

**CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR DA
ULTRASSONOGRAFIA MUSCULOESQUELÉTICA
REALIZADA POR REUMATOLOGISTAS
NA ARTRITE REUMATÓIDE**

Melissa Cláudia Bisi

Porto Alegre, 2013

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA

FACULDADE DE MEDICINA

**CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR DA
ULTRASSONOGRAFIA MUSCULOESQUELÉTICA
REALIZADA POR REUMATOLOGISTAS
NA ARTRITE REUMATÓIDE**

AUTORA: MELISSA CLÁUDIA BISI

ORIENTADOR: PROF. DR. HENRIQUE LUIZ STAUB

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre em Medicina

Porto Alegre, Janeiro 2013

FICHA CATALOGRÁFICA

DADOS DE CATALOGAÇÃO

B621c Bisi, Melissa Cláudia

Concordância interobservador da ultrassonografia musculoesquelética realizada por reumatologistas na artrite reumatóide / Melissa Cláudia Bisi. Porto Alegre: PUCRS, 2013.

93 f.: il. tab. Inclui artigo encaminhado para publicação.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Luiz Staub.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Clínica Médica.

1. ARTRITE REUMATÓIDE. 2. ULTRASSONO-
GRAFIA MUSCULOESQUELÉTICA. 3. KAPPA. 4.
CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR. 5. ESTUDO
TRANSVERSAL. I. Staub, Henrique Luiz. II. Título. II

CDD 616.72

Isabel Merlo Crespo
Bibliotecária CRB 10/1201

MELISSA CLÁUDIA BISI

Concordância Interobservador da Ultrassonografia Musculoesquelética
realizada por Reumatologistas na Artrite Reumatóide

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul, para obtenção do
título de Mestre em Medicina

Aprovada em: _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA:

Dra Karine Rodrigues da Luz - UNIFESP

Dr Marcus Franck - PUCRS

Dr Vinícius Duval - PUCRS

Porto Alegre
2013

AGRADECIMENTOS

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

- Aos meus irmãos, Raquel e Maurício, pela convivência diária e pelas ajudas dadas inclusive no processo do mestrado.

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

- À minha amiga Gabriela Fonseca, pelas viagens para POA, pela companhia nas aulas do mestrado, por tornar esses momentos mais divertidos.

- À Dra Inês Guimarães e à Dra Aline do Prado por me incentivar no mundo ultrassonográfico e me ajudar a transformar meu projeto em algo melhor.

- À Dra Karine da Luz e ao Dr José Alexandre de Mendonça pelos ensinamentos ultrassonográficos e por todo incentivo que me deram nesse trabalho.

- Ao Dr Mauro Keiserman, ao Dr Marcus Franck, à Dra Maria Mercedes Picarelli além dos outros professores citados, pela minha formação reumatológica e minha curiosidade médica.

- Aos residentes, estagiários, acadêmicos que me ajudaram a selecionar os pacientes, em especial, à Dra Cristina Rabelo.

- Agradeço, por fim, mas não menos importante, ao Dr Henrique Staub pela oportunidade de fazer pós-graduação, pelos ensinamentos médicos e de vida, pela convivência científica compartilhada, pela atenção e pela sua presença constante nesse processo.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR - Colégio Americano de Reumatologia

AR - artrite reumatóide

DAS28 - escore de atividade da doença

DMARDS - drogas modificadoras da doença

dp - desvio-padrão

EULAR – Liga Européia contra o Reumatismo

EP – erro-padrão

FR - fator reumatóide

HAQ - questionário de incapacidade funcional

IC - intervalo de confiança

IFP - interfalangeana proximal

MCF - metacarpofalangeana

MHz - mega Hertz

NC - não calculado

OMERACT - *outcome measures in Rheumatology*

PABAK - *prevalence-adjusted bias-adjusted kappa*

PANLAR – *Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatologia*

PCR - proteína C reativa

PD - power Doppler

PRF - frequência de repetição do pulso

PUCRS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

TNF - fator de necrose tumoral

US – ultrassonografia/ultrassom

VSG - velocidade de sedimentação globular

wk - *weighted kappa*

ÍNDICE

Resumo	8
Abstract.....	9
1 - Introdução.....	10
Etiologia.....	10
Patogênese.....	11
Diagnóstico.....	12
Tratamento	13
Ultrassonografia Musculoesquelética.....	15
Aspectos Históricos.....	15
Aspectos Físicos	16
Ultrassonografia na Reumatologia	19
2 - Justificativa.....	22
3 - Hipóteses	23
4 - Objetivo	24
5 – Materiais e Métodos	25
6 - Resultados	32
7 - Discussão	37
8 - Conclusão	43
9 - Bibliografia.....	44
10 - Orçamento do Projeto.....	54
11 - Cronograma	55
12 - Anexos	56

RESUMO

Introdução: a ultrassonografia (US) é de uso recente no cenário da Reumatologia, e a reprodutibilidade do método em pacientes com artrite reumatóide (AR) ainda deve ser estabelecida.

Objetivo: Avaliar, em uma população com AR, a concordância da US musculoesquelética quando efetuada por Reumatologistas com um ano de treinamento seguida de re-análise por Reumatologista experiente.

Pacientes e Métodos: O estudo, transversal, incluiu pacientes consecutivos com AR de nosso centro terciário. O exame ultrassonográfico foi realizado nas segundas e terceiras articulações metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e punhos do lado dominante dorsal e volar. Presença de sinovite, sinal de power Doppler (PD), erosões ósseas e alterações na cartilagem compuseram os parâmetros ultrassonográficos avaliados. A concordância interobservador foi avaliada através de coeficientes kappa (0,21-0,40 razoável; 0,41-0,60 moderada; 0,61-0,80 boa; e 0,81-1 excelente).

Resultados: Avaliamos 1380 articulações de 60 pacientes com AR (78% mulheres, 78% caucasóides). A média de idade foi $58 \pm 11,56$ anos, enquanto a duração média da doença foi $9,98 \pm 7,79$ anos. A média do DAS28 foi $3,82 \pm 1,53$, e a média do HAQ foi $0,91 \pm 0,67$. Os valores kappa para avaliação da sinovite variaram de 0,30 a 0,70; para sinal de PD, de 0,53 até concordância absoluta; para erosões, de 0,70 a 0,97 e para avaliação de cartilagem, de 0,28 a 0,63.

Conclusão: Apesar de boas, moderadas e excelentes concordâncias terem sido obtidas para erosões e PD, a reprodutibilidade para sinovite e alterações de cartilagem foi menos expressiva em nossos pacientes com AR ativa. Novos estudos se fazem necessários para estabelecer a reprodutibilidade da US musculoesquelética em pacientes com AR.

Palavras-chaves: artrite reumatóide, ultrassonografia musculoesquelética, kappa, concordância interobservador

ABSTRACT

Introduction: Ultrasonography (US) has a recent use in Rheumatology, and the reliability of the method in rheumatoid arthritis (RA) patients has yet to be clarified.

Objective: To test, in a RA survey, the reproducibility of musculoskeletal US performed by Rheumatologists with one-year training through re-analysis by a Rheumatologist expert in the method. *Patients and Methods:* This cross-sectional study included consecutive RA patients from our tertiary center. US exam was performed in metacarpophalangeal joints, proximal interphalangeal joints, and wrists.

Presence of synovitis, power Doppler (PD) signal, bone erosions, and cartilage changes comprised the US parameters evaluated. A kappa value in-between 0.20 and 0.40 was considered fair; in-between 0.41 and 0.60 was moderate; in-between 0.61 and 0.80 was good; and above 0.81 was excellent. *Results:* We analyzed 1380 joints of 60 RA patients (78% females, 78% caucasoids). Mean age was 58 ± 11.56 years, mean disease duration was 9.98 ± 7.79 years, mean DAS28 was 3.82 ± 1.53 , and mean HAQ was 0.91 ± 0.67 . Kappa agreement for synovitis ranged from 0.30 to 0.70; for PD signal, from 0.53 to absolute agreement; for erosions, from 0.70 to 0.97; for cartilage changes, from 0.28 to 0.63. *Conclusion:* While good, moderate and excellent interobserver agreement were obtained for erosions and PD, concordance for synovitis and cartilage changes were less impressive in our patients with active RA. Further studies on standardization of scanning technique is necessary to improve musculoskeletal US reproducibility.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Ultrasonography, Reproducibility of results

1 - INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença autoimune crônica, sistêmica, com predileção por articulações periféricas, principalmente, mãos e punhos. O comprometimento articular é evidenciado por erosões na cortical óssea culminando em deformidades (1). A doença tem uma prevalência de aproximadamente 1% em estudos provindos da Europa e Estados Unidos (2). No Brasil, estima-se que a taxa de incidência seja em torno de 0,5% (3). Um estudo multicêntrico em nosso país documentou uma incidência de 0,2% a 1% na população adulta (4).

A AR está associada com aumento da mortalidade, diminuindo a expectativa de vida em torno de 3 a 10 anos (5). A doença pode ocorrer em qualquer idade com pico entre a quarta e sexta década de vida, tendo prevalência maior na população feminina (6).

Etiologia:

A etiologia da AR permanece, ainda, desconhecida. Alguns estudos apontam para um envolvimento de fatores ambientais, genéticos e imunológicos para o desencadeamento da doença (1, 4, 5, 7). Os fatores de risco de maior susceptibilidade são o perfil genético, idade, sexo, tabagismo, agentes infecciosos, além de alterações hormonais, dieta, fatores socioeconômicos e étnicos (2,8). O tabagismo também está relacionado com a gravidade da doença (8).

Os fatores genéticos mais importantes são os genes HLA-DR do complexo de histocompatibilidade maior, que fazem a apresentação de antígenos às células T

(2,9). Os antígenos HLA-DR1, HLA-DR4 e HLA-DR10 são os mais frequentemente associados com a AR. Pacientes portadores do epítipo compartilhado HLA-DRB1 tabagistas tem maior risco de desenvolvimento da AR (8,9). O antígeno HLA-DR4 está relacionado a pacientes caucasianos portadores da doença com evolução mais agressiva, com altos títulos de fator reumatóide (FR) e maior número de erosões ósseas (10,11).

Patogênese:

O local inicial do processo inflamatório na AR é a sinóvia, onde há proliferação de macrófagos e fibroblastos após algum fator desencadeante. Os macrófagos, as células sinoviais, os linfócitos T e B interagem levando à produção aumentada de líquido sinovial, infiltrado linfocitário perivascular e proliferação celular culminando em neovascularização e formação de *pannus* (10,12,13).

Os linfócitos T, em especial o linfócito T helper 1 ativado, predominam nos tecidos sinoviais. Esses linfócitos, ao serem ativados por antígenos, secretam citocinas pró-inflamatórias, em particular o fator de necrose tumoral (TNF); o TNF é responsável pela perpetuação da resposta inflamatória e está em grande quantidade no soro e no líquido sinovial (14). Em adição, o TNF potencializa a liberação de outras citocinas inflamatórias, como por exemplo as interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8, além de estimular a produção de proteases (14,15). A participação do sistema humoral é materializada na presença de imunocomplexos como o fator reumatóide (FR) e auto-anticorpos contra proteínas citrulinadas (15).

No cenário sinovial conhecido como *pannus*, a angiogênese e a hipervascularização contribuem sobremaneira para o progressivo dano sinovial,

cartilaginosa e óssea. A presença de vascularização no *pannus* pode distinguir o processo inflamatório agudo do crônico, sendo um aspecto importante para a monitorização da doença (16).

Diagnóstico:

Para o diagnóstico e classificação da AR utiliza-se ainda, na maioria dos estudos e na prática diária, os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 1987, que avalia o quadro clínico, laboratorial e radiológico (17).

1. Rigidez matinal: rigidez articular durando pelo menos uma hora.
2. Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três articulações com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico.
3. Artrite de articulações das mãos (punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas).
4. Artrite simétrica.
5. Nódulo reumatóide.
6. FR sérico.
7. Alterações radiográficas: erosões localizadas em mãos e punhos.

Os critérios de 1 a 4 devem estar presentes por pelo menos seis semanas.

Orientação para classificação: Quatro dos sete critérios são necessários para classificar um paciente como tendo AR.

Utilizando apenas esses critérios, poderá ser difícil o diagnóstico da AR nos seus primeiros meses, o que pode retardar o tratamento. Sabe-se, hoje em dia, da importância de fazer o diagnóstico precoce. Iniciar o tratamento o mais breve possível pode prevenir erosões ósseas e alterações articulares (18,19).

Vislumbrando a ideia do diagnóstico precoce, Aletaha *et al* sugeriram novos critérios para classificação baseado em sistema de pontos, sendo o número de articulações acometidas e as sorologias positivas as maiores pontuações. Não há os parâmetros rigidez matinal e erosão óssea nesse novo sistema classificatório (20) (anexo D).

Nos dias de hoje, os parâmetros de atividade de doença e os de avaliação funcional mais utilizados são, respectivamente, o *disease activity score-28* (DAS28) e o *health assessment questionnaire* (HAQ) (20).

Tratamento:

Nos últimos anos, houve um grande avanço no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da AR, permitindo, assim, o desenvolvimento de novas drogas e o melhor controle da doença (20). Os primeiros 12 meses da patologia (AR inicial) são considerados uma janela terapêutica importante, necessitando de intervenção farmacológica rápida e efetiva para poder mudar o curso natural da mesma (20,21).

O tratamento da doença é baseado em antiinflamatórios não-esteróides, corticóide, drogas modificadoras da doença (DMARDS) e terapia biológica. O

objetivo do tratamento da AR é prevenir e controlar os danos articulares, reduzir a dor e buscar a remissão clínica e laboratorial (22).

Os DMARDs tem um potencial de reduzir e prevenir dano articular preservando a integridade das articulações. Os principais medicamentos dessa classe incluem: hidroxicloroquina, difosfato de cloroquina, sulfassalazina, metotrexate, leflunomida, azatioprina e ciclosporina (15,22,23).

Os biológicos estão indicados para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar do tratamento com pelo menos dois esquemas de DMARD, sendo um desses esquemas uma combinação de DMARD (23).

Entre as terapias biológicas, destacam-se os fármacos anti-TNF, anti-citocinas e depletors de linfócitos B, com citações dos respectivos agentes terapêuticos:

- * Anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe;

- * Depletor de linfócito B: rituximabe;

- * Bloqueador da coestimulação do linfócito T: abatacepte;

- * Bloqueador do receptor de interleucina-6: tocilizumabe (21,23).

A radiografia articular é, atualmente, o exame padrão para o diagnóstico e monitorização do envolvimento articular da artrite (17,24). Entretanto, estudos recentes tem demonstrado a baixa sensibilidade da radiografia na detecção de alterações precoces, bem como, na detecção de pequenas erosões e comprometimento cartilaginoso (25).

A avaliação radiológica detecta danos estruturais ósseos tardiamente, já a ultrassonografia (US) pode detectar alterações precoces, facilitando, assim, o diagnóstico inicial (26).

Ultrassonografia musculoesquelética:

Aspectos históricos

Em 1880, em Paris, os irmãos Jacques e Pierre Curie publicaram a descoberta do efeito piezoelétrico, ou seja, relataram a geração de ondas sonoras de alta frequência quando aplicado um campo elétrico alternado a cristais de quartzo e turmalina (27).

Posteriormente, em 1913, foi proposta por Alexander Behm em Viena a utilização de ecos ultrassônicos para detecção de submarinos na I Guerra Mundial, o hidrófono ou hidrofone (29). Em 1949, foi desenvolvido o primeiro aparelho de ultrassom (US), que apresentava apenas o modo A (amplitude); tais aparelhos eram capazes de operar com cargas elétricas muito menores do que circuitos elétricos valvulados, e suas informações ainda careciam de confiabilidade médica (29). Com o desenvolvimento tecnológico, surge o modo B (brilho) que transformava os impulsos elétricos gerados pelos transdutores em pontos brancos e pretos, formando a imagem contrastada denominada de bidimensional (29).

Dussik *et al.* descreveram, em 1958, o que parece ser o primeiro artigo que se tem conhecimento sobre US musculoesquelética. Os autores avaliaram a atenuação acústica dos tecidos articulares e periarticulares e descreveu o fenômeno de

anisotropia das fibras. Anisotropia é a propriedade física de um objeto apresentar diferentes valores quando mensurado a partir de diferentes direções, uma característica das fibras musculoesqueléticas ao US, exemplificada pela mudança da imagem tendínea conforme a posição do transdutor dando falsa impressão de lesão (30).

A primeira imagem articular em escala de cinzas no modo B foi realizada para diferenciar uma tromboflebite de um cisto de Baker. A imagem do cisto de Baker foi publicada em 1972 por Daniel McDonald e George Leopold (31). Cooperberg *et al.* em 1978 demonstraram sinovite na AR com efusão sinovial no joelho (32). Com o passar do tempo, com as técnicas mais avançadas e as imagens de US mais definidas, as pequenas articulações começaram a ser estudadas (33). Em 1988, foi descrita por De Flaviis a primeira erosão óssea com sinovite e tenossinovite em uma mão reumatóide (34). Já em 1994, Newman *et al.* demonstraram a correlação do power Doppler (PD) nos tecidos moles com a inflamação de tendões e bursas (35).

Aspectos físicos

A US pode ser definida como um fenômeno ondulatório elástico, de frequência superior ao limite dos sons audíveis (20 KHz) pelos seres humanos (30,36). O comprimento de onda, representada por λ , corresponde à distância em que o fenômeno se repete; pode representar também, a distância entre duas áreas de compressão ou dois pontos similares em uma onda (30,36).

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

e alteram suas dimensões físicas acarretando o aparecimento de um campo elétrico. Esse campo gera sinais que podem ser amplificados e mostrados em um monitor (37). Cada transdutor possui uma frequência de ressonância natural, tal que quanto menor a espessura do cristal, maior será a sua frequência de vibração (38).

As ondas mecânicas são medidas em milhões de Hertz (MHz). As frequências de ultrassons necessárias para obtenção de imagens médicas estão entre 1-30 MHz (38). Quanto mais elevada for a frequência da onda utilizada, maior será a resolução da imagem criada. Quando se pretende avaliar um órgão superficial, como uma articulação, utilizam-se frequências de 10 - 18 MHz. Se for pretendido analisar estruturas mais profundas, como a cavidade abdominal, então, a frequência a ser utilizada deve ser mais baixa, em torno de 4 - 8 MHz (39).

Como o US se dispersa muito facilmente quando está em contato com o ar, durante a realização do exame é sempre utilizado um gel entre o transdutor e a pele de modo a conduzir a elevada transmissão do sinal, isto é, permitir uma adaptação acústica do sensor ao meio a ser examinado (40).

Cada estrutura de nosso corpo tem um tipo de ecogenicidade. Esse termo refere-se à capacidade de diferentes estruturas em refletir as ondas de US, gerando ecos. O parênquima dos órgãos e os tecidos são visualizados em vários tons de cinza (40).

O termo "aneicóico" é utilizado quando ocorre ausência de ecos, ou seja, uma estrutura anecóica é totalmente atravessada pelas ondas de US sem gerar eco. Isso é típico de estruturas líquidas que aparecem como imagens negras no monitor (39-41). Quando ocorre uma reflexão parcial ou intermediária das ondas de US, utiliza-

se o termo "hipoecóico", e neste caso a imagem aparece no monitor em vários graus de cinza, como é típico da maioria dos tecidos moles. O termo "hiperecóico" se refere à alta reflexão das ondas de US e aparece como uma imagem branca e brilhante na tela, o que é típico dos ossos (39-41).

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

O modo-A (modo de amplitude) é utilizado com menor frequência, mas ainda pode ser usado especialmente para exames oftálmicos e outras aplicações que requerem medidas de comprimento ou de profundidade precisas (39-41).

A exibição mais utilizada é o modo-B, o qual se usa para diferenciar estruturas de diferentes ecogenicidades por meio do contraste da imagem obtida. Os retornos dos ecos fortes são muito brilhantes, e os ecos pobres são acinzentados ou pretos. Ainda no modo-B, a imagem de retorno é continuamente atualizada pelo computador, para fornecer uma imagem bidimensional (2-D), que é uma imagem dinâmica ou em tempo real (39-41).

O modo-M é usado em ecocardiografia para obter imagens de alta resolução de estruturas cardíacas que se movimentam durante o exame (39-41).

O estudo com Doppler reflete ondas em movimento e se faz para detectar fluxo sanguíneo. Este mostra a direção e a taxa do fluxo sanguíneo circulante em grandes vasos. Já o PD mostra a amplitude do sinal do Doppler, sendo melhor para avaliar fluxos de baixa velocidade como na sinovite articular onde há neoangiogênese e hipervascularização (42).

Ultrassonografia na Reumatologia:

Atualmente a US é usada rotineiramente para o diagnóstico e monitorização da sinovite em Reumatologia. Alguns estudos demonstraram que essa técnica é até sete vezes mais sensível que a radiografia para detecção de AR inicial (43,44). Além disso, o US foi validado para o diagnóstico de esclerodermia (45), para a avaliação de entesites na espondilite anquilosante (46), para diagnóstico diferencial de gota e osteoartrose (47), punções e infiltrações guiadas (48), além de outras utilidades na prática clínica.

O exame ultrassonográfico tem algumas vantagens quando comparado a outras técnicas de imagens, tais como: é não invasivo, rápido, de baixo custo, e pode visualizar várias articulações em movimento; além disso, pode ser repetido sem maiores riscos, e é de boa aceitação pelo paciente (49). A desvantagem maior é ser um método operador-dependente, exigindo do profissional conhecimento anatômico, patológico e das técnicas permitidas pelo aparelho (50).

A US musculoesquelética tem sido um avanço para o diagnóstico e acompanhamento da AR. Com esse exame podemos avaliar sinovite, erosões, alterações de cartilagem e atividade inflamatória da doença através do sinal de PD (51).

Ostergaard *et al.* propuseram uma classificação para o espessamento sinovial em cinco estágios. Grau zero: não há espessamento sinovial; grau 1: há mínimo espessamento sinovial; grau 2: há espessamento sinovial abaulando sobre a linha

mais alta dos ossos articulares sem extensão para as diáfises; grau 3: há espessamento sinovial abaulando e estendendo-se para uma das diáfises; grau 4: há espessamento que se estende para as duas diáfises (52) (ANEXO E).

O PD é qualificado por graus: grau 0 = ausente (sem sinal de PD, sem fluxo intra-articular); grau 1 = leve (um sinal de PD); grau 2 = moderado (dois ou três sinais de PD, ou seja, <50% de fluxo intra-articular); grau 3 = marcada (>50% de fluxo intra-articular) (53) (ANEXO F).

Outra funcionalidade importante da US é a visualização de erosões. Segundo OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*), a erosão é uma descontinuidade da superfície óssea visível em dois planos perpendiculares (horizontal e transversal) (54). O US pode detectar erosões antes de aparecerem na radiografia tendo capacidade de visualizar lesões ósseas precocemente. As erosões são classificadas como: 0 = sem erosão, 1 = muito pequena (<1mm), 2 = pequena (1-2mm), 3 = moderada (2-4mm) e 4 = larga (>4mm) (55). A presença dessa descontinuidade óssea no início da doença é sinal de mau prognóstico, afetando a monitorização e a decisão terapêutica (55) (ANEXO G).

Ao mesmo tempo em que estamos avaliando a integridade do osso subcondral podemos observar o dano da cartilagem, classificando-a como: 0 = cartilagem hialina normal, 1 = perda da nitidez da margem superficial da cartilagem hialina, 2 = defeito da espessura parcial da camada da cartilagem, 3 = defeito da espessura da camada de cartilagem com um perfil normal do osso subcondral, 4 = completa perda da camada de cartilagem e envolvimento do osso subcondral (56) (ANEXO H).

A variabilidade interobservador da US na avaliação da AR entre Reumatologistas com experiência avançada e iniciantes ainda não foi detalhada no Brasil.

2 - JUSTIFICATIVA

A US musculoesquelética tem se tornado uma ferramenta importante na prática diária do Reumatologista, podendo ser considerada uma extensão do exame clínico habitual. O exame ultrassonográfico permite o diagnóstico precoce, monitorização e intervenção terapêutica na AR. Os novos critérios de classificação da AR agora incluem a US como um parâmetro para visualização de erosões articulares precoces (57).

Houve um crescente interesse por parte dos Reumatologistas em efetuar a US musculoesquelética em doenças articulares. Observando essa necessidade, a Sociedade Brasileira de Reumatologia e os grupos de estudos em US norte-americanos, latinoamericanos e europeus passaram a oferecer cursos periódicos para aprendizagem e o aperfeiçoamento da técnica ultrassonográfica em congressos ou cursos específicos.

Após a realização de treinamento na área, notamos a necessidade de validarmos nossa capacitação para a US musculoesquelética em pacientes com AR. Este é o primeiro estudo em nosso meio a abordar a confiabilidade interobservador do método ultrassonográfico em pacientes com AR.

3 – HIPÓTESES

3.1 – *Hipótese operacional*

O método ultrassonográfico musculoesquelético não é reprodutível em pacientes com AR.

3.2 – *Hipótese conceitual*

O método ultrassonográfico musculoesquelético é reprodutível em pacientes com AR.

4 – OBJETIVO

Avaliar, em pacientes com AR, o grau de concordância da US musculoesquelética quando efetuada por Reumatologistas com um ano de treinamento seguida de re-análise por Reumatologista experiente no método.

5 - MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 - Delineamento do estudo

O estudo foi observacional transversal.

5.2 - Cálculo amostral

A população estudada foi composta de 60 pacientes com AR de acordo com os critérios do ACR de 1987 (58); os pacientes provieram do Ambulatório de Reumatologia da PUCRS.

A amostra foi calculada com estatístico baseado numa prevalência de 1% de AR na população com erro amostral de 5% e nível de confiança de 95%.

5.3 - Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico de AR, segundo os critérios ACR (58)
- Maiores de 18 anos

5.4 - Critérios de exclusão

- Pacientes com história de fratura prévia de quirodáctilos ou punho da mão dominante
- Paciente com história de cirurgia prévia na mão dominante

5.5 - Avaliação clínica

Depois de avaliados quanto aos critérios de exclusão e inclusão, todos os sujeitos foram orientados quanto ao presente estudo e, após ler, entender e concordar em participar do mesmo, assinaram o termo de consentimento livre e informado, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS sob o registro 11/05645. (ANEXO B)

Os pacientes triados eram submetidos, às cegas, ao exame de US por um dos médicos Reumatologistas habilitados nos cursos de US.

Um Reumatologista efetuou a contagem e registro do número de articulações edemaciadas e doloridas e a avaliação clínica, que consistia o cálculo do DAS28 e do HAQ. Dados demográficos, clínicos, laboratoriais de rotina e de tratamento em uso também foram coletados no mesmo momento. Essa avaliação foi realizada por profissional habilitado que não realizava o exame ultrassonográfico.

5.6 - Escore de atividade inflamatória (DAS28)

Para a avaliação da atividade da AR foi utilizado uma forma simplificada do DAS-28, que consiste na avaliação de 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos) quanto a presença de dor e edema associado a avaliação da velocidade de hemossedimentação (VSG) ou proteína C reativa (PCR), assim como a avaliação global de saúde expressa pelo paciente através de escala analógica visual de 0 a 100 mm. Seu valor foi calculado de acordo com a fórmula de Prevoo (59). A avaliação da atividade clínica usando o DAS-28 define que há remissão da AR quando a sua pontuação é inferior a 2,6,

baixa atividade de 2,6 a 3,2 pontos, atividade moderada de 3,2 a 5,1 e atividade intensa acima de 5,1 pontos. A pontuação máxima do índice DAS-28 é 10 (60).

5.7 - Questionário de incapacidade funcional: HAQ

O HAQ consiste em um questionário autoaplicável para avaliação funcional com 20 questões divididas em oito componentes (vestir-se e arrumar-se, levantar-se, alimentar-se, caminhar, higiene, alcançar objetos, preensão e desempenho de atividade), cada um contendo dois ou três itens. Para cada item é solicitado ao paciente que assinale em uma escala de 0 a 3 correspondendo a sua dificuldade em realizar cada atividade proposta (sem qualquer, com pouca, com muita dificuldade ou incapaz de realizar). Obtém-se o índice do HAQ pela média aritmética dos maiores escores de cada componente (61). Com HAQ entre 0 e 1 temos uma limitação leve; maior que 1 até 2 - limitação moderada e maior que 2 até 3 - limitação grave (62).

5.8 - Avaliação ultrassonográfica de dano articular

Os exames ultrassonográficos de pequenas articulações foram realizados com equipamento de alta resolução modelo *My Lab 60* (ESAOTE, Gênova, Itália), pertencente ao Serviço de Reumatologia, com transdutor linear de alta frequência (18 MHz). A frequência de PD foi de 8.0 a 10.0 MHz, baixo filtro e frequência de repetição do pulso (PRF) de 0.5 a 1.0 kHz, e ganho ideal, até o sinal do PD não ultrapassar a cortical óssea.

O exame foi efetuado nas segundas e terceiras articulações metacarpofalangeanas (MCF), interfalangeanas proximais (IFP) e punhos do lado

dominante dorsal e volar, em escaneamento longitudinal e transversal, para a avaliação dos seguintes parâmetros: presença de sinovite (qualitativo e semi-quantitativo), presença de sinal de PD (qualitativo e semi-quantitativo), presença de erosões (qualitativo) e avaliação da cartilagem (qualitativo e escore semi-quantitativo).

O exame foi realizado com o paciente sentado em frente ao pesquisador com as mãos em cima de uma mesa, sendo solicitada, quando necessário, flexão dos dedos, para avaliação da cartilagem e supinação das mãos, para o escaneamento volar.

As imagens foram gravadas em jpg. e arquivadas no site de armazenamento em nuvem Dropbox (<http://www.dropbox.com>, Dropbox Inc., San Francisco, EUA), com criptografia AES 128 bit para proteção de dados e de acesso compartilhado mediante senha somente entre os investigadores participantes do estudo. O exame foi procedido por duas Reumatologistas com nível semelhante de treinamento em cursos de US, sendo uma dela a autora principal deste estudo.

Cada uma das Reumatologistas efetuou independentemente e em momentos distintos o exame em 30 pacientes diferentes, totalizando um banco de dados de 60 pacientes. Além disso, cada uma interpretou suas próprias imagens e registrou separadamente as avaliações para serem comparadas com a interpretação do Reumatologista *expert* na área. O referido avaliador *expert* conta com mais de cinco anos de experiência em US articular, tem formação em Doutorado na área e é considerado referência nacional. Nenhum dos três envolvidos nas avaliações tinha conhecimento da interpretação do outro. A análise estatística foi obtida dos dados de

cada uma das Reumatologistas em separado e posterior análise do *expert*. Para análise final, os 60 pacientes analisados pelas duas Reumatologistas foram considerados.

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

Avaliação semiquantitativa pela escala cinza da sinovite (52,63) foi classificada como:

0 = ausente,

1 = leve (discreta imagem hipoeicoica/anecoica na cápsula articular,

2 = moderada (elevação da cápsula articular),

3 = severa ou marcada (caracteriza importante distensão da cápsula articular)

Avaliação semiquantitativa da atividade inflamatória sinovial, através do PD (53,64) foi classificada como:

0 = ausente (nenhum sinal de PD, ou seja, sem fluxo intra-articular),

1 = leve (um sinal de PD),

2 = moderada (2 ou 3 sinais de PD, ou seja <50% de fluxo intra-articular),

3 = severa ou marcada (> 50% de fluxo intra-articular).

A presença de erosões articulares (55,65) foi evidenciada no plano longitudinal e transversal e classificada da seguinte forma:

0 = sem erosão,

1 = muito pequena (<1mm),

2 = pequena (1-2mm),

3 = moderada (2-4mm)

4 = larga (>4mm)

A avaliação da cartilagem articular (56,66) foi classificada como:

0 = cartilagem hialina normal,

1 = perda da nitidez da margem superficial da cartilagem hialina,

2 = defeito da espessura parcial da camada da cartilagem,

3 = defeito da espessura da camada de cartilagem com um perfil normal do osso subcondral,

4 = completa perda da camada de cartilagem e envolvimento do osso subcondral

Posições do transdutor (67):

Visão longitudinal dorsal: punho, 2ª e 3ª IFP e 2ª e 3ª MCF

Visão longitudinal volar: punho, 2ª e 3ª IFP e 2ª e 3ª MCF

Visão transversal: 2ª e 3ª IFP e 2ª e 3ª MCF

Visão longitudinal lateral: 2ª MCF

5.9 - Análise estatística

Foi utilizado o teste de concordância kappa. Calculou-se *weight kappa* linear quando a concordância ficasse abaixo dos 50%; quando a mesma fosse acima dos 50%, utilizamos o PABAK (*prevalence-adjusted bias-adjusted kappa*) (68). Obtivemos o intervalo de confiança usando o erro-padrão (EP) do *weighted kappa (wk) (nonzero)* através da fórmula:

Intervalo inferior = $\text{kappa} - 1,96 * \text{EP (wk)}$

Intervalo superior = $\text{kappa} + 1,96 * \text{EP (wk)}$ (68).

Os valores de kappa foram estratificados em: <0,20: correlação pobre; entre 0,21 e 0,40: razoável; entre 0,41 e 0,60: moderado; entre 0,61 e 0,80: bom; e entre 0,81 e 1: excelente (69).

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%.

Os programas estatísticos utilizados foram o SSPS 12.1 e WinPepi para o cálculo dos diferentes kappas.

6. RESULTADOS

A amostra de AR incluiu 60 pacientes, com 47 mulheres (78%) e 13 homens (22%); do total, 47 (78%) caucasóides e 13 (22%) não-caucasóides. A média de idade esteve perto dos 60 anos, e a duração média da doença ao redor dos 10 anos. A média do DAS28 apontou para atividade moderada da doença, enquanto a média do HAQ indicou limitações leves para nossos pacientes. Quarenta e dois pacientes (70%) apresentavam teste positivo para FR. Os dados demográficos de nossa população com AR estão sumarizados na tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos dos 60 pacientes com artrite reumatóide.

	Média ± dp	Mínimo	Máximo
Idade	58 ± 11,56	28	78
Tempo doença (anos)	9,98 ± 7,79	1	32
DAS 28	3,82 ± 1,53	0,7	7,37
PCR	2,15 ± 4,73	0	21
FR	144 ± 182	0	809
HAQ	0,91 ± 0,67	0	2,75

dp: desvio-padrão; DAS: disease activity score (escore de atividade da doença, alterado acima de 2,6, ref. 61); PCR: proteína C reativa; FR: fator reumatoide; HAQ: health assessment questionnaire (questionário de incapacidade funcional; entre 0 e 1 limitação leve; de 1 a 2 limitação moderada e maior que 2 limitação grave, ref. 63).

A tabela 2 mostra os valores de kappa para a variável sinovite. Houve de razoável a boa concordância interobservador para esta variável ultrassonográfica.

Tabela 2 - Valores de kappa para grau de sinovite

	Concordância (%)	PABAK	IC95%	weighted kappa	IC95%
Punho dorsal	58,3	0,44*	0,27 - 0,61		
Punho volar	64,4	0,47*	0,25 - 0,69		
2 MCF dorsal	63,3	0,51*	0,35 - 0,67		
2 MCF volar	45			0,30**	0,13 - 0,47
3 MCF dorsal	66,7	0,56*	0,38 - 0,74		
3 MCF volar	55	0,33*	0,10 - 0,56		
2 IFP dorsal	65	0,53*	0,31 - 0,75		
2 IFP volar	81,7	0,63*	0,35 - 0,91		
3 IFP dorsal	73,3	0,64*	0,41 - 0,87		
3 IFP volar	80	0,70*	0,38 - 1,02		

MCF: metacarpofalangeana, IFP: interfangeana proximal, PABAK: prevalence-adjusted bias-adjusted kappa, IC: intervalo de confiança;

*quando concordância > 50%, considerado PABAK.

**quando concordância < 50%, considerado weighted kappa.

A tabela 3 mostra os valores de kappa para a variável PD. Houve de moderada a excelente concordância interobservador para esta variável.

Tabela 3 - Valores de kappa para grau de power Doppler

	Concordância (%)	PABAK	IC 95%
Punho dorsal	68,3	0,53*	0,32 - 0,74
Punho volar	90	0,87*	0,84 - 0,90
2 MCF dorsal	91,7	0,89*	0,76 - 1,02
2 MCF volar	91,7	0,83*	0,46 - 1,20
3 MCF dorsal	95	0,93*	0,75 - 1,11
3 MCF volar	100	1*	NC
2 IFP dorsal	84,7	0,77*	0,52 - 1,02
2 IFP volar	96,7	0,93*	0,91 - 0,95
3 IFP dorsal	84,5	0,77*	0,55 - 0,99
3 IFP volar	98,3	0,97*	0,97 - 0,97

NC: valor não calculado devido à concordância absoluta, MCF: metacarpofalangeana, IFP: interfangeana proximal, PABAK: prevalence-adjusted bias-adjusted kappa, IC: intervalo de confiança

A tabela 4 mostra os valores de kappa para a variável erosão. Houve de boa a excelente concordância interobservador para esta variável

Tabela 4 - Valores de kappa para erosões

	Concordância(%)	PABAK	IC 95%
2 MCF radial longitudinal	88,3	0,77*	0,60 - 0,94
2 MCF radial transversal	91,7	0,83*	0,69 - 0,97
2 MCF dorsal longitudinal	93,3	0,87*	0,73 - 1,01
2 MCF dorsal transversal	91,7	0,83*	0,67 - 0,99
2 MCF volar longitudinal	95	0,90*	0,90 - 0,90
2 MCF volar transversal	93,3	0,87*	0,87 - 0,87
3 MCF dorsal longitudinal	85	0,70*	0,46 - 0,94
3 MCF dorsal transversal	88,3	0,77*	0,56 - 0,98
3 MCF volar longitudinal	98,3	0,97*	0,35 - 1,59
3 MCF volar transversal	96,7	0,93*	0,32 - 1,54
2 IFP dorsal longitudinal	95	0,90*	0,36 - 1,44
2 IFP dorsal transversal	95	0,90*	0,87 - 0,93
2 IFP volar longitudinal	93,3	0,87*	0,37 - 1,37
2 IFP volar transversal	96,7	0,93*	0,32 - 1,54
3 IFP dorsal longitudinal	95	0,90*	0,36 - 1,44
3 IFP dorsal transversal	96,7	0,93*	0,33 - 1,53
3 IFP volar longitudinal	96,7	0,93*	0,32 - 1,54
3 IFP volar transversal	98,3	0,97*	0,35 - 1,59

MCF: metacarpofalangeana, IFP: interfangeana proximal, PABAK: prevalence-adjusted bias-adjusted kappa, IC: intervalo de confiança

A tabela 5 mostra os valores de kappa para a variável cartilagem. Houve de razoável a boa concordância interobservador para esta variável ultrassonográfica.

Tabela 5 - Valores de kappa para cartilagem

	Concordância (%)	PABAK	IC 95%	weighted kappa	IC 95%
2 MCF longitudinal	66,7	0,58*	0,37 - 0,79		
2 MCF transversal	48,3			0,30**	0,13 - 0,46
3 MCF longitudinal	70	0,63*	0,45 - 0,81		
3 MCF transversal	48,3			0,28**	0,12 - 0,45

MCF: metacarpofalangeana, IFP: interfangeana proximal, PABAK: prevalence-adjusted bias-adjusted kappa, IC: intervalo de confiança

*quando concordância > 50%, considerado PABAK.

**quando concordância < 50%, considerado weighted kappa

7 - DISCUSSÃO

A AR é uma doença sistêmica com notório tropismo por articulações periféricas. A avaliação da doença se baseia em anamnese, exame físico, provas inflamatórias e cálculo do DAS28. O HAQ fornece uma ideia das limitações funcionais do paciente (70). Como um todo, esta avaliação nem sempre é capaz de identificar a sinovite em plena atividade. A presença de erosões na radiografia é indicativa de tratamento inadequado de sinovite prévia (71).

A US pode auxiliar na identificação dos reais danos da doença nas articulações e no acompanhamento das alterações estruturais (72,73). Os avanços tecnológicos melhoraram a qualidade da definição das imagens de US, ampliando o espectro de seu uso na Reumatologia e outras áreas (74). Em nosso meio, a US articular foi pouco estudada em pacientes com AR até a presente data, fato que motivou este estudo.

O objetivo principal do nosso estudo foi avaliar a concordância interobservador nas avaliações ultrassonográficas articulares nos pacientes com AR. A ideia central consistiu em analisarmos a concordância de dados obtidos por duas Reumatologistas com treinamento em US com os de um Reumatologista *expert* em US musculoesquelética, referência em nosso país. Nosso estudo incluiu 60 pacientes consecutivos com AR oriundos de centro terciário.

A maioria da nossa população de estudo eram mulheres caucasianas. A média de idade foi de 60 anos, com um tempo de doença em torno de 10 anos. Na América

Latina, a doença afeta sete mulheres para cada homem, enquanto na Europa e Estados Unidos a proporção é de três mulheres para cada homem (75). Em nossa população, a proporção foi similar aos dados da Europa e Estados Unidos. A idade de início da doença em nossa população foi ao redor dos 50 anos, mais elevada do que a média de 44 anos previamente descrita (75).

Obtivemos uma amostra de pacientes que, globalmente, apresentava doença ativa (DAS28 médio de 3,82, o que configura moderada atividade). Analisando o perfil clínico dos pacientes, percebemos que apenas dois pacientes estavam em remissão da doença (DAS28 \leq 2,6). Quanto ao HAQ, nossos pacientes apresentaram uma limitação leve (média HAQ = 0,91); apenas quatro pacientes apresentavam limitações graves (HAQ > 2,0). Perfizemos, no total, 1380 imagens que foram analisadas para sinovite, PD, erosão óssea e integridade da cartilagem hialina.

O índice kappa foi utilizado para avaliar a relação interobservador. Deliberamos que o kappa mais comumente usado, o Cohen kappa, não seria adequado para nosso estudo, visto que lidamos com variáveis semiquantitativas ordenadas. Além disso, a prevalência muito heterogênea das variáveis tornava inadequado o uso do Cohen kappa (76). Optamos, então, por usar o *weighted kappa* linear quando a concordância fosse abaixo de 50%, e o PABAK (77) para concordâncias acima de 50%.

Pode-se observar que nossos maiores índices de correlação, com kappas de bons a excelentes (0,70 a 0,97), disseram respeito à variável erosão, pela relativa facilidade em vermos a descontinuação da cortical óssea.

Os kappas para PD foram considerados de moderado a excelentes (0,53 a 1,00), incluindo a concordância absoluta na 3º MCF volar. Analisando as imagens, no entanto, percebemos que nessa articulação nenhum paciente apresentava PD positivo.

Quanto à sinovite, os dados foram bem menos expressivos, com kappas variando de regulares a no máximo bons (0,30 a 0,70). De importância, sinovite e PD são variáveis que devem ser analisadas dinamicamente durante o exame ultrassonográfico; qualquer mudança sutil na angulação do transdutor pode alterar a interpretação destes parâmetros.

A concordância interobservador para parâmetros de US articular foi avaliada por Naredo *et al.* em 2006. Este projeto ("*Teach the Teachers*") incluiu 22 Reumatologistas e um Radiologista especializado no método; documentaram moderada a boa concordância global. A média do valor de kappa para detecção de sinovite em mãos e punhos foi de 0,73 enquanto para erosões foi de 0,64. Comparando com nossos dados, podemos observar que nossos respectivos kappas para sinovite (0,45 e 0,52) foram inferiores pela propriedade de anisotropia da sinóvia com reação inflamatória. Entretanto, nosso grau de concordância para erosões (0,87) foi superior ao relatado naquele estudo (78).

Iagnocco *et al.* relataram valores de kappa para sinovite, tenossinovite e erosões entre 0,73 e 0,89. Uma vez mais, a concordância para sinovite, mas não para erosões, foi superior do que a obtida em nosso estudo (79). De acordo com Gutierrez *et al.*, um treinamento de 4 semanas para Reumatologistas sem

experiência em US foi o suficiente para alcançar moderada a excelente concordância para erosões ósseas (80).

Os valores kappa para cartilagem, assim como aqueles para sinovite, se configuraram como uma surpresa negativa em nosso estudo, mostrando grande variação e uma performance global apenas de razoável a moderada (0,28 a 0,63). De importância, Filippucci *et al* avaliaram a concordância interobservador para o parâmetro cartilagem e descreveram kappas de moderada a boa concordância (0,56 e 0,76) (81). A princípio, as imagens de cartilagem deveriam ser mais reprodutíveis, já que para esta variável a observação é mais estática. Além disso, os resultados obtidos na avaliação do tecido cartilaginoso em parte podem ser explicados por variações de densidade e, por consequência, de ecogenicidade do tecido condral em áreas inflamadas. A avaliação da cartilagem foi padronizada apenas recentemente (81), o que ainda implica em dificuldades de treinamento para visualização deste parâmetro.

De acordo com estudo prévio, a US se mostrou mais sensível do que a avaliação clínica e radiográfica na detecção de sinovite e erosões (82). A sinovite pode ser vista precocemente no US, mesmo quando subclínica; é definida como uma área hipocóica ou anecóica (escura), não deslocável e pouco compressível, intracapsular (83,84). Digno de nota, a sinóvia normal não é identificada pela US (84).

Além disso, a US pode distinguir o processo inflamatório agudo do crônico, pois permite, através da técnica de PD, detectar neovascularização em processos recentes (83,85). Esse sinal codificado em cor falsa traduz de forma dinâmica o

processo da angiogênese, que é a fase de reparo da atividade inflamatória; essa proliferação vascular faz parte da fisiopatogenia da doença, que poderá culminar com erosões e deformidades articulares (57,86). Cyteval *et al.* descreveram concordância de 75 a 79% entre PD do US e ressonância magnética com gadolínio na detecção de sinovite ativa (87). Digno de nota, documentamos moderada a excelente concordância interobservador para o parâmetro PD em nosso estudo.

A US tem sido considerada um exame primordialmente operador-dependente, o que demanda constantes estudos de correlação interobservador. A materialização de estudos multicêntricos é limitada pelo caráter dinâmico e presencial do exame. Neste contexto, Reumatologistas europeus com grande experiência em US musculoesquelética formataram o *EULAR Standing Committee for Education and Training* em US articular no intuito de difundir a técnica para colegas de países diversos (88). Além disso, há, também, cursos de US organizados pela PANLAR (*Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatologia*) com a mesma intenção de difusão do conhecimento ultrassonográfico (89).

Embora saibamos que é preciso um longo período de treino, dedicação e estudo para se adquirir competência na US musculoesquelética, ao mesmo tempo podemos perceber que há tópicos ultrassonográficos mais acessíveis do que outros, como erosão e PD. A interpretação do parâmetro sinovite, por sua vez, demanda grande atenção pela sutileza das alterações.

Apesar dos bons níveis de concordância obtidos em nosso estudo, reconhecemos que a US apresenta uma curva de aprendizado que se fundamenta no número crescente de exames a serem efetuados pelo examinador, e também em

uma progressiva padronização de parâmetros. Isso nos leva a crer que podemos progressivamente melhorar nossos índices de concordância.

Nosso trabalho apresenta limitações logísticas que devem ser mencionadas. Não foi possível efetuar o procedimento ultrassonográfico pelos três examinadores *in loco* e de forma simultânea. A ausência de outros profissionais voltados para a realização do procedimento em nosso meio constituiu outro fator limitante em nosso estudo.

8 - CONCLUSÕES

Em nossa população, primordialmente de pacientes com AR em atividade, a maioria das variáveis ultrassonográficas se mostrou reprodutível. Houve de razoável a boa concordância interobservador para sinovite e alterações de cartilagem, de moderada a excelente para PD e de boa a excelente para erosões ósseas.

PERSPECTIVAS:

A US, a ser utilizada pelo Reumatologista como extensão do exame físico, se firma não só como ferramenta diagnóstica, mas como parâmetro de acompanhamento terapêutico em pacientes com AR. A padronização do exame ultrassonográfico deverá contribuir sobremaneira para um número crescente de publicações no assunto. O uso da US em outras doenças articulares é também promissor.

De nossa parte, pretendemos, em futuro breve, detalhar as correlações entre variáveis ultrassonográficas, critérios de atividade da doença e grau de limitação funcional de pacientes com AR.

9 - BIBLIOGRAFIA

- 1 - Firestein G. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds) *Kelley's textbook of rheumatology*, 6th ed. W.B. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 921-66.
- 2 - Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4(3):130-6.
- 3 - Senna ER, Barros ALP, Silva EO, Costa IAF, Pereira LVB, Mesquita, R, *et al*. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COMPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31(3):594-7.
- 4 - Marques Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB *et al*. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol*. 1993;33(5):169-73.
- 5 - Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, *et al*. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):54-8.
- 6 - Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27(2):269-81.
- 7 - Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid Arthritis. *The Lancet*. 2010 Sep 25; 376 (9746):1094-108.
- 8 - Klippel JH. Rheumatoid arthritis: epidemiology, pathology and pathogenesis. In: *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12th ed. Atlanta (GA): Arthritis Foundation; 2001. p. 209-17.
- 9 - Bertolo MB, Costallat LTL, Persoli LB, Costa FF. Alelos HLA-DRB1 e o prognóstico da artrite reumatóide em pacientes brasileiros. *Rev Bras Reumatol*. 2001; 41(1):151-6.

10 - Markatseli TE, Papagoras C, Drosos AA. Prognostic factors for erosive rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1):114-23.

11 - Rindfleisch A, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2005; 72(6): 1037-47.

12 - O'Dell JR. Rheumatoid arthritis. In: Goldman L & Ausiello D. *Cecil textbook of medicine*. 22nd ed. Philadelphia: W B Saunders; 2004. p.1644-54.

13 - Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB da *et al*. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev. Bras. Reumatol* [online]. 2011;51(3):207-219. ISSN 0482-5004. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042011000300002>.

14 - Hunter DJ, Conaghan PG. Imaging outcomes and their role in determining outcomes in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(2):157-62.

15 - Silveira, IG, Burlingame RW, von Mühlen CA, Bender AL, Staub HL. Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested for RF. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1883-9.

16 - Hau M, Schultz H, Tony HP, *et al*. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by High-Resolution Ultrasound (Multidimensional Linear Array). *Arthritis Rheum*. 1999; 42(11): 2303-8.

17 - Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39(5):713-22. 33.

18 - Ruderman EM, Kamala MN, Pharm D, Stanley F, Tamar Sm, Davecia RC. Incorporating the Treat-to-Target Concept in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2012;18(9a):S3-S18.

- 19 - McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1898-906.
- 20 - Klarenbeek NB, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2010;341:c6942.
- 21 - 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):796-806.
- 22 - Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(6):964-75.
- 23 - Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G *et al*. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(4):631-7.
- 24 - Sharp JT. Measurement of structural abnormalities in arthritis using radiographic images. *Radiol Clin North Am*. 2004;42(1):109-19.
- 25 - Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(1):966-71.
- 26 - Wakefield RJ, Kong KO, Conaghan PG, Brown AK, O'Connor PJ, Emery P. The role of ultrasonography and magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21 (suppl 31): S42-9.
- 27 - Duck F. 'The Electrical Expansion of Quartz' by Jacques and Pierre Curie. *Ultrasound*. 2009; 17(4):197-203.
- 28 - Wood AB, From the board of invention and research to the royal naval scientific service, *Journal of the Royal Naval Scientific Service*. [periódico online]. 2006

[capturado 2012 Dez 08]; 20(4):185-284. Disponível em <http://www.ob-ultrasound.net/history1.html>.

29 – Cobbold RSC. Biomedical Ultrasound. Oxford University Press. 2007. p.45.

30 - Dussik KT, Fritch DJ, Kyriazidou M, Sear RS. Measurements of articular tissues with ultrasound. Am J Phys Med. 1958;37(3):160-5.

31 - McDonald DG, Leopold GR. Ultrasound B-scanning in the differentiation of Baker's cyst and thrombophlebitis. Br J Radiol. 1972;45(538):729-32.

32 - Cooperberg PL, Tsang I, Truelove L, Knickerbocker WJ. Gray scale ultrasound in the evaluation of rheumatoid arthritis of the knee. Radiology. 1978;126(3):759-63.

33 - Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint PV. A brief history of musculoskeletal ultrasound: 'From bats and ships to babies and hips'. Rheumatology. 2004; 43(7):931-3.

34 - De Flaviis L, Scaglione P, Nessi R, Ventura R, Calori G. Ultrasonography of the hand in rheumatoid arthritis. Acta Radiol. 1988;29(4):457-60.

35 - Newman JS, Adler RS, Bude RO, Rubin JM. Detection of soft tissue hyperemia: value of power Doppler sonography. Am J Roentgenol. 1994;163(2):385-9.

36 - Carvalho C. F. Ultrassonografia em pequenos animais. São paulo: ROCA, São Paulo;2004. p.365.

37 - Rizzatto G. Ultrasound transducers. Eur J Radiol. 1998;27(Suppl 2):S188-95.

38 - Bruyn GAW, Schmidt WA. Introductory Guide to Musculoskeletal Ultrasound for the Rheumatologist. Berlin: Bohn Stafleu van Loghum; 2006. p.17-20.

39 - Pranto, ACCC. Avaliação e aplicação na área de ultrassonografia 168f. 2009. Dissertação (Mestrado em física) - Faculdade de ciências e tecnologia, Universidade de Coimbra (FCTUC), Coimbra.

- 40 - Farrow CS. Ultra talk: beginners guide to the language of ultrasound. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. Raleigh. 1992, 33(11): 33-31.
- 41 - Huda W, Slone R. Ultrasound, in *Review of Radiologic Physics*. 2a ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2003. p. 178.
- 42 - Wakefield RJ, Brown AK, O'Connor PJ, Emery P: Power Doppler sonography: improving disease activity assessment in inflammatory musculoskeletal disease. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(2): 285-8.
- 43 - Schmidt WA. Value of sonography in diagnosis of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;357(9262):1056-7.
- 44 - Naredo E, Cabero F, Mondejar B *et al*. A randomized comparative study of short-term response to blind injection versus sonographic-guided injection of local corticosteroid in patients with painful shoulder. *ArthritisRheum*.2002;46(Suppl1):S550.
- 45 - Di Geso L, Filippucci E, Girolimetti R, Tardella M, Gutierrez M, De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Reliability of ultrasound measurements of dermal thickness at digits in systemic sclerosis: role of elastosonography. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6):926-32.
- 46 - Gandjbakhch F, Terslev L, Joshua F, Wakefield RJ, Naredo E, D'Agostino MA. Ultrasound in the evaluation of enthesitis: status and perspectives. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R188.
- 47 - Meenaghi G, Filippucci E, Iagnocco A, Delle Sedie A, Riente L, Bombardieri S, Valesini G, Grassi W. Ultrasound imaging for the rheumatologist VIII. Ultrasound imaging in osteoarthritis *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25(2):172-5.
- 48 -Epis O, Iagnocco A, Meenagh G, Riente L, Delle Sedie A, Filippucci E *et al*. Ultrasound imaging for the rheumatologist XVI. Ultrasound-guided procedures. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26(4); 515-8.

- 49 - Naredo E, Acebes C, Moller I, Canillas F, Agustin JJ, Miguel E *et al.* Ultrasound validity in the measurement of knee cartilage thickness. *Ann Rheum Dis.* 2009 Aug;68(8):1322-7.
- 50 - Ferri M, Finlay K, Popowich T, Stamp G, Schuringa P, Friedman L. Sonography of full thickness supraspinatus tears: comparison of patient positioning technique with surgical correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(1):180-4.
- 51 - American College of Rheumatology Musculoskeletal Ultrasound Task Force. Ultrasound in American Rheumatology Practice: Report of the American College of Rheumatology Musculoskeletal Ultrasound Task Force. *Arthritis Care & Research.* 2010;62(9): 1206-1219.
- 52 - Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005; 19(1): 91-116.
- 53 - Szkudlarek M, Court-Payen M, Stranberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. The Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. A Comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.*2001;44(9):2018-23.
- 54 - Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, Sanchez EN, Iagnocco A, Schmidt WA, Bruyn GA, Kane D, O'Connor PJ, Manger B, Joshua F, Koski J, Grassi W, Lassere MN, Swen N, Kainberger F, Klauser A, Ostergaard M, Brown AK, Machold KP, Conaghan PG; OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for Ultrasonographic pathology. *J.Rheumatol.* 2005; 32(12): 2485–7.
- 55 - Keen HI, Emery P. How should we manage early rheumatoid arthritis? From imaging to intervention. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(3): 280-5.
- 56 - Disler DG, Raymond E, May DA, Wayne JS, McCauley TR. Articular cartilage defects: in vitro evaluation of accuracy and interobserver reliability for detection and grading with US. *Radiology.* 2000;215(3):846-51.

57 - Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, *et al.* Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.

58 - Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.

59 - Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH *et al.* Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):44-8.

60 - Van Gestel AM, Haagsma CJ, Van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(10):1845-50.

61 - Fries JF, Spitz P, Kraines G, Holman H. Measurement of Patient Outcome in Arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980; 23(2):137-45.

62 - Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 suppl 39): S14-8.

63 - Mendonça JA, Yazbek MA, Laurindo IM, Bertolo MB. Wrist ultrasound analysis of patients with early rheumatoid arthritis. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(1):11-5.

64 - Kamishima T, Tanimura K, Henmi M, Narita, A, Sakamoto F, Terae S, Shirato H. Power Doppler ultrasound of rheumatoid synovitis: quantification of vascular signal and analysis of interobserver variability. *Skeletal Radiol.* 2009;38(5):467-472

65 - Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McConagle D, Pease C, Green MJ, Veale DJ, Isaacs JD, Emery P. The Value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2000; 43(12):2762-2770.

- 66 - Iagnocco A, Conaghan PG, Aegerter P, Moller I, Bruyn GA, Chary-Valchenaere I, Filippucci E, Gandjbakhch F, Loeuille D, Naredo E, D'Agstino MA. The reliability of musculoskeletal ultrasound in the detection of cartilage abnormalities at the metacarpo-phalangeal joints. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(10):1142-6.
- 67 - Grassi W, Salaffi F, Filippucci E. Ultrasound in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(3):467-85.
- 68 - Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical methods for rates and proportions*, 3rd ed. USA: John Wiley & Sons; 2003.
- 69 - Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement*. 1960;20:37-46.
- 70 - Brown AK, Conaghan PG, Karim MA. An Explanation for the Apparent Dissociation between Clinical Remission and Continued Structural Deterioration in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2958-67.
- 71 - Grassi W, Filippucci E, Farina A, *et al*. Ultrasonography in the evaluation of bone erosions. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(2):98-103.
- 72 - Luukkainen RK, Saltyshev M, Koski JM, Huhtala HS. Relationship between clinically detected joint swelling and effusion diagnosed by ultrasonography in metatarsophalangeal and talocrural joints in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5):632-4.
- 73 - Naredo E, Bonillag, 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(3):375-81.
- 74 - Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, *et al*. Ultrasound imaging for the rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(1):1-5.

75 - Mody GM, Cardiel MH. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008;22(4):621-641.

76 - Guggenmoos-Holzmann, I. The Meaning of Kappa: Probabilistic Concepts of Reliability and Validity Revisited. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(7):775-782.

77 – Spitzer RL, Cohen J, Fleiss JL, Endicott J. Quantification of agreement in psychiatric diagnosis. *Arch Gen Psychiatric*. 1967;17(2):83-87.

78 - Naredo E, Möller I, Maragues C *et al*. Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "Teach the Teachers" rheumatologist course. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(1):14-9.

79 - Iagnocco A, Ossandon A, Coari G, Conti F, Priori R, Alessandri C, *et al*. Wrist joint involvement in systemic lupus erythematosus. An ultrasonographic study. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5):621-4.

80 - Gutierrez M, Filippucci E, Ruta S, Salaffi F, Blasetti P, Geso L D, Grassi W. Inter-observer reliability of high-resolution ultrasonography in the assessment of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: experience of an intensive dedicated training programme. *Rheumatology*. 2011;50(2):373-80.

81 - Filippucci E, Luz KR, Di Geso L, Salaffi F, Tardella M, Carotti M *et al*. Interobserver reliability of ultrasonography in the assessment of cartilage damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1845-8.

82 - Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsem HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: Comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2103-12.

83 - Bresnihan B, Kane D. Sonography and subclinical synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(4):333-4.

- 84 - Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Backhaus M *et al.* The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun 7 doi:10.1136/annrheumdis-2012-201469 [Epub ahead of print]
- 85 - Weidekamm C, Koller M, Weber M, Kainberger F. Diagnostic Value of High-Resolution B-Mode and Doppler Sonography for Imaging of Hand and Finger Joints in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(2): 325-333.
- 86 - Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Ostergaard M: Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):955-62.
- 87 - Cyteval C. Doppler Ultrasonography and Dynamic Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Synovitis in the Hand and Wrist of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2009;13(1):66-73.
- 88 - Scheel AK, Schmidt WA, Hermann KG, Bruyn GA, D'Agostino MA, Grassi W, *et al.* Interobserver reliability of rheumatologist performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "Train the Trainer" course. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(7):1043-9.
- 89 – Pineda C, Reginato AM, Flores V, Aliste M, Alva M, Filippucci E *et al.* Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) Ultrasound Study Group. Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) recommendations and guidelines for musculoskeletal ultrasound training in the Americas for Rheumatologists. *J Clin Rheumatol* 2010;16:113-18.

10 - ORÇAMENTO DO PROJETO

Pesquisa: CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR DA ULTRASSONOGRAFIA MUSCULOESQUELÉTICA REALIZADA POR REUMATOLOGISTAS NA ARTRITE REUMATÓIDE

ITENS A SEREM FINANCIADOS

Especificações	Quantidade	Valor Unitário	Valor total	Fonte viabilizadora (*)
Ultrassonografia	60	-	-	1
500 folhas A4	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	6
01 cartucho para impressora epson	2	R\$ 75,00	R\$ 150,00	6
Estatístico	1	R\$ 1.000,00	R\$ 1.000,00	6
			Total geral: R\$ 1.160,00	

Investigador principal

(*) Fonte viabilizadora	
1. HSL (rotina-assistência)	Assinatura Chefe Serviço:
2. HSL (extra-rotina assistência)	Assinatura Direção HSL:
3. Patrocinador	Anexar comprovante com cronograma
4. Agência de Fomento	Anexar comprovante Agência de Fomento
5. Serviço	Assinatura do Chefe do Serviço:
6. Pesquisador	Assinatura do Pesquisador:
7. Estudo retrospectivo (banco de dados/revisão de prontuários)	
8. Parecer da Coordenação Geral de Pesquisa do HSL/PUCRS	Assinatura:

11 - CRONOGRAMA

Data	Revisão da Literatura	Montagem do projeto de pesquisa	Envio do projeto para comitê de pesquisa e ética	Realização das ultrassonografias	Análise das imagens	Resultados	Envio para publicação
2011/2012							
Maio	X						
Junho	X						
Julho	X	X					
Agosto	X	X					
Setembro		X					
Outubro		X					
Novembro			X				
Dezembro			X				
Janeiro			X				
Fevereiro			X				
Março				X			
Abril				X			
Maio				X			
Junho				X			
Julho				X			
Agosto				X			
Setembro				X			
Outubro					X	X	
Novembro						X	
Dezembro							X

ANEXO A - Aceitação do projeto pelo Comitê de Ética



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Set. 01/12

OF. CEP- 294/12

Porto Alegre, 29 de fevereiro de 2012.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 11/05645 intitulado **“Concordância interobservador da ultrassonografia musculoesquelética realizada por reumatologistas em artrite reumatóide”**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Prof. Henrique Luiz Staub
HSL
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisa: CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR DA ULTRASSONOGRAFIA MUSCULOESQUELÉTICA REALIZADA POR REUMATOLOGISTAS NA ARTRITE REUMATÓIDE

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Henrique Luiz Staub

Mestranda: Melissa Cláudia Bisi

Centro de Pesquisa: Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre - Faculdade de Ciências Médicas

Rúbricas:

Dr. Henrique Staub - orientador _____

CEP - _____

Paciente - _____

Prezado (a) Senhor (a):

Você está sendo convidado a participar de um estudo. Antes de concordar, é importante que leia cuidadosamente e entenda toda a explicação contida neste termo. É importante que todas as dúvidas em relação ao estudo e seus procedimentos sejam esclarecidos por isso não tenha medo de perguntar qualquer ponto que não tenha entendido.

Sua participação no estudo é totalmente voluntária, por isso fique a vontade para ler a informação cuidadosamente e, se achar necessário, converse com sua família, amigos e com seu médico.

Qual é o motivo deste estudo?

A artrite reumatóide pode ocasionar lesões articulares, por vezes levando a perda da função da articulação quando não tratada adequadamente. Com o exame de ultrassonografia podemos avaliar melhor as alterações articulares ocasionadas pela doença. O objetivo deste estudo é avaliar a concordância na interpretação da

ultrassonografia por reumatologistas em diferentes graus de aprendizagem, já que esse exame é novo nesta doença.

Porque você está sendo convidado a participar deste estudo?

Você está sendo convidado por ter artrite reumatóide já diagnosticada e ter mais de 18 anos de idade

Por quais razões você não poderá participar deste estudo?

Se você não tiver diagnóstico firmado de artrite reumatóide, ter menos de 18 anos ou estar grávida.

Você é obrigado a participar do estudo?

Não. Sua participação é totalmente voluntária, ou seja, sua participação ou não do estudo só depende de você. Se por algum motivo você não quiser participar ou após sua entrada no estudo quiser sair, isto poderá ser feito a qualquer momento. Caso queira sair, você não sofrerá nenhuma penalidade ou perda de seus direitos e não terá comprometimento de sua saúde. Você continuará a ser tratado no ambulatório de reumatologia.

Quando você tiver seguro com as informações recebidas, e decidir por conta própria a participar do estudo, deverá assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Quanto tempo durará este estudo?

Este estudo terá duração estimada em 1 ano. A sua participação presencial será apenas em um momento, onde será realizado o exame de ultrassom, a radiografia de mãos e sua avaliação clínica.

Quantas pessoas participarão deste estudo?

Participarão cerca de 80 pessoas do ambulatório de reumatologia da PUCRS.

O que acontecerá comigo se eu participar deste estudo?

Você será examinado clinicamente, como se fosse uma consulta de acompanhamento de sua doença. Será realizado uma radiografia de mãos e será feito o exame de ultrassonografia articular de mãos. Na visita de seleção: Quando você assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, será feita uma consulta de avaliação onde será analisada sua história clínica, também os medicamentos que você está usando. Será aplicado um questionário e verificado quais das suas juntas estão inchadas e doloridas para calcular um índice de inflamação das juntas. Após

será encaminhado para o exame de ultrassonografia de mãos e para fazer a radiografia de mãos (se já não possuir um RX recente das mãos - menos de 6 meses)

Quais são os riscos e desconfortos do estudo?

Você não terá riscos em participar desse estudo, pois passará por exame físico e exame de ultrassom que é indolor. O risco será para as pacientes grávidas pela realização de RX de mãos, portanto as mulheres participantes deste estudo, não poderão estar grávidas.

Quais são os benefícios do estudo?

O benefício em participar desse estudo é a avaliação das alterações articulares ocasionadas pela inflamação.

Haverá alguma despesa ou compensação para participar deste estudo?

Os exames de Rx das mãos serão realizados através dos exames de rotina do ambulatório de Reumatologia e o exame de ultrassom será realizado pela Dra Melissa Cláudia Bisi gratuitamente no serviço de Reumatologia.

Minha participação do estudo pode ser encerrada antes do previsto?

É claro que sim. Tanto você quanto o investigador poderão decidir pelo encerramento de sua participação. Se por algum motivo, você deseja retirar o seu consentimento, sua participação no estudo será encerrada e você não será prejudicado (a).

A minha participação será mantida secreta?

Se você decidir participar do estudo, somente você, seu médico e a equipe saberão sua participação, garantindo assim a sua confiabilidade. Nos registros do estudo e nas imagens você será identificado apenas pelas iniciais de seu nome.

O Comitê de Ética da PUCRS e seus médicos do estudo terão acesso a todos os seus registros originais para verificação dos procedimentos e informações deste estudo, com a amplitude permitida pelas leis e regulamentações aplicáveis, sem a violação de sua confiabilidade. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está autorizando este acesso.

Quando houver a divulgação dos resultados do estudo:

Serão mantidos confidenciais todos os relatos que possam te identificar, de acordo com as leis e regulamentações aplicáveis, e estes não serão publicamente

disponibilizados. Se os resultados deste estudo forem publicados, a sua identidade permanecerá totalmente confidencial.

Quem você deve contatar se tiver perguntas e problemas?

Caso você tenha alguma pergunta ou problema você deverá contatar o médico responsável por este estudo e o Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição.

Os médicos responsáveis por essa pesquisa são a Dra. Melissa Cláudia Bisi, celular (51) 9190 1650 e o Dr. Henrique Staub (51) 3320 5057. O telefone de contato do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS é (51) 3320 3345.

Considerações Finais:

Você tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res CNS 196/96 - Item IV) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por você assinado (Item IV)

Nós pesquisadores devemos desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões de descontinuidade pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição, exceto quando percebermos risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constarmos a superioridade do regime oferecido a este grupo de pesquisa.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição de forma clara e sucinta, identificando a parte deste protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Eu li e entendi as informações acima. O pesquisador conversou comigo pessoalmente sobre o estudo e respondeu todas minhas perguntas. A mim foi dado tempo suficiente para decidir se devo ou não participar do estudo. Entendo que minha participação é voluntária e sou livre para participar deste estudo a qualquer momento, sem que meus cuidados médicos ou direitos legais sejam afetados.

Também entendo que os médicos deste estudo manterão confidencialidade sobre minha identidade e sobre os dados obtidos. Estes dados e resultados poderão ser analisados pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição e, ao assinar este documento, dou acesso aos meus registros médicos.

E, assim, concordo em participar deste estudo como paciente de estudo de pesquisa clínica.

Assim, receberei uma cópia deste documento, assinada por mim e pelo pesquisador.


Eu, _____
concordo em participar da pesquisa acima descrita.


Participante

Pesquisador

_____, _____ de 201__.

ANEXO C – Certificados dos Cursos de Treinamento em Ultrassom Musculoesquelético

 **INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN**
Subdirección de Investigación Biomédica

 **SALUD**
SECRETARÍA DE SALUD

2010, Año de la Patria. Bicentenario del Inicio de la Independencia
y Centenario del Inicio de la Revolución”

INR/SIB/116/10

México D.F., a 24 de julio de 2010

A QUIÉN CORRESPONDA

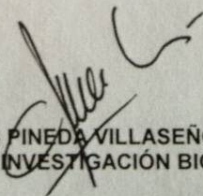
Por este conducto hacemos constar que la **Doctora Melissa Bisi** participó en el programa de entrenamiento de Ecografía Musculoesquelética y Articular del 01 al 24 julio del 2010 en el Instituto Nacional de Rehabilitación bajo la tutela del Dr. Carlos Pineda Villaseñor.

Durante su entrenamiento la Dra. Bisi Realizó estudios ecográficos de manera asistida e independiente, participó de las sesiones de servicio y presentó las revisiones bibliográficas correspondientes.

Su capacitación es equivalente al nivel básico con un total de 144 horas de instrucción (120 horas prácticas y 24 teóricas).

Se extiende la presente constancia de asistencia y capacitación en Ecografía en la ciudad de México el día 24 de julio 2010.

ATENTAMENTE,


DR. CARLOS PINEDA VILLASEÑOR
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA – HOSPITAL SÃO LUCAS
SERVIÇO DE REUMATOLOGIA**



Certificado

Certificamos que a *Dra. Melissa Claudia Bivi* participou do “Treinamento em Ultrassonografia realizado pelo Serviço de Reumatologia no dia 27 de agosto de 2010, no Auditório do Hospital São Lucas da PUCRS, com duração de 08 horas.

Porto Alegre, 28 de agosto de 2010.

Dr. Mauro W. Keiserman
Chefe do Serviço de Reumatologia
Faculdade de Medicina - HSL-PUCRS

CERTIFICADO

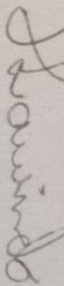
BASIC ULTRASOUND COURSE FOR RHEUMATOLOGISTS

Certificamos que

Melissa Claudia Bisi

participou do **BASIC ULTRASOUND COURSE FOR RHEUMATOLOGISTS,**
realizado no período de 04 a 06 de Setembro de 2010, em São Paulo, SP.

São Paulo, 06 de Setembro de 2010



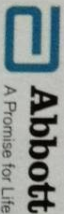
Dr. Iêda Laurindo
Presidente da Sociedade Brasileira de
Reumatologia



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE REUMATOLOGIA

eular

Certified



AP010
Abbott
A Promise for Life

CERTIFICADO

Porto Alegre / RS - 29 de junho 2012



Certificamos que

Melissa Claudia Bisi

participou do Curso Teórico-Prático de Ultrassom para Reumatologistas (4 horas/aula)

ministrado pelos Professores

Ieda Laurindo, José Alexandre Mendonça e Karine Rodrigues da Luz
no Novotel Aeroporto

Porto Alegre, 29 de junho de 2012


Inês Guimarães da Silveira
Presidente SRRS
Sociedade de Reumatologia do Rio Grande do Sul


Aline Delavevi do Prado
Secretária Executiva SRRS

CERTIFICADO



Certificamos que **Dra. Aline do Prado** participou do **WORKSHOP: EXAME DE ULTRASSOM EM MÃOS REUMATÓIDES**, realizado no período de 06 e 07 de novembro de 2009, na Sede da Esquete Brasil em São Paulo, SP.

São Paulo, 09 de novembro de 2009

Dra. Jeda Laurindo
Presidente Sociedade Brasileira de Reumatologia

Dr. Avi Stiel Radu Halpern
Presidente da Comissão de Imagem da SBR

APÓIO
Abbot
Abril 2010

CERTIFICADO

Se confiere el siguiente certificado a:


DRA. ALINE DEFAVERI DO PRADO


Por su participación en calidad de:

ASISTENTE

En el II Curso de Ultrasonido PREPANLAR con un total de 18 horas lectivas, NIVEL BÁSICO,
organizado por la Sociedad Chilena de Reumatología realizado entre el 22 y 24 de Abril de 2010.


II CURSO ULTRASONIDO
PREPANLAR 2010
22 AL 24 DE ABRIL / SANTIAGO CHILE


Dr. Francisco Radrigán A.
Presidente
Sociedad Chilena de Reumatología


Dra. Marta Alste S.
Directora
II Curso de Ultrasonido PREPANLAR



 **Abbott**
A Passion for Life

CERTIFICADO

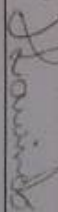
CURSO BÁSICO DE ULTRASSOM DE TORNOZELOS E PÉS EM PACIENTES COM ARTRITES INFLAMATÓRIAS

Certificamos que **Aline Defaveri do Prado** participou do


**CURSO BÁSICO DE ULTRASSOM DE TORNOZELOS E PÉS EM
PACIENTES COM ARTRITES INFLAMATÓRIAS,**

realizado no período de 29 a 30 de julho de 2010, em São Paulo, SP.

São Paulo, 30 de julho de 2010



Dr. Iêda Laurindo
Presidente da Sociedade Brasileira de
Reumatologia

APÓIO
 **Abbott**
 A Passion for Life



SOBREVIVÊNCIA
DE REUMATÓLOGIA





**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA - HOSPITAL SÃO LUCAS
SERVIÇO DE REUMATOLOGIA**



Certificado

Certificamos que a *Drª. Stine Depanovi da Prado* participou do "Treinamento em Ultrassonografia" realizado pelo Serviço de Reumatologia no dia 27 de agosto de 2010, no Auditório do Hospital São Lucas da PUCRS, com duração de 08 horas.

Porto Alegre, 28 de agosto de 2010.

Dr. Mauro W. Keiserman
Chefe do Serviço de Reumatologia
Faculdade de Medicina - HSL-PUCRS

CERTIFICADO DE PARTICIPAÇÃO

O Comitê Organizador do
"Latin American Ultrasound Workshop" certifica que

Aline Prado

participou na qualidade de ouvinte na atividade teórico-prática
educativa médica realizada nos dias 15 e 16 de abril de 2011 na
Cidade Autônoma de Buenos Aires, República Argentina.

Este certificado é prova da participação no evento e pode ser usado para
solicitar créditos em Educação Médica Continuada pela respectiva autoridade local.

[Signature]
Dr. Carlos Pineda
Diretor Honorário

[Signature]
Dr. José Alexandre Mendonça
Coordenador Científico

[Signature]
Dr. Santiago Rata
Coordenador Científico



Ultrasound Course for Rheumatologists

CERTIFICATE

ALINE DEFAVERI DO PRADO has participated in the theoretical and practical activities of the Basic Ultrasound Course for Rheumatologist that occurred from August 10th to 12th 2011, Sao Paulo. This certificate is endorsed by **EULAR, Brazilian Society of Rheumatology, and accredited by CNA.**

Luís Carlos Pinheiro

Dr. Luís Carlos Pinheiro
Brazilian Society of Rheumatology, President

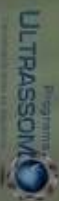
João Alexandre Mendonça

Dr. João Alexandre Mendonça
Brazilian Society of Rheumatology,
Coordinator of the Image Bank

ORGANIZED BY:



eular



SPONSORED BY
Abbott
A Division of J&J

CERTIFICADO

Porto Alegre / RS - 29 de junho 2012



Sociedade de Pneumotologia do RGS

1º Curso Teórico-Prático de Ultrassom para
Reumatologistas

2006/2012

Certificamos que

Ailene Defaveri do Prado

participou do Curso Teórico-Prático de Ultrassom para Reumatologistas (4 horas/aula)

ministrado pelos Professores

Ieda Laurindo, José Alexandre Mendonça e Karine Rodrigues da Luz

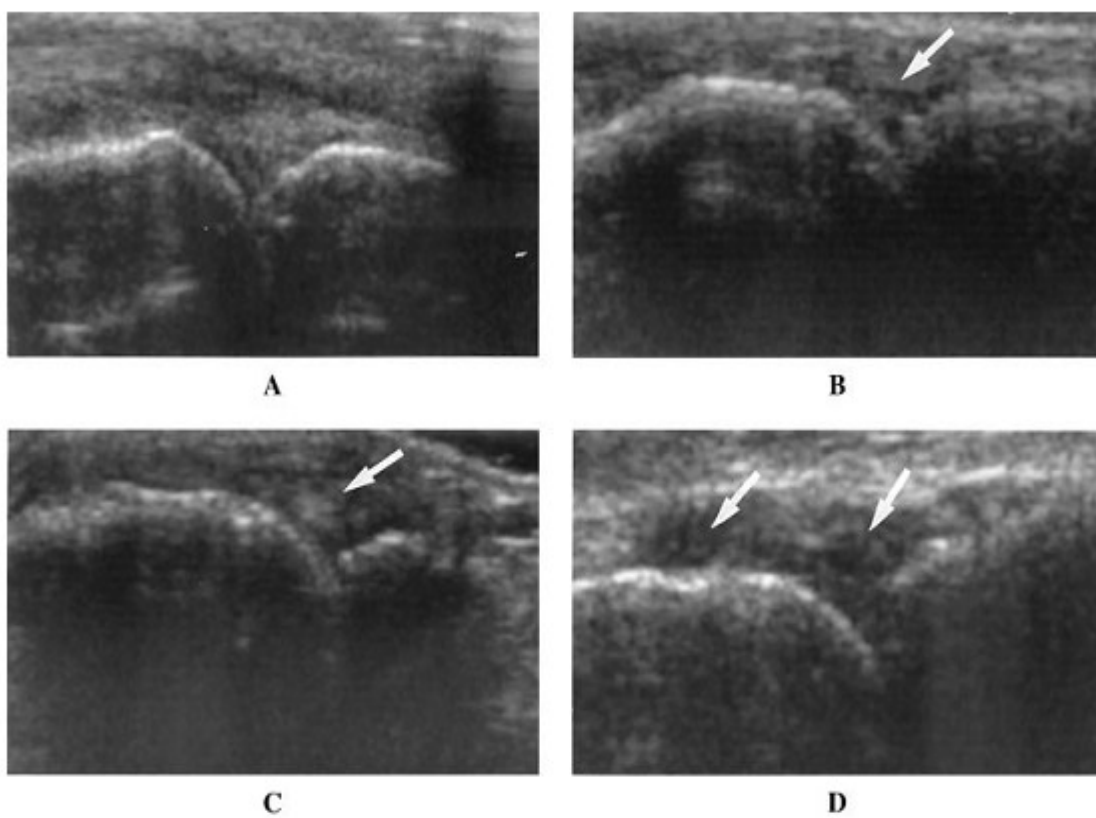
no Novotel Aeroporto

Porto Alegre, 29 de junho de 2012

Ieda Laurindo da Silveira
Presidente SBRP
Sociedade de Reumatologia do Rio Grande do Sul

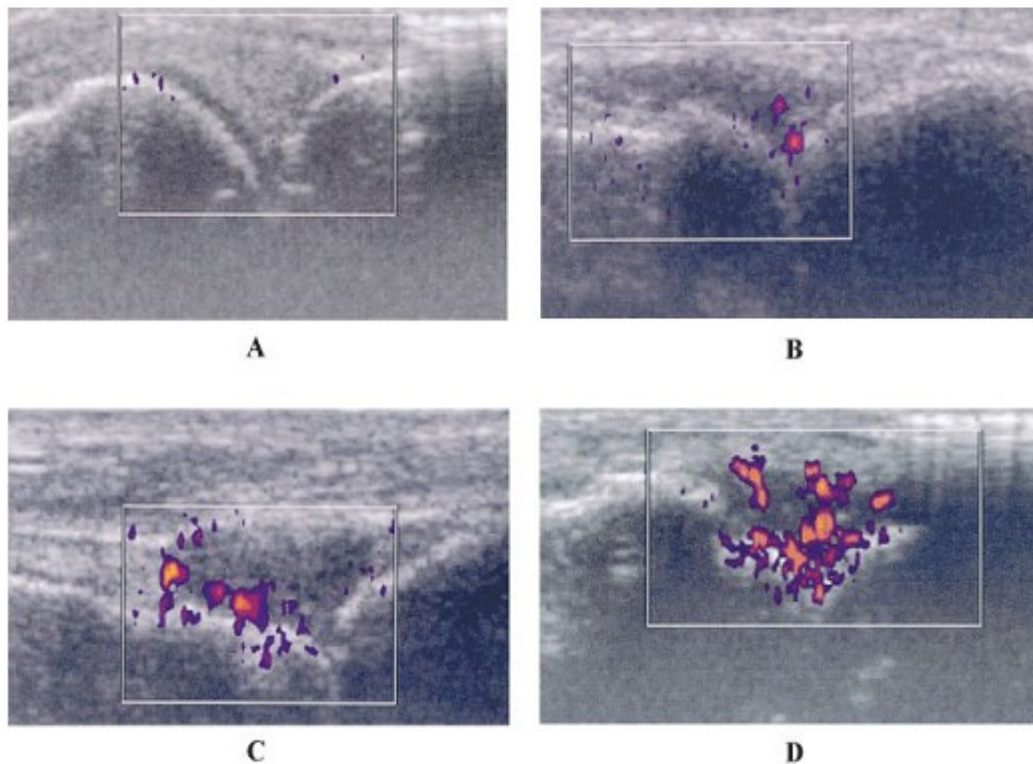
Ailene Defaveri do Prado
Secretaria Executiva SBRP

ANEXO E - AVALIAÇÃO DA SINOVITE NA ULTRASSONOGRAFIA



Fonte: adaptação Szkudlarek *et al* (2003)

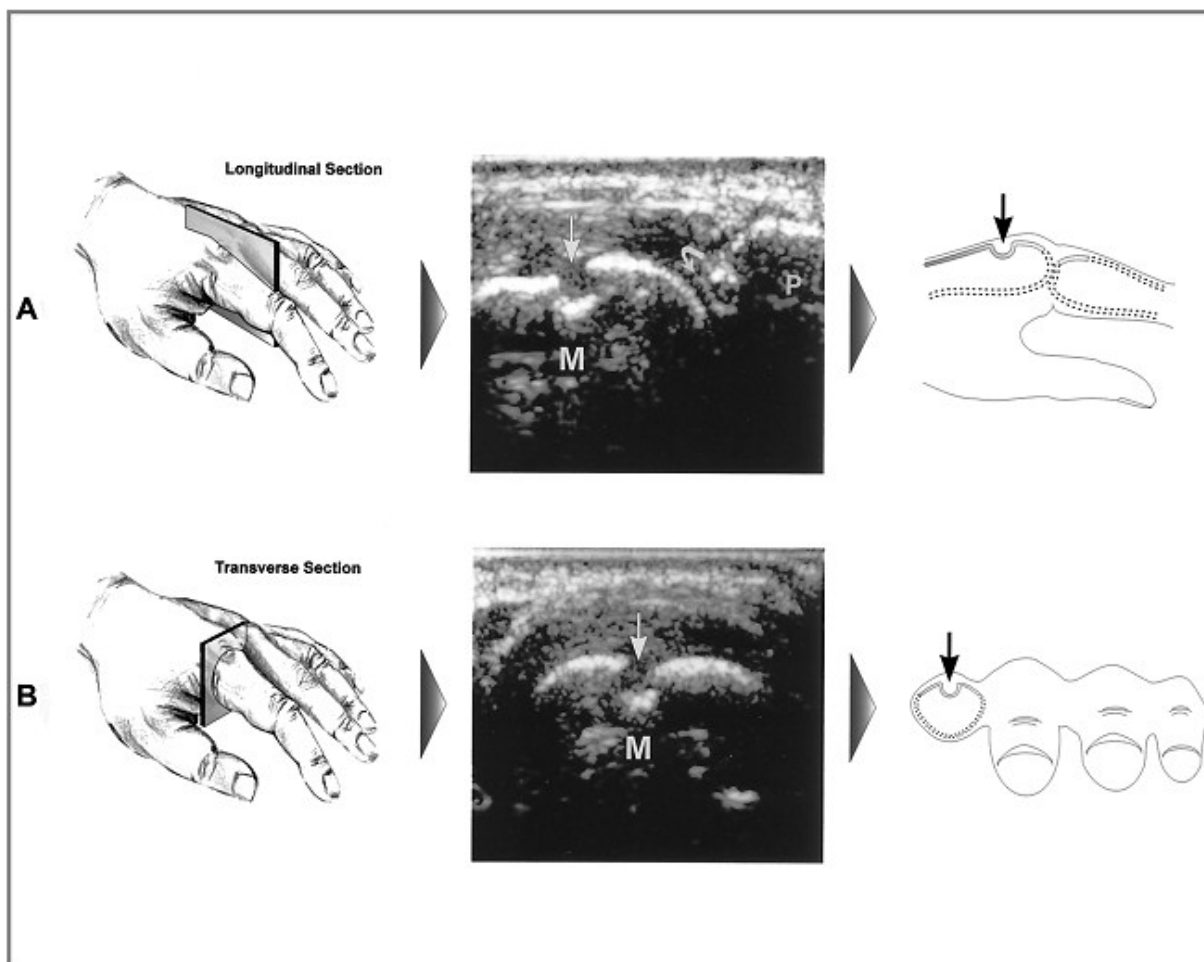
ANEXO F - AVALIAÇÃO DO POWER DOPPLER NO ULTRASSOM



A. grau=0 sem fluxo na sinóvia; B. grau=1 um sinal de PD; C. grau=2 moderada com menos de 50% de fluxo intra-articular; D. grau=3 mais de 50% de fluxo intra-articular.

Fonte: adaptação Szkudlarek *et al* (2003)

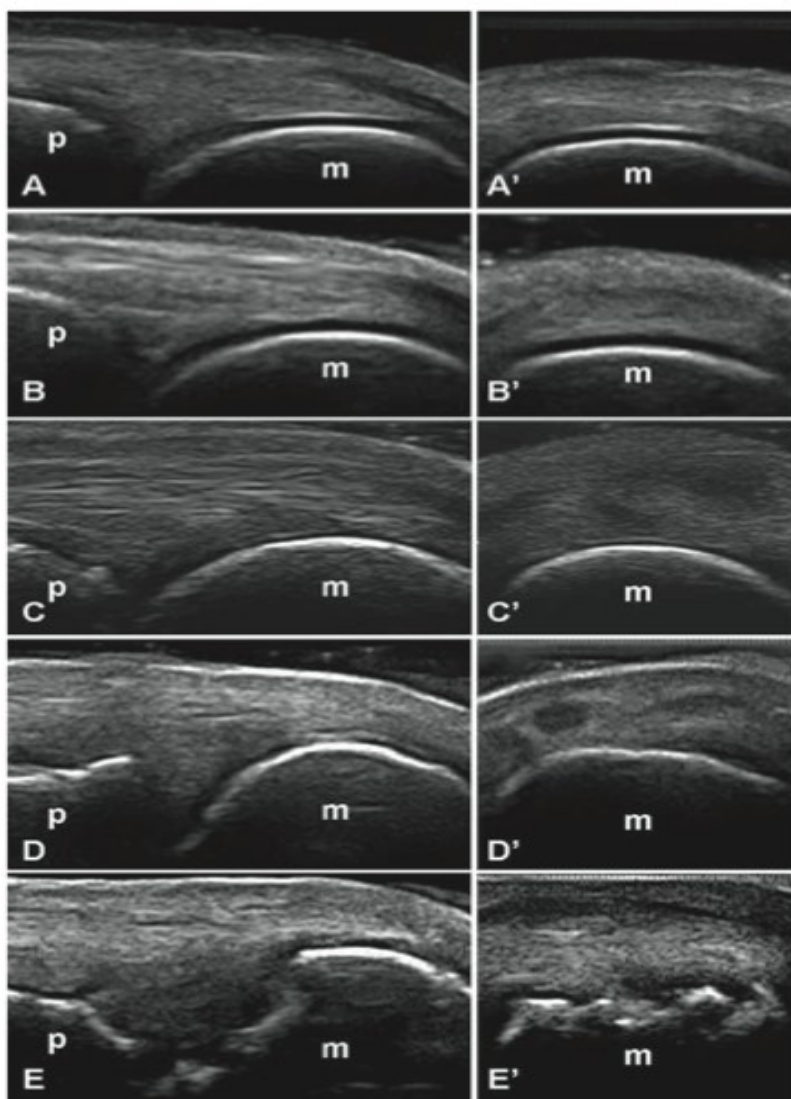
ANEXO G - AVALIAÇÃO DE EROSÃO PELA ULTRASSONOGRAFIA



A. Corte longitudinal através da segunda metacarpofalangeana, demonstrando um defeito cortical (seta reta) no cabeça da metacarpo (M). Seta curva indica o espaço articular. P = falange B. Corte transversal, confirmando o defeito como uma erosão definitiva. Em linha reta setas pretas indicam seções idênticas em A e B no esquema à direita

Fonte: adaptação Wakefield *et al* (2000)

ANEXO H – AVALIAÇÃO CARTILAGEM NA ULTRASSONOGRAFIA



Imagens de referência no escore semiquantitativo ultrassonográfico para dano cartilaginoso em cabeça metacarpiana. Imagens obtidas no aspecto dorsal longitudinal (A-E) e transversal (A'-E') com as metacarpofalangeanas em máxima flexão. A. escore = 0: normal, B. escore =1: perda da nitidez margem superficial da cartilagem hialina, C. escore=2 perda parcial da espessura da cartilagem, D. escore = 3 perda total da espessura da camada cartilaginosa sem o envolvimento da cortical óssea, E. escore=4 perda completa da camada cartilaginosa com envolvimento da cortical óssea.
m-metacarpofalangeana, p-interfalangeana

Fonte: adaptação Filippucci *et al* (2010)

ANEXO I - FICHA DE ANÁLISE CLÍNICA

PERFIL DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE CITUS # _____

Data: _____ Nome: _____
 Idade: _____ Data Nascimento: _____ Prontário: _____
 Sexo () masculino () feminino Raça () branca () negra () parda
 Profissão: _____ Aposentado - tempo?: _____
 Estado civil: _____ Procedência: _____
 Telefone: _____

Data diagnóstico:		Início dos sintomas:	
() Rigidez matinal >1h	() Artrite mãos	() Artrite em 3 ou mais articulações	() Artrite simétrica
() Nódulos reumatóides	() FR positivo	() Erosões em radiografia	
() HAS	() DM	() Sjogren	() Dislipidemia
() CI	() Obesidade	() Osteoporose	() Artrose
() Hipotireoidismo	() Tabagismo	() Fibromialgia	

Medicação	Dose	Datas	Para efeitos	Medicação	Dose	Datas
1. Prednisona		DI DT				DI DT
2. Metotrexate		DI DT				DI DT
3. Leflunomida		DI DT				DI DT
4. Cloroquina		DI DT				DI DT
5. Sulfassalazina		DI DT				DI DT
6. CaCO ₃ + Vit D3		DI DT				DI DT
7. Ac. fólico		DI DT				DI DT

ANEXO J - ARTIGO SUBMETIDO AO JOURNAL OF RHEUMATOLOGY

MUSCULOSKELETAL ULTRASONOGRAPHY: INTEROBSERVER RELIABILITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Melissa Cláudia Bisi¹, Aline Defaveri do Prado², Cristina Rabelo³, Flávia Brollo⁴, Inês Guimarães da Silveira⁵, José Alexandre de Mendonça⁶, Henrique Luiz Staub⁷

1 – Rheumatologist. Pontifical University Catholic of Rio Grande do Sul - PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

2 – MsC. Rheumatologist, PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

3 - Resident of Rheumatology, Faculty of Medicine, PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

4 - Medical Student, Faculty of Medicine, PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

5 - PhD. Rheumatologist. Associate Professor of Internal Medicine,. Faculty of Medicine, PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

6 - PhD. Rheumatologist. Professor of Rheumatology Department. Pontifical University Catholic of Campinas - PUCCAMP, Campinas, Brazil.

7 - PhD. Rheumatologist. Professor of Rheumatology and Immunology, Faculty of Medicine, PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

Address for correspondence:

Melissa Cláudia Bisi

Rheumatology Department

São Lucas Hospital of PUCRS

Av. Ipiranga 6690, room 220

90480-002 – Porto Alegre – RS – Brazil

melibisi@yahoo.com.br

Abstract

Introduction: Ultrasonography (US) has a recent use in Rheumatology, and the reliability of the method in rheumatoid arthritis (RA) patients has yet to be clarified.

Objective: To test, in a RA survey, the reproducibility of musculoskeletal US performed by Rheumatologists with one-year training through re-analysis by a Rheumatologist expert in the method. *Patients and Methods:* This cross-sectional study included consecutive RA patients from our tertiary center. US exam was performed in metacarpophalangeal joints, proximal interphalangeal joints, and wrists.

Presence of synovitis, power Doppler (PD) signal, bone erosions, and cartilage changes comprised the US parameters evaluated. A kappa value in-between 0.20 and 0.40 was considered fair; in-between 0.41 and 0.60 was moderate; in-between 0.61 and 0.80 was good; and above 0.81 was excellent.

Results: We analyzed 1380 joints of 60 RA patients (78% females, 78% caucasoids). Mean age was 58 ± 11.56 years, mean disease duration was 9.98 ± 7.79 years, mean DAS28 was 3.82 ± 1.53 , and mean HAQ was 0.91 ± 0.67 . Kappa agreement for synovitis ranged from 0.30 to 0.70; for PD signal, from 0.53 to absolute agreement; for erosions, from 0.70 to 0.97; for cartilage changes, from 0.28 to 0.63. *Conclusion:* While good, moderate and excellent interobserver agreement were obtained for erosions and PD, concordance for synovitis and cartilage changes were less impressive in our patients with active RA. Further studies on standardization of scanning technique is necessary to improve musculoskeletal US reproducibility.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Ultrasonography, Reproducibility of results

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease affecting mostly peripheral joints. Radiologically, articular involvement is characterized by cortical bone erosions, culminating with deformities (1).

The musculoskeletal ultrasonography (US) has been a breakthrough in RA diagnosis and monitoring. Recently, ultrasound has shown better sensitivity than clinical evaluation and radiography for detection of rheumatoid synovitis and joint erosion (2).

Knowingly, the US is an operator-dependent examination. The current study aims to analyze the interobserver agreement of data obtained by two Rheumatologists with one year-training in US with those of an US expert. This interobserver concordance among Rheumatologists of different experience in US has not been detailed in Brazilian RA patients to date.

Materials and Methods

Patients

Patients with RA according to criteria of the American College of Rheumatology 1987 (3) were recruited at Saint Lucas Hospital, Pontifical University Catholic of Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre - Brazil for this cross-sectional study. We excluded patients with a prior history of fracture or surgery in the dominant hand. The study was approved by the local ethics committee and all patients signed a free consent.

Patients screened were submitted blindly to US examination by a Rheumatologist. Another Rheumatologist carried out the disease activity score (DAS28) calculation. This score defines remission when below to 2.6; low activity from 2.6 to 3.2; moderate activity from 3.2 to 5.1; and severe activity > 5.1 (4). Patients also responded to the health assessment questionnaire (HAQ); in-between 0 and 1: mild limitation; greater than 1 to 2: moderate limitation; and greater than 2 to 3: severe limitation (5).

Methods

US examination of wrist, second and third proximal interphalangeal and metacarpophalangeal joints were proceeded with high-resolution machine My Lab 60 (ESAOTE, Genoa, Italy) with high-frequency linear transducer (18 MHz). The PD frequency was from 8.0 to 10.0 MHz, pulse repetition frequency (PRF) from 0.5 to 1.0. The examination was performed on the dominant side dorsal and ventral in longitudinal and transverse scan, to evaluate the following parameters: presence of synovitis (qualitative and semi-quantitative), signal of power Doppler (PD, qualitative and semi-quantitative), presence of erosions (qualitative) and cartilage assessment (qualitative and semi-quantitative scores).

Images were recorded and archived on the dropbox site, so that all investigators obtained remote access. The examination was carried out by two Rheumatologists with the same one-year level of US training (EULAR basic and intermediate courses), one of them the main author of this study. Each Rheumatologist examined independently, at different times, 30 different patients (total database of 60 patients). In addition, each of the two played their own images and

recorded separately assessments to be re-analyzed by a Rheumatologist expert in musculoskeletal US. This PhD expert has over five years experience in musculoskeletal US and is a national reference in the field. None of the three involved in the evaluations had knowledge of the interpretation of the other. Statistical testing was proceeded using the total data from the two Rheumatologists and re-analysis by the expert.

In the US analysis, synovitis was scored by gray scale US as: 0=absence; 1=mild (discrete hypoechoic image / anechoic in the joint capsule); 2=moderate (the joint capsule is elevated parallel to the joint area); and 3=severe (important distention of the joint capsule) (6).

Quantitative evaluation of synovial inflammatory activity through the PD was classified as: 0=absence (no signal PD, no intra-articular color signal); 1=mild (up to 3 color signals or 2 single and 1 confluent signal in the intra-articular area); 2=moderate (greater than grade 1 to <50% of the intra-articular area filled with color signals); and 3=severe (> 50% flow intra-articular area filled with color signals) (7).

The presence of erosions was evaluated in the transverse and longitudinal plane and rated as follows: 0=no erosion; 1=very small (<1mm); 2= small (1-2mm); 3=moderate (2-4mm); and 4=large (> 4mm) (8).

Cartilage assessment was divided in: 0=normal hyaline cartilage; 1=loss of sharpness of the superficial margin of the hyaline cartilage; 2=partial thickness defect of cartilage layer; 3=thickness defect of cartilage with normal subchondral bone; and 4=complete loss of cartilage layer and subchondral bone involvement (9).

Statistics

Kappa values were utilized to assess interobserver concordance of variables. The weighted kappa was calculated when the linear correlation was below 50%. The PABAK (prevalence-adjusted bias-adjusted kappa) was utilized for linear correlations above 50% (10). Confidence intervals were obtained using the standard error (SE) of weighted kappa (wk) (nonzero) as follows: [interval lower kappa= $-1.96 * SE (wk)$] and [high range kappa = $+ 1.96 * SE (wk)$] (10).

Kappa values were divided in: <0.20: poor concordance; between 0.21 and 0.40: fair; between 0.41 and 0.60: moderate; between 0.61 and 0.80: good; and between 0.81 and 1: excellent (11). The significance level for statistical tests was 5%. Statistical programs used were SPSS 12.1 and WinPepi for different kappa calculation.

Results

Out of the 60 RA patients, 47 (78%) were females, and also 78% were Caucasian. Mean age was 58 ± 11.56 years, while the mean disease duration was 9.98 ± 7.79 years. Forty-two patients (70%) tested positive for rheumatoid factor. The mean DAS28 was 3.8, pointing to moderate disease activity, while the mean HAQ (0.91) indicated mild limitations to our patients.

A total of 1380 images of the 60 patients were scanned by the two investigators. Tables 1 and 2 show the agreement's rates of data from the two Rheumatologists and the expert. The kappa values disclosed good to excellent agreement for erosion (0.70-0.97); moderate to excellent to PD (0.53-1), here including absolute agreement

in the third metacarpophalangeal ventral; and fair to good concordance for synovitis (0.30-0.70) and cartilage changes (0.28-0.63).

Discussion

The usefulness of US in monitoring structural changes of rheumatoid joints has been previously reported (12,13). Technological advances have improved the definition of US images, expanding the spectrum of the method in Rheumatology and other areas (14,15).

The main objective of our study was to evaluate the interobserver concordance of musculoskeletal US in RA patients, an issue yet to be explored. The central idea was to analyze data from two Rheumatologists trained in basic and intermediate US courses with re-analysis by a Rheumatologist expert in musculoskeletal US.

The great majority (about three quarter) of our survey of 60 RA patients was of Caucasian women. The ratio female-male was similar to that described in Europe and United States (16). Mean age of our patients was around 60 years, with mean disease duration of approximately 10 years. Age of disease onset, in our survey by 50 years, was higher than previously reported (16).

As a whole, our RA population showed active disease (mean DAS28 3.8, configuring moderate activity). In fact, only two patients were in remission ($DAS28 \leq 2.6$). As for the HAQ (mean value 0.91) our survey showed mild functional limitation; only four patients had severe limitations ($HAQ > 2.0$).

We analyzed a total of 1380 images as to the presence of synovitis, PD signal, bone erosion and cartilage changes. The usual Cohen kappa coefficient (17) was not appropriate for our study, since we dealt with ordered semiquantitative variables and great heterogeneity in the prevalence of such variables. We then set up to use the weighted kappa when the linear correlation was below 50%, and PABAK for concordances above 50% (18).

The highest concordance in our study (good to excellent kappas, 0.70 to 0.97) concerned the presence of bone erosions. Kappas for PD were moderate to excellent (0.53 to 1.00), including absolute agreement in the third MCP. By looking at the pictures, however, we noticed that no patient had positive PD at this location. As to synovitis, data were well less impressive, with kappas varying from fair to good at the most (0.30 to 0.70). Worthy of note, synovitis and PD are variables that must be analyzed dynamically in the US examination; a subtle change in the transducer angle may spoil the interpretation of these parameters.

The interobserver agreement for musculoskeletal US was evaluated by Naredo *et al.* in 2006 (19). This project ("Teach the Teachers") included 22 Rheumatologists and one experienced Radiologist. In hands and wrists, mean kappa value for synovitis was 0.73, just higher than ours; as to erosions, their kappa value (0.64), although conceptually moderate, was lower than the one we obtained.

Iagnocco *et al.* reported kappa values for synovitis, tenosynovitis and erosions between 0.73 and 0.89; again, concordance for synovitis, but not for erosions, was higher than in our study (20). According to Gutierrez *et al.*, a 4-week training for

Rheumatologists with no experience in US was enough to achieve moderate to excellent concordance for bone erosions (21).

Kappas for cartilage changes can also be interpreted as a negative surprise in our study (performance fair to good at the maximum, 0.28 to 0.63). In theory, images of cartilage should have been more reproducible, since their interpretation is static. Cartilage evaluation was only recently standardized (22); this implies difficulties in training professionals for this parameter. Knowingly, basic and intermediate US courses tend to emphasize training for the synovitis and erosion parameters. Slightly differently from our data, Filippucci *et al.* reported moderate to good interobserver concordance for cartilage changes (0.56 to 0.76) (22).

The US has been considered an operator-dependent test. For this reason, US studies of interobserver reliability are of great importance. European Rheumatologists highly experienced in musculoskeletal US formatted the EULAR Standing Committee for Education and Training in US, in order to spread US knowledge in Rheumatology to different countries (23). As long as the US standardization takes place, the amount of evidence-based multicentre studies will naturally augment.

Despite the overall good concordance obtained for the majority of variables herein evaluated, we recognize that the knowledge of musculoskeletal US has a learning curve that is dependent on the increasing experience of the examiner and parameters standardization. The US, an emerging extension of physical exam for the Rheumatologist, stands not only as a diagnostic tool, but also as a parameter of disease monitoring.

Our study presents logistical limitations that should be mentioned. The RA sample could be larger, for a more reliable statistics. The US procedures were not carried out simultaneously. Lastly, we were not able, for the moment, to compare US variables with scores of activity and functional impairment.

In summary, in our survey of active RA patients, the majority of the US variables proved reproducible. There was fair to good interobserver reliability for synovitis and cartilage changes, moderate to excellent for PD and good to excellent for bone erosions. Newer studies should better define the usefulness and reproducibility of musculoskeletal US in RA and other related rheumatic disorders.

References

- 1 - Van den Berg WB, Van Lent PL, Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI. Amplifying elements of arthritis and joint destruction. *Ann Rheum Dis*.2007;66(Suppl 3):iii45-8.
- 2 - Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* .2003;30(1):966–71.
- 3 - Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, *et al*.The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.1988;31(3):315-24.
- 4 - Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*.2005;19(1):91-116.
- 5- Fries JF, Spitz P, Kraines G, Holman H. Measurement of Patient Outcome in Arthritis. *Arthritis Rheum*.1980;23(2):137-45.
- 6 - Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 suppl 39):S14-8.

7 - Szkudlarek M, Court-Payen M, Stranberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. The Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. A Comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.*2001;44(9):2018-23.

8 - Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, Sanchez EN, Iagnocco A, Schmidt WA, Bruyn GA, Kane D, O'Connor PJ, Manger B, Joshua F, Koski J, Grassi W, Lassere MN, Swen N, Kainberger F, Klauser A, Ostergaard M, Brown AK, Machold KP, Conaghan PG; OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for Ultrasonographic pathology. *J.Rheumatol.*2005;32(12):2485-7.

9 - Disler DG, Raymond E, May DA, Wayne JS, McCauley TR. Articular cartilage defects: in vitro evaluation of accuracy and interobserver reliability for detection and grading with US. *Radiology.*2000;215(3):846-51.

10 - Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions, 3rd ed. Hoboken NJ, USA: John Wiley & Sons;2003.

11 - Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement.*1960;20:37-46.

12 - Mendonça JA, Yazbek MA, Laurindo IM, Bertolo MB. Wrist ultrasound analysis of patients with early rheumatoid arthritis. *Braz J Med Biol Res.*2011;44(1):11-5.

13 - Naredo E, Bonillag, 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(3):375-81.

14 - Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, *et al.* Ultrasound imaging for the rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol.*2006;24(1):1-5.

15 - Grassi W, Salaffi F, Filippucci E. Ultrasound in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*2005;19(3):467-85.

16 - Mody GM, Cardiel MH. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.*2008;22(4):621-641

17 - Guggenmoos-Holzmann, I. The Meaning of Kappa: Probabilistic Concepts of Reliability and Validity Revisited. *J Clin Epidemiol.*1996;49(7):775-782.

18 - Vieira AJ, Garrett JM. Understanding Interobserver Agreement: The Kappa Statistic. *Family Medicine* 2005;37(5):360-3.

19 - Naredo E, Möller I, Maragues C *et al.* Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "Teach the Teachers" rheumatologist course. *Ann Rheum Dis.*2006;65(1):14-9.

20 - Iagnocco A, Ossandon A, Coari G, Conti F, Priori R, Alessandri C, *et al.* Wrist joint involvement in systemic lupus erythematosus. An ultrasonographic study. *Clin Exp Rheumatol.*2004;22(5):621-4.

21 - Gutierrez M, Filippucci E, Ruta S, Salaffi F, Blasetti P, Geso L D, Grassi W. Inter-observer reliability of high-resolution ultrasonography in the assessment of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: experience of an intensive dedicated training programme. *Rheumatology.*2011;50(2):373-80.

22 - Filippucci E, Luz KR, Di Geso L, Salaffi F, Tardella M, Carotti M *et al.* Interobserver reliability of ultrasonography in the assessment of cartilage damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.*2010;69(10):1845-8.

23 - Scheel AK, Schmidt WA, Hermann KG, Bruyn GA, D'Agostino MA, Grassi W, *et al.* Interobserver reliability of rheumatologist performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "Train the Trainer" course. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7):1043-9.

Table 1. Agreement and kappa values for synovitis and power Doppler

	Synovitis			Power Doppler		
	Agreement (%)	kappa	95% CI	Agreement (%)	kappa	95% CI
wrist dorsal	58	0.44*	0.27 - 0.61	68	0.53*	0.32 - 0.74
wrist ventral	64	0.47*	0.25 - 0.69	90	0.87*	0.84 - 0.90
2 MCP dorsal	63	0.51*	0.35 - 0.67	91	0.89*	0.76 - 1.02
2 MCP ventral	45	0.30**	0.13 - 0.47	91	0.83*	0.46 - 1.20
2 MCP radial	-	-	-	-	-	-
3 MCP dorsal	66	0.56*	0.38 - 0.74	95	0.93*	0.75 - 1.11
3 MCP ventral	55	0.33*	0.10 - 0.56	100	1*	NC
2 PIP dorsal	65	0.53*	0.31 - 0.75	85	0.77*	0.52 - 1.02
2 PIP ventral	81	0.63*	0.35 - 0.91	97	0.93*	0.91 - 0.95
3 PIP dorsal	73	0.64*	0.41 - 0.87	84	0.77*	0.55 - 0.99
3 PIP ventral	80	0.70*	0.38 - 1.02	98	0.97*	0.97 - 0.98

MCP:metacarpophalangeal joints; PIP:proximal interphalangeal; CI:confidence interval; NC: not calculated

*when agreement > 50%, considered PABAK

**when agreement < 50%, considered weighted kappa.

Table 2. Agreement and kappa values for erosions and cartilage changes.

	Erosion			Cartilage		
	Agreement (%)	kappa	95% CI	Agreement (%)	kappa	95% CI
2 MCP dorsal	93	0.87*	0.73 - 1.01	67	0.58*	0.37 - 0.79
2 MCP ventral	95	0.90*	0.90 - 0.90	-	-	-
2 MCP radial	88	0.77*	0.60 - 0.94	-	-	-
3 MCP dorsal	85	0.70*	0.46 - 0.94	70	0.63*	0.45 - 0.81
3 MCP ventral	98	0.97*	0.35 - 1.59	-	-	-
2 PIP dorsal	95	0.90*	0.36 - 1.44	-	-	-
2 PIP ventral	93	0.87*	0.37 - 1.37	-	-	-
3 PIP dorsal	95	0.90*	0.36 - 1.44	-	-	-
3 PIP ventral	97	0.93*	0.32 - 1.54	-	-	-

MCP:metacarpophalangeal joints; PIP:proximal interphalangeal; CI: confidence interval; NC: not calculated

*when agreement > 50%, considered PABAK.

ANEXO K – CONFIRMAÇÃO DO RECEBIMENTO DO ARTIGO PELO JOURNAL OF RHEUMATOLOGY

Assunto: The Journal of Rheumatology - Manuscript ID 2013-0096

Data: 20 de janeiro de 2013 12:26:21 BRST

Para: melibisi@yahoo.com.br

Cc: melibisi@yahoo.com.br, adprado@gmail.com, cristinarabelo@yahoo.com.br, flaviabrollo@hotmail.com, igsil@cpovo.net, mendoncaja@ig.com.br, henriquestaub@terra.com.br
20-Jan-2013

Dear Dr. Bisi:

Thank you for submitting your article "Musculoskeletal Ultrasonography: interobserver reliability in Rheumatoid Arthritis", MS No. 2013-0096, which will receive careful consideration of our editorial committee. Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at

<http://mc.manuscriptcentral.com/jrheum> and edit your user information as appropriate.

Compliance with authorship criteria and conflict of interest guidelines is a requirement of publication.

For details see these instructions in our Guide

for Authors Submitting Manuscripts (<http://www.jrheum.com/guidelines.html>).

As a rule manuscripts are presented for consideration at regularly scheduled meetings of the Editor-in-Chiefial Committee. Therefore authors should

allow up to 15 business days for assignment of their manuscript for review.

If accepted, your submission will be published both in print and in our full-text online edition at jrheum.org.

As one of the measures in support of a full text online edition of The Journal, a charge of \$60.00 per print edition page applies. This publication

charge applies to all peer reviewed submissions* accepted for publication. A statement of charges accompanies page proofs. Charges do not apply to manuscripts submitted as part of a supplement.

If your submission includes colour illustrations, please note that optional colour reproduction is available at a reduced rate. Information regarding colour charges is forwarded on acceptance for publication.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to

<http://mc.manuscriptcentral.com/jrheum> .

We look forward to considering your contribution for publication in The Journal of Rheumatology in print and online.

Sincerely,
Carlyle Rodrigo,
Manuscript Manager
The Journal of Rheumatology

*Correspondence exempted