

**Comparação entre a  
avaliação clínica e ecográfica em  
doentes com Artrite Reumatóide  
sob terapêutica com anti-TNF- $\alpha$   
Revisão de literatura**

**Marta de Azevedo Avelar**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Margarida Isabel Dias Alexandre Oliveira  
Coorientador: Dr. Miguel Gomes Guerra

**maio de 2022**

Comparação entre a avaliação clínica e ecográfica em doentes com  
Artrite Reumatóide sob terapêutica com anti-TNF- $\alpha$  – Revisão de literatura

## Resumo

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença sistémica inflamatória, imunomediada e de evolução crónica. A inflamação sinovial que a caracteriza acomete, geralmente, múltiplas articulações e pode conduzir a destruição articular e perda de capacidade funcional, causando uma redução significativa na qualidade de vida dos doentes.

Um diagnóstico e tratamento precoces são cruciais na prevenção da progressão da AR, estando associados a um melhor prognóstico a longo prazo. Atualmente, uma das terapêuticas mais promissoras são os fármacos biotecnológicos capazes de induzir remissão da doença. Porém, a determinação de remissão, baseada na avaliação clínica e laboratorial, tem-se mostrado insuficiente. Têm sido encontradas disparidades entre a melhoria do estado clínico dos doentes e a progressão da AR, havendo evidência ecográfica de lesão articular subclínica ativa em doentes em aparente remissão clínica.

Assim, esta dissertação consiste numa revisão de literatura sobre a avaliação da resposta à terapêutica com anti-TNF- $\alpha$ , em doentes com AR, tendo por base a análise dos achados clínicos e ecográficos, com o propósito de compreender qual o método de avaliação mais fidedigno.

## Palavras-chave

Artrite Reumatóide; ecografia; anti-TNF- $\alpha$ ; resposta terapêutica; remissão

Comparação entre a avaliação clínica e ecográfica em doentes com  
Artrite Reumatóide sob terapêutica com anti-TNF- $\alpha$  – Revisão de literatura

## **Abstract**

Rheumatoid Arthritis (RA) is an inflammatory, immune-mediated systemic disease with a chronic course. The synovial inflammation that characterizes it usually affects multiple joints and can lead to joint destruction and loss of functional capacity, causing a significant reduction in the quality of life of patients.

Early diagnosis and treatment are crucial in preventing RA progression, being associated with a better long-term prognosis. Currently, one of the most promising therapies are the biotechnological drugs which can induce disease remission. However, the determination of remission, based on clinical and laboratory evaluation, has been shown to be insufficient. There have been disparities found between the improvement of the patients' clinical status and the progression of RA, with ultrasonographic evidence of subclinical active joint damage in patients in apparent clinical remission.

Thus, this literature review focus on the evaluation of the therapeutic response with anti-TNF- $\alpha$ , in patients with RA, based on the analysis of clinical and ultrasound findings, with the purpose of understanding which method is most reliable.

## **Keywords**

Rheumatoid Arthritis; ultrasound; anti-TNF- $\alpha$ ; treatment response; remission

Comparação entre a avaliação clínica e ecográfica em doentes com  
Artrite Reumatóide sob terapêutica com anti-TNF- $\alpha$  – Revisão de literatura

# Índice

Resumo	iii
Palavras-chave	iii
Índice	vii
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xi
Lista de Acrónimos	xiii
1. Introdução	1
1.1. Objetivos	1
2. Metodologia	3
3. Artrite Reumatóide	5
3.1. Definição e Epidemiologia	5
3.2. Etiologia e Fatores de Risco	5
3.3. Fisiopatologia	6
3.4. Manifestações Clínicas	7
3.5. Diagnóstico	9
3.6. Tratamento	10
3.6.1. Terapêutica biotecnológica	12
3.6.1.1. Inibidores do TNF- $\alpha$	13
4. Métodos de avaliação da atividade de doença e da resposta à terapêutica	17
4.1. Avaliação clínica na Artrite Reumatóide	17
4.1.1. <i>Disease Activity Score 28 (DAS-28)</i>	17
4.1.2. <i>Simplified Disease Activity Index (SDAI)</i>	18
4.1.3. <i>Clinical Disease Activity Index (CDAI)</i>	18
4.1.4. Remissão boleana ACR/EULAR	19
4.2. Avaliação ecográfica na Artrite Reumatóide	20
4.2.1. Achados ecográficos	21
4.2.2. Remissão ecográfica	25
4.2.3. Comparação entre diferentes métodos imagiológicos	25
4.3. Comparação entre a avaliação clínica e a avaliação ecográfica	26
5. Discussão	29
6. Conclusões	33
6.1. Limitações e Perspetivas Futuras	34
7. Referências	35

Comparação entre a avaliação clínica e ecográfica em doentes com  
Artrite Reumatóide sob terapêutica com anti-TNF- $\alpha$  – Revisão de literatura

## Lista de Figuras

Figura 1. Mecanismos envolvidos na progressão da AR	6
Figura 2. Desenvolvimento e progressão da AR	7
Figura 3. Deformidades típicas da AR	8
Figura 4. Esquemas e imagens ecográficas na AR	22
Figura 5. Remissão ecográfica	25

Comparação entre a avaliação clínica e ecográfica em doentes com  
Artrite Reumatóide sob terapêutica com anti-TNF- $\alpha$  – Revisão de literatura

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Manifestações extra-articulares sistémicas e comorbilidades associadas à AR	9
Tabela 2. Critérios de classificação ACR/EULAR 2010 da AR	10
Tabela 3. Fatores que influenciam a resposta ao tratamento da AR com DMARDS	12
Tabela 4. Principais indicações para o tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$ na AR	13
Tabela 5. Contraindicações para o início do tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$ na AR	14
Tabela 6. Atividade de doença de acordo com os vários índices clínicos compostos de avaliação de atividade de doença e respetivos pontos de <i>cut-off</i>	19
Tabela 7. Definição de Remissão Boleana	20
Tabela 8. Achados ecográficos mais comuns na AR e as suas respetivas características ecográficas	21
Tabela 9. Score EULAR-OMERACT PDUS	22
Tabela 10. Aplicações da avaliação ecográfica na AR	31

Comparação entre a avaliação clínica e ecográfica em doentes com  
Artrite Reumatóide sob terapêutica com anti-TNF- $\alpha$  – Revisão de literatura

## Lista de Acrónimos

ACPAs	Anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADA	Adalimumab
AGDD	Avaliação global da doença pelo doente
AGDM	Avaliação global da doença pelo médico
AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
AR	Artrite Reumatóide
bDMARDs	<i>Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>
CDAI	<i>Complex Disease Activity Index</i>
csDMARDs	<i>Conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>
DA	Derrame articular
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DMARDs	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i> (fármacos antirreumáticos modificadores de doença)
EC	Ecografia em escala de cinzentos
EO	Erosões ósseas
ETA	Etanercept
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EVA	Escala visual analógica
FR	Fator reumatóide
HS	Hipertrofia sinovial
IFPs	Articulações interfalângicas proximais
INF	Infliximab
MCFs	Articulações metacarpofalângicas
MTFs	Articulações metatarsofalângicas
MTX	Metotrexato
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
PCR	Proteína C-reativa
PD	<i>Power Doppler</i>
PDUS	<i>Power Doppler ultrasonography</i>
RMN	Ressonância magnética
RX	Radiografia convencional
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
T2T	<i>Treat to target</i> (tratamento para o alvo)
TNF- $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor</i> alfa (fator de necrose tumoral)
TS	Tenossinovite
tsDMARDs	<i>Targeted synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>
VS	Velocidade de sedimentação

Comparação entre a avaliação clínica e ecográfica em doentes com  
Artrite Reumatóide sob terapêutica com anti-TNF- $\alpha$  – Revisão de literatura

# 1. Introdução

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença reumática inflamatória, de evolução crónica, que se caracteriza pela inflamação da membrana sinovial, levando à destruição progressiva das articulações (1). Esta é a mais comum doença difusa do tecido conjuntivo e a artrite inflamatória mais comum (2), com uma prevalência mundial de 0,5 a 1,5% (3).

Os doentes com AR apresentam-se com uma clínica de dor articular associada a tumefação nas articulações, o que conduz, progressivamente, a incapacidade e limitação funcional física, com conseqüente deterioração da qualidade de vida (1).

Um diagnóstico e tratamento precoces são cruciais na prevenção da progressão da AR, estando associados a melhor prognóstico a longo prazo (4). Idealmente, a AR deve ser diagnosticada nos primeiros três meses após o início da doença (3). No entanto, não existem achados patognomónicos que auxiliem o diagnóstico e, por esse razão, a doença é, geralmente, diagnosticada quando o doente apresenta sinais e sintomas mais avançados (5). Atualmente, o diagnóstico é clínico e combina os sinais e sintomas clínicos, o perfil de anticorpos associados e a medição de marcadores de resposta inflamatória aguda (6).

Assim, o tratamento da AR tem como principal objetivo controlar os sinais e sintomas articulares e as manifestações extra-articulares, prevenir a progressão da destruição articular e manter a função articular normal, permitindo que estes doentes tenham uma maior qualidade de vida a longo prazo e mantenham um papel ativo na sociedade (7). Nos últimos anos, a introdução dos fármacos biotecnológicos, aliados a uma abordagem *treat to target* (T2T), tornou possível atingir uma atividade reduzida de doença e, até mesmo, remissão clínica (7,8). Os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) são a primeira linha de fármacos biotecnológicos e têm sido responsáveis pelo aumento exponencial do número de doentes a atingir remissão clínica (9). Contudo, têm-se verificado casos de progressão de doença em pessoas em aparente remissão clínica, o que sugere uma dissociação entre a melhoria do estado clínico e a progressão da lesão articular (10,11).

Atualmente, a atividade de doença é avaliada por índices clínicos que englobam a avaliação clínica (número de articulações tumefactas e dolorosas), a perspetiva médica e a do doente relativamente à atividade de doença, o que permite estimar a presença do processo inflamatório e a atividade de doença (12). No entanto, estes não avaliam diretamente a lesão articular e conduzem, assim, a um risco de sobre ou subestimar a atividade de doença (11,13).

A terapêutica com fármacos biotecnológicos tem instigado, assim, à procura de novas abordagens de monitorização da progressão da doença e de avaliação dos efeitos

terapêuticos (7,9). Dado que múltiplos estudos afirmam que a avaliação clínica da atividade de doença não tem sensibilidade para excluir a presença de atividade subclínica, a avaliação ecográfica tem ganho um lugar de destaque nesta área (14,15).

A avaliação ecográfica tem-se mostrado útil no diagnóstico, na monitorização da atividade de doença e resposta ao tratamento e na determinação do prognóstico na AR (14). Esta permite uma avaliação mais sensível da inflamação sinovial, pois possibilita a sua observação direta e a quantificação objetiva, independentemente da duração da doença (16,17). No entanto, não existe ainda uma metodologia validada universalmente para a interpretação dos achados ecográficos e, conseqüentemente, o seu impacto na avaliação da AR não foi, até agora, claramente definido (10,18).

É essencial perceber se a pessoa se encontra num estágio de verdadeira remissão ou se poderá existir algum processo inflamatório subclínico (19,20). Esta distinção é essencial para definir a estratégia terapêutica, de forma a evitar uma descontinuação precoce do tratamento, com ulterior evolução da doença, ou a continuação desnecessária do mesmo, associada a um maior risco de efeitos adversos e maiores custos (21,22). Além disso, a correta avaliação da atividade de doença permite prever a evolução da mesma (23). Os novos fármacos biotecnológicos revolucionaram o tratamento de várias patologias como a AR, melhorando significativamente o prognóstico das doenças e trazendo, assim, uma nova esperança aos doentes (1). Assim, o próximo passo na otimização da aplicação destes fármacos, nomeadamente, dos inibidores do TNF- $\alpha$ , é encontrar o melhor método de avaliação e monitorização da sua eficácia, em cada doente (3).

## 1.1. Objetivos

No âmbito desta dissertação, foi feita uma revisão extensa da literatura sobre a comparação entre a avaliação clínica e a avaliação ecográfica na monitorização dos doentes com AR sob tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$ , tendo como objetivos:

- 1) Avaliar a utilidade dos métodos ecográficos na prática clínica;
- 2) Identificar as vantagens e as limitações da avaliação ecográfica em relação à avaliação clínica;
- 3) Comparar os métodos imagiológicos e a sua adequação na avaliação da AR;
- 4) Comparar a avaliação clínica e ecográfica na monitorização da resposta à terapêutica com anti-TNF- $\alpha$ .

Para uma melhor contextualização, foi feita uma revisão sobre os aspetos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos e, também, sobre a clínica, diagnóstico e tratamento da AR.

## 2. Metodologia

A presente dissertação trata-se de uma revisão bibliográfica, onde foram utilizadas bases de dados da Medicina Baseada na Evidência, como o *Cochrane Library* (2000-2021), *Google Scholar* (2000-2021) e o *Pubmed* (2000-2021) para confronto bibliográfico. Como palavras-chave para a pesquisa, foram usados os termos “Artrite Reumatóide” em combinação com termos relevantes para as várias secções da monografia como “ecografia”, “anti-TNF- $\alpha$ ”, “resposta terapêutica” e “remissão”.

De todas as publicações encontradas, manteve-se o foco nas mais recentes e atualizadas, contudo, não foram excluídos artigos mais antigos e prestigiados que ajudaram na contextualização do tema. Foram considerados os estudos com informação relevante sobre o diagnóstico e tratamento com anti-TNF- $\alpha$  e sobre a monitorização da progressão da doença e a sua remissão, com foco nos parâmetros de avaliação clínica e ecográfica. Foram excluídas as publicações que não analisavam parâmetros imagiológicos. Os tipos de publicação incluídos foram ensaios clínicos randomizados e controlados, revisões sistemáticas e simples e estudos de coorte. Ademais, foram citados livros da área de Reumatologia para um melhor enquadramento do tema e compreensão por parte do leitor.

Comparação entre a avaliação clínica e ecográfica em doentes com  
Artrite Reumatóide sob terapêutica com anti-TNF- $\alpha$  – Revisão de literatura

## **3. Artrite Reumatóide**

### **3.1. Definição e Epidemiologia**

A AR define-se como uma doença inflamatória, autoimune e sistémica, de evolução crónica, que se caracteriza, principalmente, pela inflamação da membrana sinovial, levando à progressiva destruição das articulações (1).

Esta é a principal doença difusa do tecido conjuntivo e a artrite inflamatória mais comum (2). A sua prevalência varia entre 0,5% a 1,5%, a nível mundial e pode acometer ambos os sexos (1,3,24). Comparativamente, em idade reprodutiva, é mais frequente em mulheres, numa proporção de dois para um (24), no entanto esta diferença desvanecese com o avançar da idade (2,25). O pico de incidência surge entre os 35 e os 50 anos e após a menopausa, embora possa surgir em qualquer idade ou faixa etária (2,26). A prevalência de AR varia, também, geograficamente, sendo mais comum no norte da Europa e América do Norte (25).

### **3.2. Etiologia e Fatores de Risco**

É uma doença cuja etiologia permanece desconhecida (1), embora, como em muitas doenças autoimunes, se considere ter carácter multifatorial (2). O desenvolvimento da AR é determinado pela predisposição genética, à qual alguns autores atribuem 50% do risco (2,12,25), e pela exposição a fatores ambientais (68), como o tabagismo, que permanece o principal risco modificável (1,2,25). Outros fatores de risco incluem infeções, história familiar da doença, sexo feminino e parece existir fatores hormonais predisponentes, dado que a doença afeta maioritariamente mulheres em idade fértil e nulíparas (1,2). A gravidez parece ter um efeito atenuante na evolução da doença e a amamentação diminui o risco de a desenvolver, enquanto uma menarca precoce, ciclos menstruais irregulares e uma menopausa precoce, isto é, antes dos 45 anos, aumentam o risco de desenvolver AR (1,2). O consumo excessivo de álcool e de café, o défice de vitamina D e um baixo nível socioeconómico parecem ser, também, potenciais fatores de risco de AR (1,5).

Existem vários marcadores de prognóstico desfavorável da doença, tais como o tabagismo, uma maior duração de doença e afetação articular inicial mais extensa, uma atividade de doença elevada, um tratamento mais prolongado com anti-TNF- $\alpha$ , valores mais altos de DAS-28, PCR e VS, erosões ósseas (EO), positividade do fator reumatóide (FR) e dos anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico (ACPs) (22,27), limitação funcional, comorbilidades e obesidade (27–29).

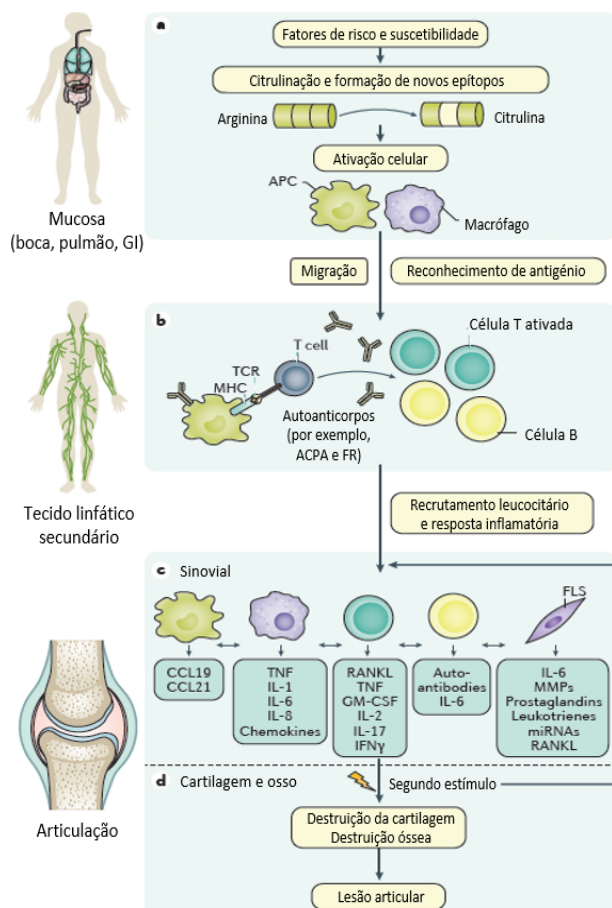
### 3.3. Fisiopatologia

**AR pré-clínica.** Na maioria dos doentes, a patogênese da AR inicia-se vários anos antes da doença se manifestar clinicamente (30). A AR, dita pré-clínica, surge como consequência de um conjunto de fatores genéticos e ambientais que se perpetuam ao longo do tempo até causarem inflamação articular, presente na AR em fase inicial (30).

Apesar de não estarem completamente compreendidos os mecanismos envolvidos na patogênese da AR, considera-se que os fatores de risco causam stress a nível celular, promovendo a conversão pós-translacional do aminoácido arginina em citrulina. Assim, as proteínas intracelulares e da matriz incorrem num processo ao qual se dá o nome de citrulinação (12,30).

Este processo de citrulinação é responsável pela formação de anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (ACPA) (30). Este fenómeno ocorre na sequência da apresentação dos antígenos dos peptídeos citrulinados a células T e, sucessivamente, a células B, dando origem a anticorpos que reconhecem células do próprio organismo como ameaças, incluindo o FR, cujo alvo são IgGs, e os ACPAs, cujo alvo são os peptídeos citrulinados cíclicos (30). A presença destes anticorpos e de citocinas pró-inflamatórias em circulação pode ser detetada até 10 anos antes do início da apresentação clínica da doença, o que sugere que a desregulação autoimune surge durante a fase pré-clínica da AR (1,25,30).

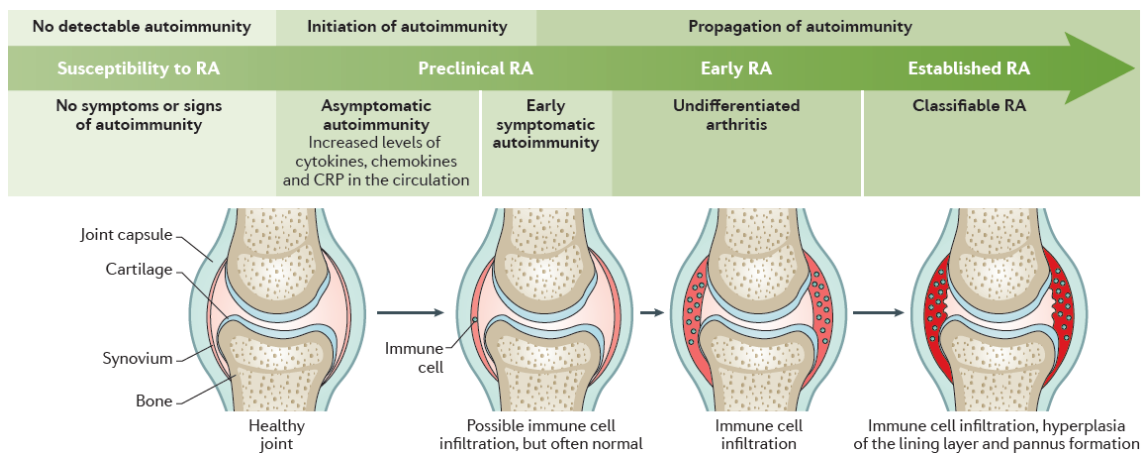
**AR em fase inicial.** A AR caracteriza-se pelo processo inflamatório que tem como alvo a membrana sinovial (1,11,25,30). No início da apresentação clínica da AR, ocorre infiltração de células mononucleares, nomeadamente células T e macrófagos, na membrana sinovial e, conseqüentemente, há ativação das células sinoviais, que



**Figura 1.** Mecanismos envolvidos na progressão da AR. a) processo de citrulinação leva a modificações nas proteínas com sucessivo reconhecimento pelo sistema imunitário, b) ativação de resposta autoimune com formação de anticorpos, c) resposta inflamatória autoimune induz inflamação sinovial, mas pode ser necessário novo estímulo, como a ativação do complemento, para aumentar o processo inflamatório, perpetuar a doença, até haver destruição articular e óssea. Adaptado de Smolen, J et al. 2018 (30)

estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o IL-6, IL-1 e o TNF- $\alpha$ , de prostaglandinas, leucotrienos, entre outros (25,30,31). O TNF- $\alpha$  tem um papel fundamental na patogénese da AR, pois desencadeia e mantém o processo inflamatório ativo intra-articular (9). Esta fase da doença é descrita como “janela de oportunidade” (30).

**AR estabelecida.** Nesta fase da doença, o processo inflamatório torna-se crónico e causa lesões irreversíveis a nível articular e ósseo, devido à hipertrofia da sinovial e invasão de estruturas adjacentes, dando origem ao *pannus* (2,4,29). Associadamente, é desencadeada a angiogénese, que auxilia na perpetuação do processo inflamatório (30).



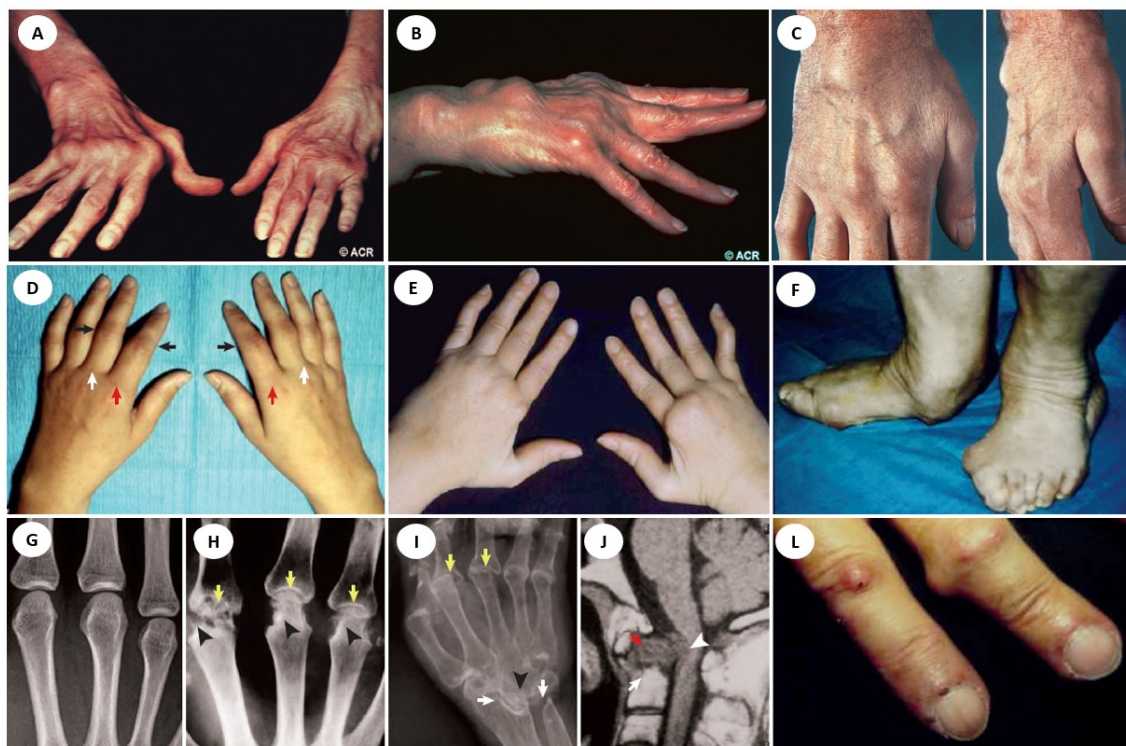
**Figura 2.** Desenvolvimento e progressão da AR. Adaptado de Smolen, J et al. 2018 (30).

### 3.4. Manifestações clínicas

A AR é uma doença com envolvimento poliarticular, com afetação típica das pequenas articulações, nomeadamente das mãos e pés (1,3,5,9). Os doentes apresentam, tipicamente, dor e tumefação em várias articulações (2). Além disto, existe uma marcada rigidez matinal e podem estar associados sintomas sistémicos, como febre baixa, perda ponderal e fadiga, especialmente no início da doença clínica (1,2). As articulações dos punhos, as metacarpofalângicas (MCFs) e as interfalângicas proximais (IFPs) nas mãos e as metatarsofalângicas (MTFs) nos pés são as mais afetadas (1,2,5). Embora seja preferencialmente periférica, a AR também pode atingir as articulações proximais (1). O envolvimento da coluna vertebral está, maioritariamente, limitado à coluna cervical (1).

Além das manifestações articulares, esta patologia pode apresentar outras manifestações músculo-esqueléticas, como tenossinovite (TS) dos tendões flexores e paratenonite dos extensores dos dedos das mãos e TS dos tendões dos pés (1,32), síndrome do túnel cárpico, sendo esta uma possível manifestação inicial da doença, resultante da compressão do nervo mediano a nível do canal cárpico, entre outras.

Assim, na AR podem ocorrer deformidades, consideradas muito características, no decurso da evolução da doença não tratada, como o desvio ulnar dos dedos, deformidade em colo de cisne, dedos em batoeira, luxação ulnar dos dedos das mãos, subluxação palmar do punho, genu valgus, calcaneo valgus, antepé triangular (Fig.3) (1,30). Em cerca de 20% dos doentes surgem nódulos reumatóides, estruturas granulomatosas formadas, histologicamente, por uma área central necrótica, circundada por fibroblastos, células plasmáticas e inflamatórias, e podem surgir em vários locais como a pele e o pulmão. Estas são indolores e, geralmente, regridem com o tratamento da AR (1). Até 30% dos doentes pode desenvolver manifestações extra-articulares sistêmicas (12), as quais são apresentadas na Tabela 1., embora algumas destas manifestações, como a vasculite, se tenham tornado raras desde a introdução da terapêutica biotecnológica (6,12).



**Figura 3.** Deformidades típicas da AR. **A)** desvio ulnar dos dedos; **B)** subluxação palmar do punho associada a tenossinovite dos extensores e rutura do tendão extensor; **C)** tenossinovite dos extensores do punho – sinal de “tuck”; **D)** AR em fase inicial - tumefação das MCFs (setas vermelhas e brancas) e das IFPs (setas pretas); **E)** AR estabelecida - subluxação das MCFs, deformidade em colo de cisne, mais marcada no quinto dedo, e deformidade em forma de “Z” no primeiro dedo; **F)** AR severa - *calcaneo valgus*, antepé triangular. Radiografias das mãos desde **G)** normal a **J)** lesão severa, com erosões ósseas (setas pretas), diminuição do espaço articular (setas amarelas) e formação de *pannus* (seta vermelha) na articulação atlanto-axial com compressão da medula óssea e erosões ósseas do *axis* (setas brancas). **L)** nódulos reumatóides e vasculite periungueal.

Adaptado de Hochberg M et al. 2019 e de Smolen, J et al. 2018 (1,30).

**Tabela 1.** Manifestações extra-articulares sistêmicas e comorbilidades associadas à AR

Envolvimento	Manifestações
Pulmonar	Doença pulmonar intersticial, pleurite, derrame pleural, nódulos reumatóides
Cardiovascular	Pericardite, derrame pericárdico, doença cardíaca valvular, defeitos de condução
Ocular	Queratoconjuntivite seca, esclerite e episclerite
Cutâneo	Úlceras cutâneas nas pernas, eritema palmar, pioderma gangrenoso
Nervoso	Compressão nervosa, mielopatia cervical, neuropatia periférica
Envolvimento	Comorbilidades
Cardiovascular	Enfarte, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, hipertensão
Neoplasias	Linfoma, doença linfoproliferativa, neoplasia do pulmão e da pele
Infeções	Bacteriana, viral
Outros	Osteoporose, síndrome depressiva, tiroidite, psoríase, doença renal

(lista não exaustiva)

Adaptado de Hochberg M et al. 2019, Wasserman A 2011, Dura M et al. 2020, Scott D et al. 2010, Wijbrandts C et al. 2017 e Sociedade Portuguesa de Reumatologia (1–3,6,12,26)

### 3.5. Diagnóstico

Não existem achados patognomônicos para o diagnóstico da AR (5). A maioria das doenças reumatológicas, incluindo a AR, são descobertas quando o doente desenvolve sintomas e apresenta sinais da doença (1). O diagnóstico é, essencialmente, feito pela combinação de sinais e sintomas clínicos com o perfil de anticorpos e medição de marcadores de resposta inflamatória aguda (6), nomeadamente, a proteína C-reativa (PCR) e a velocidade de sedimentação (VS).

Entre 50 a 80% das pessoas com AR têm FR ou ACPAs positivos (2,12). Nenhum dos marcadores é específico para AR, podendo estar presentes noutras doenças, no entanto o ACPA tem maior especificidade que o FR (2). Os ACPAs são considerados marcadores de doença precoce, dado estarem presentes numa grande parte dos doentes com AR, previamente ao aparecimento de manifestações clínicas (1,4,29) e podendo estar presentes até muitos anos antes do início da doença (1,25).

Um diagnóstico precoce/atempado melhora o prognóstico da doença (3,4,27), aumenta a probabilidade de atingir a remissão (29) e reduz as exacerbações após a descontinuação terapêutica (10). Idealmente, o diagnóstico deveria ser feito nos primeiros três meses após o início dos sintomas, aquela que é chamada de janela de oportunidade, pois está associada a um melhor prognóstico e a uma remissão mais provável (3,25). Contudo, as recomendações *European League Against Rheumatism* (EULAR) sublinham que até pessoas com doença estabelecida e de longa duração poderão chegar a uma fase de atividade mínima de doença e estabilizar a progressão da doença (10).

Atualmente, utilizam-se os critérios da *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2010* para classificar uma artrite inflamatória como AR. Estes critérios são, por norma, aplicados a doentes que apresentem sinais inflamatórios em, pelo menos, uma articulação, numa avaliação clínica e que não possa ser melhor explicado por outra patologia (1,25). Podem, assim, ser aplicados em pessoas com sintomas há menos de 6 semanas (25).

A AR tem como diagnóstico diferencial doenças reumatológicas, tais como Lúpus Eritematoso Sistémico, Esclerose Sistémica, Artrite Psoriática, Fibromialgia, entre outras (2).

**Tabela 2.** Critérios de classificação ACR/EULAR 2010 da AR

Classe	Categoria	Pontos
A	Envolvimento articular (tumefação e dor)	
	1 articulação major	0
	2-10 articulações major	1
	1-3 articulações pequenas	2
	4-10 articulações pequenas	3
	>10 articulações ( $\geq 1$ articulação pequena)	5
B	Serologia ( $\geq 1$ teste)	
	FR negativo e ACPA negativo	0
	FR positivo baixo ou ACPA positivo baixo	2
	FR positivo elevado ou ACPA positivo elevado	3
C	Marcadores de fase aguda ( $\geq 1$ teste)	
	PCR normal e VS normal	0
	PCR alterado ou VS alterado	1
D	Duração dos sintomas	
	< 6 semanas	0
	$\geq 6$ semanas	1

A pontuação total obtém-se pela soma dos pontos de A a D. Uma pontuação  $\geq 6$  faz o diagnóstico de Artrite Reumatóide. Articulação major corresponde ao ombro, cotovelo, anca, joelho e tornozelo. São excluídas da classificação as articulações IFD, CMC1 e a MTF1.

ACPA, anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico; CMC, carpometacarpal; FR, fator reumatóide; IFD, interfalângicas distais; MTF, metatarsofalângica; PCR, proteína C-reativa; VS, velocidade de sedimentação.

Adaptado de Aletaha D *et al.* 2010 e de Filippucci M *et al.* 2020 (4,33).

### 3.6. Tratamento

O tratamento em doentes com AR tem como principal objetivo controlar os sintomas e as manifestações extra-articulares da doença, prevenir a progressão da destruição articular e manter função articular normal, permitindo que estes doentes tenham uma maior qualidade de vida a curto e longo prazo e um papel ativo na sociedade (2,7,10,22,34).

Assim, os objetivos terapêuticos são o controlo da inflamação (remissão biológica) e o conseqüente controlo do impacto da doença (remissão dos sintomas) (35).

O tratamento da AR tem por base fármacos antirreumáticos modificadores de doença (Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARDS) (12,24). Os DMARDS podem ser agrupados em três classes diferentes: os sintéticos convencionais (csDMARDS), nomeadamente, o metotrexato (MTX), a leflunomida, a sulfassalazina, a hidroxicloroquina e a azatioprina, que suprimem de diversas formas a expressão das citocinas e a síntese de ácidos nucleicos (1,26), os biotecnológicos (bDMARDS) (2,24,36), dirigidos especificamente contra citocinas pró-inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da AR e os *targeted synthetic* (tsDMARDS), tais como os inibidores da *Janus kinase* (26). Estes fármacos têm como função bloquear a inflamação articular, diminuir os marcadores inflamatórios e melhorar a função articular (12).

De acordo com as orientações da EULAR, o MTX é o *gold standard* do tratamento dos doentes com AR, pelo seu perfil de eficácia e de toxicidade, fazendo parte integrante da maior parte dos esquemas terapêuticos (1,12,36). Em caso de contraindicação, a sulfassalazina e leflunomida surgem como alternativa e, em caso de ineficácia do MTX, vários csDMARDS podem ser utilizados em terapêutica combinada (12). A toma concomitante de ácido fólico limita os efeitos tóxicos do MTX (12). Quando há uma resposta inadequada ou uma falha de resposta clínica, está indicado adicionar um fármaco biotecnológico (36).

Inúmeros estudos evidenciam a eficácia superior de um tratamento combinado de csDMARDS com bDMARDS em relação a um esquema de monoterapia (1,12,27). Convencionalmente, utiliza-se a combinação de fármacos biológicos com MTX (1,12). É de referir, também, que a maioria dos bDMARDS estão aprovados apenas em associação com csDMARDS, exceto o adalimumab (ADA) e o etanercept (ETA) que podem ser utilizados em monoterapia (37).

Para tratamento a curto-prazo das exacerbações, são recomendados analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e corticoterapia (12). Deve haver acompanhamento no controlo das comorbilidades, como a doença cardiovascular, óssea e síndrome depressiva, habitualmente associadas (12). O tratamento não-farmacológico tem um papel importante na manutenção da qualidade de vida do doente, sendo aconselhadas medidas dietéticas, como a dieta mediterrânea, exercício físico, medidas de proteção articular e aconselhamento psicológico (2,12).

Atualmente, um dos pilares do tratamento da AR é a abordagem *treat to target* (T2T), que se foca na monitorização regular da atividade de doença e na intensificação da terapêutica até que o objetivo seja atingido. Esta abordagem tornou possível atingir uma atividade reduzida de doença e, até mesmo, a remissão clínica (7,8).

A remissão é um alvo terapêutico inicial sensato para doentes em estadios iniciais de AR e para aqueles com exposição mínima a DMARDS (8,38). Esta tem maior probabilidade de ser atingida em homens, não-fumadores, pessoas abaixo dos 40 anos ou acima dos 65 anos, doentes com doença em fase inicial e ligeira, sem marcadores inflamatórios ou anticorpos positivos (2). Embora a remissão também seja possível em doentes com perfis diferentes, nestes será mais aconselhável que o objetivo inicial do tratamento seja atingir baixa atividade de doença e, subsequentemente, a remissão, evitando assim a criação de falsas expectativas para os doentes (38). A remissão é, atualmente, atingida em 10-50% dos doentes (2).

Nos doentes, sob tratamento com fármacos biotecnológicos, que se mantêm em baixa atividade de doença ou remissão, por um período mínimo de 6 meses, sugere-se a redução ou descontinuação deste tratamento. Contudo, recomenda-se, numa fase inicial, a manutenção dos csDMARDS ao invés da descontinuação total da terapêutica, pelo risco de exacerbações ou recidivas que se lhe associam (12,38).

**Tabela 3.** Fatores que influenciam a resposta ao tratamento da AR com DMARDS

Tabagismo	IMC
Sexo feminino	Genética
Idade	Resposta prévia a DMARDS
Perfil FR e ACPA	Marcadores inflamatórios

(lista não exaustiva)  
ACPA, anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico; DMARDS, *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*;  
FR, fator reumatóide; IMC, índice de massa corporal.  
Adaptado de Hochberg M et al. 2019 (1).

### 3.6.1. Terapêutica biotecnológica

Sob a designação de bDMARDS, incluem-se fármacos dirigidos contra diversas citocinas envolvidas no processo inflamatório, tais como os inibidores do TNF- $\alpha$ , nomeadamente o ETA, ADA, infliximab (INF), golimumab e o certolizumab, o rituximab que bloqueia o CD20 dos linfócitos B, o abatacept que inibe a ativação dos linfócitos T pelo bloqueio das moléculas de coestimulação, o tocilizumab que bloqueia o recetor da Il-6 e o anakinra e canakinumab que bloqueiam a Il-1 (6,26).

Da mesma forma que existem apresentações clínicas diferentes, a resposta ao tratamento também será diferente de pessoa para pessoa (6). A nível de grupo, observa-se que as respostas a estas opções terapêuticas são díspares, isto é, um grupo que responde a um mecanismo não responde necessariamente da mesma forma a outro (6,29). Assim, a decisão de escolha do fármaco é influenciada por vários fatores relacionados com o doente, como o risco de infeções crónicas (12,22,39) e a possibilidade de toma concomitante de MTX (6). Quando não há resposta ao tratamento, ocorre falência terapêutica. Esta define-se pela presença de moderada a alta atividade de doença

ou baixa atividade de doença associada a um agravamento da sintomatologia ou agravamento radiográfico, após um determinado período de tratamento com MTX (37). A falência pode ser primária, quando o mecanismo de ação do fármaco não funciona, ou secundária, quando se formam anticorpos que neutralizam o biológico. Assim, as orientações recomendam o *switch* para uma classe diferente, no caso de falência primária, ou mudança para outro fármaco da mesma classe, se ocorrer falência secundária (36). O uso simultâneo de bDMARDS é desaconselhado devido ao efeito cumulativo de reações adversas (2).

### 3.6.1.1. Inibidores do TNF- $\alpha$

O TNF- $\alpha$  desempenha um papel fundamental na patogénese da AR (1,9,29), o que levou ao desenvolvimento de agentes biológicos capazes de neutralizar esta citocina pró-inflamatória que revolucionaram o tratamento da AR, tornando a remissão o alvo terapêutico (9). O tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$  é, atualmente, considerado a primeira linha de bDMARDS, sobretudo por serem os mais antigos e mais estudados (2,6,12).

Cinco inibidores do TNF- $\alpha$  foram aprovados para tratamento da AR, sendo eles o ETA (proteína de fusão do recetor p55 e p75 Fc do TNF), INF (anticorpo monoclonal quimérico), ADA (anticorpo monoclonal humanizado), golimumab (anticorpo monoclonal humanizado) e certolizumab (fragmento Fab peguulado de um anticorpo monoclonal humanizado) (1). Os fármacos anti-TNF- $\alpha$  estão aprovados em combinação com o MTX, pois reduzem o risco de desenvolver anticorpos antifármacos biológicos (1), embora o ADA e o ETA possam ser utilizados em monoterapia (37).

O objetivo desta terapêutica é melhorar e controlar significativamente a sintomatologia e os sinais clínicos, o que se verifica em 60-70% dos doentes com AR estabelecida, reduzindo a deterioração articular (16,40,41), especialmente naqueles que não responderam previamente a csDMARDS (6,24), sendo que a resposta clínica pode observar-se dentro de semanas após o início da terapêutica (1).

**Tabela 4.** Principais indicações para o tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$  na AR

Falência terapêutica com MTX, dose $\geq 20$ mg/semana (por via oral ou parentérica), $\geq 3$ meses
Falência terapêutica com outros DMARDS convencionais, após intolerância/toxicidade ao MTX
Falência terapêutica com associação de DMARDS convencionais
Doença ativa em avaliação clínica
Presença de erosões ósseas
Incapacidade funcional

DMARDS, *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*; MTX, metotrexato.  
Adaptado de Hochberg M et al. 2019, Fraenkel L et al. 2021, Sociedade Portuguesa de Reumatologia (1,37,42).

Vários estudos têm comparado os efeitos do tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$  com os efeitos das outras terapêuticas e as evidências têm sido claras. Taylor et al. (40) realizaram um estudo de coorte, em 24 doentes com AR, onde foi feita uma avaliação comparativa da atividade clínica e ecográfica, num grupo sob MTX e INF versus MTX e placebo. Ao fim de 18 semanas de tratamento, a nível ecográfico, o primeiro grupo tinha redução, em média, de 50% na espessura da membrana sinovial e redução de 98,4% do sinal *Doppler*, em comparação com uma redução de 1,2% e 30,7%, respetivamente, no grupo medicado com MTX e placebo. Assim, sugerem que a terapêutica combinada com um fármaco anti-TNF- $\alpha$  pode ter um impacto significativo na progressão da lesão articular e que os doentes, com maior atividade da doença de base, poderão ser aqueles a ter maior benefício com esta terapêutica, com maior redução da lesão estrutural. Neste mesmo estudo, foi percebido que, doentes com maior expressão de TNF- $\alpha$  a nível da membrana sinovial, tinham uma maior resposta clínica, após uma única toma de INF.

Contudo, existem dados que refutam a eficácia do tratamento com biológicos, como mostra o estudo de Døhn et al. (43), onde se verificou que, ao fim de 12 meses de tratamento combinado de MTX com ADA, a maioria dos doentes ainda apresentava sinovite, observada ecograficamente.

Ademais, a terapêutica biotecnológica não está desprovida de efeitos secundários, sendo as infeções simples os mais frequentes. Menos habitualmente, está associada a risco aumentado de reativação de infeções latentes (22,39), como tuberculose e hepatites B e C, de neoplasias, por exemplo linfoma ou neoplasia da pele, que não o melanoma (12,22) e de reações imunológicas paradoxais, como a sarcoidose, lúpus induzido por drogas ou psoríase cutânea. Algumas síndromes desmielinizantes foram, também, associadas ao uso dos inibidores do TNF- $\alpha$  (1).

**Tabela 5.** Contraindicações para o início do tratamento com inibidores do TNF- $\alpha$  na AR

---

Infeção ativa e vacinas vivas

---

História recente (<5 anos) de neoplasia (exceto basalioma)

---

Gravidez conhecida ou previsível

---

Insuficiência cardíaca congestiva (classe III-IV NYHA)

---

Antecedentes de doença desmielinizante

---

NYHA, New York Heart Association.

Adaptado de Sociedade Portuguesa de Reumatologia (37)

---

Por último, estes fármacos estão associados a um custo muito elevado (22,39). Por estas razões, é importante determinar quando começar e quando terminar este tratamento, trazendo o maior benefício ao doente. Atualmente, a abordagem usada baseia-se na redução ou descontinuação deste tratamento quando os doentes se mantêm

em remissão ou com baixa atividade de doença (1,22,39). No entanto, esta envolve o risco de recorrência de atividade da doença e, embora no caso de agravamento, uma rápida reinstituição da terapêutica produza os mesmos benefícios, não está definido o perfil de doente que mais beneficiaria da redução ou interrupção do tratamento (22), a duração indicada de tratamento (39), nem estão definidos parâmetros que nos permitam prever agravamento da doença após descontinuação do tratamento (27).

A terapêutica agressiva e precoce com fármacos biotecnológicos, em doentes com AR, tem instigado a procura de novas abordagens de monitorização da progressão da doença e avaliação dos efeitos terapêuticos (9,16,41).

Comparação entre a avaliação clínica e ecográfica em doentes com  
Artrite Reumatóide sob terapêutica com anti-TNF- $\alpha$  – Revisão de literatura

## 4. Métodos de avaliação da atividade de doença e da resposta à terapêutica

### 4.1. Avaliação clínica na Artrite Reumatóide

As taxas de remissão na AR têm crescido significativamente devido ao uso de terapêuticas mais eficazes (19,20). É, por isso, importante que os métodos de avaliação e monitorização da atividade da doença sejam os mais precisos possível para garantir um plano terapêutico adequado e uma melhor gestão do doente, trazendo-lhe maior bem-estar (20,23).

A atividade de doença pode ser avaliada por índices simples e por índices compostos. Os índices simples são menos utilizados por não refletirem a totalidade da expressão clínica da AR. A heterogeneidade na apresentação clínica da AR dificulta a determinação do estadió da doença e, assim, a avaliação de um único parâmetro não é suficiente para definir a atividade de doença ou resposta a terapêutica, em cada doente (1).

Por essa razão, a AR é avaliada através de índices clínicos compostos, que englobam a medição de vários parâmetros, como o *Disease Activity Score 28* (DAS-28), o *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) e o *Complex Disease Activity Index* (CDAI) (13,33). Estes índices possibilitam não só uma avaliação clínica objetiva, mas permitem, também, compreender a perspetiva do doente, dado que este pode avaliar a sua dor e estimar a atividade de doença em cada momento da evolução da sua doença (12).

A avaliação clínica inclui parâmetros como a contagem de articulações dolorosas e tumefactas, a quantificação dos parâmetros inflamatórios (PCR e VS) e uma avaliação global do estado de saúde do doente (3) que devem ser feitos em todas as visitas ao reumatologista, para permitir uma vigilância regular, tendo em conta que os achados clínicos antecedem a lesão estrutural articular (23).

Contudo, estes índices clínicos são considerados métodos indiretos na avaliação da sinovite (11,23,44), porque não permitem a observação direta da articulação, do processo inflamatório e da lesão estrutural, daí carregarem o risco de sobre ou subestimar a atividade da doença (10,13). Dados empíricos sugerem, também, que a avaliação clínica da atividade da doença pode não ter sensibilidade para excluir a presença de atividade subclínica (10,15,39). Por esta razão considera-se que estes índices têm diferentes limitações (39,41).

#### **4.1.1. Disease Activity Score 28 (DAS-28)**

O DAS-28 é o índice composto mais utilizado na prática clínica (7). Este índice engloba a avaliação de 28 articulações padrão (IFPs e MCFs das mãos, punhos, cotovelos, ombros e joelhos) e a avaliação global da doença pelo doente (AGDD), avaliada numa escala visual analógica (EVA) graduada de 0-100mm. A EVA pode ser modulada pelo estado emocional do doente, isto é, quando estes se sentem deprimidos ou cansados dão valores mais elevados, e pela própria compreensão da escala. Os marcadores biológicos de fase aguda (VS e PCR) podem fazer parte integrante do cálculo do DAS (DAS-28-PCR e DAS-VS), o que depende sempre da disponibilidade das análises laboratoriais (1,12).

Sendo o índice mais utilizado, grande parte das remissões clínicas atingidas globalmente são definidas de acordo com o DAS-28. De tal forma que a definição de agudização articular é, geralmente, baseada no DAS-28 (39). Vários estudos definem a agudização como um aumento  $>0.6$  desde a *baseline* ou um DAS-28  $\geq 3.2$ , como tradutor de doença ativa (22,31,39), sugerindo-se uma escalada terapêutica (39).

No entanto, este índice composto apresenta algumas limitações e deve ser utilizado com cautela na prática clínica (23). Por ser utilizado no acompanhamento de doentes com AR estabelecida, acarreta o risco de contabilizar dores crónicas que não são causadas pela inflamação, mas pela destruição articular instalada ou hipertrofia sinovial (HS) irreversível (3). Foi, também, demonstrado que é possível ter mais de 6 articulações tumefactas e estar em remissão segundo o DAS-28, se os outros parâmetros se encontrarem dentro da normalidade (45).

#### **4.1.2. Simplified Disease Activity Index (SDAI)**

Este índice calcula-se com base na contagem do número de articulações tumefactas e dolorosas, a AGDD, a avaliação global da doença pelo médico (AGDM) e a medição da PCR (1). Tal como o DAS28, o SDAI requer a medição dos marcadores de fase aguda, o que impede uma avaliação imediata do doente, pois é necessário aguardar pelos resultados laboratoriais (1).

Estudos consideram que o SDAI, como instrumento de avaliação clínica, tem a maior correlação com os achados ecográficos, comparativamente com os outros índices clínicos (3,46).

#### **4.1.3. Clinical Disease Activity Index (CDAI)**

O CDAI surgiu como uma modificação do SDAI, excluindo a PCR (47). Assim, este índice engloba o número de articulações tumefactas e dolorosas, a AGDD e a AGDM (1). Desta forma, o CDAI possibilita aos reumatologistas a avaliação da atividade de doença e a tomada de decisões terapêuticas imediatas (1,47).

Atingir remissão de acordo com o DAS28, e não com o SDAI e CDAI, está associado a maior progressão da doença e a maior número de comorbilidades (45). O CDAI tem, também, uma melhor correlação com a avaliação ecográfica, comparativamente com o DAS-28 (4).

**Tabela 6.** Atividade de doença de acordo com os vários índices clínicos compostos de avaliação de atividade de doença e respetivos pontos de *cut-off*

Nível de atividade da AR	DAS-28	DAS-28-PCR	SDAI	CDAI
Elevado	>5.1	>4.1	>26	>22
Moderado	3.2-5.1	2.7-4.1	11-26	10-22
Reduzido	2.6-3.2	2.3-2.7	3.3-11	2.8-10
Remissão clínica	<2.6	<2.3	$\leq$ 3.3	$\leq$ 2.8
Intervalo de pontuação			0-100	0-76

CDAI, *clinical disease activity index*; DAS, *disease activity score*; PCR, proteína C-reativa; SDAI, *simplified disease activity index*.

Adaptado de Hochberg M et al. 2019 e de Nozaki Y et al. 2018 (1,31).

#### 4.1.4 Remissão Boleana ACR/EULAR

Sabemos que a definição atual de remissão não é sinónimo de ausência de inflamação (31,48) e a ausência de sintomas não reflete, necessariamente, a ausência de atividade de doença (9). Idealmente, a remissão seria definida como a ausência absoluta de doença e de agravamento e, conseqüentemente, ausência de progressão da lesão estrutural e da progressão da limitação funcional ao longo do tempo (19,33). No entanto, este conceito é usado de forma mais prática nos dias de hoje, onde a remissão clínica é definida pela ausência ou atividade mínima de doença e é baseada em vários parâmetros como a avaliação objetiva médica e a avaliação subjetiva do doente, assim como dados laboratoriais (10,19,45).

Existem várias definições de remissão que têm por base componentes diferentes. Por esta razão, os doentes podem estar em remissão de acordo com uma definição e não de acordo com outra (45). Aquela que é a remissão mais difícil de atingir é chamada de remissão boleana, que foi desenvolvida no sentido de otimizar os resultados funcionais e radiográficos (49).

A remissão boleana requer uma contagem de articulações tumefactas e de articulações dolorosas  $\leq$ 1, AGDD  $\leq$ 10mm e medição de PCR  $\leq$ 1mg/dl (8). É de referir que, apesar de controversa, a inclusão da AGDD nesta definição foi justificada pelo seu valor preditivo de alterações radiográficas e funcionais (45). Foi demonstrado, também, que a remissão clínica, de acordo com estes critérios, está associada a menor progressão radiográfica no espaço de um ano (49).

**Tabela 7.** Definição de Remissão Boleana

Contagem de articulações tumefactas*	$\leq 1$
Contagem de articulações dolorosas*	$\leq 1$
AGDD	$\leq 10$ mm
Proteína C-reativa	$\leq 1$ mg/dl

Todos os parâmetros devem ser cumpridos para se definir como remissão boleana. AGDD, Avaliação global da doença pelo doente; \*Contagem de 28 ou mais articulações Adaptado de Aletaha D et al. 2020 (45)

## 4.2. Avaliação ecográfica na Artrite Reumatóide

As orientações atuais da EULAR para a avaliação da atividade da AR não incluem métodos imagiológicos, à exceção da radiografia convencional das mãos e pés (33). Contudo, cada vez mais estudos provam a validade da ecografia enquanto meio de avaliação pela sua maior sensibilidade, quando comparados com a avaliação clínica utilizada atualmente (3,14,50).

Nos últimos anos, tem-se observado uma utilização crescente da ecografia como método de avaliação em doentes com AR, constituindo um verdadeiro complemento à avaliação clínica (9,14,16).

A ecografia tem-se provado útil no diagnóstico, na monitorização da atividade de doença, na monitorização da resposta ao tratamento e na determinação do prognóstico na AR (14). Esta permite uma avaliação mais precisa da inflamação articular comparativamente com a avaliação clínica, pois possibilita a observação direta e a quantificação objetiva da inflamação sinovial, independentemente da duração da doença (14,16,17,51).

Numa fase inicial da doença, o benefício deste método está refletido nos critérios de classificação ACR/EULAR 2010, dado que a deteção de inflamação sinovial em articulações sem clínica associada possibilita uma contagem mais fidedigna das articulações envolvidas e, assim, uma classificação mais precisa (10). Além disso, estudos recentes sugerem que a avaliação ecográfica pode detetar sinovite subclínica em pessoas com risco de AR, com FR e ACPAs positivos, sem tradução clínica (10), e permite identificar achados a incluir nos diagnósticos diferenciais do envolvimento articular na AR, tais como TS, bursite e outras lesões dos tecidos moles periarticulares que possam ser responsáveis pela sintomatologia clínica (10,14).

Em contexto de doença estabelecida e sob tratamento, a avaliação ecográfica permite identificar doentes com inflamação subclínica (3,33,52). Vários estudos têm provado que pode ser observada sinovite residual em 25-55% dos doentes considerados como tendo AR em remissão ou com baixa atividade de doença (22,53), o que explica a progressão da lesão estrutural em doentes que cumprem os critérios de remissão clínica

determinados pelos índices compostos de avaliação de atividade da doença (3,19). Da mesma forma, a ecografia permite confirmar uma boa resposta, identificar uma resposta ineficaz ou detetar a ausência de resposta ao tratamento (10).

#### 4.2.1. Achados ecográficos

No contexto da AR, a ecografia em escala de cinzentos (EC) permite a deteção de HS, derrame articular (DA), alterações da ecogenicidade das fibras tendinosas e derrame na bainha dos tendões (19,44), edema dos tecidos moles e permite, ainda, a observação de lesão estrutural, como erosões ósseas (EO) ou alterações da espessura da cartilagem (3,9,13).

A presença de sinal *power Doppler* (PD) tem um papel importante na avaliação da sinovite (9), pois reflete o aumento do fluxo sanguíneo na microvasculatura da sinovial, uma característica chave na fisiopatologia da AR, sendo, por isso, um marcador mais exato da atividade da doença e representativo da inflamação ativa (3,7,18,22,48,54). Desta forma, pela avaliação dos achados em EC e PD, será obtida uma maior especificidade para a deteção de sinovite e para a avaliação da atividade da doença (20). Estes achados ecográficos são classificados em escalas semi-quantitativas (0 – ausente; 1 – ligeiro; 2 – moderado; 3 – severo) (3,7).

**Tabela 8.** Achados ecográficos mais comuns na AR e as suas respetivas características ecográficas

Achados ecográficos	Definições
Synovial hypertrophy	Hypoechoic non displaceable and poorly compressible intra-articular material Grade: 0: absence of synovial thickening 1: mild synovial thickening 2: moderate synovial thickening 3: marked synovial thickening
Doppler signal	Vascularity signal Grade: 0: no intra-articular flow 1: single vessel signals 2: confluent vessel signals in <50% of synovial area 3: vessel signals in >50% of the synovial area
Synovitis	Hypoechoic synovial hypertrophy regardless of the presence of effusion with or without power Doppler signal within the synovium
Bone erosion	Intra-articular discontinuity of the bone surface that is visible in two perpendicular planes
Effusion	Anechoic intra-articular displaceable and compressible material that does not exhibit Doppler signal
Cartilage damage	Loss of sharpness of the hyaline cartilage superficial margin and thickness defect (partial or complete) of the cartilage layer
Tenosynovitis	Hypoechoic or anechoic thickened tissue with or without fluid within the tendon sheath, which is seen in two perpendicular planes, and which may exhibit Doppler signal
Tendon tear	Internal and/or peripheral focal tendon defect in the region enclosed by tendon sheath, seen in two perpendicular planes

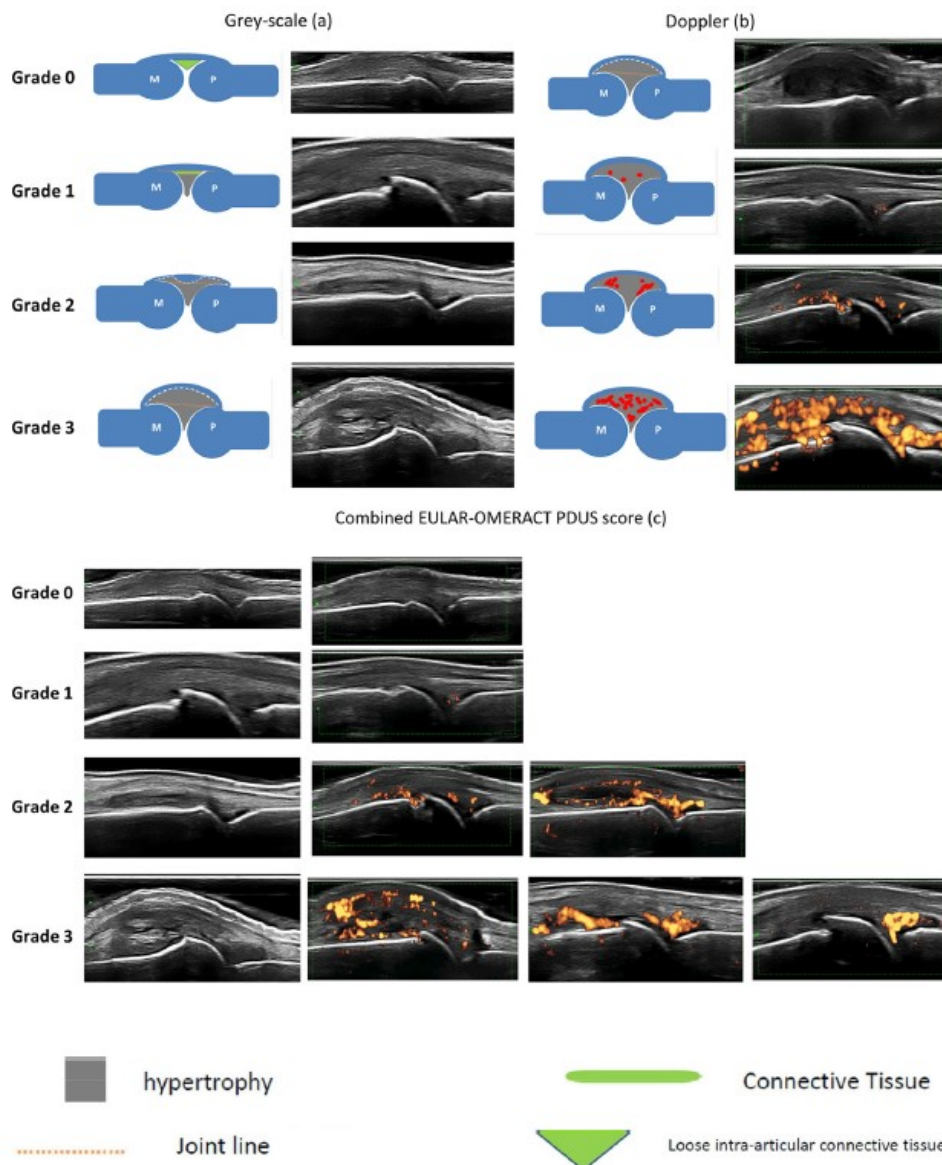
Adaptado de D'Agostino M et al. 2017; Filippucci M et al. 2019 e Forien M et al. 2017 (3,7,17,33)

**Tabela 9.** Score EULAR-OMERACT PDUS

Grade 0	Normal joint No GS-detected SH and no PD signal (within the synovium)
Grade 1	Minimal synovitis Grade 1 SH and $\leq$ Grade 1 PD signal
Grade 2	Moderate synovitis Grade 2 SH and $\leq$ Grade 2 PD signal <b>OR</b> Grade 1 SH and Grade 2 PD signal
Grade 3	Severe synovitis Grade 3 SH and $\leq$ Grade 3 PD signal <b>OR</b> Grade 1 or 2 SH and Grade 3 PD signal

Escala que combina os achados ecográficos em escala de cinzentos e com sinal *Doppler*.

EULAR, *European League Against Rheumatism*; GS, *grayscale*; OMERACT, *Outcome Measures in Rheumatology*; PD, *power Doppler*; PDUS, *power Doppler ultrasound*; SH, *synovial hypertrophy*  
Adaptado de D'Agostino M et al. 2017 e de Cheung P et al. 2013 (17,18)



**Figura 4.** Esquemas e imagens ecográficas na AR. Esquemas representativos e imagens ecográficas correspondentes para cada grau de hipertrofia sinovial (a) e de sinal *Doppler* (b) e, abaixo, imagens ecográficas correspondentes para cada grau, de acordo com o score EULAR/OMERACT PDUS que combina hipertrofia sinovial e sinal *Doppler*.

EULAR, *European League Against Rheumatism*; OMERACT, *Outcome Measures in Rheumatology*; PDUS, *power Doppler ultrasound*. Adaptado de D'Agostino M et al. 2017 (17)

Contudo, não existe um consenso sobre o conjunto de articulações ideal para a deteção de sinovite (HS e DA) em doentes com suspeita de AR (20,22,36) e para a avaliação da resposta à terapêutica com anti-TNF- $\alpha$ , em doentes com AR (8)(9).

Devem ser identificadas as articulações que mais sensivelmente representam o estado inflamatório global do doente com AR (8). Aproximadamente, 70% dos doentes com AR têm afetação dos punhos (15) e vários estudos sugerem as articulações MCFs e os punhos como sendo os mais adequados à pesquisa de sinal *Doppler* (3,7).

Todavia, é expectável que uma avaliação de todas as articulações periféricas acessíveis seja um processo muito demorado para ser feito na prática clínica e em ensaios clínicos (3,9,39,55). Em média, o tempo necessário para uma avaliação ecográfica de 12 articulações é de 22 minutos, o que seria demasiado longo para se tornar numa ferramenta diária para auxiliar o reumatologista (7,50).

Vários modelos foram desenvolvidos para aferir quais as articulações que devem ser avaliadas na prática clínica. Naredo et al. (56) elaboraram um modelo reduzido de avaliação ecográfica incluindo 12 articulações (cotovelos, punhos, MCF2 e MCF3, joelhos e tornozelos), com o qual identificaram 100% dos doentes com inflamação articular, quando comparado com uma avaliação de 44 articulações, concluindo, assim, que uma avaliação de 12 articulações reflete de forma eficaz a atividade inflamatória articular global. Outro *score* surgiu com o estudo de Backhaus et al. (57), denominado US7, desenvolvido com base na avaliação ecográfica de 7 articulações da mão e pé clinicamente dominantes (punho, MCF2 e MCF3, IFP2 e IFP3 da mão e MTF2 e MTF5 do pé). Neste estudo, os autores constataram a existência de uma boa correlação entre o *score* US7 e a avaliação clínica e laboratorial, tendo este *score* sensibilidade para detetar uma resposta ao tratamento. Ademais, Perricone et al. (50) desenvolveram um modelo denominado avaliação ecográfica reduzida, onde restringiram a avaliação às articulações mais comumente afetadas: punhos, segundas MCFs e joelhos. Ao estudar estas 6 articulações, obtiveram resultados com uma proximidade de quase 100%, quando comparados com uma avaliação de 12 articulações (9,50). Porém, alguns estudos consideram que a avaliação ecográfica das mãos é suficiente para detetar >90% dos doentes que, pese embora estejam em aparente remissão clínica, apresentam atividade subclínica de doença (31,53).

No entanto, não podemos limitar o estudo ecográfico às articulações dolorosas, pelo risco de se perder informação relativa a inflamação subclínica presente em articulações assintomáticas ou devido à subjetividade da avaliação, pelo que é preciso avaliar várias para termo de comparação (50). Por isso, a avaliação ecográfica deve resultar de um balanço entre uma avaliação extensa e uma informativa/reduzida (7,9), tendo em conta que existe uma boa correlação entre as duas modalidades (14). Quanto

mais extensa a avaliação ecográfica, maior a sensibilidade na deteção de alterações inflamatórias (10). No entanto, assume-se que uma avaliação de 6-12 articulações seja suficiente para a deteção de sinovite subclínica (7).

A avaliação ecográfica permite prever lesão estrutural tanto numa AR em fases iniciais como numa AR de longa duração (10). A HS assim detetada, numa fase precoce da doença, pode regredir e, numa fase mais avançada, pode persistir, não traduzindo necessariamente atividade inflamatória, uma vez que pode advir de fibrose sinovial estabelecida (20,43). Um ensaio clínico de Macchioni et al. (41) demonstrou que a persistência da HS sem a presença de sinal *Doppler* não teve valor preditivo de lesão articular. Assim, considera-se que os achados, em EC isolados, na ausência de sinal *Doppler* podem não refletir verdadeira atividade da doença (7,20).

A ausência de sinal *Doppler* correlaciona-se fortemente com a ausência de progressão radiológica da AR (4,14,19) e apresenta valor preditivo negativo, isto é, a ausência de sinal *Doppler* é indicativa de uma remissão estável em >90% dos casos e é especulado que o tratamento deva ser reduzido ou mesmo retirado em doentes que não apresentem sinal *Doppler* (19). No entanto, a sua ausência não parece impedir exacerbações futuras (7). Além disso, a localização do sinal PD mostrou-se um forte preditor de progressão radiográfica, dado que um sinal PD em contacto ou invadindo o osso está associado a um maior risco de progressão radiográfica (52).

A literatura afirma, também, que a avaliação ecográfica permite prever a eficácia da terapêutica com anti-TNF- $\alpha$ , em doentes com AR (35,44,52). Dados publicados mostram, de forma consistente, que a avaliação ecográfica consegue detetar resposta à terapêutica com csDMARDS ou bDMARDS (52) de forma precoce, logo a partir da primeira semana de tratamento (10).

Por essa razão, a ecografia tem sido estudada como ferramenta capaz de prever recidivas em doentes em remissão (22,31,48) e tem-se percebido que quanto mais elevados os scores de EC e PD, maior a probabilidade de recidiva aquando da descontinuação do tratamento com fármacos biotecnológicos (10). Iagnocco et al. (9) realizaram um estudo prospetivo onde a única variável importante no *follow-up* de doentes com AR foi a persistência de PD>1 por mais de 6 meses, o que pode explicar a progressão da lesão observada em doentes em remissão (31,52) e, assim, incitar uma mudança para outra terapêutica mais agressiva (41).

Apesar das claras vantagens da ecografia, o seu uso não está suficientemente protocolado, estando ainda por definir quais as articulações a ser estudadas, quais os parâmetros patológicos que devem ser tidos em conta, como classificar os achados (13) e que valorização devem ter. É de notar que poderá existir alguma vascularização com sinal *Doppler* presente em alguns indivíduos sem doença inflamatória articular,

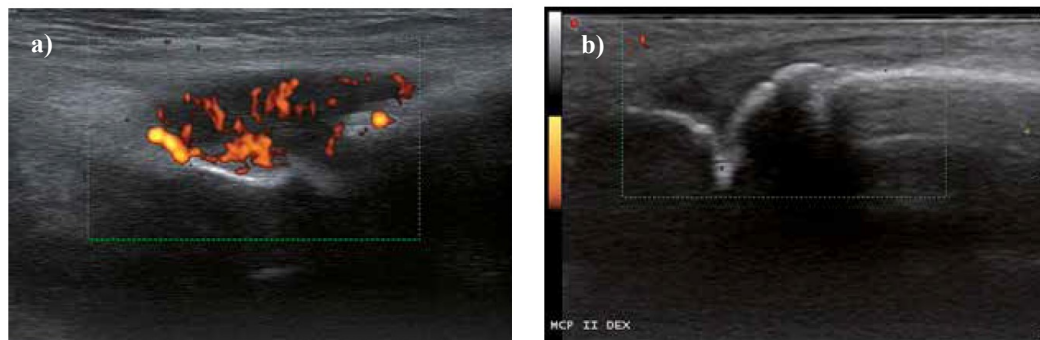
principalmente na MTF1 e nos punhos (58,59), razão pela qual será importante haver um limite a partir do qual o sinal *Doppler* poderá ser valorizado enquanto marcador de inflamação da membrana sinovial (3,7,10).

#### 4.2.2. Remissão ecográfica

A remissão ecográfica é um conceito que tem vindo a ser cada vez mais aceite na prática clínica, no entanto, não existe consenso em relação à sua definição, dado ser dependente de vários fatores, como o sinal de *Doppler*, o número de articulações incluídas e quais (22,48).

Atualmente existem várias definições de remissão ecográfica em estudo. Algumas mais rígidas, exigem a ausência de HS articular, de sinal *Doppler* e de TS, e outras mais permissivas, consideram remissão ecográfica quando  $HS \leq 1$  e  $PD = 0$  ou  $HS \leq 1$  e  $PD \leq 1$  (60).

Em teoria, a remissão deveria ser definida como a ausência de sinovite, provada pelo estudo ecográfico (10). Por isso, é expectável que a taxa de remissão ecográfica seja maior em doentes que cumpram os critérios de remissão booleana, por ser o índice mais restritivo (53). No entanto, Chung et al. (61) concluíram no seu estudo que menos de 60% dos doentes em remissão clínica estavam simultaneamente em remissão ecográfica, independentemente do índice de avaliação clínica utilizado.



**Figura 5.** Remissão ecográfica. Imagens ecográficas que distinguem: **a)** AR com atividade de doença - MTF3 com sinovite (HS e DA) e sinal PD grau 3; e **b)** AR em remissão ecográfica - MCF2 sem sinovite. Ambas as imagens pertencem a doentes com AR. Adaptado de Dura M et al. 2020 (3).

#### 4.2.3. Comparação entre diferentes métodos imagiológicos

No estudo da AR são importantes três métodos imagiológicos: a radiografia convencional (RX), a ecografia e a ressonância magnética (RMN).

O RX é aquele a que mais se recorre, por ser o mais comum, o mais acessível em todos hospitais e por ter incidências *standardizadas*. Contudo, no contexto da AR, o RX não permite a observação de HS, DA e a deteção de EO em fase precoce (1,7,44). Por essa razão, não é o melhor método de avaliação da atividade de doença e de resposta ao

tratamento. Assim, o foco de muitos estudos tem sido a comparação entre a ecografia e a RMN, dado que ambos permitem a observação de alterações inflamatórias e estruturais, a nível articular e de forma precoce (12).

A ecografia é um método de estudo seguro, não invasivo, de rápido e fácil acesso (1,9,14), não emite radiação e é uma técnica que permite um estudo dinâmico, com observação de várias partes anatómicas num só estudo (3,23), com boa aceitação por parte dos doentes e com um relativo baixo custo (7). Parece ter uma sensibilidade equiparada à da RMN na deteção de HS e DA (1,14), no entanto, a ecografia não deteta edema ósseo e é pior no estudo das alterações da cartilagem (3,34).

Múltiplos estudos consideram a RMN a técnica de referência (34), por ser um marcador mais preciso na identificação de sinovite, quando comparado com a ecografia em EC (3,20), e por permitir a observação de edema ósseo (3), um importante indicador de prognóstico e de lesão estrutural (20,34).

No que toca à avaliação da resposta ao tratamento, Colebatch et al. (34) realizaram um estudo onde utilizaram ambas as técnicas, a ecografia e a RMN, para avaliar a resposta à terapêutica com anti-TNF- $\alpha$  e os autores concluíram que, a nível individual, a RMN foi mais sensível na deteção de resposta à terapêutica, mas, a nível do grupo, a ecografia teve uma sensibilidade significativamente superior, em paralelo com os achados clínicos avaliado pelo DAS-28.

Por estas razões e por questões relacionadas com a sua disponibilidade, custo (7) e tolerância por parte dos doentes (13), podemos concluir que a RMN pode não ser o método imagiológico ideal, de primeira linha, na avaliação diagnóstica, da evolução da doença, da resposta ao tratamento e no acompanhamento global do doente (3).

Adicionalmente, a RMN é um método imagiológico muito mais caro do que a ecografia, de menor acessibilidade e que só permite uma avaliação articular mais limitada em termos de extensão das áreas anatómicas e estudar.

### **4.3. Comparação entre a avaliação clínica e a avaliação ecográfica na Artrite Reumatóide**

A avaliação clínica e a avaliação ecográfica têm sido alvo de múltiplos estudos numa tentativa de esclarecer qual o método mais fidedigno para avaliação da atividade de doença nos doentes com AR. Está estabelecido que ambas as avaliações são úteis no diagnóstico, na monitorização da atividade de doença e resposta ao tratamento e na determinação do prognóstico na AR, no entanto uma grande parte dos estudos tem revelado algumas discrepâncias nos resultados obtidos pelos dois métodos de avaliação, mais evidentes nos doentes, sob terapêutica com biotecnológicos.

A aparente progressão estrutural em doentes em remissão clínica sugere uma dissociação entre a aparente ausência de atividade da doença e a existência de lesão articular (11,19). Estima-se que 15% a 62% dos doentes em remissão clínica apresentem HS (10,52) e que 25-50% apresentem inflamação articular com sinal PD positivo, na avaliação ecográfica (7).

Contudo, múltiplos estudos avaliaram diferentes scores ecográficos e revelaram uma boa correlação com os índices clínicos de atividade da doença (7,16,41,50). Naredo et al. (11) encontraram uma relação de paralelismo de melhoria entre os parâmetros clínicos e os ecográficos, assim como com os parâmetros laboratoriais, em doentes tratados com anti-TNF- $\alpha$ . Iagnocco et al. (62) realizaram estudos de *follow-up*, em doentes com AR, que revelaram uma melhoria importante após 24 meses em doentes tratados com ADA e após 12 meses em doentes sob tratamento com ETA, e demonstraram uma correlação significativa entre o estudo ecográfico e o índice de avaliação clínica DAS-28. Da mesma forma, Matteo et al. (13) realizaram um ensaio clínico que demonstrou que, após 12 semanas de tratamento com ADA, houve melhoria clínica e ecográfica significativa a nível das articulações dos punhos, com redução considerável do sinal PD. Ademais, Nozaki et al. (16) realizaram um estudo retrospectivo que avaliou, também, a resposta terapêutica aos anti-TNF- $\alpha$ , determinada por avaliação clínica e ecográfica, e concluíram que os doentes com scores de HS e de PD mais baixos tinham maior probabilidade de atingir remissão clínica definida pelo DAS-28-PCR ao fim de 54 semanas.

Inúmeros estudos mostraram que a presença de sinovite subclínica ou EO na ecografia, em doentes em remissão clínica, poderá ser um fator preditivo de exacerbações da doença após redução ou descontinuação terapêutica (10,13,14,22,39), com 20% dos doentes a apresentar uma exacerbação dentro de 12 meses, quando na ausência de sinal PD, e 45% quando detetado sinal PD (34). A maioria dos doentes com sinal PD $\geq$ 3 teve uma agudização articular no espaço de 6 meses (39). Moghadam et al. (27) concluíram que um doente com baixa atividade de doença ou em remissão, de acordo com o DAS-28, tem um risco de agudização de, aproximadamente, 50% no espaço de um ano após descontinuação de anti-TNF- $\alpha$ .

Da mesma forma, vários estudos observacionais avaliaram doentes tratados com anti-TNF- $\alpha$ , em remissão clínica de acordo com o DAS-28, e verificaram que a presença de HS e um sinal PD positivo, têm valor prognóstico relevante na progressão radiográfica da doença num *follow-up* de 12 meses (7,10,16,48,52), inclusive em articulações não dolorosas (34). Um estudo demonstrou que a presença de TS de base, observada ecograficamente, parece ser preditiva de progressão erosiva no espaço de um a três anos

(14,34). E, ainda, EO de base prevêem um aumento das EO no espaço de seis meses (14,34).

Ademais, Døhn et al. (43) realizaram um estudo longitudinal onde concluíram que, com o início da terapêutica combinada com MTX e ADA, a progressão erosiva parece ser travada ou, até mesmo, revertida, embora esta reparação seja muito rara. Contudo eram, ainda, detetados achados ecográficos compatíveis com inflamação articular, após 12 meses de tratamento.

Num estudo de Kamishima et al. (44), numa comparação entre a avaliação clínica e a avaliação ecográfica, verificou-se que, em doentes com AR em remissão sob terapêutica com anti-TNF- $\alpha$ , podia ainda ser detetada inflamação articular ecograficamente, e que esta ia reduzindo ao longo do tempo até atingir um plateau e, só em poucos casos, desapareceu totalmente até à conclusão do estudo.

Em contrapartida, estes achados são refutados por dois ensaios clínicos randomizados, TASER e ARCTIC, que mostraram que uma estratégia terapêutica com base numa avaliação ecográfica não está associada a um melhor *outcome* clínico perante uma abordagem T2T, sugerindo que não se justifica o uso sistemático da ecografia no *follow-up* dos doentes com AR (13,63). Lamers-Karnebeek et al. (22) investigaram a capacidade da ecografia de prever uma agudização articular após a interrupção da terapêutica com anti-TNF- $\alpha$  e afirmaram que esta é limitada e não acrescenta valor preditivo, no espaço de um ano após a interrupção, a nível de avaliação individual, apesar de a avaliação clínica e laboratorial ter também um valor preditivo modesto, por si só. Nozaki et al. (16) estudaram os preditores ecográficos de remissão clínica e concluíram que a ecografia não é preditiva de remissão da AR.

## 5. Discussão

Estudos demonstram que os critérios atuais de definição de remissão na AR não se correlacionam obrigatoriamente com a ausência de atividade da doença (19,20). E, por essa razão, podem não ser os métodos adequados na avaliação da verdadeira remissão (20).

Múltiplos estudos, em doentes com AR, demonstraram disparidades entre a avaliação clínica e ecográfica dos doentes (41), dado que uma grande parte dos doentes que cumpria os critérios de remissão clínica e laboratorial apresentavam sinovite (HS e DA) detetada por ecografia (13,20,39). A maioria dos estudos e ensaios clínicos conclui que a ecografia tem uma maior sensibilidade na deteção de inflamação sinovial, quando comparada com a avaliação clínica (7,11,14,19,25,39,41) e que é igualmente sensível à avaliação clínica e aos marcadores laboratoriais na deteção de resposta ao tratamento aplicado (10).

Uma avaliação clínica isolada acarreta o risco de sobestimar ou subestimar a atividade inflamatória presente e conduzir a uma gestão pouco adequada do doente (13). Por essa razão, um estudo ecográfico pode representar um complemento importante ao permitir excluir falsos positivos e falsos negativos resultantes de uma avaliação apenas clínica (55). Além disso, é de esperar que os doentes, quando avaliados por ecografia, preencham os critérios ACR/EULAR numa fase mais precoce da sua doença (10).

A ecografia pode ser usada na monitorização de doentes com AR desde uma fase pré-clínica, ao diagnóstico precoce da AR, à monitorização da resposta ao tratamento e progressão da doença e definição da sua remissão (10,13,14). Esta técnica imagiológica facilita uma comparação, em tempo real, entre os achados articulares e a avaliação clínica (13). Além disso, a ecografia é um método imagiológico com sensibilidade para avaliar a inflamação sinovial em doentes com AR (3,18,19,51).

É importante perceber se a presença de sinovite subclínica terá implicações a nível funcional e estrutural e se, por essa razão, se se justifica a avaliação ecográfica. Muitos ensaios e estudos procuraram dar resposta a esta questão ao avaliarem doentes com AR em remissão clínica. Perante os resultados, entende-se que estes doentes não estão a atingir bons resultados funcionais e estruturais, a longo prazo, o que pressupõe a persistência da atividade inflamatória subclínica como fator causal (21,48). Assim, diversos dados da literatura consideram que é importante incluir o sinal PD na avaliação ecográfica para a tomada de decisões terapêuticas. A sua presença é indicadora de atividade inflamatória residual de doença em doentes em aparente remissão e é um marcador de agravamento da doença em doentes em remissão estabelecida (19,21). Além disso, vários estudos demonstraram uma correlação evidente entre a sinovite subclínica

detetada por ecografia e a progressão radiológica da doença e a possibilidade de futuras exacerbações da doença, a curto-médio prazo (3,14,16,19,33).

A ecografia deve ser utilizada como uma ferramenta complementar da avaliação clínica e radiográfica (3,9,41), especialmente quando as articulações MCFs, IFPs e MTFs estão envolvidas (50). No entanto, a literatura afirma que a ecografia não deve ser utilizada na avaliação de doentes em situações clínicas óbvias e não substitui a avaliação clínica (3). Mas, atualmente, a utilização da ecografia na prática clínica dos reumatologistas não está ainda otimizada em virtude dos determinantes técnicos inerentes à sua execução, o que pode limitar os seus benefícios na gestão dos doentes (10,18,25).

O foco desta revisão bibliográfica foi a avaliação de doentes sob terapêutica com inibidores do TNF- $\alpha$ , não só pela forma como estes influenciam o processo inflamatório articular, mas também porque têm uma atuação muito rápida e eficaz, produzindo resultados positivos num curto espaço de tempo (8) e, também, porque foram os primeiros a ser utilizados e sobre os quais existem mais literatura publicada.

É importante avaliar, para cada doente, qual o bDMARD mais adequado, tendo em conta o risco-benefício e os custos associados (6). Uma vez que a resposta a esta terapêutica varia de doente para doente e que 30-40% não responde aos anti-TNF- $\alpha$  (29), é importante investigar no futuro que fatores podem explicar ou prever a resposta ao tratamento (3,6,19,39). Assim, a ecografia poderá permitir uma redução indireta de custos associados ao tratamento ao facilitar a identificação de fatores preditores de resposta ou atividade inflamatória subclínica levando ao ajuste terapêutico de forma precoce (3). Os fármacos biológicos têm, ao longo dos últimos anos, causado um grande impacto a nível económico, no Serviço Nacional de Saúde (21). Este impacto tem obrigado, por isso, à necessidade de otimização do uso desta terapêutica, nomeadamente, reduzindo ou interrompendo-a assim que haja evidências de que os doentes estão em remissão sustentada (21).

Com base na revisão da literatura, propõe-se, como abordagem ao doente com AR, um estudo ecográfico ao iniciar o tratamento com fármacos biotecnológicos e após 3 a 6 meses para avaliar a resposta inicial, de forma a ajudar os reumatologistas a definir estratégias terapêuticas individualizadas (10).

Dura et al. (3) referem algumas razões que justificam o uso exclusivo da ecografia em casos específicos e não na prática clínica diária, como a limitação de tempo na avaliação do doente em consulta, o número elevado de articulações a avaliar e o facto de ser uma técnica sujeita à subjetividade do avaliador.

Da mesma forma, a utilização da ecografia enquanto método de monitorização da atividade da doença encontra-se bastante restringida, nos estudos de investigação e na

prática clínica, por ser uma técnica dependente do operador e da sua experiência e que envolve variabilidade inter-observador (3,17). É importante salientar, também, que a pressão do transdutor influencia a perfusão observada (7,54) e a sensibilidade da ecografia pode variar consoante a articulação estudada (7,23,44). Além disso, os achados ecográficos são influenciados pelos equipamentos de ecografia utilizados, pela sua calibração e pelas modalidades e sensibilidade do *Doppler* (10,54). Assim, devemos ter em consideração que diferentes configurações do *Doppler* podem causar variações no sinal *Doppler* sendo que um maior sinal *Doppler* (número de “pontos” de *Doppler* observados na sinovial) é, geralmente, interpretada como um maior grau de vascularização e inflamação, o que pode ter um impacto significativo na gestão do doente (54). De realçar também que a presença de outras patologias nas pequenas articulações das mãos e pés, como a tenossinovite, osteófitos ou edema periarticular, também detetáveis com a ecografia, podem gerar interpretações erradas quanto à quantificação da inflamação sinovial presente (23).

Até ao momento, está por determinar em que altura se deve fazer o *follow-up* para avaliar, ecograficamente, a resposta aos anti-TNF- $\alpha$  (44). Na verdade, em ambas as avaliações, clínica e ecográfica, desconhece-se com que frequência se devem realizar, em que alturas e em que circunstâncias sendo sugerido pelas diferentes Sociedades científicas uma avaliação clínica mínima a cada 3 meses, altura em que se poderá fazer, também, uma avaliação ecográfica (12).

**Tabela 10.** Aplicações da avaliação ecográfica na AR

Diagnóstico precoce da AR

Diagnósticos diferenciais (diferencia inflamação articular, tenossinovite, bursite e outras lesões dos tecidos moles que possam imitar a sinovite articular)

Diagnóstico de dor articular (distingue inflamação articular ativa de lesões estabelecidas)

Dúvidas na abordagem do doente (no seu diagnóstico ou evolução)

Decisões terapêuticas (avaliar mudanças – escalar/reduzir/descontinuar tratamento)

Monitorização da terapêutica T2T

Injeção de corticosteróides

AR: Artrite Reumatóide; T2T: *treat to target*.

Adaptado de Dura M et al. 2020 e D’Agostino M et al. 2016 (3,10)

Comparação entre a avaliação clínica e ecográfica em doentes com  
Artrite Reumatóide sob terapêutica com anti-TNF- $\alpha$  – Revisão de literatura

## 6. Conclusões

A AR caracteriza-se como um *continuum*, uma doença que evolui ao longo do tempo, passando por várias fases. O diagnóstico precoce e a instituição rápida de tratamento com DMARDS permitem reduzir a inflamação e os sintomas, limitar a progressão da doença prevenindo, assim, a perda de função e manutenção da qualidade de vida.

A monitorização da resposta aos tratamentos tem sido um desafio na prática clínica diária dos reumatologistas e o desenvolvimento de novas ferramentas de avaliação da atividade da AR tem sido um foco de grande relevância na investigação na área de Reumatologia.

A literatura mostra que o número de doentes em remissão clínica tem crescido exponencialmente. Estes resultados parecem ser consequência de vários fatores como o diagnóstico precoce, a abordagem terapêutica tendo como objetivo uma estratégia T2T e os avanços a nível farmacológico, nomeadamente com o surgimento dos bDMARDS e, mais recentemente, dos tsDMARDS. Atualmente, a maioria dos doentes com AR tem uma oportunidade realista de poder atingir o estado de remissão ou de baixa atividade da doença.

A avaliação clínica tem sido o principal método de avaliação no diagnóstico e na monitorização da doença, no entanto tem-se mostrado insuficiente neste campo, uma vez que parte dos doentes em remissão clínica apresentam significativa atividade inflamatória subclínica. A utilização da ecografia na gestão do doente e na monitorização da terapêutica certamente conduzirá a um aumento do número de doentes classificados como tendo doença ativa e a uma diminuição daqueles que se encontram, efetivamente, em remissão. Com base na literatura revista, propõe-se que a ecografia seja a melhor ferramenta para complementar este estudo, seja no diagnóstico, na tomada de decisões terapêuticas e na gestão dos doentes.

Os estudos evidenciam, também, a necessidade premente de definir a remissão da AR de forma mais precisa e multidimensional. Sugere-se que o termo “remissão verdadeira” seja reservado para doentes que não só preencham os critérios da remissão clínica, mas que também tenham ausência de inflamação articular ativa documentada por ecografia e/ou RMN.

Com esta dissertação, coloca-se a hipótese de que um estudo ecográfico possa permitir a identificação mais precisa dos doentes com maior risco de lesão articular, daqueles que mais beneficiariam de uma terapêutica centrada nos fármacos anti-TNF- $\alpha$ . Atrevemo-nos ainda a dizer que a ecografia poderá vir a ser usada nas fases precoces da doença como marcador preditor de resposta às terapêuticas.

## 6.1. Limitações e Perspetivas Futuras

Após a conclusão deste trabalho, torna-se evidente a necessidade de mais estudos para definir critérios para a utilização da ecografia na prática clínica e para estabelecer uma nova definição de remissão. No entanto, torna-se evidente o valor da ecografia na monitorização da doença e que esta deve, efetivamente, complementar o estudo clínico e laboratorial no acompanhamento dos doentes com AR sob terapêutica com inibidores do TNF- $\alpha$ .

Por essa razão, desenvolvimentos futuros nesta área deveriam incluir a seleção do número ideal de articulações a avaliar ecograficamente na prática clínica, a definição dos limites para a normalidade dos achados ecográficos, a definição de preditores ecográficos a serem incluídos na monitorização da AR, a correlação entre os achados ecográficos e o dano estrutural real e a definição de remissão ecográfica. Devem, ainda, ser definidas as alturas e circunstâncias em que deve ser feita a avaliação ecográfica e qual a periodicidade desta mesma avaliação.

Por último, é importante, também, haver uma *standardização* da técnica atualmente utilizada ou, eventualmente, a criação de novas sondas ecográficas que permitam uma avaliação mais exata e incentivar o treino dos reumatologistas e uniformizar a interpretação de imagens ecográficas.

## 7. Referências

1. Hochberg MC, Gravallesse EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 7th ed. Hochberg MC, editor. Vol. 2. Elsevier; 2019. 450–897
2. Wasserman AM. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis [Internet]. Vol. 84. 2011. Available from: [www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician1245](http://www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician1245)
3. Dura M, Żuchowski P, Gorgolewski P, Waszczak-Jeka M, Jeka S. The changing role of ultrasonography examination in patients with rheumatoid arthritis in light of recent studies. Vol. 58, Reumatologia. Termedia Publishing House Ltd.; 2020. p. 155–61.
4. 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. Vol. 62, Arthritis and Rheumatism. John Wiley and Sons Inc.; 2010. p. 2569–81.
5. Machado Â. Correlação entre as avaliações clínica e ecográfica em termos de contagem articular em doentes com Artrite Reumatóide. 2015.
6. Wijbrandts CA, Tak PP. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis. Vol. 92, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2017. p. 1129–43.
7. Forien M, Ottaviani S. Ultrasound and follow-up of rheumatoid arthritis. Vol. 84, Joint Bone Spine. Elsevier Masson SAS; 2017. p. 531–6.
8. Nikiphorou E, Norton SJ, Carpenter L, Walsh DA, Creamer P, Dixey J, et al. Remission vs low disease activity: Function, quality of life and structural outcomes in the Early Rheumatoid Arthritis Study and Network. Rheumatology (United Kingdom). 2020 Jun 1;59(6):1272–80.
9. Iagnocco A, Finucci A, Ceccarelli F, Perricone C, Iorgoveanu V, Valesini G. Power Doppler ultrasound monitoring of response to anti-tumour necrosis factor alpha treatment in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (United Kingdom). 2015 Oct 1;54(10):1890–6.
10. 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. Vol. 75, Annals of the Rheumatic Diseases. BMJ Publishing Group; 2016. p. 1902–8.
11. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism. 2008 Aug;58(8):2248–56.

12. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. In: *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2010. p. 1094–108.
13. di Matteo A, Mankia K, Azukizawa M, Wakefield RJ. The Role of Musculoskeletal Ultrasound in the Rheumatoid Arthritis Continuum. Vol. 22, *Current Rheumatology Reports*. Springer; 2020.
14. Pereira P, Cruz M, Costa T, Santos-Faria D, Madruga-Dias J, 10 OM, et al. Portuguese recommendations for the use of ultrasound in rheumatology; Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. *Acta Reumatológica Portuguesa*. 2019;44:7–28.
15. Ellegaard K, Christensen R, Torp-Pedersen S, Terslev L, Holm CC, Kønig MJ, et al. Ultrasound Doppler measurements predict success of treatment with anti-TNF- $\alpha$  drug in patients with rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *Rheumatology*. 2011 Mar;50(3):506–12.
16. Nozaki Y, Ri J, Sakai K, Shiga T, Inoue A, Nagare Y, et al. Prediction of therapeutic responses with ultrasonography in RA patients treated with an anti-TNF drug: a retrospective cohort study. *Immunological Medicine*. 2018 Jul 3;41(3):129–35.
17. D'Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: A EULAR-OMERACT ultrasound taskforce - Part 1: Definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open*. 2017 Jul 1;3(1).
18. Cheung PP, Ooi KONG K, Chew LC, Chia FL, Giap LAW W, Yee LIAN T, et al. Achieving consensus in ultrasonography synovitis scoring in rheumatoid arthritis [Internet]. 2013. Available from: <http://www.targetedultrasound.net/>
19. Sciré CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: Power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology*. 2009 Sep;48(9):1092–7.
20. 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 and Rheumatism*. 2006 Dec;54(12):3761–73.
21. Naredo E, Valor L, de la Torre I, Montoro M, Bello N, Martínez-Barrio J, et al. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2015 May 5;54(8):1408–14.

22. Lamers-Karnebeek FB, Luime JJ, Cate DFT, Teerenstra S, Swen NWAA, Gerards AH, et al. Limited value for ultrasonography in predicting flare in rheumatoid arthritis patients with low disease activity stopping TNF inhibitors. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2017 Sep 1;56(9):1560–5.
23. Salaffi F, Filippucci E, Carotti M, Naredo E, Meenagh G, Ciapetti A, et al. Inter-observer agreement of standard joint counts in early rheumatoid arthritis: A comparison with grey scale ultrasonography - A preliminary study. *Rheumatology*. 2008 Jan;47(1):54–8.
24. Li N, Betts KA, Messali AJ, Skup M, Garg V. Real-world Effectiveness of Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis After Etanercept Discontinuation in the United Kingdom, France, and Germany. *Clinical Therapeutics*. 2017 Aug 1;39(8):1618–27.
25. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2012 Dec;51(SUPPL. 6).
26. Sociedade Portuguesa de Reumatologia [Internet]. Available from: <https://spreumatologia.pt/artrite-reumatoide/>.
27. Moghadam MG, Lamers-Karnebeek FBG, Vonkeman HE, ten Klooster PM, Tekstra J, Schilder AM, et al. Multi-biomarker disease activity score as a predictor of disease relapse in patients with rheumatoid arthritis stopping TNF inhibitor treatment. *PLoS ONE*. 2018 May 1;13(5).
28. Baganz L, Richter A, Albrecht K, Schneider M, Burmester GR, Zink A, et al. Are prognostic factors adequately selected to guide treatment decisions in patients with rheumatoid arthritis? A collaborative analysis from three observational cohorts. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019 Jun 1;48(6):976–82.
29. Cuchacovich M, Bueno D, Carvajal R, Bravo N, Aguillón JC, Catalán D, et al. Clinical parameters and biomarkers for anti-TNF treatment prognosis in rheumatoid arthritis patients. *Clinical Rheumatology*. 2014 Nov 14;33(12):1707–14.
30. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018 Feb 8;4.
31. Inciarte-Mundo J, Ramirez J, Hernández MV, Ruiz-Esquide V, Cuervo A, Cabrera-Villalba SR, et al. Calprotectin strongly and independently predicts relapse in rheumatoid arthritis and polyarticular psoriatic arthritis patients treated with tumor necrosis factor inhibitors: A 1-year prospective cohort study. *Arthritis Research and Therapy*. 2018 Dec 13;20(1).

32. Hammer HB, Kvien TK. Ultrasonography shows significant improvement in wrist and ankle tenosynovitis in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2011 May;40(3):178–82.
33. Filippucci E, Cipolletta E, Mashadi Mirza R, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F, et al. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Radiologia Medica*. 2019 Nov 1;124(11):1087–100.
34. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde D, Balint P v., D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013 Jun;72(6):804–14.
35. Ferreira RJO, Welsing PMJ, Jacobs JWG, Gossec L, Ndosi M, MacHado PM, et al. Revisiting the use of remission criteria for rheumatoid arthritis by excluding patient global assessment: An individual meta-analysis of 5792 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Mar 1;80(3):293–303.
36. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(6):960–77.
37. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). Consensus para a utilização de terapêutica biológica na Artrite Reumatóide - Atualização de dezembro 2006.
38. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2021 Jul 1;73(7):924–39.
39. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, Yamagata M, Tanaka S, Norimoto A, et al. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: High predictive values of total gray-scale and power doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis Care and Research*. 2014 Oct 1;66(10):1576–81.
40. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJK, Marsters PA, et al. Comparison of Ultrasonographic Assessment of Synovitis and Joint Vascularity With Radiographic Evaluation in a Randomized, Placebo-Controlled Study of Infliximab Therapy in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2004 Apr;50(4):1107–16.
41. Macchioni P, Magnani M, Mulè R, Galletti S, Catanoso M, Pignotti E, et al. Ultrasonographic predictors for the development of joint damage in rheumatoid

- arthritis patients: a single joint prospective study. Vol. 31, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2013.
42. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2021 Jul 1;73(7):924–39.
  43. Døhn UM, Ejbjerg B, Boonen A, Hetland ML, Hansen MS, Knudsen LS, et al. No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients: Results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011 Feb;70(2):252–8.
  44. Kamishima T, Sagawa A, Tanimura K, Shimizu M, Matsushashi M, Shinohara M, et al. Semi-quantitative analysis of rheumatoid finger joint synovitis using power Doppler ultrasonography: When to perform follow-up study after treatment consisting mainly of antitumor necrosis factor alpha agent. *Skeletal Radiology*. 2010 May;39(5):457–65.
  45. Aletaha D, Wang X, Zhong S, Florentinus S, Monastiriakos K, Smolen JS. Differences in disease activity measures in patients with rheumatoid arthritis who achieved DAS, SDAI, or CDAI remission but not Boolean remission. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020 Apr 1;50(2):276–84.
  46. Corominas H, Millan AM, Diaz-Torne C. Rheumatoid Arthritis: Defning Clinical and Ultrasound Deep Remission. *Mediterranean Journal of Rheumatology*. 2020;31(4):384–8.
  47. Aletaha D, Smolen JS. The Definition and Measurement of Disease Modification in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2006 Feb 1;32(1):9–44.
  48. Han J, Geng Y, Deng X, Zhang Z. Subclinical synovitis assessed by ultrasound predicts flare and progressive bone erosion in rheumatoid arthritis patients with clinical remission: A systematic review and metaanalysis. *Journal of Rheumatology*. 2016 Nov 1;43(11):2010–8.
  49. Sundlisæter NP, Aga AB, Olsen IC, Hammer HB, Uhlig T, van der Heijde D, et al. Clinical and ultrasound remission after 6 months of treat-to-target therapy in early rheumatoid arthritis: Associations to future good radiographic and physical outcomes. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018 Jul 6;77(10):1421–5.
  50. 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*. 2012 May;51(5):866–73.

51. Nordal HH, Brokstad KA, Solheim M, Halse AK, Kvien TK, Hammer HB. Calprotectin (S100A8/A9) has the strongest association with ultrasound-detected synovitis and predicts response to biologic treatment: Results from a longitudinal study of patients with established rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*. 2017 Jan 12;19(1).
52. Raffener B, Grisan E, Botsios C, Stramare R, Rizzo G, Bernardi L, et al. Grade and location of power doppler are predictive of damage progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission by anti-tumour necrosis factor  $\alpha$ . *Rheumatology (United Kingdom)*. 2017 Aug 1;56(8):1320–5.
53. Hammer HB, Kvien TK, Terslev L. Ultrasound of the hand is sufficient to detect subclinical inflammation in rheumatoid arthritis remission: A post hoc longitudinal study. *Arthritis Research and Therapy*. 2017 Oct 4;19(1).
54. 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 and Rheumatology*. 2015 Feb 1;67(2):386–95.
55. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takahashi K, et al. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment. *Arthritis and Rheumatism*. 2013 Apr;65(4):890–8.
56. 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 Care and Research*. 2008 Apr 15;59(4):515–22.
57. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: A pilot project. *Arthritis Care and Research*. 2009 Sep 15;61(9):1194–201.
58. Kitchen J, Kane D. Greyscale and power Doppler ultrasonographic evaluation of normal synovial joints: Correlation with pro- and anti-inflammatory cytokines and angiogenic factors. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2015 Mar 1;54(3):458–62.
59. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, von der Recke P, Bliddal H. Doppler ultrasound findings in healthy wrists and finger joints. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004 Jun;63(6):644–8.

60. Fakhfakh R, Elamri N, Baccouche K, Laataoui S, Zeglaoui H, Bouajina E. Ultrasound remission in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Reumatologia/Rheumatology*. 2021;59(6):378–85.
61. Chung SW, Choi JY, Lee SH, Song R, Yang HI, Hong SJ, et al. Predicting imaging remission in rheumatoid arthritis: A case-control ultrasound study. *Journal of Korean Medical Science*. 2020 Aug 10;35(31).
62. Iagnocco A, Filippucci E, Perella C, Ceccarelli F, Cassarà E, Alessandri C, et al. Clinical and Ultrasonographic Monitoring of Response to Adalimumab Treatment in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology* [Internet]. 2008; Available from: [www.jrheum.org](http://www.jrheum.org)
63. Haavardsholm EA, Aga AB, 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.