteriores trabalhos já realizados.

Capítulo 3

Arquitetura da Osteoporose

3.1 Constituição do osso

O osso é o elemento principal da estrutura rígida do nosso organismo. Do conjunto desses organismos duros, resistentes, esbranquiçados, ligados entre si pelas várias articulações, deriva o esqueleto, ou seja, a estrutura de suporte, passiva, do aparelho locomotor [54]. Quimicamente, o osso é constituído por duas substâncias: uma orgânica, de constituição glicoproteica, e outra inorgânica, representada pelos sais minerais, entre os quais predominam o fosfato de cálcio, o carbonato de cálcio e o fosfato de magnésio [54]. Do primeiro componente deriva um certo grau de flexibilidade e de elasticidade típicas do osso: ao componente mineral são atribuídas as outras características do tecido ósseo, ou seja, a dureza, a resistência às solicitações mecânicas e a resistência à tração [54]. Apesar do seu aspeto aparentemente inerte, os ossos são estruturas plásticas altamente dinâmicas que, durante toda a vida do organismo, estão em permanente remodelação, por forma a manter as suas propriedades mecânicas e capacidades metabólicas. Quando lesados têm capacidade regenerativa, isto é, o processo de reparação óssea é efetuado através da formação de osso novo e não pela formação de tecido fibroso [34].

3.1.1 Tecido Ósseo

As células do tecido ósseo podem ser divididas em dois tipos diferentes: células da linha osteoblástica, responsáveis pelo processo de formação e mineralização da matriz óssea e células da linha osteoclástica, relacionadas com a sua reabsorção. O processo de diferenciação das células da linha osteoclástica

está muito controlado pelas células da linha osteoblástica, através de um eixo de regulação comum, vulgarmente conhecido por RANKL/RANK/OPG. O equilíbrio entre formação e reabsorção óssea está na dependência das flutuações locais do rácio RANKL/OPG [34]. O tecido ósseo pode ser classificado em primário (imaturo) que se apresenta com disposição irregular, não organizada das fibras colágenas e menor quantidade de cristais de hidroxiapatite. Está presente no feto, no calo ósseo, nas osteomielites, nos tumores ósseos e na doença óssea de Paget. É classificado também como secundário (maduro, haversiano ou lamelar), com fibras colágenas dispostas em lamelas paralelas ou concêntricas em torno dos canais de Harvers, formando osso compacto ou esponjoso [34]. Geralmente, sobre a superfície do tecido ósseo, deposita-se uma camada de matriz denominada osteóide, que se caracteriza por uma matriz não mineralizada, contendo grande quantidade de fibras colágenas tipo I produzidas pelos osteoblastos. Assim, ao microscópio de luz, o osteóide apresenta aspeto amorfo e eosinofílico; além de ser encontrado em situações fisiológicas, também é encontrado nos tumores formadores de tecido ósseo [34].

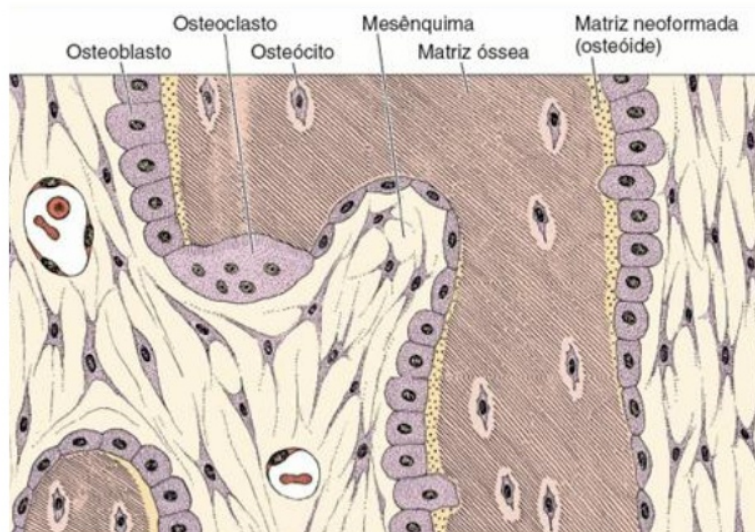


Figura 3.1: Representação do tecido ósseo [14].

3.1.2 Células do Tecido Ósseo

Nos processos de formação, reabsorção, manutenção e remodelação óssea, participam quatro tipos celulares distintos que derivam de duas linhagens: uma relacionada à formação e manutenção: osteoblastos, células de revestimento ósseo e osteócitos, e outra à reabsorção: osteoclastos [3].

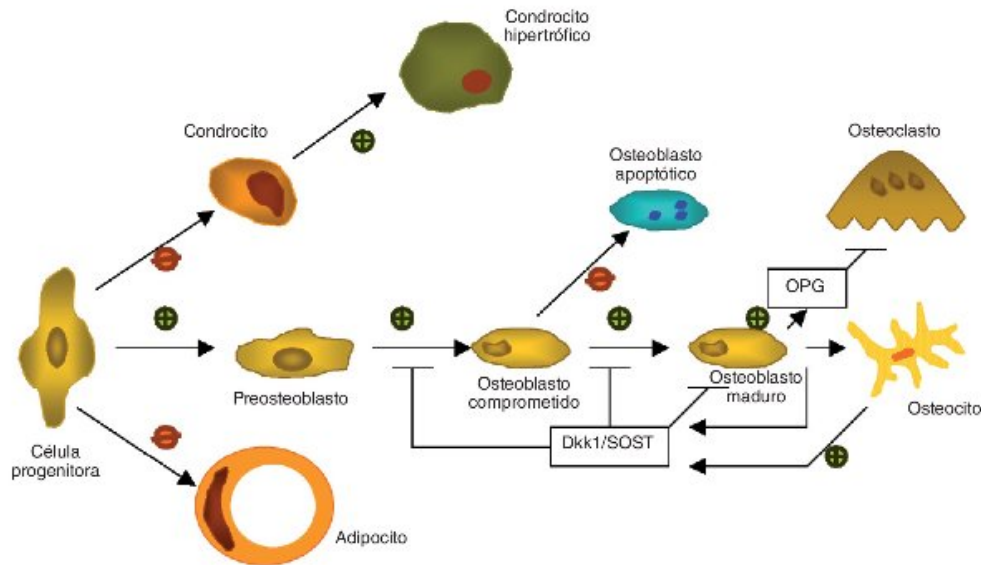


Figura 3.2: Representação da linhagem somática de células do tecido ósseo [26].

Osteoblastos

Os osteoblastos são células mononucleadas, de origem adventícia, que também se apresentam como células polarizadas, com núcleo esférico e citoplasma basófilo. São cuboides ou superficialmente alongadas e formam uma camada celular contínua sobre a superfície óssea, que se encontra em formação (osteóide). São as células que se ocupam da produção da matriz orgânica do osso bem como da sua mineralização [48, 15].

Células de revestimento

As células de revestimento ósseo são os osteoblastos que cobrem as superfícies ósseas em repouso; assim, estas células possuem poucos organelos de síntese e secreção de proteínas e formam uma

camada ininterrupta de células inter conectadas capaz de manter a homeostase, regulando a concentração plasmática de cálcio por mecanismos parcialmente independentes dos relacionados ao sistema de remodelação óssea [60], sendo consideradas como sítio primário de troca de iões entre o sangue e o osso do adulto. A passagem do osteoblasto para células de revestimento ósseo envolve mudanças morfológicas e funcionais progressivas que culminam com a diminuição da secreção de proteínas. Esta evolução pode representar o fenótipo final da linhagem osteoblástica [80]. No entanto, estas células que revestem a superfície óssea, sob determinados estímulos, podem diferenciar-se em osteoblastos e conseqüentemente produzir matriz óssea [37]. Assim, estas células de revestimento ósseo têm um importante papel na manutenção da matriz óssea e influencia no metabolismo de cálcio e fosfato e troca de substâncias. Além disso, pensa-se que sejam as principais responsáveis pela produção de moléculas que ativam uma complexa cascata molecular que culmina na remodelação óssea [60, 56].

Osteócitos

São os osteoblastos que, à medida que secretam a matriz, ficam presos no seu interior, em lacunas, e mostram uma diminuição gradual da quantidade de organelos de síntese e de secreção como retículo endoplasmático rugoso (RER) e complexo de Golgi, caracterizando baixa atividade metabólica, porém indispensável para a manutenção da homeostase óssea [60, 36]. Os osteócitos são o tipo celular mais numeroso no tecido ósseo, em uma proporção de 10 osteócitos para cada osteoblasto [49]. São células elípticas, de menor dimensão que os osteoblastos, que possuem diversos prolongamentos citoplasmáticos, situados no interior de canais de pequena dimensão chamados de canalículos ósseos. Estes prolongamentos citoplasmáticos se alongam em direção aos prolongamentos de outros osteócitos adjacentes, aos dos osteoblastos e células de revestimento ósseo do endóstio e perióstio, estabelecendo junções (tipo gap) entre estas células. Estas junções do tipo gap entre os prolongamentos dos osteócitos e entre os prolongamentos dos osteoblastos permitem que mesmo os osteócitos situados nas porções mais profundas do osso possam responder às modificações sistêmicas, bem como às modificações na superfície óssea [71, 37]. Dessa maneira, os canalículos ósseos formam uma complexa rede que liga a superfície óssea às porções mais internas, rede esta que é a responsável pela homeostase e vitalidade da matriz óssea [71, 37]. Portanto, os osteócitos são considerados essenciais para

a manutenção bem como para a remodelação óssea, desde que tem sido sugerido que a apoptose dos osteócitos pode atrair e estimular a atividade dos osteoclastos [33, 9].

Osteoclastos

São células gigantes, multinucleadas, formadas pela fusão de células mononucleadas da linhagem hematopoiética [80, 37]. Caracterizam-se, citoquimicamente, por apresentar fosfatase ácida resistente ao tartarato, adenosina ácida trifosfatada vanadato sensitiva, isosima anidrase carbônica II, entre outras enzimas [80, 37]. Os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção óssea, promovendo escavações na superfície óssea denominadas lacunas de Howship. Adjacente à superfície óssea, sua membrana celular exhibe numerosas invaginações, formando uma borda em escova. Periféricamente a esta borda em escova, há uma região do citoplasma que se assemelha a uma faixa, diretamente apoiada na matriz óssea, denominada de zona clara. A zona clara, porção desprovida de organelos e rica em actina e miosina, está intimamente aderida à superfície óssea. O processo de reabsorção pode ser auto-regulável, devido à dissolução mineral que precede a degradação da matriz orgânica, o que significaria o desenvolvimento de uma matriz porosa adjacente à borda em escova do osteoclasto. Esta matriz porosa pode provocar o rompimento da adesão do osteoclasto, resultando em um descolamento deste [88]. Além disso, após a reabsorção, os osteoclastos podem migrar para outros sítios onde o tecido ósseo deve ser reabsorvido, bem como se deslocar da superfície óssea e permanecer como células inativas. Os osteoclastos inativos são células gigantes, multinucleadas, porém não apresentam borda em escova e zona clara, estruturas intimamente relacionadas à atividade reabsortiva dos osteoclastos [29]. Apesar de a função principal do osteoclasto ser promover a desmineralização e a degradação da matriz óssea, evidências têm reforçado a idéia de que os osteoclastos são capazes de internalizar e digerir células e/ou restos celulares [87, 25]. Assim, os osteoclastos podem internalizar osteócitos liberados durante a reabsorção óssea [10, 16, 25]. Tem sido sugerido também que osteoblastos em apoptose, possivelmente, podem estimular a migração de osteoclastos para determinados sítios que devem ser reabsorvidos [89, 85, 11]. Os osteoclastos atraídos para o local imediatamente reconhecem e internalizam os osteoblastos e/ou osteócitos em apoptose [10, 87, 16].

3.1.3 Renovação Óssea

O tecido ósseo, em diversos momentos, precisa modificar sua forma ou estrutura. Seja para um osso primário (primeiro tecido ósseo formado) tornar-se maduro, para um osso crescer mantendo sua forma, para um osso esponjoso tornar-se compacto ou para se adaptar a novas situações fisiológicas ou patológicas, o osso está em constante renovação, por meio de reabsorção e deposição de matriz óssea, que são processos muito próximos [35, 36]. O desenvolvimento e a homeostase do sistema esquelético está dependente de uma renovação óssea equilibrada, ou seja, da dinâmica equilibrada entre a atividade dos osteoblastos e osteoclastos, firmemente controlada pelo sistema imune. Se este equilíbrio favorecer os osteoclastos, levará a reabsorções patológicas, como nas periodontites, artrites reumatóides, doenças osteoporóticas primárias ou secundárias e tumores ósseos [84]. O primeiro evento celular na sequência de renovação é a formação e ativação dos osteoclastos. Previamente à reabsorção da matriz mineralizada pelos osteoclastos, os osteoblastos/células de revestimento ósseo produzem colagênese, removendo a camada de osteóide, expondo a matriz mineralizada aos osteoclastos que se tornam ativos em contacto direto com a matriz óssea mineralizada [51]. Outra possibilidade de modular a formação e atividade osteoclástica seria a partir de sinais gerados no micro ambiente, com a libertação de citocinas. As citocinas são moléculas de regulação, solúveis, de baixo peso molecular, expressas como proteínas de membrana ou segregadas, que se ligam a recetores específicos, em células alvo. Têm um papel vital tanto na regulação do tecido ósseo em condições fisiológicas quanto patológicas [80, 60, 86]. A formação do osso envolve a proliferação e migração das células osteoprogenitoras e a diferenciação dos osteoblastos. Este processo é controlado por uma cascata de eventos combinados a uma programação genética com a regulação de genes por fatores sistémicos e locais, entre eles as hormonas, citocinas e fatores de crescimento [80]. A maioria dos fatores que controla a reabsorção óssea age diretamente nos osteoblastos, tais como PTH, 1,25 dihidroxivitamina D3, esteroides sexuais, prostaglandinas (PGs), citocinas (Interleucina-1, Interleucina-6 e Interleucina-11), TGF- β . Portanto, estes fatores estimulam os osteoblastos a libertação de moléculas que estimulam a migração e adesão à superfície óssea que deve ser reabsorvida. Sendo assim, os osteoblastos participam do processo de renovação óssea, não só produzindo matriz óssea, mas também controlam a atividade dos osteoclastos. As citocinas e os fatores de crescimento, especialmente o TGF- β , liber-

tados da matriz durante a sua degradação, atuam como desencadeadores e produzem a formação e ativação de osteoblastos para produzir e depositar uma quantidade equivalente de osso novo na lacuna de reabsorção [35, 36].

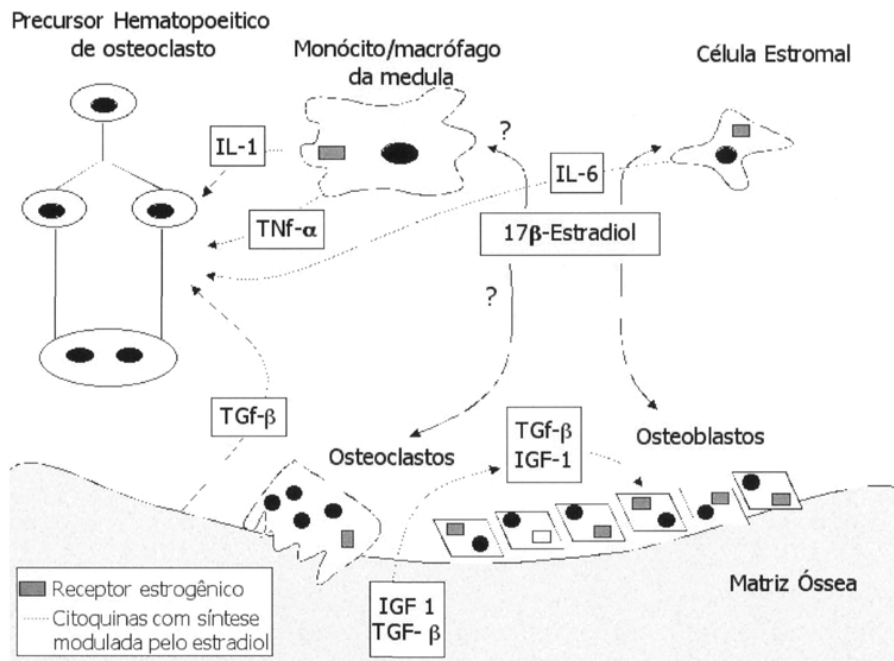


Figura 3.3: Representação esquemática da renovação óssea [82].

3.2 Osteoporose

A osteoporose é uma doença sistêmica progressiva caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura, levando a fragilidade do osso e aumentando o risco de fraturas. Existe pouco osso, porém quando presente é normal [42]. A osteoporose é uma condição comum. De acordo com critérios da Organização Mundial de Saúde, 1/3 das mulheres brancas acima dos 65 anos são portadoras de osteoporose [68]; estima-se que cerca de 50% das mulheres com mais de 75 anos venham a sofrer alguma fratura osteoporótica. [90] Apesar de a osteoporose ser menos comum no homem do que na mulher, é estimado que entre 1/5 a 1/3 das fraturas do quadril ocorram em homens e que um homem branco de 60 anos tem 25% de hipóteses de ter uma fratura osteoporótica [27].

A osteoporose pode classificar-se em duas categorias principais, a osteoporose primária e a os-

teoporose secundária. A osteoporose primária é essencialmente uma doença que afeta os idosos e que se vai instalando com o avançar da idade como consequência do efeito acumulativo da perda e deterioração da massa óssea. Este tipo de osteoporose, por sua vez, subdivide-se em osteoporose pós-menopausica, ou tipo I, e osteoporose associada ao envelhecimento, também designada tipo II [31]. A osteoporose pós-menopáusicas afeta sobretudo o sexo feminino e surge como consequência da menopausa. Este fenómeno biológico ocorre normalmente, entre os 50 e os 65 anos de idade, e é acompanhado de múltiplas modificações corporais resultantes do défice dos níveis de estrogénio e de outras hormonas como a calcitonina, prostaglandinas e PTH. A diminuição de estrogénios ocorrida durante a menopausa produz um aumento da atividade dos osteoclastos (reabsorção), cujo fenómeno não é compensado pelo processo de formação. Daí advém que a carência de estrogénios pode aumentar o risco de osteoporose [31]. Afeta particularmente o osso trabecular, originando, sobretudo fraturas vertebrais e do antebraço. A osteoporose primária tipo II ou do envelhecimento é ligeiramente mais frequente no sexo feminino. Esta usualmente aparece depois dos 65 anos e atinge quer o osso cortical quer o osso esponjoso originando especialmente fraturas vertebrais e do colo do fémur. A causa principal de osteoporose do envelhecimento é o h́per paratiroidismo secundário, uma vez que depois dos 65 anos ocorre um decréscimo na absorção intestinal de cálcio e o aumento da reabsorção óssea [31]. A osteoporose secundária define-se como uma patologia onde a alteração da microarquitectura e perda de tecido ósseo ocorre como consequência de uma doença subjacente ou do uso abusivo de determinados fármacos. Este tipo de osteoporose surge mais frequentemente nos homens, porém também pode ocorrer no sexo feminino, especialmente em mulheres na pré-menopausa [31]. As principais causas da osteoporose secundária estão associadas a doenças endócrinas, hematológicas, gastroenterológicas e reumáticas [31].

As doenças gastroenterológicas podem contribuir para a perda de massa óssea e naturalmente levar à osteoporose. Esta perda de massa óssea resulta da contribuição de diversos fatores de entre os quais se destacam o uso abusivo de anti-inflamatórios, particularmente glucocorticoides, a má absorção, inflamação sistémica e o hipogonadismo secundário [31]. A síndrome da má absorção resulta de uma

Doenças Endócrinas	Doenças Hematológicas	Doenças Gastroenterológicas	Doenças Reumáticas
Hipogonadismo masculino	Talassemia	Gastrectomia	Artrite reumatóide
Hiperparatiroidismo primário	Anemia hemolítica crónica	Doença celíaca	Espondilartrite anquilosante
Hipertiroidismo	Mieloma múltiplo	Doença crónica inflamatória do intestino	
Síndrome de Cushing	Hemofilia	Síndrome de má absorção	
Diabetes tipo I (insulinodependentes)	Leucemia	Doenças hepáticas crónicas	
	Linfoma		

Tabela 3.1: Doenças que podem originar o aparecimento da osteoporose secundária [31].

perturbação que ocorre a nível da mucosa intestino delgado, como acontece por exemplo na doença celíaca, e afeta a absorção de nutrientes como a vitamina D, cálcio e fósforo, originando perda de tecido ósseo. Este facto ocorre pois a vitamina D desempenha um papel elementar no processo de formação e mineralização óssea uma vez que ativa a absorção intestinal do cálcio e fósforo, contudo o seu défice resulta em hipocalémia e posteriormente leva ao aparecimento de osteomalacia e hiperparatiroidismo secundário [31]. Um estudo recente efetuado por Stenson et al (2005) demonstrou uma prevalência cerca de 17 vezes superior de doença celíaca em doentes osteoporóticos (3,4%) comparativamente a doentes não osteoporóticos (0,2%) [31]. No caso da gastrectomia, remoção parcial ou total do estômago, a fisiopatologia gastrointestinal é modificada, contribuindo para que nutrientes como o cálcio diminuam a sua taxa de absorção [31]. Sendo o cálcio o principal constituinte mineral do osso o seu decréscimo condicionará a densidade mineral óssea e poderá originar osteoporose [31]. Lim seus colaboradores (2007) num estudo em pacientes com adenocarcinoma gástrico constataram que 1/3 dos pacientes que efetuaram uma gastrectomia após este problema desenvolveram osteoporose [31]. Por outro lado, a associação entre a doença inflamatória intestinal e a osteoporose é complexa, afetando maioritariamente pacientes com doença de Crohn's comparativamente aos que sofrem de colite ulcerosa. Por outro lado, os pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam

carência em vitamina D, facto esse que contribui não só para a perda de massa óssea mas também para o agravamento da doença [31]. A osteoporose pode também surgir como um efeito colateral do uso excessivo de certos medicamentos (quadro 2), que afetam o metabolismo ósseo através da interação com ao metabolismo e absorção de vitamina D, cálcio e fosfato ou atuando diretamente sobre as células ósseas (osteoclastos, osteoblastos e osteócitos) [31].

Medicação Associada à Osteoporose Secundária

- Corticosteróides;
- Anticoagulantes (heparina);
- Anticonvulsivantes;
- Lítio;
- Citotóxicos;
- Ciclosporina A.

De entre todos os fármacos os corticosteróides são os mais prejudiciais para o osso. A perda de massa óssea, a atrofia muscular e alteração da função neuromuscular constituem traços característicos do seu uso e potencializam o risco para fratura. Mesmo em doses baixas (2,5-7,5 mg de prednisona por dia) o risco de fratura aumenta 2,6 vezes [31].

3.3 Fatores de risco e faturas osteoporóticas

Existem um numero vasto de fatores que contribuem para o risco de fraturas osteoporóticas, incluindo, clínicos, médicos, comportamentais, nutricionais e variáveis genéticas [18].

3.3.1 Fatores clínicos

Um fator determinante da densidade óssea em um individuo de idade avançada é o seu pico de massa óssea [18, 58]. Embora o inicio do pico de massa óssea comece no útero e tipicamente está completo quando se atinge os 40 anos, o fator determinante para este processo é a quantidade de massa óssea

ganha durante a adolescência [18, 58]. Geralmente, associa-se uma baixa densidade óssea com o aumento do risco de fraturas osteoporóticas, embora o papel da baixa densidade óssea não tenha sido ainda explorado na sua totalidade [28, 58]. Mulheres que tenham entrado na menopausa com pouca massa corporal, com pouca percentagem de gordura ou com um baixo índice de massa corporal têm uma maior probabilidade de terem baixo índice de massa óssea e perda rápida de massa óssea, o que ambos são fatores independentes para o desenvolvimento da osteoporose pos-menopáusia [72].

3.3.2 Fatores Médicos

A osteoporose secundária é associada a patologias, incluindo doenças gastrointestinais (síndromes de má absorção e doenças inflamatórias do intestino), distúrbios hematológicos (anemias), e distúrbios gonadais (amenorreia). Para acrescentar, a exposição a certos medicamentos podem contribuir ainda para acelerar o desenvolvimento da osteoporose [28].

3.3.3 Fatores Comportamentais

Vários fatores comportamentais aumentam a probabilidade de desenvolvimento da osteoporose e fraturas traumáticas. O consumo de tabaco, no qual é associado a rápida perda de densidade mineral óssea e o aumento do risco de fraturas do fêmur, aparentemente causada em parte pela redução da eficiência de absorção de cálcio intestinal [41, 44]. Um baixo nível de atividade física tem sido relacionado com o aumento do risco de fratura em certos estudos [1, 19]. O consumo semanal de álcool na ordem dos 207 mL ou mais é um fator de risco para a perda de densidade óssea. Por último, o consumo de café tem sido positivamente relacionado com o risco de fratura do fêmur e a perda de densidade óssea em mulheres jovens, tendo como principal causa a má absorção de vitamina D [19].

3.3.4 Fatores Nutricionais

O consumo de cálcio é modestamente relacionado com o BMD, embora esta relação seja maioritariamente feita em homens e mulheres com um baixo nível de massa corporal [63]. A falta de vitamina D é um fator de risco para a ocorrência de fraturas ósseas em pessoas jovens, devido ao aumento do metabolismo ósseo, reduzindo a absorção de cálcio, e a perda de massa óssea resultando do hiperpa-

ratireoidismo secundário [46]. Tem-se provado ainda que alguns medicamentos reduzem a absorção de cálcio [28].

3.3.5 Fatores Genéticos

A etnia é a chave determinante para o BMD e para o risco de fratura óssea. Estudos feitos com diferentes etnias indicam que embora as mulheres tenham maior probabilidade de fraturarem ossos comparado aos homens na generalidade, isto pode depender da etnia e da idade. Por exemplo, em sujeitos de estudos brancos e asiáticos, as mulheres têm uma maior probabilidade de fratura do que os homens em grupos com idade superior a 50 anos. Para grupos Hispânicos com idades entre 50 a 59 anos, os homens têm uma maior probabilidade de fratura que as mulheres, mas esta relação inverte a partir dos 60 anos. Os homens de etnia preta têm uma maior probabilidade de fratura que as mulheres de etnia preta até aos 70 anos, a partir dessa idade as mulheres têm uma maior probabilidade de fratura. Para ambos os sexos e etnias, as probabilidades de fratura aumentam consideravelmente com a idade [50]. Estudos conduzidos nos Estados Unidos da América que comparam diretamente brancos, asiáticos, hispânicos e pessoas de etnia preta mostram que os sujeitos de estudo asiáticos, uma população que geralmente tem uma baixa massa óssea, não têm um aumento da probabilidade de fratura do fêmur em comparação com brancos, hispânicos e pessoas de etnia preta [50]. Os valores mais elevados de média de BMD e os valores mais baixos de probabilidade de fratura do fêmur são associados a pessoas de etnia preta do sexo feminino [66, 50]. Estes resultados demonstram que a etnia, como o sexo e a idade, têm influência direta nas fraturas do fêmur. Todavia, como estudo retrospectivo, os pacientes de etnia preta têm muito mais probabilidade de ocorrer um longo período de hospitalização após fratura do fêmur e é muito mais provável que não consigam andar após a fratura do fêmur que os pacientes de etnia branca [30]. Além disso, usando o Health Care Financing Administration datado de 1980 a 1982, mulheres de etnia preta têm uma taxa de mortalidade superior a mulheres de etnia branca por hospitalização devido a fratura do fêmur [38].

3.4 Diagnóstico da Osteoporose

Nas últimas décadas, o envelhecimento demográfico mundial tem vindo a aumentar exponencialmente. Em Portugal, segundo o Instituto Nacional de Estatística (INE, 2009), as estatísticas apontam para um aumento da população idosa com mais de 65 anos de 17,4% em 2008 para 32,4% em 2060. Neste segmento, a projeção é para que nos próximos 50 anos existam 3 idosos por cada jovem. O envelhecimento torna-se assim um fenómeno preocupante na sociedade em que vivemos. Todos os pacientes que apresentam osteoporose devem ser submetidos a uma avaliação clínica geral. Uma história cuidadosa e um exame físico completo são essenciais. Os objetivos desta avaliação são: excluir as causas de osteoporose secundária, medir a extensão da perda óssea e fraturas e estabelecer um parâmetro objetivo das condições básicas do paciente, diante das quais a eficácia do tratamento possa ser avaliada [55]. A osteoporose inicialmente é assintomática, sendo conhecida como “doença silenciosa”, pois as primeiras manifestações clínicas surgem quando já ocorreu perda de 30 a 40% de massa óssea [64]. Os primeiros sintomas aparecem quando ocorrem fraturas periféricas ou axiais após traumas mínimos [83]. As fraturas ocorrem principalmente nas vértebras, punho e colo do fémur [70]. Clinicamente, as fraturas vertebrais manifestam-se agudamente com dor nas costas após movimento rápido de flexão, extensão ou mesmo após tossir ou espirrar. No entanto, a maior parte das fraturas é assintomática e só se manifestam com a progressão da cifose ou são descobertas por acaso, em radiografias, geralmente, na zona torácica. A maior parte das fraturas vertebrais ocorre na região torácica baixa ou lombar alta. A dor pode ser leve ou intensa, unicamente no sítio de fratura ou expandida à região anterior do abdómen [83, 76].

Após diversos episódios de dor intermitente aguda pode aparecer dor mecânica crónica, resultante da deformidade vertebral. A dor crónica na coluna ocorre devido à compressão e inflamação das raízes nervosas, que emergem das vértebras, assim como dos tecidos adjacentes [83]. Nos casos em que a fratura vertebral é indolor, ela pode ser diagnosticada, clinicamente através da perda da altura, que pode ser uma medida objetiva de fratura nestes pacientes. Cada fratura compressiva provoca a perda de um centímetro de altura e em casos graves, com múltiplas fraturas, pode haver diminuição de 10 a 20 cm de altura [83]. As fraturas na coluna torácica levam a um aumento progressivo no grau de cifose, vulgarmente chamada de corcundez. Na coluna lombar há retificação da lordose lombar

e escoliose. A perda progressiva da altura resulta no encurtamento progressivo da musculatura paravertebral e contração ativa dos músculos paravertebrais, resultando em dor e fadiga muscular. A dor piora com a posição em pé prolongada e melhora quando o paciente anda [83]. As alterações esqueléticas que acompanham a osteoporose reduzem a capacidade das cavidades torácica e abdominal, com consequente alteração das funções cardíacas, pulmonar, gástrica e vesical, que podem dificultar a respiração e causar hérnia de hiato e incontinência urinária [83]. As fraturas da anca e antebraço distal (fratura de Colles) geralmente ocorrem após queda. Aproximadamente 30% dos indivíduos acima de 65 anos, caem uma ou mais vezes por ano e, destes, 3% desenvolvem fraturas. O sítio de fratura pode influenciado pela direção da queda. Queda para trás resultam em fraturas da anca e, para frente, fratura de Colles [83]. Distúrbios na coordenação motora, alteração na marcha, diminuição da acuidade visual, uso de sedativos e outros fármacos, associados a doenças neurológicas e reumatológicas são fatores que predispõe a maior frequência de quedas e, consequentemente, a aumento no número de fraturas. Sabe-se que as fraturas do antebraço ocorrem 15 a 20 anos antes da fratura da anca, podendo a fratura de Colles predizer o risco futuro de fratura da anca [83]. A maior parte das fraturas da anca em idosos ocorre após trauma mínimo, definido como queda da própria altura. Ainda não está bem estabelecida se os pacientes caem e se quebram ou se eles se quebram e depois caem [83]. A dor associada à fratura da anca é variável e depende do grau do trauma, perda sanguínea e outros. Na maior parte dos pacientes, o diagnóstico é óbvio devido à dor e à incapacidade de se levantar ou fazer a rotação externa da perna [83]. Constata-se que metade das fraturas de fêmur por osteoporose evolui para incapacitação parcial ou total. Cerca de 20 a 30% dos indivíduos com fratura de colo de fêmur por osteoporose apresentam alterações circulatórias, respiratórias e tromboembólicas, resultando em morte dentro dos dois primeiros anos após a fratura [70]. O tempo de consolidação da fratura por osteoporose é semelhante ao de qualquer fratura.⁶¹ Os indivíduos com fratura de Colles são facilmente tratáveis, não requerendo hospitalização, diferentes daqueles com fratura da anca, que requerem tratamento cirúrgico com internação e risco de morte no primeiro ano [83].

3.5 Diagnóstico Radiológico

As técnicas de imagiologia tradicional são um método pouco sensível para diagnosticar osteoporose [78]. As técnicas de imagiologia tradicional não é eficiente para detetar a densidade óssea e sim para auxiliar no diagnóstico de desvios posturais [62]. O diagnóstico de osteoporose realizado pela avaliação das alterações imagiológicas é tardio, pois quando as manifestações imagiológicas estão presentes houve perda de 30 a 50% da massa óssea [83, 78]. Quando existe um historial de fraturas, após o mínimo trauma, o estudo imagiológico da região traumatizada permite confirmar o diagnóstico da osteoporose. A única região do esqueleto que pode fornecer o diagnóstico de osteoporose mesmo na ausência de um historial de fratura é a coluna dorsal e lombar. Os principais sinais imagiológicos encontrados na coluna dorso-lombar são: redução acentuada da densidade óssea, realce das corticais ósseas dos corpos vertebrais, realce do trabeculado ósseo vertical e alterações da forma dos ossos vertebrais-vértebras bicôncavas, achatadas, em cunha ou por compressão (*crush vertebrae*), que refletem diferentes graus de fraturas. Podem ser únicas ou múltiplas [83]. A tomografia computadorizada quantitativa (TCQ) é uma tomografia aplicada à medida da absorção de raios X pela utilização de um software. A TCQ é utilizada para verificar a densidade de ossos axiais, sendo normalmente usada para avaliar a densidade da coluna vertebral. Embora seja bastante utilizada atualmente, é uma técnica demorada, de alto custo e pouco sensível [24].

3.6 Raios-X de dupla energia (DEXA)

A DEXA é uma técnica de imagiologia médica baseada nos Raios-X usada para determinar a massa de uma material na presença de outro através da atenuação da energia raio-X com diferentes níveis de intensidade. Duas imagens são feitas a partir de atenuação da média entre baixas e altas intensidades de energia raio-X. DEXA é uma modalidade de imagiologia especial que não esta normalmente disponível nos sistemas de raio-X convencional devido a carência de um filtro de feixe e um registo espacial perfeito das duas atenuações. Os primeiros equipamentos de DEXA foram comercializados nos anos 80 [40]. DEXA é uma variante de uma técnica de imagiologia chamada absorptometria de duplo fóton (DPA) . A DEXA difere-se da DPA unicamente porque a DPA utiliza a atenuação da emissão mono-

cromática de um radio-isótopo, enquanto que a DEXA usa um espectro de raio-X policromático para cada imagem, centrado com diferentes energias. O objetivo primordial a comercialização da DEXA foi a medição do BMD para avaliar o risco de fratura e para diagnosticar a osteoporose; a energia raio-X usada é otimizada para a obtenção da massa óssea. Para o diagnóstico da osteoporose são usadas zonas anatômicas como a coluna lombar, o fêmur, e por vezes o pulso. As zonas anatômicas usadas para o diagnóstico são bem definidas. Também se pode examinar o corpo inteiro para determinar a sua massa óssea bem como a composição do tecido mole [43, 39]. As populações de referência têm sido submetidas ao exame e agrupadas pelo sexo, etnia e idade. O diagnóstico da osteoporose é geralmente feito através da comparação de indivíduos com grupos de jovens saudáveis. Atualmente, é estimado que existam 50 000 sistemas de diagnósticos DEXA no mundo inteiro [7].

3.6.1 Princípios de Funcionamento e Formação de Imagem

Os principais aparelhos usados hoje em dia são do tipo DEXA (Figura 3.4), cujo princípio fundamental é a medição da transmissão de RX de duas energias fotônicas diferentes através do organismo. Isto permite quantificar as massas de dois tipos de tecido, osso e partes moles [73].

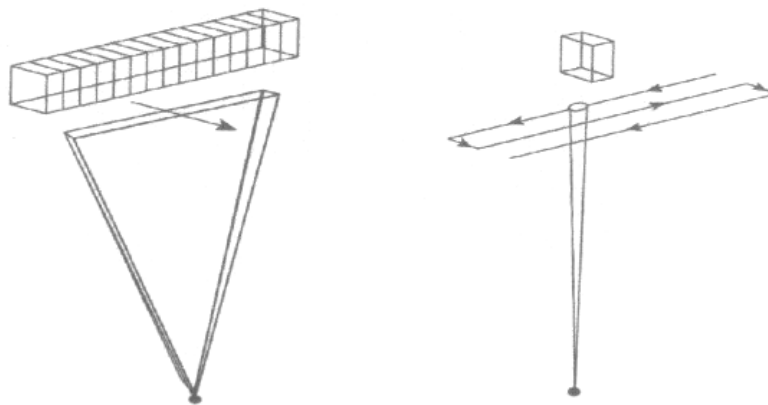


Figura 3.4: a) Feixe em Leque b) Feixe em Pincel [73].

Quanto ao Funcionamento dos equipamentos de “Feixe em Lápis”: são os mais antigos do tipo DEXA e os mais largamente utilizados. Nestes aparelhos a emissão de RX é em forma de “Lápis” para

um único detetor. A emissão de RX comuta entre duas energias distintas (melhorando desta forma a diferenciação do osso e das diferentes densidades de tecidos moles). Dependendo do fabricante, há duas formas possíveis de obter uma emissão de RX Duo – energética. Uma das formas é a alternância consecutiva da emissão de feixes de RX de 70 e 140 KV, mas como existem flutuações de energia devido a esta comutação, é feita uma calibração colocando um disco de calibração no local da emissão de RX. Uma outra forma de obter uma emissão de RX Duo – energética, consiste na emissão constante de RX Mono – energético, procedendo-se à sua filtragem através de filtros com características específicas de absorção, obtendo-se assim emissão Duo – energética. Nos equipamentos de “Feixe em Lápis” a Ampola de RX, que se situa sob a mesa onde se deita o paciente, e o detetor, que se localiza numa coluna que se desloca sobre o paciente, executam movimentos laterais sincronizados perfazendo uma linha de aquisição, movendo-se então longitudinalmente (1 pixel) para executar outra linha de aquisição anexa à anterior [73]. Quanto ao Funcionamento dos equipamentos de “Feixe em Leque”: neste tipo de equipamentos existem vários detetores na coluna que recebem a totalidade do feixe. Desta forma, uma linha de aquisição é adquirida de uma só vez sem movimentos laterais, executando o conjunto ampola – detetores apenas movimentos longitudinais. Com este tipo de equipamento a exposição é maior do que nos equipamentos com emissão de RX por “Feixe em Lápis”, mas a qualidade e fiabilidade do exame é superior [73].

3.6.2 Constituição de um Equipamento de Densitometria Óssea Radiológica

Todos os equipamentos de DEXA são constituídos por duas unidades fundamentais: um conjunto formado pela mesa, onde se posiciona o doente e na qual estão incorporadas a fonte de RX e o sistema de deteção que pode ser de um ou mais detetores, conforme se trate de um feixe de RX único ou em leque, que se movem sincronizadamente ao longo do paciente; uma unidade de processamento, arquivo, visualização e impressão de imagens, constituída por um computador, um monitor e uma impressora e existem ainda os acessórios, fantoma e apoios de posicionamento [73].



Figura 3.5: Exemplo de um aparelho de DEXA [22].

3.6.3 Locais a Avaliar

Os aparelhos de DEXA permitem avaliar a densidade mineral óssea em vários locais. Esse local a avaliar depende quase completamente do componente ósseo (trabecular, cortical ou ambos), que temos mais interesse a analisar. A tabela 3.2, inclui de uma forma geral, onde cada tipo de osso é predominantemente encontrado [73].

A escolha do local depende largamente de critérios clínicos. Assim, se o doente em questão, é por exemplo, uma mulher na pós – menopausa recente, onde o osso trabecular é o mais precocemente atingido, tem interesse a análise a nível da coluna lombar. No entanto, se o paciente for mais idoso, ou se existem fatores de erro prováveis, na análise da coluna lombar (fraturas ou escoliose), terá mais interesse analisar o osso trabecular a nível do rádio (porção distal). A avaliação do osso cortical, feita a partir do estudo do colo do fêmur, tem especial interesse quando: os pacientes são de idade bastante avançada, pois neste caso, o osso cortical também já foi atingido (causas associadas a este processo são o hiperparatiroidismo, a insuficiência renal e a utilização de anticonvulsivos). Deve-se ter em conta que este exame também fornece uma avaliação do risco fraturário do local que se está a avaliar, ou seja, se quiser saber, por exemplo, qual o risco de determinado doente tem de fraturar uma vértebra, então deve-se ter acesso à densidade mineral óssea da coluna lombar. Assim conclui-se, que a escolha

Proporções de Componentes Ósseos Analisados		
Local Avaliado	% Trabecular	% Cortical
Rádio médio	0	100
Distal	75	25
Coluna Lombar	66	34
Coluna Lateral	100	0
Tomografia	100	0
Pescoço	25	75
Ward	100	0
Trocanter	50	50
Calcâneo	100	0

Tabela 3.2: Componente óssea por estrutura. [73].

do local a avaliar, depende de vários fatores, que se interligam, mas que se devem sempre ter em conta [73].

3.6.4 Interpretação da Densitometria Óssea Radiológica

Nos dois tipos de equipamentos o feixe de RX é captado pelo detetor ou detetores, e, através das diferentes atenuações o computador efetua cálculos matemáticos, calculando-se assim, automaticamente a: BMC (Bone Mineral Content), o conteúdo mineral ósseo expresso em gramas, da região anatómica avaliada; Área, tem a ver com as dimensões da referida região e expressa-se em cm² e a BMD (Bone Mineral Density), a densidade mineral óssea, expressa em gramas/cm². Resultam da razão entre o BMC e a área. Na verdade, não é uma densidade volumétrica, mas uma densidade extrapolada de uma área. É este o parâmetro que tem mais interesse para a quantificação da osteoporose [73]. A Densidade Mineral Óssea (DMO) encontrada para esse referido exame é comparada com uma curva de pessoas consideradas normais. Desta comparação resultam dois índices de extrema importância (tabela 3.3).

BMC	Conteúdo mineral ósseo (g)
BMD	Densidade Mineral óssea (g/cm ²)
Índice Z	Comparação da BMD do paciente com o valor médio para pessoas da mesma idade e sexo.
Índice T	Comparação da BMD do paciente com um valor de pico médio para adultos jovens saudáveis do mesmo sexo.

Tabela 3.3: Índices de uma densitometria óssea radiológica [73].

Comummente, os resultados de DEXA são comparados a um pico de massa óssea ideal de um adulto saudável de 30 anos, no qual é dado um resultado sob a forma de T-score. Um T-score de 0 significa que o BMD desse paciente é igual ao BMD de uma pessoa saudável. Diferenças entre o BMD do paciente em questão e o tal valor padrão de um adulto de 30 anos saudável são chamadas de desvio-padrão. Quanto mais os resultados do BMD se aproximarem de medidas negativas, menos será o BMD e maior será o risco de fratura desse paciente [67]. A fórmula de cálculo do T-score é dada por [13]:

$$T - score = \frac{BMD_{medido} - BMD_{mediodeumgrupojovemdereferencia}}{DesvioPadrao} \quad (3.1)$$

Em termos de diagnóstico a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu a seguinte classificação (Tabela 3.4):

Índice T	Classificação
> -1	Normal
Entre -1 e -2,5	Osteopenia
<-2,5	Osteoporose

Tabela 3.4: Diagnóstico de osteoporose [73].

O **Z-score**, que é também obtido através da densitometria, é uma forma de comparar a massa óssea

de uma pessoa com a média de uma população similar e com uma idade também similar. Este rácio é geralmente usado para determinar se a perda de massa óssea esta associada a alguma doença. Isto é, se a massa óssea de um paciente é mais baixa do que o esperado para a idade, então deve haver alguma coisa que causa a perda além do processo normal de envelhecimento [45]. O *Z-score* é definido pela seguinte expressão [13]:

$$Z - score = \frac{BMD_{medido} - BMD_{mediopopulac\~ao} - grupo\ de\ referencia}{Desvio\ Padrao} \quad (3.2)$$

A Tabela 3.5 representa as normas de avaliação da osteoporose, relativamente ao *Z-score*.

Z-score	Diagnóstico
$Z \geq -2$	Normal
$Z < -2$	Osteoporose

Tabela 3.5: Normas de avaliação da osteoporose, *Z-score* [45].

O **Índice de Massa Corporal** permite relacionar a massa corporal com a altura de um individuo. Calcula-se dividindo-se o peso (kg) pelo quadrado da altura em metros, de acordo com a fórmula [20]:

$$IMC = \frac{Peso(Kg)}{Altura(m)^2} \quad (3.3)$$

De acordo com o resultado, este indica subnutrição ou sobre nutrição. Consoante o resultado, classifica-se o estado de nutrição de indivíduos adultos com idade superior a 20 anos, tendo em conta os valores seguintes [20]:

Classificação adultos	IMC($\frac{Kg}{m^2}$)
Baixo peso	<18.5
Eutrofia	18.5-24.9
Pré-obsidade	25-29.9
Obsidade, grau I	30-34.9
Obsidade, grau II	35-39.9
Obsidade mórbida	≥ 40

Tabela 3.6: Índice de massa corporal [20].

3.6.5 Vantagens e Limitações da Densitometria Óssea Radiológica

A densitometria óssea radiológica permite identificar três categorias diagnósticas (normal, osteopenia e osteoporose). Confere ainda um valor prognóstico ao avaliar o risco de fratura (para cada desvio - padrão de diminuição, duplica o risco de fratura). No entanto a DEXA, é um método de baixa sensibilidade, pelo que deve ser utilizada para identificar o indivíduo em risco e não para rastreio populacional indiscriminado. A boa utilização e interpretação da DEXA permite aumentar a sua sensibilidade, utilizar adequadamente os recursos disponíveis e identificar os indivíduos que mais beneficiarão de uma intervenção terapêutica [73]. Como qualquer outra técnica apresenta, naturalmente, vantagens e limitações. Como vantagens referem-se: Precisão, consistindo na reprodutibilidade dos valores obtidos quando se mede sucessivamente grandezas com o mesmo valor. Para tal é necessária uma elevada qualificação e rigor de quem realiza o exame, sendo também necessário que se façam ao aparelho as calibrações, através de um fantoma e revisões necessárias. A precisão expressa-se normalmente no quociente de variação, em percentagem, pelo que a mesma é tanto maior quanto menor for o quociente de variação; Exatidão, consistindo na diferença entre o valor obtido e o valor real, devendo a diferença ser mínima; Poder discriminativo de osteoporose; Avaliação do risco de fratura; Variação com a idade/terapêutica e Artefactos e fatores de erro [73]. Como limitações na qualidade da imagem, destacam-se os pacientes que apresentam: Alterações vertebrais [fraturas (colapsos), osteófitos, escoliose e artrose das articulações posteriores]; Alterações extra – vertebrais (calcificações vascula-

res, cálculos renais, calcificações de tendões e material de osteossíntese); Peso excessivo; Artefactos (próteses); Artefactos de movimento durante o exame; Conteúdo medular em gordura e Alterações do peso (composição corporal, espessura da pele e distância da fonte de RX). Estas alterações estruturais dos pacientes, poderão levar a diagnósticos pouco precisos [73]. Devido ao facto de ser um exame relativamente caro, tem que haver critérios para o solicitar. A presença de um fator de risco "maior", ou de 2 "menores" para a osteoporose, sustenta a indicação para a requisição de uma DEXA. A idade, só por si, é considerada um fator de risco maior, nas mulheres acima dos 65 anos e, nos homens acima dos 70 anos [73]. São considerados Riscos "Majores": idade superior a 65 anos; fratura vertebral prévia; fratura de fragilidade depois dos 40 anos; história de fratura da anca num dos progenitores; terapêutica corticóide sistémica com mais de 3 anos de duração; menopausa precoce (<40 anos); hipogonadismo; hiperparatiroidismo primário e propensão para quedas aumentada. São considerados Riscos "Menores": Artrite reumatoide; história de hipertiroidismo clínico; terapêutica crónica com anti – epilépticos; baixo consumo de cálcio; tabagismo; consumo excessivo de cafeína; Índice de massa corporal (IMC) menor do que 19 Kg/m²; perda de peso superior a 10% relativamente ao peso do indivíduo aos 25 anos; terapêutica crónica com heparina e imobilização prolongada [73]. Apesar de se poder considerar como uma doença maioritariamente feminina, existem algumas diferenças entre a osteoporose masculina e feminina, que se devem explicar, nomeadamente a relação entre a densidade mineral óssea que é mais baixa no homem e o risco de fratura é menos evidente e também a prevalência de risco e de causas secundárias é elevada abaixo dos 65 anos de idade, pelo que no homem, o pedido de uma DEXA deve considerar: Idade superior a 70 anos; má nutrição; corticoterapia; história de fratura não traumática depois dos 40 anos; perda de altura e cifose acentuada; hipogonadismo; testosterona; elevado consumo de álcool e osteopenia radiológica [73]. Descritas as condições tecnológicas do equipamento e o grupo típico de potenciais utentes no ponto subsequente faz-se uma apreciação (Tabela 3.7) do perfil dos utentes a quem deve ser pedido a realização de um exame de densitometria óssea radiológica:

A realização de uma densitometria óssea radiológica deve preferencialmente ser feita em utentes que apresentem um "risco maior" ou dois "menores", no entanto a maior parte destes exames é pedida

“RISCOS MAIORES”	“RISCOS MENORES”
Mulher com idade superior a 65 anos	Artrite Reumatoide
Homem com idade superior a 70 anos	Terapêutica crónica com anti - epiléticos
História de fratura de fragilidade depois dos 40 anos	Baixo Consumo de Cálcio
História de osteoporose num dos progenitores	Tabagismo e excesso de álcool e de cafeína
Corticoterapia superior a 3 anos	Índice de Massa Corporal menor que 19 Kg/m ²
Menopausa Precoce	Perda de peso superior a 10% relativamente ao peso do indivíduo aos 25 anos
Hipogonadismo	Terapêutica Crónica com heparina
Hiperparatireoidismo Primário	Imobilização prolongada
Propensão para quedas aumentada	

Tabela 3.7: Perfil dos utentes que devem realizar uma DEXA [73].

a mulheres na pós - menopausa, pelo facto da osteoporose ser considerada uma doença potencialmente feminina [73].

3.7 Tratamento Farmacológico

A osteoporose é uma doença que pode ser prevenida e tratada. Na ultima década avanços importantes foram feitos no sentido de prevenir e tratar fraturas, particularmente em pessoas com um esqueleto frágil. Existe uma variedade de tratamentos com eficiência comprovada e bem tolerados, que reduzem o risco de fratura, combinados com a mudança de hábitos comportamentais, uma dieta e exercício físico diário. Os quatro grandes objetivos no tratamento da osteoporose são (1) prevenção da fratura, (2) estabilizar a massa óssea ou conseguir aumentar a massa óssea, (3) aliviar sintomas de fratura e deformidades no esqueleto, e (4) e maximizar funções físicas [32]. Cirurgiões nos E.U.A. tem recomendado uma pirâmide de 3 níveis para conseguir atingir estes objetivos [32]:

- Mudança dos hábitos a partir da base de prevenção e tratamento da pirâmide, incluindo o consumo de cálcio e vitamina D, atividade física, e prevenção de quedas.

- O segundo nível inclui reconhecer e tratar causas secundárias
- O terceiro nível inclui tratamentos farmacológicos para aumentar a massa óssea e reduzir o risco de fratura [32].

3.7.1 Terapia Bifosfonatos

OS bifosfonatos são compostos da família dos pirofosfatos, mas menos suscetíveis a hidrólise a partir do ácido estomacal do que os pirofosfatos orgânicos. O seu mecanismo de ação primário envolve a inibição da atividade osteoclástica e a reabsorção óssea, assim abrandam a deterioração e permitem o aumento da atividade dos osteoblastos para aumentarem significativamente o BMD. A terapia baseada nos bifosfonatos deve ser considerada como um dos principais tratamentos da osteoporose, em conjunto com a mudança do estilo de vida e doses apropriadas de cálcio e vitamina D. Os bifosfonatos são eficientes tendo em conta que as doses devem ser administradas em períodos de tempo definidos, e com poucos efeitos secundários conhecidos. As suas limitações baseiam-se no sentido em que devem ser administrados em doses restritas, e os pacientes devem permanecer de pé e evitar comer 30 minutos antes e depois da dosagem [32]. Fosamax®, Actonel®, Boniva® são bifosfonatos de segunda e terceira geração que são atualmente aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) para a prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopausa [32].

Mecanismo de Ação

O principal mecanismo de ação dos bifosfonatos consiste na inibição da atividade osteoclástica na superfície do osso. Os bifosfonatos inibem também a atividade osteoclástica na superfície do osso como também inibem o recrutamento de osteoclastos, diminuindo o tempo de vida dos osteoclastos, causando a apoptose dos osteoclastos (um processo genético de auto-destruição de células), atrasando ou diminuindo a velocidade da reabsorção óssea [32].

Eficácia

Fraturas Vertebrais

Algumas investigações clínicas têm avaliado o uso de bifosfonatos para a prevenção de fraturas

vertebrais de primeira e segunda ordem em mulheres pos-menopausa. Os BMD's dos pacientes tratados com bifosfonatos têm apresentado uma subida considerável em relação aos pacientes tratados sem os bifosfonatos. Os aumentos na coluna lombar foram de 5% a 8%, com alguns investigadores a revelarem um aumento de 13.7% em 10 anos em pacientes com 10 mg por dia de Fosamax® [32].

Administração e Efeitos Secundários

Os bifosfonatos são compostos altamente polares e possuem uma absorção intestinal muito limitada após a administração oral. Até mesmo sob as melhores condições de dosagem, com o estômago vazia 2 horas antes das refeições, a biodisponibilidade oral dos bifosfonatos é normalmente menos de 1% e reduz drasticamente quando administrados a uma refeição. Dada esta limitação na absorção, os bifosfonatos orais têm instruções específicas de dosagem que os pacientes devem seguir. Os pacientes devem ser instruídos para tomar a sua dose logo ao acordar antes de comerem ou beberem alguma coisa. Os pacientes devem acompanhar a administração oral com 180 a 240 mL de água e não comer nem beber nada pelos próximos 30 minutos [32].

Os efeitos secundários dos bifosfonatos são relativamente os mesmos independentemente do tipo de bifosfonatos ou o regime. Dor abdominal, indigestão, e náuseas são os efeitos mais prevalentes, complicações gastrointestinais devido a ingestão oral, embora não variem muito dos efeitos do placebo. Dores nas costas foi o efeito secundário mais apontado entre os bifosfonatos [32].

3.7.2 Terapia de Estrogénios

O estrogénio é uma hormona essencial que é importante no desenvolvimento do osso tanto em homens como em mulheres. Ao contrário dos bifosfonatos discutidos anteriormente, os estrogénios atuam primeiramente em tecidos reprodutivos e não reprodutivos no organismo. Consequentemente o uso de hormonas de estrogénio para o tratamento e prevenção da osteoporose deve ser medido no sentido em que estas hormonas podem afetar outros tecidos no organismo. Portanto, é de extrema importância a ponderação entre o rácio risco-benefício para o uso desta terapia [32].

Mecanismo de Ação

OS estrogénios estão disponíveis como hormonas naturais ou como esteroides sintetizados e como compostos não esteroides com ação estrogénica. Os estrogénios são hormonas secretadas pelos ovários, e também secretadas pelas supra-renais, pelo corpo lúteo, placenta, e testículos. Eles regulam o crescimento e função dos órgãos sexuais femininos e o desenvolvimento das características secundárias femininas. O estrogénio é eficaz na inibição da reabsorção óssea e no aumento do BMD pelo vínculo dos recetores do estrogénio no osso, bloqueando a produção de citocinas específicas que aumentam o número de osteoclastos e prolongam o seu período de vida [32].

Administração e Efeitos Secundários

Os estrogénios podem ser administrados por via oral, intra-vaginal, transdérmica, parenteral, e por aplicação tópica através de um gel ou emulsão de aplicação direta na pele. Estas hormonas são normalmente administradas numa dose diária de forma contínua ou em ciclos. Os ciclos são feitos normalmente uma vez por dia durante 3 semanas seguido de uma semana sem a hormona, ou uma dose diária durante 23 dias seguido de 5 dias sem as hormonas. A dosagem é feita de acordo com o estado do paciente, e com a sua tolerância as hormonas [32].

3.7.3 Terapia de Calcitonina

A calcitonina (Miacalcin®) é uma hormona endógena secretada pela glândula tiroide nos mamíferos. No tratamento da osteoporose, a calcitonina é derivada da glândula branquial de salmão, devido a sua duração mais prolongada e a sua maior eficácia comparada a calcitonina dos mamilos. Foi inicialmente formulada como uma injeção, para ser administrada em outro tipo de aplicações. Recentemente, foi formulada uma solução nasal a base de um spray que pode ser administrada diariamente. Em estudos clínicos de mulheres tratadas por 5 anos com esta solução, demonstraram que esta solução tem um efeito limitado no que toca a prevenção de fraturas vertebrais secundárias [32].

Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação da calcitocina ainda não foi totalmente compreendido, mas sabe-se que causa uma diminuição da reabsorção do osso através da inibição direta dos osteoclastos e diminui o tempo de vida dos mesmos. Quando administrada por via nasal é introduzida rapidamente no sistema circulatório e só 3% desta dose é que fica disponível para absorção (comparada com a administração intravenosa). Não pode ser administrada por via oral, já que seria totalmente destruída pelos ácidos estomacais. O pico de concentração da droga ocorre aos 20 minutos (por via intravenosa) e 35 minutos (por via nasal) [32].

3.7.4 Terapia de Cálcio

O cálcio é um mineral que varia de 1% a 2% da massa corporal de uma pessoa adulta e tem um papel importante no desenvolvimento e manutenção do esqueleto humano. A maior parte do cálcio (99%) é encontrado nos ossos e dentes, fornecendo uma boa rigidez mecânica aos mesmos. O resto do cálcio do organismo encontra-se no sangue, no fluido intracelular, músculos, e outros tecidos que têm um papel importante em outras funções do organismo. O cálcio existe maioritariamente nos ossos sob a forma de hidroxiapatite $(Ca)_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, e o osso mineral é cerca de 40% do peso do osso [32]. A ingestão de cálcio diária não deve exceder os 2500 mg por dia. Ao exceder a dose diária recomendada não traz nenhum benefício para a saúde e pode ser até prejudicial para a saúde por causa do risco de hipocalcemia (deficiência nutricional caracterizada por um nível de cálcio no sangue elevado) e hipercaleiúria (aumento da excreção de cálcio na urina). A National Academy of Sciences não recomenda uma dose de cálcio diária superior a 2500 mg por dia [32].

3.7.5 Terapia de Vitamina D

A vitamina D é essencial para a absorção de cálcio e a mineralização óssea. A vitamina D é sintetizada na pele pela exposição solar, ou pode ser tomada na forma de suplemento. Contudo, a vitamina D não é sintetizada por indivíduos idosos tão bem como os indivíduos jovens; também em algumas áreas de alguns países as pessoas não recebem luz solar suficiente no inverno, o que provoca deficiência de vitamina D no organismo. Alguns alimentos contêm vitamina D, como o leite fortificado que contém

100 unidades internacionais (IU) por copo, e peixes com elevado nível de gordura, óleo de peixe, atum e tubarões. Já que muitas pessoas não recebem vitamina D na dose certa através da dieta ou através da luz solar, é-lhes recomendados suplementos em uma dose adequada para indivíduos com baixa exposição solar ou alimentação pouco rica em vitamina D [32].

Mecanismo de ação

A vitamina D é essencial para a absorção de cálcio, e estudos recentes revelam que a eficácia da absorção aumenta melhorando os níveis de vitamina D no organismo para cerca de 80 nmol/L (32 ng/mL). Muitos estudos indicam que mulheres pós-menopáusicas tendem para ter valores de vitamina D próximos de 50 a 55 nmol/L (20 a 22 ng/mL) e conseqüentemente não absorvem o cálcio com a maior das eficiências. As fraturas osteoporóticas podem ser reduzidas com valores de vitamina D no organismo próximos de 80 nmol/L [32].

3.8 Osteoporose em Portugal

Ao longo das últimas décadas, a osteoporose tem vindo a ser reconhecida como um importante problema de Saúde Pública em todo o mundo desenvolvido. Com efeito, as fraturas osteoporóticas que lhe são consequência, nomeadamente as do colo do fémur, coluna e antebraço, têm tido uma incidência crescente e alarmante, sendo já responsáveis pelo consumo de uma fração importante dos limitados recursos de saúde. Aos recursos financeiros diretos e indiretos consumidos no tratamento das fraturas e suas consequências, acrescem os custos sociais resultantes da elevada mobilidade e mortalidade que lhe estão associadas. Estimativas referentes à população norte-americana, publicadas em 1992 indicam que 40% de todas as mulheres e cerca de 14% dos homens com 50 anos sofrerão pelo menos uma fratura osteoporótica nos restos das suas vidas. Projeções globais indicam que a incidência de fraturas osteoporóticas em todo o mundo deverá ser multiplicada por seis ao longo dos próximos 50 anos [77]. Portugal não é exceção. Num estudo realizado à escala nacional, baseado em densitometria do antebraço distal, Domíngos Araújo e col. encontraram uma prevalência de osteoporose de 10.1% entre toda a população feminina com 20 a 89 anos de idade, atingindo os 69% nas mulheres com mais de 80 anos. Embora a incidência de fraturas do colo do fémur apresente, no nosso país, valores

inferiores aos observados na Europa, o seu número absoluto é já extremamente elevado, consumindo uma fração significativa do orçamento de estado para a saúde. De acordo com estudos publicados pela Direção Geral de Saúde, terão ocorrido no nosso país, em 1994, um total de 6718 fraturas do colo do fémur. Só nos hospitais da Universidade de Coimbra, foram admitidos, entre 1991 e 1995 um total de 1573 casos de fraturas osteoporóticas do colo do fémur, implicando custos hospitalares diretos superiores a 500 mil euros. O dispêndio financeiro com estas fraturas foi largamente superior ao atribuível, no mesmo intervalo de tempo, à doença pulmonar obstrutiva crónica, doença hepática alcoólica ou enfarte do miocárdio. Conclusões idênticas foram retiradas de um estudo realizado no Hospital de Egas Moniz, servindo uma população essencialmente urbana. Deformações vertebrais presumivelmente osteoporóticas foram identificadas em 13.5% das mulheres e 16.6% dos homens de 50 a 80 anos de idade, incluídos na população portuguesa integrada no estudo EVOS [77].

**Distribuição geográfica das fracturas de colo do fémur
(Taxas de incidência acumulada, padronizadas por idade e sexo)**

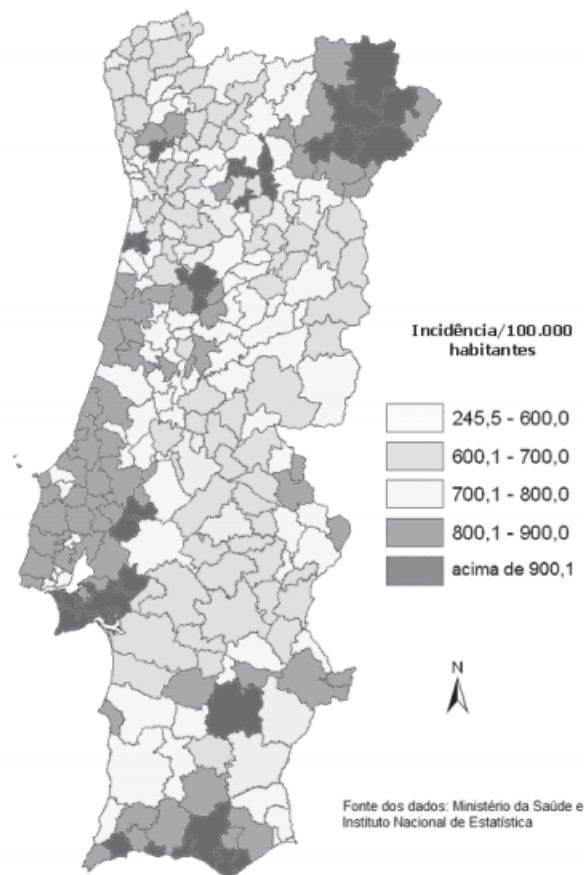


Figura 3.6: Distribuição geográfica das fraturas do colo do fémur em Portugal [77].

Capítulo 4

Epidemiologia Clínica

4.1 Introdução

Uma disciplina científica é definida pelo seu objeto de estudo e pelos seus métodos. Assim, a epidemiologia clínica pode ser descrita como a aplicação ao indivíduo doente dos princípios e dos métodos da epidemiologia. Enquanto a epidemiologia geral estuda a distribuição da ocorrência e determinantes dos estados de saúde e doença em populações humanas, a epidemiologia clínica ocupa-se especificamente da prática clínica através do estudo da variação e dos determinantes da evolução da doença. Por analogia com a epidemiologia geral, que lida com os indivíduos enquanto membros de um grupo, as populações alvo em epidemiologia clínica são grupos de indivíduos doentes. Mas este tipo de investigação tem como unidade de observação o doente e não os seus leucócitos ou os seus nucleótidos (moléculas orgânicas) [6]. A clínica – circunscrita (mesmo que de modo reducionista) ao que na prática da medicina vive da observação direta do doente – para ser compreendida, aprendida e exercida necessita de um referencial, progressivamente mais absoluto, a que podemos operacionalmente chamar causa e processo de causalidade. Tendo Karl Popper como referência podemos argumentar que nenhuma quantidade de informação descrevendo experiências passadas nos permitirá prever com total segurança o resultado de um novo doente particular. Também quando aplicado aos cuidados de saúde, o conhecimento – seja de natureza biológica, social ou epidemiológica – é sempre insuficiente, e por isso apela para perguntas e estudos que não foram respondidas ou delineados, deixa espaço a explicações alternativas ou atitudes conflituais. Contudo, como escreveu Austin Bradford-Hill, há um momento em que tem que se agir mesmo reconhecendo que há esse espaço de desconhecido, quer es-

sas decisões sejam dirigidas à saúde de toda a população ou referentes ao diagnóstico e ao tratamento de um doente individual [6].

4.2 Técnicas Estatísticas

Da experiência que temos no dia a dia com os dados já concluímos, com certeza, que estes apresentam variabilidade. Por exemplo é comum que um pacote de açúcar que na embalagem tenha escrito um quilograma, não pese exatamente um quilograma. Por outro lado ao pesar duas vezes o mesmo pacote possivelmente não obteremos o mesmo valor. Assim, ao dizermos que o peso do pacote é um determinado valor, não podemos ter a certeza que esse valor seja correto. Esta variabilidade está presente em todas as situações do mundo que nos rodeia, pelo que as conclusões que tiramos a partir dos dados que se nos apresentam, têm inerente um certo grau de incerteza [53]. A Estatística trata e estuda esta variabilidade apresentada pelos dados. Permite-nos a partir dos dados retirar conclusões, mas também exprimir o grau de confiança que devemos ter nessas conclusões. É precisamente nesta particularidade que se manifesta toda a potencialidade da Estatística [53].

4.2.1 Conceitos Básicos

A Estatística estuda técnicas que permitem quantificar probabilisticamente as incertezas envolvidas ao induzirmos para um universo observações feitas numa amostra do mesmo – Inferência Estatística. Os pais desta técnica são J. Neyman e Karl Pearson. Embora os estudos de Neyman e Pearson estivessem associados a questões de hereditariedade, os métodos e expressões que criaram, tais como “hipótese nula” e a “nível de significância” fazem hoje parte da rotina diária de todo o estatístico e cientista [69]. Trata das precauções que o cientista deve tomar, antes de iniciar as suas observações ou medidas, de modo a que se possa dar uma boa probabilidade de que os objetivos pretendidos sejam atingidos – o delineamento das experimentações científicas. O pai desta técnica é R.A. Fisher que ao trabalhar na seleção genética de plantas agrícolas, desenvolveu uma imensa quantidade de resultados básicos sobre o delineamento de experimentações, divulgando-os em dois livros históricos: *Statistical Methods for Research Workers*, 1925, e *The Design of Experiments*, publicado em 1935 [69]. Suponhamos que um cientista faz simultaneamente a medida de duas ou mais variáveis: uma poderia ser a

altura e a outra o peso de pessoas de uma população. Se ambas as variáveis (peso e altura) tendem a crescer ou decrescer simultaneamente, dizemos que são positivamente correlacionados. Dizemos que são negativamente correlacionados se uma variável tende a crescer e a outra a decrescer [69]. O cientista ao afirmar que duas ou mais variáveis são correlacionadas, pode utilizar uma série de técnicas (chamadas análise de regressão) para achar fórmulas expressando os valores de uma dessas variáveis em termos da outra, ou outras. Tudo isto dentro de uma margem de erro que o cientista poderá estimar probabilisticamente [69]. Tão diferenciados se apresentam os métodos estatísticos que não é possível estabelecer uma definição que os contenha a todos. Apesar disso, apresentamos a seguir uma definição que, embora necessariamente incompleta como qualquer outra, tem a vantagem de introduzir o aluno na matéria [69]. A Estatística tem como finalidade elaborar de uma síntese numérica que evidencie o que de mais generalizado e significativo exista num conjunto numeroso de observações. O grande número de observações de que se parte reflete uma diversidade tal que se torna ininteligível a sua interpretação. Para que, a partir dessa diversidade se possa começar a entender logo, torna-se necessário reduzir sucessivamente as observações, ganhando-se em generalidade o que se vai perdendo em individualidade [69]. A síntese implica, assim, que nos desprendamos do que é particular e individual para nos focarmos ao que existe de mais geral no conjunto das observações; à medida que a síntese progride, vai-se perdendo o contacto com as particularidades imediatas [69]. Deste modo, a Estatística não se ocupa do que é excepcional, mas apenas do que é geral: não se interessa pelo indivíduo, mas por grupos de indivíduos; não se ocupa, em suma, de uma só medição, mas de um conjunto de medições [69]. A população define-se como o somatório dos indivíduos ou elementos, com qualquer característica comum e que estão sujeitos a uma análise estatística, por terem interesse para o estudo. Quanto à sua origem pode ser: um conjunto de pessoas; um conjunto de objetos ou um conjunto de acontecimentos. Quanto à sua natureza pode ser: existente ou real; hipotética ou parcialmente existente. Pode ainda ser: um conjunto finito ou um conjunto infinito [69]. A amostra é um subconjunto retirado da população, que se supõe ser representativo de todas as características da mesma, sobre o qual será feito o estudo, com o objetivo de serem tiradas conclusões válidas sobre a população [69]. A amostra é o procedimento pelo qual um grupo de pessoas ou um subconjunto de uma população é escolhido com vista a obter informações relacionadas com um fenómeno, e de tal

forma que a população inteira nos interessa esteja representada [69].

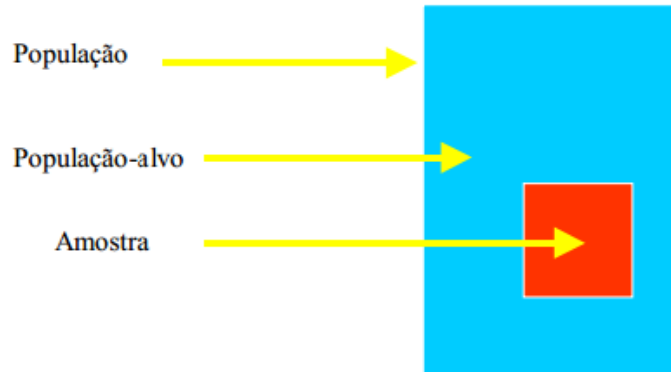


Figura 4.1: População e Amostra [69].

4.3 Estatística Descritiva

O principal objetivo da estatística descritiva é a redução de dados. A importância de que se revestem os métodos que visam exprimir a informação relevante contida numa grande massa de dados através de um número muito menor de valores ou medidas características ou através de gráficos simples, é tal que a estatística descritiva se debruça a estudar os métodos que o permitam [21]. Pelo progresso da ciência que exige que se atenda mais profundamente à aquisição, qualidade e tratamento de dados, J. Tuckey introduziu um conjunto de técnicas estatísticas a que chamou “Data Analysis”. Na análise de dados reconhecem-se duas componentes: uma mais próxima da estatística descritiva e outra da estatística indutiva [21]. A estatística descritiva, define-se como a análise exploratória de dados, e pretende isolar as estruturas e padrões mais relevantes e estáveis patenteados pelo conjunto de dados objetos do estudo. A estatística indutiva, define-se como a análise confirmatória de dados, que pretende avaliar, nomeadamente, através da recolha e análise de novas observações, a reprodutibilidade ou permanência das estruturas e padrões detetados [21]. A análise de dados, fortalecida pela quantidade e variedade dos dados disponíveis e pelo poder de computação acessível, que não se pode dissociar das grandes capacidade gráficas, contribui para estabelecer uma maior ligação entre os aspetos descritivos

e inferências da estatística [21].

4.3.1 Medidas de Localização

Média

A média amostral ou simplesmente média, que se representa por (\bar{X}) é uma medida de localização do centro da amostra, e obtém-se a partir da seguinte expressão [21]:

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (X_i) \quad (4.1)$$

onde (x_1, x_2, \dots, x_n) representam os elementos da amostra e n a sua dimensão.

Moda

Para um conjunto de dados, define-se moda como sendo: o valor que surge com mais frequência se os dados são discretos, ou, o intervalo de classe com maior frequência se os dados são contínuos. Assim, da representação gráfica dos dados, obtém-se imediatamente o valor que representa a moda ou a classe modal [21].



Figura 4.2: Moda ou classe modal [21].

4.3.2 Medidas de Dispersão

Permite medir a variabilidade presente num conjunto de dados.

Variância

Define-se a variância, e representa-se por (S_2), como sendo a medida que se obtém somando os quadrados dos desvios das observações da amostra, relativamente à sua média, e dividindo pelo número de observações da amostra menos um [21]:

$$S_2 = \frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + (x_3 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{(n - 1)} = \frac{1}{(n - 1)} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \quad (4.2)$$

Desvio Padrão

Uma vez que a variância envolve a soma de quadrados, a unidade em que se exprime não é a mesma que a dos dados. Assim, para obter uma medida da variabilidade ou dispersão com as mesmas unidades que os dados, tomamos a raiz quadrada da variância e obtemos o desvio padrão [21]:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n - 1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (4.3)$$

O desvio padrão é uma medida que só pode assumir valores não negativos e quanto maior for, maior será a dispersão dos dados. Algumas propriedades do desvio padrão, que resultam imediatamente da definição, são [21]:

- o desvio padrão é sempre não negativo e será tanto maior, quanta mais variabilidade houver entre os dados.
- se $s = 0$, então não existe variabilidade, isto é, os dados são todos iguais.

4.4 Análise dos resultados

Para a elaboração desta dissertação de mestrado foram utilizados dois tipos de *softwares*, o *Matlab* e o *Excel*. Foram ainda recolhidos 100 inquéritos, pelo autor desta dissertação, de pacientes que realizaram o exame de DEXA no período de Outubro a Dezembro de 2013. Estes pacientes eram todos do sexo feminino e estes exames foram retirados na Clínica Krug de Noronha, situada no Porto.

4.4.1 Inquérito

O inquérito foi realizado em simultâneo ao exame de densitometria na clínica Krug de Noronha. Enquanto a paciente era submetida a densitometria eram feitas as perguntas, sendo as quais se obteve os resultados desta dissertação. O modelo do inquérito clínico realizado foi baseado nas recomendações da Associação Nacional Contra a Osteoporose–APOS [1] e na ferramenta "FRAX Who Fracture Risk Assessment Tool"[15]. Este inquérito foi estruturado em 5 partes distintas: dados individuais, antropométricos, dados ginecológicos, fatores de risco na osteoporose e densidade mineral óssea, (baseado no exame DEXA). Na 1ª parte deste inquérito identificaram-se os dados individuais do paciente. Na 2ª parte o processo de medição dos dados antropométricos, massa corporal, a altura, para à avaliação do IMC da paciente. A 3ª e 4ª parte do inquérito permitem a recolha de dados para a determinação dos fatores de risco na osteoporose, compreendendo dados ginecológicos, como a idade da primeira menstruação, idade da menopausa, uso da pílula anticoncepcional, número de gestações, número de filhos amamentados e cirurgia ginecológica prévia; dados familiares, como a história familiar e individual de fraturas ósseas (local, número e idade da incidência) ingestão de álcool; café; tabaco; consumo diário de leite e/ou derivados; vitamina D após exposição solar do corpo; suplementos ricos em cálcio; corticóides e prática de exercício físico. A última parte do inquérito traduz de forma conclusiva os valores de T-score obtidos no exame DEXA. Um exemplo do inquérito pode ser consultado nos anexos.

4.4.2 Caracterização da Amostra

A amostra é formada, por 100 pacientes do género feminino, etnia branca, pertencentes ao distrito do Porto. As pacientes que não atingiram a idade da menopausa foi assumida a sua idade no momento do exame acompanhado com o inquérito. A Tabela 5.1 apresenta a caracterização das 100 pacientes, em particular contém a informação da média (M) e o desvio padrão (DP).

Analisando a Tabela 4.1 pode-se concluir que a média de idades da amostra é 63 anos, apresentado uma massa corporal média de 64 kg. O índice da massa corporal demonstra que as pacientes têm um valor a acima dos valores de referência na Tabela 3.6, sendo estes de pré-obesidade.

	≤ 60 $M \pm DP$	> 60 $M \pm DP$	Total $M \pm DP$
Idade (anos)	54,1 \pm 5,6	69,7 \pm 6,2	63,0 \pm 10
Massa (kg)	63,8 \pm 14,5	64,6 \pm 10,4	64,1 \pm 12,1
IMC (kg/m ²)	27,2 \pm 6,3	28,6 \pm 4,3	27,9 \pm 5,1
Idade 1 ^a de menstruação (anos)	12,4 \pm 1,5	12,6 \pm 1,7	12,5 \pm 1,6
Idade da menopausa (anos)	47,7 \pm 4,8	49,5 \pm 5,3	48,6 \pm 5,4

Tabela 4.1: Índices de uma densitometria óssea radiológica [73].

As 100 pacientes foram agrupadas em dois grupos etários, menor ou igual a 60 anos, e maior que 60 anos. Estas foram quantificadas segundo os fatores de risco considerados, conforme apresentado na Tabela 4.2.

Verifica-se na Tabela 4.2, que as pacientes de ambas as faixas etárias, geralmente não consomem suplementos de cálcio. Existe um consumo em excesso de café, em ambas as faixas etárias. Também em ambas as situações a não prática de exercício física é considerada elevada.

4.4.3 Historial dos Pacientes Analisados

Nos gráficos seguintes é apresentada a evolução de três pacientes, nos quais foram escolhidas por terem um osso saudável, osteopenia e osteoporose, para exemplificar o objetivo do estudo. Em anexo segue-se a tabela completa com o historial dos pacientes que efetuaram sempre os exames de DEXA na clinica Krug de Noronha. Esta parte do estudo tem como objetivo perceber se os pacientes após serem diagnosticados estabilizam ou se a osteoporose evolui. Tendo como conhecimento empírico pode-se afirmar que os pacientes a partida estabilizariam a doença com medicação baseada em suplementos de cálcio, vitamina D e exercício físico.

Fatores de risco	≤ 60(41) N(%)	> 60 (59) N(%)	Total (100) N(%)
Habito de fumar	17 (41.5)	8 (13.6)	25 (25.0)
Consumo de álcool	3 (7.3)	11 (18.6)	14 (14.0)
Não prática de exercício físico	21 (51.2)	30 (50.8)	51 (51.0)
Consumo de anticoncepcionais	38 (92.7)	35(59.3)	73 (73.0)
Terapia hormonal de substituição (THS)	13 (31.7)	19 (32.2)	32 (32.0)
Cirurgia ao útero	12 (29.3)	23 (39.0)	35 (35.0)
Fratura óssea	9 (22.0)	19 (32.2)	28 (28.0)
Consumo de corticóides	7 (17.1)	12 (20.3)	19 (19.0)
Artrite reumatóide	7 (17.1)	12 (20.3)	19 (19.0)
Hipertiroidismo	10 (24.4)	13 (22.0)	23 (23.0)
Não consumo de leite, ou derivados	12 (29.3)	20 (33.9)	32 (32.0)
Consumo de café	26 (63.4)	25 (42.4)	51 (51.0)
Não consumo de vitamina D	31 (75.6)	51 (86.4)	82 (82.0)
Não consumo de suplemento de cálcio	37 (90.2)	44 (74.6)	81 (81.0)

Tabela 4.2: Análise geral das 100 pacientes, com os fatores de risco

Na Figura 4.3 pode-se concluir que o T-score nunca baixa dos -0.5, o que é um bom indicador para a paciente. Pode, neste caso, afirmar-se que a paciente mantém um osso saudável devido a boa alimentação e a exercício físico.

Pode-se concluir com a Figura 4.4 que a paciente tem osteopenia pelo valor do T-score. Para esta paciente 52, o risco de fratura óssea devido a osteoporose é mais elevado que a paciente 4 pois o T-score mantém-se abaixo de -1.5.

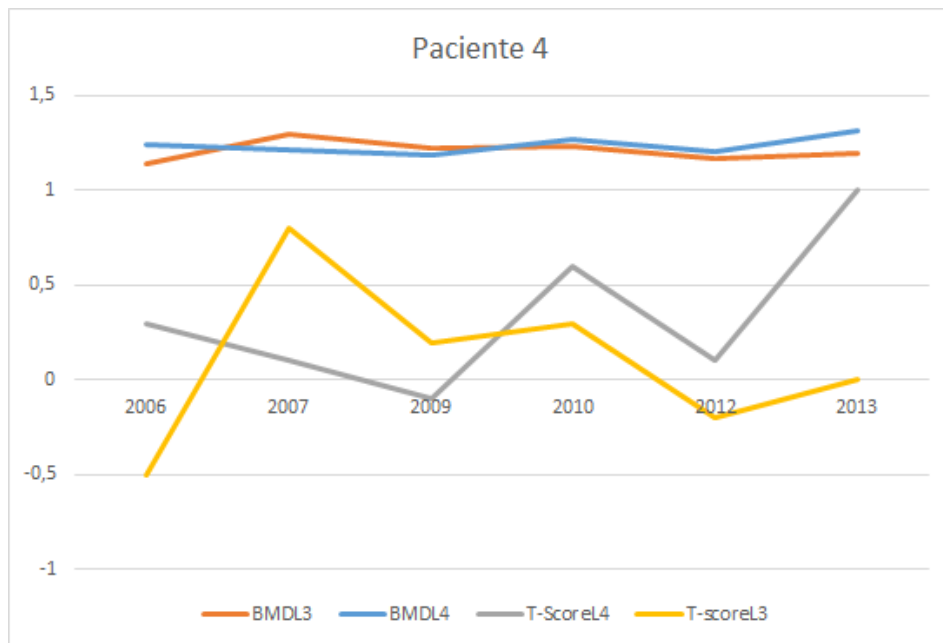


Figura 4.3: Representação da evolução do paciente 4.

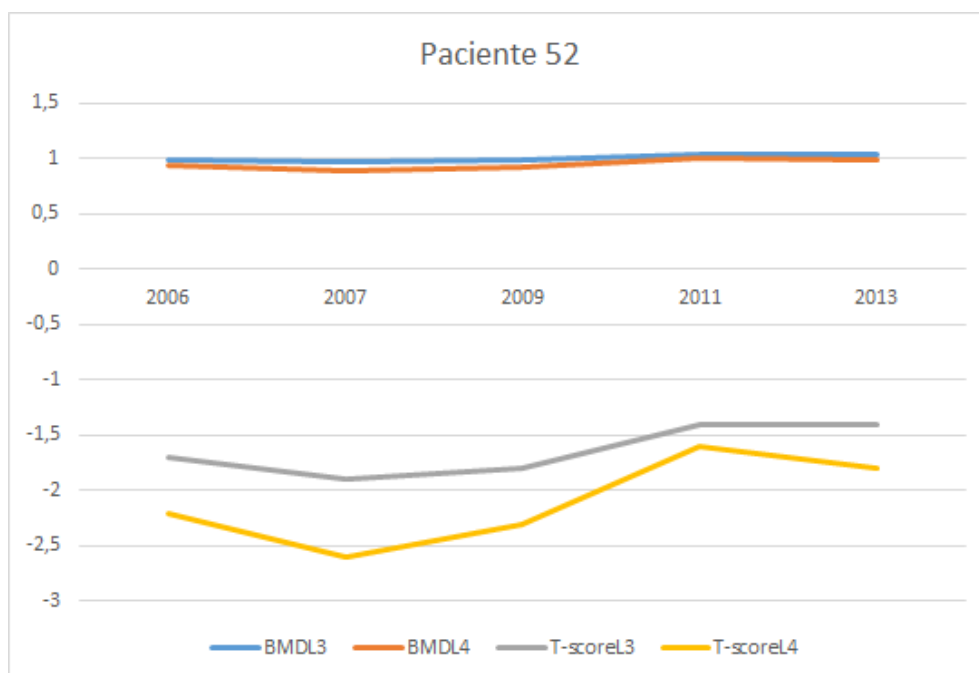


Figura 4.4: Representação da evolução do paciente 52.

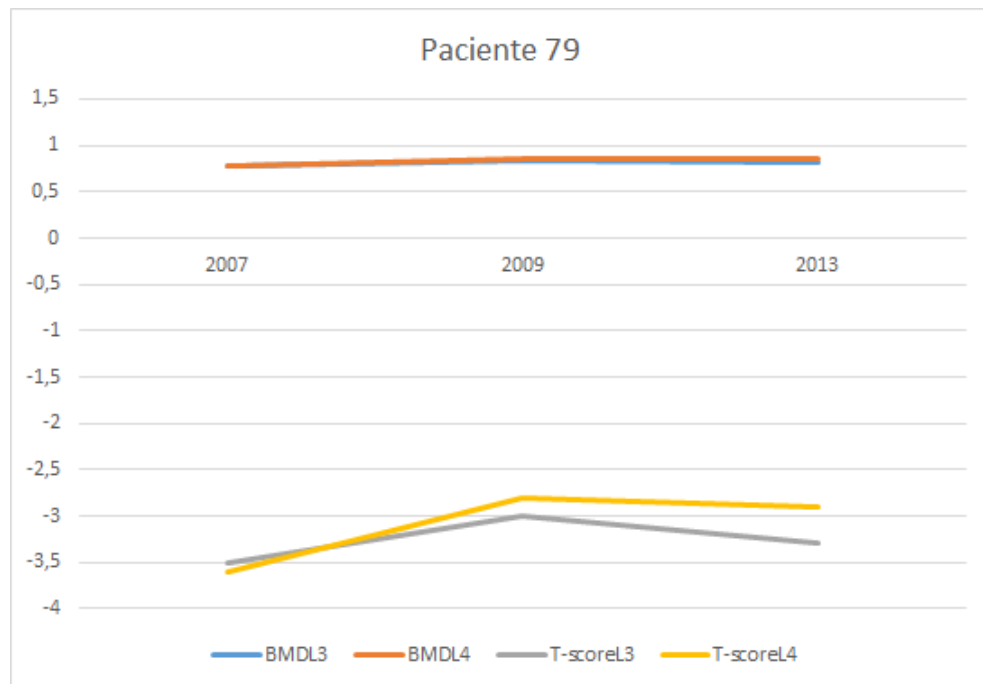


Figura 4.5: Representação da evolução do paciente 79.

Pode-se concluir com a Figura 4.5 que a paciente tem osteoporose pelo valor do T-score. Para esta paciente 79, o risco de fratura óssea devido a osteoporose é muito elevado pois o T-score se mantém abaixo de -2.5. O que se conclui que esta paciente requer um tratamento mais intenso.

Capítulo 5

Modelo Matemático

5.1 Introdução

O desenvolvimento da capacidade de resolução de problemas através da construção de modelos de situações realistas é um desafio a ter em conta. Existem, no entanto, diferenças entre a matemática escolar e matemática usada no mundo profissional, e uma destas diz respeito ao conhecimento e à capacidade para criar e modificar modelos matemáticos. A investigação sobre os objetivos fundamentais da modelação matemática e sobre as razões que os sustentam tem tido um papel importante para a compreensão geral do conceito de modelo e de processo de modelação [8]. Sobre este domínio, podem encontrar-se na literatura diferentes abordagens e perspectivas de modelação [81]. É suposto que um modelo seja uma representação suficientemente precisa das características essenciais da situação a analisar (da realidade), de modo que as conclusões (soluções) obtidas a partir dele sejam também válidas para o problema real. O modelo é um esquema simplificado para a interpretação da realidade. Em consequência da complexidade do mundo real, é necessário formular modelos simplificadores que levem à compreensão de certo fenómeno. A mera acumulação de observações não pode fornecer explicação satisfatória do fenómeno e, portanto, o investigador tem necessidade de sistematizar e racionalizar os factos conhecidos, seleccionando os aspetos mais importantes e desprezando os que considera irrelevantes. Existem 3 tipos de modelos [5]:

- **icónicos** : são representações reduzidas de estados, objectos ou acontecimentos. Representam o fenómeno real apenas com uma transformação de escala.
- **analógicos** : em que se emprega uma propriedade para representar outra. Por exemplo, utilizar

gráficos a cores e com legendas.

- **simbólicos** : em que as propriedades do fenómeno real são expressas simbolicamente, como é o caso dos modelos matemáticos.

Os modelos matemáticos são também representações idealizadas, mas expressos em termos de símbolos e expressões matemáticas. Este modelo consiste num sistema de equações e de expressões matemáticas relacionadas, que descrevem os aspetos essenciais do problema [5].

5.1.1 Técnicas de Otimização

A otimização pode ser definida como atingir o melhor resultado possível sob certas circunstâncias. Em *design*, na construção, na manutenção, etc, os engenheiros tem que tomar decisões. O objetivo das decisões tomadas é tanto minimizar o investimento ou maximizar o lucro. O lucro de uma certa empresa pode ser traduzido numa função de determinadas variáveis. Assim, a otimização é o processo que fornece o valor máximo, ou mínimo, de uma função [4]. Como é possível transformar um problema de maximização em minimização, assim assumimos a otimização aqui descrita como o problema de determinação de um mínimo de uma dada função. Assim, a otimização pode ser assumida como a procura de um mínimo [4]. Não existe um único método disponível para resolver os problemas de otimização de modo eficiente. Assim, foram desenvolvidos vários métodos para resolver diferentes tipos de problemas. Métodos de otimização são também conhecidos como técnicas de programação matemáticas, que são um conjunto de operações de pesquisa [4].

Sequential Quadratic Programming (SQP)

Desde que se tornou popular no ano de 1970, o Sequential Quadratic Programming (SQP) tornou-se o método mais eficaz para resolver problemas de otimização não linear com restrições [59]. Como a maior parte dos métodos de otimização, SQP não é somente um algoritmo, mas um método conceptual a partir do qual evoluiu de vários algoritmos. Este algoritmo é apoiado com uma fundação teórica e computacional sólida. Com aplicações no domínio comercial é público, o algoritmo de SQP tem sido desenvolvido e usado para resolver uma grande quantidade de problemas práticos. Recentemente uma grande quantidade de versões deste algoritmos tem sido desenvolvidas e testadas com resultados

promissores [59]. A função do Matlab `fmincon`, é baseada no método SQP, e está no Matlab. A formulação matemática [23]:

$$\begin{array}{llll}
 \min & f(x) & & \\
 \text{s.a} & Ax \leq b & \text{(lineares de desigualdades)} & \\
 & Aeqx = beq & \text{(lineares de igualdades)} & \\
 & lb \leq x \leq ub & \text{(limites simples)} & \\
 & c(x) \leq 0 & \text{(não lineares de desigualdades)} & \\
 & ceq = 0 & \text{(não lineares de igualdades)} &
 \end{array} \tag{5.1}$$

A sintaxe da função `fmincon` é dado por [23]: $[x, fval, exitflag, output]=fmincon(fun, x0, A, b, Aeq, beq, lb, ub, nonlcon, options)$. Onde as variáveis de entrada são:

- *fun* - Um ficheiro M-file com a função objetivo.
- *x0* - O ponto inicial.
- *A* - A matriz dos coeficientes das restrição lineares de desigualdade.
- *b* - O vetor independente das restrições lineares de desigualdade.
- *Aeq* - A matriz dos coeficientes das restrição lineares de igualdade.
- *beq* - O vetor independente das restrições lineares de igualdade.
- *lb, ub* - Os vetores dos limites inferiores e superiores de *x*.
- *nonlcon* - Um ficheiro M-file com informação das restrições não lineares (igualdade e desigualdade).
- *options* - opções criadas com *optimset*.

e as variáveis de saída são [23]:

- *x* - O minimizante ou a maximizante da função objetiva.

- *fval* - O valor mínimo da função objetiva.
- *exitflag* - O inteiro que informa como termina o algoritmo.
- *output* - estrutura com informações do processo de otimização.

Genetic Algorithms (GA)

Nos anos 60, John H. Holland, da Universidade de Michigan, começou a definir as bases de algoritmos de otimização de inspiração genética. O seu trabalho culminou na publicação do livro "Adaptation in Natural and Artificial Systems", em que introduz os GA como uma técnica de otimização através de simulações de sistemas genéticos [23]. Posteriormente, a metodologia foi desenvolvida com mais detalhes por David E. Goldberg, ex-aluno de Holland. Os estudos de Goldberg foram publicados em *Genetic Algorithms in search, Optimization e Machine Learning* [23]. Os *Genetic Algorithms* têm sido amplamente estudados pela comunidade científica, destacando-se como um processo de otimização estocástico com alta aplicação em diversas áreas. Este método identifica a solução global do problema. Os GAs, baseiam-se nos conceitos de seleção natural e evolução. O GA é caracterizado como um método de procura estocástico, não depende do cálculo das derivadas, o que é um atrativo para aplicações em problemas em que a função objetivo é não diferenciável [23]. O programa *Matlab*, no toolbox global optimization, possui o método GA implementado, através da função *GA*. Esta função possui uma estrutura quase semelhante a *fmincon*. $[x, fval, exitflag, output] = ga(fun, nvars, A, b, Aeq, beq, lb, ub, nonlcon, options)$.

Onde, em vez de usar o *x0*, como ponto inicial, usa *nvars*, que é o número das variáveis da função objetivo [23].

Hybrid Genetic Algorithm

O método de *Hybrid Genetic Algorithms* consiste no método GA permanentemente definido combinado com um método de procura local após o termino do GA [2]. A função híbrida usa o ponto final obtido pelo algoritmo genético como ponto inicial. Pode-se especificar a função híbrida nas suas opções [2]. O *Hybrid Genetic Algorithm* possui uma estrutura semelhante ao *Genetic Algorithm*,

acrescentado as *options*. $options = gaoptimset('hybridfcn', @fminunc)$. Sendo o *hybridfcn* a opção híbrida.

5.2 Caraterização dos Inquéritos

Neste estudo foram considerados 100 inquéritos de mulheres, divididas em três grupos, consoante o número do inquérito. Estes três grupos dividem-se:

- Conjunto I: 25 inquéritos (do 1 ao 25) e foram utilizados os três algoritmos - SQP, GA e GA híbrido - considerando apenas uma execução;
- Conjunto II: 25 inquéritos (do 26 ao 50) e foram utilizados dois algoritmos - GA e GA híbrido - considerando 100 execuções;
- Conjunto III: os últimos 50 inquéritos para validação dos resultados.

O equipamento utilizado na realização dos exames foi uma máquina de densitometria Dual Energy X-ray Absorptiometry-(DEXA), juntamente com o software enCORE 2004 da GE Medical Systems [23]. Esta modelação só é válida para exames de densitometria obtidos no equipamento da marca DEXA e com o software enCORE 2004 da GE Medical Systems, para pacientes de etnia branca na zona norte de Portugal [23].

A Tabela 5.1 apresenta a análise das variáveis de entrada, na modelação matemática, para os inquéritos recolhidos, na região da coluna. Os conjuntos I, II e III, representa os primeiros 25 inquéritos, os 25 seguintes com pontos iniciais aleatórios e os últimos 50 inquéritos, respetivamente.

Variáveis de entrada	Conjunto I	Conjunto II	Conjunto III
Idade	62,6	63,28	63,12
Idade da menopausa	47,84	48,56	48,94
Índice da massa corporal	28,54	28,73	27,07
Consumo de café	1,6	1,28	1,54
BMD L3	1,08	1,08	1,06
BMD L4	1,08	1,08	1,07
T-ScoreL4	-0,98	-1,03	-1,08

Tabela 5.1: Média das variáveis de entrada para a região da coluna.

Observa-se na Tabela 5.1, que quanto maior a idade do paciente, maior é o risco de osteoporose comparando os três conjuntos. E quando mais precoce é a menopausa, maior é o risco de desenvolver a osteoporose. Observa-se, ainda que quando menor for o índice da massa corporal do paciente, maior é o risco de ter osteoporose. Por último, pode-se afirmar que quanto maior for o consumo de café, maior é o risco de ter osteoporose. Isto deve-se ao fato de no conjunto II e III a média do consumo de café dos pacientes se aproximar mais de 1, que representa um consumo de café diário superior a dois cafés diários.

5.3 Modelação Matemática

Foi utilizado um modelo matemático obtido anteriormente, pelo Jairson Dinis, que foi referência nesta dissertação. Este modelo matemático, tem como variáveis de entrada a idade, o índice de massa corporal, a idade da menopausa, o consumo de café, o BMD da vértebra L3, o BMD da vértebra L4 e o T-score da vértebra L4. Este modelo matemático é constituído por:

$$f(x) = (x(1) * (b4 + b3)^2) + x(2) * \frac{IMC}{30} + x(3) * \frac{60}{i} + x(4) * \frac{1}{cc} + x(5) * \frac{im}{50} + x(6) \quad (5.2)$$

As siglas da equação traduzem-se no seguinte:

- b4 - Representa o BMD na vértebra L4, retirado do respetivo exame de DEXA.
- b3 - Representa o BMD na vértebra L3, retirado do respetivo exame de DEXA.
- IMC - Índice de massa corporal medido de cada paciente.
- i - Idade de cada paciente.
- cc - Consumo de café diário de cada paciente.
- im - Idade da menopausa de cada paciente.

Então o problema que se pretende resolver é o seguinte:

$$\begin{aligned} \min \quad & \sum (f(x) - tscore)^2 \\ \text{s.a} \quad & x_1 \geq x_2 \\ & x_2 \geq x_3 \\ & x_3 \geq x_4 \\ & x_5 \geq x_4 \end{aligned} \tag{5.3}$$

Onde *tscore* representa o T-score de cada paciente na vertebra L4.

A ordem pela qual foram tratados os resultados foi a seguinte:

- Utilizar os primeiros 25 inquéritos e tratá-los com os três algoritmos descritos anteriormente, com um ponto inicial aleatório;
- Utilizar o segundo conjunto de 25 inquéritos e tratá-los com o GA e o GA híbrido, com 100 execuções diferentes;

- Utilizar 6 inquéritos, para validar o primeiro conjunto e segundo conjunto, comparando o valor da função com o T-score;
- Verificar qual é o melhor método em termos de convergência, bem como em termos de comparação com o T-score.
- Por último validar os resultados com os restantes inquéritos.

Como foi dito anteriormente, foram utilizados os primeiros 25 inquéritos, tratando-os com o SQP, GA e GA híbrido, e os resultados foram os seguintes:

Algoritmos	x1	x2	x3	x4	x5	x6	exitflag	fval
SQP	0.9435	0.9435	-0.0034	-0.0034	0.5262	-6.8802	5	3.1824
GA	0.9454	-0.0952	-1.1008	-1.1095	0.4954	-4.0075	1	5.4933
GA híbrido	0.9624	0.3260	-0.8281	-0.8273	-0.5148	-4.0073	1	4.8194

Tabela 5.2: Resultados de *Matlab* dos três métodos.

Como se pode ver na Tabela 5.2 o método que não converge é o SQP (pois o seu exitflag é 5). Tanto o GA como o GA híbrido conseguem convergir encontrando os mínimos das funções, sendo o resultado aceitável.

Foi utilizado o segundo conjunto de 25 inquéritos, com os mesmos algoritmos mas com um conjunto de pontos iniciais aleatórios, e os resultados foram os seguintes

Algoritmos	x1	x2	x3	x4	x5	x6	exitflag	fval
GA	0.8864	0.4204	-0.7958	-0.8114	0.6084	-4.8261	1	4.5948
GA híbrido	0.9435	0.9435	-0.0033	-0.0033	0.5262	-6.8803	1	3.1824

Tabela 5.3: Resultados de *Matlab* dos dois métodos, com pontos iniciais aleatórios.

Na tabela 5.3 são apresentados os melhores resultados referentes ao GA e ao GA híbrido com um algoritmo em *Matlab* com 100 execuções. Nesta etapa do estudo não foi considerado o SQP porque já não convergia na primeira etapa do problema.

5.3.1 Solidificação dos Resultados

Para a confirmação dos resultados, foram substituídos os valores de x obtidos na otimização na função 5.3 e foram ainda escolhidos seis inquéritos. Estes seis inquéritos foram escolhidos com os seguintes critérios: duas pacientes com valores de T-score na vértebra L4 que indiquem um osso saudável, duas pacientes com osteopenia e duas pacientes com osteoporose. Foram ainda escolhidos aleatoriamente com base no valor da T-score da vértebra L4 e que ainda não tivessem sido usados no estudo anteriormente.

Conjunto I

Foram comparados os valores da T-score e da função de seis pacientes para a confirmação do modelo, e os resultados foram os seguintes:

Como se pode ver na Tabela 5.4 a maior parte dos resultados foram validados, embora três não tenham correspondido com a gama do T-score onde se encaixava a paciente. Este fato deve-se, provavelmente, ao T-score usados estarem próximos da fronteira entre a osteoporose e a osteopenia.

Conjunto II

Foram comparados os valores da T-score e da função dos mesmos 6 pacientes para a confirmação do modelo com 100 execuções, e os resultados foram os seguintes:

Como se pode observar nas Tabelas 5.4 e na 5.5 o erro da validação usada é de $1/6$. Como se pode observar cada algoritmo só não foi validado em um dos casos. Uma das razões para que se verifique este erro seja a proximidade do T-score dos pacientes ao limite da classificação imposta com base no T-score.

Tipo de osso	Inquérito	T-score L4	Algoritmo	$f(x)$	Validação
Osso Saudável	Inquérito 58	-0.7	fmincon	-0.4978	Validado
			GA	-0.1850	Validado
			GA híbrido	-0.4692	Validado
	Inquérito 54	-0.4	fmincon	-0.7682	Validado
			GA	-0.3344	Validado
			GA híbrido	-0.4989	Validado
Osteopenia	Inquérito 52	-1.8	fmincon	-1.66	Validado
			GA	-1.2671	Validado
			GA híbrido	-1.4901	Validado
	Inquérito 53	-2.1	fmincon	-2.3201	Validado
			GA	-2.6451	Não validado
			GA híbrido	-2.6736	Não validado
Osteoporose	Inquérito 57	-3.2	fmincon	-3.0392	Validado
			GA	-2.7448	Validado
			GA híbrido	-2.9544	Validado
	Inquérito 61	-2.7	fmincon	-2.3419	Não validado
			GA	-2.8390	Validado
			GA híbrido	-2.6469	Validado

Tabela 5.4: Comparação dos resultados dos primeiros 25 inquéritos

5.4 Validação dos Resultados com Base em 18 Inquéritos

Foram utilizados 18 inquéritos, ou seja seis inquéritos para cada "categoria"(osso saudável, osteopenia, osteoporose). Foram utilizados seis inquéritos porque simplesmente havia, dos 50 inquéritos deixados para a confirmação global dos resultados, 6 pacientes com osteoporose, ou seja numa população de 50 pacientes só 6 é que desenvolveram osteoporose, o que isto dá uma percentagem de 12% de indivíduos com osteoporose. Como consequência utilizou-se seis inquéritos para o osso saudável e osso com osteopenia. Os resultados obtidos foram os seguintes conforme a tabela:

Como se pode observar na tabela 5.6 a taxa de eficácia dos métodos na comparação global é de 100%. Isto deve-se ao fato de desta vez ter-se usado poucos valores na fronteira o que permitiu obter

Tipo de osso	Inquérito	T-score L4	Algoritmo	$f(x)$	Validação
Osso Saudável	Inquérito 58	-0.7	GA	-0.4597	Validado
			GA híbrido	-0.4976	Validado
	Inquérito 54	-0.4	GA	-0.5596	Validado
			GA híbrido	-0.7680	Validado
Osteopenia	Inquérito 52	-1.8	GA	-1.5417	Validado
			GA híbrido	-1.6598	Validado
	Inquérito 53	-2.1	GA	-2.6008	Não validado
			GA híbrido	-2.3197	Validado
Osteoporose	Inquérito 57	-3.2	GA	-2.9861	Validado
			GA híbrido	-3.0392	Validado
	Inquérito 61	-2.7	GA	-2.5646	Validado
			GA híbrido	-2.3414	Não validado

Tabela 5.5: Comparação dos resultados dos 25 inquéritos seguintes

resultados muito mais eficazes. Tendo em conta este fato da para concluir que o modelo matemático se adequa ao problema.

Tipo de osso	Inquérito	T-score L4	Algoritmo	$f(x)$	Validação
Osso Saudável	Inquérito 60	-0.5	GA	-0.6242	Validado
			GA híbrido	-0.5360	Validado
	Inquérito 68	-0.3	GA	-0.1120	Validado
			GA híbrido	-0.3331	Validado
	Inquérito 71	0.1	GA	0.1516	Validado
			GA híbrido	0.1758	Validado
	Inquérito 77	-0.8	GA	0.0345	Validado
			GA híbrido	-0.1578	Validado
	Inquérito 80	1.1	GA	1.0838	Validado
			GA híbrido	0.9203	Validado
Inquérito 83	-0.3	GA	-0.4535	Validado	
		GA híbrido	-0.2889	Validado	
Osteopenia	Inquérito 66	-1.3	GA	-1.5637	Validado
			GA híbrido	-1.4623	Validado
	Inquérito 82	-1.6	GA	-1.6992	Validado
			GA híbrido	-1.5342	Validado
	Inquérito 91	-1.8	GA	-2.1608	Validado
			GA híbrido	-2.0998	Validado
	Inquérito 92	-1.2	GA	-1.5986	Validado
			GA híbrido	-1.4377	Validado
	Inquérito 93	-1.5	GA	-2.1560	Validado
			GA híbrido	-1.9211	Validado
Inquérito 94	-1.5	GA	-1.5813	Validado	
		GA híbrido	-1.6086	Validado	
Osteoporose	Inquérito 64	-3.6	GA	-2.9606	Validado
			GA híbrido	-3.0720	Validado
	Inquérito 67	-3.3	GA	-2.7916	Validado
			GA híbrido	-2.7655	Validado
	Inquérito 72	-2.9	GA	-2.8369	Validado
			GA híbrido	-2.6408	Validado
	Inquérito 76	-2.8	GA	-3.1396	Validado
			GA híbrido	-3.5256	Validado
	Inquérito 79	-2.9	GA	-2.6977	Validado
			GA híbrido	-2.8706	Validado
Inquérito 95	-3.7	GA	-3.0864	Validado	
		GA híbrido	-3.1322	Validado	

Tabela 5.6: Comparação global dos resultados.

Capítulo 6

Conclusão e Trabalho Futuro

6.1 Conclusão

Nas últimas décadas, o envelhecimento demográfico mundial tem vindo a aumentar exponencialmente. Em Portugal, segundo o Instituto Nacional de Estatística (INE, 2009), as estatísticas apontam para um aumento da população idosa com mais de 65 anos de 17,4% em 2008 para 32,4% em 2060. Neste segmento, a projeção é para que nos próximos 50 anos existam 3 idosos por cada jovem. O envelhecimento torna-se assim um fenómeno preocupante na sociedade em que vivemos [70]. A osteoporose é uma doença que pode ser prevenida e tratada. Na última década avanços importantes foram feitos no sentido de prevenir e tratar fraturas, particularmente em pessoas com um esqueleto frágil. Existe uma variedade de tratamentos com eficiência comprovada e bem tolerados, que reduzem o risco de fratura, combinados com a mudança de hábitos comportamentais, uma dieta e exercício físico diário. Os quatro grandes objetivos no tratamento da osteoporose são (1) prevenção da fratura, (2) estabilizar a massa óssea ou conseguir aumentar a massa óssea, (3) aliviar sintomas de fratura e deformidades no esqueleto, e (4) maximizar funções físicas [32]. Em média as pacientes, neste estudo têm 63 anos, apresentando uma massa corporal média de 63.8kg. O índice da massa corporal médio revela que as pacientes têm o índice da massa corporal acima dos valores da referência, para OMS. As 100 pacientes foram estudadas segundo 3 grupos, mediante o seu número do inquérito, sendo o primeiro conjunto de inquéritos para otimizar a função com um ponto inicial fornecido e o segundo conjunto de inquéritos para otimizar a função com 100 execuções. E os últimos 50 inquéritos foram utilizados para a validação dos resultados. Conclui-se que mediante os últimos 50 inquéritos, a percentagem de

pacientes com osteoporose nesta população seria de 6/50, ou seja de 12%. Pode-se concluir também que a função é válida para este tipo de estudo mediante a validação dos resultados que foi de 100%. Pode-se afirmar na população estudada, que o consumo de café é elevado, bem como a não pratica de exercício físico. Na população estudada também o consumo de suplementos de cálcio e vitamina D é baixo, pode este fato dever-se a não necessidade destes suplementos pois o T-score na L4 não é assim tão baixo. As pacientes não devem ter necessidade desses suplementos devido ao fato de o BMD puder ser controlado através da alimentação, da prática de exercício físico e da exposição solar que promove um aumento da vitamina D. Pode-se concluir globalmente que a função é adequada para modelar este tipo de situações, através da validação dos resultados.

6.2 Trabalhos Futuros

Como trabalho futuro seria interessante, aplicar este estudo a zonas diferentes do país e diferentes etnias.

Tornava também interessante se o estudo fosse alargado para pacientes masculinos, para ver qual os seus efeitos.

Seria igualmente elucidativo se fossem estudados diferentes métodos de otimização para melhorar o algoritmo e aproximar de forma mais precisa o minimizante do problema a resolver.

Bibliografia

- [1] G. Albrand, F. Munoz, E. Sornay-Rendu, F. Duboeuf, and PD. Delmas, *Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The ofely study*, *Bone* 2003 **32** (2003), 78–85.
- [2] Genetic Algorithm and Direct Search Toolbox, <http://www.mathworks.com/help/gads/using-a-hybrid-function.html>, consultado Outubro 2014.
- [3] D. C. Andia, P. S. Cerri, and L. C. Spolidorio, *Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos*, (2006), 192.
- [4] A. Astolfi, *Optimization*, Imperial College London (2006), 2–3.
- [5] C. Barrico, *Introdução à investigação operacional*.
- [6] H. Barros, *Epidemiologia clínica: história e fundamentos para a sua compreensão*, *Revista Portuguesa de Cirurgia* **24** (2013), 51.
- [7] G.M. Blake and I. Fogelman, *Technical principles of dual energy x ray absorptiometry*, *Sem. Nucl. Med* **27** (1997), 210–228.
- [8] M. Blomhøj, *Different perspectives on mathematical modelling in educational research*, Monterey, México (2008).
- [9] F. Boabaid, PS. Cerri, and E. Katchburian, *Apoptotic bone cells may be engulfed by osteoclasts during alveolar bone resorption in young rats*, *Tissue Cell* **33** (2001), 318–325.

- [10] _____, *Apoptotic bone cells may be engulfed by osteoclasts during alveolar bone resorption in young rats*, *Cell Tissue* **33** (2001), 318–325.
- [11] BF. Boyce, DE. Hughes, KR. Wright, L. Xing, and A. Daí, *Recent advances in bone biology provide insight into pathogenesis of bone diseases*, *Lab Invest* **79** (1999), 83–94.
- [12] V. Brewer, BM. Meyer, and MS. Keele, *Osteoporosis*, *Med Sci Sports Exerc* **15** (1983), 445–449.
- [13] J. j. Carey and M. F. Delaney, *T-scores and z-scores*, Humana Press **1** (2009), 114.
- [14] C. Carvalho, <http://pt.slideshare.net/nursemila/aula-tecido-sseo-presentation>, consultado Setembro 2014.
- [15] PS Cerri, *Osteoblasts engulf apoptotic bodies during alveolar bone formation in the rat maxilla*, *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* **286** (2005), 833–840.
- [16] PS. Cerri, F. Boabaid, and E. Katchburian, *Combined tunel and trap methods suggest that apoptotic bone cells are inside vacuoles of alveolar bone osteoclasts in young rats*, *J Periodontal Res* **38** (2003), 223–226.
- [17] CH. Chesnut, *Treatment of postmenopausal osteoporosis*, vol. 10, *Compr Ther*, 1984.
- [18] C. Cooper and LJ. Melton, *Epidemiology of osteoporosis*, *Trends Endocrinol Metab* **3** (1992), 224–229.
- [19] SR. Cummings, MC. Nevitt, WS. Browner, K. Stone, KM. Fox, and KE. Ensrud, *Risk factors for hip fracture in white women. study of osteoporotic fractures research group*, *N Engl J Med* **332** (1995), 767–773.
- [20] Associação Portuguesa de dietistas, <http://www.apdietistas.pt/nutricao-saude/avalie-o-seu-estado-nutricional/parametros-antropometricos/62-indice-de-massa-corporal>, consultado Outubro 2014.
- [21] CET – Controlo Estatístico de Qualidade, *Estatística descritiva*, (2009), 2–5.
- [22] Scan DEXA, <http://dxline.info/diseases/scan-dexa>, consultado Setembro 2014.

- [23] J. C. Dinis, *Estudo dos factores de risco na ocorrência de osteoporose*, Instituto Politécnico de Bragança (2012), 47–48.
- [24] D. Eddy, CC. Johnston, SR. Cummings, B. Dawson-Hughes, R. Lindsay, III. Melton, J. L., and CW. Slemenda, *Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis*, *Osteoporosis International* **8 Supl.4** (1998), S1–S88.
- [25] AS. Elmardi, MV. Katchburian, and E. Katchburian, *Electron microscopy of developing calvaria reveals images that suggest that osteoclasts engulf and destroy osteocytes during bone resorption*, *Calcif tissue Int* **46** (1990), 239–245.
- [26] F. Escobar-Gómez, E. Jódar, and F. Hawkins, *Receptor wnt: Fisiología, fisiopatología y potenciales nuevas dianas terapéuticas*, *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas* **18** (2009), 41.
- [27] National Osteoporosis Foundation, *Osteoporosis report 15*, **2** (1999).
- [28] ———, *Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*, Washington (DC): National Osteoporosis Foundation (2003), 1.
- [29] O. Fukushima, PJ. Bekker, and C. Gay, *Characterization of the functional stages of osteoclasts by enzyme histochemistry and electron microscopy*, *Anat Rec.* **231** (1991), 298–315.
- [30] AL. Furstenberg and MD. Mezey, *Differences in outcome between black and white elderly hip fracture patients*, *J Chronic Dis* **40** (1987), 931–938.
- [31] L. I. C. Gomes, *Osteopenia e osteoporose: factores modificáveis e não modificáveis*, Universidade Fernando Pessoa (2012), 12–17.
- [32] S. H. Gueldner, Theresa N. Grabo, Eric D. Newman, and David R. Cooper, *Osteoporosis, clinical guidelines for prevention, diagnosis, and management*, Spring Publishing Company (2008), 47–76.
- [33] RL. Jilka, RS. Weinstein, T. Bellido, AM. Parfitt, and SC Manolagas, *Osteoblast programmed*

- cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines*, *J Bone Miner Res* **13** (1998), 793–802.
- [34] F. Judas, P. Palma, R. I. Falacho, and H. Figueiredo, *Estrutura e dinâmica do tecido Ósseo*, (2012), 1–2.
- [35] LC. Junqueira and J. Carneiro, *Tecido ósseo*, Editora Guanabara Koogan (2004), 111–128.
- [36] E. Katchburian and V. Arana, *Histologia e embriologia oral*, Texto-atlas-correlações clínicas (2004).
- [37] E. Katchburian and PS. Cerri, *Formação e destruição óssea*, São Paulo: Artes Médicas (2002), 437–445.
- [38] SE. Kellie and JA. Brody, *Sex-specific and race-specific hip fracture rates*, *Am J Public Health* **80** (1990), 326–328.
- [39] T.L. Kelly, N. Berger, and T.L. Richardson, *Dxa body composition: Theory and practice*, *Appl. Rad. Isot.* **49** (1998), 511–513.
- [40] T.L. Kelly, D.M. Slovik, and R.M. Neer, *Calibration and standardization of bone mineral densitometers*, *J. Bone Miner. Res* **4** (1989), 663–669.
- [41] EA. Krall and B. Dawson-Hughes, *Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption*, *J Bone Miner Res* **14** (1999), 215–220.
- [42] J.M. Lane, *Diagnosis and management of orthopaedic problems commonly found in women: osteoporosis*, American Academy of Orthopaedic Surgeons 65th Annual Meeting (1998).
- [43] M. Laskey and D. Phil, *Dual-energy x ray absorptiometry and body composition*, *Nutrition* **12** (1996), 45–51.
- [44] MR. Law and AK. Hackshaw, *A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect*, *BMJ* **315** (1997), 841–846.

- [45] A. A. Licata, *Diagnosing primary osteoporosis: It's more than a t score*, Cleveland Clinic Journal of Medicine **73** (2006), 474.
- [46] P. Lips, *Vitamin d deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications*, Endocr Rev **22** (2001), 477–501.
- [47] BP Lukert, *Diagnosis and management of osteoporosis*, Compr Ther **10** (1984), 8–14.
- [48] EJ Mackie, *Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture*, Int J Biochem Cell Biol **35** (2003), 1301–1305.
- [49] S.C. Manolagas, *Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis*, Endocr Rev **21** (2000), 115–137.
- [50] R. Marcus, D. Feldman, and J. Kelsey, *Osteoporosis*, San Diego: Academic Press (1996), 435–447.
- [51] JR. SC. Marks and SN. Popoff, *Bone cell biology: the regulation of development, structure and function in the skeleton.*, Am J Anat **183** (1988), 1–44.
- [52] J.F. Marques Neto, R. Lederman, S. Filardi, AM. Pinto-Neto, and A. Samara, *Impact to degenerative radiographic abnormalities and vertebral fractures on spinal bone density of women with osteoporosis*, São Paulo Med J (2002), 120.
- [53] M. E. G. Martins, *Análise de dados*, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (2009), 1–2.
- [54] Nova Enciclopédia Médica, http://www.oportalsaude.com/xfiles/onossocorpo/o_nosso_c_orpo1208.pdf.
- [55] IM. Meinão, MGB. Pippa, PRS Romanelli, and CAF. Zerbini, *Doenças osteometabólicas*, Belo Horizonte: Health **2** (1998), 379–404.
- [56] SC Miller and WSS Jee, *The bone lining cell: a distinct phenotype*, Calcif Tissue Int **41** (1987), 1–5.

- [57] S.L. Mitchell, S. Grant, and T. Aitchison, *Physiological effects of exercise on post-menopausal osteoporotic women*, Physiotherapy, 1998.
- [58] S. Mora and V. Gilsanz, *Establishment of peak bone mass*, Endocrinol Metab Clin North Am **32** (2003), 39–63.
- [59] J. L. Morales, J. Nocedal, and Y. Wu, *A sequential quadratic programming algorithm with an additional equality constrained phase*, Imperial College London (2010), 1–2.
- [60] GR Mundy, *Inflammatory mediators and the destruction of bone*, J Periodantal Res **26** (1991), 213–217.
- [61] LR. Navas and KW Lyles, *Osteoporose. in: Duthie, katz*, Revinter, 2002.
- [62] GPB. Neco, *Proposta cinesioterápica no tratamento da mulher climatérica*, Fisioter Mov **7** (1994), 30–48.
- [63] TV. Nguyen, JR. Center, and JA. Eisman, *Osteoporosis in elderly men and women: effects of dietary calcium, physical activity, and body mass index*, J Bone Miner Res **15** (2000), 322–331.
- [64] DC. Nieman, *Exercício e saúde. como se prevenir de doenças usando o exercício como seu medicamento*, São Paulo: Manole (1999), 105–118.
- [65] BEC Nordin, BE. Chatterton, A. Need, and M. Horowitz, *The definition, diagnosis and classification of osteoporosis*, Plapler PG **6** (1997), 395–414.
- [66] National Institutes of Health, *Nih consensus statement: osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*, NIH Consens Statement **17** (2000), 1–45.
- [67] National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center, *Bone mass measurement: What the numbers mean*, NIH **1** (2012), 1.
- [68] World Health Organization, *Assessment of fracture risk and its application to screening for post-menopausal osteoporosis*, World Health Organ Tech Rep **843** (1994), 1–129.
- [69] M. Pocinho, *Estatística*, **1** (2009), 5–11.

- [70] National Consensus Proposal, *Osteoporosis – basic diagnosis and therapeutic elements*, São Paulo Med J **113** (1995), 7–18.
- [71] LG. Raisz and GA. Rodan, *Embriology and cellular biology of bone*. in: *Avioli lv, krane sm. metabolic bone diseases and clinically related disorders*, San Diego:Academic Press (1998), 1–22.
- [72] P. Ravn, G. Cizza, NH. Bjarnason, D. Thompson, M. Daley, and RD. Wasnich, *Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women*, J Bone Miner Res **14** (1999), 1622–1627.
- [73] F. S. S. Rebelo, *Densitometria óssea radiológica: viabilidade para a implementação de um equipamento na unidade de mirandela*, Universidade de Trás-os-Montes E Alto Douro (2010), 27–34.
- [74] ACM. Rennó, P. Driusso, and V. Ferreira, *Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis*, Am J Med 1993, 2001.
- [75] D. F. S. Rocha, *Risco de fractura no tecido ósseo em pacientes do género feminino da zona litoral norte de portugal*, Instituto Politécnico de Bragança (2011), 73–74.
- [76] RM. Rodrigues Pereira, *Manifestações clínicas*. in: *Szejnfeld vl (ed). osteoporose diagnóstico e tratamento*, São Paulo, Brasil: Sarvier (2000), 89–95.
- [77] J. A. P. Silva, H. Carapito, and P. Reis, *Diagnóstico densitométrico de osteoporose: Critérios de referência na população portuguesa*, Prémio Novartis de Reumatologia 1999 (1999), 9–11.
- [78] LK. Silva, *Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa*, Cad Saúde Pública **19** (2003), 987–1003.
- [79] M. Sinaki, *Postmenopausal spinal osteoporosis: Physical therapy and rehabilitation principles*, vol. 57, Aisenbrey JA, 1987.
- [80] J. Sodek and McKee ME., *Molecular and cellular biology of alveolar bone*, Periodontology 2000 **24** (2000), 99–126.

- [81] B. Sriraman and G. Kaiser, *Theory usage and theoretical trends in europe: a survey and preliminary analysis of cerme4 research reports*, ZDM **38** (2006), 22–51.
- [82] Renovação óssea, http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0004-27302000000600005script=sci_arttext, consultado Setembro 2014.
- [83] VL. Szejnfeld, *Osteoporose*, Rev Bras Med **61** (2004), 417–428.
- [84] H. Takayanagi, *Inflammatory bone destruction and osteoimmunology*, J Periodontal Res **40** (2005), 287–293.
- [85] K. Tanaka, Y. Yamaguchi, and Y. Hakeda, *Isolated chick osteocytes stimulated formation and bone-resorbing activity of osteoclast-like cells*, J Bone Miner Metab **13** (1995), 61–70.
- [86] N. Tani-ishi, A. Tsunoda, T. Teranaka, and T. Umemoto, *Autocrine regulation of osteoclast formation and bone resorption by il-1 α and tnf α* , J Dent Res **78** (1999), 1617–1623.
- [87] NN. Taniwaki and E. Katchburian, *Ultrastructural and lanthanum tracer examination of rapidly resorbing rat alveolar bone suggests that osteoclasts internalize dying bone cells*, Cell Tissue **293** (1998), 173–176.
- [88] C. AR. Ten, *Histologia bucal: desenvolvimento, estrutura e função*, Guanabara Koogan (2001).
- [89] A. Tomkinson, EF. Gevers, JM. Wit, J. Reeve, and BS. Noble, *The role of estrogen on the control of rat osteocyte apoptosis*, J Bone Miner Res **13** (1998), 1243–1250.
- [90] L.L. Tosi, *Diagnosis and management of orthopaedic problems commonly found in women: osteoporosis*, American Academy of Orthopaedic Surgeons 65th Annual Meeting (1998).
- [91] GD. Whedon, *Osteoporosis*, N Engl J Med **6** (1981), 397–398.

Apêndice A

Funções

Nesta secção serão descritas algumas funções em *Matlab* que originaram este trabalho. As funções aqui apresentadas são funções apenas para o *fmincon*. Tanto o GA como o GA híbrido são similares.

Fmincon

```
1 - x0=rand(1,6)
2 - fun2_t(x0)
3
4 %Restrições lineares de desigualdade
5 - A=[-1 1 0 0 0 0;0 -1 1 0 0 0;0 0 -1 1 0 0;0 0 0 1 -1 0];
6 - b=[0;0;0;0];
7
8 %rRestrições lineares de igualdade
9 - Aeq=[];
10 - beq=[];
11
12 %limites simples
13 - lb=[];
14 - ub=[];
15
16 %options=optimset('Algorithm', 'interior-point');
17 %[x,fval]=fmincon(@fun4,x0,A,b)
18 %[x,fval]=fmincon(@fun4,x0,A,b,Aeq,beq,lb,ub)
19 - [x,fval,exitflag,output]=fmincon(@fun2_t,x0,A,b,Aeq,beq,lb,ub,@nlcfun2_t)
20
21
```

Função fun2t

```

1  function y=fun2_t(x)
2
3  x
4  clear dados
5  clear Texto
6  [dados, Texto]=xlsread('dados.xlsx');
7
8  nd=length(dados(:,7));
9  aux1=x(1).*((dados(:,7)+dados(:,6)).^2); % BMDL3 e BMDL4
10 aux2=x(2).*(dados(:,3)./30); % IMC
11 aux3=x(3).*(60./dados(:,2)); % Idade
12 aux4=x(4).*(1./dados(:,5)); % Café
13 aux5=x(5).*(dados(:,4)./50); % Idade men.
14 aux6=x(6).*ones(nd,1);
15 ts=dados(:,8); % tscore
16
17 y=sum((aux1+aux2+aux3+aux4+aux5+aux6-ts).^2)
18
19
20 end
21
22

```

Função nlcfun2t

```

1  function [nlcineq,nlceq]=nlcfun2_t(x,dados)
2
3  %restrições não lineares de desigualdade
4  nlcineq=[x(2)-x(1);x(3)-x(2);x(4)-x(3);x(4)-x(5)];
5
6  %restrições não lineares de igualdade
7  nlceq=[];
8
9  end
10
11
12
13
14

```