



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Correlação entre as avaliações clínica e ecográfica em termos de contagem articular em doentes com Artrite Reumatóide**

**Ângela Daniela Dias Machado**

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

Orientadora: Doutora Margarida Alexandre Oliveira

**Covilhã, maio de 2015**

# Agradecimentos

À minha orientadora, Doutora Margarida Oliveira, pelo entusiasmo e paciência ao longo da realização desta dissertação.

Ao Doutor Paulo Monteiro e à Doutora Maria Inês Cunha, que se disponibilizaram prontamente a colaborar neste projeto, pela transmissão de conhecimentos, experiência e ajuda ao longo da recolha de dados.

À Enfermeira Maria José Mugeiro, pela disponibilidade e otimismo.

À Doutora Rosa Saraiva da Biblioteca do Centro Hospitalar Cova da Beira, pela orientação relativa aos procedimentos burocráticos necessários à realização deste trabalho.

Ao Centro Hospitalar da Cova da Beira, E.P.E., de forma particular aos funcionários da central telefónica e ao Gabinete de Gestão da Qualidade.

A todos os meus amigos, pelo apoio e paciência ao longo de todas as etapas da realização desta tese, em especial à Bárbara, à Cláudia e ao Narciso.

Aos meus pais e à minha família, por todos os sacrifícios que fizeram e por toda a força que me transmitem diariamente.

# Resumo

**Introdução:** A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença sistémica auto-imune, que se manifesta por inflamação sinovial crónica de múltiplas articulações, podendo conduzir a destruição articular, com conseqüente incapacidade funcional e diminuição da qualidade de vida. Assim, é essencial que, em cada doente, se faça uma avaliação precisa da atividade da doença através da contagem de articulações com sinovite, obtida pelo exame clínico. Contudo, o exame clínico articular pode falhar na deteção precisa de todas as articulações com sinovite e é, nesse contexto, que vários estudos têm sugerido a ecografia músculo-esquelética como ferramenta complementar muito útil na avaliação de doentes com Artrite Reumatóide. O objetivo deste estudo consiste na investigação da concordância entre os achados da avaliação clínica e os achados ecográficos, de um determinado número de articulações, em pacientes com Artrite Reumatóide, bem como, verificar a concordância inter-observador na avaliação clínica e na avaliação ecográfica.

**Métodos:** Foi realizado um estudo transversal que incluiu 39 pacientes, acompanhados na consulta externa de Reumatologia do Centro Hospitalar Cova da Beira, com o diagnóstico de Artrite Reumatóide, sujeitos a avaliação clínica articular e a avaliação ecográfica de 12 articulações (punhos, 2<sup>as</sup>, 3<sup>as</sup> e 5<sup>as</sup> metacarpofalângicas (MCFs) e 2<sup>as</sup> e 5<sup>as</sup> interfalângicas proximais (IFPs)), de uma forma sequencial e cega.

**Resultados:** Pela escala de cinzentos, detetou-se 3 vezes mais sinovite e 2,09 vezes mais sinovite, comparativamente com a contagem das articulações tumefactas, quando a sinovite é definida, respetivamente, para um *score*  $\geq 1$  ou para um *score*  $\geq 2$ ; pelo *Color Doppler*, quando se define sinovite para um *score*  $\geq 1$ , detetou-se 1,05 vezes mais sinovite em relação ao número de articulações tumefactas. A concordância entre as avaliações clínica e ecográfica foi de 63,2% e 76,7% na escala de cinzentos, se definirmos sinovite para um *score*  $\geq 1$  ou *score*  $\geq 2$ , respetivamente; no *Color Doppler*, a concordância foi de 86,3% e 87%, se definirmos sinovite para um *score*  $\geq 1$  ou *score*  $\geq 2$ , respetivamente. A concordância inter-observador na avaliação clínica foi substancial, bem como, a concordância inter-observador na avaliação ecográfica.

**Conclusão:** A avaliação ecográfica foi mais sensível na deteção de sinovite do que a avaliação clínica, permitindo determinar a verdadeira extensão do envolvimento articular em pacientes com Artrite Reumatóide. Neste estudo, a concordância inter-observador na avaliação ecográfica realizada por dois ecografistas com larga experiência na realização de ecografia foi substancial, reforçando os dados da literatura que dizem que a ecografia é um método auxiliar de diagnóstico fiável e reprodutível. Os resultados deste estudo sugerem que as 12 articulações avaliadas (principalmente os punhos e as metacarpofalângicas) poderão ser representativas da atividade inflamatória global destes pacientes, podendo ter importantes

Correlação entre as avaliações clínica e ecográfica em termos de contagem articular em doentes com Artrite Reumatóide

implicações no diagnóstico, monitorização e gestão do tratamento dos pacientes com Artrite Reumatóide.

## Palavras-chave

Artrite Reumatóide, ecografia músculo-esquelética, escala de cinzentos, *Color Doppler*, sinovite

# Abstract

**Introduction:** Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease manifested by chronic synovial inflammation of multiple joints, which may lead to joint destruction, disability and consequently decreased quality of life. It is essential, in each patient, to make an accurate assessment of disease activity through joint count with synovitis, obtained by clinical examination. However, the clinical examination may fail in precise detection of all joints with synovitis. In this context, several studies have suggested musculoskeletal ultrasound as a very useful complementary tool in the evaluation of patients with Rheumatoid Arthritis. The aim of this study is investigate the agreement between clinical and sonographic findings in patients with Rheumatoid Arthritis, as well, investigate inter-observer agreement in the clinical assessment and ultrasound evaluation.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted, which included 39 patients followed in the Department of Rheumatology of Cova da Beira Hospital Center with the diagnosis of Rheumatoid Arthritis, undergoing clinical and sonographic evaluation of twelve joints (bilaterally: wrists, second, third and fifth metacarpophalangeal joints and second and fifth proximal interphalangeal joints), in a sequential and blinded way.

**Results:** In gray scale ultrasonography is detected 3 times more synovitis and 2,09 times more synovitis compared to the swollen joint count, when synovitis is defined, respectively, for a  $score \geq 1$  or a  $score \geq 2$ ; by Color Doppler, when synovitis is defined for a  $score \geq 1$ , is detected 1,05 times more synovitis than the number of swollen joints. The agreement between the clinical and sonographic evaluations was 63,2% and 76,7% in grey scale, if we define synovitis for a  $score \geq 1$  or  $score \geq 2$ , respectively; in Color Doppler, the correlation was 86,3% and 87%, if we define synovitis for a  $score \geq 1$  or  $score \geq 2$ , respectively. The inter-observer agreement in the clinical evaluation was substantial, as well as the inter-observer agreement in the sonographic evaluation.

**Conclusions:** The sonographic evaluation was more sensitive detecting synovitis than clinical assessment, allowing to determine the true extent of joint involvement in patients with Rheumatoid Arthritis. In this study, the inter-observer agreement in sonographic evaluation performed by two ultrasound operators with extensive experience performing ultrasound was substantial, reinforcing the literature data that ultrasound is a helper method for reliable and reproducible diagnosis. The results of this study suggest that the 12 joints assessed (mainly wrist and metacarpophalangeal joints) may be representative of the overall inflammatory activity of these patients and may have important implications for diagnosis, monitoring and managing the treatment of patients with Rheumatoid Arthritis.

# Keywords

Rheumatoid Arthritis, musculoskeletal ultrasound, Gray scale ultrasound, *Doppler* ultrasound, synovitis

# Índice

Agradecimentos .....	ii
Resumo .....	iii
Palavras-chave .....	iv
Keywords .....	vi
Índice .....	vii
Lista de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Acrónimos.....	xii
1. Introdução .....	1
1.1. Objetivos.....	3
2. Metodologia.....	4
2.1. População em estudo .....	4
2.2. Tipo de estudo .....	4
2.3. Procedimento de recolha de dados.....	4
2.4. Descrição das variáveis e sua operacionalização.....	5
2.4.1. Dados demográficos .....	6
2.4.2. Dados laboratoriais .....	7
2.4.3. Avaliação clínica articular.....	7
2.4.4. EVA Dor e Atividade Global da Doença.....	8
2.4.5. <i>Disease Activity Score in 28 Joints (DAS-28)</i> .....	8
2.4.6. <i>Simplified Disease Activity Index (SDAI)</i> .....	9
2.4.7. <i>Clinical Disease Activity Index (CDAI)</i> .....	10
2.4.8. Questionário <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ DI)</i> .....	10
2.4.9. Questionário <i>Medical Outcomes Study Short Form 36 Health Survey (SF-36)</i> .....	11
2.4.10. Avaliação ecográfica .....	11
□ Noções básicas .....	11
□ Técnica ecográfica para avaliação articular .....	13
□ <i>Scores</i> ecográficos.....	14
2.5. Análise Estatística .....	15
3. Resultados .....	17
3.1. Características gerais da amostra .....	17
3.2. Achados ecográficos e achados clínicos .....	19
3.2.1. Identificação de sinovite clínica e ecograficamente .....	19
3.2.2. Concordância entre os achados ecográficos e a avaliação clínica articular, para cada articulação.....	20

3.2.3. Correlação entre os achados da avaliação ecográfica e a avaliação clínica articular.....	24
3.3. Achados ecográficos e índices compostos de atividade de doença .....	27
3.3.1. Relação entre os achados da avaliação ecográfica e os índices compostos de atividade de doença .....	27
3.3.2. Relação entre os índices globais ecográficos e os graus de atividade clínica definidos pelo DAS-28 .....	28
3.4. Concordância inter-observador na avaliação clínica articular.....	30
3.5. Reprodutibilidade inter-observador no estudo articular ecográfico.....	31
3.6. Concordância entre os achados da escala de cinzentos e os do <i>Color Doppler</i> .....	33
3.7. Relação entre os achados da avaliação ecográfica e outras variáveis clínicas .....	34
3.7.1. Relação entre os achados ecográficos, a VHS e a PCR .....	34
3.7.2. Relação entre os achados ecográficos, a duração da doença e o HAQ-DI .....	35
3.8. Relação entre os achados clínicos e ecográficos e o tipo de tratamento .....	36
3.9. Cálculo do CDAI Ecográfico .....	37
4. Discussão .....	38
5. Conclusões e Perspetivas Futuras.....	46
6. Bibliografia .....	48

## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Distribuição dos pacientes incluídos no estudo com diagnóstico de AR por géneros, em percentagem (%). .....	17
<b>Figura 2:</b> <i>Box plot</i> de acordo com os graus de atividade avaliados pelo DAS-28 e o índice global para a escala de cinzentos. ....	28
<b>Figura 3:</b> <i>Box plot</i> de acordo com os graus de atividade avaliados pelo DAS-28 e o índice global no <i>Color Doppler</i> . ....	29
<b>Figura 4:</b> <i>Box plot</i> de acordo com os graus de atividade avaliados pelo DAS-28 e o índice global de erosões ósseas. ....	29

# Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Caraterísticas gerais da população. ....	17
<b>Tabela 2:</b> Dados clínicos médios dos pacientes com AR incluídos no estudo .....	18
<b>Tabela 3:</b> Frequência e percentagem de pacientes com AR incluídos no estudo distribuídos pelos diferentes índices compostos de atividade de doença (DAS-28, CDAI e SDAI), classificados segundo os <i>cut-offs</i> . ....	18
<b>Tabela 4:</b> Frequência e percentagem de articulações detetadas como tumefactas, dolorosas e com sinovite através dos achados ecográficos.....	19
<b>Tabela 5:</b> Frequência e percentagem de articulações concordantes ou não no diagnóstico de sinovite através dos achados ecográficos e clínicos (articulações tumefactas). Considera-se sinovite quando <i>score</i> $\geq 1$ na escala de cinzentos. ....	20
<b>Tabela 6:</b> Frequência e percentagem de articulações concordantes ou não no diagnóstico de sinovite através dos achados ecográficos e clínicos (articulações tumefactas). Considera-se sinovite quando <i>score</i> $\geq 2$ na escala de cinzentos. ....	21
<b>Tabela 7:</b> Frequência e percentagem de articulações concordantes ou não no diagnóstico de sinovite através dos achados ecográficos e clínicos (articulações tumefactas). Considera-se sinovite quando <i>score</i> $\geq 1$ no <i>Color Doppler</i> . ....	22
<b>Tabela 8:</b> Frequência e percentagem de articulações concordantes ou não no diagnóstico de sinovite através dos achados ecográficos e clínicos (articulações tumefactas). Considera-se sinovite quando <i>score</i> $\geq 2$ no <i>Color Doppler</i> . ....	23
<b>Tabela 9:</b> Correlação entre o número total de articulações tumefactas de cada paciente e o número total de articulações com sinovite pelos achados ecográficos.. ....	24
<b>Tabela 10:</b> Correlação entre o número total de articulações tumefactas e os achados ecográficos na escala de cinzentos. ....	25
<b>Tabela 11:</b> Correlação entre o número total de articulações tumefactas e os achados ecográficos no <i>Color Doppler</i> . ....	26
<b>Tabela 12:</b> Correlação entre os achados ecográficos e os índices compostos de atividade da doença. ....	27
<b>Tabela 13:</b> Concordância inter-observador e percentagem de concordância na avaliação articular em termos de articulações tumefactas e dolorosas.....	30
<b>Tabela 14:</b> Acordo inter-observador e percentagem de concordância na avaliação ecográfica na escala de cinzentos, no <i>Color Doppler</i> e na deteção de erosões ósseas. A concordância foi	

avaliada pela comparação entre os <i>scores</i> 0, 1, 2 e 3 na escala de cinzentos e no <i>Color Doppler</i> . .....	31
<b>Tabela 15:</b> Acordo inter-observador e percentagem de concordância na avaliação ecográfica na escala de cinzentos e no <i>Color Doppler</i> , quando se define sinovite para um <i>score</i> $\geq 1$ . ....	32
<b>Tabela 16:</b> Acordo inter-observador e percentagem de concordância na avaliação ecográfica na escala de cinzentos e no <i>Color Doppler</i> , quando se define sinovite para um <i>score</i> $\geq 2$ . ....	32
<b>Tabela 17:</b> Concordância e percentagem de concordância na deteção de sinovite na avaliação ecográfica (na escala de cinzentos e no <i>Color Doppler</i> ).....	33
<b>Tabela 18:</b> Correlação entre os achados ecográficos e os parâmetros laboratoriais (VHS e PCR). .....	34
<b>Tabela 19:</b> Correlação entre os achados ecográficos com: duração da doença (em anos) e o HAQ-DI. ....	35
<b>Tabela 20:</b> Relação entre o tipo de tratamento, os índices globais ecográficos, os índices compostos de atividade da doença e o número total de articulações tumefactas.....	36
<b>Tabela 21:</b> CDAI ecográfico calculado em diferentes <i>cut-offs</i> . .....	37

## Lista de Acrónimos

ACR	Colégio Americano de Reumatologia
AGM	Avaliação da atividade global da doença pelo médico
AGP	Avaliação da atividade global da doença pelo paciente
Anti-CCP	Anticorpo Anti-Péptido Citrulinado Cíclico
AR	Artrite Reumatóide
CD	<i>Color Doppler</i>
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
D	Direita
DAS-28	<i>Disease Activity Score in 28 Joints</i>
dB	Decibéis
DMARDs	<i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>
DP	Desvio-padrão
E	Esquerda
EC	Escala de cinzentos
EULAR	Liga Europeia Contra o Reumatismo
EVA	Escala visual analógica
FR	Fator Reumatóide
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
IFP	Interfalângica proximal
MCF	Metacarpofalângica
MTF	metatarsofalângica
NAD28	Número de articulações dolorosas, numa contagem em 28 articulações
NAT28	Número de articulações tumefactas, numa contagem em 28 articulações
PCR	Proteína C-reativa
PD	<i>Power Doppler</i>
PRF	Frequência de repetição do pulso
Reuma.pt	Registo Nacional de Doentes Reumáticos
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
US	Ultrassons
VHS	Velocidade de hemossedimentação

# 1. Introdução

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crónica, imunomediada, com uma prevalência aproximada de 0,5-1% na população mundial adulta; é mais frequente em mulheres do que em homens, com um rácio de 2-3:1 e o pico de início da doença ocorre entre os 45 a 65 anos de idade (1,2).

A membrana sinovial é o principal implicado no processo inflamatório que ocorre na AR. Verifica-se, na génese desta doença, proliferação e dilatação dos vasos sanguíneos, bem como, aumento do fluxo sanguíneo, secundário à neoangiogénese, que conduz a hipertrofia, edema e hiperemia (2).

Assim, na AR ocorre inflamação articular que se caracteriza por proliferação sinovial e derrame articular, com subseqüentes erosões ósseas e danos na cartilagem. Tal resultará em dor, edema, restrição de movimentos e, eventualmente, deformidade.

As articulações mais frequentemente afetadas na AR são as pequenas articulações das mãos (punhos ou rádio-cárpicas, metacarpofalângicas (MCFs) e interfalângicas proximais (IFPs)) e dos pés (metatarsofalângicas (MTFs)).

Não existem achados patognomónicos para o diagnóstico da Artrite Reumatóide. Foram publicados pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) / Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) um conjunto de critérios de classificação modificados em 2010 (3). Estes critérios incluem artrite de pequenas e/ou grandes articulações, Fator Reumatóide (FR) e/ou anticorpos anti-Péptido Citrulinado Cíclico (anti-CCP) positivos, proteína C-reativa (PCR) e/ou velocidade de hemossedimentação (VHS) anormais e duração dos sintomas superior a 6 semanas.

Tradicionalmente, o grau de atividade da doença é avaliado através de variáveis clínicas subjetivas, dados laboratoriais e achados radiográficos. Contudo, a avaliação clínica da dor e da tumefação articular não é suficientemente fidedigna e a radiografia convencional mostra sinais indiretos de perda da cartilagem e erosões ósseas, devido à atividade inflamatória sinovial destrutiva prévia, de forma muito tardia (4).

Assim, não existe uma forma única de avaliar a atividade da doença e, por isso, esta avaliação é realizada através de uma combinação de vários parâmetros, como a contagem das articulações dolorosas e tumefactas, avaliação da dor, pelo paciente, avaliação da atividade da doença, pelo paciente e pelo médico, medição de reagentes de fase aguda e avaliação dos aspetos funcionais. A integração destes parâmetros permite calcular os índices compostos de atividade da doença, como o *Disease Activity Score in 28 Joints (DAS-28)*, o *Clinical Disease Activity Index (CDAI)* e o *Simplified Disease Activity Index (SDAI)*, que têm como vantagens: uma melhor reprodutibilidade na avaliação da atividade da doença entre os clínicos e permitem aos pacientes uma melhor compreensão sobre o significado de “atividade da doença” traduzido por estes índices, por um valor numérico (5).

Com o advento de novas estratégias terapêuticas, nomeadamente com o uso de agentes biotecnológicos, torna-se necessária uma avaliação específica e sensível para a deteção precoce de sinais de doença, monitorização da atividade da doença e determinação da efetividade destes tratamentos.

A radiografia convencional tem sido, ao longo do tempo, o método *standard* na identificação de dano articular progressivo na AR, sendo muito utilizado no diagnóstico e monitorização da doença; contudo, a radiografia não é um método imagiológico sensível, principalmente nos estádios precoces da doença (6). Assim, numa fase inicial, a radiografia pode não mostrar nenhuma alteração ou demonstrar tumefação do tecidos moles, osteopenia justa-articular ou diminuição da entrelinha articular, achados estes com interpretação algo subjetiva. À medida que a patologia progride, podem ser demonstradas as erosões intra-articulares e subluxações articulares (1).

Como a radiografia mostra sinais tardios da atividade da doença e destruição da cartilagem e do osso, outras técnicas imagiológicas como a ressonância magnética nuclear (RMN) e a ecografia músculo-esquelética são utilizadas para avaliar sinais precoces de doença.

A RMN é a modalidade imagiológica de referência porque identifica alterações dos tecidos moles e lesões na cartilagem e no osso de forma mais sensível e mais precoce do que a tomografia computadorizada. Como principais desvantagens, tem o fato de ser um método dispendioso, implicar um período de aquisição de imagens longo e, por vezes, usar agentes de contraste.

A utilização da ultrassonografia na área reumatológica tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, tornando-se parte integral na avaliação clínica dos pacientes com AR. Trata-se de um método imagiológico largamente disponível, não-invasivo, seguro (usa radiação não-ionizante), multiplanar, dinâmico e relativamente económico com grande aceitação por parte dos pacientes. Esta técnica facilita a visualização de todas as articulações periféricas, as vezes que forem necessárias, no momento da consulta (7). Além disso, a ecografia é mais sensível e reproduzível do que a avaliação clínica na aferição da inflamação articular e mais sensível do que a radiografia na deteção de erosões ósseas (4).

A informação fornecida pela ecografia músculo-esquelética é comparável aos achados da ressonância magnética, com as vantagens da acessibilidade, rapidez, baixo custo e utilização de radiação não-ionizante (8). O seu excelente contraste nos tecidos moles permite uma boa diferenciação entre alterações sinoviais proliferativas e exsudativas (9).

A imagem na escala de cinzentos mostra a morfologia dos tecidos. Assim, as alterações morfológicas da AR, observadas na escala de cinzentos (EC), são a hipertrofia sinovial, derrame articular, erosões e tenosinovite. O *Color Doppler* (CD) permite detetar o fluxo dos pequenos vasos e o fluxo de baixa velocidade a nível microvascular, identificando sinais indiretos de vascularização aumentada associada a inflamação (4). Num estudo de Naredo *et al.*, o sinal *Doppler* correlacionou-se muito bem com a avaliação clínica da atividade inflamatória articular no joelho, metacarpofalângicas e interfalângicas de pacientes com AR (4).

Apesar de existirem já vários estudos a demonstrar a inexatidão da avaliação clínica na deteção da inflamação articular e a destacar a existência de sinovite subclínica, ainda não há nenhum consenso sobre a forma como a ecografia deve ser utilizada na rotina clínica.

Permanece uma lacuna na standardização, e os estudos para definir *cut-offs* entre tecido saudável e patológico permanecem controversos. Com este estudo pretende-se fornecer informação útil para otimizar o estudo ecográfico da atividade inflamatória da AR.

## 1.1. Objetivos

O principal objetivo deste estudo é verificar se existe concordância entre os achados clínicos (numero total de articulações tumefactas) e os achados ecográficos (avaliados tanto na escala de cinzentos como no *Color Doppler*) na avaliação articular de um grupo de pacientes com AR.

Como objetivos secundários, temos:

- Investigar se existe relação entre os achados clínicos e os ecográficos.
- Investigar a relação entre os dados de avaliação ecográficos e os índices compostos de atividade de doenças (DAS-28, CDAI e SDAI).
- Verificar a existência de relação entre os índices globais ecográficos e os níveis de atividade clínica avaliados pelo DAS-28.
- Verificar a concordância inter-observador na avaliação clínica articular realizada por um Médico Especialista em Reumatologia e por um Estudante do 6ºAno do Mestrado Integrado de Medicina, relativamente ao número total de articulações tumefactas e ao número total de articulações dolorosas.
- Verificar a reprodutibilidade inter-observador no estudo articular ecográfico destes doentes, realizado por dois operadores experientes.
- Avaliar a concordância entre os achados ecográficos na escala de cinzentos e do *Color Doppler*.
- Avaliar a relação entre os dados de avaliação ecográficos e os níveis de PCR e de VHS.
- Avaliar a correlação entre os dados de avaliação ecográficos e o tempo de duração da doença.
- Avaliar a correlação entre os dados de avaliação ecográficos e o HAQ-DI.
- Comparar os dados da avaliação clínica e ecográfica em dois grupos de pacientes (grupo A - toma de *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) biológicos; grupo B - toma de DMARDs clássicos).
- Testar a relevância da sinovite de grau 1 avaliada na escala de cinzentos e compará-la com as articulações tumefactas.
- Calcular um *score* de atividade da doença baseado em dados ecográficos, nomeadamente o CDAI ecográfico e comparar o seu resultado com o CDAI clínico.

## 2. Metodologia

### 2.1. População em estudo

Foram incluídos neste estudo 42 pacientes com idades superiores ou iguais a 18 anos, em seguimento na consulta externa do Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), com o diagnóstico de Artrite Reumatóide segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) / Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) 2010(3). Foram excluídos do estudo os pacientes com antecedentes clínicos de artrite microcristalina, séptica ou traumática, com cirurgia prévia nas articulações avaliadas em estudo, com deformidades ósseas major e os pacientes que não compareceram nos dias da recolha de dados.

A amostra foi selecionada de modo não probabilístico, a partir da base de dados Reuma.pt (Registo Nacional de Doentes Reumáticos) de acordo com a idade, sexo e tipo de tratamento, por um observador cego em relação à atividade clínica e duração da doença.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos: tratamento com DMARDs biológicos e tratamento com DMARDs clássicos.

### 2.2. Tipo de estudo

Foi realizado um estudo observacional transversal, de caráter analítico, na população supracitada.

### 2.3. Procedimento de recolha de dados

O projeto de pesquisa foi apresentado à Comissão de Ética do CHCB, que emitiu parecer favorável à sua realização.

A recolha de dados foi efetuada entre os dias 10 e 11 de janeiro de 2015, tendo sido possível inquirir, avaliar clínica e ecograficamente um total de 39 pacientes. Estes assinaram o termo de consentimento livre e informado. Os utentes que participaram não receberam qualquer benefício pela sua participação no projeto.

A recolha de dados consistiu numa avaliação clínica, seguida de uma avaliação ecográfica independente e cega.

Para reduzir a possibilidade de viés, foi pedido aos pacientes para não conversarem com os ecografistas sobre os dados clínicos.

A avaliação clínica articular de todos os pacientes foi realizada, de forma cega, por um Médico Especialista em Reumatologia e pelo primeiro autor do trabalho, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, após um treino prévio de 15 dias adicional à formação habitual do curso de Medicina na área da Reumatologia.

Foram avaliadas clinicamente as 28 articulações incluídas no *Disease Activity Score in 28 Joints* (DAS-28): ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalângicas, interfalângicas proximais e joelhos. Cada articulação foi avaliada de acordo com duas características: tumefação dos tecidos moles e derrame (a contagem de articulações tumefactas) e a dor com a pressão ou à mobilização (o número de articulações dolorosas).

O Médico Especialista em Reumatologia aplicou instrumentos de avaliação da atividade global da doença, nomeadamente o questionário *Medical Outcomes Study Short Form 36 Health Survey* (SF-36), o questionário de saúde funcional *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ DI), a Escala Visual Analógica (EVA) para a Dor e a EVA para o estado geral de saúde avaliado pelo doente e pelo médico. Cada questionário foi administrado pelo entrevistador.

No mesmo dia da avaliação clínica, todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação ecográfica realizada, de forma cega, por dois Médicos Especialistas em Reumatologia com experiência na realização de ecografia músculo-esquelética e que desconheciam os achados clínicos e laboratoriais.

Os dois Médicos Especialistas em Reumatologia que realizaram o exame ecográfico do estudo tiveram um período de encontro prévio com o objetivo de padronizar as técnicas do exame ecográfico e as definições de anormalidade, com duração de cerca de 60 minutos prévio ao início do estudo.

A avaliação ecográfica foi realizada em 12 articulações selecionadas entre as 28 da avaliação clínica: punhos, 2<sup>as</sup> metacarpofalângicas (2<sup>as</sup> MCFs), 3<sup>as</sup> metacarpofalângicas (3<sup>as</sup> MCFs), 5<sup>as</sup> metacarpofalângicas (5<sup>as</sup> MCFs), 2<sup>as</sup> interfalângicas proximais (2<sup>as</sup> IFPs) e 5<sup>as</sup> interfalângicas proximais (5<sup>as</sup> IFPs) bilateralmente. As referidas articulações foram examinadas apenas na face dorsal.

Os primeiros 15 pacientes foram avaliados sequencialmente e independentemente por ambos os ecografistas, com o objetivo de se verificar a reprodutibilidade inter-observador. Os restantes pacientes foram avaliados apenas por um dos ecografistas, uma vez que se verificou uma boa reprodutibilidade (90,5% na EC, 98,3% no CD e 93,3% na deteção de erosões ósseas).

## 2.4. Descrição das variáveis e sua operacionalização

As variáveis estudadas foram:

1. Idade;
2. Género;
3. Duração da doença (em anos);

4. Presença do fator reumatóide - RA teste;
5. Presença do anticorpo anti-CCP;
6. Valor de Proteína C Reativa (mg/dl) (PCR);
7. Valor de Velocidade de Hemossedimentação (mm/1ªhora) (VHS);
8. Número de articulações tumefactas;
9. Número de articulações dolorosas;
10. Escala visual analógica (EVA) Dor;
11. EVA Atividade Global da doença pelo paciente;
12. EVA Atividade Global da doença pelo médico;
13. *Disease Activity Score in 28 Joints (DAS-28)*;
14. *Simplified Disease Activity Index (SDAI)*;
15. *Clinical Disease Activity Index (CDAI)*;
16. Questionário de saúde funcional (HAQ DI- *Health Assessment Questionnaire Disability Index*);
17. Questionário *Medical Outcomes Study Short Form 36 Health Survey (SF-36)*;
18. Avaliação ecográfica articular, em escala de cinzentos (escala semi-quantitativa);
19. Avaliação ecográfica, em *Color Doppler* (escala semi-quantitativa);
20. Presença ou ausência de erosões ósseas.

#### 2.4.1. Dados demográficos

A variável idade foi tratada como quantitativa contínua, quando se procedeu à caracterização do grupo de pacientes com AR. A variável género foi abordada como dicotómica.

As variáveis idade dos doentes e anos de evolução da doença foram divididas da seguinte forma:

##### Idade dos doentes:

- 30 aos 39 anos de idade;
- 40 aos 49 anos de idade;
- 50 aos 59 anos de idade;
- 60 aos 69 anos de idade;
- $\geq 70$  anos de idade.

##### Anos de evolução da doença:

- 1 a 4 anos de evolução da doença;
- 5 a 9 anos de evolução da doença;
- 10 a 19 anos de evolução da doença;
- $\geq 20$  anos de evolução da doença.

## 2.4.2. Dados laboratoriais

A informação laboratorial referente a cada paciente incluído no estudo foi obtida através da consulta dos respetivos processos clínicos. Essa consulta foi efetuada através do sistema informático SClínico®, um sistema de acesso restrito, em uso no CHCB.

Foram recolhidos dados laboratoriais que incluíram a Proteína C Reativa (PCR), a Velocidade de Hemossedimentação (VHS), o Fator Reumatóide (FR) e o Anticorpo Anti-Péptido Citrulinado Cíclico (anti-CCP). Os valores de PCR e de VHS foram coincidentes com as avaliações clínica e ecográfica, como parte complementar da avaliação clínica e para exclusão de alterações passíveis de enviesar os resultados dos instrumentos usados.

O FR e o anticorpo anti-CCP foram classificados como positivos ou negativos de acordo com os critérios de normalidade do CHCB. O FR foi determinado pelo RA teste. As variáveis PCR e VHS foram tratadas como quantitativas contínuas.

Os níveis dos reagentes de fase aguda, particularmente a VHS e a PCR, são os biomarcadores mais objetivos de atividade da doença e correlacionam-se fortemente, segundo diversos estudos, com alterações na magnitude e severidade da inflamação/atividade da doença, limitação funcional e progressão de dano radiológico (10). Além disso, valores normais tanto da PCR como da VHS fazem parte dos critérios de remissão completa da AR, propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (11).

## 2.4.3. Avaliação clínica articular

As alterações avaliadas através da contagem articular incluem tumefação articular, sensibilidade dolorosa ou dor à movimentação e/ou limitação da mobilidade e, ocasionalmente, deformidade (12).

Assim, a tumefação articular é avaliada através da inspeção e palpação direta de cada articulação observada e esta tumefação deve ter uma consistência duro-elástica.

O examinador deve palpar a articulação em todos os planos: medial, lateral, anterior e posterior; devendo ter também em conta que a limitação da mobilidade pode ser sinal de tumefação articular.

Consideram-se articulações dolorosas aquelas em que há dor em repouso e nas quais surgiu dor por pressão local ou durante o movimento. Esta é avaliada pela palpação suave mas firme da articulação. A pressão para desencadear dor deve ser exercida através do polegar e do dedo indicador do examinador, devendo ser suficiente para causar o branqueamento do leito ungueal do examinador. O paciente deve ser instruído a notificar o examinador se ocorrer dor à palpação ou durante a mobilização articular e pode ser útil observar as expressões faciais dos pacientes. A dor à mobilidade ativa e passiva pode substituir a palpação articular em articulações de difícil avaliação, como os ombros.

Neste estudo foram avaliadas clinicamente 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalângicas, interfalângicas proximais e joelhos), sendo que cada uma foi classificada de forma dicotómica, isto é, tumefacta ou não tumefacta e dolorosa ou não dolorosa.

#### 2.4.4. EVA Dor e Atividade Global da Doença

Estes instrumentos são usados no quotidiano da prática clínica e têm como objetivo medir a autoperceção dos pacientes face ao grau de dor e à forma como a artrite afetou o seu quotidiano na semana anterior à consulta/observação (13). Através de um segmento de reta horizontal com 100mm de comprimento, o paciente assinala o seu estado, sendo que a extremidade esquerda (0 mm) representa “sem dor” ou “melhor estado possível” e a extremidade direita (100 mm) representa uma “dor excruciante” ou “pior estado possível”, respetivamente.

Estas escalas têm como principais desvantagens: a subjetividade, a dificuldade que o paciente apresenta, por vezes, em perceber corretamente o objetivo das escalas e o fato de situações médicas como a depressão ou a fibromialgia poderem enviesar os resultados.

A EVA de avaliação global da doença pelo doente foi determinada para o cálculo do DAS-28 4V.

As variáveis EVA Dor, EVA Atividade Global da Doença, pelo paciente e EVA Atividade Global da Doença, pelo médico, foram tratadas como variáveis quantitativas contínuas.

#### 2.4.5. *Disease Activity Score in 28 Joints (DAS-28)*

O DAS-28 é o índice composto mais frequentemente utilizado na avaliação da atividade global de doente com AR. Os pacientes foram avaliados de acordo com o DAS-28<sup>VHS</sup>, que compreende quatro itens: número de articulações tumefactas e o número de articulações dolorosas, numa contagem de 28 articulações, a VHS e o valor da EVA (em mm) de avaliação global da doença pelo paciente (14,15).

A fórmula matemática deste índice é:

$$\text{DAS28} = 0,56 \times \sqrt{\text{NAD28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAT28}} + 0,70 \text{Ln} (\text{VHS}) + 0,014 \times \text{AGP} \quad (17)$$

em que NAD28= número de articulações dolorosas, numa contagem em 28 articulações; NAT28= número de articulações tumefactas, numa contagem em 28 articulações; Ln= logaritmo natural; VHS= velocidade de hemossedimentação (em mm/h); AGP= avaliação da atividade global da doença pelo paciente (0-100 mm).

O nível de atividade pode ser interpretado da seguinte forma:

- $DAS-28 \leq 2,6$  - remissão clínica
- $2,6 < DAS-28 \leq 3,2$  - baixa atividade da doença
- $3,2 < DAS-28 \leq 5,1$  - moderada atividade da doença
- $DAS-28 > 5,1$  - elevada atividade da doença (14).

As desvantagens potencialmente associadas ao DAS-28 são: a subjetividade da avaliação clínica, a importância atribuída às articulações dolorosas e a valorização da VHS (15). A VHS pode estar aumentada em diversas situações, para além da atividade clínica da AR, como em caso de anemia, por exemplo.

Na fórmula do DAS-28, atribui-se metade da importância a uma articulação tumefacta, relativamente a uma articulação dolorosa, embora ambas as avaliações possam traduzir o mesmo nível de gravidade da inflamação (13).

Este índice exclui as articulações dos pés, justificando que as anormalidades que ocorrem nos pés podem ser o resultado de outros processos, nomeadamente retenção de fluidos, insuficiência venosa e efeitos do calçado. A exclusão das articulações do tornozelo e dos pés, de forma alguma, nega a importância da sua avaliação nos cuidados clínicos de rotina, uma vez que podem ser uma fonte major de desconforto e de incapacidade (16).

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

Apesar de ter os mesmos objetivos que o DAS-28, o desenvolvimento do SDAI surgiu numa tentativa de simplificar o cálculo do índice, visto que se trata apenas da soma direta das variáveis. O SDAI também utiliza o número de articulações tumefactas e o número de articulações dolorosas numa contagem em 28 articulações, a avaliação global da doença pelo paciente através de uma EVA de 10cm e inclui, ainda, a avaliação da atividade global da doença pelo médico(5). Contudo, substitui a VHS pela PCR, pois segundo os autores do SDAI, é tão sensível quanto a VHS, mas mais adequada num índice em que se faz uma soma e não um cálculo ponderado. A fórmula matemática deste índice é:

$$SDAI = NAD28 + NAT28 + AGP + AGM + PCR \quad (17)$$

em que NAD28= número de articulações dolorosas, numa contagem em 28 articulações; NAT28= número de articulações tumefactas, numa contagem em 28 articulações; AGP= avaliação da atividade global da doença pelo paciente (0-10 cm); AGM= avaliação da atividade global da doença pelo médico (0-10 cm); PCR= proteína C-reativa (em mg/dl).

Também foram definidos pontos de *cut-off* para o SDAI(5):

- $SDAI \leq 3,3$  - remissão clínica
- $3,4 \leq SDAI \leq 11,0$  - baixa atividade
- $11,1 \leq SDAI \leq 26,0$  - moderada atividade
- $26,1 \leq SDAI \leq 86,0$  - alta atividade

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

O CDAI é o único índice composto de atividade da doença que não incorpora um reagente de fase aguda e por isso, pode-se realizar uma avaliação da atividade da doença em qualquer lugar, a qualquer momento.

Este índice calcula-se através da soma dos seguintes parâmetros: número de articulações tumefactas e o número de articulações dolorosas numa contagem de 28 articulações, o valor da EVA (0-10,0 cm) de avaliação global da doença pelo paciente e o valor da EVA (0-10,0 cm) de avaliação global da doença pelo médico (17). A fórmula matemática deste índice é:

$$\text{CDAI} = \text{NAD28} + \text{NAT28} + \text{AGP} + \text{AGM} \quad (17)$$

em que NAD28= número de articulações dolorosas numa contagem em 28 articulações; NAT28= número de articulações tumefactas numa contagem em 28 articulações; AGP= avaliação da atividade global da doença pelo paciente (0-10 cm); AGM= avaliação da atividade global da doença pelo médico (0-10 cm).

O nível de atividade da doença pode ser interpretado da seguinte forma (5):

- $\text{CDAI} \leq 2,8$  - remissão clínica
- $2,9 \leq \text{CDAI} \leq 10,0$  - baixa atividade
- $10,1 \leq \text{CDAI} \leq 22,0$  - moderada atividade
- $22,1 \leq \text{CDAI} \leq 76,0$  - alta atividade

#### 2.4.8. *Questionário Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ DI)*

A atividade funcional da doença foi avaliada através da versão portuguesa simplificada da *Health Assessment Questionnaire* (HAQ DI).

Este questionário tem como objetivo avaliar a capacidade dos pacientes para a realização de atividades do quotidiano, através das respostas a 20 questões, destinadas a estimar o uso das extremidades superiores e inferiores.

As 20 questões estão organizadas em 8 categorias: Arranjar-se, Levantar-se, Comer, Andar, Higiene, Alcançar, Preensão e outras Atividades. Inclui ainda duas questões adicionais relativas a atividades em que necessita ou não, habitualmente, da ajuda de outrem e/ou de um objeto auxiliar para as realizar.

Cada item tem uma pontuação que varia de 0 (sem dificuldade) a 3 (incapacidade) e avalia a extensão da dificuldade para realizar uma atividade quotidiana. O resultado final do instrumento é calculado através da média das pontuações das oito categorias, variando de 0 a 3. O *score* < 0.3 é considerado normal, contudo, a média do HAQ da população aumenta com a idade (18).

A variável HAQ DI foi tratada como quantitativa contínua.

#### 2.4.9. Questionário *Medical Outcomes Study Short Form 36 Health Survey (SF-36)*

O SF-36, aplicado na versão portuguesa, é um instrumento genérico destinado a medir conceitos de saúde, nomeadamente avaliação do estado de saúde geral e qualidade de vida; não é específico de qualquer grupo etário, doença ou tratamento. Consiste em 36 questões, e cada uma pode ter de duas a seis possibilidades de resposta. Estas questões estão organizadas em 8 domínios: função física, desempenho físico, dor corporal, saúde em geral, saúde mental, desempenho emocional, vitalidade/fadiga e função social (19).

O resultado final de cada dimensão é avaliado numa escala que varia de 0 a 100, representando 0 o pior resultado e 100 o estado de funcionamento perfeito, nessa dimensão específica da qualidade de vida.

Cada domínio do SF-36 foi tratado como quantitativa contínua.

#### 2.4.10. Avaliação ecográfica

- Noções básicas

A ecografia músculo-esquelética é uma técnica de imagem de grande interesse e importância, na prática clínica diária em Reumatologia. Nos últimos anos temos assistido a grandes avanços nos equipamentos, com ecógrafos de maior qualidade e desempenho e com potencialidades, até há pouco, indisponíveis.

Trata-se de um exame muito útil no diagnóstico, monitorização e avaliação da resposta à terapêutica de diversas doenças reumáticas, entre elas, a AR. Adicionalmente, serve para guiar técnicas de diagnóstico e terapêutica, em Reumatologia.

Comparativamente à artrografia, a ecografia tem como vantagem: não ser um método invasivo, ser realizada sem a emissão de radiações ionizantes, ser dinâmica e permitir a comparação com o lado contra lateral e não estar contraindicada em doentes com história de alergias (20).

Relativamente à RMN, a ecografia tem a vantagem de ser menos dispendiosa e de necessitar de um menor tempo de exame, ter a capacidade de efetuar exames dinâmicos (através da mobilização e da compressão com a sonda), ser mais acessível e não estar contraindicada na presença de corpos metálicos intracorporais (21).

A ecografia permite uma imagem instantânea, bidimensional (e atualmente até tridimensional) e contínua, proporcionando a perceção visual do movimento das estruturas (21).

As desvantagens da ecografia derivam do fato de ter uma longa curva de aprendizagem, de exigir conhecimentos sólidos de anatomia, da sua capacidade resolutive depender da profundidade da estrutura a examinar e portanto, da frequência da sonda disponível. Por

outro lado, só permite visualizar as porções mais periféricas do osso, da cartilagem hialina e da fibrocartilagem (1).

A ecografia é um método de diagnóstico por imagem baseado no fenómeno de interação dos ultrassons (US) com os tecidos. Os US são sons com frequência superior a 20.000 Hz. Estes sons são vibrações mecânicas de frequência suficientemente alta para não provocarem sensações auditivas no ouvido humano (2).

A transmissão do som ocorre devido aos movimentos ordenados e periódicos das moléculas do meio, com a energia dinâmica transferida para as moléculas adjacentes, sem transferência de matéria, produzindo deflexões longitudinais em que a direção do movimento das partículas é o mesmo que o movimento da onda (2).

Quando uma fonte emite impulsos de US estes são transmitidos através do meio de propagação, até encontrarem uma superfície a partir da qual são refletidos em forma de eco, regressando com a mesma velocidade à fonte emissora. Este fenómeno designa-se por princípio impulso - eco. A utilização da ultrassonografia para efeitos diagnósticos baseia-se neste princípio, assumindo como constante a velocidade média de propagação nos tecidos de 1540 m/s. Uma fonte emite os US, estes são propagados nos tecidos e após reflexão, os ecos são detetados pela fonte emissora. Tecidos com boa reflexão, como osso ou tendões, surgem a branco; uma estrutura homogénea, tal como o líquido sinovial, sem reflexão, surge no monitor a preto (2,20).

A emissão de US pode ser originada pela estimulação das moléculas de cristais, sendo o zirconato-titanato de chumbo um dos mais usados para este efeito. A vibração provocada nestes cristais é devida à aplicação de uma corrente elétrica alterna e de alta frequência. Os mesmos cristais, por deformação, podem receber as ondas refletidas e transformá-las em energia elétrica. Esta capacidade de transformação de energia elétrica em energia cinética e vice-versa denomina-se efeito piezoelétrico (2,20).

A frequência dos US emitidos é determinada pelo diâmetro dos cristais e pela capacidade amortecedora do meio onde estes estão incorporados, denominando-se este conjunto por transdutor ou sonda (20).

Sondas de alta frequência são utilizadas para o estudo das partes moles e regiões superficiais e são as que têm melhor resolução espacial. As sondas de baixa frequência são utilizadas para estudos de órgãos mais profundos. O formato da sonda varia de acordo com a utilização prevista (linear, convexa, intracavitária).

Como os tecidos têm uma constituição molecular variada, a velocidade de propagação dos US também é variável consoante o meio. Assim, no monitor ecográfico, a imagem na escala de cinzentos mostra os tecidos representados em vários tons de cinzentos, sendo que as diferentes tonalidades de cinzento correspondem à capacidade refletiva dos diversos tecidos. Esta capacidade depende da impedância acústica dos tecidos, que é o resultado do produto da densidade do meio pela velocidade dos ultrassons. Estruturas que têm interfaces com diferenças de impedância acústica elevadas produzem ecos de amplitude elevada, sendo

denominadas ecogénicas ou hiperecogénicas em relação a um referencial de comparação. Por outro lado, as que possuem valores intermediários de amplitude de eco são hipoecogénicas e aquelas com refletividade pouco significativa são anecogénicas (20).

O efeito *Doppler* pode ser adicionado à imagem na escala de cinzento. Este regista o movimento nos tecidos e quando o transdutor e o paciente estão imóveis, é registado o movimento dos eritrócitos, permitindo obter imagens dinâmicas do fluxo sanguíneo. O *Doppler* é utilizado para avaliar a perfusão tecidual, que pode estar aumentada em situações inflamatórias e, por isso, é usado como medida indireta do grau de inflamação na AR.

- Técnica ecográfica para avaliação articular

Neste estudo, foram pesquisadas, por ecografia, as alterações morfológicas observadas em doentes com AR, em escala de cinzentos (EC), nomeadamente a hipertrofia sinovial, presença de derrame articular e erosões e as alterações na vascularização sinovial, através do *Color Doppler* (CD).

A padronização na interpretação dos achados na ecografia músculo-esquelética é muito importante e neste estudo, os dois ecografistas aplicaram as definições da sétima conferência OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*), para identificar os achados ecográficos.

Assim, segundo o OMERACT, definiu-se como (22,23):

- **Erosão óssea:** Descontinuidade intra-articular na superfície óssea, que é visível em dois planos perpendiculares.
- **Derrame:** Material intra-articular anormal hipoecogénica ou anecogénica (comparativamente à gordura subdérmica, mas, por vezes, pode ser isoecogénica ou hiperecogénica), que pode ser deslocado e comprimido, mas que não exhibe sinal *Doppler*.
- **Proliferação/hipertrofia sinovial:** Tecido intra-articular anormal hipoecogénica (relativamente à gordura subdérmica mas, por vezes, pode ser isoecogénica ou hiperecogénica), não-deslocável e fracamente compressível, mas que pode exibir sinal *Doppler*.
- **Tenosinovite:** Espessamento tecidual hipoecogénico ou anecogénico, com ou sem fluido no interior da bainha tendinosa, que é observado em dois planos perpendiculares e que pode exibir sinal *Doppler*.

Foram usados dois ecógrafos GE Logiq E9 com um transdutor linear, com frequência de 15 MHz. Na escala de cinzentos, o ganho foi ajustado de forma a garantir a melhor diferenciação dos tecidos. Para a avaliação do *Color Doppler*, as definições do *Doppler* foram otimizadas para baixo fluxo, com uma frequência do *Doppler* de 7,5 MHz. A frequência de repetição do pulso (PRF) foi ajustada para fornecer a máxima sensibilidade para o fluxo de velocidade reduzida, resultando em PRF de 0,6-0,8 MHz, ganho de 18-20 decibéis (dB) e o *threshold* foi

ajustado a 100%. A luminosidade dos gabinetes onde ocorreu a avaliação ecográfica foi reduzida.

- **Scores ecográficos**

A literatura recente enfatiza a necessidade de definir “articulações-alvo” para o desenvolvimento de um *score* global que permita avaliar de forma rápida e fidedigna os doentes com AR, devendo necessariamente incluir as articulações mais frequentemente afetadas na AR.

Os punhos, sendo as articulações mais afetadas na AR (em média, 67% dos casos), têm sido selecionados como “articulação-alvo” em estudos clínicos, fazendo parte da maioria dos *scores* estudados até ao momento (24). Com a exceção dos punhos, diferentes articulações têm sido utilizadas em diferentes *scores*, nomeadamente 2<sup>as</sup> MCFs, 3<sup>as</sup> MCFs, 5<sup>as</sup> MCFs, 2<sup>as</sup> IFPs, 3<sup>as</sup> IFPs, 5<sup>as</sup> IFPs e MTFs.

No presente estudo, optamos por um índice com 12 articulações pois foi mostrado em diversos estudos que são fáceis de realizar, têm uma duração de exame mais curta e conseguem correlacionar-se bem com a atividade inflamatória global (25).

Foram então selecionadas 6 articulações bilateralmente, a saber: o punho, a 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> MCFs e a 2<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> IFPs. Estas foram selecionadas pela facilidade de acesso e pelo frequente envolvimento destas articulações na AR.

Cada articulação acima citada foi avaliada em dois planos perpendiculares (longitudinal e transversal), só na face dorsal. Na avaliação das 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> IFPs também foi realizado um estudo lateral ou medial, consoante a articulação em causa

Num artigo de Zufferey *et al.*, a avaliação articular em doentes com AR foi feita pela face volar, na escala de cinzentos, uma vez que estes autores entendiam que esta abordagem é mais sensível na deteção de hipertrofia sinovial; no PD, a avaliação foi realizada pela face dorsal (26). Alguns autores consideram a face volar demasiado sensível e, portanto, pouco útil, uma vez que é possível encontrar, em indivíduos normais (controlo), achados passíveis de serem classificados como sinovite grau 1 (26).

Os ecografistas tiveram particular cuidado em não aplicar pressão sobre a articulação de forma a não alterar a deteção de derrame intra-articular e os achados do CD (em todas as imagens havia uma fina camada de gel sobre a imagem ecográfica obtida).

A sinovite foi definida, em EC, pela presença de derrame articular e/ou hipertrofia sinovial. A hipertrofia sinovial foi classificada de acordo com um *score* semiquantitativo proposto por Szkudlarek *et al.* (27): grau 0 = ausência de espessamento da sinovial; grau 1 = hipertrofia sinovial mínima; grau 2 = espessamento sinovial que ultrapassa as linhas que unem os topos ósseos justa-articulares sem extensão ao longo da diáfise; grau 3 = espessamento sinovial, que ultrapassa as linhas que unem os topos ósseos justa-articulares com extensão ao longo de pelo menos uma diáfise.

A avaliação ecográfica pelo CD foi classificada também de acordo com um *score* semiquantitativo definido por Szkudlarek *et al.* (27): grau 0 = ausência de fluxo; grau 1 = um

único ponto em CD; grau 2 = menos de metade da área da membrana sinovial preenchida com vasos; e grau 3 = mais de metade da área da membrana sinovial preenchida com vasos sanguíneos.

As erosões ósseas foram registadas de uma forma binária (presente/ausente).

No presente estudo, foram ainda calculados os índices ecográficos globais para a escala de cinzentos, para o *Color Doppler* e para a presença de erosões ósseas, através da soma dos *scores* de todas as articulações avaliadas ecograficamente. A pontuação total de cada índice ecográfico global podia variar entre 0 e um máximo teórico de 36 pontos na escala de cinzentos e no *Color Doppler*, sendo que para cada uma das 12 articulações avaliadas foi atribuído um valor de 0 a 3, de acordo com os *scores* semiquantitativos de Szkudlarek *et al.* Relativamente às erosões ósseas, o índice ecográfico global correspondente podia variar entre 0 e 12, sendo que 0 corresponde a ausência de erosão e 1 corresponde à presença de erosão óssea.

Além disso, foi ainda calculado o CDAI ecográfico. Tal como num estudo recente de Gärtner *et al.* (28), para o cálculo do CDAI ecográfico substituiu-se, na equação do CDAI clínico, o número de articulações clinicamente tumefactas pelo número de articulações com sinovite avaliadas pela ecografia (0 a 12 articulações), às quais se acrescentavam as articulações tumefactas não avaliadas pela ecografia (0 a 16). A fórmula matemática deste índice ecográfico é a seguinte:

**CDAI ecográfico** = número de articulações com sinovite pela ecografia (punhos, 2ª, 3ª e 5ª MCFs e 2ª e 5ª IFPs) + número de articulações tumefactas nas restantes 16 articulações não avaliadas ecograficamente + número de articulações dolorosas numa contagem de 28 articulações + EVA avaliação da atividade global da doença pelo paciente (0-10 cm) + EVA avaliação da atividade global da doença pelo médico (0-10 cm).

## 2.5. Análise Estatística

Os dados recolhidos foram organizados numa base de dados através do recurso ao software SPSS Statistics 21.0 ® (Statistical Package for the Social Sciences 21.0), tendo estes sido tratados e analisados estatisticamente também através deste software.

Na análise descritiva, procedeu-se à determinação das frequências absolutas e relativas e das medidas de localização e de dispersão, como a média e o desvio-padrão (DP).

Foi calculado o coeficiente kappa de Cohen ( $\kappa$ ) para determinar a concordância entre observadores tanto na avaliação clínica como na avaliação ecográfica. A interpretação do coeficiente de kappa é a seguinte:  $\kappa < 0$  - desacordo; 0-0,20 - concordância baixa; 0,21-0,40 - acordo razoável; 0,41-0,60 - concordância moderada; 0,61-0,80 - acordo substancial; e 0,81-1,00 - concordância forte.

As análises estatísticas foram realizadas com recurso a testes não paramétricos (teste não paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney e teste de Kruskal-Wallis), e foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ) e o coeficiente de correlação de Spearman ( $R$ ).

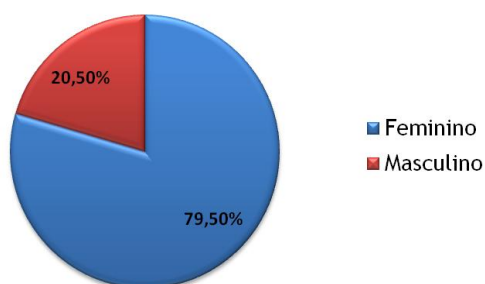
A correlação de Pearson pode ser avaliada qualitativamente da seguinte forma: se  $0,00 < r < 0,30$ , existe fraca correlação linear; se  $0,30 \leq r < 0,60$ , existe moderada correlação linear; se  $0,60 \leq r < 0,90$ , existe forte correlação linear; se  $0,90 \leq r < 1,00$ , existe correlação linear muito forte.

Foi considerado estatisticamente significativo um valor de  $p$  inferior a 0,05 e 0,01 (intervalo de confiança de 95% e 99%, respetivamente).

## 3. Resultados

### 3.1. Características gerais da amostra

Foram convocados 42 pacientes para comparecer no CHCB nos dias 10 e 11 de Janeiro de 2015 mas 3 não compareceram. Do total de 39 pacientes incluídos no estudo, 31 eram do sexo feminino e 8 (20,5%) do sexo masculino (figura 1).



**Figura 1:** Distribuição dos pacientes incluídos no estudo com diagnóstico de AR por géneros, em percentagem (%).

**Tabela 1:** Características gerais da população (n=39).

	Número total de pacientes (%)
<b>Idade, anos</b>	
30-39	4 (10,3)
40-49	6 (15,4)
50-59	10 (25,6)
60-69	13 (33,3)
≥ 70	6 (15,4)
<b>DMARD's</b>	
Biológicos	19 (48,7)
Clássicos	20 (51,3)
<b>Duração doença, anos</b>	
1-4	5 (12,8)
5-9	16 (41)
10-19	14 (35,9)
≥ 20	4 (10,3)
<b>Fator reumatóide</b>	
Positivo	30 (76,9)
Negativo	9 (23,1)
<b>Anti-CCP</b>	
Positivo	30 (76,9)
Negativo	9 (23,1)

A média das idades no momento do diagnóstico foi de 57,15 anos (DP = 11,51 anos) e a duração da doença foi em média de 10,49 anos (DP = 6,36 anos).

O valor da VHS foi em média 19,95 mg/dL (DP = 19,78 mg/dL) e o valor da PCR foi em média 0,64 mg/dL (DP = 0,93 mg/dL).

**Tabela 2:** Dados clínicos médios dos pacientes com AR incluídos no estudo

	Média ( $\pm$ DP)
HAQ	0.82 ( $\pm$ 0,66)
Escala visual analógica Dor, mm	23.77 ( $\pm$ 17,76)
Avaliação global da doença pelo paciente, mm	24.36 ( $\pm$ 17,43)
Avaliação global da doença pelo médico, mm	15.51 ( $\pm$ 13,12)
<b>Short-Form 36</b>	
Capacidade funcional	64.47 ( $\pm$ 27,77)
Aspetos físicos	54.49 ( $\pm$ 45,11)
Dor corporal	57.46 ( $\pm$ 22,92)
Estado geral de saúde	37.80 ( $\pm$ 12,96)
Vitalidade	47.31 ( $\pm$ 7,59)
Aspetos sociais	79.81 ( $\pm$ 21,77)
Aspetos emocionais	74.36 (40,07)
Saúde mental	60.61 ( $\pm$ 24,90)

**Tabela 3:** Frequência (n) e percentagem (%) de pacientes com AR incluídos no estudo distribuídos pelos diferentes índices compostos de atividade de doença (DAS-28, CDAI e SDAI), classificados segundo os *cut-offs* (n=39).

	Frequência (%)
<b>DAS-28</b>	
$\leq 2,6$ (remissão clínica)	12 (30,8)
2,6 - 3,2 (baixa atividade da doença)	9 (23,1)
3,2 - 5,1 (moderada atividade)	13 (33,3)
$>5,1$ (alta atividade da doença)	5 (12,8)
<b>CDAI</b>	
0 - 2,8 (remissão clínica)	4 (10,3)
2,9 - 10,0 (baixa atividade)	17 (43,6)
10,1 - 22,0 (moderada atividade)	13 (33,3)
22,1 - 76, 0 (alta atividade)	5 (12,8)
<b>SDAI</b>	
0 - 3,3 (remissão clínica)	5 (12,8)
3,4 - 11,0 (baixa atividade)	17 (43,6)
11,1 - 26,0 (moderada atividade)	14 (35,9)
26,1 - 86, 0 (alta atividade)	3 (7,7)

Pela análise dos dados anteriores, verificámos que os índices compostos de atividade não são totalmente coincidentes.

## 3.2. Achados ecográficos e achados clínicos

### 3.2.1. Identificação de sinovite clínica e ecograficamente

**Tabela 4:** Frequência (n) e percentagem (%) de articulações detetadas como tumefactas, dolorosas e com sinovite através dos achados ecográficos. A percentagem foi calculada sendo o denominador o total de articulações avaliadas (n=39), por área articular. D = Direito; E = Esquerdo

	Articulações tumefactas n° (%)	Articulações dolorosas n° (%)	Articulações com score $\geq 1$ na escala cinzentos n° (%)	Articulações com score $\geq 2$ na escala cinzentos n° (%)	Articulações com score $\geq 1$ no <i>Color Doppler</i> n° (%)	Articulações com score $\geq 2$ no <i>Color Doppler</i> n° (%)
<b>Punho D</b>	13 (33,3)	11 (28,2)	34 (87,2)	24 (61,5)	18 (46,2)	15 (38,5)
<b>Punho E</b>	11 (28,2)	9 (23,1)	35 (89,7)	24 (61,5)	18 (46,2)	17 (43,6)
<b>2ª MCF D</b>	12 (30,8)	12 (30,8)	25 (64,1)	22 (56,4)	8 (20,5)	7 (17,9)
<b>2ª MCF E</b>	8 (20,5)	5 (12,8)	22 (56,4)	14 (35,9)	9 (23,1)	9 (23,1)
<b>3ª MCF D</b>	6 (15,4)	6 (15,4)	20 (51,3)	15 (38,5)	7 (17,9)	6 (15,4)
<b>3ª MCF E</b>	1 (2,6)	4 (10,3)	16 (41,0)	10 (25,6)	3 (7,7)	3 (7,7)
<b>5ª MCF D</b>	6 (15,4)	6 (15,4)	22 (56,4)	16 (41,0)	5 (12,8)	4 (10,3)
<b>5ª MCF E</b>	2 (5,1)	2 (5,1)	17 (43,6)	11 (28,2)	3 (7,7)	2 (5,1)
<b>2ª IFP D</b>	6 (15,4)	10 (25,6)	17 (43,6)	12 (30,8)	5 (12,8)	4 (10,3)
<b>2ª IFP E</b>	4 (10,3)	2 (5,1)	10 (25,6)	4 (10,3)	1 (2,6)	1 (2,6)
<b>5ª IFP D</b>	5 (12,8)	2 (5,1)	8 (20,5)	6 (15,4)	2 (5,1)	1 (2,6)
<b>5ª IFP E</b>	3 (7,7)	3 (7,7)	5 (12,8)	3 (7,7)	2 (5,1)	1 (2,6)
<b>Todas as articulações (n=468)</b>	<b>77 (16,5)</b>	<b>72 (15,4)</b>	<b>231 (49,4)</b>	<b>161 (34,4)</b>	<b>81 (17,3)</b>	<b>70 (15,0)</b>

Das 468 articulações avaliadas, 77 (16,5%) foram classificadas como tumefactas clinicamente; contudo, pela ecografia na escala de cinzentos foram detetadas 231 articulações com sinovite (49,4%), quando esta se define para um score  $\geq 1$  e 161 articulações com sinovite (34,4%) quando esta se define por um score  $\geq 2$ . Estes dados significam que, pela escala de cinzentos, se detetou 3 vezes mais e 2,09 vezes mais sinovite comparativamente à contagem articular, quando se define sinovite para um score  $\geq 1$  ou para um score  $\geq 2$ , respetivamente.

Pelo *Color Doppler*, foram classificadas 81 articulações com sinovite (17,3%) quando se considera score  $\geq 1$  e 70 articulações com sinovite (15%) quando se considera score  $\geq 2$ .

Os punhos e a segunda MCF direita foram as articulações onde se diagnosticou sinovite em maior número, quer clínica, quer ecograficamente.

### 3.2.2. Concordância entre os achados ecográficos e a avaliação clínica articular, para cada articulação

**Tabela 5:** Frequência (n) e percentagem (%) de articulações concordantes ou não no diagnóstico de sinovite através dos achados ecográficos e clínicos (articulações tumefactas). **Considera-se sinovite quando score  $\geq 1$  na escala de cinzentos.** A percentagem foi calculada sendo o denominador o total de articulações avaliadas (n=39) por área articular. E = Esquerda; D = Direita.

Articulação	Articulações com sinovite na avaliação ecográfica e na avaliação clínica	Articulações com sinovite apenas na avaliação ecográfica	Articulações com sinovite apenas na avaliação clínica	Articulações sem sinovite nas avaliações clínica e ecográfica	Concordância entre os achados das avaliações clínica e ecográfica n° (%)
Punho D	11	23	2	3	14 (35,9)
Punho E	11	24	0	4	15 (38,5)
2ª MCF D	10	15	2	12	22 (56,4)
2ª MCF E	8	14	0	17	25 (64,1)
3ª MCF D	6	14	0	19	25 (64,1)
3ª MCF E	1	15	0	23	24 (61,5)
5ª MCF D	6	16	0	17	23 (59)
5ª MCF E	2	15	0	22	24 (61,5)
2ª IFP D	5	12	1	21	26 (66,7)
2ª IFP E	4	6	0	29	33 (84,6)
5ª IFP D	2	6	3	28	30 (76,9)
5ª IFP E	2	3	1	33	35 (89,7)
Todas as articulações (n = 468)	68	163	9	228	296 (63,2)

De acordo com a tabela anterior, a concordância entre os achados da avaliação clínica e os achados ecográficos foi 63,2%, quando se define sinovite para um score  $\geq 1$  na escala de cinzentos.

**Tabela 6:** Frequência (n) e percentagem (%) de articulações concordantes ou não no diagnóstico de sinovite através dos achados ecográficos e clínicos (articulações tumefactas). **Considera-se sinovite quando score  $\geq 2$  na escala de cinzentos.** A percentagem foi calculada sendo o denominador o total de articulações avaliadas (n=39) por área articular. E = Esquerda; D = Direita.

Articulação	Articulações com sinovite na avaliação ecográfica e na avaliação clínica	Articulações com sinovite apenas na avaliação ecográfica	Articulações com sinovite apenas na avaliação clínica	Articulações sem sinovite nas avaliações clínica e ecográfica	Concordância entre os achados das avaliações clínica e ecográfica n° (%)
Punho D	11	13	2	13	24 (61,5)
Punho E	11	13	0	15	26 (66,7)
2ª MCF D	9	13	3	14	23 (59,0)
2ª MCF E	7	7	1	24	31 (79,5)
3ª MCF D	6	9	0	24	30 (76,9)
3ª MCF E	1	9	0	29	30 (76,9)
5ª MCF D	6	10	0	23	29 (74,4)
5ª MCF E	2	9	0	27	29 (74,4)
2ª IFP D	5	7	1	26	31 (79,5)
2ª IFP E	3	1	1	34	37 (94,9)
5ª IFP D	2	4	3	30	32 (82,1)
5ª IFP E	2	1	1	35	37 (94,9)
<b>Todas as articulações (n=468)</b>	<b>65</b>	<b>96</b>	<b>12</b>	<b>294</b>	<b>359 (76,7)</b>

A concordância entre os achados da avaliação clínica e os achados ecográficos foi 76,7%, quando se define sinovite para um score  $\geq 2$  na escala de cinzentos.

**Tabela 7:** Frequência (n) e percentagem (%) de articulações concordantes ou não no diagnóstico de sinovite através dos achados ecográficos e clínicos (articulações tumefactas). **Considera-se sinovite quando score  $\geq 1$  no Color Doppler.** A percentagem foi calculada sendo o denominador o total de articulações avaliadas (n=39) por área articular. E = Esquerda; D = Direita.

Articulação	Articulações com sinovite na avaliação ecográfica e na avaliação clínica	Articulações com sinovite apenas na avaliação ecográfica	Articulações com sinovite apenas na avaliação clínica	Articulações sem sinovite nas avaliações clínica e ecográfica	Concordância entre os achados das avaliações clínica e ecográfica n° (%)
Punho D	7	11	6	15	22 (56,4)
Punho E	9	9	2	19	28 (71,8)
2ª MCF D	7	1	5	26	33 (84,6)
2ª MCF E	7	2	1	29	36 (92,3)
3ª MCF D	3	4	3	29	32 (82,1)
3ª MCF E	1	2	0	36	37 (94,9)
5ª MCF D	5	0	1	33	38 (97,4)
5ª MCF E	1	2	1	35	36 (92,3)
2ª IFP D	4	1	2	32	36 (92,3)
2ª IFP E	1	0	3	35	36 (92,3)
5ª IFP D	0	2	5	32	32 (82,1)
5ª IFP E	2	0	1	36	38 (97,4)
Todas as articulações (n=468)	47	34	30	357	404 (86,3)

De acordo com a tabela anterior, a concordância entre os achados da avaliação clínica e os achados ecográficos no *Color Doppler* foi 86,3%, quando se define sinovite para um *score*  $\geq 1$ .

**Tabela 8:** Frequência (n) e percentagem (%) de articulações concordantes ou não no diagnóstico de sinovite através dos achados ecográficos e clínicos (articulações tumefactas). **Considera-se sinovite quando score  $\geq 2$  no Color Doppler.** A percentagem foi calculada sendo o denominador o total de articulações avaliadas (n=39) por área articular. E = Esquerda; D = Direita.

Articulação	Articulações com sinovite na avaliação ecográfica e na avaliação clínica	Articulações com sinovite apenas na avaliação ecográfica	Articulações com sinovite apenas na avaliação clínica	Articulações sem sinovite nas avaliações clínica e ecográfica	Concordância entre os achados das avaliações clínica e ecográfica n° (%)
Punho D	7	8	6	18	25 (64,1)
Punho E	8	9	3	19	27 (69,2)
2ª MCF D	7	0	5	27	34 (87,2)
2ª MCF E	7	2	1	29	36 (92,3)
3ª MCF D	3	3	3	30	33 (84,6)
3ª MCF E	1	2	0	36	37 (94,9)
5ª MCF D	4	0	2	33	37 (94,9)
5ª MCF E	1	1	1	36	37 (94,9)
2ª IFP D	3	1	3	32	35 (89,7)
2ª IFP E	1	0	3	35	36 (92,3)
5ª IFP D	0	1	5	33	33 (84,6)
5ª IFP E	1	0	2	36	37 (94,9)
Todas as articulações (n=468)	43	27	34	364	407 (87,0)

A concordância entre os achados da avaliação clínica e os achados ecográficos foi 87,0%, quando se define sinovite para um score  $\geq 2$  no Color Doppler.

### 3.2.3. Correlação entre os achados da avaliação ecográfica e a avaliação clínica articular

**Tabela 9:** Correlação entre o número total de articulações tumefactas de cada paciente e o número total de articulações com sinovite pelos achados ecográficos (consoante o *cut-off*). R: Coeficiente de correlação de Spearman. p: significância estatística. EC: escala de cinzentos. CD: *Color Doppler*.

\* Representa um valor estatisticamente significativo para  $p \leq 0,05$ .

\*\* Representa um valor estatisticamente significativo para  $p \leq 0,01$ .

	Número total de articulações tumefactas de cada paciente	
Nº total articulações ( <i>score</i> $\geq 1$ na EC)	R	<b>0,495**</b> ( $p = 0,001$ )
Nº total articulações ( <i>score</i> $\geq 2$ na EC)	R	<b>0,640**</b> ( $p = 0,000$ )
Nº total articulações ( <i>score</i> $\geq 1$ por CD)	R	<b>0,680**</b> ( $p = 0,000$ )
Nº total articulações ( <i>score</i> $\geq 2$ por CD)	R	<b>0,644**</b> ( $p = 0,000$ )

Quando foi considerado sinovite para um *score*  $\geq 1$  na escala de cinzentos, a correlação entre os achados ecográficos e as articulações tumefactas foi de 0,495 para um nível de significância de 1%.

Quando foi considerado sinovite para um *score*  $\geq 2$  na escala de cinzentos, a correlação entre os achados ecográficos e as articulações tumefactas foi de 0,640 para um nível de significância de 1%.

Quando foi considerado sinovite para um *score*  $\geq 1$  no *Color Doppler*, a correlação entre os achados ecográficos e as articulações tumefactas foi de 0,680 para um nível de significância de 1%.

Quando foi considerado sinovite para um *score*  $\geq 2$  no *Color Doppler*, a correlação entre os achados ecográficos e as articulações tumefactas foi de 0,644.

Assim, verifica-se que a correlação entre o número de articulações tumefactas e o número de articulações com sinovite detetadas pela ecografia é mais forte quando se considera *score*  $\geq 2$  para definir sinovite na escala de cinzentos. Já para o *Color Doppler*, não existe diferenciação quando se define sinovite para um *score*  $\geq 1$  ou para um *score*  $\geq 2$ .

**Tabela 10:** Correlação entre o número total de articulações tumefactas e os achados ecográficos na escala de cinzentos. R: Coeficiente de correlação de Spearman. p: significância estatística.

\* Representa um valor estatisticamente significativo para  $p \leq 0,05$ .

\*\* Representa um valor estatisticamente significativo para  $p \leq 0,01$ .

	Escala de cinzentos (sinovite se $score \geq 1$ )		Escala de cinzentos (sinovite se $score \geq 2$ )	
<b>Punho direito</b>	R	-0,054 ( $p = 0,743$ )	R	<b>0,335*</b> ( $p = 0,037$ )
<b>Punho esquerdo</b>	R	0,212 ( $p = 0,195$ )	R	<b>0,496**</b> ( $p = 0,001$ )
<b>2ª MCF direita</b>	R	0,267 ( $p = 0,100$ )	R	0,250 ( $p = 0,125$ )
<b>2ª MCF esquerda</b>	R	<b>0,447**</b> ( $p = 0,004$ )	R	<b>0,546**</b> ( $p = 0,000$ )
<b>3ª MCF direita</b>	R	<b>0,416**</b> ( $p = 0,009$ )	R	<b>0,539**</b> ( $p = 0,000$ )
<b>3ª MCF esquerda</b>	R	0,194 ( $p = 0,235$ )	R	0,276 ( $p = 0,089$ )
<b>5ª MCF direita</b>	R	<b>0,375*</b> ( $p = 0,019$ )	R	<b>0,511**</b> ( $p = 0,001$ )
<b>5ª MCF esquerda</b>	R	0,264 ( $p = 0,104$ )	R	<b>0,371*</b> ( $p = 0,020$ )
<b>2ª IFP direita</b>	R	<b>0,342*</b> ( $p = 0,033$ )	R	<b>0,486**</b> ( $p = 0,002$ )
<b>2ª IFP esquerda</b>	R	<b>0,576**</b> ( $p = 0,000$ )	R	<b>0,721**</b> ( $p = 0,000$ )
<b>5ª IFP direita</b>	R	0,185 ( $p = 0,259$ )	R	0,262 ( $p = 0,108$ )
<b>5ª IFP esquerda</b>	R	<b>0,465**</b> ( $p = 0,003$ )	R	<b>0,639**</b> ( $p = 0,000$ )
<b>Total de articulações (n = 468)</b>	R	<b>0,307**</b> ( $p = 0,000$ )	R	<b>0,419**</b> ( $p = 0,000$ )

De acordo com a análise da tabela anterior, constata-se que os achados na escala de cinzentos se correlacionam linearmente, de forma positiva, com a avaliação clínica articular em termos de articulações tumefactas. Esta correlação verifica-se quando a sinovite é identificada para um  $score \geq 1$  na escala de cinzentos e mais ainda quando se considera sinovite para um  $score \geq 2$ .

**Tabela 11:** Correlação entre o número total de articulações tumefactas e os achados ecográficos no *Color Doppler*. R: Coeficiente de correlação de Spearman. p: significância estatística.

\* Representa um valor estatisticamente significativo para  $p \leq 0,05$ .

\*\* Representa um valor estatisticamente significativo para  $p \leq 0,01$ .

	<i>Color Doppler</i> (sinovite se score $\geq 1$ )		<i>Color Doppler</i> (sinovite se score $\geq 2$ )	
<b>Punho direito</b>	R	0,146 (p = 0,374)	R	0,224 (p = 0,171)
<b>Punho esquerdo</b>	R	<b>0,415**</b> (p = 0,009)	R	<b>0,334*</b> (p = 0,038)
<b>2ª MCF direita</b>	R	<b>0,624**</b> (p = 0,000)	R	<b>0,702**</b> (p = 0,000)
<b>2ª MCF esquerda</b>	R	<b>0,777**</b> (p = 0,000)	R	<b>0,777**</b> (p = 0,000)
<b>3ª MCF direita</b>	R	0,212 (p = 0,195)	R	<b>0,324*</b> (p = 0,044)
<b>3ª MCF esquerda</b>	R	<b>0,562**</b> (p = 0,000)	R	<b>0,698**</b> (p = 0,000)
<b>5ª MCF direita</b>	R	<b>0,541**</b> (p = 0,000)	R	<b>0,606**</b> (p = 0,000)
<b>5ª MCF esquerda</b>	R	<b>0,369*</b> (p = 0,021)	R	<b>0,369*</b> (p = 0,021)
<b>2ª IFP direita</b>	R	<b>0,687**</b> (p = 0,000)	R	<b>0,559**</b> (p = 0,000)
<b>2ª IFP esquerda</b>	R	<b>0,480**</b> (p = 0,002)	R	<b>0,480**</b> (p = 0,002)
<b>5ª IFP direita</b>	R	-0,089 (p = 0,589)	R	-0,062 (p = 0,707)
<b>5ª IFP esquerda</b>	R	<b>0,805**</b> (p = 0,000)	R	<b>0,562**</b> (p = 0,000)
<b>Total de articulações</b>	R	<b>0,478**</b> (p = 0,000)	R	<b>0,487**</b> (p = 0,000)

Verifica-se uma correlação linear positiva significativa entre os achados no *Color Doppler* e o número de articulações detetadas como tumefactas na avaliação clínica, independentemente do *cut-off* utilizado para definir sinovite.

### 3.3. Achados ecográficos e índices compostos de atividade de doença

#### 3.3.1. Relação entre os achados da avaliação ecográfica e os índices compostos de atividade de doença

Tabela 12: Correlação entre os achados ecográficos e os índices compostos de atividade da doença. R: Coeficiente de correlação de Spearman. p: significância estatística. EC: escala de cinzentos. CD: *Color Doppler*.

\* Representa um valor estatisticamente significativo para  $p \leq 0,05$ .

\*\* Representa um valor estatisticamente significativo para  $p \leq 0,01$ .

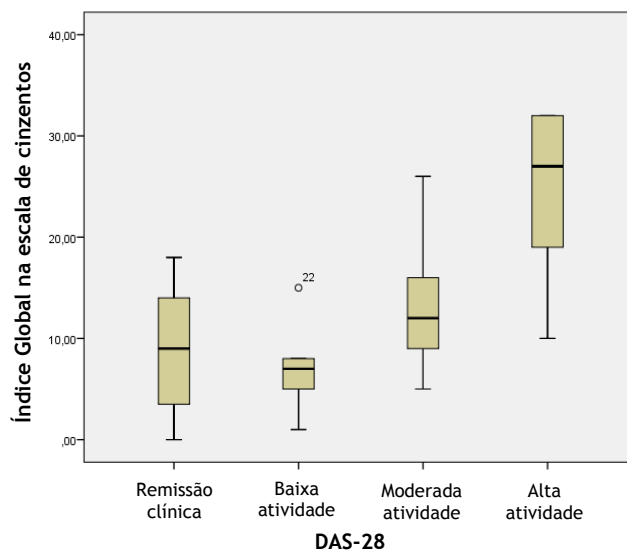
	DAS-28	CDAI	SDAI
Índice Global (EC)	R 0,498** (p = 0,001)	R 0,636** (p = 0,000)	R 0,613** (p = 0,000)
Índice Global (CD)	R 0,539** (p = 0,000)	R 0,695** (p = 0,000)	R 0,662** (p = 0,000)
Índice Global (erosões ósseas)	R 0,410** (p = 0,009)	R 0,556** (p = 0,000)	R 0,543** (p = 0,000)
Número total de articulações com sinovite (EC score $\geq 1$ )	R 0,442** (p = 0,005)	R 0,532* (p = 0,000)	R 0,508** (p = 0,001)
Número total de articulações com sinovite (EC score $\geq 2$ )	R 0,491** (p = 0,002)	R 0,621** (p = 0,000)	R 0,600** (p = 0,000)
Número total de articulações com sinovite (CD score $\geq 1$ )	R 0,530** (p = 0,001)	R 0,690** (p = 0,000)	R 0,659** (p = 0,000)
Número total de articulações com sinovite (CD score $\geq 2$ )	R 0,522** (p = 0,001)	R 0,669** (p = 0,000)	R 0,638** (p = 0,000)

Através da análise dos dados acima citados, constata-se que os índices compostos de atividade de doença se correlacionam de forma linear positiva significativa com todas as variáveis ecográficas, quer com os índices globais, quer com o número total de articulações com sinovite detetada ecograficamente, independentemente do *cut-off* usado para definir sinovite.

De notar que, entre os índices globais ecográficos, o índice global no *Color Doppler* é o que tem uma correlação mais forte com os índices de atividade de doença. O índice global na deteção de erosões ósseas é o que apresenta uma correlação menos intensa com os índices de atividade de doença.

Em relação à correlação entre os índices compostos de atividade clínica com o número total de articulações com sinovite, deve-se destacar que esta é mais forte na escala de cinzentos quando se define sinovite para um score  $\geq 2$  e mais forte no *Color Doppler* quando se define sinovite por um score  $\geq 1$ .

### 3.3.2. Relação entre os índices globais ecográficos e os graus de atividade clínica definidos pelo DAS-28

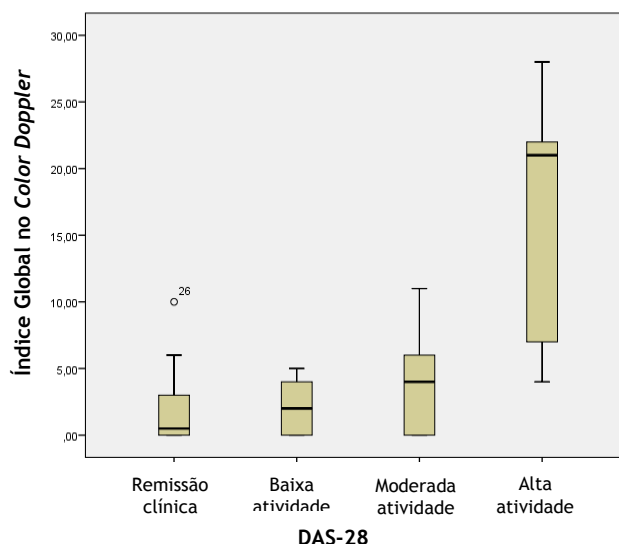


**Figura 2:** *Box plot* de acordo com os graus de atividade clínica definidos pelo DAS-28 e o índice global para a escala de cinzentos.

Pelo teste de Kruskal-Wallis, verifica-se que, pelo menos, um dos grupos de doentes com um determinado grau de atividade clínica definido pelo DAS-28 tem uma mediana do índice global ecográfico (na escala de cinzentos) que o distingue dos restantes grupos de atividade clínica ( $p = 0,003$ ).

Pelo teste de Mann-Whitney, fomos comparar as medianas dos resultados do índice global ecográfico (na EC), por grau de atividade clínica definido pelo DAS-28. Através deste teste, observa-se uma diferença estatisticamente significativa na mediana do índice global da escala de cinzentos entre os seguintes graus de atividade clínica: remissão clínica vs atividade moderada ( $p = 0,039$ ); remissão clínica vs atividade alta ( $p = 0,011$ ); atividade baixa vs atividade moderada ( $p = 0,009$ ); atividade baixa vs atividade alta ( $p = 0,004$ ); e atividade moderada vs atividade alta ( $p = 0,004$ ).

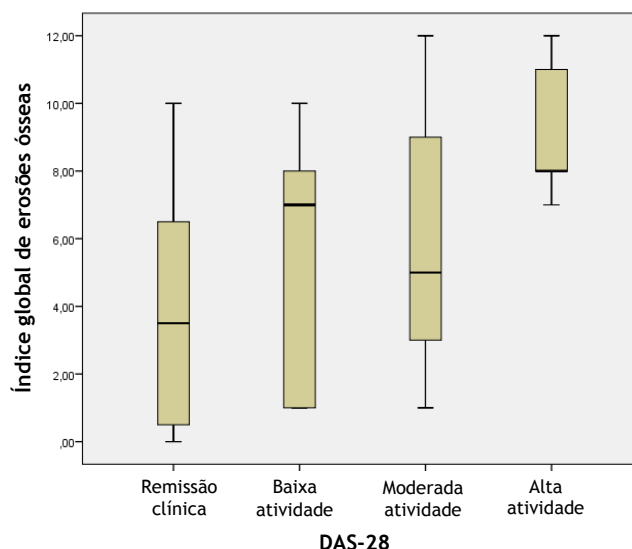
Assim, os únicos grupos de atividade que não mostram diferença estatisticamente significativa na mediana do índice global da escala de cinzentos são o grupo remissão clínica vs o grupo baixa atividade ( $p = 0,544$ ), podendo-se inferir que os pacientes com  $\text{DAS-28} \leq 3,2$  não apresentam diferenças significativas na deteção de sinovite na escala de cinzentos.



**Figura 3:** Box plot de acordo com os graus de atividade definidos pelo DAS-28 e o índice global no *Color Doppler*.

Pelo teste de Kruskal-Wallis, verifica-se que, pelo menos, um dos grupos de doentes com um determinado grau de atividade avaliado pelo DAS-28 tem a mediana do índice ecográfico global no *Color Doppler* diferente dos restantes graus de atividade ( $p = 0,009$ ).

Pelo teste de Mann-Whitney, verifica-se diferença estatisticamente significativa na mediana do índice global do CD entre os seguintes graus de atividade clínica definidos pelo DAS-28: remissão clínica vs atividade alta ( $p= 0,004$ ); atividade baixa vs atividade alta ( $p= 0,005$ ), e atividade moderada vs atividade alta ( $p= 0,020$ ). Assim, são os pacientes que apresentam níveis elevados de atividade de doença ( $DAS > 5,1$ ) que apresentam maior índice global no CD.



**Figura 4:** Box plot de acordo com os graus de atividade definidos pelo DAS-28 e o índice global de erosões ósseas.

Em relação ao índice global de erosões ósseas, não existem diferenças significativas entre os diferentes graus de atividade clínica avaliados pelo DAS-28 ( $p= 0,066$ ). Assim, a deteção de erosões ósseas não tem relação com os níveis de atividade clínica.

### 3.4. Concordância inter-observador na avaliação clínica articular

Dois observadores independentes (um médico especialista em reumatologia - observador 1 - e um estudante do mestrado integrado de medicina - observador 2) procederam à avaliação articular dos pacientes, em termos de articulações tumefactas e dolorosas.

**Tabela 13:** Concordância inter-observador (k: kappa de Cohen) e percentagem (%) de concordância na avaliação articular em termos de articulações tumefactas e dolorosas. A percentagem foi calculada sendo o denominador o total de articulações avaliadas (n=78) por área articular bilateral.

Articulação	Observador 1	Articulações tumefactas				Articulações dolorosas			
		Sim	Não	k	%	Sim	Não	k	%
Ombros	Sim	0	0	-	100	3	1	0,57	96,1
	Não	0	78	-		2	72		
Cotovelos	Sim	4	1	0,79	97,4	4	0	0,88	98,7
	Não	1	72			1	73		
Punhos	Sim	22	2	0,88	94,9	11	9	0,64	88,5
	Não	2	52			0	58		
1 <sup>as</sup> MCFs	Sim	11	3	0,82	94,9	10	5	0,76	93,6
	Não	1	63			0	63		
2 <sup>as</sup> MCFs	Sim	17	3	0,83	93,6	10	7	0,65	89,7
	Não	2	56			1	60		
3 <sup>as</sup> MCFs	Sim	7	0	1	100	5	5	0,58	92,3
	Não	0	71			1	67		
4 <sup>as</sup> MCFs	Sim	2	0	0,65	97,4	1	2	0,38	96,1
	Não	2	74			1	74		
5 <sup>as</sup> MCFs	Sim	7	1	0,80	96,1	5	3	0,75	96,1
	Não	2	68			0	70		
1 <sup>as</sup> IFPs	Sim	4	1	0,71	96,1	2	5	0,37	92,3
	Não	2	71			1	70		
2 <sup>as</sup> IFPs	Sim	9	1	0,75	93,6	3	9	0,36	88,5
	Não	4	64			0	66		
3 <sup>as</sup> IFPs	Sim	6	1	0,51	88,5	4	4	0,53	92,3
	Não	8	63			2	68		
4 <sup>as</sup> IFPs	Sim	4	0	0,79	97,4	1	5	0,22	92,3
	Não	2	72			1	71		
5 <sup>as</sup> IFPs	Sim	6	2	0,84	97,4	2	3	0,55	96,1
	Não	0	70			0	73		
Joelhos	Sim	12	3	0,79	93,6	10	5	0,72	92,3
	Não	2	61			1	62		
Todas as articulações (n=1092)	Sim	111	18	<b>0,804</b>	<b>95,8</b>	71	63	<b>0,622</b>	<b>93,2</b>
	Não	28	935			11	947		

O grau de acordo entre os observadores foi substancial, tendo sido mais elevado na avaliação de articulações tumefactas (kappa de Cohen = 0,804) do que na avaliação das articulações dolorosas (kappa de Cohen = 0,622). Contudo, em ambas as taxas de concordância foram

excelentes, nomeadamente 93,2% e 95,8% na deteção de articulações dolorosas e tumefactas, respetivamente.

### 3.5. Reprodutibilidade inter-observador no estudo articular ecográfico

A avaliação ecográfica dos primeiros 15 pacientes foi realizada por ambos os ecografistas com o intuito de se avaliar a reprodutibilidade inter-observador no estudo ecográfico.

**Tabela 14:** Acordo inter-observador (k: kappa de Cohen) e percentagem (%) de concordância na avaliação ecográfica na escala de cinzentos, no *Color Doppler* e na deteção de erosões ósseas. A concordância foi avaliada pela comparação entre os scores 0, 1, 2 e 3 na escala de cinzentos e no *Color Doppler*. A percentagem foi calculada sendo o denominador o total de articulações avaliadas por área articular (n=15).

	Escala de cinzentos		<i>Color Doppler</i>		Erosões ósseas	
	k	%	k	%	k	%
Punho direito	0,589	73,3	0,882	93,3	1	100
Punho esquerdo	1,000	100	0,877	93,3	0,595	80
2ª MCF direita	0,681	80	-	100	0,815	93,3
2ª MCF esquerda	1,000	100	1,000	100	0,526	80
3ª MCF direita	0,805	86,7	1,000	100	1	100
3ª MCF esquerda	1,000	100	1,000	100	1	100
5ª MCF direita	0,486	66,7	-	93,3	1	100
5ª MCF esquerda	1,000	100	1,000	100	0,762	93,3
2ª IFP direita	0,845	93,3	1,000	100	0,842	93,3
2ª IFP esquerda	0,857	93,3	-	100	0,7	86,7
5ª IFP direita	1,000	100	-	100	1	100
5ª IFP esquerda	0,643	93,3	1,000	100	0,842	93,3
Todas as articulações (n=180)	0,852	90,5	0,920	98,3	0,854	93,3

A concordância inter-observador nas avaliações ecográficas dos primeiros 15 pacientes foi forte na identificação da sinovite na escala de cinzentos ( $\kappa = 0,852$ ; 90,5%), no *Color Doppler* ( $\kappa = 0,92$ ; 98,3%) e na deteção de erosões ósseas ( $\kappa = 0,854$ ; 93,3%).

Na escala de cinzentos, a 5ª MCF direita foi a articulação onde os ecografistas mais discordaram (k = 0,486; 66,7%).

Relativamente à deteção ecográfica de erosões ósseas, esta foi mais discordante na avaliação do punho esquerdo (k = 0,595, 80%) e da 2ª MCF esquerda (k = 0,526; 80%).

**Tabela 15:** Acordo inter-observador (k: kappa de Cohen) e percentagem de concordância (%) na avaliação ecográfica na escala de cinzentos e no *Color Doppler*. Foi considerado ausência de sinovite quando *score* 0 e presença de sinovite quando *score*  $\geq 1$ . A percentagem foi calculada sendo o denominador o total de articulações avaliadas por área articular bilateral (n=30).

	Escala de cinzentos		<i>Color Doppler</i>	
	k	%	k	%
<b>Punhos</b>	0,43	93,3	0,80	90
<b>2<sup>as</sup> MCFs</b>	0,86	93,3	1	100
<b>3<sup>as</sup> MCFs</b>	1	100	1	100
<b>5<sup>as</sup> MCFs</b>	0,73	86,7	0,65	96,7
<b>2<sup>as</sup> IFPs</b>	0,92	96,7	1	100
<b>5<sup>as</sup> IFPs</b>	0,84	96,7	1	100
<b>Todas as articulações (n=180)</b>	<b>0,889</b>	<b>94,4</b>	<b>0,917</b>	<b>97,8</b>

Tendo em conta todas as articulações avaliadas nos primeiros 15 pacientes, a concordância entre os dois ecografistas foi muito forte ( $\kappa = 0,889$ ) na escala de cinzentos e muito forte ( $\kappa = 0,917$ ) no *Color Doppler*, quando se define sinovite para um *score*  $\geq 1$ . As taxas de concordância foram 94,4% na escala de cinzentos e 97,8% no *Color Doppler*.

**Tabela 16:** Acordo inter-observador (k: kappa de Cohen) e percentagem de concordância (%) na avaliação ecográfica na escala de cinzentos e no *Color Doppler*. Foi considerado ausência de sinovite quando *score*  $\leq 1$  e sinovite patológica quando *score*  $\geq 2$ . A percentagem foi calculada sendo o denominador o total de articulações avaliadas por área articular bilateral (n=30).

	Escala de cinzentos		<i>Color Doppler</i>	
	k	%	k	%
<b>Punhos</b>	0,87	93,3	0,93	96,7
<b>2<sup>as</sup> MCFs</b>	0,86	93,3	1	100
<b>3<sup>as</sup> MCFs</b>	0,92	96,7	1	100
<b>5<sup>as</sup> MCFs</b>	0,73	90,0	1	100
<b>2<sup>as</sup> IFPs</b>	0,84	96,7	1	100
<b>5<sup>as</sup> IFPs</b>	0,84	96,7	1	100
<b>Todas as articulações (n=180)</b>	<b>0,862</b>	<b>94,4</b>	<b>0,971</b>	<b>99,4</b>

De acordo com os dados da tabela, o grau de acordo entre os observadores foi substancial. A concordância na escala de cinzentos foi muito forte ( $\kappa = 0,862$ ) quando se define sinovite se *score*  $\geq 2$  e foi quase perfeita ( $\kappa = 0,971$ ) no *Color Doppler* quando se considera sinovite se *score*  $\geq 2$ . As taxas de concordância (n=180) foram de 94,4% na escala de cinzentos e de 99,4% no *Color Doppler*.

### 3.6. Concordância entre os achados da escala de cinzentos e os do *Color Doppler*

**Tabela 17:** Concordância (k: kappa de Cohen) e percentagem de concordância (%) na deteção de sinovite na avaliação ecográfica (na escala de cinzentos e no *Color Doppler*). A percentagem foi calculada sendo o denominador o total de articulações avaliadas (n=39).

	Sinovite se <i>score</i> ≥ 1		Sinovite se <i>score</i> ≥ 2	
	k	%	k	%
Punho direito	0,121	51,3	0,562	77,0
Punho esquerdo	0,196	59,0	0,597	79,5
2ºMCF direita	0,206	51,3	0,241	56,4
2ºMCF esquerda	0,376	66,7	0,698	87,2
3ºMCF direita	0,246	59,0	0,309	71,8
3ºMCF esquerda	0,195	64,1	0,242	77,0
5ºMCF direita	0,344	66,7	0,414	74,4
5ºMCF esquerda	0,214	66,7	0,389	82,1
2º IFP direita	0,320	69,2	0,451	82,1
2º IFP esquerda	0,161	79,5	0,374	92,3
5º IFP direita	0,346	84,6	0,253	87,2
5º IFP esquerda	0,642	94,9	0,655	97,4
<b>Todas as articulações (n=468)</b>	<b>0,353</b>	<b>67,7</b>	<b>0,498</b>	<b>80,3</b>

Quando se define sinovite para um *score* ≥ 1, ocorre uma concordância razoável (k = 0,353) entre os achados na escala de cinzentos e do *Color Doppler*. Quando se define sinovite para um *score* ≥ 2, o nível de concordância aumenta, passando a ser moderada (k = 0,498), o que significa, que quando se assume que existe sinovite para um *score* na escala de cinzentos ≥ 1, se possa estar a sobrevalorizar os achados ecográficos.

### 3.7. Relação entre os achados da avaliação ecográfica e outras variáveis clínicas

#### 3.7.1. Relação entre os achados ecográficos, a VHS e a PCR

**Tabela 18:** Correlação entre os achados ecográficos e os parâmetros laboratoriais (VHS e PCR). r: Coeficiente de correlação de Pearson. p: significância estatística. EC: escala de cinzentos. CD: *Color Doppler*

\* Representa um valor estatisticamente significativo para  $p \leq 0,05$ .

\*\* Representa um valor estatisticamente significativo para  $p \leq 0,01$ .

	VHS	PCR
Índice Global (EC)	r 0,265 (p = 0,103)	r <b>0,355*</b> (p = 0,027)
Índice Global (CD)	r <b>0,360*</b> (p = 0,024)	r 0,311 (p = 0,054)
Índice Global (erosões ósseas)	r 0,100 (p = 0,543)	r 0,080 (p = 0,626)
Número total de articulações com sinovite (EC score $\geq 1$ )	r 0,176 (p = 0,284)	r 0,247 (p = 0,129)
Número total de articulações com sinovite (EC score $\geq 2$ )	r 0,275 (p = 0,090)	r <b>0,361*</b> (p = 0,024)
Número total de articulações com sinovite (CD score $\geq 1$ )	r <b>0,346*</b> (p = 0,031)	r 0,266 (p = 0,102)
Número total de articulações com sinovite (CD score $\geq 2$ )	r <b>0,382*</b> (p = 0,017)	r <b>0,317*</b> (p = 0,049)

A VHS correlaciona-se positivamente com o índice global do *Color Doppler*, o número total de articulações com sinovite quando esta se define por score ecográfico  $\geq 1$  ou por score ecográfico  $\geq 2$  no *Color Doppler*. Assim, a VHS apresenta apenas correlação com os achados ecográficos, obtidos pelo *Color Doppler*.

Quanto à PCR, esta mostra uma correlação linear positiva significativa com o índice global da escala de cinzentos, com o número total de articulações com sinovite, quando esta se define para um score ecográfico  $\geq 2$  na escala de cinzentos e com o número total de articulações com score  $\geq 2$  no *Color Doppler*. Assim, a PCR apresenta correlação com os dados ecográficos principalmente quando a sinovite é definida por score ecográfico  $\geq 2$  na escala de cinzentos e no *Color Doppler*.

## 3.7.2. Relação entre os achados ecográficos, a duração da doença e o HAQ-DI

**Tabela 19:** Correlação entre os achados ecográficos com: duração da doença (em anos) e o HAQ-DI. r: Coeficiente de correlação de Pearson. p: significância estatística. EC: escala de cinzentos. CD: *Color Doppler*

\* Representa um valor estatisticamente significativo para  $p \leq 0,05$ .

\*\* Representa um valor estatisticamente significativo para  $p \leq 0,01$ .

	Duração da doença	HAQ
Índice Global (EC)	r 0,370* (p = 0,021)	r 0,323* (p = 0,045)
Índice Global (CD)	r 0,278 (p = 0,086)	r 0,097 (p = 0,555)
Índice Global (erosões ósseas)	r 0,596** (p = 0,000)	r 0,397* (p = 0,012)
Número total de articulações com sinovite (EC score $\geq 1$ )	r 0,332* (p = 0,039)	r 0,347* (p = 0,031)
Número total de articulações com sinovite (EC score $\geq 2$ )	r 0,401* (p = 0,011)	r 0,338* (p = 0,035)
Número total de articulações com sinovite (CD score $\geq 1$ )	r 0,302 (p = 0,061)	r 0,116 (p = 0,483)
Número total de articulações com sinovite (CD score $\geq 2$ )	r 0,258 (p = 0,113)	r 0,094 (p = 0,570)

Analisando a associação entre a duração da doença e os achados ecográficos, constata-se uma correlação linear positiva significativa entre a duração da doença e o índice global da escala de cinzentos, o índice global de erosões ósseas e o número total de articulações com sinovite quando esta se define para um score  $\geq 1$  ou para um score  $\geq 2$  na escala de cinzentos. No entanto, a duração da doença não tem relação com os achados observados pelo *Color Doppler*.

De notar que a correlação mais forte ocorre entre a duração da doença e o índice total de erosões ósseas.

O questionário funcional HAQ correlaciona-se positivamente com o índice global da escala de cinzentos, com o índice global para erosões ósseas, com o número de articulações com score  $\geq 1$  e com score  $\geq 2$  na escala de cinzentos. Destaca-se a ausência de correlação estatisticamente significativa entre os resultados do questionário HAQ e os achados ecográficos obtidos através do *Color Doppler*.

### 3.8. Relação entre os achados clínicos e ecográficos e o tipo de tratamento

**Tabela 20:** Relação entre o tipo de tratamento, os índices globais ecográficos, os índices compostos de atividade da doença e o número total de articulações tumefactas. No estudo da relação, usou-se o Teste de Mann-Whitney (Independent Samples Mann-Whitney U Test). p-value: significância estatística.

\*Valor que representa significância estatística ( $P < 0,05$ ).

	Tratamento	Frequência (n)	Mediana	p-value
Índice global na escala de cinzentos	Clássico	20	18,80	0,499
	Biológico	19	21,26	
Índice global no <i>Color Doppler</i>	Clássico	20	18,20	0,299
	Biológico	19	21,89	
Índice global de erosões ósseas	Clássico	20	<b>16,18</b>	<b>0,031*</b>
	Biológico	19	<b>24,03</b>	
DAS-28	Clássico	20	16,83	0,074
	Biológico	19	23,34	
CDAI	Clássico	20	16,90	0,081
	Biológico	19	23,26	
SDAI	Clássico	20	16,98	0,089
	Biológico	19	23,18	
Número total de articulações tumefactas	Clássico	20	<b>15,83</b>	<b>0,016*</b>
	Biológico	19	<b>24,39</b>	

Verificam-se diferenças estatisticamente significativas entre a mediana do índice global de erosões ósseas e do número de articulações tumefactas, entre os doentes que fazem DMARDs biológicos e os que fazem DMARDs clássicos. Os pacientes que fazem tratamento com DMARDs biológicos têm um maior índice de erosões ósseas e um maior número de articulações tumefactas.

Não se verificam diferenças estatisticamente significativas nos restantes achados ecográficos e os índices compostos de atividade clínica entre os pacientes que fazem DMARDs biológicos e os pacientes que fazem DMARDs clássicos.

### 3.9. Cálculo do CDAI Ecográfico

Como anteriormente referido, para o cálculo do CDAI ecográfico substituiu-se, na equação do CDAI clínico, o número de articulações clinicamente tumefactas pelo número de articulações com sinovite avaliadas pela ecografia (0 a 12 articulações), às quais se acrescentavam as articulações tumefactas não avaliadas pela ecografia (0 a 16). A fórmula matemática deste índice ecográfico é a seguinte:

**CDAI ecográfico** = número de articulações com sinovite pela ecografia (punhos, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> MCFs e 2<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> IFPs; varia de 0 a 12) + número de articulações tumefactas nas restantes articulações não avaliadas ecograficamente (varia de 0 a 16) + número de articulações dolorosas numa contagem de 28 articulações + EVA avaliação da atividade global da doença pelo paciente (0-10 cm) + EVA avaliação da atividade global da doença pelo médico (0-10 cm).

Tabela 21: CDAI ecográfico calculado em diferentes *cut-offs*.

	Média	Desvio-padrão
CDAI ecográfico ( <i>score</i> na escala de cinzentos $\geq 1$ OU <i>score</i> no <i>Color Doppler</i> $\geq 1$ )	14,68	9,01
CDAI ecográfico ( <i>score</i> na escala de cinzentos $\geq 1$ E <i>score</i> no <i>Color Doppler</i> $\geq 1$ )	<b>10,83</b>	8,89
CDAI ecográfico ( <i>score</i> na escala de cinzentos $\geq 2$ OU <i>score</i> no <i>Color Doppler</i> $\geq 2$ )	12,91	9,22
CDAI ecográfico ( <i>score</i> na escala de cinzentos $\geq 2$ E <i>score</i> no <i>Color Doppler</i> $\geq 2$ )	<b>10,53</b>	8,55

O CDAI clínico dos pacientes observados neste estudo tem como média 10,85 e um desvio-padrão 8,69, sendo praticamente igual ao CDAI ecográfico, quando se define sinovite para um *score*  $\geq 1$  ou *score*  $\geq 2$  simultaneamente por escala de cinzentos e *Color Doppler*. Estes dados significam que apenas quando se define sinovite por EC e CD, é que o índice ecográfico se aproxima do índice de atividade clínica.

Quando se define sinovite usando apenas um dos modos ecográficos e não simultaneamente ambos (EC ou CD), a média do índice ecográfico é sobrestimada em relação à atividade clínica pelo CDAI.

## 4. Discussão

O presente trabalho teve como objetivo primordial avaliar o grau de concordância na deteção de inflamação articular em doentes com AR com base na avaliação clínica articular e na avaliação ecográfica.

Foram adicionalmente, avaliados os índices globais ecográficos e a sua relação com: a avaliação clínica, os índices compostos de atividade da doença, os parâmetros laboratoriais, a duração da doença e o índice funcional de atividade (HAQ-DI).

Em termos descritivos, os resultados encontrados evidenciam uma maior frequência da AR em grupos etários mais avançados, estando de acordo com a literatura, já que vários estudos revelam consistentemente o aumento da prevalência da AR com a idade (29). Igualmente em concordância com a literatura pesquisada, está o predomínio do sexo feminino, sendo que 79,5% dos doentes da amostra eram mulheres.

Quanto aos marcadores serológicos da AR, o FR, determinado pelo RA teste, foi positivo em 76,9% dos doentes, bem como o Anti-CCP, apesar da positividade destes dois marcadores não ocorrer simultaneamente em todos os pacientes deste estudo (tabela 1).

Em relação às EVAs, deve-se destacar a semelhança na avaliação da dor e na avaliação do impacto global da doença, reportadas pelo paciente (médias 23,77 e 24,36 mm, respetivamente) e o valor mais reduzido da avaliação global da doença avaliado pelo médico (média 15,51mm), o que, mais uma vez, levanta a questão da eventual subjetividade destas ferramentas, quando reportadas pelos doentes (tabela 2).

Relativamente à avaliação articular, a ecografia mostrou ser mais sensível do que o exame clínico na deteção de sinovite, sendo que, das 468 articulações avaliadas, clinicamente identificaram-se 77 articulações tumefactas (16,5%) e 72 articulações dolorosas (15,4%). Ecograficamente, detetou-se sinovite, pela escala de cinzentos, em 231 articulações (49,4%) (se  $score \geq 1$ ) e 161 articulações (34,4%) (se  $score \geq 2$ ). Pelo *Color Doppler*, identificou-se sinovite em 81 articulações (17,3%) (se  $score \geq 1$ ) e em 70 articulações (15,0%) (se  $score \geq 2$ ) (tabela 4). Tais resultados significam que, pela escala de cinzentos, se detetou 3 vezes mais sinovite, quando esta se define por  $score \geq 1$  e 2,09 vezes mais sinovite, quando esta é definida por  $score \geq 2$ , comparativamente com a contagem das articulações tumefactas; pelo *Color Doppler*, quando se define sinovite para um  $score \geq 1$ , detetou-se 1,05 vezes mais sinovite em relação ao número de articulações tumefactas e quando se considera  $score \geq 2$  detetou-se aproximadamente 0,91 das articulações com sinais de sinovite. Estes resultados estão de acordo com o trabalho de Garrigues *et al.* (30) em que se observou que a ecografia músculo-esquelética acrescenta informação em relação à avaliação clínica, exceto quando se define sinovite por  $score \geq 2$  no *Color Doppler*.

Em termos de concordância entre as articulações avaliadas como tumefactas e a avaliação ecográfica, houve uma concordância de 63,2% na EC quando se define sinovite por *score*  $\geq 1$  (tabela 5) e uma concordância de 76,7% quando se define sinovite por um *score*  $\geq 2$  (tabela 6). No total, 163 em 468 articulações (34,8%) foram consideradas como não-tumefactas na avaliação clínica, mas com sinovite detetada ecograficamente quando esta se define por *score*  $\geq 1$  na EC. Destas, 47 são punhos, 29 são 2<sup>as</sup> MCFs, 29 são 3<sup>as</sup> MCFs, 31 são 5<sup>as</sup> MCFs, 18 são 2<sup>as</sup> IFPs e 9 são 5<sup>as</sup> IFPs (tabela 5). Quando se define sinovite patológica para um *score* ecográfico  $\geq 2$  na EC, 96 articulações consideradas como não-tumefactas apresentavam sinovite subclínica (20,5%). Destas, 26 são punhos, 20 são 2<sup>as</sup> MCFs, 18 são 3<sup>as</sup> MCFs, 19 são 5<sup>as</sup> MCFs, 8 são 2<sup>as</sup> IFPs e 5 são 5<sup>as</sup> IFPs (tabela 6). Pela análise destes resultados, evidencia-se a grande prevalência de sinovite subclínica definida ecograficamente quando comparado com a avaliação clínica articular. Além disso, verifica-se que, de acordo com os nossos achados, as articulações em que a avaliação ecográfica menos contribui para a deteção de sinovite subclínica pela EC são as 2<sup>as</sup> e as 5<sup>as</sup> IFPs.

Nove articulações tumefactas na avaliação clínica foram consideradas normais ecograficamente, quando se define sinovite para um *score*  $\geq 1$  na EC (tabela 5). Doze articulações tumefactas na avaliação clínica foram consideradas normais ecograficamente, quando se define sinovite para um *score*  $\geq 2$  na EC (tabela 6). Estes resultados são consistentes com Gärtner *et al.* (28), em que a especificidade da contagem de articulações tumefactas foi consistentemente 98-99% em relação às articulações com sinovite detetada ecograficamente, independentemente do *cut-off* de sinovite utilizado; por outras palavras, praticamente todas as articulações clinicamente tumefactas mostraram alterações ecográficas na EC. Assim, o discreto número de articulações consideradas clinicamente tumefactas, mas sem sinovite identificada pela ecografia pode eventualmente ser justificado pela presença de outras alterações, como tenosinovite, edema dos tecidos moles periarticulares ou osteófitos, mas estas alterações patológicas que não foram pesquisadas no presente estudo.

Na avaliação ecográfica com recurso ao CD, verificou-se uma concordância com os achados clínicos de 86,3% e 87%, respetivamente, considerando *score*  $\geq 1$  e *score*  $\geq 2$  (tabelas 7 e 8). Concluiu-se, então, que independentemente da definição de sinovite avaliada por CD, não há uma alteração significativa na concordância com as articulações tumefactas.

A deteção de sinovite subclínica com recurso ao *Color Doppler* ocorreu num número mais reduzido de articulações (34 articulações, se definirmos sinovite para um *score*  $\geq 1$ ), comparativamente à EC. Além disso, verificou-se que 30 articulações foram consideradas tumefactas na avaliação clínica mas sem sinovite pela ecografia (sem sinal *Doppler*) (tabela 7).

Esta diferença na deteção de sinovite, entre os dois modos ecográficos, pode ser, em parte, explicada pelo fato da US em escala de cinzentos permitir identificar hipertrofia sinovial e derrame intra-articular, mas não conseguir distinguir hipertrofia sinovial ativa da inativa. Por *Doppler*, é possível identificar a inflamação da sinovial, já que se obtém a imagem da

vascularização sinovial, sinal indireto de atividade inflamatória. Terslev *et al.* afirmam que o *Color Doppler* permite distinguir entre a membrana sinovial espessada com inflamação e a membrana sinovial espessada devido a crises inflamatórias prévias, sendo que esta última não demonstra atividade *Doppler* (31). Ainda será necessário realizar futuros estudos para esclarecer o significado prognóstico da sinovite residual na EC, mas sem sinal *Doppler*.

Relativamente à relação entre os achados da avaliação ecográfica e a avaliação clínica articular, verificou-se uma correlação linear positiva significativa ( $R = 0,307$ ) se definirmos sinovite para um *score*  $\geq 1$  na EC (tabela 9). Esta correlação foi estatisticamente significativa nas seguintes articulações: 2ª MCF esquerda, 3ª MCF direita, 5ª MCF direita, 2ª IFP direita, 2ª IFP esquerda e 5ª IFP esquerda. Quando se define sinovite para um *score*  $\geq 2$  na EC, a correlação é  $R = 0,419$  e passa a ser também estatisticamente significativa nos punhos e 5ª MCF esquerda.

A identificação de sinovite pelo CD mostra uma correlação positiva significativa com o número total de articulações tumefactas de praticamente todas as articulações em estudo, independentemente do *score* utilizado para se definir sinovite ( $R = 0,478$  e  $R = 0,487$ ) (tabela 10).

Existe ainda uma correlação muito significativa entre o número total de articulações tumefactas de cada paciente e o número total de articulações com sinovite detetada ecograficamente, particularmente se definirmos sinovite para um *score*  $\geq 2$  na EC ou para um *score*  $\geq 1$  no CD (tabela 11).

Outro dos objetivos do presente estudo consistiu na investigação da correlação entre os dados ecográficos e os índices compostos de atividade de doença.

Neste estudo, a correlação entre o DAS-28 e o índice global na escala de cinzentos foi moderadamente significativa ( $R = 0,498$ ,  $p \leq 0,001$ ), bem como, a correlação com o índice global no *Color Doppler* ( $R = 0,539$ ,  $p \leq 0,001$ ) e a correlação com a deteção de erosões ósseas ( $R = 0,410$ ,  $p \leq 0,001$ ) (tabela 12), sendo semelhante a estudos prévios (24,26). Apesar desta correlação, podem verificar-se discrepâncias a nível individual quando se comparam os índices globais ecográficos e o DAS-28, que podem ser explicadas. Um elevado índice global na escala de cinzentos associado a um DAS-28 reduzido pode ser justificado por uma sinovite fibrótica não-ativa; um elevado DAS-28 associado a índices globais na escala de cinzentos e no *Color Doppler* reduzidos pode ser secundário a um processo inflamatório não relacionado com sinovite ou a um contexto de fibromialgia ou de ansiedade, condicionando uma contagem elevada de articulações dolorosas (26).

Observámos, ainda, uma correlação linear significativa entre o índice global na escala de cinzentos e o CDAI ( $R = 0,636$ ,  $p \leq 0,001$ ) e o SDAI ( $R = 0,613$ ,  $p \leq 0,001$ ), corroborando um estudo de Vlad *et al.* (24).

Estão descritas diversas definições de remissão clínica, sendo que a mais comum considera quando os valores do DAS-28 são inferiores a 2,8, mas vários estudos sugerem que a utilização deste parâmetro não é completamente adequada, pois a ressonância magnética e a ecografia podem evidenciar sinovite em pacientes em aparente remissão clínica e muitos pacientes têm recaídas quando o tratamento é reduzido (32). No presente estudo, verificámos também que os pacientes em remissão clínica, definida pelo DAS-28, apresentam sinovite na EC.

Ao analisarmos a relação entre os índices globais ecográficos e os diferentes graus de atividade clínica pelo DAS-28, verificámos que, na EC, há uma diferença estatisticamente significativa na mediana dos diferentes graus de atividade, exceto entre o grupo remissão clínica e o grupo baixa atividade. Isto significa que, através do índice ecográfico na EC, é possível discriminar razoavelmente o grau de atividade clínica dos pacientes, particularmente distinguir aqueles que têm  $DAS-28 \leq 3,2$  vs os que têm  $DAS-28 > 3,2$  (figura 2). Estes resultados estão parcialmente de acordo com Zufferey *et al.* (26), que não verificaram diferença estatisticamente significativa entre os seguintes grupos de atividade clínica: remissão vs baixa atividade e baixa atividade vs moderada atividade.

Pelo CD, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa apenas entre o grupo de doentes com alta atividade em relação aos restantes grupos de atividade clínica, levando-nos a concluir que apenas os pacientes com atividade alta medida pelo DAS-28 apresentam atividade *Doppler* significativa que permita diferenciá-los dos restantes graus de atividade (figura 3).

Relativamente à presença de erosões ósseas, estas não apresentam diferença estatisticamente significativa entre os diferentes grupos de atividade clínica (figura 4). Estes dados podem ser explicados, uma vez que os *scores* de erosões ósseas, provavelmente, refletem lesões cumulativas relacionadas com a história prévia da doença em vez da inflamação atual (32), o que justifica também a correlação linear positiva significativa com a duração da doença ( $r = 0,596$ ;  $p = 0,000$ ).

Em termos de concordância inter-observador na avaliação clínica articular, esta foi substancial (95,8% na deteção de articulações tumefactas e 93,3% na deteção de articulações dolorosas), estando de acordo com estudos prévios como o de Naredo *et al.* (4). Contudo, ao contrário do que se verifica no estudo atrás citado, a concordância verificada foi maior para a contagem das articulações tumefactas do que para a contagem das articulações dolorosas (kappa 0,804 e 0,622, respetivamente) (tabela 13). Estes resultados podem justificar-se, em parte, pela subjetividade na avaliação dolorosa e pela dificuldade em perceber se a dor é devido a artrite ou a outra causa.

Na avaliação das articulações tumefactas, as 3<sup>as</sup> IFPs obtiveram o valor mais reduzido na concordância entre os dois observadores ( $k = 0,51$ ) e as 3<sup>as</sup> MCFs obtiveram o valor mais elevado ( $k = 1$ ). Em relação às articulações dolorosas, a concordância inter-observador foi mais elevada nos cotovelos ( $k = 0,88$ ) e mais reduzida nas 4<sup>as</sup> IFPs ( $k = 0,22$ ). Os nossos resultados são consistentes com os do estudo de Szdularek *et al.* (33) em relação às

metacarpofalângicas. Entendemos que, para a obtenção destes níveis significativos de concordância, poderá ter sido essencial a formação adicional realizada pela aluna.

Apesar da ecografia ser um método dependente do operador, a concordância entre os 2 ecografistas foi substancial (tabela 14). A concordância inter-observador na avaliação ecográfica na escala de cinzentos foi excelente, independentemente da definição de sinovite ( $\kappa$  0,889 se definirmos sinovite para um *score*  $\geq 1$  e  $\kappa$  0,862 se definirmos para um *score*  $\geq 2$ ), o que significa que escolher como *cut-off* de definição de sinovite um *score* de pelo menos 2 não melhora a concordância inter-observador, o que também está de acordo com estudos prévios (30).

No que diz respeito à concordância inter-observador no *Color Doppler*, esta foi excelente ( $\kappa = 0,92$ ), sendo superior aos resultados da literatura (34). Esta superioridade pode ser justificada pela experiência dos ecografistas e pela familiaridade que estes tinham com o equipamento ecográfico. A concordância inter-observador na deteção de erosões foi também muito significativa neste estudo ( $\kappa = 0,854$ ).

Os achados do presente estudo relativos à concordância inter-observador reforçam os dados da literatura, que dizem que a ecografia que é um método auxiliar de diagnóstico fiável e reprodutível. A formação e a padronização são extremamente importantes para a obtenção de uma elevada reprodutibilidade inter-observador.

A concordância entre os achados na EC e no CD foi substancial, devendo-se destacar que se a sinovite for definida por *score*  $\geq 1$ , a concordância é 67,7% e que se for definida por *score*  $\geq 2$ , a concordância é 80,3% (tabela 17). Além disso, todas as articulações com sinal *Doppler* positivo (*score*  $\geq 1$ ) têm hipertrofia sinovial com um *score* de pelo menos 1 na escala de cinzentos.

Outro dos objetivos do presente estudo foi verificar a relação entre valores dos marcadores de inflamação e os achados ecográficos.

A VHS mostra uma correlação positiva, estatisticamente significativa, apenas com os achados do CD, o que é perfeitamente compreensível, uma vez que o CD põe em evidência sinais vasculares associados à inflamação.

Relativamente à PCR, esta apresenta correlação positiva estatisticamente significativa com o índice global para a escala de cinzentos e com o número total de articulações com sinovite quando esta é definida por um *score*  $\geq 2$ , quer na EC quer no CD.

Neste estudo, não se verificou associação entre os valores dos marcadores de inflamação e o desenvolvimento de erosões. É certo que a elevação destas proteínas de fase aguda reflete a presença de atividade inflamatória, mas, apesar de estar bem estabelecida a associação entre a inflamação e o dano articular, diversos trabalhos mostram que parece haver progressão do dano articular mesmo perante reduzida atividade inflamatória (26).

No que diz respeito à relação entre a capacidade funcional avaliada pelo HAQ-DI e os achados ecográficos, verificou-se uma associação positiva com todos os achados exceto os do CD. Estes resultados podem ser explicados, em parte, pelo fato do HAQ ser um questionário auto-reportado pelo paciente e a percepção de incapacidade é subjetiva e influenciada por vários fatores.

Na relação entre os achados clínicos e ecográficos e o tipo de tratamento, verificou-se ausência de relação estatisticamente significativa com os achados na EC e no CD e com os índices compostos de atividade e o tipo de tratamento em curso (DMARDs biológicos vs DMARDs clássicos). Além disso, verificou-se que os pacientes com DMARDs biológicos apresentavam uma mediana superior em relação ao número de erosões e articulações tumefactas, para um nível de significância de 5%. Estes pacientes em terapêutica biológica, provavelmente, terão uma doença mais agressiva e portanto, com maior risco de dano articular.

Relativamente ao CDAI ecográfico calculado neste estudo, concluímos que apenas quando se tem em conta os achados da avaliação na EC e no CD, de forma simultânea, se obtém resultados muito semelhantes aos do CDAI clínico, estando de acordo com o estudo de Gärtner *et al.* (28). O CDAI ecográfico poderá ser bastante útil na avaliação da atividade da doença em pacientes com AR, se tivermos em conta a combinação dos achados ecográficos na escala de cinzentos e no Color Doppler, em simultâneo. Sugerem-se estudos adicionais para avaliar a validade, a fiabilidade e a sensibilidade à mudança deste índice ecográfico.

Outra das questões que tentámos esclarecer neste trabalho foi a definição de hipertrofia sinovial patológica, que é bastante controversa. Alguns estudos, como o de Garrigues *et al.*, definiram-na caso exista na escala de cinzentos  $score \geq 1$  (30) e outros estudos como o de Szkudlarek *et al.* definiram sinovite se  $score \geq 2$  na escala de cinzentos (35).

Alguns estudos concluem que os achados ecográficos em que se considera sinovite quando o  $score$  na escala de cinzentos é  $\geq 1$  têm relevância clínica limitada (36). Num artigo de Zufferey *et al.*, alguns especialistas em ecografia não pesquisaram o sinal *Doppler* das articulações quando estas eram classificadas com  $score$  1 na escala de cinzentos, assumindo que correspondem a  $score$  0 no CD (26).

O motivo pelo qual se tem vindo a pôr em questão a relevância clínica destes achados é o fato de não serem específicos dos pacientes com AR, já que num trabalho de Witt *et al.* também são detetados em cerca de 15% das articulações avaliadas no grupo de indivíduos saudáveis (36).

Esta controvérsia relativamente à relevância clínica também acontece em relação ao tamanho da distensão da cápsula. Em indivíduos saudáveis, esta pode ser semelhante à que é encontrada em doentes com achados patológicos (36). Além disso, no estudo de Witt *et al.*, quando se reavaliou o subgrupo de doentes recentemente diagnosticados com AR e que

iniciaram terapêutica, as articulações classificadas inicialmente com *score* 1 na escala de cinzentos permaneceram mais frequentemente inalteradas (36).

No presente estudo, confirmámos que, se a sinovite for definida por *score*  $\geq 1$ , na escala de cinzentos, pode ocorrer uma sobrestimação do nível de atividade inflamatória. Contudo, quando a sinovite é definida para um *score*  $\geq 1$  por *Doppler*, também se diagnostica sinovite na escala de cinzentos, o que significa que o CD é fundamental para a identificação de sinovite.

Na prática clínica, os achados ecográficos na escala de cinzentos classificados com *score* 1 pelo sistema semiquantitativo devem ser considerados, muito provavelmente, como não-patológicos, em particular na ausência de dor, tumefação ou atividade no *Color Doppler*.

O *Color Doppler* mostrou ser reprodutível e Naredo *et al.* afirmaram ser uma ferramenta promissora na monitorização a curto-prazo de alterações na perfusão sinovial induzidas pelos DMARDs biológicos em doentes com AR, sendo que a vascularização sinovial parece regredir sob esta terapêutica (37,38).

Os parâmetros do *Doppler* devem ser ajustados tendo particular atenção ao ganho, PRF, *threshold* e frequência do *Doppler* de forma a garantir a fiabilidade dos achados.

Atualmente, não existe ainda consenso sobre o número ou a localização das articulações que são mais relevantes para a monitorização de pacientes com AR. Contudo, vários estudos avaliaram alguns *scores* com número reduzido de articulações, com o objetivo de facilitar e tornar a avaliação ecográfica mais eficiente, mais viável e mais confiável na prática clínica (22,25,39,40). Todos estes estudos se focaram nos punhos e em algumas articulações das mãos, particularmente nas MCFs e nas IFPs; alguns estudos incluíram também as MTFs e os joelhos (22).

Num artigo de Filer *et al.*, excluiu-se a avaliação ecográfica dos ombros, cotovelos, joelhos e tornozelos, devido à falta de especificidade para a AR, apesar da sensibilidade elevada (39).

Naredo *et al.* investigaram a validade de um índice ecográfico de 12 articulações, que incluiu punhos, 2ª e 3ª MCFs, 2ª e 3ª IFPs de ambas as mãos e joelhos bilateralmente e verificaram que este índice se correlacionava com a avaliação ecográfica de 60 articulações. Estes autores sugerem que este índice pode ser suficiente numa avaliação ecográfica da atividade inflamatória global em doentes com AR (22,25). Neste índice ecográfico foram pesquisadas a presença de derrame, sinovite e a vascularização definida pelo *Power Doppler* (PD). Não se incluíram as MTFs pois não se encontraram diferenças significativas entre a avaliação de 12 articulações e a avaliação de 18 articulações (punhos, 2ª e 3ª MCFs, 2ª e 3ª IFPs de ambas as mãos, joelhos bilaterais e 1ª, 2ª e 3ª MTFs de ambos os pés) (22,25).

Um outro *score* foi desenvolvido por Backhaus *et al.*, que propuseram um índice composto por sete articulações, do lado clinicamente mais afetado (US7): punho, 2ª e 3ª MCFs, 2ª e 3ª IFPs e 2ª e 5ª MTFs. Este *score* combinou a deteção de lesões nos tecidos moles (sinovite e tenosinovite) e a deteção de erosões, incluindo todas alterações articulares típicas da AR. O US7 mostrou uma correlação significativa com o *score* clínico DAS-28 durante o tratamento

com DMARDs ao longo de 6 meses, sendo, por isso, sensível à mudança da atividade da doença (22).

Avaliar ecograficamente as MTFs torna a avaliação ecográfica mais demorada mas alguns artigos referem que parece ser mandatório incluir estas articulações dado o seu envolvimento frequente na AR (30).

Neste estudo, as articulações avaliadas foram adequadas e permitiram avaliações ecográficas reproduzíveis e rápidas. Contudo, a avaliação ecográfica das IFPs foi a que permitiu identificar um menor número de casos de sinovite subclínica.

Dada a boa reprodutibilidade inter-observador na avaliação ecográfica e o elevado número de articulações com sinovite detetada ecograficamente mas não clinicamente, esta técnica de imagem pode contribuir para o diagnóstico precoce de AR em pacientes com sinovite muito precoce. Estudos sugerem que os primeiros três meses após o início dos sintomas representam uma janela de oportunidade para o diagnóstico e tratamento precoces (39).

Assim, através da ecografia músculo-esquelética consegue-se estabelecer de forma mais precisa o nível de atividade da doença e quantificar a sinovite, não se incluindo a subjetividade do clínico nem do paciente.

Este estudo pode vir a ter importantes implicações em termos de diagnóstico, monitorização e gestão do tratamento dos doentes com AR, uma vez que evidencia a mais-valia da utilização da ecografia músculo-esquelética na avaliação da real atividade inflamatória nestes doentes.

## 5. Conclusões e Perspetivas Futuras

Os resultados do presente estudo confirmam a utilidade da ecografia músculo-esquelética na avaliação de doentes com AR e a possível utilização de um *score* ecográfico, com o objetivo de diagnosticar adequadamente sinovite nestes pacientes na prática clínica. Como referido na literatura, para esta utilização ser possível, este *score* ecográfico tem que demonstrar que é reprodutível, válido e sensível à mudança ao longo do tempo (15).

No presente estudo, provou-se que a ecografia músculo-esquelética é um método reprodutível na avaliação da inflamação articular, com bons níveis de acordo entre os ecografistas.

Tal como é referido na literatura, também mostrámos que a ecografia é mais sensível que a avaliação clínica articular na deteção de inflamação articular. Contudo, esta maior sensibilidade pode variar consideravelmente consoante a articulação selecionada. Neste estudo, as articulações com mais sinovite subclínica foram os punhos e as metacarpofalângicas, sugerindo que estas articulações deverão fazer parte de um *score* ecográfico, cujo objetivo seja avaliar o grau de atividade da doença em pacientes com AR.

Os achados ecográficos identificados, neste estudo, mostraram uma razoável correlação com os índices compostos de atividade (DAS-28, SDAI e CDAI), evidenciando uma boa associação com a atividade clínica da doença em pacientes com AR. Este estudo confirma, ainda, que um número significativo de pacientes com remissão clínica pelo DAS-28 tem sinovite subclínica, que pode explicar a progressão radiográfica nos pacientes com AR. Além disso, a atividade persistente visualizada pelo *Color Doppler*, em pacientes em remissão clínica mostrou ser um fator de risco para recaídas clínicas no curso da doença e desenvolvimento de futuras erosões ósseas (39).

Em relação aos marcadores de fase aguda, os achados no *Color Doppler* mostraram correlação positiva significativa com a VHS e os achados ecográficos que identificaram sinovite quando esta era definida para um *score*  $\geq 2$  mostraram correlação positiva significativa com os valores da PCR.

Relativamente à relevância da sinovite identificada com *score* 1 na escala de cinzentos, concluímos que esta é limitada e que, provavelmente, só deve ser tomada em consideração na presença de dor, tumefação ou *sinál Doppler*. Assim, não consideramos que a ecografia músculo-esquelética na prática clínica deva substituir a avaliação clínica articular, mas que deve ser utilizada como ferramenta complementar.

A avaliação ecográfica permite, assim, determinar a verdadeira extensão do envolvimento articular em pacientes com AR.

O presente estudo foi limitado por um conjunto de fatores que não permitiram estabelecer algumas conclusões com certeza estatística.

Como limitações deste estudo, refere-se o número reduzido de pacientes incluídos na amostra e o fato de não se ter realizado o *follow-up* destes doentes, que poderia ser bastante

importante para perceber o impacto da sinovite subclínica e para avaliar a sensibilidade à mudança dos achados ecográficos ao longo do tempo.

Outra das limitações é a forma como a análise estatística foi realizada, uma vez que a utilização de índices ecográficos globais melhora a sensibilidade mas perde alguma especificidade, isto é, perde-se a informação relativo ao número de articulações afetadas e a quantificação da sinovite ou do sinal *Doppler* (39). Contudo, esta forma de análise de dados pareceu-nos a mais adequada, sendo utilizada frequentemente na literatura.

Além disso, não validámos a sinovite subclínica através de outros métodos de imagem, nomeadamente RMN ou artroscopia. Como justificação, refere-se o custo elevado da RMN e o número de articulações em estudo, uma vez que apenas estudos de uma articulação utilizaram a RMN como *gold-standard* ou como método complementar (30,33). Terslev *et al.* verificaram uma concordância significativa na deteção de sinovite nas articulações das mãos pela ecografia e pela RMN (31) e vários estudos, nomeadamente o de Xiao *et al.* (41), confirmam a consistência dos dados ecográficos, em relação à RMN.

A não inclusão das metatarsófalangicas no *score* ecográfico utilizado neste estudo foi feita de forma intencional. Pretendíamos testar um *score* que fosse de execução rápida e, além disso, a avaliação destas articulações não está incluída na contagem de 28 articulações avaliadas pelo DAS-28. No entanto, no artigo de Filer *et al.* (39), estas articulações foram consideradas com uma especificidade preditiva importante na avaliação da AR e no estudo de Szkudlarek *et al.*, a ecografia músculo-esquelética tem um elevado grau de acordo com a ressonância magnética (77%) na avaliação da sinovite destas articulações (35). Assim, consideramos que poderá ser, eventualmente, proveitoso, num estudo posterior, adicionar a avaliação clínica e ecográfica das MTFs.

Além disso, o recurso a um grupo controlo, de indivíduos saudáveis, reforçaria os resultados do estudo, contudo, o processo de avaliação ecográfica demora cerca de 15-20 minutos por paciente, o que impossibilitou, em termos logísticos, o recurso a um grupo controlo.

Sugere-se, portanto, a realização de um estudo com características semelhantes ao presente, com controlo das limitações apontadas, nomeadamente recurso a uma amostra de maiores dimensões e a um grupo controlo. A execução de um estudo de tais dimensões poderia, eventualmente, permitir estabelecer com certeza estatística que articulações melhor refletem a atividade inflamatória global nos pacientes com AR.

## 6. Bibliografia

1. Botar-Jid C, Bolboaca S, Fodor D, Bocsa C, Tamas MM, Micu M, *et al.* Gray scale and power *Doppler* ultrasonography in evaluation of early rheumatoid arthritis. *Med Ultrason.* 2010;12(4):300-305.
2. Sommer OJ, Kladosek A, Weiler V, Czembirek H, Boeck M, Stiskal M. Rheumatoid arthritis: a practical guide to state-of-the-art imaging, image interpretation, and clinical implications. *Radiographics* [Internet]. 2005;25:381-398. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798057>
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-1508.
4. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power *Doppler* ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:375-381.
5. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(Suppl.39):S100-S108.
6. Scheel AK, Hermann KG, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, *et al.* A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analyzing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):733-743.
7. 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;47:54-58.
8. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, *et al.* Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:382-385.
9. Ohrndorf S, Messerschmidt J, Reiche BE, Burmester GR, Backhaus M. Evaluation of a new erosion score by musculoskeletal ultrasound in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology.* 2014;41:665-671

10. Emery P, Gabay C, Kraan M, Gomez-Reino J. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007;27:793-806.
11. Felson DT. Defining remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:i86-i88.
12. Scott DL, Choy EH, Greeves A, Isenberg D, Kassinor D, Rankin E, *et al.* Standardising joint assessment in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1996;15(Suppl.2):14-18.
13. Smolen JS, Aletaha D. Assessment of rheumatoid arthritis activity in clinical trials and clinical practice. UpToDate [Internet]. 2013 [Acesso em 16/01/2015; citado em 11/02/2015]; Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-management-of-rheumatoid-arthritis-in-adults>
14. Marhadour T, Jousse-Joulin S, Chalès G, Grange L, Hacquard C, Loeuille D, *et al.* Reproducibility of joint swelling assessments in long-lasting rheumatoid arthritis: Influence on disease activity score-28 values. *J Rheumatol.* 2010;37(5):932-937.
15. Damjanov N, Radunović G, Prodanović S, Vuković V, Milić V, Pašalić KS, *et al.* Construct validity and reliability of ultrasound disease activity score in assessing joint inflammation in RA: Comparison with DAS-28. *Rheumatology.* 2012;51:120-128.
16. Sokka T, Pincus T. Quantitative joint assessment in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2005;23(Suppl.39):S58-S62.
17. Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, *et al.* Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R796-R806.
18. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2005;23:14-8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16273780>
19. Ferreira PL. Criação da versão portuguesa do MOS SF-36. *Acta Med Port.* 2000;13:55-66.
20. Østergaard M, Szkudlarek M. Ultrasonography: A valid method for assessing rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):681-686.
21. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen W a, *et al.* Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:641-649.

22. Ohrndorf S, Backhaus M. Advances in sonographic scoring of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013;72:ii69-ii75. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253922>
23. Wakefield RJ, Balint P V., Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, *et al.* Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32:2485-2487.
24. Vlad V, Berghea F, Libianu S, Balanescu A, Bojinca V, Constantinescu C, *et al.* Ultrasound in rheumatoid arthritis: volar versus dorsal synovitis evaluation and scoring. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:124.
25. Naredo E, Gamero F, Bonilla G, Uson J, Carmona L, Laffon A, *et al.* Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: Comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:881-884.
26. Zufferey P, Brulhart L, Tamborrini G, Finckh A, Scherer A, Moller B, *et al.* Ultrasound evaluation of synovitis in RA: Correlation with clinical disease activity and sensitivity to change in an observational cohort study. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2014;81:222-227. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210684>
27. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Østergaard M, *et al.* Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):955-962.
28. Gärtner M, Mandl P, Radner H, Supp G, MacHold KP, Aletaha D, *et al.* Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis: Associations with clinical joint assessment during a state of remission. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2005-2014.
29. Pincus T. Limitations of a quantitative swollen and tender joint count to assess and monitor patients with rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(3):216-223.
30. Garrigues F, Jousse-Joulin S, Bouttier R, Nonent M, Bressollette L, Saraux A, *et al.* Concordance between clinical and ultrasound findings in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2013;80:597-603. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.03.011>
31. Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A, Von der Recke P, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B, *et al.* Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: A comparative study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(9):2434-2441.

32. Zufferey P, Möller B, Brulhart L, Tamborrini G, Scherer A, Finckh A, *et al.* Persistence of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the DAS28 and/or the new ACR/EULAR RA remission definitions: Results of an observational cohort study. Joint Bone Spine [Internet]. 2014; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.04.014>
33. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, *et al.* Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R52.
34. Chávez-López MA, Hernández-Díaz C, Moya C, Pineda C, Ventura-Ríos L, Möller I, *et al.* Inter- and intra-observer agreement of high-resolution ultrasonography and power *Doppler* in assessment of joint inflammation and bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2013;33:173-177.
35. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Østergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: Comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2103-2112.
36. Witt M, Mueller F, Nigg A, Reindl C, Leipe J, Proft F, *et al.* Relevance of grade 1 gray-scale ultrasound findings in wrists and small joints to the assessment of subclinical synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(7):1694-1701.
37. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJK, Marsters P a., *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 Rheum.* 2004;50(4):1107-1116.
38. Naredo E, Möller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J, *et al.* Power *Doppler* ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2248-2256.
39. Filer A, Pablo P de, Allen G, Nightingale P, *et al.* Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis: Commentary. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:500-507.
40. Backhaus TM, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Hartung W, Sattler H, *et al.* The US7 score is sensitive to change in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis over 12 months of therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1163-1169.

41. Xiao H, Liu M, Tan L, Liao X, Li Y, Gao J, *et al.* Value of ultrasonography for diagnosis of synovitis associated with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2014;1-9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24863714>
42. Hammer HB, Terslev L. Role of ultrasound in managing rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:438-444.