

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

SINOVITE POR ULTRASSONOGRAFIA COMO PREDITORA DE  
FALHA DE REDUÇÃO DE TRATAMENTO  
EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE

ÂNGELA MASSIGNAN

Porto Alegre  
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

SINOVITE POR ULTRASSONOGRRAFIA COMO PREDITORA DE  
FALHA DE REDUÇÃO DE TRATAMENTO  
EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE

ÂNGELA MASSIGNAN

Orientador: Prof. Dr. Claiton Viegas Brenol

Coorientador: Prof. Dr. Rafael Mendonça da Silva Chakr

Dissertação apresentada como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências  
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina:  
Ciências Médicas.

Porto Alegre  
2018

### CIP - Catalogação na Publicação

Massignan, Ângela

Sinovite por ultrassonografia como preditora de falha de redução de tratamento em pacientes com artrite reumatoide / Ângela Massignan. -- 2018. 75 f.

Orientador: Claiton Viegas Brenol.

Coorientador: Rafael Mendonça da Silva Chakr.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Artrite Reumatoide. 2. Ultrassonografia. 3. Sinovite. 4. Tenossinovite. 5. Medicamento modificador do curso de doença . I. Viegas Brenol, Claiton, orient. II. Mendonça da Silva Chakr, Rafael, coorient. III. Título.

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

*“Tudo o que você pode fazer ou sonha que pode,  
comece. Ousadia tem genialidade, poder e magia.”*

Johann Wolfgang von Goethe

## AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e ao Serviço de Reumatologia do HCPA, centros de excelência em ensino e pesquisa, pelas oportunidades de aperfeiçoamento profissional.

Ao Professor Claiton, meu orientador, pela confiança, pelo incentivo à pesquisa e pelas valiosas oportunidades no ambulatório de Artrite Reumatoide do HCPA, desde a graduação, enquanto aluna de iniciação científica, e recentemente na pós-graduação, como mestranda.

Ao Professor Rafael, meu coorientador, pelos ensinamentos e por ter me fornecido ferramentas para a realização desse trabalho.

À médica contratada, Dra. Nicole Pamplona Bueno, pela disponibilidade em fazer o exame físico dos pacientes, mesmo fora do horário do ambulatório de Artrite Reumatoide, e por ter ajudado no recrutamento dos pacientes e na correção do artigo.

Também às médicas contratadas do Serviço de Reumatologia do HCPA, Dra. Penélope Esther Palominos, Dra. Vanessa Hax e Dra. Andrese Aline Gasparin, pelo convívio no ambulatório de Artrite Reumatoide, pelo auxílio na coleta de dados e no recrutamento dos pacientes.

Aos residentes e aos alunos de iniciação científica do Serviço de Reumatologia do HCPA, especialmente à Rafaella Romeiro Piovesan e à Isadora Flesch da Silva Moreira, que contribuíram de forma direta ou indireta na coleta de dados.

Às funcionárias do CPDA, especialmente à Rosane Padilha e à Sandra Medianeira Machado, pela recepção aos pacientes e manutenção do ambiente propício ao trabalho.

Aos pacientes, que participaram voluntariamente dessa pesquisa, pela disponibilidade de tempo e pela confiança nos profissionais do HCPA.

À minha família, especialmente à minha mãe Alvani Maria Refosco Massignan, que é um exemplo de coragem e força, pela dedicação, pelo amor, pelos cuidados com a nossa família e também pelo incentivo ao meu crescimento pessoal e profissional.

Agradeço também a Guilherme Hohgraefe Neto, pelo apoio e companheirismo durante o período desse trabalho.

## RESUMO

**Base teórica:** A ultrassonografia é mais sensível do que o exame físico na detecção de sinovite. Na artrite reumatoide em remissão, a redução de dose ou mesmo a suspensão de medicamentos tem sido recomendada pela possibilidade de minimizar riscos e custos.

**Objetivos:** Estimar os pontos de corte dos índices globais de sinovite ultrassonográfica por escala de cinza (EC) e por *power* Doppler (PD) na predição de recidiva em 6 a 8 meses de pacientes com AR em remissão ou em baixa atividade de doença, após a redução de tratamento.

**Métodos:** Estudo prospectivo longitudinal com 6 a 8 meses de seguimento. Foram realizadas avaliações clínica e ultrassonográfica no momento da decisão da redução e em duas visitas, com intervalos entre 3 a 4 meses, após a redução de dose de um medicamento modificador do curso de doença (MMCD). Em cada visita, um índice clínico de atividade de doença (DAS28 ou CDAI) e dois índices globais de sinovite ultrassonográfica (escala de cinza e *power* Doppler) foram registrados. A falha na redução de tratamento foi definida como: DAS28 > 3,2; CDAI > 10; necessidade de aumentar a dose, recomeçar ou iniciar o uso de MMCD ou corticoide. Nos casos em que houve recidiva da doença, a dose anterior do mesmo MMCD foi reinstituída, seguindo-se a estratégia de tratamento por meta. A sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo da sinovite ultrassonográfica foram calculados, considerando-se o ponto de corte estabelecido pela curva ROC. A presença de tenossinovite foi registrada sempre que detectada ao estudo por ultrassonografia.

**Resultados:** 33 pacientes consecutivos foram incluídos (29 mulheres; 4 homens). 8 pacientes falharam na redução de dose de MMCD. Usando o ponto de corte determinado pela curva ROC, os pacientes com sinovite por *power* Doppler  $\geq 1$  na primeira avaliação tiveram chance significativamente maior de falhar do que aqueles sem atividade ao PD. Considerando-se o ponto de corte da sinovite por PD, a área sob a curva foi de 0,71 (IC 95%: 0,49-0,93), com sensibilidade de 62,5%, especificidade de 80%, valor preditivo positivo de 50% e valor preditivo negativo de 86,9%. A sinovite detectada por escala de cinza não foi um fator preditor de falha na nossa amostra. Durante o seguimento, tenossinovite foi detectada em 6 pacientes (5 com PD) que falharam e em 3 pacientes (1 com PD) que tiveram sucesso na redução da terapia. Ter pelo menos uma articulação com sinovite por PD resultou em um risco relativo de 3,14 e ter tenossinovite por escala de cinza resultou em um

risco relativo de 11,4 (IC 95%: 1,03-9,60 e 2,82-45,9, respectivamente) para falha de redução de MMCD no modelo multivariado de Poisson.

**Conclusões:** Sinovite por PD e tenossinovite por EC podem ser ferramentas úteis para identificar pacientes com AR em risco de falha após reduzir MMCD. No nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo que sugere que a tenossinovite, independentemente de outros fatores, pode ser preditora de falha de redução de MMCD.

**Palavras-Chave:** Artrite Reumatoide, ultrassonografia, *power* Doppler, sinovite, tenossinovite, MMCD.

## ABSTRACT

**Background:** Ultrasound (US) is more sensitive than clinical examination in detecting synovitis. In rheumatoid arthritis (RA) patients in sustained clinical remission tapering therapy has been indicated owing the possibility of minimizing risks and costs.

**Objective:** To determine the cutoff value for grey-scale (GS) and power Doppler (PD) ultrasound scores in relation to failure of tapering therapy at 6 to 8 months in RA patients in sustained clinical remission.

**Methods:** This is a prospective cohort study with 6 to 8-months follow-up. All patients underwent three US and clinical assessments, at baseline and every 3 or 4 months. At each visit, a disease activity index (DAS28 or CDAI) and two scores of global ultrasound synovitis (grey-scale and power Doppler) were recorded. Failure was defined when patients encountered any of the following after therapy was tapered: DAS28 > 3.2; CDAI > 10; increase, start or restart of any DMARD or glucocorticoids. All patients who relapsed after tapering disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) were retreated with the previous DMARD, according to the treat-to-target strategy. Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were calculated considering the cutoff value determined by Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. The presence of tenosynovitis was recorded whenever detected during ultrasound assessment.

**Results:** Thirty-three patients were recruited (29 women; 4 men). Eight patients (25%) relapsed. Using the optimal cutoff values determined by receiver operating characteristic curve, patients with a PD synovitis  $\geq 1$  at baseline had significantly greater chances to relapse than those without PD activity. Regarding synovitis detected by PD, the area under the curve was 0.71 (95% CI: 0.49-0.93), with a sensitivity of 62.5%, a specificity of 80%, a positive predictive value of 50% and a negative predictive value of 86.9%. Synovitis detected by GS was not a predictor of DMARD tapering failure. During follow-up, tenosynovitis was detected in 6 patients (5 with PD) who failed and in 3 patients (1 with PD) who succeeded in tapering therapy. Having at least one joint with PD synovitis resulted in a relative risk of 3.14 and having GS tenosynovitis resulted in a relative risk of 11.4 (95% CI: 1.03-9.60 and 2.82-45.9, respectively) for relapse in the multivariate Poisson model.

**Conclusions:** PD synovitis and GS tenosynovitis may be useful tools to identify those RA patients in risk of relapse after tapering DMARDs. To our knowledge, this is the first study to suggest that isolated tenosynovitis may be a predictor of DMARDs tapering failure.



**Keywords:** Rheumatoid arthritis, ultrasound, power Doppler, synovitis, tenosynovitis, DMARD.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Escores de sinovite por escala de cinza e *power* Doppler em imagens longitudinais dorsais de punho .....pag.22

**Figura 2.** Curva *ROC* para os índices globais de sinovite por escala de cinza e por *power* Doppler (figura 1 do artigo) .....pag. 51

**Figuras 3, 4, 5 e 6.** Exemplos de sinovite e tenossinovite observadas em pacientes que falharam na redução de MMCD (figuras 2, 3, 4 e 5 do artigo) .....pags. 51, 52 e 53

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Características dos pacientes .....pag. 54

**Tabela 2.** Comparação entre os grupos .....pag. 55

**Tabela 3.** Análise de regressão de Poisson. Preditores independentes de falha de redução de MMCD .....pag. 56

**Tabela 4.** Coeficiente de correlação de Spearman entre os escores de cinza e *power* Doppler de cada articulação e os respectivos escores globais .....pag. 56

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

95%CI	<i>Ninety-five confidence interval</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
anti-CCP	<i>Antipeptídeo citrulinado cíclico/ anti-cyclic citrullinated peptide antibody</i>
AR	<i>Artrite reumatoide</i>
CDAI	<i>Índice clínico de atividade de doença/ Clinical disease activity index</i>
bDMARDs	<i>Biological DMARDs</i>
csDMARDs	<i>Conventional synthetic DMARDs</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
DAS28	<i>Índice de atividade da doença em 28 articulações/ Disease activity score in 28 joints</i>
DMARD	<i>Disease-modifying antirheumatic drug</i>
EC	<i>Escala de cinza</i>
ESR	<i>Erythrocyte sedimentation rate</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EVA <sub>m</sub>	<i>Escala visual analógica pelo médico</i>
EVA <sub>p</sub>	<i>Escala visual analógica pelo paciente</i>
FR	<i>Fator reumatoide</i>
GS	<i>Grey-scale</i>
HAQ	<i>Health assesement questionnaire</i>
HCPA	<i>Hospital de Clínicas de Porto Alegre</i>
IC95%	<i>Intervalo de confiança de 95%</i>
ICAD	<i>Índices compostos de atividade de doença</i>
IFP	<i>Articulação interfalângica proximal</i>
IQR	<i>Interquartile range</i>
iTNF	<i>Inibidores do fator de necrose tumoral/ Inhibitors of tumor necrosis factor</i>
LDA	<i>Low disease activity</i>
MCF	<i>Articulação metacarpofalângica</i>
MCP	<i>Metacarpophalangeal joints</i>
MMCD	<i>Medicamento modificador do curso de doença</i>
MMCD <sub>b</sub>	<i>Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos</i>
MMCD <sub>sc</sub>	<i>Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais</i>

MTF	Articulação metatarsofalângica
MTP	<i>Metatarsophalangeal joints</i>
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials</i>
PCR	Proteína C reativa
PD	<i>Power Doppler</i>
PDI	<i>Global index for power Doppler synovitis</i>
PIP	<i>Interphalangeal joints</i>
RA	<i>Rheumatoid arthritis</i>
RF	<i>Rheumatoid factor</i>
RNM	Ressonância nuclear magnética
RR	<i>Relative risk</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SDAI	Índice simplificado de atividade de doença/ <i>Simplified disease activity index</i>
SH	<i>Synovial hypertrophy</i>
SHI	<i>Global index for synovial hypertrophy</i>
T2T	<i>Treat-to-target</i>
US	Ultrassonografia, ultrassom, <i>ultrasonographic, ultrasound</i>
VAS	<i>Visual analog scale</i>
VHS	Velocidade de hemossedimentação
WMAM	<i>wrist-MCP-ankle-MTP</i>

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>1.1. Conceitos, características e contexto atual da Artrite Reumatoide</b>	<b>15</b>
<b>1.2. Em quais pacientes reduzir MMCD?</b>	<b>16</b>
<b>1.3. Por que reduzir MMCD?</b>	<b>18</b>
<b>1.4. Avaliação da atividade da Artrite Reumatoide por índices clínicos</b>	<b>18</b>
<b>1.5. Avaliação da atividade da Artrite Reumatoide por ultrassonografia</b>	<b>19</b>
<b>1.6. Preditores de falha de suspensão ou redução de MMCD</b>	<b>22</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>23</b>
<b>2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações</b>	<b>23</b>
<b>2.2. Papel da ultrassonografia como preditor de falha na suspensão ou redução de MMCD em Artrite Reumatoide</b>	<b>25</b>
<b>3. MARCO CONCEITUAL</b>	<b>27</b>
<b>4. JUSTIFICATIVA</b>	<b>28</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>29</b>
<b>5.1. Objetivo Primário</b>	<b>29</b>
<b>5.2. Objetivos Secundários</b>	<b>29</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO</b>	<b>30</b>
<b>7. ARTIGO</b>	<b>39</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>62</b>
<b>9. PERSPECTIVAS FUTURAS</b>	<b>63</b>
<b>10. ANEXOS</b>	<b>64</b>
<b>10.1. ANEXO 1: Estratégias terapêuticas propostas pela Comissão de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia, para o tratamento da AR no Brasil</b>	<b>64</b>
<b>10.2. ANEXO 2: Critérios de classificação para artrite reumatoide de 2010</b>	<b>65</b>
<b>10.3. ANEXO 3: Índices clínicos de atividade de artrite reumatoide</b>	<b>66</b>
<b>10.4. ANEXO 4: Ficha de avaliação articular</b>	<b>67</b>
<b>10.5. ANEXO 5: Versão brasileira do questionário de capacidade física (HAQ)</b>	<b>68</b>
<b>10.6. ANEXO 6: Fluxograma de redução/ retirada de MMCD</b>	<b>70</b>
<b>10.7. ANEXO 7: Termo de consentimento livre e esclarecido</b>	<b>71</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Conceitos, características e contexto atual da Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica crônica caracterizada por poliartrite erosiva [1, 2]. A incidência é maior em mulheres, especialmente na quinta década de vida. Na maioria dos estudos, a prevalência é estimada entre 0,5 % a 1% [3]. No Brasil, acomete cerca de 0,5% da população [4].

Desregulação do sistema imunológico, perda da auto-tolerância, produção de auto-anticorpos e liberação de citocinas pró-inflamatórias levam à proliferação de células sinoviais [2, 5]. A hipertrofia sinovial, também chamada de *pannus*, é o primeiro processo patológico na AR e é responsável pelo dano ósseo, cartilaginoso, de ligamentos e tendões [6, 7]. O dano ósseo é proporcional à sinovite e é improvável que ocorram erosões na ausência de inflamação [8].

A principal característica da AR é o acometimento simétrico das pequenas e das grandes articulações, com maior frequência de envolvimento das mãos e dos pés [9]. O caráter crônico e destrutivo da doença pode levar a importante limitação funcional, com perda de capacidade laboral e de qualidade de vida. Além disso, pacientes com AR e doença avançada podem apresentar menor sobrevida [4].

O período inicial da doença, especialmente seus primeiros 12 meses, é conhecido como AR inicial, sendo considerado uma janela de oportunidade terapêutica, ou seja, um momento em que a intervenção farmacológica rápida e efetiva pode mudar o curso da doença em longo prazo [9, 10]. Já o termo “AR estabelecida” geralmente é usado para descrever pacientes com sintomas da doença há mais de dois anos [11].

O objetivo terapêutico da AR é suprimir a inflamação, com a finalidade de eliminar a sinovite, inibir a erosão articular e melhorar as limitações funcionais, a qualidade de vida e a sobrevida [9, 12, 13]. O tratamento medicamentoso da AR é feito com os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), que incluem as medicações sintéticas e as biológicas. Dentre os MMCD sintéticos convencionais (MMCDsc) estão metotrexato, leflunomida, sulfassalazina e antimaláricos (hidroxicloroquina e cloroquina) e dentre o sintético alvo-específico está o tofacitinibe. Os MMCD biológicos (MMCDb) incluem inibidores do fator de necrose tumoral ou iTNF (adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe), bloqueador da coestimulação do linfócito T (abatacepte), anti-CD20 (rituximabe) e antirreceptor de IL-6 (tocilizumabe). Como regra geral, se utilizam MMCDsc no tratamento de primeira linha e para os pacientes que persistem com

moderada ou alta atividade de doença, mesmo após a combinação de MMCDsc, é considerado o uso de MMCDb e de MMCD sintético alvo-específico (Anexo 1) [9, 13].

Os novos critérios diagnósticos para AR de 2010 do American College of Rheumatology (ACR)/ European League Against Rheumatism (EULAR) incentivam o diagnóstico o mais precoce possível, porque o começo do tratamento em uma fase mais inicial da doença limita a sua progressão, além de aumentar as chances de se atingir a remissão clínica, que é a meta terapêutica em pacientes com AR [9, 14-17].

O prognóstico da doença mudou drasticamente nos últimos 30 anos e a AR se tornou uma doença controlável em uma grande proporção de pacientes em decorrência de novas estratégias no manejo da doença, tais como o tratamento baseado em metas (*treat-to-target* - T2T) e o controle intensivo (*tight control*), da emergência de novas terapias, como os biológicos, e da melhor utilização de MMCD [15, 16, 18].

A estratégia de tratamento baseado em metas visa escalonar o tratamento até que baixa atividade de doença ou remissão sejam atingidos [5, 16, 19]. Já, o controle intensivo é definido como a otimização do tratamento através de avaliações frequentes e regulares da atividade de doença através dos índices compostos de atividade de doença [20].

## **1.2. Em quais pacientes reduzir MMCD?**

As diretrizes de tratamento da Sociedade Brasileira de Reumatologia e do ACR/EULAR afirmam que, após a remissão ser atingida, pode-se considerar a redução do tratamento. A literatura afirma que existe diferença na chance de atingir a remissão em pacientes com AR estabelecida em comparação com AR inicial, sendo mais comumente atingida por pacientes com AR inicial. Os pacientes com AR estabelecida têm mais dificuldade em alcançar a remissão e para alguns desses pacientes atingir baixa atividade de doença já é considerada como sucesso terapêutico [13, 16, 21, 22].

Pode parecer lógico que pacientes em remissão tenham maiores chances de obter sucesso na redução do tratamento comparativamente aos pacientes com baixa atividade de doença. Entretanto, alguns estudos mostraram que a atividade de doença no momento da tomada de decisão de suspensão de MMCD não foi preditora de sucesso na suspensão. Por esse motivo, a redução de dose de tratamento pode ser oferecida tanto para os pacientes com baixa atividade de doença quanto para os pacientes em remissão, com chances iguais de sucesso [22, 23, 24].



Uma vez que o paciente esteja em remissão, a duração desse estado é importante. Pacientes em remissão há pouco tempo têm maior propensão à progressão radiográfica do que os pacientes que estão em remissão por um período mais prolongado. Uma meta mais apropriada seria a remissão sustentada, que representaria a ausência de atividade de doença. Na maioria dos estudos, um período mínimo de seis meses é considerado o tempo necessário para atingir a meta de remissão sustentada, porém, apesar de parecer um período razoável, foi estabelecido baseado em opinião de especialistas e não em evidência científica [22, 25, 26, 27].

As estratégias de redução do tratamento, incluindo-se as MMCD sintéticas e biológicas são três: suspensão, redução da dose e aumento do intervalo entre administrações. Atualmente, prefere-se reduzir dose e aumentar o intervalo entre as administrações a suspender o tratamento [27].

Recidivas foram relatadas em até 84% dos pacientes após suspensão de tocilizumab [28]. No estudo STRASS (Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study), apenas 11,5% dos 96 pacientes conseguiram parar completamente iTNF, fazendo-se redução progressiva de doses de acordo com a atividade de doença (DAS28), em um período de seguimento de 3 anos [29]. Além disso, a suspensão de MMCDb está associada à progressão radiográfica, enquanto a redução de dose não está associada a esse desfecho [20].

Ainda não existe na literatura um consenso quanto à melhor estratégia de redução de tratamento e os estudos disponíveis diferem quanto à metodologia. Foi demonstrado que pacientes que fazem redução de mais de 50% da dose de iTNF apresentam maior risco de desenvolver recidiva ultrassonográfica comparando-se com redução de 25% dessa medicação [30].

A percentagem de pacientes que persistem em remissão após a redução de tratamento varia entre 48 a 66% em estudos com seguimento de seis meses a dois anos [21, 28, 31-38]. Entretanto, mesmo que o tratamento seja descontinuado e a doença recidive, a maioria dos pacientes (>80%) irá recuperar um bom controle da atividade de doença após a reinstituição da terapia [16, 27, 37, 39].

Recentemente, o Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre elaborou um fluxograma para a redução/ retirada de medicamentos em pacientes com AR em remissão de doença, em uso de MMCD sintético ou biológico. O fluxograma começou a ser implementado na prática clínica no mês de Dezembro/2016 (Anexo 6).

### **1.3. Por que reduzir MMCD?**

Como a prática clínica atual tem permitido atingir a remissão em uma grande proporção de pacientes, surgiram preocupações sobre o tratamento excessivo [5, 40].

Imunossupressão com os MMCDb aumentam o risco de infecções e de câncer de pele. Em relação às infecções, o risco é dose-dependente tanto para MMCD sintéticos convencionais quanto para os biológicos [5, 41, 42].

Outro fator importante a ser levado em conta é o impacto econômico que se pode ter com a redução de doses das medicações, principalmente considerando-se os MMCDb. A redução de tratamento pode representar uma economia importante para os pacientes, planos de saúde e sistemas públicos de saúde. Estratégias de redução de MMCDb estão associadas à redução substancial nos custos, variando entre 3.000 a 6.000 euros por paciente por ano [23].

Um estudo recente realizado nos Países Baixos demonstrou que parar iTNF em pacientes com AR estabelecida e baixa atividade de doença foi associada a uma economia de €7.133, por paciente por ano [43].

Finalmente, os pacientes frequentemente expressam preocupações em relação aos efeitos colaterais, à necessidade de injeções e à fadiga em relação ao tratamento crônico, ou seja, eles têm vontade de poder reduzir dose das medições ou de fazer pausas temporárias [5].

### **1.4. Avaliação da atividade da Artrite Reumatoide por índices clínicos**

Os índices compostos de atividade de doença (ICAD) avaliam o nível da atividade inflamatória da doença em um dado momento, fornecendo um único resultado baseado em diferentes variáveis, que incluem o número de articulações dolorosas e edemaciadas, a avaliação global de saúde pelo paciente e/ou médico, reagentes de fase aguda (velocidade de hemossedimentação- VHS- e proteína C reativa- PCR). Os principais índices são: o índice de atividade da doença - DAS28 (Disease Activity Score 28), o índice simplificado de atividade de doença - SDAI (Simplified Disease Activity Index) e o índice clínico de atividade de doença - CDAI (Clinical Disease Activity Index). De acordo com estes, remissão é definida como DAS28-VHS < 2,6 SDAI ≤ 3,3, CDAI ≤ 2,8, e baixa atividade de doença é definida DAS28-VHS ≤ 3,2, SDAI ≤ 11, CDAI ≤ 10 [18, 44].

Tais medidas não são suficientemente rigorosas, já que o paciente pode preencher critérios para remissão e, no entanto, apresentar evidência de atividade de doença em curso, como por exemplo, articulações dolorosas e/ou edemaciadas e altos níveis de reagentes de fase aguda, fatores que não são compatíveis com o

estado de remissão, e essa atividade subclínica está associada à progressão das lesões ósseas [45, 46].

Pacientes em remissão clínica baseada nos ICAD, como ACR/EULAR 2011, SDAI, CDAI e DAS28-PCR podem apresentar progressão radiográfica em 20%, 24%, 19% e 30%, respectivamente [47].

Apesar de ser o índice mais utilizado na prática clínica, o DAS28 é o pior índice para avaliar remissão, pois quando indica remissão não corresponde à inibição da progressão da doença e nem à manutenção da capacidade funcional para determinados pacientes [48]. Dois estudos demonstraram progressão radiográfica em 12% e em 30% de pacientes em remissão por DAS28 [47, 49]. Também foi demonstrado que dentre os pacientes em remissão por DAS28, aqueles que não apresentavam articulações edemaciadas tiveram menos progressão radiográfica do que os pacientes com articulações edemaciadas residuais [50]. Além disso, o critério de remissão do DAS28 permite a presença de até seis articulações edemaciadas, enquanto a definição do ACR/ EULAR 2011 permite no máximo uma [51].

Olmez *et al.* demonstraram que o CDAI e o SDAI são melhores do que o DAS28-PCR para avaliar remissão, quando correlacionados com a ultrassonografia [52].

O HAQ (Health Assessment Questionnaire) é uma medida da capacidade funcional, utilizada no acompanhamento assistencial de pacientes com AR e está associado a dano estrutural, sendo desfecho estabelecido em pesquisa clínica [53].

Os ICAD não se correlacionam necessariamente com remissão pois quando a atividade da doença é avaliada com exames de imagem, como a ressonância nuclear magnética (RNM) e a US, a maioria dos pacientes apresentam sinovite, independentemente do critério clínico utilizado para definir remissão [44].

### **1.5. Avaliação da atividade da Artrite Reumatoide por ultrassonografia**

A ultrassonografia é capaz de visualizar diretamente e quantificar objetivamente a inflamação sinovial, além de apresentar melhor sensibilidade em detectar hipertrofia sinovial, derrame articular, tenossinovite e atividade inflamatória quando comparada com o exame físico [7, 44, 54]. Também, oferece informação objetiva sobre a resposta da sinovite ao tratamento [17]. Além disso, a incorporação da US na prática clínica diária pode melhorar o entendimento do paciente quanto à sua doença e melhorar a adesão ao tratamento [55].

Os critérios de classificação para AR do ACR/ EULAR permitem o uso da US para auxiliar na detecção de sinovite em articulações que parecem não estar

acometidas ao exame físico, podendo levar a um aumento no número de articulações que preenchem os critérios diagnósticos [14, 17, 56]. Dessa forma, os pacientes que fazem a avaliação ultrassonográfica estão propensos a preencher os critérios diagnósticos em uma fase mais precoce da doença quando comparados àqueles que fazem a avaliação tradicional [57].

Recentemente, exames de imagens, como a US e a RNM, têm sido recomendados no diagnóstico e monitoramento da atividade de doença em AR por serem mais sensíveis do que o exame físico na detecção de sinovite, tanto na doença em atividade quanto na remissão [15, 17].

Além disso, esses exames podem ser particularmente úteis no diagnóstico diferencial da AR, pois podem diferenciar inflamação articular de condições que poderiam mimetizar sinovite clinicamente, tais como tenossinovite, bursite ou lesões de partes moles [17, 58].

A RNM é um exame caro, que demanda tempo para ser realizado e não está amplamente disponível em muitos países [7]. Já a US é relativamente de baixo custo, não invasiva, tem boa acessibilidade, portabilidade e habilidade de avaliar múltiplas articulações em um tempo relativamente curto [15, 59]. A US apresenta alta sensibilidade (88,8%) e especificidade (97,9%) na avaliação da atividade inflamatória da AR quando comparada a RNM com contraste [60]. Além disso, alguns estudos demonstraram a responsividade dos achados ultrassonográficos em pacientes com AR, após início do tratamento [56, 61].

Consequentemente, tem sido sugerido que a US poderia ser incluída na definição de remissão e que a avaliação da atividade de doença por esse método diagnóstico poderia ser utilizado para auxiliar decisões terapêuticas, como parte da estratégia *treat-to-target* [46]. Remissão ultrassonográfica é definida como a ausência de sinovite detectada por escala de cinza (EC) e por *power* Doppler, e os pacientes que atingem esse estágio são menos propensos a apresentarem reativação de doença dentro de um ano, indicando maior estabilidade da doença [62]. Contrariamente a esses conceitos, dois trabalhos demonstraram que visar à remissão ultrassonográfica em pacientes com AR inicial levou a um tratamento mais agressivo, porém sem resultar em melhores desfechos clínicos ou de exames de imagem, comparativamente com a meta habitual da remissão clínica [63, 64].

A avaliação ultrassonográfica da sinovite envolve a escala de cinza e o *power* Doppler. A EC analisa a proliferação e/ou o espessamento sinovial que, apesar de ser reversível na AR inicial, pode não ser na AR estabelecida [46, 44]. A prevalência da hipertrofia sinovial é maior em AR estabelecida do que na inicial, achado que representa o tecido sinovial que se tornou cronicamente espessado e fibrótico e é

menos reversível na AR estabelecida. Por isso a avaliação isolada por EC, sem o PD, pode não necessariamente representar inflamação em atividade [62]. A presença de atividade ao PD significa aumento da vascularização e está associada à inflamação ativa, sendo mais representativa da sinovite verdadeira [7, 44, 65].

Foi demonstrado que a maioria dos pacientes em remissão clínica de acordo com ICAD apresentam hipertrofia sinovial à US [44, 46, 49, 62, 66]. A inflamação subclínica detectada na US, especialmente ao PD, nos pacientes cuja doença parece inativa na avaliação clínica convencional (DAS28 < 2,6) pode resultar em subsequente dano estrutural e falha, inclusive quando o tratamento é retirado [67-69]. A ausência de sinal de PD prediz ausência de progressão radiográfica [70].

Ainda não existe um consenso sobre o número e quais as articulações que deveriam ser avaliadas à US. O desenvolvimento de um sistema de escore ultrassonográfico padronizado para examinar a sinovite poderia facilitar a homogeneidade das decisões clínicas e a mensuração da eficácia de intervenções terapêuticas [59, 71, 72].

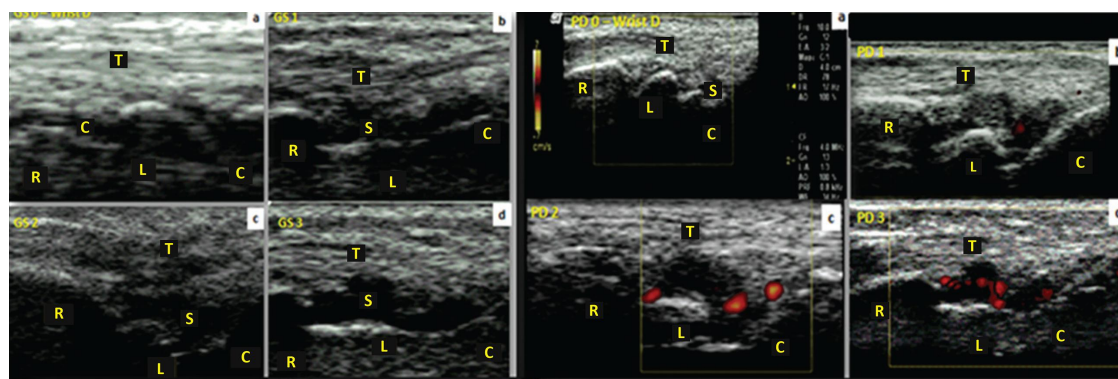
Um exame ultrassonográfico mais amplo, incluindo o maior número possível de articulações acometidas na AR, é mais sensível na detecção de responsividade, entretanto demanda tempo e é mais difícil de ser aplicado na prática diária. Com o objetivo de aumentar a viabilidade do ultrassom, foram desenvolvidos vários escores combinando um número reduzido de diferentes articulações, tais como os escores 7, 8, 12 e 20 [73-78]. O escore 12 (avaliação bilateral dos cotovelos, punhos, segundas e terceiras MCF, joelhos e tornozelos) e o escore 20 (avaliação bilateral dos punhos, segundas a quintas MCF, tornozelos e segundas a quintas MTF) apresentaram boa correlação com um exame ultrassonográfico mais amplo [76, 77].

A sinovite é graduada tanto por escala de cinza, quanto por *power* Doppler em 0, 1, 2 ou 3, conforme critérios validados pelo grupo OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) (Figura 1). Somando-se os valores de cada articulação, é possível calcular um índice global de sinovite. Assim, cada paciente receberá dois índices globais de sinovite: um por escala de cinza e o outro por *power* Doppler [79-81].

Além de estar localizada no interior das articulações, a inflamação da AR pode ser encontrada em estruturas sinoviais periarticulares, como bainhas tendíneas e bursas. Assim como a sinovite, a tenossinovite é uma manifestação típica da AR, que mostra boa responsividade ao tratamento, prediz reativação de doença e o desenvolvimento de erosões. Foi demonstrado que a tenossinovite detectada por PD pode ser mais específica do que a sinovite detectada por PD na identificação de pacientes com indícios de atividade de doença em andamento e remissão clínica instável [82, 83, 84].

De acordo com a literatura e com a opinião de especialista, foi proposto que os pacientes com AR em uso de MMCD sintéticos ou biológicos devem ser submetidos à avaliação por ultrassonografia no início do tratamento e após três a seis meses para avaliar a resposta inicial, com a finalidade de auxiliar o médico assistente a adaptar a terapia ao paciente (manter, alterar ou reduzir). Também é recomendado o uso da US para: reavaliar causas não inflamatórias de má resposta clínica; fundamentar alterações no tratamento em pacientes com má resposta clínica; acompanhar a redução ou manutenção do tratamento em pacientes com boa resposta clínica; avaliar a necessidade de alteração do tratamento quando o paciente tem boa resposta clínica, porém com sinovite significativa ao ultrassom [17].

Figura 1: escores de sinovite por escala de cinza e *power* Doppler em imagens longitudinais dorsais de punho.



GS: escala de cinza; PD: *power* Doppler; T: tendão; C: capitato; R: rádio; L: semilunar; S: sinóvia. Adaptado de Mendonça JA, *et al.* Rev Bras Reumatol. 2014; 54(4): 287-294.

### 1.6. Preditores de falha de suspensão ou redução de MMCD

Atualmente, uma das principais áreas de interesse em pesquisa é identificar *a priori* aqueles pacientes que terão recidiva da AR com a redução do tratamento.

Têm sido estudados biomarcadores clínicos, séricos e de imagens. No entanto, por ser um assunto de interesse recente, os dados disponíveis na literatura ainda são bastante divergentes entre os trabalhos.

Considerando-se as características clínicas, as que obtiveram resultado positivo como preditoras de recidiva de doença após a suspensão/ redução de MMCD em maior número de estudos foram a AR inicial e a remissão profunda ( $DAS28 \leq 1,98$ ) [34, 37, 38, 85].

Em relação aos biomarcadores séricos, o anti-CCP foi o fator preditor mais estudado. Alguns trabalhos, incluindo RETRO, BEST e HIT-HARD demonstram que

esse anticorpo foi fator preditor de falha de suspensão/redução de tratamento [85-87].

Foi desenvolvido um multibiomarcador sérico, incluindo reagentes de fase aguda, citocinas e metaloproteinases que também demonstrou predizer risco de falha em pacientes reduzindo MMCD [88].

Também já foram descritos fatores preditores de remissão sustentada livre de MMCD, incluindo-se entre eles AR inicial, não ser tabagista, FR e anti-CCP negativos, pouco dano radiográfico [89].

O papel da ultrassonografia como preditora de falha está descrito a seguir, na revisão da literatura.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

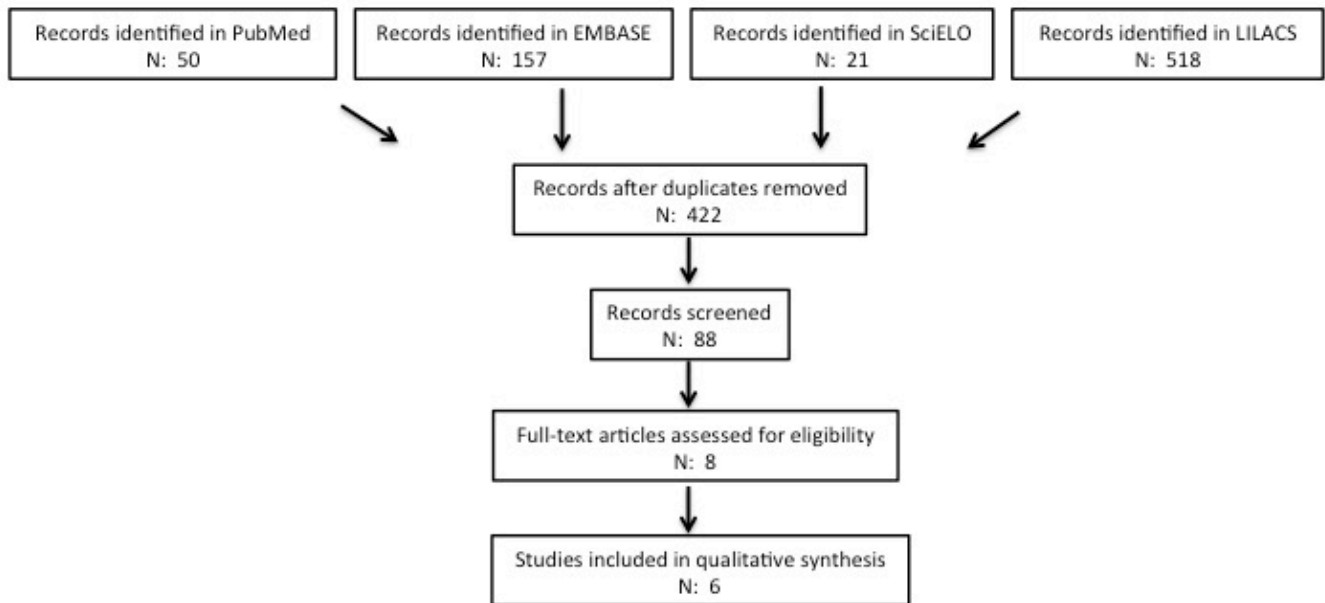
### **2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações**

Visando buscar bibliografias que avaliaram por ultrassonografia os pacientes com AR em remissão clínica que reduziram ou retiraram MMCD, os seguintes termos foram pesquisados, incluindo diferentes combinações entre eles:

"Rheumatoid Arthritis", "Arthritis, Rheumatoid"[MeSH Terms], "RA", "ultrasound", "ultrasonography"[MeSH Terms], "diagnostic ultrasound", "echography", "ultrasound imaging", "sonographic", "tapering", "discontinuation", "de-escalation", "dose reduction", "de-intensifying treatment", "withdrawal", "dosing down", "down-titration", "dose titration", "interval widening", "dose interval increase", "stepwise decrease", "stopping", "failure", "relapse, flare", "flare-up", "exacerbation", "loss of response", "predicting flare".

A busca foi realizada em outubro/2018, incluindo a base de dados PubMed/MEDLINE (50 artigos), EMBASE (157 publicações), SciELO (21 artigos) e LILACS (518 artigos), sendo estipulado o limite dos últimos 10 anos. Também foi realizada revisão das referências bibliográficas dos artigos citados com finalidade de localizar estudos não contemplados na busca.

## Flowchart





## 2.2. Papel da ultrassonografia como preditor de falha na suspensão ou redução de MMCD em Artrite Reumatoide

Considerando-se que até 41% dos pacientes com AR em remissão apresentam atividade por PD pela ultrassonografia e que a sinovite pode predizer progressão radiográfica [46, 49, 67, 68], esse método de imagem tem sido estudado como fator preditor de recidiva na suspensão/redução de MMCD [24, 90-92].

Recentemente, o valor preditivo positivo da sinovite pela US para a recidiva de AR após a suspensão de MMCD foi estimado em 80,0 % e 88,9% em seis meses, para escala de cinza e *power* Doppler, respectivamente. Iwamoto *et al.* também demonstraram que a sinovite detectada tanto por escala de cinza quanto por *power* Doppler foi fator preditor de falha na suspensão de MMCD em 42 pacientes em remissão (38% dos pacientes falharam), com período de seguimento de seis meses [24].

Naredo *et al.* descreveram que a sinovite detectada por *power* Doppler foi preditora de falha na redução de dose de MMCD biológico em 77 pacientes em remissão clínica sustentada (45,5% dos pacientes falharam) em um período de seguimento de 12 meses. Nesse estudo, a avaliação ultrassonográfica através dos escores 12 e 20 foi preditora de falha de redução de medicação tanto quanto uma avaliação ultrassonográfica mais ampla (avaliação bilateral das articulações glenoumerais, cotovelos, punhos, segundas a quintas MCF, segundas a quintas articulações interfalângicas proximais, quadris, joelhos, tornozelos e segundas a quintas MTF) [92].

Alivernini *et al.* demonstraram que a ausência de sinal de *power* Doppler na hipertrofia sinovial está associada a achados histológicos sinoviais praticamente normais em termos de infiltração tecidual por células inflamatórias, inferindo que a ausência de sinal de *power* Doppler permite identificar os pacientes em remissão clínica e histológica [93].

Dados do estudo POET corroboram com a hipótese de que a sinovite detectada por ultrassom pode predizer falha de suspensão de iTNF, ao estudar 259 pacientes que pararam iTNF durante um ano. Entretanto, Lamers *et al.* fizeram também uma análise entre classes de risco de recidiva, baseado em um modelo de Cox que incluía os dados da US e em outro que não incluía, classificando os pacientes de acordo com o risco de recidiva de doença em 52 semanas (risco de 0-33%, 33-50%, > 50%). Nessa análise, a inclusão da US na avaliação do risco de falha não contribuiu para identificar os pacientes que falharam depois da suspensão da medicação [94].

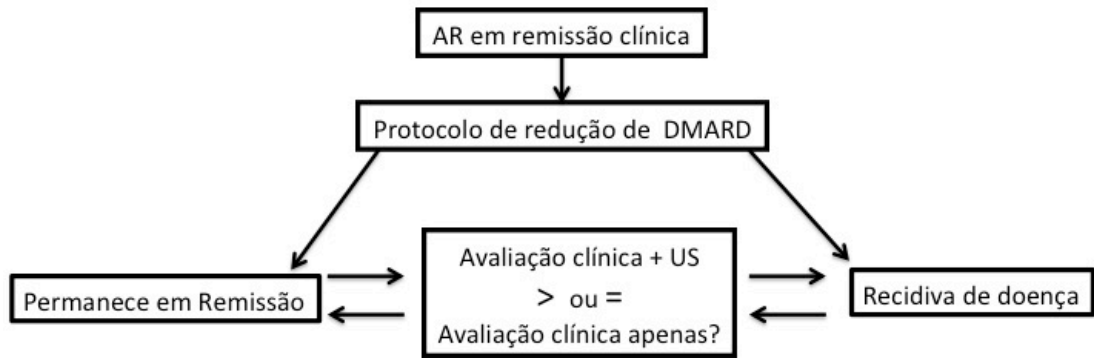
O trabalho de Miedany *et al.* concluiu que as taxas de recidiva de artrite reumatoide são maiores nos pacientes que apresentam aumento do índice de sinovite, tanto por escala de cinza quanto por *power* Doppler, após três meses da suspensão ou redução de MMCD (convencional sintética ou biológica) em 125 pacientes acompanhados por um ano, porém os resultados do ultrassom no momento da suspensão não foram preditores de falha [85].

Saleem *et al.* relataram que os achados ultrassonográficos das articulações metacarpofalângicas e do punho da mão dominante não foram identificados como preditores significativos de recidiva em 40 pacientes com AR que interromperam iTNF [91].

O trabalho de Kawashiri *et al.* mostrou que a presença de erosões ósseas detectadas por US, mas não a atividade da sinovite, foi um fator preditor independente de falha de descontinuação de MMCDb em 40 pacientes, com seguimento de um ano [95].

Em relação à tenossinovite, foi identificado um resumo publicado no Congresso do ACR que demonstrou que a presença concomitante de tenossinovite e de sinovite por *power* Doppler foi preditora de recidiva de AR após redução de tratamento, enquanto que a análise da tenossinovite independentemente não manteve esse resultado [96].

### 3. MARCO CONCEITUAL



#### **4. JUSTIFICATIVA**

A redução do tratamento da artrite reumatoide é recomendada para minimizar riscos e custos associados aos medicamentos. No entanto, alguns pacientes podem apresentar recidiva da doença, aumentando o risco de progressão radiográfica. A ultrassonografia é mais sensível do que o exame físico para identificar sinovite e, por isso, tem sido estudada como preditora de recidiva de artrite reumatoide em pacientes que apresentem remissão clínica. Se a sinovite pela ultrassonografia ajudar a reconhecer os pacientes com maior risco de recidiva, a redução/suspensão dos medicamentos da artrite reumatoide pode ser feita de forma mais segura e bem sucedida.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo Primário**

Estimar o ponto de corte do índice global de sinovite por escala de cinza e por power Doppler para prever em 6-8 meses recidiva de artrite reumatoide após a redução de MMCD, em pacientes em remissão clínica ou em baixa atividade de doença há pelo menos seis meses, tendo como padrão ouro o acompanhamento clínico dos participantes.

### **5.2. Objetivos Secundários**

1. Investigar o valor preditivo da tenossinovite detectada por ultrassonografia em relação à falha de redução de MMCD nesses pacientes;
2. Investigar o valor preditivo de biomarcadores clínicos e laboratoriais em relação à falha de redução de MMCD nesses pacientes;
3. Determinar a contribuição do índice ultrassonográfico de cada articulação para o índice global de sinovite por escala de cinza e power Doppler;
4. Avaliar a concordância dos escores ultrassonográficos 12 e 20 com o escore global.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO

1. Lee, D.M. and M.E. Weinblatt, *Rheumatoid arthritis*. Lancet, 2001. **358**(9285): p. 903-11.
2. McInnes, I.B. and G. Schett, *The pathogenesis of rheumatoid arthritis*. N Engl J Med, 2011. **365**(23): p. 2205-19.
3. Alamanos, Y. and A.A. Drosos, *Epidemiology of adult rheumatoid arthritis*. Autoimmun Rev, 2005. **4**(3): p. 130-6.
4. da Mota, L.M., et al., *2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis*. Rev Bras Reumatol, 2011. **51**(3): p. 199-219.
5. Lenert, A. and P. Lenert, *Tapering biologics in rheumatoid arthritis: a pragmatic approach for clinical practice*. Clin Rheumatol, 2017. **36**(1): p. 1-8.
6. Sudoł-Szopińska, I., L. Jans, and J. Teh, *Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show*. J Ultrason, 2017. **17**(68): p. 5-16.
7. Naredo, E., et al., *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): p. 375-81.
8. Conaghan, P.G., et al., *Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(1): p. 64-71.
9. da Mota, L.M., et al., *2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis*. Rev Bras Reumatol, 2012. **52**(2): p. 152-74.
10. van der Horst-Bruinsma, I.E., et al., *Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care*. Br J Rheumatol, 1998. **37**(10): p. 1084-8.
11. Horton, S.C., C.A. Walsh, and P. Emery, *Established rheumatoid arthritis: rationale for best practice: physicians' perspective of how to realise tight control in clinical practice*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011. **25**(4): p. 509-21.
12. Brown, A.K., 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*. 2006, Arthritis & Rheumatism: Arthritis & Rheumatism. p. 3761-3773.
13. Mota, L.M.H.d., et al., *2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis*. Advances in Rheumatology, 2018. **58**(1): p. 2.

14. Aletaha, D., et al., *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(9): p. 2569-81.
15. Takase-Minegishi, K., et al., *Diagnostic test accuracy of ultrasound for synovitis in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2018. **57**(1): p. 49-58.
16. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(6): p. 960-977.
17. D'Agostino, M.A., et al., *Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(11): p. 1902-1908.
18. Felson, D.T., et al., *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2011. **70**(3): p. 404-413.
19. Singh, J.A., et al., *2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. *Arthritis Rheumatol*, 2016. **68**(1): p. 1-26.
20. Henaux, S., et al., *Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis*. *Ann Rheum Dis*, 2018. **77**(4): p. 515-522.
21. Singh, J.A., et al., *2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. *Arthritis Care & Research*. 2016, Arthritis Care & Research. p. 1- 26.
22. Verhoef, L.M., et al., *bDMARD Dose Reduction in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review with Systematic Literature Search*. *Rheumatol Ther*, 2017. **4**(1): p. 1-24.
23. Fautrel, B. and A.A. Den Broeder, *De-intensifying treatment in established rheumatoid arthritis (RA): Why, how, when and in whom can DMARDs be tapered?* *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2015. **29**(4-5): p. 550-65.
24. Iwamoto, T., et al., *Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014. **66**(10): p. 1576-81.
25. Molenaar, E.T., et al., *Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**(1): p. 36-42.

26. Ajeganova, S. and T. Huizinga, *Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations*. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2017. **9**(10): p. 249-262.
27. Schett, G., et al., *Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(8): p. 1428-37.
28. Huizinga, T.W., et al., *Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(1): p. 35-43.
29. Sigaux, J., et al., *Sustainability of TNF-blocker tapering in rheumatoid arthritis over 3 years: long-term follow-up of the STRASS (Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study) randomised controlled trial*. RMD Open, 2017. **3**(2): p. e000474.
30. Ko, C.H., et al., *Biological tapering and sonographic flare in rheumatoid arthritis*. J Investig Med, 2018. **66**(2): p. 325-328.
31. Allaart, C.F., W.F. Lems, and T.W. Huizinga, *The BeSt way of withdrawing biologic agents*. Clin Exp Rheumatol, 2013. **31**(4 Suppl 78): p. S14-8.
32. Abasolo, L., et al., *Safety of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents for rheumatoid arthritis patients in real-life conditions*. Semin Arthritis Rheum, 2015. **44**(5): p. 506-513.
33. Gibofsky, A., et al., *Discontinuation of disease-modifying anti-rheumatic drugs and clinical outcomes in the Rheumatoid Arthritis DMARD Intervention and Utilisation Study 2 (RADIUS 2)*. Clin Exp Rheumatol, 2015. **33**(3): p. 297-301.
34. Kavanaugh, A., et al., *Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits. Data from the Corrona registry*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(6): p. 1150-5.
35. Manders, S.H., et al., *Tapering and discontinuation of methotrexate in patients with RA treated with TNF inhibitors: data from the DREAM registry*. RMD Open, 2015. **1**(1): p. e000147.
36. Takeuchi, T., et al., *Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(4): p. 683-91.
37. Tanaka, Y., et al., *Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(2): p. 389-95.
38. Haschka, J., et al., *Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the*



- prospective randomised controlled RETRO study*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(1): p. 45-51.
39. van Vollenhoven, R.F., et al., *Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(1): p. 52-8.
40. Fautrel, B., *Therapeutic strategy for Rheumatoid Arthritis Patients who have achieved Remission*. Joint Bone Spine, 2018.
41. Mariette, X., et al., *Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(11): p. 1895-904.
42. Singh, J.A., et al., *Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2015. **386**(9990): p. 258-65.
43. Tran-Duy, A., et al., *An Economic Evaluation of Stopping Versus Continuing Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Rheumatoid Arthritis Patients With Disease Remission or Low Disease Activity: Results From a Pragmatic Open-Label Trial*. Arthritis Rheumatol, 2018. **70**(10): p. 1557-1564.
44. Brown, A.K., 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): p. 3761-73.
45. Landewé, R., et al., *Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: a comparison with the original DAS remission*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(5): p. 637-41.
46. Saleem, B., et al., *Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(5): p. 792-8.
47. Lillegraven, S., et al., *Remission and radiographic outcome in rheumatoid arthritis: application of the 2011 ACR/EULAR remission criteria in an observational cohort*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(5): p. 681-6.
48. Filipowicz-Sosnowska, A., *Drug-free remission: the goal of the future in management of patients with rheumatoid arthritis*. Reumatologia, 2017. **55**(6): p. 284-289.
49. Brown, A.K., et al., *An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(10): p. 2958-67.

50. Aletaha, D. and J.S. Smolen, *Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints*. *Arthritis Rheum*, 2011. **63**(12): p. 3702-11.
51. Mack, M.E., E. Hsia, and D. Aletaha, *Comparative Assessment of the Different American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Remission Definitions for Rheumatoid Arthritis for Their Use as Clinical Trial End Points*. *Arthritis Rheumatol*, 2017. **69**(3): p. 518-528.
52. Olmez, M.O., et al., *Comparison of composite indices with global synovitis score on ultrasound for detecting remission*. *Clin Rheumatol*, 2018. **37**(4): p. 1111-1114.
53. Maska, L., J. Anderson, and K. Michaud, *Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL)*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011. **63 Suppl 11**: p. S4-13.
54. Colebatch, A.N., et al., *EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(6): p. 804-14.
55. Joshua, F., et al., *Perceptions of Doppler ultrasound for rheumatoid arthritis disease activity assessment and education*. *Int J Rheum Dis*, 2017.
56. Antonietta D'Agostino, M., *Lessons Learned from Imaging on Rheumatoid Arthritis*. *Isr Med Assoc J*, 2017. **19**(11): p. 703-707.
57. Nakagomi, D., et al., *Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(4): p. 890-8.
58. Alcalde, M., et al., *A systematic literature review of US definitions, scoring systems and validity according to the OMERACT filter for tendon lesion in RA and other inflammatory joint diseases*. *Rheumatology (Oxford)*, 2012. **51**(7): p. 1246-60.
59. Wakefield, R.J., et al., *The OMERACT Ultrasound Group: status of current activities and research directions*. *J Rheumatol*, 2007. **34**(4): p. 848-51.
60. Szkudlarek, M., et al., *Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging*. *Arthritis Rheum*, 2001. **44**(9): p. 2018-23.

61. Kawashiri, S.Y., et al., *Ultrasound disease activity of bilateral wrist and finger joints at three months reflects the clinical response at six months of patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs*. *Mod Rheumatol*, 2017. **27**(2): p. 252-256.
62. Peluso, G., et al., *Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(1): p. 172-5.
63. Haavardsholm, E.A., et al., *Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial*. *BMJ*, 2016. **354**: p. i4205.
64. Dale, J., et al., *Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(6): p. 1043-50.
65. Lai, K.L., et al., *What does power Doppler signal indicate in rheumatoid synovitis? A point of view from synovial histopathology*. *J Chin Med Assoc*, 2018. **81**(4): p. 383-386.
66. Zufferey, P., et al., *Persistence of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the DAS28 and/or the new ACR/EULAR RA remission definitions: results of an observational cohort study*. *Joint Bone Spine*, 2014. **81**(5): p. 426-32.
67. Nguyen, H., et al., *Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. **53**(11): p. 2110-8.
68. Yoshimi, R., et al., *Ultrasonography is a potent tool for the prediction of progressive joint destruction during clinical remission of rheumatoid arthritis*. *Mod Rheumatol*, 2013. **23**(3): p. 456-65.
69. Zufferey, P., et al., *Can Ultrasound Be Used to Predict Loss of Remission in Patients with RA in a Real-life Setting? A Multicenter Cohort Study*. *J Rheumatol*, 2018.
70. de Miguel, E., et al., *A reduced 12-joint ultrasound examination predicts lack of X-ray progression better than clinical remission criteria in patients with rheumatoid arthritis*. *Rheumatol Int*, 2017. **37**(8): p. 1347-1356.
71. Dougados, M., 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): p. 828-33.

72. Caporali, R. and J.S. Smolen, *Back to the future: forget ultrasound and focus on clinical assessment in rheumatoid arthritis management*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(1): p. 18-20.
73. Hammer, H.B., et al., *A 78-joints ultrasonographic assessment is associated with clinical assessments and is highly responsive to improvement in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis starting adalimumab treatment*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(7): p. 1349-51.
74. Sun, X., et al., *A simplified and validated ultrasound scoring system to evaluate synovitis of bilateral wrists and hands in patients with rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol, 2018. **37**(1): p. 185-191.
75. Backhaus, M., et al., *Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(9): p. 1194-201.
76. Naredo, E., et al., *Ultrasound joint inflammation in rheumatoid arthritis in clinical remission: how many and which joints should be assessed?* Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(4): p. 512-7.
77. Naredo, E., et al., *Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(4): p. 515-22.
78. Ohrndorf, S. and M. Backhaus, *Advances in sonographic scoring of rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2013. **72 Suppl 2**: p. ii69-75.
79. Backhaus, M., et al., *Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**(7): p. 641-9.
80. Wakefield, R.J., et al., *Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology*. J Rheumatol, 2005. **32**(12): p. 2485-7.
81. Szkudlarek, M., et al., *Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(4): p. 955-62.
82. Bellis, E., et al., *Ultrasound-detected tenosynovitis independently associates with patient-reported flare in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: results from the observational study STARTER of the Italian Society for Rheumatology*. Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(10): p. 1826-36.
83. Ammitzbøll-Danielsen, M., et al., *The Use of the OMERACT Ultrasound Tenosynovitis Scoring System in Multicenter Clinical Trials*. J Rheumatol, 2018. **45**(2): p. 165-169.
84. Filippou, G., et al., *The predictive role of ultrasound-detected tenosynovitis and joint synovitis for flare in patients with rheumatoid arthritis in stable remission. Results of an Italian multicentre study of the Italian Society for Rheumatology Group for Ultrasound: the STARTER study*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(9): p. 1283-1289.

85. El Miedany, Y., et al., *Optimizing therapy in inflammatory arthritis: prediction of relapse after tapering or stopping treatment for rheumatoid arthritis patients achieving clinical and radiological remission*. Clin Rheumatol, 2016. **35**(12): p. 2915-2923.
86. Detert, J., et al., *Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study*. Ann Rheum Dis, 2013. **72**(6): p. 844-50.
87. van den Broek, M., et al., *Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(8): p. 1389-94.
88. Rech, J., et al., *Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(9): p. 1637-44.
89. van der Woude, D., et al., *Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: results from two large early arthritis cohorts*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(8): p. 2262-71.
90. Scirè, C.A., et al., *Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(9): p. 1092-7.
91. Saleem, B., et al., *Patients with RA in remission on TNF blockers: when and in whom can TNF blocker therapy be stopped?* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(9): p. 1636-42.
92. Naredo, E., et al., *Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(8): p. 1408-14.
93. Alivernini, S., et al., *Tapering and discontinuation of TNF- $\alpha$  blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission*. Arthritis Res Ther, 2016. **18**: p. 39.
94. Lamers-Karnebeek, F.B., et al., *Limited value for ultrasonography in predicting flare in rheumatoid arthritis patients with low disease activity stopping TNF inhibitors*. Rheumatology (Oxford), 2017. **56**(9): p. 1560-1565.
95. Kawashiri, S.Y., et al., *Ultrasound-detected bone erosion is a relapse risk factor after discontinuation of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis whose ultrasound power Doppler synovitis activity*

*and clinical disease activity are well controlled. Arthritis Res Ther, 2017. 19(1): p. 108.*

96. Adinolfi, A., GLuccioli, F Mastaglio, CMirabelli, GRossi, D Rossi, S Bellis, ECarrara, G, et al., *In Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission Undergoing Treatment Tapering Tenosynovitis and Synovitis Detected By Ultrasonography Predict Disease Flare [abstract]. A. Rheumatol, Editor. 2016.*

## 7. ARTIGO

### TITLE:

**Synovitis and tenosynovitis on ultrasound as predictors of DMARDs tapering failure in patients with long-standing rheumatoid arthritis in clinical remission or low disease activity**

Ângela Massignan<sup>1\*</sup>, Rafael Mendonça da Silva Chakr<sup>2</sup>, Nicole Pamplona Bueno de Andrade<sup>2</sup>, Claiton Viegas Brenol<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Master's degree student, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos, 2400, Santa Cecília, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 90035-007, Brazil.

<sup>2</sup> Rheumatology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos, 2350, Santa Cecília, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 90035-007, Brazil.

\* Corresponding author. E-mail address: angelamassignan@yahoo.com.br

### ABSTRACT

#### **Objective:**

This prospective study aimed to investigate the predictive value of synovitis and tenosynovitis detected by grey-scale (GS) and by power Doppler (PD) ultrasound (US) in relation to failure of tapering conventional synthetic or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in rheumatoid arthritis (RA) patients in sustained clinical remission or low disease activity (LDA).

#### **Methods:**

Long-standing RA patients who de-escalated treatment were recruited. All patients underwent three ultrasonographic and clinical assessments, at baseline and every 3 or 4 months, over a period of 6 to 8 months. US investigation of 32 joints was performed. The presence of tenosynovitis was recorded whenever detected during ultrasound assessment.

#### **Results:**

Thirty-three consecutive patients were recruited (29 women; 4 men). Eight patients (25%) relapsed. Using the optimal cutoff values determined by receiver

operating characteristic curve, patients with a PD synovitis  $\geq 1$  at baseline had significantly greater chances to relapse than those without PD activity. During follow-up, GS tenosynovitis was detected in 6 patients (5 with PD) who failed and in 3 patients (1 with PD) who succeeded in tapering therapy. Having at least one joint with PD synovitis resulted in a relative risk of 3.14 and having GS tenosynovitis resulted in a relative risk of 11.4 (95% CI: 1.03-9.60 and 2.82-45.9, respectively) for relapse in the multivariate Poisson model.

### **Conclusions:**

PD synovitis and GS tenosynovitis may be useful tools to identify those RA patients in risk of relapse after tapering DMARDs. To our knowledge, this is the first study to suggest that isolated tenosynovitis may be a predictor of DMARDs tapering failure.

## **INTRODUCTION**

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by autoimmunity and polyarticular synovial inflammation, which leads to the destruction of synovial joints, severe disability and premature mortality [1, 2].

Immune system dysfunction, loss of self-tolerance, autoantibody production and proinflammatory cytokine release induce the proliferation of the synovial tissue of joints [3, 4]. Proliferative synovitis (rheumatoid *pannus*) is the earliest pathologic abnormality in rheumatoid arthritis and it is responsible for damage to bone, cartilage, ligaments and tendons [5, 6].

The treatment of RA is directed at suppressing inflammation, with the aim of eliminating synovitis to prevent bone damage and to establish a state of remission, which is the goal of therapy for patients with rheumatoid arthritis [7, 8].

The treatment guidelines state that after sustained remission is achieved, tapering therapy can be considered [9-11]. Tapering refers to the reduction of doses or to the 'spacing' of intervals between applications and does not necessarily imply discontinuation of a disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) [9, 12]. As the sudden discontinuation of biological DMARDs (bDMARDs) is associated with an increased risk of relapse and radiographic progression, a progressive tapering, tailored to the disease activity is more reasonable [9, 13, 14]. Moreover, tapering does not increase the risk of radiographic progression [15].

Literature suggests that 48% to 63% of patients in sustained remission maintain the state of remission after tapering or discontinuing DMARDs [12]. However, even if



treatment is stopped and patients flare, most of them will regain a good disease control after the reinstatement of therapy [9, 12, 16, 17].

It has been shown that the majority of patients considered to be in remission based on clinical examination (DAS28 < 2.6) have synovial hypertrophy (SH) on ultrasound (US). This imaging exam is more sensitive than clinical examination in detecting synovitis, so its use has been recommended for diagnosing and monitoring disease activity in RA patients [2, 8].

US assessment of synovitis and tenosynovitis includes grey-scale (GS) and power Doppler (PD) [18]. Grey-scale US primarily detects synovial thickness or hypertrophy, which may be reversible in early RA, but not in long-standing disease [7]. Power Doppler is used in the assessment of synovial vascularity, therefore the presence of increased PD signal is associated with active inflammation and could be more representative of true synovitis [6, 7, 19].

The primary objective of this study was to investigate the predictive value of synovitis detected by grey-scale and power Doppler ultrasound in failure of tapering conventional synthetic or biological DMARDs at 6-8 months in RA patients in sustained clinical remission or low disease activity (LDA). The secondary objectives were as follows: 1) to investigate the predictive value of tenosynovitis detected by ultrasound in relation to failure of tapering therapy in these patients; 2) to investigate the predictive value of clinical and laboratorial variables; 3) to determine the contribution of GS and PD in each joint to the global index for synovial hypertrophy and power Doppler, respectively; and 4) to evaluate the concordance between the reduced 12-joint and wrist-MCP-ankle-MTP (WMAM) US scoring models and the global US score.

## **METHODS**

### *Study design and Follow-up*

This was a single-center prospective cohort study performed at a tertiary public hospital between November 2016 and September 2018. All patients underwent three clinical and US assessments, at baseline and every 3 or 4 months over a period of 6 to 8 months.

### *Patients*

Using their clinical judgment, consultant rheumatologists identified consecutive RA patients from outpatient clinics at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, who were in remission or LDA and for whom de-escalation of conventional synthetic or

biological DMARDs was possible. Patients who agreed to de-escalation of therapy were followed-up.

This study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and all patients signed a written informed consent according to the Declaration of Helsinki prior to inclusion.

#### *Inclusion criteria*

All patients met the following criteria: 1) RA classified according to the American College of Rheumatology (ACR) 2010 revised criteria [1]; 2) age > 18 years; 3) at least 12 months' disease duration; 4) being in remission or LDA according to either DAS28 (< 2.6 or  $\leq$  3.2, respectively) or CDAI ( $\leq$  2.8 or  $\leq$  10, respectively) in the previous 6 months; 6) being in treatment with  $\leq$  5 mg/day of prednisone in the previous 6 months.

#### *Exclusion criteria*

Patients who met the following criteria during the follow-up were excluded: being in treatment with > 5 mg/day of prednisone or needing to use a nonsteroidal anti-inflammatory drug for more than a week.

#### *Definitions of failure*

Failure was defined when patients encountered any of the following after therapy was tapered: CDAI > 10; DAS28 > 3.2; increase, start or restart of any DMARD or glucocorticoids.

#### *Tapering strategy*

All patients underwent only one dose reduction during the follow-up period, at baseline. The tapering strategy for bDMARDs consisted in an increase in the interval between doses: etanercept from every seven to every ten days; adalimumab from two to three weeks and those taking every three weeks, the interval was spaced to every four weeks. Regarding the conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) the tapering strategy consisted in lowering 5mg of the methotrexate's usual dose and reducing the leflunomide dosage to 20 mg every other day.

#### *Clinical and laboratory assessment*

The following demographic and clinical characteristics were recorded at baseline: age, sex, race, disease duration, presence of rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP), extra-articular features of RA,

current use of DMARDs and prednisone, duration of remission, duration of treatment with the tapered DMARD, tobacco smoking habits and presence of erosions on X-ray of hands and feet.

Clinical assessment was performed at each visit and included patient's visual analog scale (VAS) assessment of pain; physician's and patient's assessment of disease activity (VAS); number of tender and swollen joints among the 28 joints evaluated; disease activity scores (DAS28 or CDAI) and Health Assessment Questionnaire (HAQ). CDAI was calculated for each patient at all evaluations and DAS28 was calculated whenever the erythrocyte sedimentation rate (ESR) was available. C-reactive protein (CRP) and ESR were also recorded for each patient if available within two weeks before or after the visit. CRP and ESR were not available for two patients at baseline and for three patients at time of failure.

The time to DMARD tapering failure was recorded for those patients who relapsed after tapering therapy.

#### *US assessment*

All patients underwent three US assessments (at baseline and every 3 or 4 months over a period of 6 to 8 months) according to the same protocol using GS and PD techniques.

The following bilateral joints/ joint sites were investigated: elbow (anterior and posterior recesses), wrist (radiocarpal, midcarpal and distal radioulnar joints, dorsal recesses), second through fifth metacarpophalangeal (MCP; dorsal and palmar recesses), second through fifth interphalangeal of the hands (PIP; dorsal and palmar recesses), knee (suprapatellar and parapatellar recesses), ankle (tibiotalar joint, dorsal recess and subtalar joint, medial and lateral recesses), and second through fifth metatarsophalangeal joints (MTP; dorsal recess).

Each patient's evaluation took nearly one hour and representative images were archived.

Ultrasound exams were performed by a single radiologist (AM), with seven years' experience, who was blinded to the clinical and laboratory data and was not involved in the treatment decisions.

All exams were performed in the same machine, MyLab 50® (Esaote Healthcare do Brasil®, São Paulo, Brazil). Machine settings were as follows: B mode, frequency 18 MHz, and gain 60-80%; power Doppler mode, frequency 6.6-8.0 MHz, pulse repetition frequency 0.5-1.0 KHz, lowest possible wall filter, and gain on the threshold to noise.

Ultrasound synovitis and tenosynovitis were recorded according to the standardized definitions of Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) [20-22].

The synovial hypertrophy was scored semi-quantitatively on a scale of 0-3 (0, absent; 1, mild; 2, moderate; 3, marked). The synovial power Doppler signal was also scored on a semi-quantitative scale of 0-3 [0, no synovial power Doppler signal; 1, mild ( $\leq 3$  power Doppler signals within the SH); 2, moderate ( $> 3$  power Doppler signals in less than half of the SH); 3, marked (power Doppler signals in more than half of the SH)].

Every joint received a score considering the worst index for SH and PD signal obtained from any one of the synovial sites evaluated in each joint.

A global index for SH and PD (SHI and PDI, respectively) was calculated for each patient in every assessment corresponding to the sum of the SH or PD scores obtained in each joint (as 32 joints were assessed, the SHI and PDI could vary between 0-96).

In addition, we calculated the indexes for 12-joint and wrist-MCP-ankle-MTP (WMAM) US scoring models, which were described by Naredo *et al.* [23-25]. The 12-joint US scoring model includes bilateral elbow, wrist, second and third MCP joints, knee and ankle joints. The WMAM US scoring model includes bilateral wrist, second through fifth MCP joints, ankle and second through fifth MTP joints.

Kappa coefficients were calculated to assess inter-rater agreement for GS and PD synovitis of the stored images with an experienced blinded external assessor, a rheumatologist (RMSC) with ten years' experience in ultrasound.

Tenosynovitis was defined as a hypoechoic or anechoic thickened tissue with or without fluid within the tendon sheath, which may exhibit Doppler signal. It was recorded whenever detected during the ultrasound examination of the 32 assessed joints.

### *Sample size*

Sample size was calculated with the WinPEPI version 11.44, using as a reference the article of Naredo *et al.* [25]. A power of 0.80 and alpha error of 0.05 were established. In order to find a difference of 1.5 in PDI between groups, considering a standard deviation of 1.6 for PDI in the group that successfully tapered DMARD and a standard deviation of 1.5 for PDI in the group that failed tapering of DMARD, the sample size was estimated in 36 patients, expecting that about 50% of the patients would fail tapering of therapy [12].

### *Statistical analysis*

Statistical analysis was performed with SPSS® version 21.0 (IBM Corporation; 2012). Samples were tested for normality with Shapiro-Wilk's test. Normally distributed continuous data were analyzed using Student's t-test, non-normally distributed and ordinal data were analyzed using Mann-Whitney's test. Categorical data were analyzed using the chi-square test or Fisher's exact test. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to determine the best cutoff value of SHI and PDI to classify between patients who succeeded or failed tapering of DMARD. Multivariate Poisson regression was used to identify independent predictors of DMARD tapering failure. Only variables reaching a P-value of < 0.20 in bivariate models were used in multivariate models. Correlations between quantitative variables were analyzed by Spearman's correlation coefficient. Inter-rater agreement was calculated using kappa coefficients between the readers. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

## **RESULTS**

### *Patients*

Thirty-three consecutive patients were recruited (29 women; 4 men). Two patients refused to participate in the study. One patient from the original cohort was excluded during the follow-up due to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drug for more than a week to treat a periartthritis of the shoulder.

### *Baseline characteristics*

As shown in Table 1, the median disease duration was 17 years and median remission duration was 19 months.

Eighteen patients tapered methotrexate (54.6%), 7 etanercept (21.1%), 6 adalimumab (18.2%) and 2 leflunomide (6.1%).

The mean dose of methotrexate prior to tapering was 17.5 mg/week and leflunomide was 20 mg/day. Before tapering, seven patients were taking etanercept 50 mg/week, three patients were taking adalimumab 40 mg every two weeks and three patients were taking adalimumab 40 mg every three weeks.

Seventeen patients (54.8%) were considered in remission by DAS28 and 20 patients (60.6%) by CDAI.

Thirty-three patients (100%) had GS synovial hypertrophy and 10 patients (30.3%) had PD activity on ultrasound. Among those patients with PD activity at

baseline, 5 patients (50%) met DAS28 remission criteria and 6 patients (60%) fulfilled CDAI remission criteria.

SHI, PDI, Global 12-joint and WMAM indexes for SH and PD did not significantly differ between groups (Table 2).

#### *Characteristics of patients who failed to taper DMARD*

Eight patients (25%) presented DMARD tapering failure (4 patients at 3-4 months; 4 patients at 6-8 months). Twenty-five patients (75%) remained in remission.

The mean time to DMARD tapering failure was 6 months.

The patients who failed to taper DMARDs were on the following therapies: 3 on methotrexate, 4 on etanercept and 1 on leflunomide. The mean DAS28 at time of failure was 4.32 ( $\pm$  0.99).

All patients were managed with the reinstatement of the same pre-inclusion DMARD therapy dosage, four patients received glucocorticoids and one patient received intra-articular steroid.

#### *ROC curves*

When performing the ROC curves analysis (Figure 1) to evaluate the best cutoff value for SHI and PDI in the prediction of DMARD tapering failure, it was observed that for SHI the area under the curve was 0.65 (95% CI: 0.42-0.89) and the cutoff value was 14 points in grey-scale ultrasound. Positive and negative predictive values were 38.5% and 85% for USGS  $\geq$  14 at the moment the tapering of DMARD began, respectively. Sensitivity and specificity were 62.5% and 68%, respectively.

Regarding the PDI, the area under the curve was 0.71 (95% CI: 0.49-0.93) and the cutoff value was 1 point in power Doppler ultrasound. Positive and negative predictive values were 50% and 86.9% and for power Doppler  $\geq$  1 at baseline, respectively. Sensitivity and specificity were 62.5% and 80%, respectively.

#### *Predictors of DMARD tapering failure*

Poisson regression analyses (Table 3) were performed to investigate the association between baseline variables and DMARD tapering failure. Data were adjusted for age, DAS28, and HAQ at baseline.

When the cut point determined by ROC curve analysis was applied, patients with a PD  $\geq$  1 score at the moment of tapering DMARD had significantly greater chances of having a relapse than those without power Doppler activity.

Having at least one joint with PD synovial inflammation resulted in a relative risk of 3.14 (95% CI: 1.03-9.60) for relapse in the multivariate Poisson model at 6-8 months.

Tenosynovitis was detected in 5 patients (2 with PD activity) who failed tapering therapy and in one patient (with PD) who succeeded tapering, at baseline ultrasound. During the 6-8 months follow-up tenosynovitis was detected in 6 patients (5 with PD) who failed to taper therapy and in 3 patients (1 with PD) who succeeded tapering. Having tenosynovitis resulted in a relative risk of 11.4 (95% CI: 2.82-45.9) for relapse in the multivariate Poisson model at 6-8 months. The most common sites to find tenosynovitis were extensor carpi ulnaris, involved in five patients, tibialis posterior tendon in 3 patients, fibular tendons in 2 patients, flexor tendons of the second and third fingers in 2 patients and II and IV extensor tendon compartments of the wrist found in 2 patients.

Figures 2 through 5 show examples of synovitis and tenosynovitis observed in patients who failed tapering DMARDs.

No other clinical or laboratorial variables, such as RF, anti-CCP, HAQ, CRP and ESR, were associated with an increased risk of relapse.

#### *Correlation coefficient between GS and PD in each joint and SHI and PDI*

To determine the contribution of GS and PD in each joint to the Global indexes for SH and PD, the correlation between them was investigated. As shown in Table 4, concerning SH the MCP2 and MCP3 showed the highest Spearman's correlation coefficient, followed by wrists, elbows, PIP2, MTP2 and MCP5. Regarding the PD, the wrists showed the highest correlation coefficient, followed by MCP2 and MCP3.

#### *Correlation coefficient between the reduced 12-joint and wrist-MCP-ankle-MTP US scoring models and the Global score*

12-joint and WMAPUS scoring models correlated well with a 32-joint score (12-joint US scoring model: 0.824 and 0.998 for SHI and PDI, respectively; WMAM US scoring model: 0.939 and 0.969 for SHI and PDI, respectively;  $p < 0.001$ ).

#### *Inter-rater agreement of the US assessment*

For the semi quantitative (0–3) scoring of synovitis in GS and PD, considering the stored images of 858 joints, the kappa value was 0.965 and 0.831 ( $p < 0.001$ ), respectively.

## DISCUSSION

Ultrasound has been increasingly used in daily practice for monitoring disease activity. It allows the direct visualization of *pannus* in the inflamed joint and tendons [2].

In this study, power Doppler US was identified as a statistically significant predictor of relapse after tapering DMARD, although DAS28 and CDAI were not. Our result is similar to previous studies which showed that US is superior than clinical indexes in detecting residual synovitis in RA patients in clinical remission, including those patients who are tapering DMARD [26-28].

PD synovial activity was found in 30.3% of patients in remission or LDA at baseline and in 50% among those patients who fulfilled DAS28 remission criteria, which is comparable to other studies that showed PD activity in 32-41% of RA patients in clinical remission [25, 29, 30]. This subclinical inflammation detected by US in patients whose disease appears inactive based on conventional clinical evaluation is associated with relapse and radiographic structural progression [7, 27, 28, 31-33]. Also, a higher grade of PD signal is associated with higher degrees of functional impairment [34].

In accordance with previously published data, we showed that PD synovitis may be a predictor of tapering failure [25, 28, 35]. In our study, patients with a US PD score  $\geq 1$  had significantly greater chances to relapse, indicating that power Doppler activity may be related to an incomplete suppression of inflammation and, for this reason, patients without PD could be a more appropriate population for tapering DMARD.

We found a high negative predictive value (86.9%) and a high specificity (80%) for PD synovitis, demonstrating that patients without PD synovial activity have lower risk of relapse after dose reduction. A negative finding of synovitis can provide greater confidence of remission because patients who achieve this state are less likely to flare within one year [27, 33, 36-38]. Alivernini *et al.* showed that absence of ultrasound PD in synovial hypertrophy is associated with only minimal synovial changes in the histology, supporting the accuracy of ultrasound examination to detect residual disease activity [36]. Consequently, it has been suggested that ultrasound should be included in the definition of remission [18].

There are two studies that investigated the benefit of US over conventional approaches for achieving clinical remission, the TaSER (Targeting Synovitis in Early Rheumatoid Arthritis) and the ARCTIC (Aiming for Remission in rheumatoid arthritis: a randomized trial examining the benefit of ultrasound in a Clinical Tight Control



regimen) [39]. These studies showed how aiming for sonographic remission led to more intensive treatment but was not associated with significantly better clinical or imaging outcomes [40, 41]. However both studies were conducted in very early RA populations, and the generalizability to all RA populations is unknown [39].

Differently from Iwamoto *et al.* and El Miedany *et al.*, the GS score was not a predictor of therapy tapering failure in our sample [26, 28]. Synovial grey-scale hypertrophy was found in all patients in at least one joint at baseline. Literature data demonstrated that between 48% and 95% of patients considered to be in remission based on clinical examination have synovial hypertrophy on US [7, 18, 27, 29, 30, 38, 42]. Our data are slightly higher than previous studies, which could be explained by the fact that our sample was composed of long-standing RA patients, in whom the synovial hypertrophy may reflect chronically thickened and fibrotic tissue and does not necessarily represent active inflammation [38].

Our data suggest that tenosynovitis may be a predictor of relapse after tapering DMARD. Therefore consideration should be given to the inclusion of tendons in the ultrasound evaluation of patients who taper therapy. We suggest assessment of extensor tendon compartments of the wrist, especially the extensor carpi ulnaris, the ankle tendons, particularly the tibialis posterior and fibular tendons, the flexor tendons of the second and third fingers, which were the most frequently encountered affected sites.

Tenosynovitis is a very common manifestation of RA. Nevertheless, it is not as well studied as synovitis, which can be explained by the fact that tendon rupture is less common than joint destruction and therefore considered to be a less important aspect [43]. It has been described that tenosynovitis detected by ultrasound shows high responsiveness to treatment, predicts flare and erosive development, and is associated with patient-reported flare in RA patients in clinical remission. Moreover, PD tenosynovitis could be more specific than PD synovitis in identifying patients with ongoing active disease and unstable clinical remission [44-46].

There is no consensus in the literature about which joints should be evaluated by ultrasound in monitoring RA patients. It has already been demonstrated and our data confirm that 12-joint and WMAM US scoring models correlated well with a more comprehensive sonographic assessment. As a result, these scores effectively reflect overall joint inflammatory activity in RA. Similarly to Sun *et al.* the joints that contributed the most to the SHI and PDI were wrists, MCP2 and MCP3 [47]. A reduced joint ultrasound assessment is more feasible and less time-consuming [23-25].

Some limitations in our study should be mentioned. The population was small and heterogeneous regarding the RA's characteristics. Different types of DMARDs were tapered and the follow-up period was short. Unlike synovitis, which followed a structured assessment, tenosynovitis was recorded whenever detected during the exam. Finally, we did not score radiographs of hands and feet with the Sharp/van der Heijde scoring method because the follow-up period was 6-8 months and OMERACT recommends its inclusion in trials with a duration exceeding 1 year [48].

However, it is an observational study based on real clinical practice at our center, where a tapering strategy had been previously implemented. Furthermore, we included patients with long-standing RA and also patients tapering csDMARDs, about whom there are fewer studies in the literature.

At the moment, there is no consensus about the wisest strategy for tapering DMARDs. The best strategy seem to be disease-activity-guided dose optimization, similar to what was implemented in our current practice [49].

US has demonstrated to be very sensitive in RA and its value has been acknowledged in the EULAR recommendations [50]. Nonetheless, there is no recommendation on the use of imaging in patients achieving clinical remission and it is still necessary to establish guidelines on how to report US studies in rheumatology [39]. The development of standardized US scoring systems for synovitis and tenosynovitis could facilitate homogeneous decisions and the evaluation of the efficacy of therapeutic interventions [51-53].

## **CONCLUSIONS**

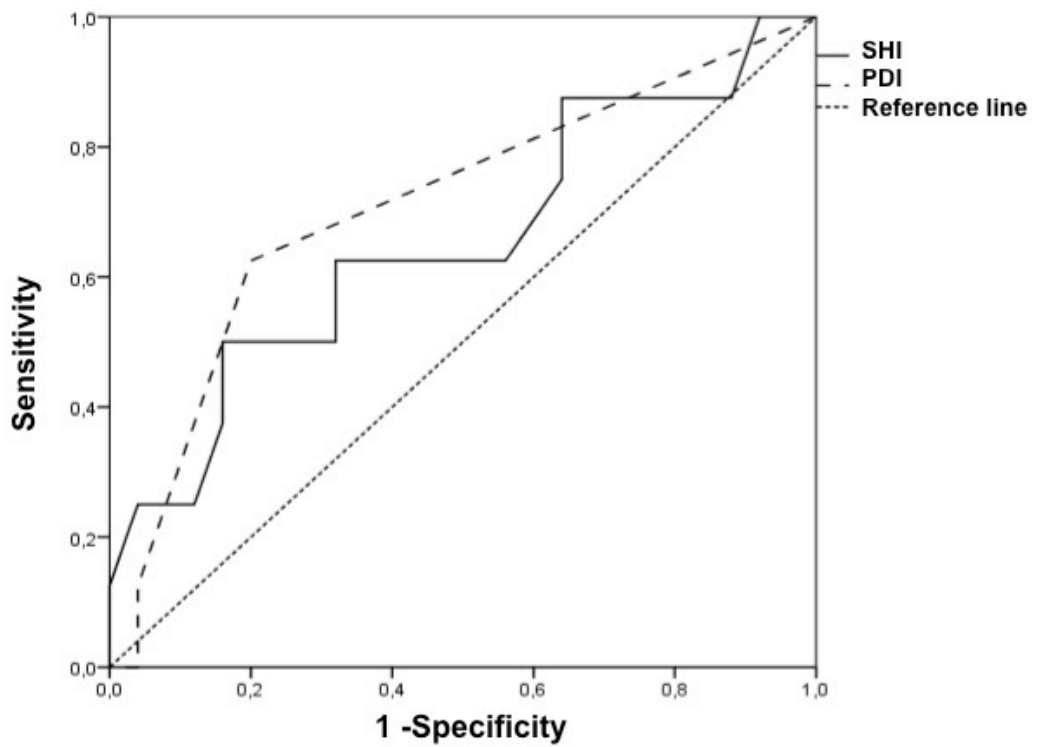
In this study, patients with a PD synovitis  $\geq 1$  at baseline had significantly greater chances to relapse than those without PD activity.

Synovitis detected by GS as well as clinical and laboratorial variables were not predictors of DMARD tapering failure in our sample.

The inclusion of tenosynovitis evaluation in ultrasound assessment in addition to synovitis may be useful to identify subclinical inflammation and patients at risk of relapse after tapering therapy.

The joints that contributed the most to the SHI and PDI were wrists, MCP2 and MCP3.

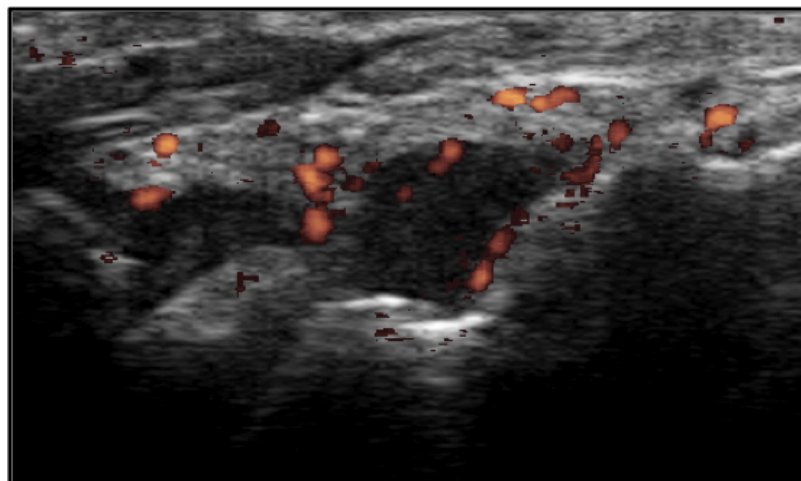
12-joint and WMAM US scoring models correlated well with a more comprehensive sonographic assessment.



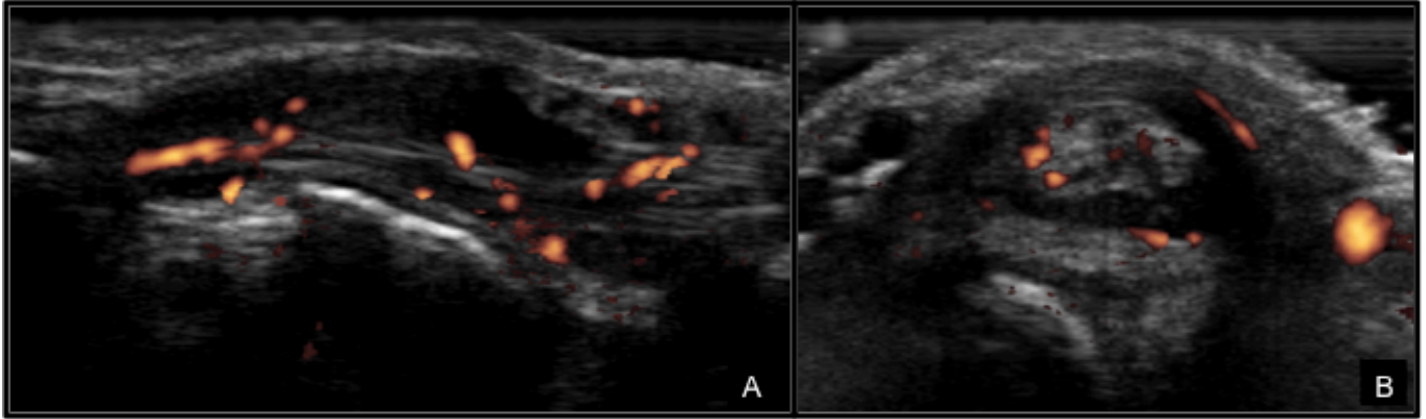
**Figure 1. ROC curves analysis**

Global index for synovial hypertrophy (SHI): Area under the curve = 0,65 (95% CI: 0,42-0,89); Cutoff value = 14.

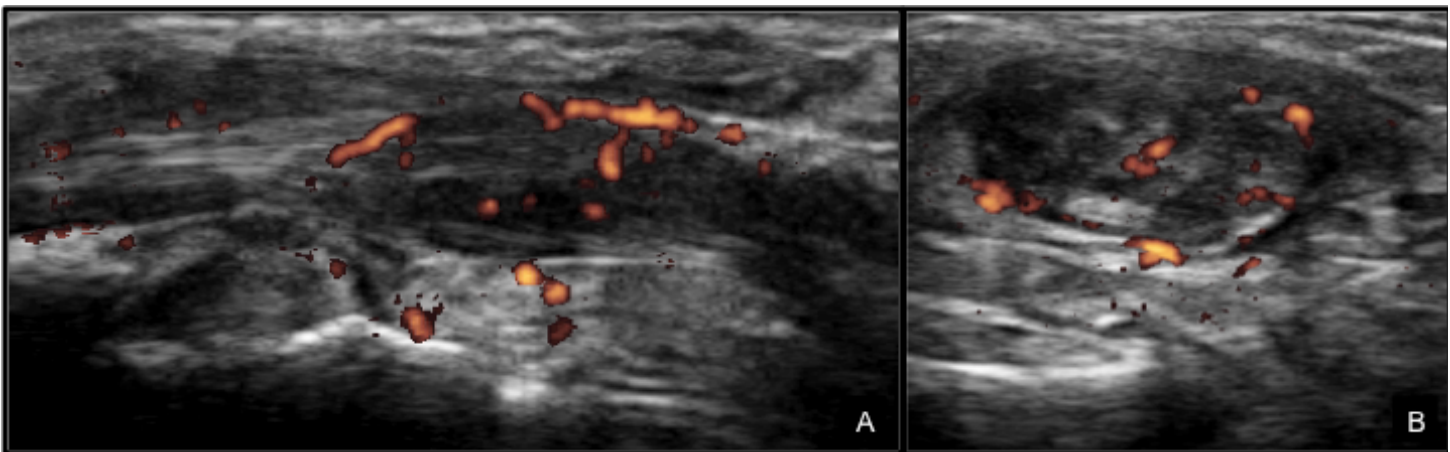
Global index for power Doppler synovitis (PDI): Area under the curve = 0,71 (95% CI: 0,49-0,93); Cutoff value =1.



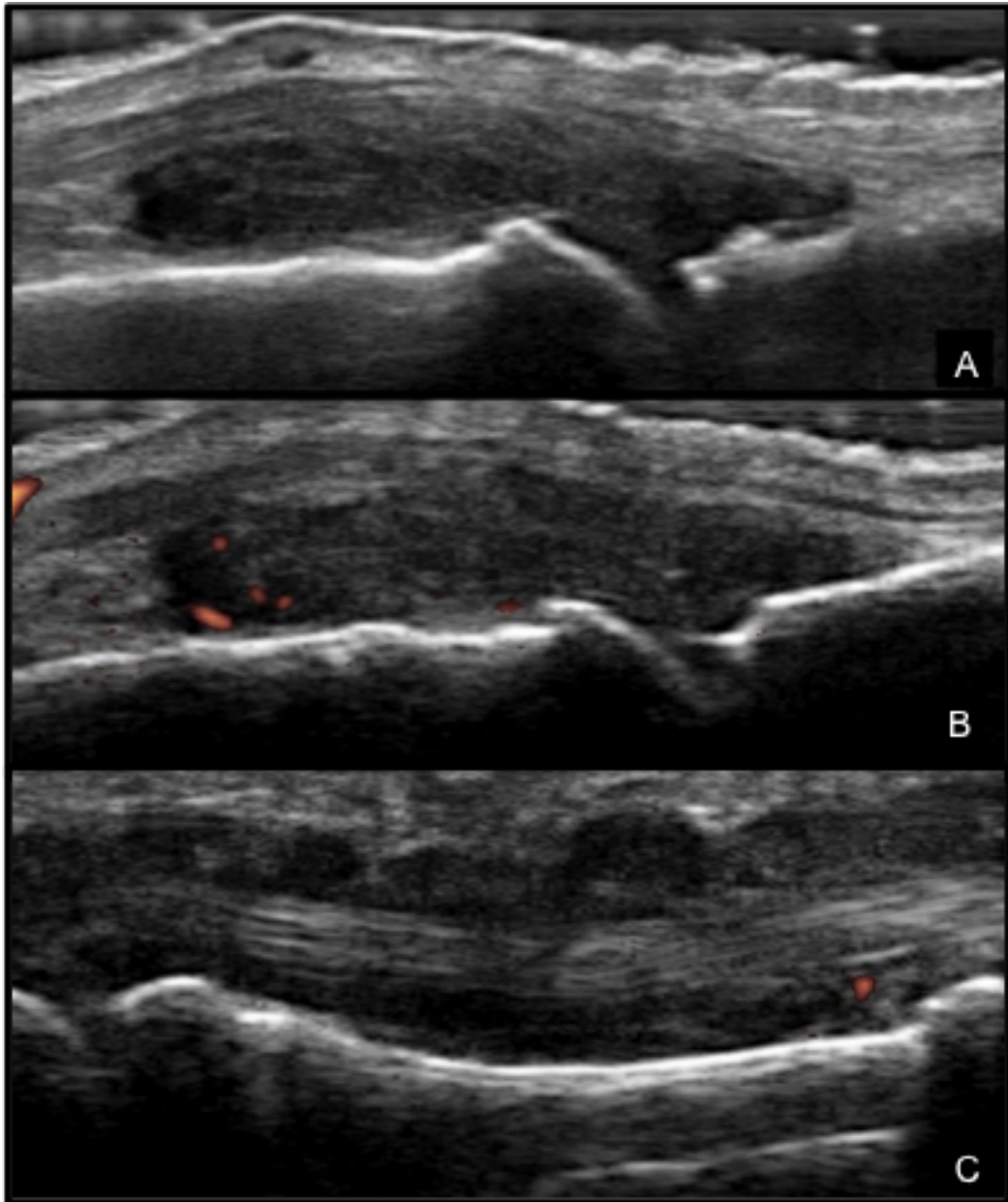
**Figure 2.** Longitudinal ultrasound image with color power Doppler of the left wrist (dorsal recess) of a patient who failed tapering etanercept.



**Figure 3.** Longitudinal (A) and transverse (B) power Doppler detected tenosynovitis of the extensor carpi ulnaris of a patient who failed tapering methotrexate.



**Figure 4.** Longitudinal (A) and transverse (B) power Doppler detected tenosynovitis of tibialis posterior of a patient who failed tapering etanercept.



**Figure 5.** Ultrasound images of a RA patient who failed tapering methotrexate. Longitudinal grey-scale (A) and power Doppler (B) detected synovitis of the second metacarpophalangeal joint of the right hand (dorsal recess). Longitudinal (C) power Doppler detected tenosynovitis of the flexor tendon of the second finger of the left hand.

**Table 1. Summary of patients' characteristics**

Variables	n=33
Age (years) – mean $\pm$ SD	60.2 $\pm$ 13.2
Women – no. (%)	29 (87.9)
White race – no. (%)	30 (90.9)
Smokers – no. (%)	6 (18.2)
Disease duration (years) – median (IQR)	17 (9-25)
Duration of remission (months) – median (IQR)	19 (6-46)
RF positive – no. (%)	26 (78.7)
Anti-CCP positive – no. (%)	20 (60.6%)
Duration of treatment with the tapered DMARD (months) – median (IQR)	83 (45-107)
RA extra-articular manifestation– no. (%)	4 (12.1)
Erosive RA – no. (%)	24 (72.7)
Tapered agent – no. (%)	
Biological DMARDs	13 (39.4)
Conventional synthetic DMARDs	20 (60.6)
Positive GS synovitis at baseline – no. (%)	33 (100)
Positive PD synovitis at baseline – no. (%)	10 (30.3)
Positive US tenosynovitis at baseline – no. (%)	6 (18.8)
DAS28 prior to screening – mean $\pm$ SD	2.66 $\pm$ 0.56
DAS28 at baseline – mean $\pm$ SD	2.65 $\pm$ 0.49
CDAI at baseline – median (IQR)	2.4 (0.7-5.2)
HAQ at baseline – median (IQR)	0.63 (0.19-1.38)

RF: rheumatoid factor; Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide antibody; DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug; RA: rheumatoid arthritis; GS: grey-scale; PD: power Doppler; DAS28: Disease Activity Score in 28 joints; CDAI Clinical Disease Activity Index; HAQ: Health Assessment Questionnaire.

**Table 2. Comparison of groups**

Variables	Failed therapy tapering (n=8)	Successful therapy tapering (n=25)	P
Age (years) – mean ± SD	53.3 ± 16.6	62.5 ± 11.4	0.085
Women – no. (%)	7 (87.5)	22 (88.0)	1.000
White race – no. (%)	7 (87.5)	23 (92.0)	1.000
Smokers – no. (%)	2 (25.0)	4 (16.0)	0.616
Disease duration (years) – median (IQR)	18 (8-24)	17 (10-26)	0.821
Duration of remission (months) – median (IQR)	35 (9-46)	18 (6-47)	0.665
RF – median (IQR)	75.5 (3.5-404)	121 (19.5-301)	0.636
Anti-CCP – median (IQR)	124 (28-184)	59.7 (0-200)	0.823
Duration of treatment with the tapered DMARD (months) – median (IQR)	73 (48.5-85)	87 (40-115)	0.310
RA extra-articular manifestation– no. (%)	1 (12.5)	3 (12.0)	1.000
Erosive RA – no. (%)	6 (75.0)	18 (72.0)	1.000
Tapered agent – no. (%)			0.681
Biological DMARDs	4 (50.0)	9 (36.0)	
Conventional synthetic DMARDs	4 (50.0)	16 (64.0)	
Positive PD synovitis at baseline – no. (%)	5 (62.5)	5 (20.0)	0.036
Positive GS tenosynovitis at baseline – no. (%)	5 (62.5)	1 (4.0)	0.001
DAS28 at baseline – mean ± SD	2.37 ± 0.52	2.73 ± 0.47	0.101
CDAI at baseline – median (IQR)	1.2 (0.1-5.5)	2.5 (1.1-5.2)	0.445
DAS28 in the outcome – mean ± SD	4.32 ± 0.99	2.71 ± 0.62	<0.001
CDAI in the outcome – median (IQR)	16 (7.1-20.6)	3.2 (0.9-5.3)	<0.001
HAQ at baseline – median (IQR)	0.38 (0.03- 0.81)	0.88 (0.25-1.44)	0.081
HAQ in the outcome – median (IQR)	0.65 (0.2-1.0)	0.72 (0.37- 1.18)	0.726
SHI (0-96) at baseline – median (IQR)	16.5 (9-25.3)	11 (7.5-16)	0.204
PDI (0-96) at baseline – median (IQR)	1 (0-1)	0 (0-0)	0.081
12-joint SHI (0-36) at baseline – median (IQR)	6.5 (3.8-13.5)	6 (4-9.5)	0.420
12-joint PDI (0-36) at baseline – median (IQR)	1 (0-1)	0 (0-0)	0.081
WMAM SHI (0-60) at baseline – median (IQR)	12 (7-21)	10 (6-13.5)	0.220
WMAM PDI (0-60) at baseline – median (IQR)	1 (0-1)	0 (0-0)	0.074
SHI (0-96) in the outcome – median (IQR)	20 (17.5-36)	14 (9-17.5)	0.007
PDI (0-96) in the outcome – median (IQR)	2 (1-5)	0 (0-1)	0.002
12-joint SHI (0-36) in the outcome – median (IQR)	9.5 (7.25-18.5)	7 (4-10.5)	0.081
12-joint PDI (0-36) in the outcome – median (IQR)	2 (1-4)	0 (0-1)	0.002
WMAM SHI (0-60) in the outcome – median (IQR)	17 (13-26.7)	11(8-13)	0.013
WMAM PDI (0-60) in the outcome – median (IQR)	2(1-4.75)	0 (0-1)	0.001

RF: rheumatoid factor; Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide antibody; DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug; RA: rheumatoid arthritis; GS: grey-scale; PD: power Doppler; DAS28: Disease Activity Score in 28 joints; CDAI Clinical Disease Activity Index; HAQ: Health Assessment Questionnaire; SHI: global index for synovial hypertrophy; PDI: global index for power Doppler synovitis; WMAM: wrist-MCP-ankle-MTP; IQR: interquartile range; SD: standard deviation.

**Table 3. Poisson regression analysis. Independent predictors of DMARD tapering failure**

Variables	RR* (95% CI)	P
PDI $\geq$ 1 at baseline	3.14 (1.03-9.60)	0.044
SHI $\geq$ 14 at baseline	0.53 (0.19-1.42)	0.298
GS tenosynovitis at baseline	11.4 (2.82-45.9)	0.001

PDI: global index for power Doppler synovitis; SHI: global index for synovial hypertrophy; GS: grey-scale; RR: relative risk; 95% CI: 95% confidence interval.

\* Data were adjusted for age, DAS28, and HAQ at baseline.

**Table 4. Spearman's correlation coefficient between each joint and total GS and PD Global Score bilaterally**

	GSI				PDI			
	Right		Left		Right		Left	
	$r_s$	P value	$r_s$	P value	$r_s$	P value	$r_s$	P value
Elbow	0.437	<0.001	0.319	0.001	0.226	0.025	0.327	0.001
Wrist	0.386	<0.001	0.444	<0.001	0.753	<0.001	0.425	<0.001
MCP 2	0.639	<0.001	0.576	<0.001	0.397	<0.001	0.217	0.032
MCP 3	0.559	<0.001	0.549	<0.001	0.291	0.004	0.377	<0.001
MCP 4	0.281	0.005	0.346	<0.001	*	*	*	*
MCP 5	0.349	<0.001	0.356	<0.001	*	*	*	*
PIP 2	0.415	<0.001	0.330	0.001	*	*	*	*
PIP 3	0.311	0.002	0.129	0.206	*	*	*	*
PIP 4	0.155	0.127	0.291	0.004	*	*	*	*
PIP 5	0.116	0.256	0.165	0.165	*	*	*	*
Knee	0.244	0.015	0.213	0.043	*	*	*	*
Ankle	0.266	0.008	0.323	0.001	*	*	0.159	0.117
MTF 2	0.393	<0.001	0.419	<0.001	*	*	*	*
MTF 3	0.236	0.019	0.335	0.001	*	*	*	*
MTF 4	0.188	0.064	0.122	0.231	*	*	*	*
MTF 5	0.225	0.026	0.172	0.090	0.193	0.057	0.159	0.117

MCP: metacarpophalangeal joints; PIP: Interphalangeal joints; MTP: metatarsophalangeal joints.

\* It was not possible to calculate the Spearman correlation coefficient due to lack of variation in the variable.



## REFERENCES

1. Aletaha, D., et al., *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(9): p. 2569-81.
2. Takase-Minegishi, K., et al., *Diagnostic test accuracy of ultrasound for synovitis in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2018. **57**(1): p. 49-58.
3. Lenert, A. and P. Lenert, *Tapering biologics in rheumatoid arthritis: a pragmatic approach for clinical practice*. *Clin Rheumatol*, 2017. **36**(1): p. 1-8.
4. McInnes, I.B. and G. Schett, *The pathogenesis of rheumatoid arthritis*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(23): p. 2205-19.
5. Sudoł-Szopińska, I., L. Jans, and J. Teh, *Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show*. *J Ultrason*, 2017. **17**(68): p. 5-16.
6. Naredo, E., et al., *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): p. 375-81.
7. Brown, A.K., 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): p. 3761-73.
8. D'Agostino, M.A., et al., *Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(11): p. 1902-1908.
9. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(6): p. 960-977.
10. Singh, J.A., et al., *2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. *Arthritis Care & Research*. 2016, Arthritis Care & Research. p. 1- 26.
11. Mota, L.M.H.d., et al., *2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis*. *Advances in Rheumatology*, 2018. **58**(1): p. 2.
12. Schett, G., et al., *Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(8): p. 1428-37.

13. Brocq, O., et al., *Effect of discontinuing TNFalpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(4): p. 350-5.
14. Fautrel, B., *Therapeutic strategy for Rheumatoid Arthritis Patients who have achieved Remission*. Joint Bone Spine, 2018.
15. Henaux, S., et al., *Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(4): p. 515-522.
16. Tanaka, Y., et al., *Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(2): p. 389-95.
17. van Vollenhoven, R.F., et al., *Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(1): p. 52-8.
18. Saleem, B., et al., *Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(5): p. 792-8.
19. Lai, K.L., et al., *What does power Doppler signal indicate in rheumatoid synovitis? A point of view from synovial histopathology*. J Chin Med Assoc, 2018. **81**(4): p. 383-386.
20. Backhaus, M., et al., *Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**(7): p. 641-9.
21. Wakefield, R.J., et al., *Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology*. J Rheumatol, 2005. **32**(12): p. 2485-7.
22. Szkudlarek, M., et al., *Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(4): p. 955-62.
23. Naredo, E., et al., *Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(4): p. 515-22.
24. Naredo, E., et al., *Ultrasound joint inflammation in rheumatoid arthritis in clinical remission: how many and which joints should be assessed?* Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(4): p. 512-7.
25. Naredo, E., et al., *Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(8): p. 1408-14.
26. El Miedany, Y., et al., *Optimizing therapy in inflammatory arthritis: prediction of relapse after tapering or stopping treatment for rheumatoid arthritis patients*

*achieving clinical and radiological remission.* Clin Rheumatol, 2016. **35**(12): p. 2915-2923.

27. Brown, A.K., et al., *An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 2008. **58**(10): p. 2958-67.

28. Iwamoto, T., et al., *Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2014. **66**(10): p. 1576-81.

29. Scirè, C.A., et al., *Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse.* Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(9): p. 1092-7.

30. Saleem, B., et al., *Patients with RA in remission on TNF blockers: when and in whom can TNF blocker therapy be stopped?* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(9): p. 1636-42.

31. Molenaar, E.T., et al., *Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission.* Arthritis Rheum, 2004. **50**(1): p. 36-42.

32. Zufferey, P., et al., *Persistence of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the DAS28 and/or the new ACR/EULAR RA remission definitions: results of an observational cohort study.* Joint Bone Spine, 2014. **81**(5): p. 426-32.

33. Nguyen, H., et al., *Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis.* Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(11): p. 2110-8.

34. Gärtner, M., et al., *Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis: associations with clinical joint assessment during a state of remission.* Arthritis Rheum, 2013. **65**(8): p. 2005-14.

35. Lamers-Karnebeek, F.B., et al., *Limited value for ultrasonography in predicting flare in rheumatoid arthritis patients with low disease activity stopping TNF inhibitors.* Rheumatology (Oxford), 2017. **56**(9): p. 1560-1565.

36. Alivernini, S., et al., *Tapering and discontinuation of TNF- $\alpha$  blockers without disease relapse using ultrasonography as a tool to identify patients with rheumatoid arthritis in clinical and histological remission.* Arthritis Res Ther, 2016. **18**: p. 39.

37. Saleem, B., et al., *Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study.* Ann Rheum Dis, 2012. **71**(8): p. 1316-21.
38. Peluso, G., et al., *Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis, 2011. **70**(1): p. 172-5.
39. D'Agostino, M.A., et al., *Is it time to revisit the role of ultrasound in rheumatoid arthritis management?* Ann Rheum Dis, 2017. **76**(1): p. 7-8.
40. Haavardsholm, E.A., et al., *Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial.* BMJ, 2016. **354**: p. i4205.
41. Dale, J., et al., *Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial.* Ann Rheum Dis, 2016. **75**(6): p. 1043-50.
42. Ko, C.H., et al., *Biological tapering and sonographic flare in rheumatoid arthritis.* J Investig Med, 2018. **66**(2): p. 325-328.
43. Danielsen, M.A., *Ultrasonography for diagnosis, monitoring and treatment of tenosynovitis in patients with rheumatoid arthritis.* Dan Med J, 2018. **65**(3).
44. Bellis, E., et al., *Ultrasound-detected tenosynovitis independently associates with patient-reported flare in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: results from the observational study STARTER of the Italian Society for Rheumatology.* Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(10): p. 1826-36.
45. Ammitzbøll-Danielsen, M., et al., *The Use of the OMERACT Ultrasound Tenosynovitis Scoring System in Multicenter Clinical Trials.* J Rheumatol, 2018. **45**(2): p. 165-169.
46. Filippou, G., et al., *The predictive role of ultrasound-detected tenosynovitis and joint synovitis for flare in patients with rheumatoid arthritis in stable remission. Results of an Italian multicentre study of the Italian Society for Rheumatology Group for Ultrasound: the STARTER study.* Ann Rheum Dis, 2018. **77**(9): p. 1283-1289.
47. Sun, X., et al., *A simplified and validated ultrasound scoring system to evaluate synovitis of bilateral wrists and hands in patients with rheumatoid arthritis.* Clin Rheumatol, 2018. **37**(1): p. 185-191.
48. van der Heijde, D., et al., *How to report radiographic data in randomized clinical trials in rheumatoid arthritis: guidelines from a roundtable discussion.* Arthritis Rheum, 2002. **47**(2): p. 215-8.
49. Verhoef, L.M., et al., *bDMARD Dose Reduction in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review with Systematic Literature Search.* Rheumatol Ther, 2017. **4**(1): p. 1-24.

50. Colebatch, A.N., et al., *EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2013. **72**(6): p. 804-14.
51. Dougados, M., 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): p. 828-33.
52. Wakefield, R.J., et al., *The OMERACT Ultrasound Group: status of current activities and research directions*. J Rheumatol, 2007. **34**(4): p. 848-51.
53. Caporali, R. and J.S. Smolen, *Back to the future: forget ultrasound and focus on clinical assessment in rheumatoid arthritis management*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(1): p. 18-20.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O avanço nos últimos anos no manejo da AR, incluindo a implementação de estratégias terapêuticas, como o tratamento baseado em metas e o controle intensivo da atividade de doença, assim como o surgimento de novas terapias, permitiram que a AR se tornasse uma doença “controlável” e que grande proporção dos pacientes atinjam a remissão de doença.

Na ausência de evidência clínica de inflamação em atividade, a terapia com MMCD em dose plena pode ser mais prejudicial do que benéfica para alguns pacientes. Por isso, as diretrizes terapêuticas sugerem que a redução de medicação pode ser considerada para os pacientes em remissão clínica sustentada.

Atualmente, têm sido estudados fatores clínicos, laboratoriais e de exames de imagens, que poderiam prever recidiva da AR com a redução do tratamento.

Considerando-se que a sinovite detectada por *power* Doppler em pacientes em remissão está associada à progressão radiográfica e à recidiva de doença, a US vem sendo estudada como uma preditora de falha de redução ou suspensão de tratamento.

Nosso estudo demonstrou que a sinovite articular detectada por *power* Doppler foi estatisticamente significativa para prever risco de falha de redução de MMCD, sendo o ponto de corte do índice global de sinovite por *power* Doppler de 1 ponto. Já a sinovite articular identificada na escala de cinza, assim como as características clínicas e laboratoriais não foram preditores de falha nesse trabalho.

Ainda não há consenso na literatura quanto ao exato grupo de articulações que seria mais representativo da atividade da doença. A padronização do exame de ultrassom em pacientes com AR poderia aumentar a reprodutibilidade dos resultados dos trabalhos. Na nossa amostra, as articulações que mais contribuíram para o índice global de sinovite, tanto por escala de cinza quanto por PD foram: os punhos, as segundas e as terceiras articulações metacarpofalângicas. Além disso, nos demonstramos que os escores 12 e 20 apresentaram excelente correlação com um escore ultrassonográfico mais amplo, que avaliou 32 articulações.

Adicionalmente, nossos dados sugerem a inclusão da avaliação da tenossinovite na avaliação ultrassonográfica pode auxiliar a identificar inflamação subclínica e os pacientes em risco de recidiva de doença após redução de MMCD. Através desse trabalho, concluímos que mais atenção deve ser dada à avaliação dos tendões, especialmente dos punhos, das mãos e dos tornozelos, em pacientes com AR em remissão clínica e em redução de dose de MMCD.

## 9. PERSPECTIVAS FUTURAS

A redução de tratamento em pacientes com AR é um assunto de interesse recente, que vem sendo estudado especialmente nos últimos cinco anos, e por isso ainda existem muitas questões a serem resolvidas acerca desse tema.

As evidências atuais permitem a redução de dose e a suspensão de medicamentos em pacientes com artrite reumatoide em remissão clínica sustentada. Entretanto ainda é necessário estabelecer qual o perfil de pacientes que poderia obter maior benefício com essa medida terapêutica.

Além disso, ainda não existem protocolos estabelecidos sobre qual seria a melhor estratégia para a redução de doses, ou seja, qual a percentagem de dose de cada medicação que deveria ser reduzida e em quais intervalos de tempo.

Poucos estudos já demonstraram que a sinovite detectada pela US, especialmente com a técnica de *power* Doppler, pode prever falha de suspensão de MMCD. Entretanto, para aumentar a confiança no método, seria necessário reproduzir os resultados dos estudos em amostras maiores.

A tenossinovite é uma característica da AR que é menos estudada do que sinovite. Novos estudos, que incluíssem a avaliação de tendões ao estudo ultrassonográfico habitual, poderiam ajudar a determinar o papel da tenossinovite detectada ao US na AR, especialmente quanto à sua valorização em pacientes que estão em redução de MMCD.

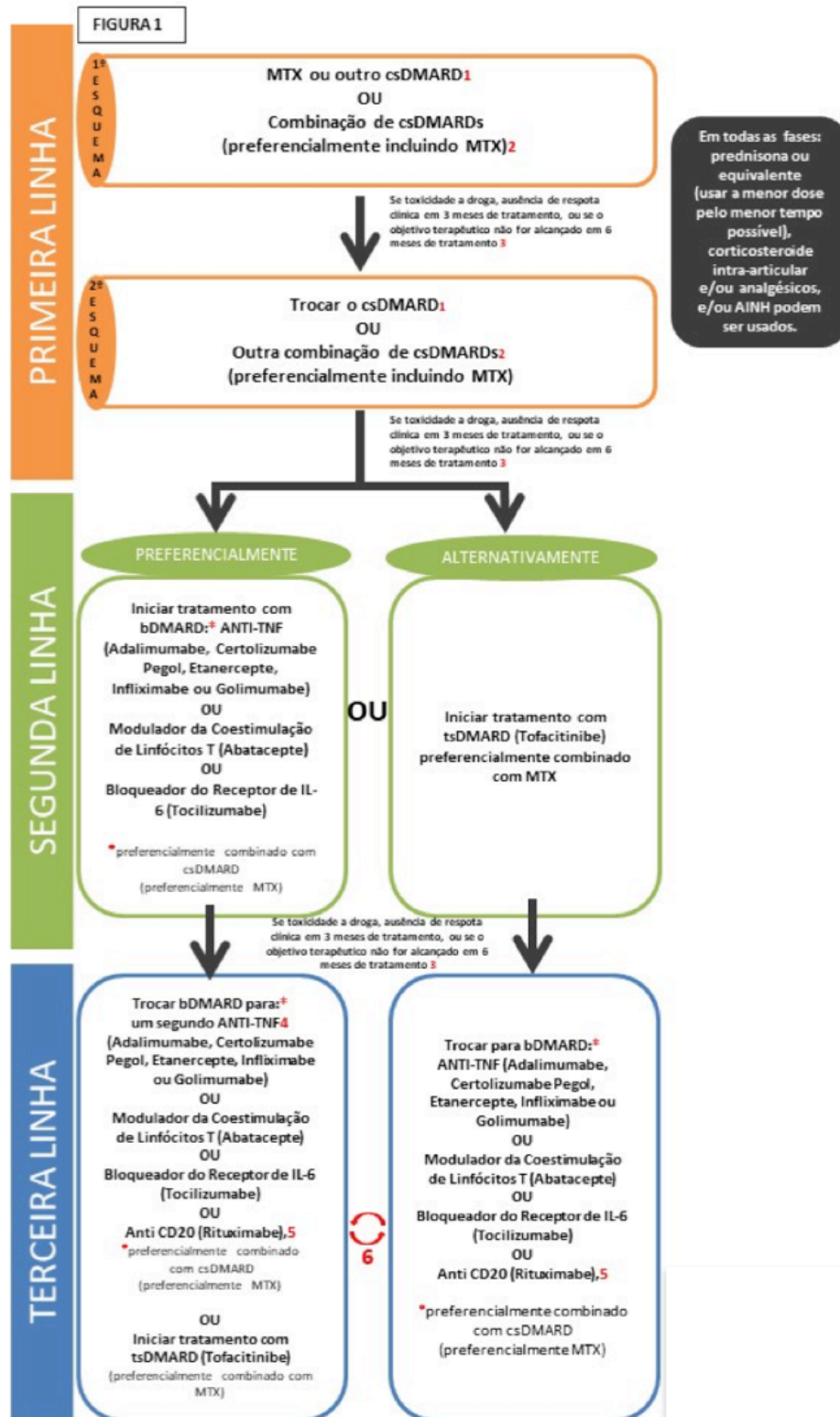
A progressão radiográfica após a redução de tratamento também é um assunto que precisa ser melhor investigado através do seguimento de coortes de pacientes por um período mais longo do que o disponível na literatura atual.

Ainda é necessário estabelecer um consenso sobre os preditores clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos de falha de redução de tratamento.

Especialmente em relação a esse trabalho, nossas perspectivas futuras são: continuar o seguimento dos participantes para avaliar se os pacientes que falharam na redução de tratamento vão recuperar um bom controle da doença; avaliar a falha após a redução de MMCD nos pacientes que persistiram em remissão no desfecho de 6-8 meses; fazer o escore de Sharp / van der Heijde para avaliar progressão radiográfica após redução de tratamento.

## 10. ANEXOS

### 10.1. ANEXO 1: Estratégias terapêuticas propostas pela Comissão de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia, para o tratamento da AR no Brasil





## 10.2. ANEXO 2: Critérios de classificação para artrite reumatoide de 2010

Os critérios de classificação para artrite reumatoide de 2010 (pontuação de pelo menos 6 em 10) devem estar presentes em pacientes com sinovite clínica em pelo menos 1 articulação, que não seja justificada por outra causa:

**A.** envolvimento articular, excluídas interfalângicas distais de mãos e pés, primeiras metatarsofalângicas e primeiras carpometacárpicas (0-5)

- 1 articulação grande (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 0
- 2 a 10 articulações grandes: 1
- 1 a 3 articulações pequenas (matarcopolalângicas, interfalângicas proximais, 2ª a 5ª metatarsofalângicas e punhos): 2

2ª a 5ª metatarsofalângicas e punhos): 2

- 4 a 10 articulações pequenas: 3
- mais de 10 articulações (pelo menos 1 pequena articulação): 5

**B.** sorologia (0-3)

- fator reumatoide e anti-CCP negativos: 0
- fator reumatoide ou anti-CCP positivos em baixos títulos (até 3 vezes o limite superior da normalidade): 2

• fator reumatoide ou anti-CCP positivos em altos títulos (3 vezes acima do limite superior da normalidade): 3

**C.** duração dos sintomas (0-1)

- menos de 6 semanas: 0
- igual ou superior a 6 semanas: 1

**D.** reagentes de fase aguda (0-1)

- proteína C reativa e velocidade de sedimentação globular normais: 0
- proteína C reativa ou velocidade de sedimentação globular alteradas: 1

### 10.3. ANEXO 3: Índices clínicos de atividade de artrite reumatoide

#### **DAS28: 28-joint disease activity score (0,49 a 9,27)**

DAS28 é calculado a partir de 4 variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (dolorosas28: interfalângicas proximais, metacarpofalângicas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (edemaciadas28: interfalângicas proximais, metacarpofalângicas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) velocidade de hemossedimentação – VHS em mm/h e (4) Escala Visual Analógica de Saúde Global segundo o paciente (EVAp: 0 a 100 mm).

A fórmula do DAS28 é:  $0,56 * \text{raiz quadrada}(\text{dolorosas28}) + 0,28 * \text{raiz quadrada}(\text{edemaciadas28}) + 0,70 * \ln(\text{VHS}) + 0,014 * \text{EVAp}$ .

Os níveis de atividade de artrite reumatoide pelo DAS28 são assim divididos: remissão < 2,6; baixa  $\geq 2,6$  e  $\leq 3,2$ ; moderada  $> 3,2$  e  $\leq 5,1$ ; alta  $> 5,1$ .

#### **CDAI: Clinical disease activity index (0 a 76)**

CDAI é calculado a partir de 4 variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (dolorosas28: interfalângicas proximais, metacarpofalângicas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (edemaciadas28: interfalângicas proximais, metacarpofalângicas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) Escala Visual Analógica de Atividade de Doença segundo o paciente (EVAp: 0 a 10 cm) e (4) Escala Visual Analógica de Atividade de Doença segundo o médico (EVAm: 0 a 10 cm).

A fórmula do CDAI é:  $\text{dolorosas28} + \text{edemaciadas28} + \text{EVAp} + \text{EVAm}$ .

Os níveis de atividade de artrite reumatoide pelo CDAI são assim divididos: remissão  $\leq 2,8$ ; baixa  $> 2,8$  e  $\leq 10$ ; moderada  $> 10$  e  $\leq 22$ ; alta  $> 22$ .

## 10.4. ANEXO 4: Ficha de avaliação articular

Paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ Acadêmico: \_\_\_\_\_

### AVALIAÇÃO ARTICULAR FOLHA DE AVALIAÇÃO ARTICULAR

**Dolorosas**

**Inchadas**

Dolorosas (0 –	<input style="width: 100%;" type="text"/>	28)
Inchadas (0 – 28)	<input style="width: 100%;" type="text"/>	
Eritrossedimentação	<input style="width: 100%;" type="text"/>	(VSG)
VAS atividade da doença segundo o paciente (0 –	<input style="width: 100%;" type="text"/>	100mm)
<b>DAS28 /</b>	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<b>CDAI</b>

### ESCALA VISUAL ANALÓGICA

#### AVALIAÇÃO DO PACIENTE

##### DOR

Em média, quanta dor sentiu durante a última semana devido a sua doença?

Avaliação global do paciente em relação à atividade da doença

##### VAS

Considerando todas as formas como a artrite o afeta, em média, como tem se sentido durante a última semana?

#### AVALIAÇÃO DO MÉDICO

Avaliação global do médico em relação a atividade da doença  
Como avalia a atividade da Artrite de seu paciente?

## 10.5. ANEXO 5: Versão brasileira do questionário de capacidade física (HAQ)

QUADRO 1

	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos, abotoar as suas roupas?	0	1	2	3
2. Lavar a sua cabeça e os seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir cinco degraus?	0	1	2	3
10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de 2,5kg que está posicionado um pouco acima da sua cabeça?	0	1	2	3
14. Curva-se para pegar suas roupas do chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou no metro?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras na redondeza onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer ou rodo para puxar água?	0	1	2	3

## QUADRO 2

<b>Componente 1</b> <b>(vestir-se)</b>	<b>Perguntas 1 e 2</b>	<b>Maior escore =</b>
<b>Componente 2</b> <b>(levantar-se)</b>	Perguntas 3 e 4	Maior escore =
<b>Componente 3</b> <b>(alimentar-se)</b>	Perguntas 5,6 e 7	Maior escore =
<b>Componente 4</b> <b>(caminhar)</b>	Perguntas 8 e 9	Maior escore =
<b>Componente 5</b> <b>(higiene pessoal)</b>	Perguntas 10, 11 e 12	Maior escore =
<b>Componente 6</b> <b>(alcançar objetos)</b>	Perguntas 13 e 14	Maior escore =
<b>Componente 7</b> <b>(apreender objetos)</b>	Perguntas 15, 15 e 17	Maior escore =
<b>Componente 8</b> <b>(outras atividades)</b>	Perguntas 18, 19 e 20	Maior escore =

O HAQ é calculado a partir dos maiores escores de cada componente: somatório dos maiores escores de cada componente dividido por 8.

## 10.6. ANEXO 6: Fluxograma de redução/ retirada de MMCD



## **10.7. ANEXO 7: Termo de consentimento livre e esclarecido**

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

No projeto GPPG: 15-0547

Título do Projeto: Sinovite por ultrassonografia na redução de tratamento de pacientes com artrite reumatoide em remissão clínica

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é saber se o ultrassom pode ajudar a saber se os pacientes com artrite reumatoide controlada vão continuar bem da artrite após a redução de dose ou suspensão de um dos medicamentos. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Estamos fazendo este convite para participar do estudo, pois você já é acompanhado no ambulatório de Reumatologia e está com a doença controlada, tendo tido o tratamento com MMCD (Medicamento Modificador do Curso de Doença) reduzido pela equipe assistencial recentemente através da redução de dose ou suspensão de um de seus medicamentos.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

A equipe de pesquisa acompanhará os registros das suas consultas de rotina e exames de ultrassom realizados no ambulatório da Reumatologia. Como parte do seu atendimento de rotina no ambulatório da Reumatologia, você será avaliado pelo médico assistente e realizará exames de ultrassom. Em 6 meses de acompanhamento você realizará 3 consultas, incluindo a de hoje. Os pesquisadores avaliarão o resultado dos seus exames de ultrassom realizados neste período. Este estudo será apenas de acompanhamento e revisão de registros em prontuário, o seu tratamento clínico, será o mesmo independentemente de você aceitar ou não em participar da pesquisa.

Durante o estudo, o (a) Senhor (a) poderá usar medicamentos para tratar a dor quando houver necessidade, inclusive anti-inflamatórios. Se precisar tomar mais do que 1 comprimido de prednisona 5mg por dia, nós pedimos que o (a) Senhor (a) entre em contato com qualquer membro da equipe, pois teremos que encerrar a sua participação no estudo. O estudo se propõe a observar o período em que o participante se mantém livre de atividade de artrite reumatoide. Em caso de recidiva da doença, sua participação no estudo também será encerrada.

Não são conhecidos riscos associados à participação no estudo por si só, já que se trata apenas de um estudo observacional, sem intervenção do pesquisador. Qualquer complicação decorrente de sua doença será manejada pela equipe assistencial da mesma forma que seria se você não estivesse participando do estudo.

Você não terá nenhum benefício direto pela participação no estudo, porém poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado. Se a ultrassonografia ajudar a reconhecer os pacientes com maior risco de recidiva, a redução/suspensão dos medicamentos da artrite reumatoide pode ser feita de forma mais segura e bem sucedida.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos do estudo.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis Ângela Massignan, Claiton Brenol e Rafael Chakr, pelo telefone (51) 3359-8340 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Assinatura



---

Nome do responsável

(Se aplicável)

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

	Item No	Recommendation	Pág.
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	39, 40
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	39, 40
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	40, 41
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	41
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	41
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	41-44
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	42
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	42, 43, 44
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	42, 43, 44
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	42, 43, 44
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	44
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	39, 40, 41
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	45
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	
		(c) Explain how missing data were addressed	
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	
		(e) Describe any sensitivity analyses	
<b>Results</b>			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	45, 46
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	
		(c) Consider use of a flow diagram	
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	45, 46
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	45, 46
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	45, 46, 47
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	

Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	45, 46, 47
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	50
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	48, 49, 50
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	48, 49, 50
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	48, 49, 50
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	

\*Give information separately for exposed and unexposed groups.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.