



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Novo sistema de escore ultrassonográfico (US10) musculoesquelético das articulações das mãos e punho para avaliação de pacientes com artrite reumatoide em fase inicial

Karine R. Luz^a, Marcelo M. Pinheiro^a, Giovanna S. Petterle^a, Marla F. dos Santos^a, Artur R.C. Fernandes^b, Jamil Natour^{a,*} e Rita N.V. Furtado^a

^a Divisão de Reumatologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Radiologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 29 de setembro de 2014

Aceito em 25 de março de 2016

On-line em 8 de julho de 2016

Palavras-chave:

Artrite reumatoide em fase inicial

Mão

Ultrassom

Escore

R E S U M O

Objetivo: Propor um novo sistema de escore ultrassonográfico das articulações da mão e punho (US10) para a avaliação de pacientes com artrite reumatoide (AR) e correlacionar o US10 com variáveis clínicas, laboratoriais e funcionais.

Métodos: Foram submetidos 48 pacientes com AR em fase inicial a avaliações clínicas e laboratoriais, bem como a exames cegos de ultrassom (US) no início do estudo e com 3, 6 e 12 meses. O sistema US10 proposto envolveu a avaliação do punho e das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais do segundo e terceiro dígitos. O escore consistiu em parâmetros inflamatórios (proliferação sinovial [PS], Power Doppler [PD] e tenossinovite [TN]) e parâmetros de danos articulares (erosão óssea [EO] e danos na cartilagem [DC]). PS, PD, EO e DC foram pontuados qualitativamente (0 a 1) e semiquantitativamente (graus 0 a 3). A tenossinovite foi pontuada como presença/ausência. A avaliação envolveu também o escore 28-Joint Disease Activity (DAS28), o Health Assessment Questionnaire (HAQ) e o nível de proteína C-reativa (PCR).

Resultados: A duração média dos sintomas foi de $7,58 \pm 3,59$ meses. Foram encontradas correlações estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre os parâmetros de inflamação e a PCR no início do estudo e entre as mudanças nessas variáveis ao longo do estudo. Foram encontradas também correlações significativas ($p < 0,05$) entre o escore DAS28 e a PD e TN no início do estudo e entre as mudanças no escore DAS28 e PS e TN em todo o seguimento. Além disso, foram encontradas correlações significativas entre as mudanças no escore dos parâmetros de inflamação e no escore HAQ ao longo do seguimento.

Conclusão: O sistema de escore US10 proposto provou ser uma ferramenta útil para monitorar a inflamação e o dano articular em pacientes com AR em fase inicial, demonstra correlações significativas com as alterações longitudinais na atividade da doença e no estado funcional.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: jnatour@unifesp.br (J. Natour).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.03.007>

0482-5004/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

A new musculoskeletal ultrasound scoring system (US10) of the hands and wrist joints for evaluation of early rheumatoid arthritis patients

A B S T R A C T

Keywords:

Early rheumatoid arthritis
Hand
Ultrasound
Score

Objective: To propose a novel ultrasound scoring system for hand and wrist joints (US10) for evaluation of patients with early rheumatoid arthritis (RA) and to correlate the US10 with clinical, laboratory and functional variables.

Methods: Forty-eight early RA patients underwent clinical and laboratory evaluations as well as blinded ultrasound (US) examinations at baseline, three, six and 12 months. The proposed US10 system involved the assessment of the wrist, second and third metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints. The score consisted of inflammation parameters (synovial proliferation [SP], power Doppler [PD] and tenosynovitis [TN]) and joint damage parameters (bone erosion [BE] and cartilage damage [CD]). SP, PD, BE and CD were scored qualitatively (0-1) and semi-quantitatively (grades 0-3). Tenosynovitis was scored as presence/absence. The evaluation also involved the 28-Joint Disease Activity Score (DAS28), Health Assessment Questionnaire (HAQ) and C-reactive protein level (CRP).

Results: Mean duration of symptoms was 7.58 ± 3.59 months. Significant correlations ($p < 0.05$) were found between inflammation parameters and CRP at baseline and between the changes in these variables throughout the study. Significant correlations ($p < 0.05$) were found between DAS28 score and both PD and TN at baseline and between the changes in DAS28 score and both SP and TN throughout the follow up. Moreover, significant correlations were found between the changes in inflammation parameter scores and HAQ score throughout the follow up.

Conclusion: The proposed US10 scoring system proved to be a useful tool for monitoring inflammation and joint damage in early RA patients, demonstrating significant correlations with longitudinal changes in disease activity and functional status.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Nos últimos anos, o ultrassom (US) musculoesquelético tem sido empregado para monitorar pacientes com artrite reumatoide (AR) quanto à atividade da doença e danos articulares.¹⁻⁶ A atividade da doença é avaliada com a escala de cinza e o *Power Doppler* (PD) da sinovite e tenossinovite.^{4,5,7,8} No entanto, não há consenso em relação à avaliação ultrassonográfica da sinovite (proliferação sinovial e PD) nas articulações, já que a pontuação é feita com uma variável binária (presença/ausência de sinovite) ou com uma variável semiquantitativa (normalmente com uma escala de 0 [ausência de sinovite] a 3 [sinovite grave]).⁹⁻¹⁴

O US também pode ser usado para avaliar os danos articulares e provou ser sensível à detecção de erosão óssea, o que é importante para o diagnóstico e a avaliação da AR, especialmente nas pequenas articulações das mãos e dos pés.^{6,10} Na verdade, o US tem maior capacidade de detectar erosões nas articulações metacarpofalângicas (MCF) em pacientes com AR em fase inicial do que a radiografia.⁶ Tal como a sinovite, a erosão óssea pode ser avaliada com um sistema de escore semiquantitativo, com excelente concordância interobservadores (CII = 0,78 e $k = 0,68$).¹⁰

Diversos estudos avaliaram diferentes escores simplificados e relataram correlações satisfatórias com índices clínicos de atividade da doença.¹⁵⁻¹⁸ As articulações das mãos (interfalângica proximal [IFP] e [MCF]) e dos punhos são as mais

afetadas na AR em fase inicial e são sistematicamente avaliadas por meio de exames físicos e para decisões relacionadas com o tratamento.¹⁹⁻²² No entanto, não há evidências suficientes sobre quais articulações e recessos sinoviais são melhores para a detecção ultrassonográfica da sinovite. A investigação prospectiva de um sistema simplificado de escore do US para essas articulações em pacientes virgens de fármacos antirreumáticos modificadores da doença (Dmard) com AR em fase inicial pode ser útil para o seguimento clínico e para o monitoramento terapêutico.

Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar um novo sistema de escore ultrassonográfico para a avaliação da inflamação e dos danos articulares nas articulações das mãos e dos punhos, denominado US10, e correlacionar os parâmetros ultrassonográficos da inflamação e danos articulares com a avaliação clínica, laboratorial, funcional e achados radiográficos em pacientes com AR em fase inicial em 12 meses de seguimento.

Pacientes e métodos

Pacientes

Fez-se um estudo de coorte prospectivo que envolveu 48 pacientes consecutivos com AR em fase inicial, com duração dos sintomas de mais de seis semanas e menos de um ano. Os indivíduos foram recrutados a partir do Ambulatório

de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo. Este estudo recebeu a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: diagnóstico de AR com base nos critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1987 e 2010 ou um ponto de corte $\geq 8,0$ no escore do modelo de Leiden de validação preditiva.^{23,24} O escore de Leiden é composto por nove variáveis clínicas e laboratoriais, incluindo idade, sexo, localização dos sintomas articulares, rigidez matinal, contagem das articulações sensíveis e inchadas, níveis de PCR e presença de FR e anticorpos anti-CCP. Cada item tem um valor e uma variação de escore de 0 a 14. Um paciente é classificado como AR em fase inicial se apresentar um escore ≥ 8 .²⁵

Os critérios de exclusão foram os seguintes: tratamento prévio com Dmard, uso de glicocorticoides por via oral > 10 mg/dia nas últimas três semanas ou glicocorticoide parenteral nas quatro semanas anteriores, nível de aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase três vezes acima do limite superior do normal, hipoplasia da medula óssea, sobreposição de qualquer outra doença do colágeno, suspeita de doença linfoproliferativa, sorologia positiva para hepatite B ou C e gravidez.

Todos os pacientes foram submetidos a exames clínicos e laboratoriais e a avaliações ultrassonográficas no início do estudo e com 3, 6 e 12 meses. Usou-se em todos os pacientes um protocolo terapêutico bem controlado aplicado por um único reumatologista que era cego em relação à avaliação ultrassonográfica. Os pacientes começaram com metotrexato (MTX) 15 mg/semana, que foi aumentada para 25 mg/semana durante os primeiros três meses. As etapas subsequentes para os pacientes com uma resposta insuficiente (DAS28 $> 3,2$ e avaliação da atividade global da doença pelo médico $> 4,0$ [0-10 cm]) foram leflunomida com MTX 15 mg/semana, leflunomida e MTX 25 mg/semana, adalimumab e MTX 15 mg/semana e, finalmente, MTX 15 mg/semana com um segundo agente biológico.

Avaliação clínica

Os pacientes foram avaliados clinicamente em todas as consultas. Avaliaram-se clinicamente 28 articulações (IFP, MCF,

punhos, cotovelos, ombros e joelhos bilateralmente) à procura de inchaço e sensibilidade. Também foram usados os seguintes instrumentos: avaliação da atividade global da doença pelo médico (0-10 cm); avaliação da atividade global da doença pelo paciente (0-10 cm); versão brasileira da subescala funcional do *Stanford Health Assessment Questionnaire* (HAQ)²⁶; e o *28-Joint Disease Activity Score* (DAS28).

Exames laboratoriais

A dosagem do nível de proteína C-reativa (PCR) (mg/dL) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) (mm/h) foram determinadas em todas as consultas. O fator reumatoide IgM e os anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) foram avaliados no início do estudo.

Avaliação ultrassonográfica

Foi feita por um reumatologista treinado, com oito anos de experiência em US, que desconhecia todos os outros resultados do estudo. Os exames de US foram feitos com o aparelho MyLab60 (Esaote, Biomedica – Gênova, Itália), equipado com uma sonda linear de banda larga com frequência de 6 a 18 MHz.

Foram feitos exames de US pela técnica de escala de cinza (Gsus) multiplanar sistemática e PD em 10 articulações (punho, MCF2, MCF3, IFP2 e IFP3 em ambas as mãos) de modo padronizado, com base nas diretrizes da *European League Against Rheumatism*.²⁷ Todas as regiões articulares foram avaliadas com parâmetros de inflamação e de danos articulares.

A. Parâmetros de inflamação (fig. 1):

1. Proliferação sinovial (PS):

Sinovite pelo Gsus – proliferação sinovial, definida como um tecido intra-articular hipoeoico anormal que é não deslocável e fracamente compressível visualizado nos planos transversal e longitudinal;²⁸ foram incluídos os 20 locais sinoviais a seguir em 10 articulações: punhos (recessos dorsal e ulnar do carpo); segunda e

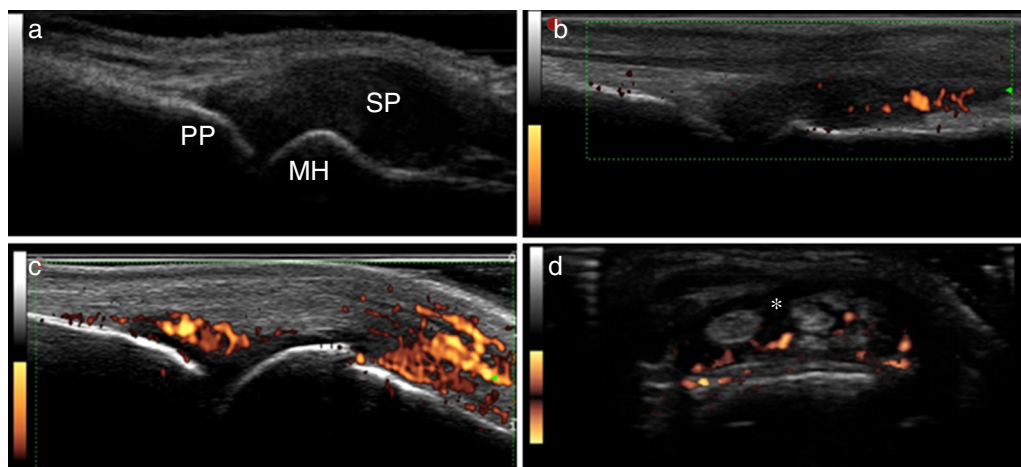


Figura 1 – Parâmetros de inflamação do US10: a, proliferação sinovial grau 3; b, sinovite pelo Power Doppler grau 2; c, sinovite pelo Power Doppler grau 3; d, tenossinovite pelo Power Doppler. MH, cabeça do metacarpal; PP, falange proximal; SP, proliferação sinovial; *, tenossinovite.

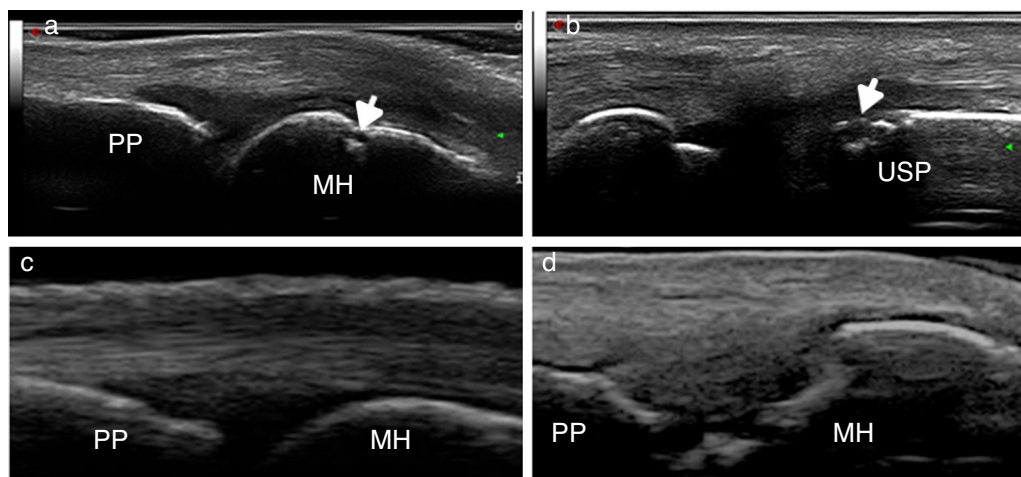


Figura 2 – Parâmetros de danos articulares do US10: a, erosão óssea grau 2; b, erosão óssea grau 3 (seta); c, danos na cartilagem de grau 2; d, danos na cartilagem de grau 3.

MH, cabeça do metacarpal; PP, falange proximal; USP, processo estiloide da ulna.

terceira articulações MCF (aspectos dorsal e palmar); segunda e terceira articulações IFP (aspecto palmar).

A proliferação sinovial foi analisada em todos os locais, como segue:

- Avaliação semiquantitativa (PSSQ) – Grau 0 (ausência), Grau 1 (pequena linha hipoeicoica/anecoica sob a cápsula articular), Grau 2 (cápsula articular elevada paralela à área articular) e Grau 3 (grande distensão da cápsula articular)^{10,14};
- Avaliação qualitativa (PSQ) – avaliação binária – 0 (ausente) ou 1 (presente, em caso de escore semiquantitativo Graus 2 ou 3).

2. Fluxo sanguíneo sinovial:

Foi avaliado por PD em cada um dos locais sinoviais intra-articulares. As configurações de PD foram padronizadas com uma frequência de repetição de pulso de 750 Hz e uma frequência do modo de cor de 12 MHz. Filtros de parede foram configurados com o menor valor, enquanto o ganho de cor foi aumentado para o valor mais alto, não gerou sinais de PD sob o córtex ósseo.

Os sinais intra-articulares de PD foram avaliados e classificados em escores qualitativo e semiquantitativo:

- Semiquantitativo (PDSQ) – Grau 0 (nenhum fluxo na membrana sinovial); Grau 1 (sinais de um único vaso); Grau 2 (sinais de vasos confluentes em menos da metade da área da membrana sinovial); Grau 3 (sinais de vasos em mais da metade da área da membrana sinovial);¹⁰
- Qualitativo (PDQ) – avaliação binária – 0 (ausente) ou 1 (presente, em caso de escore semiquantitativo Grau 1).

3. Tenossinovite

Definida como um tecido hipoeicoico ou anecoico espessado com ou sem líquido no interior da bainha tendínea.²⁸ Foram avaliados os seguintes tendões: extensor comum dos dedos; extensor ulnar do carpo; flexor comum dos dedos (tendões flexores do segundo e terceiro dígitos). A tenossinovite foi

avaliada e classificada em um escore qualitativo Gsus e PDUS:

- Qualitativo (TECQ) – avaliação binária – 0 (ausente) ou 1 (presente);
- Qualitativo (TPDQ) – avaliação binária – 0 (ausente) ou 1 (presente).

B. Parâmetros de dano articular (fig. 2):

1. Erosão óssea

Foi definida como uma interrupção na superfície óssea em dois planos perpendiculares.²⁸ A localização de cada erosão foi registrada com base no osso envolvido, como segue:

- Quadrante dorsal das cabeças do segundo e terceiro metacarpais;
- Quadrante lateral da cabeça do segundo metacarpal;
- Quadrante dorsal da segunda e terceira falanges;
- Processo estiloide da ulna.

As erosões ósseas foram classificadas em escores qualitativo e semiquantitativo:

- Semiquantitativo (EOSQ) – Grau 0 (superfície óssea normal); Grau 1 (superfície óssea irregular, sem formação de defeito visto em dois planos); Grau 2 (formação de defeitos na superfície óssea vistos em dois planos); e Grau 3 (defeito ósseo que causa destruição óssea extensa);¹⁰
- Qualitativo (EOQ) – avaliação binária – 0 (ausente) ou 1 (presente, se escore semiquantitativo Grau 2 ou 3).

2. Danos na cartilagem

Os exames de US foram focados na avaliação da cartilagem hialina em vista dorsal das cabeças do segundo e terceiro metacarpais. As características normais da cartilagem hialina da cabeça do metacarpal incluíram duas margens hipereicoicas nítidas, regulares e contínuas que delimitam uma banda anecoica homogênea.^{29,30}

Os danos na cartilagem foram avaliados com os seguintes sistemas de escore semiquantitativo e qualitativo:

- Semiquantitativo (DCSQ) – Grau 0 (cartilagem hialina normal); Grau 1 (perda de nitidez da margem

Tabela 1 – US10: Intervalo de escore para cada parâmetro de ultrassom da mão

Parâmetros de ultrassom - US10	Intervalo de escore
10 articulações (segunda e terceira MCF e IFP, e punhos)	
<i>Parâmetros inflamatórios</i>	
PSQ	0 a 16
PSSQ	0 a 48
PDQ	0 a 16
PDSQ	0 a 48
TECQ	0 a 10
TPDQ	0 a 10
<i>Parâmetros de danos articulares</i>	
EOQ	0 a 12
EOSQ	0 a 36
DCQ	0 a 4
DCSQ	0 a 16

DCQ, danos na cartilagem qualitativos; DCSQ, danos na cartilagem semiquantitativos; EOQ, erosão óssea qualitativa; EOSQ, erosão óssea semiquantitativa; IFP, articulação interfalângica proximal; MCF, articulação metacarpofalângica; PDQ, *Power Doppler* qualitativo; PDSQ, *Power Doppler* semiquantitativo; PSQ, proliferação sinovial qualitativa; PSSQ, proliferação sinovial semiquantitativa; TECQ, tenossinovite em escala de cinza qualitativa; TPDQ, tenossinovite *Power Doppler* qualitativa; US10, Escore ultrasonográfico das articulações das mãos e punhos.

superficial da cartilagem hialina); Grau 2 (defeito de espessura parcial da camada de cartilagem); Grau 3 (defeito de espessura total da camada de cartilagem com perfil do osso subcondral normal); Grau 4 (perda completa da camada de cartilagem e envolvimento ósseo subcondral).^{31,32}

- Qualitativo (DCQ) – avaliação binária – 0 (ausente) ou 1 (presente, se escores semiquantitativos Grau 2 ou 3). O sistema de escore US10 analisou 10 parâmetros ultrasonográficos e cada parâmetro foi subdividido nas classes qualitativa e semiquantitativa. Os parâmetros foram analisados separadamente, tal como indicado na [tabela 1](#). Esses 10 parâmetros e as 10 articulações constituíram o sistema US10, com a soma de todas as pontuações ([tabela 1](#)).

Confiabilidade interobservador

Avaliou-se a confiabilidade interobservador entre os dois operadores de US em imagens coletadas de 20 pacientes escolhidos aleatoriamente em relação aos parâmetros de inflamação e danos articulares das articulações incluídas no escore US10. Foram avaliadas as imagens capturadas de cada item do US10 de 20 pacientes, produziram-se 200 imagens. A avaliação das imagens ultrasonográficas foi feita por um reumatologista com cinco anos de experiência em ultrasonografia musculoesquelética.

Avaliação radiográfica

Foram feitas radiografias em incidência posteroanterior das mãos dos pacientes no início do estudo e após 12 meses. As imagens foram analisadas no fim do estudo por um

radiologista que era cego em relação às outras avaliações. A avaliação das radiografias de mão foi feita por um radiologista com 30 anos de experiência que desconhecia as características clínicas, resultados de ultrassom e identificação do paciente. Na avaliação radiográfica, foi considerada apenas a erosão óssea. A presença de erosões foi avaliada com os escores propostos por van der Heijde et al.³³ Não foi analisada a correlação entre o estreitamento do espaço articular nas radiografias e os danos na cartilagem articular no US.

Análise estatística

Foi feita com o auxílio do programa SPSS, versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Os dados são expressos como a média \pm desvio padrão. A Anova foi feita para comparar as variáveis numéricas repetidas ao longo do tempo. As correlações entre as mudanças nas diferentes modalidades de exame (clínicos, laboratoriais e ultrasonográficos) durante todo o período de seguimento foram avaliadas por coeficientes de correlação bicaudais de Spearman. A concordância interavaliador e intravaliador foi calculada com o coeficiente kappa entre os avaliadores. Os coeficientes kappa foram divididos do seguinte modo: <0,0=concordância ruim, 0 a 0,20=baixa, 0,21 a 0,40=razoável, 0,4 a 0,60=moderada, 0,6 a 0,80=substancial e 0,81 a 1,0=quase perfeita.³⁴ As comparações entre a erosão óssea vista nas radiografias e ultrasonografias foram feitas com o teste de qui-quadrado, ajustado pelo método de McNemar. O nível de significância estatística foi definido como 5% ($p < 0,05$). Os dados foram analisados com o princípio da intenção de tratar.

Resultados

Características dos pacientes

Foram examinadas em quatro ocasiões (inicial, 3, 6 e 12 meses) 48 pacientes (100% mulheres) com média de $47,7 \pm 11,6$ anos (intervalo: 22 a 65) e uma duração média da doença de $7,5 \pm 3,5$ meses (intervalo: 2 a 12). O fator reumatoide e o anti-CCP foram positivos em 20 (41,7%) e 21 pacientes (43,8%), respectivamente. No início do estudo, 30 pacientes (62,5%) preencheram os critérios do ACR e 35 (72,9%) tinham escore ≥ 8 no modelo de Leiden de validação preditiva ([tabela 2](#)). Após

Tabela 2 – Parâmetros demográficos iniciais, variáveis relacionadas com a doença em 48 pacientes com AR

	Pacientes com AR (n = 48)
Idade, anos (média \pm DP)	47,7 \pm 11,6
Sexo (mulheres/homens)	48/0
Duração da doença, meses (média \pm DP)	7,5 \pm 3,5
Fator reumatoide (positivo) (%)	20 (41,7%)
Anti-CCP (positivo) (%)	21 (43,8%)
Crítérios do ACR de 1987 (%)	30 (62,5%)
Crítérios do ACR de 2010 (%)	48 (100%)
Escore do modelo de Leiden (%)	35 (72,9%)

AR, artrite reumatoide; ACR, American College of Rheumatology; DP, desvio padrão.

12 meses de seguimento, sete pacientes (14,5%) continuavam a usar MTX, 41 (85,4%) recebiam MTX+leflunomida, 25 (52%) tinham mudado para terapia biológica e cinco (10,5%) tiveram indicação para receber um segundo agente biológico na avaliação final (12 meses).

Parâmetros clínicos, laboratoriais e do US10

A **tabela 3** mostra os dados ultrassonográficos, clínicos e laboratoriais. Encontrou-se uma redução significativa na média do escore DAS28 em 12 meses (de 6,5 para 3,9; $p < 0,05$). A média do escore HAQ também diminuiu significativamente (de 1,4 para 0,7; $p < 0,05$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na média dos níveis de PCR (de 14 para 6,9 mg/dL; $p > 0,05$) ou VHS (de 30,6 para 24,3 mm/hora; $p > 0,05$) ao longo de 12 meses. Todos os parâmetros de inflamação do US10 diminuíram significativamente ao longo do ano. A média das pontuações no PSQ e SPQSQ foram de, respectivamente, 12,9 e 29,1 na avaliação inicial e diminuíram significativamente após 12 meses (7 e 14,2, respectivamente) ($p < 0,05$). As pontuações médias no PDQ e PDSQ iniciais foram de 6,7 e 14,2, respectivamente e diminuíram significativamente depois de 12 meses (0,7 e 1,2, respectivamente) ($p < 0,05$). As médias nos escores TECQ e TPDQ diminuíram de 2,9 e 2,3 inicialmente, respectivamente, para 0,6 e 0,3 após 12 meses ($p < 0,05$). A média das pontuações qualitativas e semiquantitativas da erosão óssea aumentaram significativamente ao longo de 12 meses (de 4,7 para 6 e de 9,7 para 12,7, respectivamente) ($p < 0,05$). Houve um aumento significativo na média do escore qualitativo dos danos na cartilagem ao longo de 12 meses (0,2 para 1,1; $p < 0,05$). Não houve diferença significativa na média do escore semiquantitativo dos danos na cartilagem ao longo de 12 meses (1,2 para 2,5; $p = 0,14$).

Correlação da avaliação inicial e longitudinal entre os parâmetros do US10

No início do estudo, todas as pontuações do parâmetro de inflamação do US10 apresentaram correlações significativas ($p < 0,05$) entre si (variação do r entre 0,33 e 0,95). Observou-se uma correlação significativa ($p < 0,05$) entre as mudanças no escore PSSQ e mudanças nos escores PDQ ($r = 0,43$) e PDSQ ($r = 0,42$) e escores TECQ ($r = 0,47$) e TPDQ ($r = 0,40$) ao longo dos 12 meses.

Correlações nas avaliações iniciais e longitudinais entre os parâmetros do US10, clínicos e laboratoriais

Todos os parâmetros ultrassonográficos de inflamação (PSQ, PSSQ, PDQ, PDSQ, TECQ e TPDQ) demonstraram correlações significativas com os níveis de PCR no início do estudo ($r = 0,31$, $r = 0,29$, $r = 0,38$, $r = 0,39$, $r = 0,34$ e $r = 0,33$, respectivamente) ($p < 0,05$). Todas as pontuações de PD (PDQ e PDSQ) e tenossinovite (TECQ e TPDQ) se correlacionaram significativamente ($p < 0,05$) com o DAS28 ($r = 0,34$, $r = 0,34$, $r = 0,35$, $r = 0,31$, respectivamente). As pontuações de tenossinovite GS e PD se correlacionaram significativamente ($p < 0,05$) com a VHS ($r = 0,50$, $r = 0,40$, respectivamente). Não foi observada correlação entre a alteração no escore qualitativo da proliferação sinovial (PSQ) e o DAS 28 ao longo do tempo. No

entanto, observou-se correlação entre o escore semiquantitativo da proliferação sinovial (PSSQ) e os escores do DAS28. Alterações no PD e nas pontuações de tenossinovite se correlacionaram significativamente com as mudanças no HAQ ao longo dos 12 meses ($r = 0,32$, $r = 0,34$, $r = 0,40$, $r = 0,32$, respectivamente, com $p < 0,05$). Alterações nas pontuações no PD também se correlacionaram com as alterações na PCR ($r = 0,34$, $r = 0,29$, respectivamente). Mudanças nas pontuações qualitativas de proliferação sinovial e tenossinovite (TECQ e TPDQ) se correlacionaram com as mudanças na VHS ($r = 0,29$, $r = 0,48$, $r = 0,49$, respectivamente, com $p < 0,05$). Não houve correlação entre os parâmetros ultrassonográficos de danos articulares (cartilagem e erosão) e as variáveis clínicas e laboratoriais. As correlações entre os parâmetros ultrassonográficos e as variáveis clínicas e laboratoriais são mostradas na **tabela 4**.

Confiabilidade interobservador em relação aos parâmetros do US10

Os valores médios de kappa para as pontuações qualitativa e semiquantitativa de proliferação sinovial foram de 0,49 e 0,21, respectivamente ($p < 0,05$). Os valores médios de kappa para os escores PDQ, PDSQ, TECQ e TPDQ nas imagens armazenadas foram de 0,49, 0,56, 0,55 e 0,32, respectivamente ($p < 0,05$). A média dos valores de kappa para as pontuações qualitativas e semiquantitativas de erosão óssea foram de 0,42 e 0,47, respectivamente ($p < 0,05$). Foi encontrada uma concordância substancial entre os observadores para as pontuações qualitativas e semiquantitativas dos danos na cartilagem ($k = 0,79$ e 0,82) ($p < 0,05$).

Comparação da radiografia convencional e ultrassom em relação à erosão óssea inicial e após 12 meses

Nos 480 locais analisados no início do estudo, a radiografia encontrou erosões em 54 locais (11,3%) e o US encontrou erosões em 150 locais (31,3%). O US detectou 2,81 vezes mais erosões ósseas do que a radiografia convencional nos 10 locais examinados ($p < 0,001$). Após 12 meses, o US encontrou 171 (39,80%) erosões ósseas e a radiografia encontrou 44 (10,20%) erosões nos 430 locais examinados. O US detectou 3,88 vezes mais erosões ósseas do que a radiografia convencional nos 10 locais analisados após 48 semanas de avaliação. As erosões foram avaliadas pelos dois métodos descritos nos mesmos locais e nos mesmos pacientes.

Discussão

O presente estudo avaliou um novo sistema de escore ultrassonográfico que envolveu dez articulações (segunda e terceira MCF e IFP e punhos) denominado US10. A escolha dessas articulações foi baseada principalmente na frequência com que são afetadas nos primeiros anos de AR.¹⁹⁻²¹ Estudos anteriores também propuseram sistemas de escore baseados nessas articulações e demonstraram confiabilidade e correlação com achados clínicos e laboratoriais.¹⁵⁻¹⁸

O US10 é composto por parâmetros inflamatórios e de danos articulares. As análises qualitativas (binárias) e semiquantitativas foram usadas para a avaliação da proliferação

Tabela 3 – Escores clínicos, laboratoriais e do US10 ao longo do tempo em relação à avaliação inicial

Momento no tempo (semanas)	Parâmetros clínicos			
	DAS28 (n = 48)	(Média ± DP)	HAQ (n = 48)	(Média ± DP)
T0	6,5	(± 1,3)	1,4	(± 0,7)
T12	4,5	(± 1,7)	0,7	(± 0,5)
T24	4,7	(± 1,6)	0,8	(± 0,7)
T48	3,9	(± 1,4)	0,7	(± 0,6)
p ^a	0,000		0,000	
	Parâmetros laboratoriais			
	VHS (n = 48)	(Média ± DP)	PCR (n = 48)	(Média ± DP)
T0	30,6	(± 3,5)	14,0	(± 18,0)
T12	21,9	(± 2,8)	8,4	(± 11,4)
T24	24,0	(± 2,6)	7,8	(± 8,9)
T48	24,3	(± 2,3)	6,9	(± 12,1)
p ^a	0,058		0,325	
	Parâmetros do US10			
	PSQ (0-16)	(Média ± DP)	PSSQ (0-48)	(Média ± DP)
T0	12,9	(± 2,9)	29,1	(± 8,4)
T12	4,2	(± 3,4)	10,3	(± 8,7)
T24	8,4	(± 3,7)	17,3	(± 6,8)
T48	7	(± 3,9)	14,2	(± 7,9)
p ^a	0,000		0,000	
	PDQ (0-16)	(Média ± DP)	PDSQ (0-48)	(Média ± DP)
T0	6,7	(± 4,1)	14,2	(± 8,9)
T12	2,7	(± 2,5)	5	(± 5,1)
T24	2,3	(± 2,1)	4,2	(± 3,9)
T48	0,7	(± 1,3)	1,2	(± 2,3)
p ^a	0,000		0,000	
	TECQ (0-10)	(Média ± DP)	TPDQ (0-10)	(Média ± DP)
T0	2,9	(± 2,5)	2,3	(± 2,2)
T12	1,2	(± 2,0)	1,1	(± 2,0)
T24	1,7	(± 2,0)	1,4	(± 1,9)
T48	0,6	(± 2,4)	0,3	(± 1,0)
p ^a	0,00		0,000	
	EOQ (0-12)	(Média ± DP)	EOSQ (0-36)	(Média ± DP)
T0	4,7	(± 1,8)	9,7	(± 3,8)
T12	5,1	(± 2,0)	10,9	(± 4,4)
T24	5,9	(± 1,4)	12,1	(± 2,9)
T48	6	(± 1,9)	12,7	(± 3,8)
p ^a	0,003		0,010	
	DCQ (0-4)	(Média ± DP)	DCSQ (0-12)	(Média ± DP)
T0	0,2	(± 0,5)	1,2	(± 1,8)
T12	0,6	(± 1,1)	1,7	(± 3,1)
T24	1,0	(± 1,4)	2,4	(± 3,3)
T48	1,1	(± 1,4)	2,5	(± 3,6)
p ^a	0,001		0,14	

DCQ, danos na cartilagem qualitativos; DCSQ, danos na cartilagem semiquantitativos; DP, desvio padrão; EOQ, erosão óssea qualitativa; EOSQ, erosão óssea semiquantitativa; HAQ, Health Assessment Questionnaire; PCR, proteína C-reativa (mg/dL); PDQ, Power Doppler qualitativo; PDSQ, Power Doppler semiquantitativo; PSQ, proliferação sinovial qualitativa; PSSQ, proliferação sinovial semiquantitativa; VHS, velocidade de hemossedimentação (mm/hora); TECQ, tenossinovite em escala de cinza qualitativa; TPDQ, tenossinovite Power Doppler qualitativa.

^a Anova para medidas repetidas.

Tabela 4 – Correlações iniciais e longitudinais entre os parâmetros US10 e achados clínicos e laboratoriais

Correlação na avaliação inicial entre os parâmetros US10 e achados clínicos e laboratoriais									
US10	DAS28		HAQ		PCR		VHS		
	r	P	r	p	r	p	r	p	
PSQ	0,06	0,683	-0,09	0,532	0,31	0,029	0,12	0,381	
PSSQ	0,06	0,687	-0,06	0,657	0,29	0,039	0,08	0,155	
PDQ	0,34	0,017	0,20	0,162	0,38	0,007	0,15	0,303	
PDSQ	0,34	0,015	0,22	0,126	0,39	0,006	0,15	0,291	
TECQ	0,35	0,014	0,14	0,320	0,34	0,015	0,50	0,000	
TPDQ	0,31	0,030	0,17	0,244	0,33	0,019	0,40	0,004	
EOQ	-0,15	0,280	-0,25	0,081	0,16	0,264	-0,05	0,692	
EOSQ	-0,12	0,387	-0,23	0,107	0,14	0,333	-0,10	0,472	
DCQ	-0,14	0,344	0,02	0,878	0,08	0,558	-0,19	0,194	
DCSQ	-0,19	0,190	-0,09	0,501	0,04	0,787	-0,19	0,190	
Correlações em relação às alterações longitudinais entre os parâmetros do US10 e achados clínicos e laboratoriais									
PSQ	0,26	0,071	0,21	0,171	0,16	0,250	0,29	0,042	
PSSQ	0,34	0,018	0,26	0,079	0,14	0,334	0,27	0,060	
PDQ	0,24	0,089	0,32	0,023	0,34	0,016	0,22	0,133	
PDSQ	0,27	0,057	0,34	0,015	0,29	0,041	0,22	0,123	
TECQ	0,54	0,000	0,40	0,004	0,21	0,136	0,48	0,000	
TPDQ	0,45	0,001	0,32	0,023	0,34	0,106	0,47	0,001	
EOQ	0,02	0,879	0,04	0,772	-0,05	0,696	-0,09	0,522	
EOSQ	0,04	0,758	0,07	0,633	-0,03	0,796	0,02	0,879	
DCQ	-0,07	0,607	-0,07	0,612	0,18	0,203	0,09	0,513	
DCSQ	-0,09	0,538	-0,02	0,862	0,19	0,188	0,16	0,272	

DCQ, danos na cartilagem qualitativos; DCSQ, danos na cartilagem semiquantitativos; EOQ, erosão óssea qualitativa; EOSQ, erosão óssea semiquantitativa; HAQ, Health Assessment Questionnaire; PCR, proteína C-reativa (mg/dL); PDQ, Power Doppler qualitativo; PDSQ, Power Doppler semiquantitativo; PSQ, proliferação sinovial qualitativa; PSSQ, proliferação sinovial semiquantitativa; TECQ, tenossinovite em escala de cinza qualitativa; TPDQ, tenossinovite Power Doppler qualitativa; VHS, velocidade de hemossedimentação (mm/hora); r, correlação de Spearman.

sinovial, PD e danos articulares. A pontuação qualitativa é mais simples e mais rápida para a prática clínica. No entanto, de acordo com o *Outcome Measures in Rheumatology* (Omeract), o uso de um sistema de pontuação semiquantitativa oferece maior sensibilidade para a avaliação de alterações ao longo do tratamento e demonstra reprodutibilidade nas diferentes pesquisas.³⁵ No presente estudo, a tenossinovite também foi avaliada com uma pontuação qualitativa em escala de cinza e PD. Foi feita somente uma análise qualitativa, já que não há pontuação semiquantitativa ainda validada para esse parâmetro. Assim, o US10 é o primeiro sistema global de escore ultrassonográfico para a análise prospectiva das mudanças na inflamação e danos articulares em pacientes com AR em fase inicial sem uso prévio de Dmard.

Dois estudos avaliaram alterações inflamatórias com o US em pacientes com AR em fase inicial e sem uso prévio de Dmard. O primeiro investigou a sensibilidade e o valor preditivo das mudanças no PD em 28 articulações em relação a desfechos clínicos, laboratoriais e radiológicos ao longo de um 1 ano.³⁶ No entanto, não foi encontrada alteração estatisticamente significativa no PD e não houve uma estratégia de tratamento predeterminada aplicado ao paciente, ao contrário do presente estudo. O segundo estudo analisou a proliferação sinovial e o PD em 44 articulações em pacientes com AR em fase inicial que obtiveram remissão clínica após um mesmo protocolo de tratamento. No entanto, não foram descritas alterações ultrassonográficas em parâmetros inflamatórios com o tratamento ao longo do tempo em comparação

à avaliação inicial.³⁷ Além disso, nenhum dos estudos citados usou um sistema de escore ultrassonográfico global nem investigou a presença de tenossinovite.

Estudos anteriores avaliaram as alterações ultrassonográficas ao longo do tempo com um sistema de escore global em pacientes com AR estabelecida ou outras doenças articulares inflamatórias crônicas.¹⁵⁻¹⁸ Um sistema de escore simplificado de 12 articulações proposto por Naredo et al. (2008) foi aplicado em pacientes com AR com tempo médio de doença de 111 meses.¹⁵ Dougados et al. (2010) investigaram diferentes sistemas de escore ultrassonográfico para a proliferação sinovial e PD em 20, 28 e 38 articulações de pacientes com AR com uma duração média da doença de 10 anos;¹⁷ encontraram alterações nos parâmetros inflamatórios ao longo do tempo em relação à avaliação inicial (como no presente estudo), mas não investigaram a tenossinovite. Backhaus et al. (2009) empregaram um escore ultrassonográfico de sete articulações para acompanhar mudanças em diferentes doenças inflamatórias articulares (AR, artrite psoriática, espondiloartrites) e encontraram melhoria estatisticamente significativa nos parâmetros de sinovite (proliferação sinovial e PD) e tenossinovite após três e seis meses, em comparação com a avaliação inicial.¹⁶

A avaliação da tenossinovite nas articulações estudadas no sistema US10 (punho e MCF) revelou uma melhoria estatisticamente significativa ao longo de 48 semanas. Um estudo recente³⁸ relatou que a soma das pontuações em escala de cinza e PD dos tendões do flexor longo dos dedos e extensor

ulnar do carpo era sensível a mudanças, com uma redução no escore após 12 meses em pacientes com AR em uso de adalimumab. No entanto, ao contrário do presente estudo, não foi feita avaliação dos tendões do músculo flexor comum dos dedos e os pacientes tinham doença de duração prolongada. Há evidências de que os pacientes em estágio inicial da doença experimentam maior tenossinovite, especialmente no flexor comum dos dedos.^{7,8}

Além da correlação entre o escore do tendão e a atividade da doença, este estudo mostrou uma correlação entre a melhoria no escore do tendão com a melhoria na função do paciente, analisada pelo HAQ. Assim, pode-se postular que os tendões das mãos e dos punhos devem ser incluídos no seguimento de pacientes com AR, conforme demonstrado pelos presentes achados ultrassonográficos.

O único sistema de escore ultrassonográfico anterior a avaliar as erosões ósseas foi o sistema de sete articulações proposto por Backhaus *et al.* (2009); esse sistema não revelou alterações ao longo de seis meses (ao contrário do presente estudo).¹⁶ No entanto, como mencionado acima, os autores avaliaram pacientes com diferentes doenças articulares inflamatórias, incluindo a AR estabelecida, em vez de pacientes com AR em fase inicial.

Ao longo de 48 semanas, a alteração na pontuação semiquantitativa de proliferação sinovial se correlacionou moderadamente com as mudanças no PD e tenossinovite e as alterações nessas duas últimas variáveis se correlacionaram. Esses achados corroboram a hipótese de que ocorre uma redução em todo o processo inflamatório intra-articular e peri-articular após o estabelecimento do tratamento adequado e ressaltam a importância da avaliação da tenossinovite como uma medida ultrassonográfica no paciente com AR em fase inicial.

O US10 provou se correlacionar com parâmetros de atividade da doença (PCR e DAS28). Essas correlações também foram demonstradas em outros sistemas de escore ultrassonográfico.^{12,15-18,36} Naredo *et al.* (2005) encontraram uma forte correlação entre a PCR e o número de articulações com proliferação sinovial e sinais de PD em 60 articulações em pacientes com AR estabelecida. Os mesmos autores descobriram uma correlação satisfatória entre a proliferação sinovial e a PCR ($r=0,33$) e o DAS 28 ($r=0,43$), bem como entre o PD e a PCR ($r=0,33$) e o DAS 28 ($r=0,48$) em 28 articulações de pacientes com AR com menos de um ano de sintomas no início do tratamento com Dmard.¹² Essas correlações são semelhantes às encontradas com o sistema de escore US10 no presente estudo. O sistema de escore ultrassonográfico global de 12 articulações validado por Naredo *et al.* (2008) identificou uma correlação satisfatória entre a proliferação sinovial e o PD ($r=0,55$) e o DAS 28 ($r=0,38$).¹⁵ Perruconi *et al.* (2012) também encontraram correlações moderadas entre o número de articulações com sinovite e o DAS 28 ($r=0,53$) e a PCR ($r=0,51$) em um sistema de escore simplificado de seis articulações administrado a pacientes com AR estabelecida.¹⁸ Ressalta-se que o sistema de escore US10 foi administrado a um pequeno número de articulações em pacientes com AR em fase inicial e que não estavam em uso prévio de Dmard e demonstraram uma estreita relação entre os achados ultrassonográficos e os critérios de atividade da doença, possibilitaram um melhor manejo desses pacientes na clínica prática.

As correlações encontradas no presente estudo estão em desacordo com as relatadas em coortes anteriores de pacientes com AR em fase inicial. Naredo *et al.* (2007) detectaram correlações transversais moderadas entre a contagem de articulações e variáveis de atividade da doença (PCR e DAS28) no início do estudo, bem como no seguimento de 6, 9 e 12 meses, mas não encontraram correlações longitudinais entre alterações na avaliação ultrassonográfica e alterações nos achados clínicos e laboratoriais.

No presente estudo, também foi encontrada correlação entre a alteração na sinovite ativa (avaliada com base em parâmetros de PD) e alterações na pontuação do HAQ. Esse achado apoia fortemente a hipótese de que há uma associação entre a melhoria no processo inflamatório sinovial e a melhoria na função e qualidade de vida.

Poucos estudos investigaram a confiabilidade interobservadores nos sistemas de escore ultrassonográficos. No sistema de 12 articulações proposto por Naredo *et al.* (2008), os autores encontraram concordância moderada ($k=0,5$) em relação à presença de proliferação sinovial (que é semelhante à concordância encontrada no presente estudo) e uma correlação mais forte do que a relatada no presente estudo entre a proliferação sinovial e o PD ($r=0,8$).¹⁵ No sistema de sete articulações proposto por Backhaus *et al.* (2009), foi encontrada concordância moderada em relação à identificação de proliferação sinovial ($k=0,62$), com uma concordância um pouco menor ($k=0,55$) em relação à pontuação semiquantitativa (0-3)¹⁶ e uma concordância melhor ($k=0,67$) em relação à variável PD qualitativa, que é semelhante à do presente estudo. Esse estudo foi o único trabalho anterior a abordar a confiabilidade interobservadores na detecção de erosão óssea, para a qual foi encontrada concordância moderada ($k=0,56$).¹⁶ Em relação aos danos articulares, o US10 é o primeiro sistema de escore global a abordar essa avaliação, com excelente concordância encontrada para as variáveis qualitativas e semiquantitativas ($k=0,79$ e $0,82$, respectivamente).

Os resultados do presente estudo indicam que o US10 proposto é um sistema de escore válido para o seguimento da inflamação e danos articulares em pacientes com AR em fase inicial, demonstra correlação significativa com achados clínicos e laboratoriais, bem como correlações entre as alterações neste escore e medidas clínicas e funcionais da doença de acordo com um protocolo de tratamento específico.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Manger B, Kalden JR. Joint and connective tissue ultrasonography – A rheumatologic bedside procedure? A German experience. *Arthritis Rheum.* 1995;38(6):736-42.
2. Grassi W, Cervini C. Ultrasonography in rheumatology: an evolving technique. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(5):268-71.
3. Canoso JJ. Ultrasound imaging. A rheumatologist's dream. *J Rheumatol.* 2000;27(9):2063-4.

4. 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.
5. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ, et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 1999;42(6):1232-45.
6. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor PJ, McGonagle D, Pease C, et al. The value of sonography in the detection of bone erosion in patients with rheumatoid arthritis. A comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheumatism.* 2000;43(12):2762-70.
7. Grassi W, Filippucci E, Farina A, Cervini C. Sonographic imaging of tendons. *Arthritis Rheum.* 2000;43(5):969-76.
8. Wakefield RJ, O'Connor PJ, Conaghan PG, McGonagle D, Hensor EM, Gibbon WW, et al. Finger tendon disease in untreated early rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2007;57(7):1158-64.
9. Scheel AK, Hermann KA, Kahler E, Pasewaldt D, Fritz J, Hamm B, et al. A novel ultrasonographic synovitis scoring system suitable for analysing finger joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):733-43.
10. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen H, Ostergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):955-62.
11. Filippucci E, Farina A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Grey scale and power Doppler sonographic changes induced by intra-articular steroid injection treatment. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(6):740-3.
12. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(3):375-81.
13. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3761-73.
14. Luz KR, Furtado R, Mitraud SV, Porglhof J, Nunes C, Fernandes AR, et al. Interobserver reliability in ultrasound assessment of rheumatoid wrist joints. *Acta Reumatol Port.* 2011;36(3):245-50.
15. Naredo E, Rodríguez M, Campos C, Rodríguez-Heredia JM, Medina JA, Giner E, et al., Ultrasound Group of The Spanish Society of Rheumatology. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(4):515-22.
16. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1194-201.
17. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, d'Agostino MA, Backhaus M, Bentin J, et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):828-33.
18. Perricone C, Ceccarelli F, Modesti M, Vavala C, Di Franco M, Valesini G, et al. The 6-joint ultrasonographic assessment: a valid, sensitive-to-change and feasible method for evaluating joint inflammation in RA. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(5):866-73.
19. Jacoby, Jayson RK, Cosh MIV, Onset JA. Early stages and prognosis of rheumatoid arthritis: A clinical study of 100 patients with 11 year follow-up. *Br Med J.* 1973;2(5858):96.
20. Hamalainen M, Kammonen M, Lethimaki M. Epidemiology of wrist involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 1992;17:1-7.
21. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):357-65.
22. Tan AL, Tanner SF, Conaghan PG, Radjenovic A, O'Connor P, Brown AK, et al. Role of Metacarpophalangeal Joint Anatomic Factors in the Distribution of Synovitis and Bone Erosion in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1214-22.
23. 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.
24. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
25. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):433-40.
26. Ferraz MB, Oliveira LM, Araújo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol.* 1990;17(6):813-7.
27. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(7):641-9.
28. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005;32(12):2485-7.
29. Grassi W, Tittarelli E, Pirani O, Avaltroni D, Cervini C. Ultrasound examination of metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1993;22(5):243-7.
30. Boutry N, Lardé A, Demondion X, Cortet B, Cotten H, Cotton A. Metacarpophalangeal joints at US in asymptomatic volunteers and cadaveric specimens. *Radiology.* 2004;232(3):716-24.
31. Möller B, Bonel H, Rotzetter M, Villiger PM, Ziswiler HR. Measuring finger joint cartilage by ultrasound as a promising alternative to conventional radiograph imaging. *Arthritis Rheum.* 2009;61(4):435-41.
32. Filippucci E, da 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.
33. van der Heijde DM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996;10(3):435-53.
34. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
35. Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT filter for outcome measures in rheumatology. *J Rheumatol.* 1998;25(2):198-9.
36. Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, et al. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis:

-
- predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):116-24.
37. Scirè CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1092-7.
38. Hammer HB, Kvien TK. Ultrasonography shows significant improvement in wrist and ankle tenosynovitis in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab. *Scand J Rheumatol.* 2011;40(3):178-82.