

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

Melissa Claudia Bisi

**CORRELAÇÃO DO DOPPLER ESPECTRAL ARTICULAR COM
ATIVIDADE INFLAMATÓRIA NA ARTRITE REUMATOIDE**

Porto Alegre

2016

MELISSA CLÁUDIA BISI

**CORRELAÇÃO DO DOPPLER ESPECTRAL ARTICULAR
COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA NA ARTRITE
REUMATOIDE**

ORIENTADOR: PROF. DR. HENRIQUE LUIZ STAUB

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ ALEXANDRE MENDONÇA

**Tese de Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde
da Pontifícia Universidade Católica do Rio
Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor
em Medicina**

Porto Alegre

2016

Ficha Catalográfica

B622c Bisi, Melissa Cláudia

Correlação do Doppler espectral articular com atividade inflamatória na artrite reumatóide / Melissa Cláudia Bisi . – 2016.

114 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Luiz Staub.

Co-orientador: Prof. Dr. José Alexandre Mendonça.

1. Artrite Reumatóide. 2. Ultrassonografia Musculoesquelética. 3. Power Doppler. 4. Doppler Espectral. 5. Índice de Resistência. I. Staub, Henrique Luiz. II. Mendonça, José Alexandre. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

MELISSA CLÁUDIA BISI

**CORRELAÇÃO DO DOPPLER ESPECTRAL ARTICULAR COM ATIVIDADE
INFLAMATÓRIA NA ARTRITE REUMATOIDE**

**Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul,
para obtenção do título de Doutor em Medicina**

Aprovada em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Charles Lubianca Kohem - UFRGS

Prof. Dr. Rafael Mendonça da Silva Chakr - UFRGS

Prof. Dr. Marcus Frank- PUCRS

Prof. Dr. Vinícius Duval da Silva- PUCRS

Prof. Dr. Carlos Kupski – PUCRS

Porto Alegre

2016

AGRADECIMENTOS

- Aos meus pais, Marilene e Moacir, por todo incentivo, amor e dedicação dispensados a mim ao longo dessa caminhada.

- Aos meus irmãos, Raquel e Maurício, pela convivência diária e pelas ajudas.

- Ao Junior, meu companheiro de todas as horas, pelo amor, paciência e compreensão nos momentos de ausência. Agradeço, também, pelos bons momentos que passamos juntos.

- À minha amiga Aline do Prado, incentivadora do meu doutorado, colega de trabalho, de coleta de dados, de troca de ideias. Agradeço pela tua amizade e por toda a ajuda em transformar nosso projeto em realidade.

- À Dra Inês Guimarães da Silveira, Dra Karine da Luz e Dr Rafael Chakr por me incentivarem no mundo ultrassonográfico e por todas as ideias que me deram para este projeto.

- Ao Dr Markus Bredemeier pela realização da parte estatística, pelas ajudas no artigo e no projeto e pelo incentivo.

- Aos residentes, estagiários e colegas que me ajudaram a selecionar os pacientes.

- Agradecimento especial aos pacientes, pois sem a ajuda deles, esse projeto não teria acontecido.

- Agradeço ao Dr José Alexandre Mendonça, meu co-orientador, por todo seu apoio, sua disponibilidade, sua troca de conhecimento e todos os ensinamentos ultrassonográficos. Agradeço também, sua família, em especial, sua esposa Nane que me acolheu de maneira encantadora.

- Agradeço ao Dr Henrique Staub, meu orientador, pelos ensinamentos médicos, pela convivência científica compartilhada, pela atenção e pela sua presença constante nesse processo.

RESUMO

Introdução: A ultrassonografia (US) é uma ferramenta útil para a avaliação da vascularização sinovial e proliferação na artrite reumatoide (AR). Diferentemente do sinal de power Doppler (PD), o índice de resistência (RI) do Doppler espectral (SD) fornece uma análise quantitativa de inflamação vascular, mas a sua utilidade na avaliação ultrassonográfica da atividade reumatoide não foi estabelecida. *Objetivos:* Associar o RI com parâmetros ultrassonográficos e índices de atividade da doença em pacientes com AR estabelecida. *Métodos:* pacientes com AR PD-positivos, consecutivos, foram incluídos neste estudo transversal. A atividade da doença e a capacidade funcional foram avaliados usando o Disease Activity Score em 28 articulações (DAS28) e Health Assessment Questionnaire (HAQ), respectivamente. Sinovite em escala de cinza (GS), PD e análise do SD foram realizadas por dois examinadores em punhos, segunda e terceira metacarpofalangeanas e articulações interfalangeanas proximais. Os escores 10 GS, escore 10 PD e media do RI foram calculados. Os valores de kappa ponderado foram empregados para avaliar a correlação interobservador. *Resultados:* dos 112 pacientes recrutados inicialmente, 95 pacientes com sinal PD foram incluídos (duração média da doença: 7 anos; DAS28 médio: $4,32 \pm 1,66$). Os valores de kappa em tempo real US foram 0,77 para sinovite, 0,87 para PD e de 0,68 para RI. Houve associação significativa dos escores 10 PD e 10 GS com a contagem de articulações edemaciadas ($r_s=0.54$, $P<0.001$ e $r_s=0.39$, $P<0.001$, respectivamente). Não foram obtidas correlações significativas entre RI e escore 10 GS, escore 10 PD, DAS28 ou HAQ ($P> 0,10$ para todos os testes). *Conclusão:* o RI não se correlacionou com dados ultrassonográficos ou parâmetros clínicos de atividade da doença em nossos pacientes com AR estabelecida. A adição do RI não pareceu melhorar o desempenho da US neste cenário.

Palavras-chaves: artrite reumatoide, ultrassonografia musculoesquelética, power Doppler, Doppler espectral, índice de resistência

ABSTRACT

Introduction: Ultrasonography (US) is an useful tool for evaluation of synovial vascularization and proliferation in rheumatoid arthritis (RA). Differently from US power Doppler (PD), the resistive index (RI) of spectral Doppler (SD) provides a quantitative analysis of vascular inflammation, but its utility in the ultrasonographic evaluation of RA activity has not been established. *Objetives:* To associate the RI with US parameters of synovitis and disease activity in patients with established RA. *Methods:* Consecutive pD-positive RA patients were included in a prospective cross-sectional study. Disease activity and disability were evaluated using the Disease Activity Score in 28-joints (DAS28) and Health Assessment Questionnaire (HAQ), respectively. Gray scale (GS) synovitis, PD and SD analysis were performed by one of two examiners in wrists, second and third metacarpophalangeal, and proximal interphalangeal joints. The 10 joint-GS and -PD scores and the mean RI were then calculated. Weighted kappa values were employed to assess interobserver reliability. *Results:* out of 112 patients scanned initially, 95 patients with PD signal were included (median duration of disease, 7 years and mean DAS28, 4.32 ± 1.66). Weighted kappa values in real-time US were 0.77 for synovitis, 0.87 for PD and 0.68 for RI. There was a significant association of 10 joint-GS and -PD with swollen joints count ($r_s = 0.54$, $p < 0.001$ and $r_s = 0.39$, $P < 0.001$, respectively). There were no significant correlations of the RI with 10-joint-GS, 10-joint-PD, DAS28, joint counts or HAQ ($P > 0.10$ for all tests). *Conclusion:* Spectral Doppler RI did not correlate to any US or clinical parameters of disease activity in our sample of established RA patients. The addition of the RI score does not seem to improve US performance in this scenario.

Keywords: Rheumatoid arthritis, ultrasonography, power Doppler, spectral Doppler, resistive index

LISTA DE ABREVIATURAS:

95%CI *Ninety-five percent confidence interval*

ACR - *American College of Rheumatology* - Colégio Americano de Reumatologia

AIJ - *Juvenile Idiopathic Arthritis*

anti-CCP ou ACPA- anticorpo contra peptídeos citrulinados cíclicos

AR - artrite reumatoide

CDAI - *Clinical disease activity index* - Índice clínico de atividade de doença

CDUS - Color Doppler ultrassonográfico/ *ultrasound color Doppler*

CRP - *C-reactive protein*

DAS - escore de atividade da doença

DAS28 - *Disease activity score* - escore de atividade da doença com 28 articulações

DMARDS - *Disease-modifying antirheumatic drugs* - drogas modificadoras da doença

DUS - Doppler ultrassonográfico

ESR - *Erythrocyte sedimentation rate*

Escore10 GS – soma dos valores articulares para escala de cinzas

Escore 10 PD – soma dos valores articulares para power Doppler

EULAR – Liga Européia contra o Reumatismo

EVA – escala visual analógica

FR - fator reumatoide

GS - *grey scale* – escala de cinzas

HAQ - *Health assessment questionnaire* - questionário de incapacidade funcional

HLA - antígenos leucocitários humanos

HQN - hidroxicloroquina/ *hydroxychloroquine*

IC95% - Intervalo de confiança de 95%

IFP - interfalangeana proximal

IL - interleucina

KHz- KiloHertz

LFN - leflunomida

MCF - metacarpofalangeana

MCP - *metacarpophalangeal*

MHz - mega Hertz

MTF - metatarsofalangeanas

MTX - Metotrexate/ *Methotrexate*

OMERACT - *Outcome Measures in Rheumatology*

PABAK - *prevalence-adjusted bias-adjusted kappa*

PCR - proteína C reativa

PD - power Doppler

PIP - proximal interphalangeal

PRF - frequência de repetição do pulso/ *pulse repetition frequency*

PUCRS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

RA - *Rheumatoid arthritis*

RI - índice de resistência/ *resistive index*

RNM - ressonância nuclear magnética

Rx - radiografia

10-joint scoreGS - *Score 10 gray-scale*

10-joint scorepD - *Score10 power Doppler*

SD - *Spectral Doppler*

SDAI - *Simplified Disease Activity Index* - *escore simplificado de atividade da doença*

SSZ - *sulfasalazina/sulfasalazine*

TNF - *fator de necrose tumoral*

US – *ultrassonografia/ultrassom/ Ultrasound/ Ultrasonography*

VAS - *Visual analog scale*

VHS - *velocidade de hemossedimentação*

SUMÁRIO

1 - Revisão da Literatura.....	12
Etiologia, patogênese, diagnóstico e tratamento	13-26
Ultrassonografia Musculoesquelética	26
Ultrassonografia na Reumatologia	29
2 - Justificativa	38
3 - Hipóteses	39
4 - Objetivo.....	40
5 – Métodos.....	41
6 – Resultados	47
7 - Discussão	61
8 - Conclusão.....	67
9 - Bibliografia	68
10 – Anexo A – Artigo em inglês submetido e aceito com dados parciais	85
11 – Anexo B – Artigo principal em inglês com a carta de submissão	88
12 – Anexo C – Termo de aprovação do Comitê Científico	102
13 – Anexo D – Termo de aprovação do Comitê de Ética e Plataforma BR ..	103
14 – Anexo E - Orçamento	105
15 – Anexo F – Escore da Atividade da Doença (DAS28)	106
18 – Anexo G – HAQ – Health Assessment Questionnaire.....	107
19 – Anexo H – Termo de Consentimento.....	108
20 – Anexo I – Protocolo de Coleta de dados clínicos.....	113

1 - REVISÃO DA LITERATURA:

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória, sistêmica, crônica, autoimune que compromete as membranas sinoviais das articulações periféricas, principalmente, mãos e punhos.(1) A exata prevalência dessa doença na população mundial ainda não foi estabelecida, mas estima-se, pelos dados disponíveis, que 1% da população teria AR.(2) No Brasil, estima-se uma taxa de prevalência em torno de 0,5%.(3) A doença acomete duas a três vezes mais mulheres do que homens, com pico de incidência entre a terceira e quinta décadas de vida.(4)

A etiologia da doença permanece ainda desconhecida. Diferentes fatores constam como possíveis causadores dessa doença. Estudos apontam para um envolvimento de fatores ambientais, genéticos e imunológicos para o desenvolvimento da AR.(5) O fator genético parece contribuir com cerca de 60% da suscetibilidade para AR.(6) O risco de desenvolver AR em parentes de um paciente portador da enfermidade é 1,5 vez superior à população em geral, com uma concordância entre gêmeos monozigóticos de 12-15%.(7)

Desde a primeira evidência, em 1969, sugerindo a associação de antígenos leucocitários humanos (HLA) com AR, muitos pesquisadores têm estudado o polimorfismo nas regiões do HLA que se localiza no complexo principal de histocompatibilidade.(8) A susceptibilidade e a gravidade da AR estão associadas com uma sequência de aminoácidos nas posições 70 e 74 do gene HLA-DRB1, conhecida também como epítipo compartilhado.(9) Os antígenos HLA-DR1, HLA-

DR4 e HLA-DR10 são os mais frequentemente associados com a AR.(10) O antígeno HLA-DR4 está relacionado a pacientes caucasianos com doença de evolução mais agressiva, com altos títulos de fator reumatoide (FR) e maior número de erosões ósseas.(11)

O sistema relacionado ao HLA parece ser responsável por cerca de 50% do componente genético da AR. Outros genes e polimorfismos têm sido estudados, entre eles, os genes da proteína tirosina fosfatase N22 (PTPN22), do antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), do fator inibitório de migração de macrófagos (MIF) e peptidilargininadeaminase tipo 4 (PADI4).(12)

Segundo Turk SA, *et al.* 2014 em uma revisão sistemática, há diversos fatores de risco relacionados à AR, dentre eles: história familiar de AR, tabagismo, exposição à sílica, diabetes mellitus, elevado peso ao nascer, obesidade, não uso de álcool, agentes infecciosos, presença do FR, anticorpo contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) e do epítipo compartilhado.(13) Acredita-se que estímulos artritogênicos possam ser determinados por fatores hormonais, traumas ou infecções e causem alterações teciduais em indivíduos geneticamente predispostos. (13)

O tabagismo também é um estímulo artritogênico e está relacionado com a gravidade da doença.(14) No contexto da presença de epítipo compartilhado dos genes HLA-DR, a inalação da fumaça do cigarro pode levar à inflamação e ativação da imunidade inata nas vias respiratórias, induzindo a formação de peptídeos citrulinados e o desenvolvimento de anti-CCP.(15)

O evento inicial da doença é o processo inflamatório iniciado na membrana sinovial com infiltrado de linfócitos e macrófagos. (16) A hiperplasia das células sinoviais, o infiltrado linfocítico e a neoangiogênese levam a formação do *pannus*. O *pannus* é um tecido inflamatório neoformado proveniente da sinóvia que atinge o osso subcondral e, em seguida, a cartilagem articular com destruição progressiva.(17) Os fibroblastos do *pannus* sinovial têm uma natureza invasiva devido, pelo menos em parte, à sua capacidade para expressar as proteinases que degradam os componentes da matriz extracelular da cartilagem.(18) As células com o fenótipo completo de osteoclastos estão presentes na interface entre *pannus* e osso e estas são as responsáveis pelo processo de erosão óssea. (19)

As células T são os principais mediadores do desenvolvimento da AR. As células T podem interagir com outros tipos celulares perpetuando a inflamação com consequente destruição da articulação. (20) Historicamente a AR é considerada uma doença com perfil exacerbado de resposta imunológica do tipo T helper 1 (Th1). No entanto, a AR é baseada em um desequilíbrio entre as células Th1/Th2 - portanto, um desequilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias.(21)

É bem estabelecido que as citocinas pró-inflamatórias, especialmente o fator de necrose tumoral (TNF- α) e a Interleucina (IL)-6, estão envolvidos na patogênese da AR. (22,23) O TNF- α é considerado o desencadeador de eventos proinflamatórios devido a sua capacidade de induzir a produção de outras citocinas encontradas nas articulações de pacientes com AR.(24) Além da capacidade de induzir a produção citocinas, o TNF favorece a liberação de metaloproteinases de matriz, que promovem a destruição tecidual infiltrando células inflamatórias para

dentro da sinóvia, auxiliando a angiogênese e hiperplasia sinovial, contribuindo para a manutenção e formação do *pannus*, e induz a ativação de células T, resultando na perpetuação de respostas autoimunes. (25) A porção da membrana sinovial rica em osteoclastos destrói a estrutura óssea, enquanto que as enzimas secretadas pelos neutrófilos, sinoviócitos e condrócitos degradam a cartilagem. (22,25)

Além do importante papel dos linfócitos T na patogênese da AR, temos o sistema imune humoral. As células B produzem o FR, anticorpo da classe IgM contra a região Fc do anticorpo IgG humano.(26) Esse anticorpo em altos títulos tem uma associação com pior prognóstico da doença. O FR aparece em até 80% dos pacientes com AR.(27) É um teste sensível, mas pouco específico e sua sensibilidade é mais baixa nos primeiros anos de doença.(28) Em alguns casos, a produção de FR com formação de imunocomplexos pode contribuir com achados como nódulos reumatóides, vasculite de pequenos e médios vasos, esclerite, entre outros.(29)

O anti-CCP também se tornou um importante marcador laboratorial da AR. O anti-CCP é mais específico que o FR no diagnóstico da patologia.(30) Esse marcador é de grande utilidade, principalmente, quando o FR é negativo.(30) Com a presença do FR e do anti-CCP juntos, nota-se que há uma agressividade maior da doença, sendo a mesma mais erosiva.(14,30)

Além desses exames laboratoriais, a avaliação da atividade inflamatória da AR se dá através de reagentes de fase aguda. A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) se correlacionam com a

atividade da doença e podem ser usadas para monitorar seu tratamento. Entretanto, até 40% dos pacientes com AR terão seus níveis de VHS e PCR normais, independentemente do tratamento.(31)

Para o diagnóstico e classificação da AR utiliza-se ainda, na maioria dos estudos e na prática clínica, os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 1987, que avalia o quadro clínico, laboratorial e radiológico.(32) Foram definidos sete critérios, sendo que o paciente deve apresentar pelo menos quatro deles para que tenha o diagnóstico de AR confirmado.(32) Esses critérios são:

1. Rigidez matinal: rigidez articular durando pelo menos uma hora por mais de 6 semanas

2. Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três articulações com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico, por pelo menos 6 semanas.

3. Artrite de articulações das mãos (punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas), por pelo menos 6 semanas

4. Artrite simétrica por pelo menos 6 semanas

5. Nódulo reumatoide.

6. FR sérico.

7. Alterações radiográficas: radiografia de mãos e punhos demonstrando rarefação óssea justa-articular ou erosões. (32)

Esse critério foi desenvolvido através de pacientes com AR já estabelecida com duração média de doença perto de oito anos e com sensibilidade de 91% e especificidade de 89%.(33) Com isso, há limitações em ser aplicado em paciente com sintomas recentes, pois alterações radiológicas, nódulos reumatoides e o FR positivo são menos frequentes no início da AR que em estágios mais avançados.(33)

A lesão mais característica da AR é a erosão óssea, porém no momento do diagnóstico da doença uma minoria apresenta essa perda da cortical óssea vista na radiografia (Rx). Alguns estudos conseguiram demonstrar que após o seguimento desse pacientes, havia presença de erosões, por exemplo, Plant, *et al.* descreveram erosões no Rx em 50-70% nos primeiros 2 anos da doença.(34)

Para evitar o dano estrutural irreversível que é a erosão óssea e as deformidades articulares, deve-se ter como meta o diagnóstico precoce e o início rápido do tratamento.(35)

Frente a essas evidências de necessidade de detectar precocemente a doença, surge uma nova ferramenta classificatória para AR inicial proveniente da união de vários especialistas americanos e europeus. Aletaha *et al.* desenvolvem esse critério que deve ser aplicado em pacientes com sinovite clínica em pelo menos uma articulação, que não possa ser explicada por outro diagnóstico.(36) Esse novo sistema de 2010, inclui quatro domínios: acometimento articular,

sorologia, duração dos sintomas e provas de atividade inflamatória. Essa nova classificação é baseada em sistema de pontos, sendo o número de articulações acometidas e as sorologias positivas as maiores pontuações. Não há os parâmetros rigidez matinal e erosão óssea como no sistema classificatório de 1987.(36)

Abaixo a tabela de pontos para a classificação:

CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ARTRITE Reumatoide ACR/EULAR 2010

Acometimento articular (0-5)		Sorologia (0-3)		Duração dos sintomas (0-1)		Provas de atividade inflamatória (0-1)	
1 grande articulação	0						
2-10 grandes articulações	1	FR negativo e ACPA negativo	0	<6 semanas	0	PCR normal E VHS normal	0
1-3 pequenas articulações (grandes não contadas)	2	FR positivo ou ACPA positivo em baixos títulos	2	> ou igual a 6 semanas	1	PCR anormal OU VHS anormal	1
4-10 pequenas articulações (grandes não contadas)	3	FR positivo ou ACPA positivo em altos títulos	3				
>10 articulações (pelo menos 1 pequena)	5						

Pontuação ≥ 6 = Artrite Reumatoide definida

O domínio “acometimento articular” refere-se a qualquer articulação dolorosa ou edemaciada (excluindo interfalangeanas do pé ou mão, primeira metatarsofalangeana e primeira carpometacarpiana). Evidência adicional obtida por exames de imagem (ressonância magnética e ultrassonografia articular) pode ser utilizada para confirmação dos achados clínicos. Considera-se, para fins de classificação, como pequenas articulações as metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, metatarsofalangeanas (segunda a quinta), primeira interfalangeana e punhos, como grandes articulações ombros, cotovelos, quadril, joelhos, tornozelos. Articulações adicionais (temporomandibular, esternoclavicular, acromioclavicular, entre outras) podem ser contadas, na avaliação de “mais de 10 articulações”, desde que ao menos uma pequena esteja acometida.

No domínio “sorologia”, considera-se o resultado de fator reumatoide ou de anticorpos anti-peptídeos/proteínas citrulinadas negativo se o valor for igual ou menor ao limite superior da normalidade para o respectivo laboratório; positivo baixo se o resultado for maior que o limite superior da normalidade, mas menor ou igual a três vezes o limite superior da normalidade; e positivo alto quando o valor for superior a três vezes o limite superior da normalidade.

O domínio “duração dos sintomas” refere-se ao relato do próprio paciente quanto à duração máxima dos sinais e sintomas de qualquer articulação que esteja clinicamente envolvida no momento da avaliação.

Já as “provas de atividade inflamatória” (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) são consideradas normais ou anormais de acordo com o valor de referência do laboratório utilizado.

FR - fator reumatoide, ACPA - anticorpos anti-peptídeos citrulinados PCR - proteína C Reativa, VHS - velocidade de hemossedimentação

Modificado de: Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010 Sep;69(9):1580-8.

Nos últimos anos, houve uma grande avanço no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da AR, permitindo, assim, o desenvolvimento de novas drogas e o melhor controle da doença.(37) O diagnóstico e tratamento precoce da AR devem ser buscados com o objetivo de mudar o curso da doença e permitir remissão sustentada.(37) Os primeiros 12 meses da patologia, chamada de AR inicial, são considerados uma janela de oportunidade terapêutica, ou seja, um momento em que a intervenção farmacológica rápida e efetiva pode mudar o curso da doença a longo prazo.(38) O não controle da atividade da doença pode resultar em incapacidade funcional, com impacto econômico significativo individual e para a sociedade.(39)

Atualmente, a mudança da estratégia terapêutica é realizada com medidas clínicas como a contagem de articulações dolorosas e edemaciadas, a avaliação subjetiva da dor do paciente, assim como o cálculo de instrumentos para avaliar a atividade da doença.(40)

Dentre estes instrumentos, uma das principais ferramentas é o *Disease Activity Score (DAS)*, que é baseado no número de articulações dolorosas e edemaciadas de um total de 44 articulações, na avaliação global da doença através de uma escala analógica visual de 0 a 100mm, e na avaliação laboratorial (VHS ou PCR). O valor do DAS resulta de um cálculo matemático complexo que pode ser obtido com o auxílio de uma calculadora específica.(41)

A partir do DAS, vários estudos tentaram simplificar o escore e demonstraram que a avaliação de apenas 28 articulações seria confiável para a composição do escore de avaliação de atividade de doença.(42,43) Dessa forma, desenvolveu-se o DAS28 que avalia da mesma maneira que o DAS, mas conta apenas as articulações dos ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas (MCF), interfalangeanas proximais (IFP) e joelhos, excluindo pés e tornozelos.(43) A avaliação da atividade clínica usando o DAS28 define que há remissão da AR quando a sua pontuação é inferior a 2,6, baixa atividade de 2,6 a 3,2 pontos, atividade moderada de 3,2 a 5,1 e atividade intensa igual ou acima de 5,1 pontos. A pontuação máxima do índice DAS28 é 10.(44)

O *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) é outro escore formulado e validado para determinar a atividade da AR, apresentando uma associação significativamente forte com o DAS28 e o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) - questionário de avaliação funcional, em pacientes com AR ativa. Esse escore é obtido através da soma aritmética dos seguintes itens: contagem das articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação global da doença pelo médico e pelo paciente e o valor do PCR. Os valores do SDAI >26 denotam atividade intensa, entre 11,1 e 26 atividade moderada, entre 3,3 e 11,1 atividade mínima e menor ou igual a 3,3 remissão clínica.(45)

Em um estudo, Aletaha propôs um escore sem a necessidade do uso dos reagentes de fase aguda (VHS e PCR). O *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) apresentou correlação com os outros índices de atividade da doença (DAS28 e SDAI) e com o HAQ. Os valores >22 indicam intensa atividade da AR, entre 10,1 e

22 atividade moderada, entre 2,8 e 10,1 mínima atividade e menor ou igual a 2,8 remissão da doença.(46)

O HAQ consiste em um questionário autoaplicável para avaliação funcional com 20 questões divididas em oito componentes (vestir-se e arrumar-se, levantar-se, alimentar-se, caminhar, higiene, alcançar objetos, preensão e desempenho de atividade), cada um contendo dois ou três itens. Para cada item é solicitado ao paciente que assinale em uma escala de 0 a 3 correspondendo a sua dificuldade em realizar cada atividade proposta (sem qualquer, com pouca, com muita dificuldade ou incapaz de realizar). Obtém-se o índice do HAQ pela média aritmética dos maiores escores de cada componente.(47) Com HAQ entre 0 e 1 temos uma limitação leve; maior que 1 até 2 - limitação moderada e maior que 2 até 3 - limitação grave.(48)

Em relação ao tratamento da AR, as drogas modificadoras do curso da doença (DMARD) devem ser indicadas para todo o paciente a partir da definição do diagnóstico de AR(49) podendo ser iniciadas em pacientes com artrite indiferenciada e biomarcadores preditores de AR, como o FR e/ou anti-CCP positivos.(50) Os principais medicamentos dessa classe incluem: hidroxicloroquina, difosfato de cloroquina, sulfassalazina, metotrexate, leflunomida, azatioprina e ciclosporina.(51)

O fármaco de primeira linha no tratamento da AR é o metotrexate (MTX), cuja eficácia em reduzir sinais e sintomas de atividade da doença, melhorar o estado

funcional e reduzir a progressão das lesões radiográficas está bem estabelecida.(52)

Na falha em atingir remissão através dos índices de atividade da doença, com as doses máximas toleradas de MTX ou na presença de eventos adversos, recomenda-se a sua troca ou a combinação de DMARDs. As combinações mais utilizadas são MTX com cloroquina, com sulfassalazina ou a associação destas três drogas e a associação de MTX com leflunomida.(53)

Os biológicos estão indicados para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar do tratamento com pelo menos dois esquemas de DMARD, sendo um desses esquemas uma combinação de DMARD.(51,53)

Dentre eles, temos:

- * Bloqueadores do TNF-alfa: adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe;

- * Depletor de linfócito B: rituximabe;

- * Bloqueador da coestimulação do linfócito T: abatacepte;

- * Bloqueador do receptor de interleucina-6: tocilizumabe(51,53)

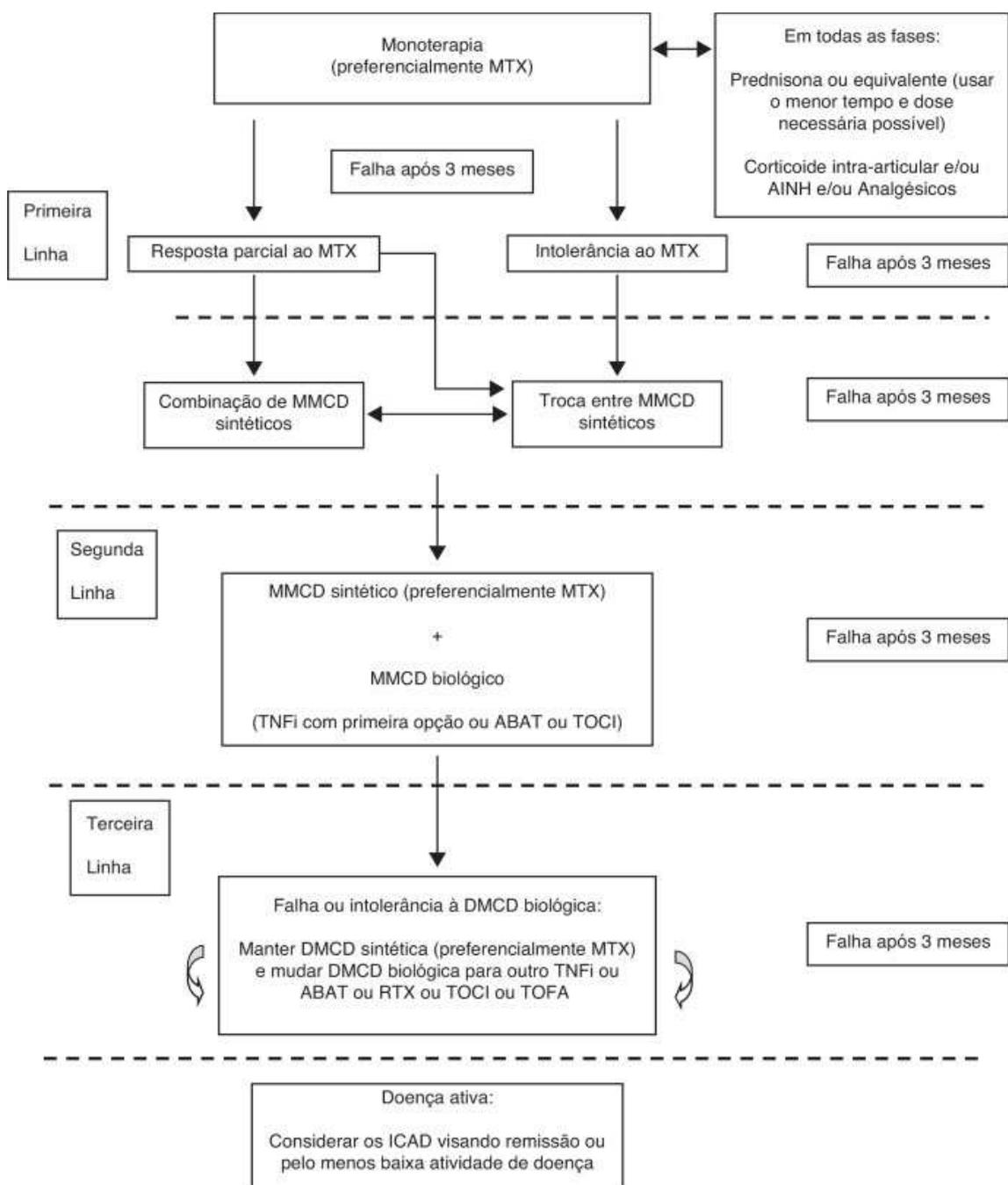
As DMARDs biológicas recomendadas como primeira linha após falha à DMARDs sintéticos são os bloqueadores do TNF-alfa, abatacepte ou tocilizumabe. Na falha à obtenção de remissão após 3-6 meses de tratamento, pode-se trocar

para um segundo bloqueador do TNF-alfa ou modificar para uma DMARD biológico com outro mecanismo de ação, incluindo o rituximabe.(54)

Em 2014, o tofacitinibe, um medicamento modificador do curso da doença sintético, alvo específico, inibidor seletivo das Janus quinases (JAK), foi aprovado para uso no Brasil. Segundo a atualização no Consenso de Tratamento de AR da Sociedade Brasileira de Reumatologia, o Tofacitinibe, em monoterapia ou em associação ao MTX, é uma opção para os pacientes com AR em atividade moderada ou alta, após falha de pelo menos dois esquemas com diferentes DMARD sintéticos e um esquema de DMARD biológico. (55)

A figura 1 traz o fluxograma para tratamento medicamentoso da AR recomendado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Figura 1 – Fluxograma para o tratamento medicamentoso da AR



ABAT, abatacepte; AINH, anti-inflamatório não hormonal; MMCD, medicamento modificador do curso da doença; MTX, metotrexato; RTX, rituximabe; TNFi, inibidores do fator de necrose tumoral; TOCI, tocilizumabe; TOFA, tofacitinibe.

MTX - metotrexate, AINH - antiinflamatórios não-hormonais, DMCD - drogas modificadoras do curso da doença, anti-TNF - anti-fator de necrose tumoral, ABAT - abatacept, TOCI - tocilizumabe, RTX - rituximabe, ICAD - indicadores clínicos de atividade da doença

Fonte: Mota et al. 2015 (55)

Os fatores clínicos e laboratoriais podem ser considerados pobres preditores para avaliação do tratamento com DMARD(56). Há críticas aos índices de atividade inflamatórias, pois pode haver fatores de confusão já que uma das variáveis é a dor que é subjetiva.(57) Ranzolin et al, investigaram 270 pacientes com AR, sendo que 32 destes apresentavam fibromialgia concomitantemente. Os investigadores encontraram que os pacientes que possuíam fibromialgia apresentavam maiores índices de DAS28 e HAQ. No caso do DAS28 chegava a aumentar um ponto, o que é considerado bastante, levando a erros de classificação do estado da doença.(57)

O uso de técnicas de imagem como a ultrassonografia (US) podem auxiliar o diagnóstico, a avaliação e o manejo terapêutico em pacientes com AR.(58)

1.1 - Aspectos físicos da Ultrassonografia

A US pode ser definida como um fenômeno ondulatório elástico, de frequência superior ao limite dos sons audíveis (20 KHz - KiloHertz) pelos seres humanos.(59) O comprimento de onda, representado por λ , corresponde à distância em que o fenômeno se repete; pode representar também, a distância entre duas áreas de compressão ou dois pontos similares em uma onda.(59,60)

O processo físico que origina as ondas sonoras está relacionado aos cristais piezoelétricos do transdutor. O transdutor emite o sinal ultrassônico e ao mesmo tempo, funciona como detector. Os ecos de retorno produzem vibrações nos cristais, e alteram suas dimensões físicas acarretando o aparecimento de um

campo elétrico. Esse campo gera sinais que podem ser amplificados e mostrados em um monitor.(61) Cada transdutor possui uma frequência de ressonância natural, tal que quanto menor a espessura do cristal, maior será a sua frequência de vibração.(60,61)

As ondas mecânicas são medidas em milhões de Hertz (MHz). As frequências de ultrassons necessárias para obtenção de imagens médicas estão entre 1-30 MHz.(61) Quanto mais elevada for a frequência da onda utilizada, maior será a resolução da imagem criada. Quando se pretende avaliar um órgão superficial, como uma articulação, utilizam-se frequências de 10 - 18 MHz. Se for pretendido analisar estruturas mais profundas, como a cavidade abdominal, então, a frequência a ser utilizada deve ser mais baixa, em torno de 4 - 8 MHz. (61,62)

Como o US se dispersa muito facilmente quando está em contato com o ar, durante a realização do exame é sempre utilizado um gel entre o transdutor e a pele de modo a conduzir a elevada transmissão do sinal, isto é, permitir uma adaptação acústica do sensor ao meio a ser examinado.(63)

Cada estrutura de nosso corpo tem um tipo de ecogenicidade. Esse termo refere-se à capacidade de diferentes estruturas em refletir as ondas de US, gerando ecos. O parênquima dos órgãos e os tecidos são visualizados em vários tons de cinza.(63)

O termo "anecoico" é utilizado quando ocorre ausência de ecos, ou seja, uma estrutura anecoica é totalmente atravessada pelas ondas de US sem gerar eco. Isso é típico de estruturas líquidas que aparecem como imagens negras no

monitor.(59,63,64) Quando ocorre uma reflexão parcial ou intermediária das ondas de US, utiliza-se o termo "hipoecoico", e neste caso a imagem aparece no monitor em vários graus de cinza, como é típico da maioria dos tecidos moles. O termo "hiperecoico" se refere à alta reflexão das ondas de US e aparece como uma imagem branca e brilhante na tela, o que é típico dos ossos.(59,63,64)

Um mesmo aparelho de US pode detectar alterações em órgãos diversos, uma vez que podemos ajustar frequências e modos de operação.

O modo-A (modo de amplitude) é utilizado com menor frequência, mas ainda pode ser usado especialmente para exames oftálmicos e outras aplicações que requerem medidas de comprimento ou de profundidade precisas.(64)

A exibição mais utilizada é o modo-B, o qual se usa para diferenciar estruturas de diferentes ecogenicidades por meio do contraste da imagem obtida. Os retornos dos ecos fortes são muito brilhantes, e os ecos pobres são acinzentados ou pretos. Ainda no modo-B, a imagem de retorno é continuamente atualizada pelo computador, para fornecer uma imagem bidimensional (2-D), que é uma imagem dinâmica ou em tempo real.(59,64)

O modo-M é usado em ecocardiografia para obter imagens de alta resolução de estruturas cardíacas que se movimentam durante o exame.(64)

O estudo com Doppler reflete ondas em movimento e se faz para detectar fluxo sanguíneo. Este mostra a direção e a taxa do fluxo sanguíneo circulante em grandes vasos. Já o power Doppler (PD) mostra a amplitude do sinal do Doppler,

sendo melhor para avaliar fluxos de baixa velocidade como na sinovite articular onde há neoangiogênese e hipervascularização.(65)

1.2 - Ultrassonografia na Reumatologia

Atualmente a US é usada rotineiramente para o diagnóstico e monitorização da sinovite em Reumatologia. Alguns estudos demonstraram que essa técnica é até sete vezes mais sensível que a radiografia para detecção de AR inicial.(66,67) Além disso, a US foi validada para o diagnóstico de esclerodermia (68), para a avaliação de entesites na espondilite anquilosante(69), para diagnóstico diferencial de gota e osteoartrose(70), punções e infiltrações guiadas (71), além de outras utilidades na prática clínica.

O exame ultrassonográfico tem algumas vantagens quando comparado a outras técnicas de imagens, tais como: ausência de irradiação, não ser invasivo, rápido, de baixo custo, e pode visualizar várias articulações em movimento; além disso, pode ser repetido sem maiores riscos, e é de boa aceitação pelo paciente.(72) A desvantagem maior é ser um método operador-dependente, exigindo do profissional conhecimento anatômico, patológico e das técnicas permitidas pelo aparelho. (73)

Por ser um exame operador-dependente e isso se tornar uma dificuldade para o método, alguns estudos foram realizados para analisar a reprodutibilidade da US. Naredo *et al.*, realizaram um projeto chamado "*Teach the Teachers*"

(*ensinar os professores*) que incluiu 22 reumatologistas e um radiologista com experiência. Avaliaram pacientes com AR e encontraram uma boa concordância com Kappa de 0,73 para sinovite e 0,64 para erosões.(74) Segundo Gutierrez *et al.*, o treinamento de 4 semanas para reumatologistas sem experiência em US foi suficiente para a obtenção de concordância moderada a excelente para erosões ósseas.(75)

Bisi *et al.*, avaliaram 1380 articulações de pacientes com AR, sendo dois reumatologistas com pouca experiência e um reumatologista com experiência no método. Encontram confiabilidade interobservadores razoável a boa para sinovite, o menor kappa foi de 0,33 em 3 MCF volar e o maior kappa foi de 0,70 para sinovite de 3 IFP volar. Na avaliação do sinal de PD foi encontrado kappa variando de 0,53 em punho dorsal a concordância plena em 3 MCF dorsal e para erosões, obtiveram kappa de 0,70 em 3 MCF dorsal e 0,97 para 3 IFP.(76)

Na última década, houve um aumento de reumatologistas que passaram a utilizar a US na prática diária. Devido ao conhecimento da anatomia musculoesquética e da clínica das doenças reumatológicas, o reumatologista faz da US uma extensão do exame físico.(77)

O grande papel da US é a exploração das articulações e todo seu processo patológico. A US é capaz de avaliar a sinovite através da escala de cinza (modo B) demonstrando espessamento sinovial e a neoangiogênese sinovial através da captação do sinal de PD.(78)

O estudo com Doppler se faz para detectar fluxo sanguíneo. O Doppler ultrassonográfico é gerado pelo movimento dos eritrócitos no sistema vascular. O

Color Doppler (CDUS) mostra direção e a velocidade do fluxo sanguíneo de um vaso. Já o PD mostra a amplitude do sinal do Doppler sendo melhor para avaliar fluxos de baixa velocidade como na sinovite articular onde há neoangiogênese e hipervascularização. Esse sinal traduz de forma dinâmica o processo da angiogênese envolvida na fisiopatogenia da doença que poderá levar a erosão e deformidades articulares. (65,79)

Szkudlarek *et al.* propuseram uma classificação para o espessamento sinovial em quatro estágios. Grau zero (ausente): não há espessamento sinovial; grau 1 (leve): há mínimo espessamento sinovial; grau 2 (moderada): há espessamento sinovial com elevação da cápsula articular; grau 3 (severa): importante distensão da cápsula articular. (80)

O PD é qualificado por graus: grau 0 = ausente (sem sinal de PD, sem fluxo intra-articular); grau 1 = leve (um sinal de PD); grau 2 = moderado (dois ou três sinais de PD, ou seja, <50% de fluxo intra-articular); grau 3 = marcada (>50% de fluxo intra-articular).(81) O princípio dessa técnica é a amplitude do sinal Doppler, a qual é determinada pela presença de volume sanguíneo, e por isso trata-se de um exame eficiente para avaliar vasos de pequeno calibre como aqueles presentes na sinóvia.(82) O desenvolvimento da tecnologia do PD determinou uma melhor sensibilidade e especificidade do US na avaliação da atividade inflamatória da AR.(83) No entanto, a interpretação dos achados do PD depende da qualidade do equipamento, das condições técnicas do exame e da experiência do examinador. (77,84)

Outra funcionalidade importante da US é a visualização de erosões.

Segundo OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*), a erosão é uma descontinuidade da superfície óssea visível em dois planos perpendiculares (horizontal e transversal).(85) O US pode detectar erosões antes de aparecerem na radiografia tendo capacidade de visualizar lesões ósseas precocemente. As erosões são classificadas como: 0 = sem erosão, 1 = muito pequena (<1mm), 2 = pequena (1-2mm), 3 = moderada (2-4mm) e 4 = larga (>4mm).(86) A presença dessa descontinuidade óssea no início da doença é sinal de mau prognóstico, afetando a monitorização e a decisão terapêutica.(86)

Há vários estudos relatando o impacto da US no diagnóstico de AR, principalmente, a doença em estágio precoce com uma maior acurácia que o exame clínico na detecção de sinovite. Szkudlarek *et al.*, investigaram as metatarsofalangeanas (MTF) para sinovite subclínica, calcularam a sensibilidade do US em relação a ressonância nuclear magnética (RNM) que foi de 0,87, enquanto a sensibilidade do exame clínico foi de apenas 0,43. Nesse estudo conclui-se que o US apresenta maior acurácia que o exame clínico na avaliação de pequenas articulações do pé, as quais podem estar precocemente acometidas em pacientes com AR. (87)

Em uma recente revisão sistemática, Nguyen *et al.*, avaliaram a prevalência de sinovite residual em pacientes com artrite reumatoide apresentando remissão clínica. Foram incluídos 19 artigos, totalizando 1618 pacientes sendo 1369 em remissão clínica. A relação entre a persistência do sinal de PD com a piora clínica do paciente (flare) foi estabelecida através de um odds ratio de 3,2 [(95% CI 1.8, 5.9), P = 0.0001, I(2) = 0%] e o dano estrutural articular em 1 a 2 anos através de

um odds ratio de 6,95 [(95% CI 3.4, 13.9), $P < 0.0001$, $I(2) = 6\%$]. (88)

Outros trabalhos também demonstraram a relação entre o sinal de PD com a vascularização articular (neoangiogênese) e patologia sinovial. Andersen *et al.*, avaliaram 29 pacientes com AR através do sinal de CDUS e biópsia sinovial de punhos e mãos. O sinal de CDUS mostrou uma associação com os escores de sinovite (hiperplasia sinovial, ativação estromal e infiltrado inflamatório) (Spearman $r = 0,43$, $p = 0,003$) e com as análises imuno-histoquímicas: von Willebrand fator ($r = 0,44$, $p = 0,01$), CD68 ($r = 0,53$, $p = 0,02$), Ki67 ($r = 0,57$, $p = 0,05$) e CD3 ($r = 0,57$, $p = 0,0003$). (89)

Kelly *et al.*, avaliaram 12 pacientes com artrite inicial com exame de US e biópsia sinovial de joelhos. Demonstraram que a avaliação ultrassonográfica do tecido sinovial reflete a vascularização sinovial, através do sinal de PD que mostrou uma boa correlação com a área histológica vascular (Spearman $r = 0,73$) e fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF), angiopoietina 2 e Tie-2 (tirosina quinase). Além disso, fatores linfangiogênicos tais como VEGF-C e VEGF-R3 correlacionaram-se bem com avaliação de sinovite pela US. (90)

Como mencionado acima, o uso do Doppler ultrassonográfico (DUS) tem sido usado para detecção de alterações sinoviais em AR e tem sido validado para avaliar a atividade inflamatória da doença. O grau de inflamação pode ser estimado usando o color Doppler ou o power Doppler e as mudanças no grau de atividade da doença, monitoradas pela quantidade de pixels coloridos na região de interesse.

Entretanto, para quantificar o grau de inflamação usa-se o Doppler espectral, através do índice de resistência (RI). (91) O RI é um cálculo automático realizado pela máquina de ultrassonografia quando ajustado o color ou o power Doppler, que é definido como $[(\text{velocidade sistólica máxima} - \text{velocidade diastólica final}) / \text{velocidade sistólica máxima}]$. (91) O RI é um valor numérico da quantidade de fluxo diastólico e é diretamente proporcional à resistência vascular periférica. O RI tem sido utilizado em obstetrícia e em nefrologia para dar um valor numérico para o componente diastólico das artérias umbilicais e das artérias do rim transplantado. (92)

Quando não há fluxo diastólico nos tecidos em repouso o valor do RI é 1. O fluxo normal ao nível dos tecidos moles é caracterizado por alta resistência porque a velocidade diastólica foi considerada como sendo zero. Ao contrário, o processo inflamatório é caracterizado pelo aumento da perfusão e permeabilidade dos vasos e da neovascularização e, conseqüentemente, um aumento da velocidade diastólica e diminuição do RI ao nível da sinóvia inflamada. (91,93)

Estudos anteriores apoiaram a observação de que o fluxo persistente durante a diástole e, conseqüentemente, os baixos valores de RI indicam inflamação e patologia, enquanto o fluxo musculoesquelético normal é caracterizado por alta resistência, com fluxo zero ou fluxo diastólico negativo. (93)

Alguns fatores externos influenciam no valor do RI, dentre eles: tabagismo, temperatura ambiente, idade, exercício, raynaud, doença vascular grave, estenose arterial, pressão arterial e alguns medicamentos. (94)

Terslev *et al.* realizaram um estudo em 88 pacientes com AR estabelecida e em 27 controles saudáveis para calcular a sensibilidade e a especificidade do

Doppler espectral, bem como definir um ponto de corte para o RI, para distinguir fluxo fisiológico do inflamatório. Concluíram que RI com valores abaixo de 0,83 denotariam processo inflamatório com sensibilidade de 0,72 e especificidade de 0,70 e valores acima de 0,83 seriam vasos normais. (95)

Carotti *et al.* em 2012, replicaram o trabalho de Terslev com 43 pacientes com AR e 43 controles saudáveis, encontraram um ponto de corte melhor para o RI. Se o RI for menor que 0,79 apresenta sensibilidade de 89,6% e especificidade de 78,8% (likelihood ratio positivo=4,22) para detecção de fluxo anormal na AR. Se aplicasse o valor de corte de 0,83, o teste ganharia em especificidade (95,6%) mas perderia muito em sensibilidade (63,6%) com likelihood ratio de 2,63.(96)

Como descrito anteriormente, o US é capaz de avaliar a sinovite e dano articular, além de monitorar a resposta terapêutica em pacientes com AR. Contudo, um escore ultrassonográfico ideal para avaliação de sinovite na AR ainda não foi completamente definido na literatura. Vários trabalhos descreveram diferentes escores simplificados, mostrando uma ótima correlação com os índices de atividade da doença. Na tentativa de definir qual seria o melhor, em 2011, o grupo do OMERACT realizou uma revisão sistemática onde todos os escores publicados até aquela ocasião foram analisados, concluiu-se que ainda não havia consenso sobre o tema, sendo uma tarefa desafiadora definir o número mínimo de articulações a ser incluído em um escore global e que represente, realmente, a atividade inflamatória no paciente como um todo. (97)

Chakr *et al.* em 2013, fizeram uma revisão da literatura para descrever os desafios em encontrar um escore perfeito para a avaliação da atividade da AR. (98) Nessa revisão, exaltam dois escores, de Naredo *et al.* que mostrou uma

simplicação na avaliação de 12 articulações em comparação com 44 articulações de 160 pacientes tratados mais de 6 meses. Este escore demonstrou ser válido, reprodutível, sensível e viável, com média de duração de 22 minutos por exame ultrassonográfico. (97,99) Outro escore foi proposto por Backhaus *et al.*, que utilizou 7 articulações (5 articulações da mão e 2 do pé) em 120 pacientes tratados mais de seis meses refletindo de forma eficaz a atividade da doença e a resposta terapêutica. Esse escore foi o primeiro a descrever alterações erosivas e inflamatórias (sinovite e tenossinovite/paratendinites). (97,100)

Outro estudo validou um novo escore de 6 articulações (segunda MCF, punhos e joelhos) com base no escore de 12 articulações descrito acima. O escore 6 mostrou uma correlação estatística entre o escore 12 e DAS28. (101)

O uso de um escore que incluísse articulações dos pés implicaria em alterações organizacionais que dificultariam a coleta de dados. No presente estudo, portanto, optamos por utilizar um escore ultrassonográfico composto por 10 articulações exclusivamente de mãos (punhos, 2a e 3a MTCs e 2a e 3a IFPs bilateralmente), previamente utilizado para acessar anormalidades ultrassonográficas em AR inicial numa coorte de 12 meses com 48 pacientes com AR, e que encontrou correlações significativas com DAS28. (102)

A US tornou-se um exame útil para investigação da inflamação e do dano articular. O desenvolvimento da tecnologia do PD determinou uma melhor sensibilidade e especificidade do US na avaliação da atividade inflamatória da AR. No entanto, a interpretação dos achados do PD dependem da qualidade do equipamento, das condições técnicas do exames e da experiência do examinador.

(103) A quantificação, através do Doppler espectral pelo cálculo do RI, pode minimizar esses vieses de interpretação.

O quanto o US contribui, efetivamente, para o manejo dos pacientes com AR ainda não é uma questão totalmente esclarecida. Recentemente, os resultados do estudo *ARTIC TRIAL* foram apresentados, 238 pacientes foram randomizados. O estudo comparou uma estratégia de tratamento intensiva em pacientes com AR inicial (menos de 2 anos de doença e sem tratamento) com e sem a aplicação do US. O objetivo era chegar num DAS28 < 2,6 e/ou nenhuma articulação com captação de PD após 2 anos. Este estudo não encontrou diferença entre usar ou não a US na probabilidade de atingir remissão clínica sustentada e na progressão radiográfica. Ambas as abordagens demonstraram melhora sustentada nos desfechos clínicos e mínima progressão radiográfica neste grupo de pacientes.

(104)

O grupo ACR/EULAR que estuda intensamente a US na Reumatologia, acredita que há dados suficientes para a incorporação da US na prática médica, principalmente, em relação à confirmação diagnóstica, avaliação da resposta ao tratamento e avaliação do estágio da doença. (105)

2 - JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A ultrassonografia musculoesquelética tem se tornado uma ferramenta importante na prática diária do Reumatologista, podendo ser considerada como uma extensão do exame clínico habitual. O exame ultrassonográfico pode ser de utilidade no diagnóstico precoce, monitorização, decisão e intervenção terapêutica na AR.

Sabe-se que a neoangiogênese é um dos preditores de pior prognóstico da doença. Entretanto, este parâmetro tem sido estudado apenas em escala semi-quantitativa através do PD. Considerando-se o pequeno número de estudos, há necessidade de quantificarmos a atividade inflamatória sinovial através do Doppler espectral. A quantificação do RI, objeto deste estudo, pode se tornar uma ferramenta adicional na avaliação do processo inflamatório reumatoide.

3 - HIPÓTESES

H0: Não há correlação de Doppler espectral, quantificado através do RI, com escores ultrassonográficos e índices de atividade inflamatória da AR.

H1: Há correlação de Doppler espectral, quantificado através do RI, com escores ultrassonográficos e índices de atividade inflamatória da AR.

4 - OBJETIVO:

Quantificar, em pacientes PD-positivos, o RI e correlacionar este índice com escores ultrassonográficos e índices de atividade inflamatória da AR.

5 - MÉTODOS:

5.1 - *Delineamento do estudo:*

Estudo observacional transversal.

5.2 - *População em estudo*

A população estudada foi composta de 112 pacientes do Ambulatório de Reumatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Os pacientes elegíveis aceitaram, através de consentimento informado, a participação no estudo.

Critérios de Inclusão:

1. Preencher critérios diagnósticos para AR de acordo com ACR (1987) (32,106)
2. Pacientes de ambos os sexos,
3. Idade a partir de 18 anos.

Critérios de exclusão:

1. Cirurgia prévia em mãos e punhos
2. Deformidades graves em mãos que dificultem a avaliação ultrassonográfica das estruturas articulares.
3. Ausência do sinal de power Doppler no exame de ultrassonografia

Durante a visita o paciente era avaliado clinicamente por um profissional habilitado que preenchia uma ficha de coleta de dados. O exame ultrassonográfico era realizado no mesmo dia por outro profissional.

5.3 - Avaliação Clínica

Foi realizada a contagem articular, com cálculo do escore DAS28 (43,107) e aplicação do questionário de avaliação capacidade funcional – HAQ (48,107). Dados demográficos, clínicos, laboratoriais de rotina e de tratamento em uso foram coletados. Essa avaliação era realizada por profissional habilitado que não realizava o exame ultrassonográfico.

5.4 - Avaliação ultrassonográfica

O exame ultrassonográfico de pequenas articulações com equipamento de alta resolução modelo MyLab 60 (ESAOTE, Gênova, Itália), pertencente ao Serviço de Reumatologia da PUCRS, com transdutor linear de alta frequência (18 MHz) foi realizado nos pacientes por duas Reumatologistas com treinamento em ultrassonografia reumatológica, imediatamente após a avaliação clínica. Ambas eram cegas em relação às avaliações clínica, laboratorial e tratamento dos pacientes. A avaliação ultrassonográfica foi feita pela Reumatologista 1 e, em seguida, pela Reumatologista 2 de forma cegada ao exame, seguindo o mesmo protocolo de obtenção de imagens, usando o mesmo aparelho em 20 pacientes para calcular o valor de Kappa. Nos demais pacientes o exame ultrassonográfico era realizado por uma das Reumatologistas. Sendo uma das Reumatologistas a

doutoranda pesquisadora em questão.

Foi realizado o exame bilateral longitudinal e transversal das segundas e terceiras articulações MCF dorsal, segundas e terceiras IFP volares e punhos dorsal, com vistas à busca da presença sinovite pela escala de cinzas, erosões e sinal de PD (qualitativo e semi-quantitativo), além da medição do RI. O RI foi determinado em três vasos dentro da membrana sinovial da articulação com maior Doppler, quando não havia essa possibilidade (PD igual a 1, por exemplo) era calculado nos vasos disponíveis. O RI é definido como (velocidade de pico sistólico final menos velocidade diastólica) / pico da velocidade sistólica). Valores de RI abaixo de 0,79 foram compatíveis com inflamação. (108) O valor médio do RI foi calculado como uma estimativa da inflamação sinovial.

Padronizamos que a frequência para o PD era de 10 a 12 MHz, com frequência de repetição de pulso (PRF) de 0,5 a 0,7 KHz, ajuste do ganho até o desaparecimento dos artefatos e filtro baixo. Todos os pacientes foram examinados na mesma sala com temperatura controlada através de ar condicionado central (22 graus), no período da manhã, pacientes ficavam em repouso pelo menos 30 minutos antes do exame.

Através de escalas semiquantitativas cinza e pelo PD, a cavidade intra-articular de todas as articulações analisadas foi classificada em 0 a 3:

Avaliação semiquantitativa pela escala cinza da sinovite (80,109) foi classificada como: 0 = ausente, 1 = leve (discreta imagem hipocóica/anecóica na cápsula articular, 2 = moderada (elevação da cápsula articular) e 3 = severa ou marcada (caracteriza importante distensão da cápsula articular)

Avaliação semiquantitativa da atividade inflamatória sinovial, através do PD (81,110) foi classificada como: 0 = ausente (nenhum sinal de PD, ou seja, sem fluxo intra-articular), 1= leve (um sinal de PD), 2 = moderada (2 ou 3 sinais de PD, ou seja <50% de fluxo intra-articular) e 3 = severa ou marcada (> 50% de fluxo intra-articular).

No presente estudo, portanto, optamos por utilizar um escore ultrassonográfico, composto por 10 articulações exclusivamente de mãos (punhos, 2a e 3a MTCs e 2a e 3a IFPs bilateralmente), previamente utilizado para acessar anormalidades ultrassonográficas em AR inicial, e que encontrou correlações com DAS 28. (111) Dependendo do nível de proliferação sinovial e atividade inflamatória da vascularização, cada imagem foi pontuada 0, 1, 2 e 3 em GS e PD. O escore 10 GS (0-30) foi considerado a soma das imagens da proliferação sinovial e o escore 10 PD (0-30) foi considerada a soma das dez imagens do sinal de PD.(111)

A presença ou ausência de erosões foi pesquisada de acordo com a definição para erosões dos critérios OMERACT (presença de interrupção da cortical óssea vista em dois planos perpendiculares). (112)

A avaliação das imagens obtidas foi efetuada de maneira independente pelos dois examinadores.

Todas as imagens foram armazenadas em Hard Disk (HD) externo e enviadas para sistema virtual de dados (Dropbox) protegida com senha para a segurança dos dados.

5.5 - Análise Estatística:

A amostra foi calculada com base em uma prevalência de 1% da AR na população com erro amostral de 5% e nível de confiança de 95%, estimou-se obter 85 pacientes. Considerando um poder de 80% de detecção no mínimo moderada ($r \geq 0,30$) assumindo um valor de P igual ou menor que 0,05 como estatisticamente significativo.

Os valores de kappa foram utilizados para avaliar a confiabilidade interobservador do exame ultrassonográfico. Calculou-se weighted kappa linear quando a concordância ficasse abaixo dos 50%; quando a mesma fosse acima dos 50%, utilizamos o PABAK (prevalence-adjusted bias-adjusted kappa). Os valores de kappa foram estratificados em: <0.20: correlação pobre; entre 0.21 e 0.40: razoável; entre 0.41 e 0.60: moderado; entre 0.61 e 0.80: bom; e entre 0.81 e 1: excelente. (113)

Variáveis quantitativas foram estatisticamente (teste de *Kolmogorov-Smirnov*) e graficamente analisadas quanto à normalidade da distribuição. Quando possível, as variáveis quantitativas não-normais foram transformadas logaritmicamente para permitir o uso de testes paramétricos. Variáveis categóricas foram descritas como números e percentuais.

Variáveis com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão (DP), e comparações entre os grupos foram feitas usando Teste *t* de *Student* ou análise de variância (ANOVA).

Variáveis ordinais ou quantitativas com distribuição não-normal foram

descritas como mediana e intervalo interquartis (IIQ, representando os valores dos percentis 25 e 75), e as comparações entre grupos foram feitas usando os testes de *Mann-Whitney* ou *Kruskal-Wallis*.

Para pesquisa de correlação, utilizou-se o teste de correlação de *Spearman* (r_s , para análises envolvendo variáveis não-normais) ou teste de correlação de *Pearson* (r_p , para análises incluindo apenas variáveis com distribuição normal).

Valores de P igual ou inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

Os programas estatísticos utilizados foram o SSPS 20.0 e WinPepi 11.35 para o cálculo dos diferentes kappas.

5.6 - Aspectos Éticos:

Todos os participantes receberam um termo de consentimento livre e esclarecido (anexo H), que abordava as questões do projeto, bem como a garantia de confidencialidade. O estudo foi aprovado pelo Comitê Científico e pelo Comitê de Ética do HSL da PUCRS (Parecer CEP 519.678).

9 - BIBLIOGRAFIA:

1. Bone P, Mader R. Kelley's Textbook of Rheumatology. 6th ed. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: W B Saunders; 2013. 1680-1691 p.
2. Deane KD. Can rheumatoid arthritis be prevented? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Aug;27(4):467–85.
3. Senna ER, De Barros ALP, Silva EO, Costa IF, Pereira LVB, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):594–7.
4. Almeida M do STM, Almeida JVM, Bertolo MB. Características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no Piauí, Brasil – avaliação de 98 pacientes. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Jan;54(5):360–5.
5. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010 Sep 25;376(9746):1094–108.
6. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):30–7.
7. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ WP. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th ed. Atlanta (GA): Springer; 2008. 209-17 p.
8. Astorga GP, Williams RC. Altered reactivity in mixed lymphocyte culture of lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1969 Dec;12(6):547–54.
9. Kochi Y, Suzuki A, Yamamoto K. Genetic basis of rheumatoid arthritis: a current review. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Sep 19;452(2):254–62.
10. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis.

Am Fam Physician. 2005 Sep 15;72(6):1037–47.

11. Markatseli TE, Papagoras C, Drosos AA. Prognostic factors for erosive rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jan;28(1):114–23.
12. Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, Purcell S, Lee AT, Karlson EW, et al. Replication of Putative Candidate-Gene Associations with Rheumatoid Arthritis in >4,000 Samples from North America and Sweden: Association of Susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am J Hum Genet*. 2005 Dec;77(6):1044–60.
13. Turk SA, van Beers-Tas MH, van Schaardenburg D. Prediction of future rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Nov;40(4):753–70.
14. Goeldner I, Skare TL, de Messias Reason IT, Nisihara RM, Silva MB, da Rosa Utiyama SR. Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. *Clin Rheumatol*. 2011 Jul;30(7):975–80.
15. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):38–46.
16. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205–19.
17. Ishikawa H, Hirata S, Andoh Y, Kubo H, Nakagawa N, Nishibayashi Y, et al. An immunohistochemical and immunoelectron microscopic study of adhesion molecules in synovial pannus formation in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1996 Jan;16(2):53–60.
18. Goldring SR. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Jul;14(4):406–10.

19. Zvaifler NJ, Tsai V, Alsalameh S, von Kempis J, Firestein GS, Lotz M. Pannocytes: distinctive cells found in rheumatoid arthritis articular cartilage erosions. *Am J Pathol.* 1997 Mar;150(3):1125–38.
20. Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2005 Jun;11(3 Suppl):S39-44.
21. Lina C, Conghua W, Nan L, Ping Z. Combined treatment of etanercept and MTX reverses Th1/Th2, Th17/Treg imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol.* 2011 Aug;31(4):596–605.
22. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jul;51 Suppl 5:v3-11.
23. Lindstrom TM, Robinson WH. Rheumatoid arthritis: a role for immunosenescence? *J Am Geriatr Soc.* 2010 Aug;58(8):1565–75.
24. Feldmann M. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2002 May;2(5):364–71.
25. Arend WP, Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990 Mar;33(3):305–15.
26. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gómez-Reino J. Rheumatoid factor and response to TNF antagonists in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Joint Bone Spine.* 2014 Jan;81(1):41–50.
27. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2773–82.
28. Cordonnier C, Meyer O, Palazzo E, de Bandt M, Elias A, Nicaise P, et al. Diagnostic value of anti-RA33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear

factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with rheumatoid factor. *Br J Rheumatol.* 1996 Jul;35(7):620–4.

29. Firestein GS, Budd RC HJE. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* 8th ed. Elsevier; 2009.
30. Silveira IG, Burlingame RW, von Mühlen CA, Bender AL, Staub HL. Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested for RF. *Clin Rheumatol.* 2007 Nov;26(11):1883–9.
31. Pincus T, Gibson KA, Shmerling RH. An evidence-based approach to laboratory tests in usual care of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jan;32(5 Suppl 85):S-23-8.
32. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315–24.
33. Aletaha D, Breedveld FC, Smolen JS. The need for new classification criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov;52(11):3333–6.
34. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol.* 1998 Mar;25(3):417–26.
35. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 Jun 17;350(25):2591–602.
36. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569–81.
37. Klarenbeek NB, Kerstens PJSM, Huizinga TWJ, Dijkmans BAC, Allaart CF. Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. *BMJ.* 2010

Jan;341:c6942.

38. Ruderman EM, Nola KM, Ferrell S, Sapir T, Cameron DR. Incorporating the treat-to-target concept in rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm*. 2012 Jan;18(9):1–18.
39. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004 Jan;22(2 Suppl 1):1–12.
40. Wolfe F, Cush JJ, O'Dell JR, Kavanaugh A, Kremer JM, Lane NE, et al. Consensus recommendations for the assessment and treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001 Jun;28(6):1423–30.
41. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Jan;23(5 Suppl 39):S93-9.
42. Fuchs HA, Pincus T. Reduced joint counts in controlled clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Apr;37(4):470–5.
43. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44–8.
44. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. 1998 Oct;41(10):1845–50.
45. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Feb;42(2):244–57.
46. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*.

2005 Jan;7(4):R796-806.

47. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980 Feb;23(2):137–45.
48. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Jan;23(5 Suppl 39):S14-8.
49. Abourazzak F, El Mansouri L, Huchet D, Lozac’hmeur R, Hajjaj-Hassouni N, Ingels A, et al. Long-term effects of therapeutic education for patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2009 Dec;76(6):648–53.
50. Lovisi Neto BE, Jennings F, Barros Ohashi C, Silva PG, Natour J. Evaluation of the efficacy of an educational program for rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jan;27(1):28–34.
51. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):631–7.
52. O’Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996 May 16;334(20):1287–91.
53. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492–509.
54. Mota LMH da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2013 Apr;53(2):158–83.
55. Mota LMH da, Cruz BA, Albuquerque CP de, Gonçalves DP, Laurindo IMM,

Pereira IA, et al. Posicionamento sobre o uso de tofacitinibe no algoritmo do Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(6):512–21.

56. Hider SL, Silman AJ, Thomson W, Lunt M, Bunn D, Symmons DPM. Can clinical factors at presentation be used to predict outcome of treatment with methotrexate in patients with early inflammatory polyarthritis? *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):57–62.
57. Ranzolin A, Brenol JCT, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun 15;61(6):794–800.
58. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, Buch MH, Iagnocco A, Terslev L, et al. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes? *Postgrad Med J.* 2012 Aug;88(1042):482–6.
59. Wakefield RJ, D'Agostino MA. *Essential Applications of Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology.* 1st ed. Philadelphia: Saunders; 2010. 3-14 p.
60. Bruyn GAW, Schmidt W. *Introductory Guide to Musculoskeletal Ultrasound for the Rheumatologist.* Berlin: Bohn Stafleu Van Loghum; 2006. 17-20 p.
61. Rizzatto G. Ultrasound transducers. *Eur J Radiol.* 1998 May;27 Suppl 2:S188-95.
62. Kossoff G. Basic physics and imaging characteristics of ultrasound. *World J Surg.* 2000 Feb;24(2):134–42.
63. Farrow C. Ultra talk: beginners guide to the language of ultrasound. *Vet Radiol Ultrasound.* 1992;33(11):33–31.
64. Huda W, Slone R. Ultrasound, in review of *Radiologic Physics.* 2nd ed.

Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2003. 178 p.

65. Wakefield RJ, Brown AK, O'Connor PJ, Emery P. Power Doppler sonography: improving disease activity assessment in inflammatory musculoskeletal disease. *Arthritis Rheum.* 2003 Feb;48(2):285–8.
66. Schmidt WA. Value of sonography in diagnosis of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001 Apr 7;357(9262):1056–7.
67. Naredo E, Cabero F, Beneyto P, Cruz A, Mondéjar B, Uson J, et al. A randomized comparative study of short term response to blind injection versus sonographic-guided injection of local corticosteroids in patients with painful shoulder. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):308–14.
68. Di Geso L, Filippucci E, Girolimetti R, Tardella M, Gutierrez M, De Angelis R, et al. Reliability of ultrasound measurements of dermal thickness at digits in systemic sclerosis: role of elastosonography. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jan;29(6):926–32.
69. Gandjbakhch F, Terslev L, Joshua F, Wakefield RJ, Naredo E, D'Agostino M. Ultrasound in the evaluation of enthesitis: status and perspectives. *Arthritis Res Ther.* 2011 Jan;13(6):R188.
70. Meenagh G, Filippucci E, Iagnocco A, Delle Sedie A, Riente L, Bombardieri S, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist VIII. Ultrasound imaging in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Jan;25(2):172–5.
71. Epis O, Iagnocco A, Meenagh G, Riente L, Delle Sedie A, Filippucci E, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVI. Ultrasound-guided procedures. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Jan;26(4):515–8.
72. Naredo E, Acebes C, Möller I, Canillas F, de Agustín JJ, de Miguel E, et al. Ultrasound validity in the measurement of knee cartilage thickness. *Ann Rheum Dis.* 2009 Aug;68(8):1322–7.

73. Ferri M, Finlay K, Popowich T, Stamp G, Schuringa P, Friedman L. Sonography of full-thickness supraspinatus tears: comparison of patient positioning technique with surgical correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Jan;184(1):180–4.
74. Naredo E, Möller I, Moragues C, de Agustín JJ, Scheel AK, Grassi W, et al. Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a “Teach the Teachers” rheumatologist course. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jan;65(1):14–9.
75. Gutierrez M, Filippucci E, Ruta S, Salaffi F, Blasetti P, Di Geso L, et al. Inter-observer reliability of high-resolution ultrasonography in the assessment of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: experience of an intensive dedicated training programme. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Feb;50(2):373–80.
76. Bisi MC, do Prado AD, Rabelo C, Brollo F, da Silveira IG, de Mendonça JA, et al. Articular ultrasonography: interobserver reliability in rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Jan;54(3):250–4.
77. Kane D, Balint P V, Sturrock R, Grassi W. Musculoskeletal ultrasound--a state of the art review in rheumatology. Part 1: Current controversies and issues in the development of musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jul;43(7):823–8.
78. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):382–5.
79. Schmidt WA. Technology Insight: the role of color and power Doppler ultrasonography in rheumatology. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Jan;3(1):35–42; quiz 59.

80. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Østergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):955–62.
81. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Østergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2001 Sep;44(9):2018–23.
82. Wakefield RJ, Brown AK, O'Connor PJ, Karim Z, Grainger A, Emery P. Musculoskeletal ultrasonography: what is it and should training be compulsory for rheumatologists? *Rheumatology (Oxford).* 2004 Jul;43(7):821–2.
83. Newman JS, Adler RS, Bude RO, Rubin JM. Detection of soft-tissue hyperemia: value of power Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Aug;163(2):385–9.
84. Torp-Pedersen S, Christensen R, Szkudlarek M, Ellegaard K, D'Agostino MA, Iagnocco A, et al. Power and color Doppler ultrasound settings for inflammatory flow: impact on scoring of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2015 Feb;67(2):386–95.
85. Wakefield RJ, Balint P V, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino M-A, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005 Dec;32(12):2485–7.
86. Keen HI, Emery P. How should we manage early rheumatoid arthritis? From imaging to intervention. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 May;17(3):280–5.
87. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Østergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging,

conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2103–12.

88. Nguyen H, Ruysse-Witrand A, Gandjbakhch F, Constantin A, Foltz V, Cantagrel A. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Nov;53(11):2110–8.
89. Andersen M, Ellegaard K, Hebsgaard JB, Christensen R, Torp-Pedersen S, Kvist PH, et al. Ultrasound colour Doppler is associated with synovial pathology in biopsies from hand joints in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Apr 1;73(4):678–83.
90. Kelly S, Bombardieri M, Humby F, Ng N, Marrelli A, Riahi S, et al. Angiogenic gene expression and vascular density are reflected in ultrasonographic features of synovitis in early Rheumatoid Arthritis: an observational study. *Arthritis Res Ther.* 2015 Jan;17:58.
91. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Bliddal H. Spectral Doppler and resistive index. A promising tool in ultrasonographic evaluation of inflammation in rheumatoid arthritis. *Acta Radiol.* 2003 Nov;44(6):645–52.
92. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Kristoffersen H, Røgind H, Danneskiold-Samsøe B, et al. Effects of treatment with etanercept (Enbrel, TNRF:Fc) on rheumatoid arthritis evaluated by Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2003 Mar;62(2):178–81.
93. Varsamidis K, Varsamidou E, Tjetjis V, Mavropoulos G. Doppler sonography in assessing disease activity in rheumatoid arthritis. *Ultrasound Med Biol.* 2005 Jun;31(6):739–43.
94. Cauwenberghs N, Kuznetsova T. Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index. *Pulse (Basel, Switzerland).* 2016;3(3–4):172–8.

95. Terslev L, von der Recke P, Torp-Pedersen S, Koenig MJ, Bliddal H. Diagnostic sensitivity and specificity of Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Jan;35(1):49–53.
96. Carotti M, Salaffi F, Morbiducci J, Ciapetti A, Bartolucci L, Gasparini S, et al. Colour Doppler ultrasonography evaluation of vascularization in the wrist and finger joints in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Eur J Radiol*. 2012 Aug;81(8):1834–8.
97. Mandl P, Naredo E, Wakefield RJ, Conaghan PG, D’Agostino MA. A systematic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems to assess synovitis in rheumatoid arthritis according to the OMERACT filter. *J Rheumatol*. 2011 Sep;38(9):2055–62.
98. Chakr RM da S, Mendonça JA, Brenol CV, Xavier RM, Brenol JCT. Assessing rheumatoid arthritis disease activity with ultrasound. *Clin Rheumatol*. 2013 Sep;32(9):1249–54.
99. Naredo E, Rodríguez M, Campos C, Rodríguez-Heredia JM, Medina JA, Giner E, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr 15;59(4):515–22.
100. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus T, Hartung W. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practise: a pilot project. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1194–201.
101. Perricone C, Ceccarelli F, Modesti M, Vavala C, Di Franco M, Valesini G, et al. The 6-joint ultrasonographic assessment: a valid, sensitive-to-change and feasible method for evaluating joint inflammation in RA. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 May;51(5):866–73.
102. da Luz K. Prospective evaluation of ultrasound features of wrists and metacarpophalangeal joints in early rheumatoid arthritis. Universidade

Federal de São Paulo; 2012.

103. Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint P V. Musculoskeletal ultrasound--a state of the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jul;43(7):829–38.
104. Haavardsholm EA, Aga A-B, Olsen IC, Lillegraven S, Hammer HB, Uhlig T, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ*. 2016 Aug 16;354:i4205.
105. D'Agostino MA, Terslev L, Wakefield R, Østergaard M, Balint P, Naredo E, et al. Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission. *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov;75(11):1902–8.
106. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum*. 1996 May;39(5):713–22.
107. Malysheva O, Bedrich A, Kuipers JG, Kleine H, Wolff B, Baerwald CG. Use of clinical scores to guide therapeutic decisions in patients with rheumatoid arthritis in daily care. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jan;33(2):255–8.
108. Mendonça JA. [Differences of spectral Doppler in psoriatic arthritis and onychomycosis]. *Rev Bras Reumatol*. Jan;54(6):490–3.
109. Mendonça JA, Yazbek MA, Laurindo IMM, Bertolo MB. Wrist ultrasound analysis of patients with early rheumatoid arthritis. *Braz J Med Biol Res*. 2011 Jan;44(1):11–5.
110. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(3):375–81.

111. da Luz KR. Prospective evaluation of ultrasound features of wrists and metacarpophalangeal joints in early rheumatoid arthritis. Universidade Federal de São Paulo; 2012.
112. Naredo E, Wakefield RJ, Iagnocco A, Terslev L, Filippucci E, Gandjbakhch F, et al. The OMERACT ultrasound task force--status and perspectives. *J Rheumatol*. 2011 Sep;38(9):2063–7.
113. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Education and Psychological Measurement*; 1960. 37-46 p.
114. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME WM. *Rheumatology*. 5th ed. Elsevier, editor. 2010.
115. Lainer-Carr D, Brahn E. Angiogenesis inhibition as a therapeutic approach for inflammatory synovitis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Aug;3(8):434–42.
116. Porta F, Radunovic G, Vlad V, Micu MC, Nestorova R, Petranova T, et al. The role of Doppler ultrasound in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jun;51(6):976–82.
117. Louzada-Junior P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no estado de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2007 Apr;47(2):84–90.
118. Qvistgaard E, Røgind H, Torp-Pedersen S, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by Doppler technique. *Ann Rheum Dis*. 2001 Jul;60(7):690–3.
119. Kiris A, Ozgocmen S, Kocakoc E, Ardicoglu O. Power Doppler assessment of overall disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Ultrasound*. 2006 Jan;34(1):5–11.
120. Ozgocmen S, Kiris A, Kocakoc E, Ardicoglu O, Kamanli A. Evaluation of

metacarpophalangeal joint synovitis in rheumatoid arthritis by power Doppler technique: relationship between synovial vascularization and periarticular bone mineral density. *Joint Bone Spine*. 2004 Sep;71(5):384–8.

121. da Silva Chakr RM, Brenol JCT, Behar M, Mendonça JA, Kohem CL, Monticielo OA, et al. Is ultrasound a better target than clinical disease activity scores in rheumatoid arthritis with fibromyalgia? A case-control study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118620.
122. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):16–22.
123. Dougados M, DEvauchelle-Pensec V, Ferlet J, Jousse-Joulin S, D'Agostino M, Backhaus M. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):665–71.
124. Terslev L, Torp-Pedersen S, Bang N, Koenig MJ, Nielsen MB, Bliddal H. Doppler ultrasound findings in healthy wrists and finger joints before and after use of two different contrast agents. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun;64(6):824–7.
125. Ranjan S, Jahan A, Yadav TP, Sachdev N, Dewan V, Singh S. Evaluation of synovial inflammation in juvenile idiopathic arthritis by power color Doppler and Spectral Doppler ultrasonography. *Indian J Pediatr*. 2014 Jan;81(1):29–35.
126. Zhu J, Xing C, Jiang Y, Hu Y, Hu B, Wang N. Evaluation of complex appearance in vascularity of sacroiliac joint in ankylosing spondylitis by color Doppler ultrasonography. *Rheumatol Int*. 2012 Jan;32(1):69–72.
127. Arslan H, Sakarya ME, Adak B, Unal O, Sayarlioglu M. Duplex and color Doppler sonographic findings in active sacroiliitis. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Sep;173(3):677–80.

128. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar 1;64(3):375–81.
129. Wakefield R, Balint P, Szkudlarek M, Fillipucci E, Backhaus M, D'Agostino M. OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2485–7.
130. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen P, Østergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):2103–12.
131. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec;54(12):3761–73.
132. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct;58(10):2958–67.
133. Joulin S, D'Agostino M, Marhadour T, Albert J, Bentin J, Valckenaere I, et al. Reproducibility of joint swelling assessment by sonography in patients with long-lasting rheumatoid arthritis (SEA-Repro study part II). *J Rheumatol.* 2010;37(5):938–45.
134. Le Boedec M, Jousse-Joulin S, Ferlet JF, Marhadour T, Chales G GL. Factors influencing concordance between clinical and ultrasound findings in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(3):244–52.

135. Ranzolin A, Brenol J, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(6):794–800.
136. Inanc N, Yilmaz-Oner S, Can M, Sokka T, Direskeneli H. The role of depression, anxiety, fatigue, and fibromyalgia on the evaluation of the remission status in patients with rheumatoid arthritis. *2J Rheumatol.* 2014;41(9):1755–60.
137. da Silva Chakr R, Brenol J, Behar M, Mendonça J, Kohem C, Monticielo O, et al. Is ultrasound a better target than clinical disease activity scores in Rheumatoid Arthritis with Fibromyalgia? A Case-Control Study. *PLoS One.* 2015;4(10):e0118620.
138. Wolfe F, Michaud K, Busch R, Katz R, Rasker J, Shahouri S, et al. Polysymptomatic distress in patients with rheumatoid arthritis: understanding disproportionate response and its spectrum. *Arthritis Care Res.* 2014;66(10):1465–71.
139. Couvoisier D, Agoritsas T, Glauser J, Michaud K, Wolfe F, Cantoni E. Pain as an Important Predictor of Psychosocial Health in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(2): 190-6. *Arthritis Care Res.* 2012;64(2).