

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

ULTRASSONOGRAFIA MUSCULOESQUELÉTICA EM
ARTRITE REUMATOIDE E FIBROMIALGIA

RAFAEL MENDONÇA DA SILVA CHAKR

Orientador: Prof. João Carlos Tavares Brenol

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas,
UFRGS, como requisito para obtenção do
título de Doutor

Porto Alegre, Novembro de 2013.

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

CHAKR, RAFAEL MENDONÇA DA SILVA
ULTRASSONOGRRAFIA MUSCULOESQUELÉTICA EM ARTRITE
REUMATOIDE E FIBROMIALGIA / RAFAEL MENDONÇA DA SILVA
CHAKR. -- 2013.
66 f.

Orientador: JOÃO CARLOS TAVARES BRENOL.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2013.

1. ARTRITE REUMATOIDE. 2. FIBROMIALGIA. 3.
ULTRASSONOGRRAFIA. 4. DOPPLER. I. BRENOL, JOÃO CARLOS
TAVARES, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

A quem soube apoiar, harmonizar, dar confiança e compreender, mesmo quando isso significava seu próprio sacrifício; verdadeira personificação do amor: minha esposa Valentina Chakr.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Jorge e Tania Chakr por me darem os instrumentos para esta e muitas outras conquistas.

À minha filha Alice Gava Chakr por redimensionar meus valores e minha visão da vida, humanizando este trabalho.

À minha irmã Raquel Chakr pela sincera fidelidade e à minha avó Edmea da Silva pelo infinito apreço, oferecendo abrigo nos momentos mais desafiadores.

Aos meus sogros Marcos e Valdéa Gava e à minha cunhada Eveline Gava pelo apoio incondicional e pela torcida.

Ao meu orientador Prof. João Carlos Tavares Brenol por toda a confiança e pelo exemplo de sabedoria adquirida com o tempo.

Ao Prof. Ricardo Machado Xavier, cientista virtuoso e consciente, por sua dedicação ao meu sucesso.

Aos colegas de trabalho Dra. Ana Laura Moro, Dra. Andrese Gasparin, Prof. Charles Kohem, Prof. Claiton Brenol, Dr. Daniel Zanchet, Sr. Geraldo Neto, Dr. Iuri Siqueira, Sr. Mateus Neves, Dra. Nicole Andrade, Dra. Nizele Calegaro, Prof. Odirlei Monticielo, Dra. Patrícia Motta, Srta. Patrícia Viola, Dra. Penélope Palominos, Dra. Sandra Machado, Sra. Sibeli Garcia, Dra. Thais Rohde-Pavan e Dra. Vanessa Hax pelo convívio fraterno que ajuda na superação dos desafios diários.

Aos acadêmicos do Ambulatório de Artrite Reumatoide do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à Marina Behar por sua participação direta no trabalho.

Aos colegas Dra. Aline do Prado, Prof. Claiton Brenol, Profa. Ieda Laurindo, Profa. Inês da Silveira, Prof. José Alexandre Mendonça, Profa. Karine da Luz, Dra. Melissa Bisi e Prof. Rafael Grau, mestres e pioneiros da ultrassonografia na Reumatologia.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelas incontáveis oportunidades de aprimoramento profissional.

Aos pacientes que participaram desta pesquisa pela dedicação voluntária à causa científica e por haverem confiado a mim essa nobre missão.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão deste trabalho.

"Não é no silêncio que os homens se fazem,
mas na palavra, no trabalho, na ação-
reflexão."

Paulo Freire

RESUMO

INTRODUÇÃO

Fibromialgia (FM) está presente em 20% dos pacientes com artrite reumatoide (AR), podendo superestimar escore de atividade de doença com 28 articulações (DAS28) e interferir no uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Escore ultrassonográfico com sete articulações (US7) para quantificação de proliferação/efusão sinovial por escala de cinza (US7-EC) e de vascularização sinovial por *power Doppler* (US7-PD) são medidas objetivas de sinovite.

OBJETIVOS

Avaliar o impacto da FM nos escores US7-EC e US7-PD em pacientes com AR.

MÉTODOS

Estudo de caso-controle pareado por duração da AR e positividade do fator reumatoide, aninhado a coorte de pacientes com AR. Pontuação de imagens feita de forma cegada. Coeficientes de concordância kappa intraobservador e interobservador com observador externo mais experiente e cegado foram calculados. Coeficientes de correlação de Spearman (r_s) para DAS28, US7-EC e US7-PD entre grupos foram calculados. Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos (bicaudal).

RESULTADOS

Setenta e duas mulheres com 57,5 (49,3-66,8) anos de idade, AR há 13 (6-19) anos e em uso de MMCD convencional (97%) e biológico (18%) foram incluídas: 36 com FM (casos) e 36 sem FM (controles). DAS28 foi maior entre casos: 5,2 (4,3-6,3) vs. 4,0 (3,3-4,6), $P < 0,001$. US7-EC e US7-PD foram iguais entre casos e controles: 10,0 (7,0-11,0) vs. 9,0 (7,0-11,0), $P = 0,37$ e 3,0 (1,0-5,8) vs. 4,0 (2,0-5,0), $P = 0,87$, respectivamente. DAS28, US7-EC e US7-PD se correlacionaram em ambos os grupos ($r_s = 0,35$ a $0,39$, $P < 0,05$), exceto DAS28 e US7-PD na presença de FM ($r_s = 0,12$, $P = 0,50$).

CONCLUSÃO

FM não impacta a avaliação de sinovite por US7-EC e US7-PD em pacientes com AR. US7-PD parece ser melhor do que US7-EC na identificação de pacientes com AR com DAS28 superestimado pela FM. Estudos longitudinais com alvos terapêuticos baseados em escores clínicos e ultrassonográficos permitirão comparar acurácia dos métodos, bem como conhecer os efeitos no valor do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE

Artrite reumatoide, fibromialgia, ultrassonografia, Doppler.

ABSTRACT

BACKGROUND

Fibromyalgia (FM) is present in 20% of rheumatoid arthritis (RA) patients. FM may overestimate RA disease activity score with 28 joints (DAS28) and impact disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) treatment decision. Gray-scale 7-joint ultrasound score (US7) for synovial proliferation/effusion (US7-GS) and power Doppler for synovial vascularization (US7-PD) are objective measures of synovitis.

OBJECTIVE

To study the impact of FM in US7-GS and US7-PD among RA patients.

METHODS

This is a case-control study matched by RA duration and rheumatoid factor positivity, nested by a cohort of RA patients. Image scoring was blinded. Intra- and inter-rater kappa agreement coefficients with an experienced blinded external assessor were calculated. Spearman's rank test correlation coefficients (r_s) among DAS28, US7-GS and US7-PD were calculated. P values <0.05 were considered statistically significant (two-tailed).

RESULTS

Seventy two women aged 57.5 (49.3-66.8) years, with RA for 13 (6-19) years, in use of conventional (97%) and biologic DMARD (18%) were included: 36 with FM (cases) and 36 without FM (controls). DAS28 was greater among cases: 5.2 (4.3-6.3) vs. 4.0 (3.3-4.6), $P<0.001$. US7-GS and US7-PD were similar among cases and controls: 10.0 (7.0-11.0) vs. 9.0 (7.0-11.0), $P=0.37$ and 3.0 (1.0-5.8) vs. 4.0 (2.0-5.0), $P=0.87$, respectively. DAS28, US7-GS and US7-PD correlated in both groups ($r_s=0.35$ to 0.39, $P<0.05$), except for DAS28 and US7-PD in the presence of FM ($r_s=0.12$, $P=0.50$).

CONCLUSION

FM does not impact synovitis appraisal by US7-GS and US7-PD in RA patients. US7-PD may be better than US7-GS to identify RA patients with DAS28 overestimated by FM. Longitudinal studies with clinical and ultrasound-based scores as treatment targets are necessary to compare both methods accuracy and their effects on treatment value.

KEYWORDS

Arthritis, rheumatoid; fibromyalgia; ultrasonography; ultrasonography, Doppler.

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Escala semiquantitativa de sinovite do escore US7..... | 21 |
| Table 1. Characteristics of groups..... | 44 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Articulações estudadas no escore US7..... | 21 |
| Figura 2. Escore ultrassonográfico semiquantitativo de sinovite..... | 21 |
| Figure 1. GSUS and PDUS semiquantitative scores of synovial proliferation/effusion and vascularization, respectively..... | 42 |
| Figure 2. Scatter plots of US7-PDUS vs. DAS28 in each group..... | 46 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|----------|---|
| 95%CI | <i>Ninety-five percent confidence interval</i> |
| ACR | <i>American College of Rheumatology</i> |
| AR | Artrite reumatoide |
| CDAI | Índice clínico de atividade de doença/ <i>Clinical disease activity index</i> |
| CRP | <i>C-reactive protein</i> |
| DAS28 | Escore de atividade de doença com vinte e oito articulações/ <i>Disease activity score with twenty eight joints</i> |
| DAS28-3V | Escore de atividade de doença com vinte e oito articulações e três variáveis/ <i>Disease activity score with twenty eight joints and three variables</i> |
| DAS28-4V | Escore de atividade de doença com vinte e oito articulações e quatro variáveis/ <i>Disease activity score with twenty eight joints and four variables</i> |
| DMARD | <i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i> |
| EGS | Escala de gravidade de sintomas |
| ESR | <i>Erythrocyte sedimentation rate</i> |
| EULAR | <i>European League Against Rheumatism</i> |
| EVA | Escala visual analógica |
| EVAM | Escala visual analógica pelo médico |
| EVAP | Escala visual analógica pelo paciente |
| FM | Fibromialgia |
| FIQ | Questionário de impacto da fibromialgia/ <i>Fibromyalgia impact questionnaire</i> |

| | |
|---------|---|
| GSUS | <i>Grey-scale ultrasound</i> |
| HAQ | Questionário de avaliação de saúde/ <i>Health assessment questionnaire</i> |
| IC95% | Intervalo de confiança de 95% |
| ICAD | Índice composto de atividade de doença |
| IDD | Índice de dor difusa |
| IFP | Articulações interfalangeanas proximais |
| MCF | Articulações metacarpofalangeanas |
| MMCD | Medicamento modificador do curso de doença |
| MTF | Articulações metatarsofalangeanas |
| NAD | Número de articulações dolorosas |
| NAE | Número de articulações edemaciadas |
| OMERACT | <i>Outcome measures in Rheumatology clinical trials</i> |
| PCR | Proteína C reativa |
| PDUS | <i>Power Doppler ultrasound</i> |
| RA | <i>Rheumatoid arthritis</i> |
| SDAI | Índice simplificado de atividade de doença/ <i>Simplified disease activity index</i> |
| TJC | <i>Tender joint count</i> |
| UFRGS | Unversidade Federal do Rio Grande do Sul |
| US | Ultrassonografia/ <i>Ultrasound</i> |
| US7 | Escore de ultrassonografia com sete articulações/ <i>Seven-joint ultrasound score</i> |
| US7-EC | Escore de ultrassonografia em escala de cinza com sete articulações |

US7-GSUS *Grey-scale seven-joint ultrasound score*

US7-PD Escore de ultrassonografia em *power Doppler* com sete articulações

US7-PDUS *Power Doppler seven-joint ultrasound score*

VAS *Visual analog scale*

VSG Velocidade de sedimentação globular

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 18 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | 23 |
| 2.1 IMPACTO DA FIBROMIALGIA NA ARTRITE REUMATOIDE | 23 |
| 2.2 AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DA ARTRITE REUMATOIDE POR ULTRASSONOGRRAFIA | 26 |
| 3 JUSTIFICATIVA | 29 |
| 4 OBJETIVOS | 30 |
| 4.1 OBJETIVO PRINCIPAL | 30 |
| 4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS..... | 30 |
| 5 MÉTODOS | 31 |
| 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO | 33 |
| 7 ARTIGO EM INGLÊS | 41 |
| 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS | 52 |
| APÊNDICES..... | 53 |
| APÊNDICE 1: CORRELAÇÕES ENTRE ESCORES ULTRASSONOGRÁFICOS E PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE ARTRITE REUMATOIDE | 53 |
| APÊNDICE 2: DIFERENÇAS DE COEFICIENTES ENTRE US7 E ICAD | 54 |
| ANEXOS | 55 |
| ANEXO 1: CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE ARTRITE REUMATOIDE SEGUNDO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA, 1987 | 55 |
| ANEXO 2: CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE ARTRITE REUMATOIDE SEGUNDO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA E LIGA EUROPEIA CONTRA O REUMATISMO, 2010 | 56 |
| ANEXO 3: ÍNDICES COMPOSTOS DE ATIVIDADE DE DOENÇA..... | 57 |
| ANEXO 4: QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE SAÚDE - HAQ..... | 59 |
| ANEXO 5: CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE FIBROMIALGIA SEGUNDO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA, 1990 | 61 |
| ANEXO 6: CRITÉRIOS MODIFICADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE FIBROMIALGIA SEGUNDO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA, 2010 | 62 |
| ANEXO 7: QUESTIONÁRIO DE IMPACTO DA FIBROMIALGIA – FIQ..... | 64 |

| | |
|---|----|
| ANEXO 8: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 65 |
|---|----|

1 INTRODUÇÃO

Artrite reumatoide (AR) é doença autoimune sistêmica crônica caracterizada por poliartrite simétrica erosiva (Anexos 1 e 2).(1, 2) Sua prevalência no Brasil é de 0,5%, com pico de incidência entre os 30 e 60 anos de idade, sendo duas vezes mais frequente em mulheres.(1, 3, 4) O marco fisiopatológico da AR é a formação do “*pannus*” sinovial, tecido inflamatório infiltrativo capaz de destruir a articulação.(5) Como parte do processo inflamatório sinovial, o *pannus* torna-se espessado e adquire novos vasos de permeio, responsáveis pela nutrição desse tecido *quasi*-maligno.(5) As principais complicações da AR são erosão articular, limitação funcional, piora da qualidade de vida e óbito, principalmente, por causas cardiovasculares associadas à inflamação sistêmica crônica.(6, 7)

Essas complicações podem ser prevenidas com o início precoce de tratamento e o ajuste sistemático dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), assim denominados pela capacidade de mudar a história natural da artrite.(2) O tratamento medicamentoso da AR é balizado por estratégia intensiva conhecida como “*treat to target*” (tratamento por metas). Segundo essa estratégia, os MMCD devem ser trocados ou ter sua dose aumentada (progressão de tratamento) de forma sistemática até que o risco de danos estruturais (erosão óssea e/ou redução do espaço articular) seja o menor possível.(2) Dessa forma, o risco de progressão radiográfica deve ser estimado a cada consulta para decisão de progressão de tratamento da AR.

A estimativa do risco de piora de danos estruturais é feita regularmente por índices compostos de atividade de doença (ICAD).(1) Os ICAD são medidas transversais que se propõem a predizer a evolução da AR de forma irreversível e, com isso, indicar a progressão de tratamento.

Os principais ICAD são o DAS28 (escore de atividade de doença de 28 articulações), o SDAI (índice simplificado de atividade de doença) e o CDAI (índice clínico de atividade de doença). Os três apresentam boa correlação entre si e, a partir de contagens articulares (dor e edema), escalas visuais analógicas (atividade de doença e saúde global) e exames laboratoriais velocidade de sedimentação globular (VSG) e proteína C reativa (PCR), os ICAD estimam o nível de atividade de

AR em uma de quatro categorias: remissão, atividade baixa, moderada ou alta (Anexo 3). (1, 8)

O HAQ (*health assessment questionnaire*) é uma medida da capacidade funcional validada e está associado a dano estrutural, sendo desfecho estabelecido em pesquisa clínica e no acompanhamento assistencial dos pacientes com AR (Anexo 4).(9)

Fibromialgia (FM) é síndrome de dor difusa crônica acompanhada de sintomas somáticos, tais como fadiga, transtornos cognitivos, do humor e do sono.(10-12) FM é o extremo do espectro dos distúrbios polissintomáticos conhecidos como “fibromialgismo” (Anexos 5 e 6).(13) Está presente em 2,5% da população brasileira a partir dos 16 anos e em 15-20% dos pacientes com AR.(14, 15) O impacto individual que a FM causa pode ser avaliado através do questionário FIQ (*fibromyalgia impact questionnaire*), instrumento validado e amplamente utilizado em pesquisa clínica e na prática assistencial.(Anexo 7) (16-18) Mesmo sem apresentar artrite, FM pode causar perda de qualidade de vida em alguns casos mais intensa do que a AR.(19) Quando associadas, FM e AR causam impacto significativo na qualidade de vida, capacidade funcional e nos custos de saúde desses pacientes.(20, 21)

Apesar de não ser doença inflamatória erosiva, FM aumenta o nível de atividade de AR medida pelos ICAD.(13, 21-33) A falsa elevação desses índices ocorre, essencialmente, devido à amplificação de seus componentes subjetivos, tais como contagem de articulações dolorosas e pontuação por escalas visuais analógicas.(21) Além dos ICAD, também o HAQ e escores de qualidade de vida podem sofrer influência pela presença da FM, devido à subjetividade inerente a essas medidas, sem que isso represente pior condição da artrite.(21, 34, 35)

Segundo a estratégia intensiva de tratamento da AR, os pacientes com atividade moderada ou alta estão fora do alvo, definido como remissão ou atividade baixa. Por isso, a superestimativa dos ICAD pode levar à progressão desnecessária de tratamento com MMCD, aumentando a possibilidade de eventos adversos e os custos em saúde.(35, 36) Além disso, ciente da superestimativa de atividade de AR causada pela FM, o reumatologista pode atribuir equivocadamente a elevação dos ICAD à síndrome dolorosa e deixar de trocar o MMCD quando de fato for necessário, aumentando o risco de progressão de dano estrutural. Dessa forma, pacientes com AR e FM apresentam tanto risco de progressão radiográfica, quanto

de troca e aumento de dose desnecessários de MMCD, devido ao impacto do distúrbio polissintomático nos índices clínicos de atividade da AR.(36)

A ultrassonografia (US) é método complementar de imagem de grande utilidade na Reumatologia e capaz de identificar artrite com maior sensibilidade do que o exame físico.(37-41) Utilizando escalas semiquantitativas de proliferação e de vascularização sinoviais, a US prevê a chance de resposta terapêutica o risco de reativação e de progressão radiográfica na AR, mesmo quando os ICAD indicam remissão.(42-46) Por ser método complementar validado, seguro e de fácil execução, a US tem sido empregada na monitoração de resposta terapêutica, na confirmação de remissão por ICAD e na predição de reativações e erosões.(45, 47)

Com isso, a US pode aumentar a sensibilidade e a especificidade da estimativa de atividade de AR feita por ICAD. O verdadeiro impacto da US como alvo da estratégia intensiva de tratamento da AR ainda é desconhecido, mas é possível que contribua para a redução de danos estruturais e para uma utilização mais adequada de MMCD, minimizando eventos adversos e custos. Em estudo de coorte retrospectivo com 52 participantes acompanhados em clínica de AR inicial foi observado que 58% dos pacientes se beneficiariam da avaliação por US, seja por estarem em remissão ou atividade baixa ($DAS28 < 3,2$; 48%), seja por apresentarem maior chance de superestimativa do $DAS28$ ($DAS28 > 3,2$ e nenhuma articulação edemaciada; 10%).(48)

Dentre os escores de US validados para a avaliação de atividade de AR, o US7 destaca-se pela combinação de validade, responsividade e factibilidade. O US7 avalia as seguintes articulações: punho, segunda e terceira metacarpofalangeanas (MCF), segunda e terceira interfalangeanas proximais (IFP) e segunda e quinta metatarsofalangeanas (MTF) do lado dominante (Figura 1).(49) O US7 inclui medida da proliferação/efusão sinovial por escala de cinza (US7-EC), da vascularização sinovial por *power Doppler* (US7-PD), de tenossinovite e de erosão óssea articular.(50-53) Como tenossinovite é um achado raro e erosões não representam inflamação atual, o escore US7 para quantificação de atividade inflamatória sinovial pode ser composto apenas por US7-EC e US7-PD.(52) Tanto o US7-EC, quanto o US7-PD são medidas de sinovite obtidas a partir da soma dos escores semiquantitativos de cada articulação (0, 1, 2 ou 3), conforme padronização internacional (Tabela 1 e Figura 2).(50, 54, 55) US7-EC varia de 0 a 27 e inclui

punho dorsal, ulnar e palmar, segundas e terceiras MCF e IFP palmares e segunda e quinta MTF dorsais. US7-PD varia de 0 a 39 e, além das mencionadas no US7-EC, inclui também segundas e terceiras MCF e IFP dorsais. Na AR, o US7 é instrumento objetivo de estimativa de sinovite e, portanto, menos sujeito à influência da FM do que os ICAD.

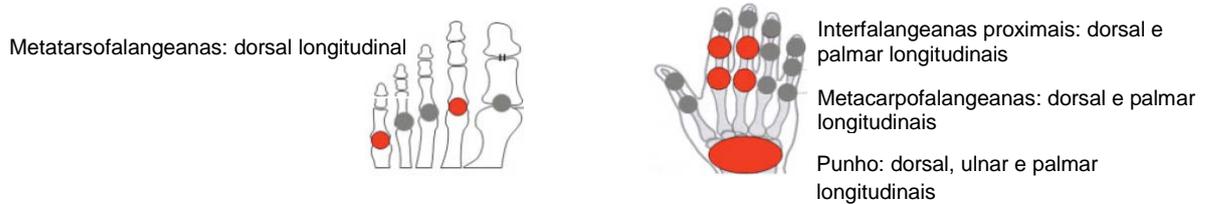


Figura 1: Articulações estudadas no escore US7. Adaptado de Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1194-201.

Tabela 1: Escala semiquantitativa de sinovite do escore US7.

| Grau | Definição em escala de cinza | Definição em <i>power Doppler</i> |
|------|--|--|
| 0 | Ausência de imagem hipoecoica/anecoica intra-articular | Ausência de sinal de <i>Doppler</i> intra-articular |
| 1 | Pequena linha hipoecoica/anecoica abaixo da cápsula articular | Até 3 sinais individuais de <i>Doppler</i> ou 2 sinais individuais e 1 sinal confluyente intra-articulares |
| 2 | Imagem hipoecoica/anecoica que eleva a cápsula sem extrapolar a área articular | Sinais de <i>Doppler</i> maiores do que o grau 1 ocupando até 50% da área articular |
| 3 | Imagem hipoecoica/anecoica que eleva a cápsula acima da área articular | Sinais de <i>Doppler</i> em 50% ou mais da área articular |

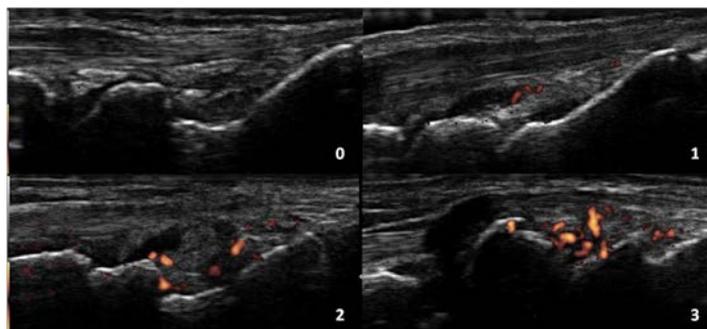


Figura 2: Escore ultrassonográfico semiquantitativo de sinovite. Ultrassonografia de punho dorsal longitudinal, evidenciando articulações radiocarpal e intercarpal com diferentes graus de proliferação sinovial na escala de cinza (US7-EC) e captação ao *power Doppler* (US7-PD). 0) US7-EC grau 0 e US7-PD grau 0; 1)

US7-EC grau 1 e US7-PD grau 1; 2) US7-EC grau 2 e US7-PD grau 2; 3) US7-EC grau 3 e US7-PD grau 3.

Em 13/11/2013, buscando-se por “*ultrasound*” ou “*ultrasonography*” ou “*ultrasonographic*”, ou “*sonographic*” ou “*echography*” ou “*echographic*” ou “*Doppler*” e “*rheumatoid arthritis*” e “*fibromyalgia*” nas bases de dados PubMed/MEDLINE (3 artigos), EMBASE (19 artigos), BIREME (2 artigos), Cochrane (9 revisões) e SciELO (0 artigo), não foram encontrados estudos que tenham se proposto a avaliar a correlação entre escores ultrassonográficos e ICAD na AR com e sem FM.

2 REVISÃO DA LITERATURA

AR e FM são doenças distintas que se manifestam por dor crônica e limitação funcional, acarretando piora da qualidade de vida.(21) Na AR, a dor é decorrente de sinovite que integra um quadro inflamatório sistêmico.(5) Na FM a dor é secundária à sensibilização do sistema nociceptivo, reduzindo o limiar de percepção dolorosa.(56)

Enquanto na AR predomina a artrite, na FM destacam-se alodinia e hiperalgesia. Embora ambas as condições tenham expressões no sistema musculoesquelético, as abordagens terapêuticas são inteiramente diferentes. Na AR o foco é o controle da inflamação para prevenção do dano estrutural, enquanto na FM o objetivo é o controle sintomático e das limitações funcionais para melhoria da qualidade de vida.(2, 14)

Para a revisão da literatura foi realizada busca em 13/11/2013 com os termos “*ultrasound*”, “*ultrasonography*”, “*ultrasonographic*”, “*sonographic*”, “*echography*”, “*echographic*”, “*Doppler*”, “*rheumatoid arthritis*”, e/ou “*fibromyalgia*” nas bases de dados PubMed/MEDLINE (788 artigos), EMBASE (1.666 artigos), BIREME (755 artigos), Cochrane (45 revisões, 14 resumos e 21 ensaios) e SciELO (4 artigos), sendo selecionados os artigos originais por adequação ao tema “impacto da fibromiagia na artrite reumatoide”.

2.1 IMPACTO DA FIBROMIALGIA NA ARTRITE REUMATOIDE

Em 1984, Wolfe *et al.* estudaram 280 pacientes com AR dos quais 38 eram portadores de FM. Nesse estudo transversal, capacidade funcional, dor, atividade de doença e *status* psicológico foram piores nos pacientes com FM. A partir de modelos de regressão, dor, depressão, ansiedade e VSG foram as características que permitiram separar os efeitos isolados de AR e de FM sobre os desfechos.(22)

De forma semelhante, Naranjo *et al.* estudaram 386 pacientes com AR, sendo 57 portadores de FM. Apesar de os fatores de pior prognóstico da AR serem

semelhantes entre os grupos, a capacidade funcional e o número de MMCD utilizados foram maiores no grupo com FM.(23)

Leeb *et al.* avaliaram 62 pacientes com AR sem FM e 26 com FM sem AR e demonstraram que o DAS28 era semelhante entre os grupos e apresentava baixa consistência interna nos pacientes com FM. A avaliação geral de saúde feita pelo próprio paciente e o número de articulações dolorosas foram superiores nos indivíduos com FM.(24)

Utilizando definição de FM baseada em escala de dor por região e escala visual analógica de fadiga, Wolfe *et al.* descreveram presença da síndrome em 17,1% de 11.866 pacientes com AR. Segundo os autores, os pacientes com AR e FM apresentavam piores medidas de artrite, maiores custos médicos, piores desfechos, mais comorbidades, desvantagem sociodemográfica (menores renda e escolaridade, maior desemprego) e pior qualidade de vida.(30)

Em estudo transversal com 557 pacientes com AR, Leeb *et al.* identificaram que os fatores que aumentam de forma independente o valor do DAS28 são a percepção de dor e o gênero feminino, duas das principais características da FM.(31)

Ao analisar dados de 162 pacientes com AR, FM ou ambas, Coury *et al.* identificaram destruição articular mais grave em pacientes com AR sem FM do que naqueles com AR associada à FM. Os autores sugerem que FM possa ser um fator de proteção contra dano estrutural da AR, talvez pelos níveis de atividade mais altos e pela mais frequente troca de MMCD.(25)

Em resposta ao trabalho de Coury *et al.*, Toms *et al.* analisaram dados de 120 pacientes com AR e confirmaram o aumento de DAS28, SDAI e CDAI nos pacientes com AR e FM (n=25). Também encontraram aumento dos seguintes componentes dos ICAD: número de articulações dolorosas, número de articulações edemaciadas, escalas visuais analógicas pelo paciente e pelo médico. À semelhança dos ICAD, capacidade funcional foi pior nos pacientes com FM. Em relação ao percentual de indivíduos com erosão articular, não houve diferença entre os grupos com e sem FM.(28)

Em estudo transversal com 200 pacientes com AR, Dhir *et al.* identificaram FM em 15% dos indivíduos. Foi demonstrado que a associação entre AR e FM piora índices de atividade de AR e avaliação de capacidade funcional.(26)

Ao avaliar 270 indivíduos com AR, Ranzolin *et al.* demonstraram que DAS28 era mais elevado nos 32 pacientes com AR e FM. O aumento do DAS28 se deu às custas de seus componentes subjetivos: número de articulações dolorosas e escala visual analógica pelo paciente. Também foi identificada pior capacidade funcional e qualidade de vida entre participantes com AR e FM.(21)

Pollard *et al.* em duas coortes de pacientes com AR confirmaram o impacto da FM na atividade de artrite e na capacidade funcional dos pacientes. Os autores destacam a diferença entre número de articulações dolorosas e edemaciadas igual ou superior a 7 para identificar os pacientes com FM concomitante à AR.(33)

Segundo Kapoor *et al.*, o impacto da FM na capacidade funcional de portadores de AR se dá principalmente por depressão e não por dano estrutural articular, como demonstrado em estudo transversal com 285 pacientes. Nesse trabalho, os autores utilizaram dois critérios para identificação dos indivíduos com FM: diferença entre número de articulações dolorosas e edemaciadas igual ou superior a 7 e contagem de pontos dolorosos para FM igual ou superior a 11. A prevalência de FM segundo a diferença de contagem articular foi de 15%, enquanto a prevalência de FM segundo os pontos dolorosos foi de 6%. Considerando apenas a diferença de número de articulações, os pacientes com FM tinham igual dano estrutural por radiografias de mãos e pés, mas maiores DAS28 do que aqueles sem FM. (34)

Ton *et al.* relataram influência do número de pontos dolorosos (Anexo 5) no DAS28. Nesse estudo com 196 participantes com AR (15% com FM), o número de pontos dolorosos influenciou o DAS28 e seus componentes subjetivos, mesmo em indivíduos sem FM segundo os critérios de classificação vigentes (menos de 11 pontos dolorosos).(57) Segundo Wolfe, FM é, na verdade, o extremo de um espectro de perturbação polissintomática (fadiga, sintomas somáticos, distúrbios cognitivos e do sono, redução do limiar nociceptivo entre outros) chamada “fibromialgismo”, que pode ser medido por número de regiões dolorosas e intensidade de fadiga.(13) Como demonstrado por Ton *et al.*, mesmo sem o diagnóstico de FM, pacientes com

AR e níveis maiores de “fibromialgismo” podem apresentar escores de atividade maiores.

Em estudo transversal com 138 pacientes com AR, Zammurad *et al.* encontraram prevalência de FM concomitante em 22,4% e confirmaram o pronunciado aumento de DAS28 nesse grupo de pacientes.(32)

Em estudo de coorte de cinco anos de acompanhamento com 1386 pacientes com AR 34% apresentaram dor difusa crônica. Havia mais mulheres e tabagistas (atuais ou ex-tabagistas) entre pacientes com dor difusa crônica do que entre aqueles sem dor. Também os pacientes com dor difusa crônica apresentavam razão de chances de 1,9 (1,3-3,0) de apresentar HAQ maior do que 1 em relação ao grupo sem dor. Os pacientes com dor receberam mais MMCD do que os pacientes sem dor, mesmo com parâmetros objetivos semelhantes, tais como VSG, PCR e número de articulações edemaciadas.(35)

2.2 AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DA ARTRITE REUMATOIDE POR ULTRASSONOGRRAFIA

US é técnica validada para diagnóstico e acompanhamento de AR, permitindo a avaliação de diversos sítios num mesmo exame.(58) Algumas ressalvas do método são as influências da experiência do examinador, do posicionamento do aparelho, do tempo de doença, do turno do dia em que o exame é realizado, do uso de anti-inflamatórios não-esteroidais e da temperatura ambiente.(59-67)

O escore ultrassonográfico ideal de atividade de AR deve incluir apenas aquelas articulações que revelam o risco de progressão radiográfica da doença. Um escore com menos articulações subestimaria esse risco e um escore com muitas articulações seria difícil de aplicar.(42)

Com o objetivo de identificar o número mínimo de articulações a serem incluídas em escore ultrassonográfico de atividade de AR, Mandl *et al.* realizaram revisão sistemática da literatura, selecionando 14 de 3.004 artigos encontrados. Dos 14 estudos selecionados, quatro descreveram as definições de sinovite por escala de cinza e por *power Doppler* e incluíram três dos quatro filtros OMERACT (*Outcome*

Measures in Rheumatology Clinical Trials) para escolha de medidas aplicáveis: validade, responsividade, confiabilidade e factibilidade.(68) Os quatro estudos selecionados avaliaram proliferação/efusão e vascularização sinoviais a partir da soma da pontuação de cada articulação por escala semiquantitativa (0, 1, 2 ou 3).(49)

Naredo *et al.* propuseram em 2008 escore ultrassonográfico com 12 articulações para estimativa de inflamação articular em AR. Em estudo multicêntrico prospectivo com 160 participantes, os autores validaram o escore simplificado com 12 articulações a partir da avaliação de 44 articulações por indivíduo, comparando-o a parâmetros clínicos e laboratoriais. Os coeficientes de correlação entre escore-12 e DAS28 variaram de 0,40 a 0,53. Além da validade, também foram demonstradas responsividade, confiabilidade e factibilidade do novo escore.(69)

Em estudo de coorte com 106 pacientes com AR inicial, Scirè *et al.* demonstraram que a avaliação de 44 articulações por US pode detectar inflamação subclínica e prever reativações ao longo de 6 meses, especialmente na remissão. O escore-44 correlacionou-se com VSG e PCR de forma significativa (coeficientes entre 0,36 e 0,44). Além da validade, também foram demonstradas responsividade, confiabilidade e factibilidade do escore-44.(44)

Em 2009, Backhaus *et al.* introduziram o US7, no qual 7 articulações eram avaliadas quanto a efusão/proliferação e vascularização sinovial, tenossinovite e erosão. Nessa coorte com 109 pacientes com AR e 11 com artrite psoriásica, os autores demonstraram a capacidade de o US7 avaliar resposta ao tratamento com MMCD e também a validade e a factibilidade do escore. Os coeficientes de correlação longitudinal entre US7 e DAS28 variaram entre 0.31 e 0.44.(50)

Dougados *et al.* estudaram prospectivamente 76 pacientes com AR e demonstraram que três escores ultrassonográficos com 20, 28 e 38 articulações eram confiáveis quando comparados a DAS28, VSG e PCR. Além disso, validade e responsividade dos escores também foram demonstradas.(70)

Em estudo mais recente, não incluído na revisão de Mandl *et al.*, Perricone *et al.* demonstraram em coorte de 45 pacientes iniciando etanercepte acompanhados por 3 meses que o escore ultrassonográfico com 6 articulações se

correlacionou com DAS28 (coeficiente de 0,54). Além disso, validade, responsividade e factibilidade do escore-6 foram demonstradas.(71)

3 JUSTIFICATIVA

O presente trabalho foi elaborado devido à frequente associação entre fibromialgia e artrite reumatoide, ao impacto da síndrome dolorosa na medida de atividade de artrite e à escassez de trabalhos publicados, segundo ampla revisão da literatura acerca do uso de ultrassonografia como medida alternativa de inflamação articular nesses pacientes, que estão sujeitos a mais eventos adversos e piora do dano articular.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo deste estudo é investigar se ultrassonografia é capaz de identificar os pacientes com escore de atividade de artrite reumatoide superestimados pela fibromialgia.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Estudar a correlação entre escore de proliferação/efusão sinovial por escala de cinza (US7-EC) e de vascularização sinovial por power Doppler (US7-PD) e escore de atividade de doença com 28 articulações (DAS28) na avaliação de atividade de artrite reumatoide em indivíduos com e sem fibromialgia.
- Estudar as diferenças entre US7-EC, US7-PD e DAS28 na avaliação de atividade de doença em portadores de artrite reumatoide com e sem fibromialgia.

5 MÉTODOS

O presente trabalho é um estudo transversal de casos e controles pareados a partir de coorte de pacientes com AR, em acompanhamento no Ambulatório de Artrite Reumatoide do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O pareamento foi realizado por anos de sintomas da artrite e presença do fator reumatoide. A coleta de dados ocorreu entre março de 2012 e março de 2013. Os pacientes foram selecionados por amostragem consecutiva por conveniência. A exposição de interesse era o diagnóstico de FM. Assim, os participantes foram alocados em dois grupos: AR com FM (casos) AR sem FM (controles).

Os critérios de inclusão foram sexo feminino, idade igual ou superior a 18 anos, AR segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (1987) para casos e controles, FM segundo os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (1990) para casos. Os critérios de exclusão foram doenças inflamatórias sistêmicas concomitantes, internação hospitalar, cirurgia, infiltração articular e infecções quatro semanas antes da avaliação do estudo, gestação ou lactação concomitantes e impossibilidade de compreensão do termo de consentimento livre e esclarecido.

Os instrumentos e métodos de aferição foram o FIQ, escore US7, DAS28, SDAI, CDAI e o HAQ. O escore US7 foi realizado segundo recomendações internacionais em ecógrafo MyLab50® com os seguintes ajustes: modo B, frequência 18MHz, ganho entre 60 e 80%, modo *power Doppler*, frequência entre 6,6 e 8,0MHz, PRF entre 500 e 750Hz, WF baixo e ganho no limiar de interferência.(54, 55) Todos os exames foram realizados no turno da manhã, em temperatura ambiente controlada, após repouso de 30 minutos, quando o participante não poderia fumar, nem lavar as mãos.

Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 8), eram aplicados os critérios de classificação para AR e FM. Aqueles com FM (casos) preenchiam o FIQ. Depois, era realizado o exame de US, quando eram salvas as imagens em alta qualidade. Ao término do exame, eram realizadas avaliação de atividade de AR e capacidade funcional. Dados demográficos, clínicos e de exames complementares eram adquiridos a partir de revisão de campos específicos de prontuário eletrônico.

A aquisição de imagens foi cegada para atividade de AR, mas não para o diagnóstico de FM, tendo em vista a inerente interação entre participante e examinador. Para contornar essa limitação, a pontuação do escore ultrassonográfico foi feita por análise das 1.584 imagens salvas de forma anônima e aleatória.

Foram calculados coeficientes de concordância intraexaminador e interexaminador para aquisição de imagens e para pontuação de imagens salvas nos escores ultrassonográficos de proliferação (US7-EC) e vascularização (US7-PD) sinoviais. Os examinadores externos para o cálculo da concordância eram cegados para atividade de AR e diagnóstico de FM.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado em programa WinPepi[®] versão 11.35. Considerando-se uma diferença de 0,4 entre os coeficientes de correlação como sendo clinicamente relevante e utilizando-se o teste com transformação de r em z com poder de 0,80 para detectar tal diferença, foi estimada uma amostra total de 70 indivíduos (35 por grupo).

A análise estatística foi realizada nos programas WinPepi[®] 11.35 e SPSS[®] 20.0. As amostras foram testadas quanto à normalidade e homoscedasticidade, sendo os resultados apresentados em medianas (intervalos interquartis) ou proporções, que foram comparadas segundo os testes de Wilcoxon-Mann-Whitney ou McNemar, respectivamente. Foram calculados os coeficientes de correlação de Spearman entre escores ultrassonográficos de sinovite e índices clínicos de atividade de AR, sendo comparados segundo teste com transformação de r em z com respectivos intervalos de confiança de 95% para diferenças de coeficientes. O valor de P considerado significativo foi inferior a 0,05 (bicaudal).

O presente trabalho foi submetido ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação e ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo aprovado sob o número 11-0627. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes o ingresso no estudo.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO

1. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2011 May-Jun;51(3):199-219.
2. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012 Mar-Apr;52(2):152-74.
3. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004 Mar;31(3):594-7.
4. Marques-Neto J, Gonçalves E, Langen L, Cunha M, Radominski S, Oliveira S, et al. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol.* 1993;33:169-73.
5. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010 Sep 25;376(9746):1094-108.
6. van den Broek M, Dirven L, de Vries-Bouwstra JK, Dehpoor AJ, Goekoop-Ruiterman YP, Gerards AH, et al. Rapid radiological progression in the first year of early rheumatoid arthritis is predictive of disability and joint damage progression during 8 years of follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1530-3.
7. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec 15;59(12):1690-7.
8. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity

Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S14-36.

9. Maska L, Anderson J, Michaud K. 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)*. 2012 Nov;63 Suppl 11:S4-13.

10. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990 Feb;33(2):160-72.

11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May;62(5):600-10.

12. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6):1113-22.

13. Wolfe F. Fibromyalgiansess. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun 15;61(6):715-6.

14. Heymann RE, Paiva Edos S, Helfenstein M, Jr., Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, et al. Brazilian consensus on the treatment of fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol*. 2010 Jan-Feb;50(1):56-66.

15. Wolfe F, Hauser W, Hassett AL, Katz RS, Walitt BT. The development of fibromyalgia--I: examination of rates and predictors in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Pain*. 2011 Feb;152(2):291-9.

16. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S154-62.

17. Paiva ES, Heymann RE, Rezende MC, Helfenstein M, Jr., Martinez JE, Provenza JR, et al. A Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia

Impact Questionnaire (FIQR): a validation study. *Clin Rheumatol.* 2013 Aug;32(8):1199-206.

18. Marques A, Santos A, Assumpção A, Matsutani L, Lage L, Pereira C. Validation of the Brazilian Version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(1):24-31.

19. Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Girolimetti R, Atzeni F, Gasparini S, Grassi W. Health-related quality of life in fibromyalgia patients: a comparison with rheumatoid arthritis patients and the general population using the SF-36 health survey. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Sep-Oct;27(5 Suppl 56):S67-74.

20. Silverman S, Dukes EM, Johnston SS, Brandenburg NA, Sadosky A, Huse DM. The economic burden of fibromyalgia: comparative analysis with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2009 Apr;25(4):829-40.

21. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun 15;61(6):794-800.

22. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Fibrositis (Fibromyalgia) in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1984 Dec;11(6):814-8.

23. Naranjo A, Ojeda S, Francisco F, Erausquin C, Rua-Figueroa I, Rodriguez-Lozano C. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis is associated with higher scores of disability. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jul;61(7):660-1.

24. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Nothnagl T, Rintelen B. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Dec;43(12):1504-7.

25. Coury F, Rossat A, Tebib A, Letroublon MC, Gagnard A, Fantino B, et al. Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a frequent unrelated association complicating disease management. *J Rheumatol.* 2009 Jan;36(1):58-62.

26. Dhir V, Lawrence A, Aggarwal A, Misra R. Fibromyalgia is common and adversely affects pain and fatigue perception in North Indian patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009 Nov;36(11):2443-8.

27. Staud R. The overestimation of disease activity in patients with rheumatoid arthritis and concomitant fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep.* 2009 Dec;11(6):390-1; discussion

28. Toms J, Soukup T, Bradna P, Hrnčir Z. Disease activity composite indices in patients with rheumatoid arthritis and concomitant fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2010 Feb;37(2):468; author reply 9.
29. Ton E, Bakker MF, Verstappen SM, Ter Borg EJ, van Albada-Kuipers IA, Schenk Y, et al. Look beyond the disease activity score of 28 joints (DAS28): tender points influence the DAS28 in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):22-7.
30. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize RA patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2004 Apr;31(4):695-700.
31. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Disease activity score-28 values differ considerably depending on patient's pain perception and sex. *J Rheumatol*. 2007 Dec;34(12):2382-7.
32. Zammurrad S, Munir W, Farooqi A. Disease activity score in rheumatoid arthritis with or without secondary fibromyalgia. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013 Jun;23(6):413-7.
33. Pollard LC, Kingsley GH, Choy EH, Scott DL. Fibromyalgic rheumatoid arthritis and disease assessment. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 May;49(5):924-8.
34. Kapoor SR, Hider SL, Brownfield A, Matthey DL, Packham JC. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis: driven by depression or joint damage? *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Nov-Dec;29(6 Suppl 69):S88-91.
35. Andersson ML, Svensson B, Bergman S. Chronic Widespread Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis and the Relation Between Pain and Disease Activity Measures over the First 5 Years. *J Rheumatol*. 2013 Nov 1.
36. Pincus T, Castrejon I, Bergman MJ, Yazici Y. Treat-to-target: not as simple as it appears. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):S10-20.
37. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(3):375-81.
38. Ogishima H, Tsuboi H, Umeda N, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, et al. Analysis of subclinical synovitis detected by ultrasonography and low-field magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013 Mar 3.

39. Damjanov N, Radunovic G, Prodanovic S, Vukovic V, Milic V, Simic Pasalic K, et al. Construct validity and reliability of ultrasound disease activity score in assessing joint inflammation in RA: comparison with DAS-28. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan;51(1):120-8.
40. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, Conaghan PG, Gibbon WW, McGonagle D, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Apr;63(4):382-5.
41. Mendonca JA, Yazbek MA, Laurindo IM, Bertolo MB. Wrist ultrasound analysis of patients with early rheumatoid arthritis. *Braz J Med Biol Res*. 2011 Jan;44(1):11-5.
42. Chakr RM, Mendonca JA, Brenol CV, Xavier RM, Brenol JC. Assessing rheumatoid arthritis disease activity with ultrasound. *Clin Rheumatol*. 2013 May 23;32(9):1249-54.
43. Naredo E, Valor L, De la Torre I, Martinez-Barrio J, Hinojosa M, Aramburu F, et al. Ultrasound joint inflammation in rheumatoid arthritis in clinical remission: how many and which joints should be assessed? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Apr;65(4):512-7.
44. Scire CA, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Todoerti M, Caporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Sep;48(9):1092-7.
45. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar 21.
46. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1107-16.
47. Saleem B, Brown AK, Keen H, Nizam S, Freeston J, Wakefield R, 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 May;70(5):792-8.

48. Dale J, Gupta M, Porter D. The use of musculoskeletal ultrasound to assess disease activity in rheumatoid arthritis: A feasibility exercise. *Rheumatology*. 2009;48:i131.
49. Mandl P, Naredo E, Wakefield RJ, Conaghan PG, D'Agostino MA. A systematic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems to assess synovitis in rheumatoid arthritis according to the OMERACT filter. *J Rheumatol*. 2011 Sep;38(9):2055-62.
50. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1194-201.
51. Ohrndorf S, Fischer IU, Kellner H, Strunk J, Hartung W, Reiche B, et al. Reliability of the novel 7-joint ultrasound score: results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Aug;64(8):1238-43.
52. Ohrndorf S, Halbauer B, Naumann L, Dietz E, Burmester GR, Backhaus M. Evaluation of the 7-joint ultrasound score (US7) by detailed joint region-analysis of an arthritis patient cohort over one year. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62:1621.
53. Ohrndorf S, Naumann L, Dietz E, Kellner HL, Strunk J, Backhaus T, et al. Evaluation of the 7-joint ultrasound score (US7) by one year follow-up data with regard to disease duration. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;60:1467.
54. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*. 2005 Dec;32(12):2485-7.
55. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2001 Jul;60(7):641-9.
56. Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009 May;35(2):421-35.
57. Ton E, Bakker MF, Verstappen SM, Ter Borg EJ, van Albada-Kuipers IA, Schenk Y, et al. Look beyond the disease activity score of 28 joints (DAS28): tender points influence the DAS28 in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011 Jan;39(1):22-7.
58. Ohrndorf S, Backhaus M. Musculoskeletal ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Jul;9(7):433-7.

59. Zayat AS, Freeston JE, Conaghan PG, Hensor EMA, Emery P, Wakefield RJ. Does joint position affect US findings in inflammatory arthritis? *Rheumatology*. 2012;51(5):921-5.
60. Dopazo Gonzalez N, Ten Cate DF, Swen WA, Mera Varela A, Insua Vilarino SA, Perez-Pampin E, et al. The most reliable probe position in the ultrasonographic examination of the wrist in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jul-Aug;30(4):566-9.
61. Zayat AS, Conaghan PG, Sharif M, Freeston JE, Wenham C, Hensor EM, et al. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs have a significant effect on detection and grading of ultrasound-detected synovitis in patients with rheumatoid arthritis? Results from a randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1746-51.
62. Semerano L, Gutierrez M, Falgarone G, Filippucci E, Guillot X, Boissier MC, et al. Diurnal variation of power Doppler in metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: A preliminary study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(9):1699-700.
63. Lhoste A, Pereira B, Couderc M, Soubrier M. Does rheumatoid synovitis activity vary during the day? A sonographic and doppler evaluation. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(10).
64. Gonzalez ND, Cate DFT, Mera A, Vilarino SAI, Swen N, Perez-Pampin E, et al. The most reliable probe position in an rheumatoid arthritis wrist is from lister's tubercle to digit III, the zorro study. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(10).
65. Marhadour T, Jousse-Joulin S, Chales G, Grange L, Hacquard C, Loeuille D, et al. Reproducibility of joint swelling assessments in long-lasting rheumatoid arthritis: influence on Disease Activity Score-28 values (SEA-Repro study part I). *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):932-7.
66. Jousse-Joulin S, d'Agostino MA, Marhadour T, Albert JD, Bentin J, Chary Valckenaere I, et al. Reproducibility of joint swelling assessment by sonography in patients with long-lasting rheumatoid arthritis (SEA-Repro study part II). *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):938-45.
67. Ellegaard K, Torp-Pedersen S, Henriksen M, Lund H, Danneskiold-Samsoe B, Bliddal H. Influence of recent exercise and skin temperature on ultrasound Doppler measurements in patients with rheumatoid arthritis--an intervention study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Dec;48(12):1520-3.

68. Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J Rheumatol*. 1998 Feb;25(2):198-9.
69. Naredo E, Rodriguez M, Campos C, Rodriguez-Heredia JM, Medina JA, Giner E, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr 15;59(4):515-22.
70. Dougados M, Jousse-Joulin S, Mistretta F, d'Agostino MA, Backhaus M, Bentin J, et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):828-33.
71. Perricone C, Ceccarelli F, Modesti M, Vavala C, Di Franco M, Valesini G, et al. The 6-joint ultrasonographic assessment: a valid, sensitive-to-change and feasible method for evaluating joint inflammation in RA. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 May;51(5):866-73.

7 ARTIGO EM INGLÊS

SEVEN-JOINT ULTRASOUND SCORES HELP IDENTIFY RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH OVERESTIMATED DAS28 DUE TO FIBROMYALGIA: A CROSS-SECTIONAL CASE-CONTROL STUDY

INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM) is present in up to 20% of rheumatoid arthritis (RA) patients.(1) This association may independently cause an increment in disease activity score of 28 joints (DAS28) and mislead tight-control strategy.(2, 3) Essentially, FM increases DAS28 subjective components: tender joint count (TJC) and visual analog scale (VAS).(2) By overestimating DAS28, FM may increase RA treatment value as safety, efficacy and costs become issues related to overtreatment and undertreatment. An objective synovitis parameter such as 7-joint ultrasound score (US7) should not be impacted on by FM.

US7 is a comprehensive score including synovitis on grey-scale ultrasound (US7-GSUS) and power Doppler ultrasound (US7-PDUS), tenosynovitis/paratenonitis and erosions.(4) RA activity may be inferred by US7-GSUS and US7-PDUS synovitis scores.(5) GSUS and PDUS are more sensitive than clinical examination in synovitis detection.(6) GSUS and PDUS have been demonstrated to predict treatment response, flares and erosions even in clinically remitted patients.(6, 7)

Since the usefulness of US7 as an alternative score in RA patients with FM has not been published yet, our goal is to verify if US7-GSUS and US7-PDUS may help identify RA patients with FM-overestimated DAS28.

METHODS

A cross-sectional matched case-control study nested by a cohort of RA patients was conducted in a University arthritis clinic between March 2012 and March 2013. Participants were consecutively recruited from the cohort. Inclusion criteria were

female gender, 18 years old and above, fulfilling American College of Rheumatology (ACR) 1987 classification criteria for RA (cases and controls) and ACR 1990 classification criteria for FM (cases).(8, 9) Exclusion criteria were hospital admission, surgery, intra-articular injection and infections within four weeks prior to study visit, pregnancy, lactancy, and other systemic inflammatory conditions. Cases were asked to complete fibromyalgia impact questionnaire (FIQ).(10) Cases and controls were evaluated for RA disease activity (DAS28) and physical function (health assessment questionnaire).(11, 12) Additional medical, demographic and laboratory data were collected from electronic medical records.

Ultrasound (US) examination was performed by an investigator blinded to RA disease activity level but not to FM diagnosis. No exam-related information was provided to participants. US was performed in a MyLab 50® (Esaote Healthcare do Brasil®, São Paulo, Brazil) following international guidelines.(13, 14) Machine settings were as follows: B mode, frequency 18MHz, and gain 60-80%; power Doppler mode, frequency 6.6-8.0MHz, pulse repetition frequency 0.5-1.0KHz, lowest possible wall filter, and gain on the threshold to noise.

As previously validated, images were obtained from the dorsal, palmar, and ulnar aspects of the dominant wrist, second and third metacarpophalangeal, second and third proximal interphalangeal, and second and fifth metatarsophalangeal joints.(4) Depending on the level of synovial proliferation/effusion and vascularization, each image was scored 0, 1, 2 or 3 in grey-scale (GSUS) and power Doppler (PDUS), respectively (Figure 1). US7-GSUS (0-27) and US7-PDUS (0-39) are the sum of nine and thirteen images scores, respectively.(4)

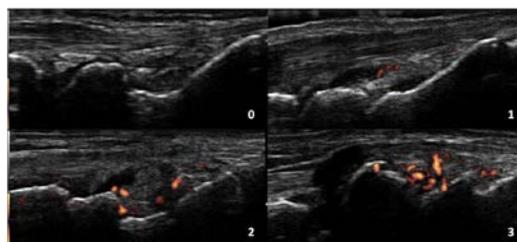


Figure 1: Dorsal longitudinal scan of the wrist with GSUS and PDUS semiquantitative scores of synovial proliferation/effusion and vascularization.

To assure US7 scoring blinding, images were de-identified and randomly assorted. A 6-year US experience rheumatologist performed US examination and scored each anonymous GSUS and PDUS image. Intrarater and inter-rater kappa agreement coefficients with an 8-year US experience rheumatologist were calculated for image acquisition and for still image scoring.

Cases and controls were matched by RA duration and rheumatoid factor positivity because of their likely influence on US findings.(15) This study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and all patients signed a written informed consent.

A sample size of 35 per group was calculated using Fisher *r*-to-*z* transformation with a power of 0.80 and alfa of 0.05 to find a difference of 0.4 among US7-GSUS, US7-PDUS and DAS28 correlation coefficients between groups.(4, 16-18) The data were analyzed by using WinPepi®, version 11.35 (Epidemiologic Perspectives & Innovations; 2011) and SPSS®, version 20.0 (IBM Corporation; 2011). Samples were tested for normality (Shapiro-Wilk's test) and homoscedasticity (Fisher's *F* test) and non-parametric tests were indicated. Mann-Whitney's test for paired samples was used in medians (25th, 75th percentiles) comparisons. McNemar's test was used in proportions comparisons. Spearman's rank correlation coefficients (r_s) among US7-GSUS, US7-PDUS, DAS28, swollen joint count (SJC), tender joint count (TJC), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were calculated for each group. Fisher *r*-to-*z* transformation test was used to compare coefficients. Ninety-five percent confidence interval (95%CI) was calculated for groups' coefficients differences. Two-tailed *P* values less than or equal to 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Seventy-four participants were screened and 72 included (2 overlap syndromes excluded): 36 with FM (cases) and 36 without FM (controls). Only subjective variables differed among cases and controls, indicating overall RA features and confounders to be similar (Table 1).

Table 1: Characteristics of groups*.

| | RA with FM (n=36) | RA without FM (n=36) | <i>P</i> value [†] |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------|
| Demographic | | | |
| Age (years) | 57.5 (50.0, 66.5) | 57.5 (48.3, 66.8) | 0.62 |
| White (%) | 97 | 81 | 0.07 |
| Four or less years of study (%) | 69 | 69 | 1.00 |
| Medical | | | |
| Sjögren's syndrome present (%) | 17 | 8 | 0.45 |
| Fibromyalgia | | | |
| FM duration (years) | 6.0 (2.0, 15.0) | - | - |
| Tender points (0-18) [§] | 14.0 (12.0, 16.75) | 4.0 (2.0, 6.0) | <0.001 |
| FIQ (0-100) [§] | 56.8 (40.5, 74.7) | - | - |
| FIQ pain (0-10) [§] | 6.1 (1.9, 9.5) | - | - |
| Pain medications [†] use (%) | 64 | 22 | <0.001 |
| Rheumatoid arthritis | | | |
| RA duration (years) | 12.5 (6.0, 19.0) | 13.0 (6.0, 17.8) | 0.60 |
| Rheumatoid factor present (%) | 78 | 78 | 1.00 |
| Erosion present on radiograph (%) | 64 | 69 | 0.73 |
| Conventional DMARD use (%) | 97 | 97 | 1.00 |
| Biologic DMARD use (%) | 19 | 17 | 0.82 |
| NSAID use (%) | 9 | 22 | 0.13 |
| Prednisone dose (mg/day) | 1.5 (0.0, 10.0) | 2.5 (0.0, 10.0) | 0.61 |

| | | | |
|--|-------------------|-------------------|--------|
| HAQ (0-3) [§] | 1.6 (0.9, 2.1) | 0.9 (0.4, 1.3) | <0.01 |
| DAS28-4V (0-9.4) [§] | 5.2 (4.3, 6.3) | 4.0 (3.3, 4.6) | <0.001 |
| DAS28-3V (0-8.6) [§] | 4.8 (3.88, 5.59) | 3.8 (3.1, 4.4) | 0.001 |
| Tender joints count (0-28) [§] | 14.0 (7.0, 22.8) | 2.5 (1.0, 6.0) | <0.001 |
| Swollen joints count (0-28) [§] | 5.0 (1.3, 8.0) | 3.0 (2.0, 6.0) | 0.25 |
| Patient visual analog scale (0-100) [§] | 59.5 (39.5, 76.8) | 38.0 (17.3, 59.3) | <0.01 |
| Erythrocyte sedimentation rate (mm/h) | 12.5 (7.0, 31.0) | 19.5 (9.0, 32.8) | 0.16 |
| C-reactive protein (mg/l) | 10.1 (0.0, 13.6) | 5.1 (4.0, 11.0) | 0.14 |
| US7-GSUS (0-27) | 10.0 (7.0, 11.0) | 9.0 (7.0, 11.0) | 0.37 |
| US7-PDUS (0-39) | 3.0 (1.0, 5.8) | 4.0 (2.0, 5.0) | 0.87 |

RA: rheumatoid arthritis; FM: fibromyalgia; FIQ: fibromyalgia impact questionnaire; FIQ pain: "How much pain did you experience in the last seven days?"; RA: rheumatoid arthritis; DMARD: disease-modifying antirheumatic drugs; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs; mg: milligrams; HAQ: health assessment questionnaire; DAS28-4V: disease activity score of 28 joints with 4 variables (tender joints count, swollen joint count, patient visual analog scale, erythrocyte sedimentation rate); DAS28-3V: disease activity score of 28 joints with 3 variables (tender joints count, swollen joint count, erythrocyte sedimentation rate); US7-GSUS: 7-joint gray-scale ultrasound score; US7-PDUS: 7-joint power Doppler ultrasound score.

*Values are median (25th, 75th percentiles) or percentage

[¶]Two-tailed Mann-Whitney's or McNemar's tests; $P < 0.05$

[§]Score (range)

†Pain medications: tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, cyclobenzaprine, duloxetine, pregabalin or tramadol

US7-GSUS and DAS28 correlated in cases and controls: $r_s = 0.36$, $P = 0.03$, and $r_s = 0.39$, $P = 0.02$, respectively. The r_s difference between groups was 0.03 (95%CI - 0.38 to 0.44, $P = 0.96$). US7-PDUS and DAS28 correlated in controls ($r_s = 0.35$, $P = 0.04$), but not in cases ($r_s = 0.12$, $P = 0.50$) (Figure 2). The r_s difference between

groups was 0.23 (95%CI -0.21 to 0.65, $P=0.34$). No other correlations existed among US7-GSUS, US7-PDUS, ESR and CRP in either group ($r_s=-0.05$ to 0.25, $P>0.05$).

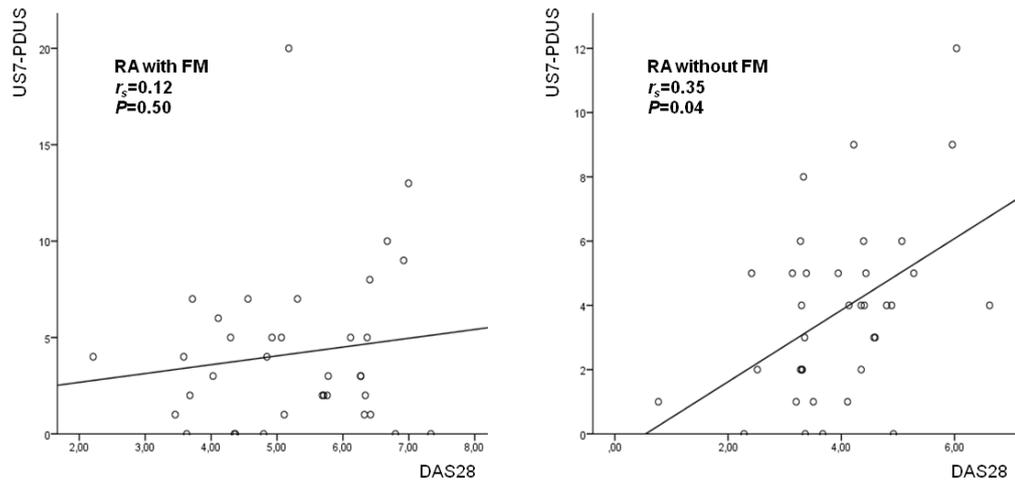


Figure 2: scatter plots of US7-PDUS vs. DAS28 in each group.

Also, US7-GSUS correlated with swollen joint count (SJC) in cases and controls ($r_s=0.35$, $P=0.04$ in both groups), and US7-PDUS correlated with tender joint count (TJC) in controls ($r_s=0.34$, $P=0.045$), but not in cases ($r_s=0.02$, $P=0.90$).

All agreement kappa coefficients were statistically significant ($P<0.001$). For US7-GSUS and US7-PDUS image acquisition, inter-rater coefficients were 0.46 and 0.62, and intrarater coefficients were 0.54 and 0.60, respectively. For US7-GSUS and US7-PDUS still image scoring inter-rater coefficients were 0.40 and 0.56, and intrarater coefficients were 0.44 and 0.57, respectively.

DISCUSSION

To our knowledge this is the first study to report US-based scores and DAS28 correlations in RA patients with and without FM. US7-GSUS, US7-PDUS and DAS28 correlated in each group, except for US7-PDUS and DAS28 in RA associated with FM. Neither US7-score was expected to correlate with DAS28 in FM, however US7-

GSUS and DAS28 correlated probably because US7-GSUS correlated with SJC, an objective DAS28 component.

As expected, US7-PDUS and DAS28 did not correlate in cases. Recently, Damjanov *et al.* demonstrated that PDUS-based joint count and clinical TJC correlated in RA.(19) In our study, US7-PDUS and TJC correlated only in controls. In FM patients, TJC is usually increased not because of synovial inflammation (vascularization), but due to augmented pain sensitivity. As previously demonstrated by our group, cases had greater TJC, but similar objective inflammation parameters.(2) In the present study, DAS28 was increased even when patient visual analog scale was not included (DAS28 with three variables). Additionally, PDUS may be better than GSUS for synovial inflammation detection in long-standing RA due to pannus formation.(7) Furthermore, PDUS consistently predicts treatment response, flares and erosions, even in clinically remitted patients.(6). Our findings may indicate that US7-PDUS is better than US7-GSUS in identifying FM-overestimated DAS28 in long-standing RA patients. Two characteristics of our sample may have contributed to our findings. According to Le Boedec *et al.*, female gender and a DAS28 score between 3.2 and 5.1 increased clinical and US concordance.(15)

Most likely, correlations coefficients between groups were comparable because we overestimated the expected difference in sample size calculation. As no other study had addressed our research question, we did not have a reference value. We considered the coefficients range (0.2-0.6) of previous RA studies as a meaningful difference.(4, 16, 18) From our US7-PDUS and DAS28 coefficients, future studies may use a difference of 0.23 as reference for sample size calculation.

One of our study limitations is its transverse design. Finding that US7-PDUS and DAS28 do not correlate in FM patients does not mean US7-PDUS is more accurate than DAS28 in disease activity estimation; rather, it means that they do not vary accordingly. A longitudinal study is necessary to address this question as disease activity gold standard is radiographic progression. Another limitation is our results external validity since our sample was composed exclusively by women and mostly by long-standing RA.

Blinding for FM diagnosis was not possible while performing US exam due to inevitable patient-examiner interaction. To guarantee US7 scoring blinding, de-

identification and random assortment of over 1,500 images were performed. Besides, inter-rater concordance with an assessor blinded to FM diagnosis was good and similar to previous studies.(20)

We acknowledge our study was underpowered for detecting correlations among US7-GSUS, US7-PDUS, ESR and CRP, as other studies with positive correlations included more participants (4, 16, 18). Also, metabolic syndrome and smoking status were not evaluated and could have interfered in US7 scores and inflammatory markers correlations.

Importantly, no US-derived score published as yet has been granted for RA activity gold standard.(7) DAS28 overestimation in RA patients with FM may induce overtreatment, with greater adverse events rates and costs, and also undertreatment, as rheumatologists aware of DAS28 distortion may tolerate a higher DAS28 even in truly active patients.(3) Further research should consider US7 synovitis scores as candidate RA targets to prevent FM-induced mistreatment complications, improving efficacy and safety at lower costs (better treatment value).

CONCLUSION

Whereas DAS28 frequently overestimates disease activity in RA patients with FM, US7-GSUS and US7-PDUS are not impacted on by the syndrome. US7-PDUS may be better than US7-GSUS to identify FM-overestimated DAS28 in long-standing RA. Tight-control studies comparing US-derived scores and DAS28 in RA associated with FM will help acknowledge how each target improves treatment value.

ACKNOWLEDGEMENT

We thank Prof. Ieda Laurindo for her valuable contribution to the discussion of our findings and Prof. Jorge Chakr for the proofreading. This study was funded by Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil and executed with support of Faculdade de Medicina and Departamento de Medicina Interna of Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Ultrasound machine was provided by Abbott Laboratories. No author had any

financial support or other benefits from commercial sources for the work reported in the manuscript. Abbott Laboratories had no financial interest in this project and had no input into the design or content, with all opinions and conclusions expressed herein being those of the authors.

REFERENCES

1. Wolfe F, Hauser W, Hassett AL, Katz RS, Walitt BT. The development of fibromyalgia--I: examination of rates and predictors in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Pain*. 2011 Feb;152(2):291-9.
2. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun 15;61(6):794-800.
3. Pincus T, Castrejon I, Bergman MJ, Yazici Y. Treat-to-target: not as simple as it appears. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):S10-20.
4. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1194-201.
5. Ohrndorf S, Naumann L, Dietz E, Kellner HL, Strunk J, Backhaus T, et al. Evaluation of the 7-joint ultrasound score (US7) by one year follow-up data with regard to disease duration. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;60:1467.
6. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar 21.
7. Chakr RM, Mendonca JA, Brenol CV, Xavier RM, Brenol JC. Assessing rheumatoid arthritis disease activity with ultrasound. *Clin Rheumatol*. 2013 May 23;32(9):1249-54.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24.
9. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of

Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990 Feb;33(2):160-72.

10. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S154-62.

11. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Nov;63 Suppl 11:S14-36.

12. Maska L, Anderson J, Michaud K. 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).* 2012 Nov;63 Suppl 11:S4-13.

13. Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, Grassi W, Machold KP, Swen WA, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2001 Jul;60(7):641-9.

14. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol.* 2005 Dec;32(12):2485-7.

15. Le Boedec M, Jousse-Joulin S, Ferlet JF, Marhadour T, Chales G, Grange L, et al. Factors influencing concordance between clinical and ultrasound findings in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013 Mar;40(3):244-52.

16. Naredo E, Rodriguez M, Campos C, Rodriguez-Heredia JM, Medina JA, Giner E, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power

doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr 15;59(4):515-22.

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

18. Hameed B, Pilcher J, Heron C, Kiely PD. The relation between composite ultrasound measures and the DAS28 score, its components and acute phase markers in adult RA. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Apr;47(4):476-80.

19. Damjanov N, Radunovic G, Prodanovic S, Vukovic V, Milic V, Simic Pasalic K, et al. Construct validity and reliability of ultrasound disease activity score in assessing joint inflammation in RA: comparison with DAS-28. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jan;51(1):120-8.

20. Ohrndorf S, Fischer IU, Kellner H, Strunk J, Hartung W, Reiche B, et al. Reliability of the novel 7-joint ultrasound score: results from an inter- and intraobserver study performed by rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Aug;64(8):1238-43.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes com AR e FM apresentam piores índices clínicos de atividade de artrite. O real impacto dessa superestimativa ainda é desconhecido, mas considerando-se que os ICAD são os principais instrumentos utilizados na decisão sobre a progressão de tratamento com MMCD, esses pacientes estão mais sujeitos a erros de tratamento. Tanto a troca excessiva de MMCD, quanto o retardo na progressão terapêutica podem ocorrer.

Como a FM impacta principalmente os componentes subjetivos dos escores clínicos, acredita-se que um escore objetivo de sinovite possa refletir melhor a atividade de artrite e, dessa forma, inferir com melhor acurácia o risco de progressão radiográfica.

Nosso estudo demonstrou que, enquanto DAS28 é maior na presença de FM, os escores de sinovite do US7 (US7-EC e US7-PD) são semelhantes em pacientes com e sem FM. Além disso, também foi demonstrado que a correlação entre US7-EC, US7-PD e DAS28 foi significativa, exceto US7-PD e DAS28 em pacientes com AR e FM.

Por representar inflamação articular e predizer dano estrutural e reativação de AR, mesmo em remissão, o escore ultrassonográfico baseado em *power Doppler* é um alvo promissor da estratégia de tratamento por metas (“*treat to target*”). US7-PD pode ser melhor do que US7-EC na identificação de indivíduos com AR de longa data e DAS28 superestimado pela FM.

O verdadeiro impacto no valor do tratamento da artrite do uso de escores ultrassonográficos como alvos terapêuticos da AR associada à FM precisa ser verificado em estudos longitudinais com avaliação de dano estrutural, monitoração de eventos adversos e análises de custos.

APÊNDICES

APÊNDICE 1: CORRELAÇÕES ENTRE ESCORES ULTRASSONOGRÁFICOS E PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE ARTRITE REUMATOIDE

| r_s | DAS28-4V | DAS28-3V | SDAI | CDAI | NAD | NAE | EVAP | EVAM | VSG | PCR | HAQ | US7-EC | US7-PD |
|----------|----------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| DAS28-4V | -0,08 | -0,96* | 0,91* | 0,90* | 0,84* | 0,54* | 0,68* | 0,72* | 0,43* | 0,01 | 0,58* | 0,36* | 0,12 |
| DAS28-3V | 0,93* | -0,11 | 0,84* | 0,82* | 0,79* | 0,49* | 0,48* | 0,66* | 0,56* | 0,09 | 0,62* | 0,32 | 0,09 |
| SDAI | 0,75* | 0,56* | 0,12 | 0,99* | 0,92* | 0,64* | 0,74* | 0,80* | 0,07 | -0,07 | 0,45* | 0,38* | 0,01 |
| CDAI | 0,75* | 0,56* | 0,99* | 0,15 | 0,91* | 0,66* | 0,75* | 0,82* | 0,06 | -0,12 | 0,46* | 0,43* | 0,01 |
| NAD | 0,60* | 0,48* | 0,77* | 0,77* | 0,04 | 0,36* | 0,65* | 0,65* | 0,06 | -0,07 | 0,47* | 0,35* | 0,02 |
| NAE | 0,47* | 0,44 | 0,65* | 0,64* | 0,21 | 0,18 | 0,38* | 0,63* | -0,11 | -0,18 | 0,16 | 0,35* | -0,01 |
| EVAP | 0,61* | 0,35* | 0,78* | 0,80* | 0,52* | 0,29 | -0,04 | 0,56* | -0,06 | -0,30 | 0,25 | 0,24 | -0,07 |
| EVAM | 0,66* | 0,52* | 0,92* | 0,91* | 0,70* | 0,61* | 0,69* | -0,11 | 0,05 | -0,08 | 0,49* | 0,44* | -0,02 |
| VSG | 0,44* | 0,60* | -0,13 | -0,14 | -0,32 | 0,13 | -0,08 | -0,14 | 0,16 | 0,29 | 0,48* | 0,11 | 0,25 |
| PCR | 0,23 | 0,36* | -0,09 | -0,11 | -0,13 | 0,07 | -0,20 | -0,10 | 0,46* | -0,06 | 0,07 | -0,05 | 0,23 |
| HAQ | 0,54* | 0,43* | 0,58* | 0,57* | 0,67* | 0,11 | 0,53* | 0,54* | -0,04 | 0,17 | 0,03 | 0,41* | 0,10 |
| US7-EC | 0,39* | 0,26 | 0,57* | 0,57* | 0,37* | 0,35* | 0,48* | 0,52* | -0,02 | -0,02 | 0,40* | 0,07 | -0,07 |
| US7-PD | 0,35* | 0,34* | 0,38* | 0,37* | 0,34* | 0,24 | 0,32 | 0,37* | 0,12 | 0,04 | 0,52* | -0,02 | 0,13 |

* $P < 0,05$ para coeficiente de correlação de Spearman (r_s)

Artrite reumatoide sem fibromialgia: fundo branco; artrite reumatoide com fibromialgia: fundo cinza

DAS28-4V: escore de atividade de doença com 28 articulações e 4 variáveis (NAE, NAD, EVAP, VSG); DAS28-3V: escore de atividade de doença com 28 articulações e 3 variáveis (NAE, NAD, VSG); SDAI: índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença; NAD: contagem de articulações dolorosas dentre 28; NAE: contagem de articulações edemaciadas dentre 28; EVAP: escala visual analógica geral de saúde pelo paciente; EVAM: escala visual analógica de atividade de doença pelo médico; VSG: velocidade de sedimentação globular; PCR: proteína C reativa; HAQ: questionário de avaliação de saúde (capacidade funcional).

APÊNDICE 2: DIFERENÇAS DE COEFICIENTES ENTRE US7 E ICAD

| Variáveis em correlação | Grupo AR com FM | Grupo AR sem FM | Diferença (IC95%)* |
|-------------------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| US7-EC e DAS28-4V | 0,36 | 0,39 | -0,03 (-0,44 a 0,38) |
| US7-EC e DAS28-3V | 0,32 | 0,26 | 0,06 (-0,37 a 0,48) |
| US7-EC e SDAI | 0,38 | 0,57 | -0,19 (-0,56 a 0,17) |
| US7-EC e CDAI | 0,43 | 0,57 | -0,14 (-0,50 a 0,22) |
| US7-PD e DAS28-4V | 0,12 | 0,35 | -0,23 (-0,65 a 0,21) |
| US7-PD e DAS28-3V | 0,09 | 0,34 | -0,25 (-0,67 a 0,21) |
| US7-PD e SDAI | 0,01 | 0,38 | -0,37 (-0,78 a 0,08) |
| US7-PD e CDAI | 0,01 | 0,37 | -0,36 (-0,77 a 0,09) |

*Teste de transformação de r em z de Fisher; $\alpha=0,05$

AR: artrite reumatoide; FM: fibromialgia; IC95%: intervalo de confiança de 95%

ANEXOS

ANEXO 1: CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE ARTRITE REUMATOIDE SEGUNDO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA, 1987

Segundo esses critérios, para ser classificado como portador de artrite reumatoide, o indivíduo deve apresentar ao menos quatro dos seguintes itens, sendo que os itens A, B, C e/ou D devem estar presentes há pelo menos seis semanas:

- A. rigidez matinal (nas articulações, com pelo menos 1 hora de duração);
- B. artrite de três ou mais das seguintes áreas: interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsfalangeanas;
- C. artrite de mãos (punhos, metacarpofalangeanas ou interfalangeanas proximais);
- D. artrite simétrica (mesma área em ambos os lados do corpo);
- E. nódulo reumatoide (presença de 1 ou mais nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras ou regiões periarticulares);
- F. fator reumatoide (presente em qualquer título);
- G. alterações radiográficas (erosões ou descalcificação periarticular em radiografias posteroanteriores de mãos e punhos).

ANEXO 2: CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE ARTRITE REUMATOIDE SEGUNDO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA E LIGA EUROPEIA CONTRA O REUMATISMO, 2010

Os critérios ACR/EULAR (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 interfalangeanas distais de mãos e pés, primeiras metatarsofalangeanas e primeiras carpometacárpicas (0-5)

- 1 articulação grande (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 0
- 2 a 10 articulações grandes (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 1
- 1 a 3 articulações pequenas (MCFs, 1^a IFTs, IFTs proximais, 2^a a 5^a MTFs e punhos): 2
- 4 a 10 articulações pequenas (MCFs, 1^a TFs, TFs proximais, 2^a a 5^a MTFs e punhos): 3
- mais de 10 articulações (pelo menos 1 pequena articulação e grandes articulações temporomandibulares, esternoclaviculares e acromioclaviculares): 5

B. sorologia (0-3)

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

ANEXO 3: ÍNDICES COMPOSTOS DE ATIVIDADE DE DOENÇA

DAS 28 – escore de atividade de doença com vinte e oito articulações (remissão < 2,6; atividade baixa < 3,2; atividade moderada < 5,1; atividade alta \geq 5,1)

DAS 28 é um ICAD calculado a partir das seguintes variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (dolorosas28: interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (edemaciadas28: interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) velocidade de sedimentação globular □ VSG em mm/h e (4) Escala Visual Analógica de Saúde Global segundo o paciente (EVAP: 0 a 100 mm). DAS28-4V inclui quatro variáveis: número de articulações dolorosas, número de articulações edemaciadas, velocidade de sedimentação globular e escala visual analógica de saúde global segundo o paciente. DAS28-3V inclui três variáveis: número de articulações dolorosas, número de articulações edemaciadas e velocidade de sedimentação globular.

A fórmula do DAS 28-4V é: $0.56 * \text{raiz quadrada}(\text{dolorosas28}) + 0.28 * \text{raiz quadrada}(\text{edemaciadas28}) + 0.70 * \ln(\text{VSG}) + 0.014 * \text{EVAP}$.

A fórmula do DAS 28-3V é: $[0.56 * \text{raiz quadrada}(\text{dolorosas28}) + 0.28 * \text{raiz quadrada}(\text{edemaciadas28}) + 0.70 * \ln(\text{VSG})] * 1.08 + 0.16$.

SDAI – índice simplificado de atividade de doença (remissão \leq 3,3; atividade baixa \leq 11; atividade moderada \leq 26; atividade alta > 26)

SDAI é um ICAD calculado a partir de 5 variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) proteína C reativa (PCR de 0,1 a 10 mg/dl), (4) Escala Visual Analógica de Atividade de Doença

segundo o paciente (EVAP: 0 a 10 cm) e (5) Escala Visual Analógica de Atividade de Doença segundo o médico (EVAM: 0 a 10 cm).

A fórmula do SDAI é: $\text{dolorosas}_{28} + \text{edemaciadas}_{28} + \text{PCR} + \text{EVAP} + \text{EVAM}$.

CDAI – índice clínico de atividade de doença (remissão $\leq 2,8$; atividade baixa ≤ 10 ; atividade moderada ≤ 22 ; atividade alta > 22)

CDAI é um ICAD calculado a partir de 4 variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, 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: $\text{dolorosas}_{28} + \text{edemaciadas}_{28} + \text{EVAP} + \text{EVAM}$.

ANEXO 4: QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE SAÚDE - HAQ

O HAQ varia de 0 a 3, sendo considerada a menor variação clinicamente significativa de 0,22.

| | | Sem dificuldade | Com alguma dificuldade | Com muita dificuldade | Incapaz de fazer |
|----|--|-----------------|------------------------|-----------------------|------------------|
| 01 | Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas? | | | | |
| 02 | Lavar sua cabeça e os seus cabelos? | | | | |
| 03 | Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços? | | | | |
| 04 | Deitar-se e levantar-se da cama? | | | | |
| 05 | Cortar um pedaço de carne? | | | | |
| 06 | Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água? | | | | |
| 07 | Abrir um saco de leite comum? | | | | |
| 08 | Caminhar em lugares planos? | | | | |
| 09 | Subir cinco degraus? | | | | |
| 10 | Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho? | | | | |
| 11 | Tomar um banho de chuveiro? | | | | |
| 12 | Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário? | | | | |
| 13 | Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça? | | | | |
| 14 | Curvar-se para pegar suas roupas no chão? | | | | |
| 15 | Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô? | | | | |
| 16 | Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos? | | | | |
| 17 | Abrir e fechar torneiras? | | | | |
| 18 | Fazer compras na redondeza onde mora? | | | | |
| 19 | Entrar e sair de um ônibus? | | | | |
| 20 | Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água? | | | | |

| Componentes | Perguntas | Maior escore |
|----------------------------------|-----------------------|--------------|
| Componente 1 (vestir-se) | Perguntas 1 e 2 | |
| Componente 2 (levantar-se) | Perguntas 3 e 4 | |
| Componente 3 (alimentar-se) | Perguntas 5, 6 e 7 | |
| Componente 4 (caminhar) | Perguntas 8 e 9 | |
| Componente 5 (higiene pessoal) | Perguntas 10, 11 e 12 | |
| Componente 6 (alcançar objetos) | Perguntas 13 e 14 | |
| Componente 7 (apreender objetos) | Perguntas 15, 16 e 17 | |
| Componente 8 (outras atividades) | Perguntas 18, 19 e 20 | |

O HAQ é calculado a partir dos maiores escores de cada componente: somatório dos maiores escores de cada componente (o maior escore do componente 1 mais o maior escore do componente 2 mais o maior escore do componente 3 mais o maior escore do componente 4 mais o maior escore do componente 5 mais o maior escore do componente 6 mais o maior escore do componente 7 mais o maior escore do componente 8) dividido por 8.

ANEXO 5: CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE FIBROMIALGIA SEGUNDO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA, 1990

Segundo estes critérios, um indivíduo pode ser classificado como tendo fibromialgia se as duas condições abaixo estiverem presentes.

A. Dor difusa crônica

Definição: dor, para ser considerada como difusa, deve estar presente no lado esquerdo e direito do corpo, bem como acima e abaixo da cintura. Além disso, dor axial (coluna ou tórax anterior) deve estar presente. A história de dor difusa deve estar presente há pelo menos 3 meses, e outras condições clínicas não excluem o diagnóstico de fibromialgia.

B. Dor em pelo menos 11 de 18 pontos dolorosos, à palpação digital

Definição: dor (e não dolorimento), à palpação digital com força aproximada de 4Kg, em pelo menos 11 de 18 pontos dolorosos mencionados abaixo:

- Occipital: bilateral, na inserção dos músculos suboccipitais.
- Cervical baixo: bilateral, nos aspectos anteriores dos espaços intertransversos de C5 a C7.
- Trapézio: bilateral, no ponto médio da sua borda superior.
- Supraespinhoso: bilateral, na sua origem, acima da espinha da escápula, perto da sua borda medial.
- Segunda costela: bilateral, na segunda articulação costochondral, imediatamente lateral à articulação, na borda superior da costela.
- Epicôndilo lateral: bilateral, 2 cm distal dos epicôndilos.
- Glúteo: bilateral, nos quadrantes superiores externos das nádegas, na borda anterior dos músculos.
- Trocânter maior: bilateral, posterior à proeminência trocantérica.
- Joelho: bilateral, no coxim de gordura medial proximal à linha articular.

ANEXO 6: CRITÉRIOS MODIFICADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE FIBROMIALGIA SEGUNDO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA, 2010

Um paciente satisfaz estes critérios se as três condições subsequentes forem alcançadas:

- A. índice de dor difusa (IDD) ≥ 7 e escore de gravidade de sintomas (EGS) ≥ 5 ou IDD 3-6 e EGS ≥ 9 ;
- B. sintomas presentes em níveis semelhantes há pelo menos 3 meses;
- C. o paciente não tem outra condição que explica de outra forma a dor.

Índice de dor difusa (IDD, 0-19) é o número de áreas em que o paciente apresentou dor na última semana. As áreas a serem pesquisadas por entrevista são:

- Pescoço • Tórax • Abdome • Coluna dorsal • Coluna lombar
- Mandíbula esquerda • Mandíbula direita
- Cintura escapular esquerda • Cintura escapular direita
- Braço esquerdo • Braço direito
- Antebraço/mão esquerdos • Antebraço/mão direitos
- Quadril esquerdo • Quadril direito
- Coxa esquerda • Coxa direita
- Perna/pé esquerdos • Perna/pé direitos

Escore de gravidade de sintomas (EGS, 0-12) é a soma das gravidades (na última semana) de fadiga, sono não-restaurador e sintomas cognitivos com o

número dos seguintes sintomas presentes (no últimos 6 meses) – cefaléias, dor ou cólica em baixo ventre e depressão.

Gravidade de sintomas (fadiga, sono não-restaurador e cognitivos) utilizada na escala de EGS:

- Sem sintomas: 0
- Sintomas leves (brandos ou intermitentes): 1
- Sintomas moderados (presentes com frequência e/ou em níveis maiores do que os leves, mas não contínuos): 2
- Sintomas graves (contínuos, perturbadores da vida): 3

ANEXO 7: QUESTIONÁRIO DE IMPACTO DA FIBROMIALGIA – FIQ

1. Com que frequência você consegue:

- A) Fazer compras (0, 1, 2 ou 3)
- B) Lavar roupa (0, 1, 2 ou 3)
- C) Cozinhar (0, 1, 2 ou 3)
- D) Lavar louça (0, 1, 2 ou 3)
- E) Limpar a casa (0, 1, 2 ou 3)
- F) Arrumar a cama (0, 1, 2 ou 3)
- G) Andar vários quarteirões (0, 1, 2 ou 3)
- H) Visitar parentes ou amigos (0, 1, 2 ou 3)
- I) Cuidar do quintal ou do jardim (0, 1, 2 ou 3)
- J) Dirigir carro ou andar de ônibus (0, 1, 2 ou 3)

Nos últimos sete dias:

- 2. Em quantos dias você se sentiu bem? (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7)
- 3. Por causa da fibromialgia, você deixou de trabalhar? (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7)
- 4. Quanto a fibromialgia interferiu na capacidade de fazer seu serviço? (0 a 10)
- 5. Quanta dor você sentiu? (0 a 10)
- 6. Você sentiu cansaço? (0 a 10)
- 7. Como você se sentiu ao se levantar de manhã? (0 a 10)
- 8. Você sentiu rigidez? (0 a 10)
- 9. Você se sentiu nervoso/a ou ansioso/a? (0 a 10)
- 10. Você se sentiu deprimido/a ou desanimado/a? (0 a 10)

O cálculo do FIQ é feito da seguinte forma: na questão 1, calcula-se a média de pontos dos itens marcados: M1; na questão 2, utiliza-se o valor correspondente à resposta, segundo a regra: 0=7, 1=6, 2=5, 3=4, 4=3, 5=2, 6=1, 7=0 (Q2); na questão 3, utiliza-se o valor direto da resposta: Q3; nas questões 4 a 10, utiliza-se o valor direto da resposta: Q4 a Q10. A pontuação final é dada pela fórmula: $(M1 \times 3,33) + (Q2 \times 1,43) + (Q3 \times 1,43) + Q4 + Q5 + Q6 + Q7 + Q8 + Q9 + Q10$.

Pontuações superiores a 70 são consideradas graves. A menor variação clinicamente significativa é de 14%.

ANEXO 8: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ULTRASSONOGRAFIA MUSCULOESQUELÉTICA EM ARTRITE REUMATÓIDE E FIBROMIALGIA

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

Porque buscamos evidências de que o ultrassom seja um método melhor para estudar a artrite reumatóide do que o exame físico, especialmente nos indivíduos com fibromialgia.

DE QUE CONSTA O ESTUDO?

Será realizado exame de ultrassom nas juntas da mão e do pé do lado mais usado para se estudar a intensidade da artrite está ativa ali. Também serão feitas perguntas comuns sobre a sua doença, tais como nível de dor, limitações do dia-a-dia.

Alguns questionários específicos serão aplicados, para conhecer melhor a doença e poder ajudar no tratamento. Isto pode demorar alguns minutos e não deve atrasar a consulta mais do que o tempo de costume.

O seu médico também fará o exame físico como de costume, examinando regiões dolorosas.

QUAIS SÃO AS VANTAGENS DA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO?

Contribuir para a construção do conhecimento científico sobre artrite reumatóide e fibromialgia, podendo trazer benefícios aos pacientes com estas doenças.

QUAIS SÃO AS DESVANTAGENS DA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO?

Realizar exame de ultrassom, que pode deixar a pele levemente umedecida pelo uso do gel, o qual sai com água depois. Este procedimento não causa dor, nem manchas na pele, pois é feito de forma bem cuidadosa pela equipe.

HÁ A POSSIBILIDADE DE ESTE ESTUDO CONTINUAR?

Este estudo foi planejado para encerrar em fevereiro de 2013. No entanto, é possível que sejam feitos novos contatos telefônicos com o paciente alguns anos depois para verificar a evolução da doença.

DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DO PACIENTE

A. Os dados coletados neste estudo são confidenciais, e não serão revelados dados que permitam identificar os pacientes em hipótese alguma.

B. A adesão ao estudo é voluntária, ou seja, cada paciente é livre para decidir não participar.

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

01/03/2012

110627-FAV

C. A decisão de não participar não interferirá no acompanhamento normal dos pacientes no Ambulatório, na Emergência nem na Internação do Hospital de Clínicas.

D. O paciente é livre para desistir em qualquer momento do estudo, sem necessidade de fornecer justificativa. Solicita-se apenas que seja feito contato com a equipe do estudo, informando da desistência.

E. A participação neste estudo é isenta de custos diretos, estando o indivíduo livre de qualquer cobrança atual ou futura.

COMPREENSÃO E AUTORIZAÇÃO

Tendo compreendido as informações do presente termo de consentimento e concordado com elas, autorizo o uso dos dados desta pesquisa para análise da artrite reumatóide e da fibromialgia, como descrito neste termo.

Paciente: _____ RG: _____

Assinatura: _____ Registro: _____

Pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Porto Alegre, ____ de _____ de 20____.

Pesquisadores responsáveis:

Prof. Dr. João Carlos Tavares Brenol: Telefone: (051) 3359 8340; FAX: (051) 3331 3834

Rafael Mendonça da Silva Chakr: Telefone: (051) 8495 5249

Comitê de Pesquisa e Ética em Saúde: Telefone: (051) 3359 8304

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

01/03/2012

110627 TAV