



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Reumatologia

Utilidade da ecografia com contraste no estudo da sinovite: uma revisão sistemática

João Francisco Duarte da Silva Reis Sabido

Orientado por:

Dr. Joaquim Polido Pereira

Maio'2022

Resumo

Introdução Apesar da crescente evidência acerca da ecografia com contraste (CE-US) e da sua aplicação clínica nas doenças músculo-esqueléticas, a sua utilidade ainda carece de evidência robusta, bem como de uma padronização clinicamente válida para a sua aplicação, particularmente nas doenças inflamatórias articulares.

Objectivos Sistematizar a melhor evidência disponível acerca da utilização da CE-US nas doenças inflamatórias articulares, de modo a compreender a validade da sua aplicabilidade e identificar as situações que carecem de evidência sólida.

Métodos de pesquisa Fez-se pesquisa na base de dados Pubmed, incluindo as publicações até Novembro de 2021, inclusive.

Crítérios de selecção Estudos clínicos escritos em língua inglesa acerca da utilização da CE-US na detecção de sinovite para o diagnóstico, monitorização e avaliação da resposta à terapêutica em doenças reumáticas inflamatórias.

Resultados Apesar de alguma discrepância entre os resultados publicados, parece haver um aumento da sensibilidade na detecção de sinovite com a administração de contraste na ecografia articular, possivelmente à custa de diminuição da especificidade.

Conclusões A ecografia com contraste é considerada uma técnica promissora no diagnóstico e seguimento dos doentes com patologia reumática. Estão em falta estudos consistentes que comparem esta às outras modalidades de imagem disponíveis. Ainda não existe evidência suficiente para que se estabeleçam recomendações claras para a utilização de CE-US no estudo da sinovite.

Palavras-chave Ecografia com contraste; ecografia; sinovite; doenças reumáticas inflamatórias.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Background While rheumatology experts have been witnessing a growing body of evidence on contrast-enhanced ultrasound (CE-US) and its clinical use in musculoskeletal diseases, it still lacks the appropriate evidence supporting its use in the various clinical settings as well as a standardization with proven validity for its application, particularly in inflammatory joint diseases.

Objectives To summarize the best available evidence regarding the use of CE-US in inflammatory joint diseases in order to assess its validity and identify which situations lack solid evidence.

Search methods Pubmed database was searched up to and including November 2021.

Selection criteria Clinical studies in English of the use of CE-US in the detection of synovitis for the diagnosis, follow-up, and evaluation of therapeutic response of inflammatory joint diseases.

Results Despite contradictory evidence, there's a tendency for increase in sensitivity with the administration of contrast in ultrasound examination of the joints, possibly at the expense of a reduced specificity in the study of synovitis.

Conclusions Contrast enhanced ultrasound is a promising diagnostic and follow-up technique in rheumatic diseases. Further consistent investigation comparing this to other available imaging modalities is needed. There is not enough evidence to establish recommendations concerning the use of CE-US in the study of synovitis.

Keywords Contrast-enhanced Ultrasound; ultrasound; synovitis; inflammatory arthritis.

Índice

Lista de siglas e acrónimos	1
Introdução	3
Doenças reumáticas	3
Avaliação clínica – <i>Patient Reported Outcomes</i>	4
Imagem	6
Sinovite	9
Ecografia	9
Ecografia com contraste	10
Vantagens e desvantagens da ecografia com contraste	11
Objectivos	12
Métodos	13
Resultados	15
Discussão	23
Referências	29
Anexo I	39

Lista de siglas e acrónimos

ACR American College of Rheumatology	IL Interleucina
AUC Área sob a curva	MRI Ressonância magnética
CD-US Ecografia <i>color</i> Doppler	MTT <i>Contrast mean transit time</i>
CE CD-US Ecografia <i>color</i> Doppler com contraste	OMERACT Outcome Measures in Rheumatology
CE GS-US Ecografia <i>grayscale</i> com contraste	PCR Proteína C-reactiva
CE PD-US Ecografia <i>power</i> Doppler com contraste	PD-US Ecografia <i>power</i> Doppler
CE-MRI Ressonância magnética com contraste	PET <i>Positron emission tomography</i>
CE-US Ecografia com contraste	PIHI Pulse-Inversion Harmonic Imaging
CT Tomografia computadorizada	SPECT <i>single-emission photon emission computerized tomography</i>
DAS28 28-joint Disease Activity Score	US Ecografia
EULAR European League Against Rheumatism	VEGF <i>Vascular endothelial growth factor</i>
GS-US Ecografia <i>grayscale</i>	VPN Valor preditivo negativo
	VPP Valor preditivo positivo
	VS Velocidade de sedimentação

Introdução

DOENÇAS REUMÁTICAS

O diagnóstico das doenças reumáticas é bastante dependente da anamnese e de um exame objectivo bem estruturado. Após a exclusão de diagnósticos que condicionem intervenção urgente (i.e. fracturas, gota ou artrite séptica), os principais aspectos a considerar na abordagem inicial do doente com queixas músculo-esqueléticas incluem: a distinção da origem das queixas (articular ou não-articular); a sua natureza etiológica (inflamatória ou não-inflamatória); a classificação quanto à duração (aguda ou crónica); e a distribuição anatómica (monoarticular, oligoarticular ou poliarticular). Desta forma é possível chegar rapidamente a uma classificação lógica da situação clínica apresentada que permite direccionar a restante marcha diagnóstica. Além disto, a presença ou ausência de manifestações extra-articulares, bem como a sua caracterização, pode ser indicativa da presença de determinadas patologias (Cush, 2018).

A identificação destas patologias é feita com base na presença dos sinais cardinais da inflamação: eritema, aumento da temperatura, dor e tumefacção; de manifestações sistémicas (e.g. febre, astenia e perda de peso); e da presença de certos marcadores laboratoriais (e.g. elevação da velocidade de sedimentação [VS] e da proteína C-reactiva [PCR], trombocitose, anemia de doença crónica e hipoalbuminemia). Além da dor, um dos achados frequentes é a rigidez articular de natureza inflamatória: duração prolongada (tipicamente >60 minutos) (van Nies et al., 2015), de predomínio matinal e com melhoria com o movimento. A isto opõe-se a rigidez de natureza mecânica, que geralmente é de duração inferior e agrava com a actividade física. Esta está geralmente presente em patologias não-inflamatórias como a osteoartrose. Esta distinção é de importância fundamental no diagnóstico clínico das doenças músculo-esqueléticas (Cush, 2018; Mills 2013).

Na colheita da história clínica é de primordial importância para o diagnóstico diferencial compreender as características individuais do doente que se nos apresenta – idade, sexo, etnia, história familiar – uma vez que a prevalência das patologias reumáticas não é uniforme na população. A evolução temporal das queixas também é um dado importante na caracterização da patologia de base, pelo que se deve apurar não só a

idade de início dos sintomas mas também a forma de início (abrupta ou insidiosa), a sua evolução cronológica (crónica, intermitente, migratória, aditiva). O limiar geralmente utilizado para a classificação da patologia como crónica (vs. aguda) corresponde a uma duração superior a 6 semanas (Combe et al., 2017). Outros aspectos a ter em conta acerca do comportamento da patologia devem incluir os factores precipitantes, história de infecção prévia ou concomitante e a presença de outras co-morbilidades, visto que existem determinadas associações de patologias que ocorrem com maior frequência (Cush, 2018; Mills 2013).

Não sendo o objectivo deste trabalho descrever o percurso diagnóstico nem enumerar os achados do exame físico ou da investigação laboratorial de cada uma das patologias reumáticas, faz-se de seguida uma breve revisão acerca da avaliação global do doente.

AVALIAÇÃO CLÍNICA – *PATIENT REPORTED OUTCOMES*

A avaliação global do estado de saúde individual na prática clínica é de extrema importância, uma vez que reflecte o verdadeiro impacte da doença no indivíduo e nas populações ao fornecer informações acerca da qualidade de vida e da qualidade dos cuidados de saúde prestados. Assim surge a necessidade de estabelecer determinados *outcomes* clínicos que possam ser quantificados e que dizem respeito à mortalidade/sobrevivência e à morbilidade. Os métodos utilizados nesta avaliação incluem questionários – *patient-reported outcome measures* –, achados do exame objectivo e testes de *performance* com recurso a tecnologias de saúde (Bellamy, 2015). Estes métodos procuram obedecer a protocolos padronizados, diminuir o grau de interacção médico-doente e eliminar o viés introduzido pelo examinador, de forma a que se obtenham resultados o menos enviesados possível.

No estudo das doenças músculo-esqueléticas aplicam-se diversos métodos para fazer esta avaliação, alguns dirigidos a determinadas patologias (*condition-specific measures*) e outros com aplicação transversal (*generic measures*) (Bellamy, 2015). Em reumatologia, salientam-se como principais medidas de interesse:

1. Dor – avaliada através de diversos instrumentos, que incluem escalas (de Likert, numérica, analógica, cromática, facial de dor, entre outras), de questionários e da aplicação de técnicas de observação comportamental.
2. Défice, incapacidade funcional e desvantagem (*handicap*) – destaca-se, entre outras ferramentas, a contagem e enumeração das articulações dolorosas e tumefactas (separadamente) em doentes que manifestam poliartrite, com recurso a sistemas de contagem, como o de 68 articulações proposto pelo American College of Rheumatology (ACR) e o *28-joint Disease Activity Score* (DAS28) proposto pela European League Against Rheumatism (EULAR), entre outros, que podem incluir uma representação visual das articulações envolvidas num homúnculo (Duarte-García et al., 2019; England et al., 2019; van Gestel et al., 1998; Wells et al., 2009). Relativamente à avaliação da capacidade funcional existem variados testes de *performance* (e.g. teste de Schober, *grip strength* e amplitude de movimento) que permanecem populares na prática clínica mas que levantam alguns problemas no que diz respeito à concordância entre os achados e a verdadeira perda de função sentida pelo doente no dia-a-dia. Existem ainda outros instrumentos de avaliação da qualidade de vida, que estimam a capacidade funcional. Por último, deve ser dada importância ao *handicap* que a doença reumática confere e que reflecte as consequências socio-culturais das diferentes patologias.
3. Avaliação global – feita pelo doente e pelo médico assistente através de *endpoints* chave como o estado geral de saúde e a gravidade dos sintomas. A impressão global do doente tem particular importância porque destaca os aspectos da sua patologia que mais peso têm no seu bem-estar e que representam os seus principais motivos de preocupação. Além disso, analisa aspectos como a tolerância aos fármacos, a sua eficácia e o cumprimento terapêutico. A avaliação global feita pelo médico fornece uma melhor compreensão acerca de aspectos não acessíveis ao doente (e.g. a evolução de determinados marcadores bioquímicos e imagiológicos), integrando-os com as queixas apresentadas (Bellamy, 2015).
4. Reacções adversas a fármacos e terapêuticas – questionando o doente de forma aberta ou direccionada acerca dos possíveis efeitos adversos. Estes devem ser

classificados quanto à sua provável etiologia, intensidade, impacte nas actividades de vida diárias e ainda quanto à sua evolução temporal (Bellamy, 2015).

Na prática clínica, a aplicação deste tipo de procedimentos está condicionada pelas circunstâncias do consultório e da enfermaria. Há que ter em conta determinadas particularidades práticas: as manifestações extra-articulares das patologias reumáticas são diversas e atingem diferentes órgãos-alvo; determinadas populações requerem especial atenção na escolha dos instrumentos clínicos e no ajuste das referências da normalidade, como é o caso da população pediátrica; deve ficar pré-definida a periodicidade de avaliação da resposta à terapêutica; a utilização de métodos de organização de informação como tabelas, diagramas, gráficos e *softwares* pode ser útil na sistematização e análise longitudinal de dados clínicos.

A prática clínica da reumatologia ainda depende de métodos pouco padronizados, pelo que as referências da normalidade correspondem, não raramente, a uma percepção subjectiva. A validação de novos métodos quantitativos e a elaboração de padrões de referência são fundamentais no caminho em direcção à Medicina de precisão.

IMAGEM

A *radiografia* apresenta uma boa relação custo eficácia e é indicada em situações de trauma, infecção crónica, incapacidade progressiva, envolvimento monoarticular ou quando se pretende fazer uma avaliação do estado basal. É de pouca utilidade nas artrites inflamatórias, principalmente nos estádios iniciais nos quais ainda não se desenvolveram alterações ósseas (Tins & Butler, 2013).

A *ecografia* (US) apresenta características que permitem uma boa visualização dos tecidos moles. A utilização de *power* Doppler tem particular utilidade na detecção precoce de fenómenos de angiogénese (do Prado et al., 2018)

Relativamente à utilização da ecografia, existem em Portugal publicadas, desde 2019, recomendações referentes à sua utilização em Reumatologia (Polido-Pereira et al., 2019). Tentando evitar a sua apresentação exaustiva, referem-se as principais conclusões desse consenso, de acordo com as diferentes situações clínicas:

Artrite Reumatóide. A US é superior ao exame físico na detecção de sinovite, pelo que deve ser utilizada quando surgem dúvidas. Ainda assim, não oferece segurança na diferenciação entre esta e outras artrites inflamatórias. A US é capaz de identificar sinovite mesmo em estado de remissão clínica, revelando utilidade na avaliação da resposta à terapêutica. A identificação de sinovite, tenossinovite e erosões através de US tem valor prognóstico.

Espondilartrites. A US é útil na detecção e avaliação da doença periférica (artrite, bursite, tenossinovite e entesite). Não há evidência para recomendar a sua utilização na doença axial. Na artrite psoriática, a US é útil na detecção e avaliação da doença periférica mas não se recomenda igualmente a sua utilização na avaliação do esqueleto axial.

Lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerose sistémica e miopatias inflamatórias. A US é mais sensível que o exame físico na detecção de inflamação músculo-esquelética em contexto de lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren e esclerose sistémica. Pode ser útil para apoiar o diagnóstico de síndrome de Sjögren através do estudo das glândulas salivares. Nas miopatias inflamatórias, ainda que não exista evidência robusta, a US pode revelar-se de utilidade na detecção de alterações musculares e na escolha do local de biópsia.

Polimialgia reumática. A US pode ser utilizada para confirmar o diagnóstico e para diferenciar esta de outras artropatias inflamatórias e de doenças periarticulares.

Vasculites. Na artrite de células gigantes, o sinal de 'halo' não compressível é o achado de maior peso para o diagnóstico, com elevada sensibilidade e especificidade. É recomendada a utilização de US para a avaliação das artérias temporal e axilar em doentes com suspeita deste diagnóstico ou em exacerbação.

Doenças microcristalinas. A US detecta aspectos muito sugestivos da deposição de cristais de urato de mono-sódio e de pirofosfato de cálcio di-hidratado nas estruturas articulares e periarticulares. Tem utilidade para apoiar o diagnóstico de gota e da doença da deposição de cristais de pirofosfato de cálcio di-hidratado.

Patologia periarticular. A US pode ter utilidade na compreensão de sintomas loco-regionais que suscitem dúvidas. Permite a visualização de músculos, tendões, ligamentos, aponevroses, retináculos, bolsas sinoviais, nervos e tecido subcutâneo.

Osteoartrose. Pode ser utilizado para confirmar o diagnóstico e fazer a distinção de artrites inflamatórias, ainda que a radiografia permaneça o *gold-standard*. Não deve ser utilizado como exame de rotina no seguimento.

Procedimentos guiados por ecografia. Aumentam a precisão nas infiltrações e nas aspirações articulares e periarticulares. A sua recomendação é mais forte na abordagem a estruturas de difícil acesso.

A *cintigrafia* é um método bastante sensível, mas muito pouco específico na detecção de inflamação e de alterações metabólicas, pelo que a sua utilidade se concentra na avaliação do esqueleto completo de modo a caracterizar a extensão e distribuição do envolvimento da doença bem como na detecção de focos ocultos de artrite. Tem vindo a ser substituída pela US e pela ressonância magnética (MRI) face à crescente acessibilidade destes métodos (Tins & Butler, 2013).

A *tomografia computadorizada* (CT) oferece bastante detalhe na visualização do esqueleto axial. É útil no diagnóstico de patologias que cursam com dor lombar, sacroileíte, osteoma osteoide e fracturas de *stress*. Também tem ampla utilização na avaliação de doença pulmonar (nomeadamente infiltrativa) e torácica. As suas modalidades híbridas (*positron emission tomography* [PET] e *single-emission photon emission computerized tomography* [SPECT]) permitem melhorar a distinção anatómica das alterações em cintigrafia (Tins & Butler, 2013).

A *Ressonância Magnética* permite a visualização de estruturas anatómicas com enorme detalhe e resolução, pelo que é superior relativamente à CT no estudo dos tecidos moles periarticulares e da medula óssea. Apresenta elevados custos financeiros e menor acessibilidade mas é considerado o método de eleição em múltiplas patologias músculo-esqueléticas, nomeadamente as mais complexas. Permite a visualização de fásCIAS, vasos, nervos, músculos, cartilagens, ligamentos, tendões, membrana sinovial, derrame sinovial e medula óssea. É bastante sensível mas inespecífico para a detecção de

osteonecrose, osteomielite e inflamação medular. A sensibilidade é superior àquelas que oferecem a CT e a artrografia no diagnóstico de lesões dos tecidos moles, alterações intra-articulares e da medula óssea, lesão nervosa, sinovite e lesões cartilagueas (Tins & Butler, 2013).

SINOVITE

O grupo Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT, 2019) propõe uma definição ecográfica para a sinovite: “A presença de hipertrofia sinovial hipoecogénica independentemente da presença de derrame articular ou de sinal Doppler de qualquer grau”. Define ainda esta hipertrofia sinovial como “a presença de tecido sinovial hipoecogénico anormal na cápsula articular que não é mobilizável, é pouco compressível e que pode exibir sinais Doppler”.

Esta definição considera a presença de derrame articular bem como a presença de sinal de Doppler como achados acessórios que se podem observar em ecografia mas que não são necessários para a classificação como sinovite, ainda que sejam importantes marcadores de inflamação.

ECOGRAFIA

A presença de hipertrofia sinovial altera a morfologia da cápsula articular, tornando o revestimento sinovial visível em ecografia (o que não se verifica em condições normais, sob as quais a sua visualização é difícil). Estas alterações podem ser mais ou menos evidentes e podem acompanhar-se da presença vilosidades, detritos e derrame intra-articular (Karim et al., 2004). Foram feitas tentativas para estabelecer os limites da normalidade do espessamento sinovial, de forma a criar critérios mais objectivos para definir as alterações patológicas mas há que ter em consideração que existe uma importante zona cinzenta e as normais variações entre sexos e morfotipos (Schmidt et al., 2004).

A ecografia com Doppler permite a visualização da microvascularização da membrana sinovial, que se relaciona com a actividade da doença, particularmente bem demonstrado na artrite reumatóide. A presença de sinal Doppler na membrana sinovial e de derrame intra-articular representam importantes marcadores no diagnóstico de

sinovite. No entanto, com recurso a tecnologias de Doppler altamente sensíveis, é possível observar fluxo sanguíneo em articulações que não apresentam patologia, pelo que a presença de sinal Doppler não é equivalente à existência de um estado inflamatório (Terslev et al., 2005). Além disso a capacidade de detecção da presença de actividade Doppler varia com a região anatómica que está a ser observada, de acordo com a sua acessibilidade, e é afectada pelo posicionamento da articulação (Lee et al., 2009; Koenig et al., 2007).

ECOGRAFIA COM CONTRASTE (CE-US [*Contrast-Enhanced Ultrasound*])

A primeira aplicação da ecografia com contraste surge em 1960 após se ter observado que, ao injectar uma solução salina agitada, se gerava um sinal detectável por uma sonda de ultra-sons (Gramiak & Shah, 1968) – este sinal corresponde à reflexão dos ultra-sons nas bolhas de ar existentes na solução. Foram necessários mais de 20 anos até à aprovação e comercialização do primeiro agente de contraste ecográfico: Echovist®, na Alemanha (onde foi desenvolvido) e no Reino Unido. Desde então, têm vindo a ser desenvolvidos agentes cada vez mais biocompatíveis e com tempos de semi-vida superiores (Hunt & Romero, 2017; Nanda, 2009).

Os contrastes utilizados consistem em microbolhas – de dimensões inferiores aos eritrócitos – de conteúdo gasoso que reflectem os ultra-sons emitidos pela sonda ecográfica durante a sua passagem nos vasos de pequeno calibre. Estas microbolhas são eliminadas rapidamente pelo organismo, maioritariamente através dos pulmões. Os agentes de contraste classificam-se como de primeira ou de segunda-geração, dependendo do gás utilizado. Os contrastes de segunda geração, em comparação com os de primeira-geração, são mais estáveis, permitindo realizar um exame mais prolongado, sem necessidade de administrações repetidas, abrindo assim o leque de possíveis aplicações práticas (Quaia, 2005, 2007).

O contraste ecográfico começou por ser utilizado em ecocardiografia e na visualização de estruturas vasculares. Mais tarde, a sua aplicação estendeu-se a outras áreas, sendo hoje estudada, por exemplo, para a detecção de massas tumorais hepáticas, visualização e avaliação da função cardíaca, renal, mamária e pulmonar e ainda para guiar determinadas intervenções (e.g. biópsias) (Conaghan et al., 2010). Percebeu-se a sua

potencial aplicação na detecção precoce e na monitorização das artrites inflamatórias – das quais a artrite reumatóide é a sua principal representante mas que também incluem a artrite psoriática e a espondilite anquilosante (Klauser, 2005b; Taylor, 2003; Zhao et al., 2017).

A discussão acerca da escolha do mais adequado entre os diferentes tipos de contraste aprovados e disponíveis para utilização na prática clínica, bem como do seu perfil de segurança e das reacções adversas associadas, cai fora do âmbito deste trabalho.

Apesar da utilidade do Doppler sem contraste na visualização da componente vascular na proliferação sinovial, esta modalidade de imagem tem algumas limitações, nomeadamente na detecção de baixos fluxos e de fluxo nos vasos de pequeno calibre presentes na angiogénese (Forsberg et al., 2017). Este fenómeno fisiopatológico desempenha um importante papel no processo inflamatório e na progressão da doença inflamatória desde o início da sua história natural e, como tal, é um marcador precoce da presença de patologia; além disso, correlaciona-se com sua actividade –, o que está de acordo com a presença de níveis aumentados de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) detectados na artrite reumatóide (Bodolay et al., 2002; Taylor & Sivakumar, 2005).

A utilização de contraste na US articular potencia a detecção deste baixo fluxo sanguíneo nos pequenos vasos. Isto permite fazer uma avaliação da microvasculatura seriada no tempo, com recurso a tecnologia acessível e com custos relativamente baixos, com vista a acompanhar de forma mais regular o curso da doença (Taylor, 2005). É, por isso, uma ferramenta potencialmente valiosa na visualização dos fenómenos anatomo-patológicos que condicionam a evolução, prognóstico e resposta às terapêuticas cada vez mais dirigidas a alvos biológicos.

VANTAGENS E DESVANTAGENS DA ECOGRAFIA COM CONTRASTE

Apesar dos custos e tempo despendido associados à CE-US, quando comparamos esta técnica com a ressonância magnética com contraste (CE-MRI), que é o exame que permite melhor detalhe na visualização das articulações e geralmente considerado o *gold-standard*, acarreta menos custos em tecnologia, tem maior acessibilidade e, se

feita por um examinador experiente, consegue ser realizada num intervalo de tempo mais curto (Klauser, 2005a, 2006).

Relativamente ao contraste utilizado numa e noutra técnica, na CE-US existe menor risco de difusão de contraste para os tecidos, minimizando a probabilidade de sobrestimar o grau de actividade inflamatória, além de se conseguir obter maior precisão na visualização do compartimento intra-vascular (Klauser, 2005b).

Algumas das desvantagens associadas a este método dependem do observador e do examinado, nomeadamente a interferência de artefactos causados pela movimentação da sonda ou do doente, que podem enviesar a interpretação dos achados. Além disto, também é um método que depende da habilidade e experiência do examinador, pelo que a técnica não aperfeiçoada pode dificultar a visualização das estruturas (e.g. exercer demasiada pressão com a sonda pode causar colapso dos vasos, alterando o sinal recebido) (Klauser, 2010).

Desde há algum tempo tem vindo a verificar-se boa correlação entre a avaliação subjectiva e a análise de peças histológicas (Newman et al., 1996), sem evidência de superioridade quando esta avaliação é feita por meios computadorizados. Ainda assim, é necessário que haja mais investigação que valide a utilização desta técnica, nomeadamente para estabelecer critérios objectivos de medição e de interpretação dos achados, de modo a que se possa assegurar reprodutibilidade inter-observador.

Objectivos

Perante a evidência disponível, coloca-se a hipótese de a utilização de contraste ecográfico trazer informação adicional ao estudo da sinovite relativamente à ecografia convencional com estudo de Doppler. Pretendeu-se com esta revisão fazer uma sistematização da literatura disponível de forma a contribuir para uma melhor compreensão da validade e da verdadeira utilidade desta técnica nos vários contextos clínicos, bem como identificar os aspectos que carecem de evidência robusta, tentando fornecer orientação para a investigação futura.

Métodos

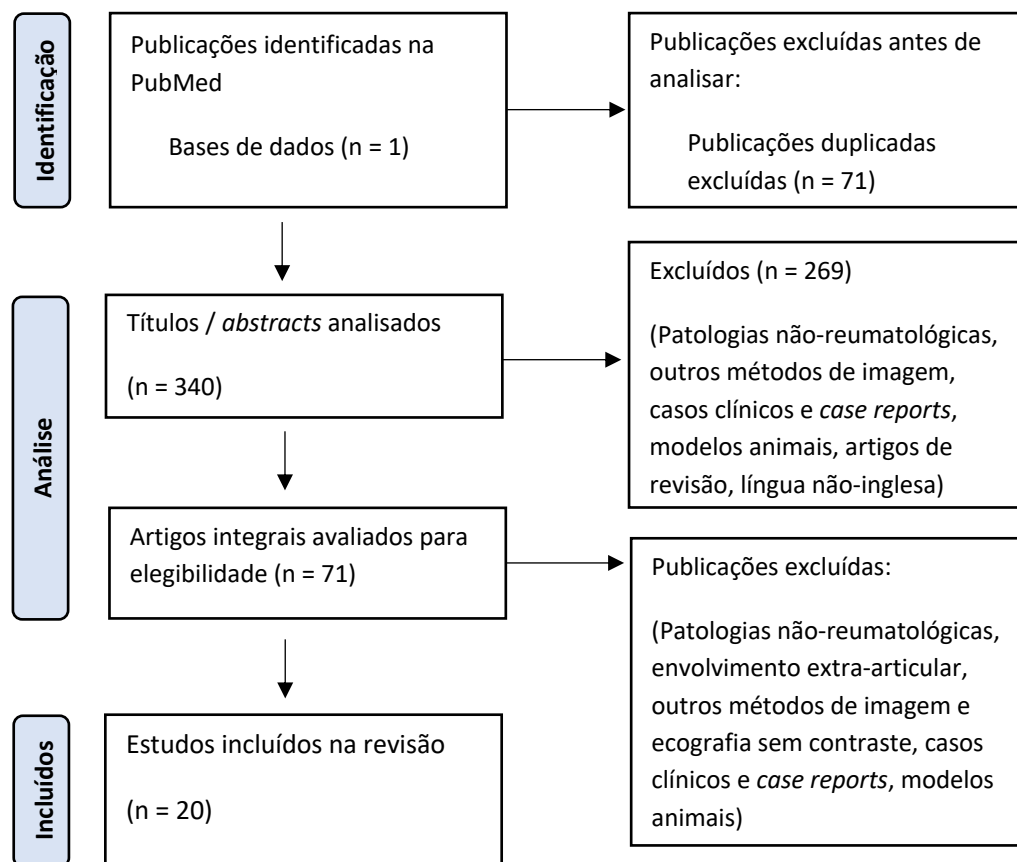
Foi feita uma pesquisa na PubMed, na qual se tentou abranger todas as publicações cujo objecto de estudo incluísse a utilização de ecografia com contraste na avaliação da sinovite/tenossinovite no contexto das doenças reumáticas, nomeadamente para diagnóstico, monitorização da actividade da doença e resposta à terapêutica e de prognóstico. Esta estratégia de pesquisa incluiu os seguintes termos: *((arthritis, rheumatoid[MeSH Terms]) OR (spondyloarthritis, ankylosing[MeSH Terms]) OR (arthritis, psoriatic[MeSH Terms]) OR (reactive arthritis[MeSH Terms]) OR (systemic lupus erythematosus[MeSH Terms]) OR (sjogren's syndrome[MeSH Terms]) OR (arteritis, giant cell[MeSH Terms]) OR (arteritis, takayasu[MeSH Terms]) OR (Connective Tissue Diseases[MeSH Terms])OR osteoarthritis [MeSH Terms]) AND (contrast-enhanced ultrasound[MeSH Terms]) AND ((diagnosis) OR (disease activity) OR (monitoring) OR (prognosis));* e resultou num total de 109 publicações, a 8 de Novembro de 2021.

Para melhorar a sensibilidade da pesquisa, aplicou-se uma nova estratégia com os seguintes termos: *((arthritis, rheumatoid[MeSH Terms]) OR (spondyloarthritis, ankylosing[MeSH Terms]) OR (arthritis, psoriatic[MeSH Terms]) OR (reactive arthritis[MeSH Terms]) OR (systemic lupus erythematosus[MeSH Terms]) OR (sjogren's syndrome[MeSH Terms]) OR (arteritis, giant cell[MeSH Terms]) OR (arteritis, takayasu[MeSH Terms]) OR (Connective Tissue Diseases[MeSH Terms])OR osteoarthritis [MeSH Terms] OR polymyalgia rheumatica[MeSH Terms] OR gout[MeSH Terms] OR chondrocalcinosis[MeSH Terms] OR basic calcium phosphate disease OR arthritis, juvenile idiopathic[MeSH Terms]) AND (contrast-enhanced ultrasound) AND ((synovitis[MeSH Terms]) OR (arthritis[MeSH Terms]))*. Aos resultados obtidos foram subtraídos os que se repetiam nas duas pesquisas, tendo-se obtido 231 publicações adicionais, a 14 de Dezembro de 2021. Apesar de algumas das patologias reumatológicas que foram incluídas nos termos de pesquisa não terem como principais órgãos-alvo estruturas articulares, decidiu-se que a sua inclusão enriqueceria este estudo uma vez que as suas manifestações podem ocasionalmente incluir envolvimento articular, com achados potencialmente alvo de avaliação por CE-US.

Do total destas 340 publicações, a partir da análise dos respetivos *abstracts*, fez-se uma primeira selecção, excluindo apenas os artigos que tratavam outro método de imagem que não a CE-US ou que abordavam a sua utilização fora do contexto da reumatologia (patologia não-articular: hepática, hematológica, entre outras), os casos clínicos, séries de casos e estudos em modelo animal. Foram também excluídos todos os artigos de revisão e ainda os artigos escritos em língua que não a inglesa. Posteriormente, através da leitura integral das publicações, excluíram-se todas as que, apesar de referirem a utilização de CE-US, não apresentavam dados obtidos nem conclusões referentes à utilização desta técnica. Resultou, no final deste processo de selecção, um total de 20 artigos (Figura 1).

A partir deste conjunto de publicações, foi feita a sistematização dos resultados obtidos em ensaios e estudos comparativos da utilização de CE-US de acordo com os objectivos propostos.

Figura 1 Diagrama de fluxo das publicações incluídas



Adaptado de “The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews” (Page et al., 2021)

Resultados

Os resultados apurados que se apresentam foram organizados de acordo com a patologia na qual se estudou a utilidade da CE-US e subdivididos tendo em conta o seu papel no diagnóstico e na monitorização da resposta à terapêutica e a relação com achados imuno-histoquímicos, sempre que existira evidência disponível.

CE-US NA AVALIAÇÃO DA ARTRITE

O estudo de Klauser et al. (2011), que pretendeu comparar um método computacional de quantificação dos achados em CE-US (SonoVue®) com métodos subjectivos em PD-US e CE-US em doentes com artrite de várias etiologias, apurou, como *outcome* secundário, superioridade da CE-US em relação à PD-US na detecção de vascularização intra-articular – 100% dos doentes em comparação com 64,9% ($p < 0,001$) – bem como da intensidade da vascularização ($p < 0,001$) e da sua extensão ($p < 0,0001$). Contudo, os achados clínicos não se correlacionaram com os resultados ecográficos.

PAPEL DA CE-US NO DIAGNÓSTICO DE COXITE

De acordo Löffler et al. (2016) verificou-se numa amostra de 19 doentes com critérios clínicos de coxite em contexto de diversas patologias reumáticas que, ainda que a ultrasonografia modo-B seja geralmente suficiente para o diagnóstico de coxite, a CE-US (SonoVue®) aumenta a sensibilidade de detecção. Comparando a capacidade de detecção das diferentes modalidades de ultra-sonografia estudadas em articulações com critérios clínicos de coxite, destaca-se: US modo-B com sensibilidade de 79% e especificidade de 96%; Quando combinado CE-US com modo-B obteve-se uma sensibilidade de 84% e especificidade de 96%. Apenas CE-US com sensibilidade de 100% e especificidade de 73%.

AVALIAÇÃO POR CE-US DA SINOVITE EM CONTEXTO DE ARTRITE REUMATÓIDE

Numa investigação que incluiu 198 articulações dos dedos das mãos de 46 doentes, Klauser et al. (2002) obtiveram resultados que favorecem a utilização de CE-US enquanto método para detectar a vascularização sinovial em doentes com artrite reumatóide. Após classificação clínica das articulações estudadas, a ecografia *color* Doppler com contraste (CE CD-US) (Levovist®) detectou vascularização intra-articular

em 49% das articulações inactivas, em 98% das articulações moderadamente activas e em 100% dos casos de articulações activas, de acordo com o índice de actividade de sinovite modificado (Thompson et al., 1987). Comparando estes resultados com os de ecografia *color Doppler* (CD-US) não-*enhanced*, observa-se uma capacidade de detecção de sinal Doppler superior estatisticamente significativa em todos os subgrupos de articulações, principalmente em níveis de actividade da doença mais elevados. ($p < 0,001$), com recurso a um sistema de pontuação da vascularização subjectivo.

O estudo conduzido por Szkudlarek et al. (2003) pretendeu compreender as vantagens que a ecografia *power Doppler* com contraste (CE PD-US) (Levovist®) pode oferecer no estudo da sinovite nas articulações metacarpofalângicas de doentes com artrite reumatóide, comparando com a ecografia *power Doppler* (PD-US) sem hipercaptação de contraste e tomando como referência a CE-MRI dinâmica. Incluíram-se 15 doentes com artrite reumatóide e 3 indivíduos saudáveis. A utilização de contraste na PD-US aumentou o sinal detectado em 7 dos 9 doentes com sinal previamente detectado por PD-US sem contraste. No entanto, nos doentes sem sinal detectado por PD-US, também a utilização de contraste não revelou alterações, pelo que a sensibilidade se manteve. Os achados de CE-MRI relacionaram-se com os de CE PD-US. Não se encontrou, no entanto, correlação entre a CE PD-US e a avaliação clínica. Concluiu-se que a utilização de PD-US sem recurso a contraste é um método válido na avaliação das articulações metacarpofalângicas, não havendo aumento da sensibilidade com a administração de contraste, admitindo-se, no entanto, que poderá fornecer mais informação em casos seleccionados.

Wamser et al. (2003) realizaram um estudo comparativo da utilização de ecografia convencional, PD-US com e sem contraste (Levovist®) e CE-MRI na avaliação de derrame intra-articular e sinovite nas articulações do ombro de 24 doentes com artrite reumatóide. A CE-MRI detectou derrame em 71% dos doentes e sinovite em 92%. Já a ecografia convencional (*grayscale* [GS-US]) revelou achados patológicos em 96% dos doentes sem, no entanto, fazer a distinção entre derrame e sinovite. A PD-US distinguiu sinovite em 38% dos doentes, passando a 50% com a administração de contraste. Além disso, a MRI foi capaz de detectar sinovite num maior número de localizações da articulação do ombro. Num total de 10 dos 24 doentes diagnosticados com sinovite por

MRI, os achados por PD-US com ou sem contraste foram negativos. Assim, considerando a MRI o “*gold-standard*”, a utilização de PD-US com ou sem contraste não se mostrou fidedigna na identificação de sinovite ou de distinguir inflamação de derrame.

O grupo IACUS (Klauser, Demharter, et al., 2005) conduziu um estudo multicêntrico que pretendeu avaliar a prestação da CE-US (SonoVue®) na detecção da vascularização em articulações de doentes com artrite reumatóide como método de diferenciação entre sinovite activa e inactiva. Incluíram-se 113 doentes com diagnóstico de artrite reumatóide de acordo com critérios da ACR. A CE-US revelou um poder de diferenciação de sinovite activa de 110 em 113 articulações (97,3%) ($p < 0,0001$). Por outro lado, a combinação de ecografia com PD-US detectou 68/113 articulações com sinovite activa (60,1%), pelo que se pode afirmar que a CE-US apresentou uma sensibilidade superior nesta série.

Platzgummer et al. (2009) pretenderam avaliar a utilidade da medição quantitativa da sinovite por CE-US (SonoVue®) na modalidade de Pulse-Inversion Harmonic Imaging [PIHI]) em doentes com artrite reumatóide através do estudo de articulações metacarpofalângicas. Concluiu-se que, comparando com o sistema semi-quantitativo por PD-US, a CE-US PIHI oferece vantagens na detecção do aumento da vascularização sinovial, sendo mais fiável na detecção de alterações *minor*. Além disso, permite uma medição objectiva da sinovite, demonstrada pelo aumento da intensidade ecográfica e cálculo da área sob a curva (AUC). Os *scores* semi-quantitativos obtidos por PD-US tendem a correlacionar-se com a medição quantitativa por PIHI (AUC), com variação significativa em função das pontuações.

PAPEL DA CE-US NA MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA À TERAPÊUTICA DA ARTRITE REUMATÓIDE

Salaffi et al. (2004) pretenderam fazer uma avaliação por CE PD-US (Levovist®) das alterações da perfusão sinovial após injeção de corticosteróides em joelhos de doentes com artrite reumatóide. Incluíram-se 18 doentes com sinovite clinicamente activa e utilizou-se como terapêutica intra-articular com hexacetonido de triancinolona. Às três semanas após infiltração, verificou-se melhoria da escala analógica de dor e na pontuação do índice de Thompson modificado. Dos 18 doentes, 88% apresentavam

diminuição qualitativa do sinal em CE PD-US e a mediana da AUC (tempo-intensidade) evoluiu de 7,48 para 2,45 (intervalo de confiança de 95%), antes e 3 semanas após a infiltração, respectivamente. O índice de actividade de sinovite calculado através dos achados ecográficos diminuiu significativamente de 7,0 para 3,0 ($p < 0,01$); esta alteração do *score* correlaciona-se com as alterações das AUC tempo-intensidade ($r = 0,785$; $p < 0,01$). Também as AUC *baseline* revelaram correlação com os níveis de PCR ($r = 0,548$; $p = 0,023$). Esta investigação concluiu que a administração intra-articular de corticosteróide levou a uma redução significativa nos scores clínicos de sinovite bem como das alterações da perfusão da membrana sinovial. A utilização de PD-US com contraste mostrou-se capaz de quantificar estas alterações da perfusão. Não foi feita comparação com PD-US sem contraste.

Schueller-Weidekamm et al. (2007) conduziram um estudo em que avaliaram a modalidade PIHI da CE-US (SonoVue®) na caracterização da vascularização enquanto método de monitorização da resposta à terapêutica com prednisolona durante 7 dias em 14 doentes com artrite reumatóide. Avaliaram-se as articulações dos dedos (metacarpofalângicas e interfalângicas) e considerou-se a articulação com maior grau de hipervascularização cada doente. Houve redução da hipervascularização sinovial em todos os doentes avaliados por PIHI, mesmo naqueles em que a PD-US não detectou redução de *score* (14/14 vs. 8/14) Estes achados concordaram com os resultados da avaliação clínica, à excepção de 1 caso.

Ohrndorf et al. (2011) fizeram uma avaliação imagiológica da resposta após mudança de terapêutica às zero, três, seis e doze semanas com recurso a CE-US (SonoVue®) e comparando os resultados com os achados em PD-US, GS-US, MRI, clínica (DAS28) e com os parâmetros inflamatórios PCR e VS. Foi estudada a articulação da mão (punho ou dedos) clinicamente mais afectada de quinze doentes e utilizaram-se *scores* semi-quantitativos (PD-US e CE-US) e quantitativos (CE-US). Transversalmente a CE-US revelou a correlação com a GS-US e com a PCR. Mas a correlação mais forte estabeleceu-se com a MRI, nas três modalidades de CE-US estudadas: *enhancement* (hipercaptação), *slope* (declive) e avaliação semi-quantitativa ($r = 0,56$; $r = 0,55$; $r = 0,57$; respectivamente, com $p < 0,05$ em todas as análises). Longitudinalmente, no período de doze meses, também se verificou uma forte correlação entre as pontuações obtidas por estes dois

métodos de imagem ($r=0,70$; $r=0,60$; $r=0,60$; respectivamente para hipercaptação, declive e avaliação semi-quantitativa; com $p<0,05$ em todas as análises).

Stramare et al. (2012) utilizaram a CE-US (SonoVue®) em articulações submersas em água para avaliar a microvascularização sinovial em doentes com artrite reumatóide de modo a distinguir doença activa dos casos de remissão. Em 52 doentes (26 com doença activa e 26 em remissão), detectaram hipercaptação em 26 dos 26 casos de doença activa mas apenas em 1 dos 26 doentes em remissão. Assim, a sensibilidade e especificidade de distinção das duas fases da doença foram de 100% e 96%, respectivamente. Os achados correlacionaram-se com a actividade da doença (clínica).

Stramare et al. (2014), estudaram 16 doentes com artrite reumatóide a receber tratamento com fármacos biológicos (com duração da terapêutica variável), fazendo avaliações clínicas (compostas pela combinação de várias ferramentas) e imagiológicas com CE-MRI e CE-US (SonoVue®) no mesmo dia, sem reavaliação de seguimento. Recorreu-se ainda a um pós-processamento com um *software* de pontuação imagiológica. Evidenciou-se uma correlação entre a CE-MRI e avaliação clínica ao passo que o mesmo não se verificou com a CE-US, cujas pontuações ecográficas não se correlacionaram com os índices clínicos utilizados, à excepção dos valores de PCR e VS. Do mesmo modo, não se encontrou correlação estatisticamente significativa entre os parâmetros avaliados por CE-MRI e por CE-US. Ainda assim, é de notar que a CE-US detectou sinovite activa na articulação mais dolorosa em 100% dos casos (100% em CE-MRI e 75% em PD-US); a CE-US detectou doença clinicamente activa em 100% dos casos. Apresenta-se a CE-MRI como o método mais fiável para a avaliação da resposta à terapêutica não obstante a utilidade da CE-US na monitorização da resposta à terapêutica a curto prazo (3-6 meses).

RELAÇÃO DOS ACHADOS EM CE-US COM MARCADORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS EM CONTEXTO DE ARTRITE PSORIÁTICA

Fiocco et al. (2015) compararam os achados em GS-US com contraste (CE GS-US) (SonoVue®) com a proliferação microvascular avaliada através de análise imuno-histoquímica em amostras sinoviais de doentes com artrite psoriática. Foram feitas biópsias dos joelhos de 32 doentes com sinovite refractária e foram usados como

marcadores CD45 (células mononucleares), CD31 e CD105 (células endoteliais). Recorreu-se a um *software* de avaliação quantitativa dos achados ecográficos (Jain, 1988). Encontrou-se uma correlação directa entre o tempo de reperfusão do contraste e a densidade microvascular CD31⁺. Também o pico de intensidade do contraste se associou à densidade microvascular CD105⁺ (relacionada com a neo-angiogénese) (Fiocco et al., 2001; Lebrin et al., 2004).

Um ensaio de Fiocco et al. (2017) que incluiu 8 doentes com critérios de diagnóstico de artrite psoriática estudou a relação entre a perfusão sinovial detectada por CE-US (SonoVue®) e a frequência de células IL-17A-F⁺ IL-23⁺ CD161⁺ CD4⁺ T *helper* no líquido sinovial aspirado de joelhos com artrite activa. Este estudo utilizou métodos quantitativos através de uma abordagem de CE-US *pixel-based* (Rizzo et al., 2015). Utilizaram-se os seguintes critérios estatísticos: valor máximo da curva de intensidade de sinal (pico), AUC e o tempo médio de trânsito de contraste (*contrast mean transit time* [MTT]). Concluiu-se que existe uma relação linear entre o pico, MTT e AUC com a frequência destas células IL-17⁺ IL-23⁺ CD161⁺ CD4⁺ Th17 nas articulações de doentes com artrite psoriática com sinovite activa.

PAPEL DA CE-US NO DIAGNÓSTICO DE ARTRITE PSORIÁTICA

Num estudo que incluiu 22 doentes com suspeita clínica de artrite psoriática, Solivetti et al. (2010) concluíram que a CE-US (SonoVue®) é útil a realçar alterações menos evidentes em US sem contraste, que não é fidedigna no reconhecimento da neo-angiogénese. É, por isso, mais sensível no diagnóstico, especialmente em fases iniciais da doença. As articulações avaliadas ecograficamente foram escolhidas de acordo com a suspeita clínica e incluíram metatarsofalângicas, metacarpofalângicas e interfalângicas proximais e distais. A CE-US revelou sensibilidade de 90,9%, bastante superior à da radiografia (22,7%), o método de eleição clássico que, não obstante, se mostrou bastante específica na detecção de doença avançada. Nos doentes avaliados por CE-US e CE-MRI, os diagnósticos sobrepõem-se em 100% dos casos. No que concerne à MRI sem contraste (utilizada como *gold-standard*), a sensibilidade de diagnóstico foi inferior comparada com a CE-US.

PAPEL DA CE-US NA MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA À TERAPÊUTICA DA ARTRITE PSORIÁTICA

Cozzi et al. (2015) estudaram os efeitos da *mud-bath therapy* em doentes com artrite psoriática sujeitos a terapêutica com inibidores-TNF. Fizeram-se avaliações *baseline* e de *follow-up* recorrendo à CE-US (SonoVue®). Foram encontrados sinais sugestivos de diminuição do grau de sinovite: atraso no aparecimento do sinal do contraste ($p < 0,05$) e *washout* mais rápido ($p < 0,02$) no grupo sujeito a intervenção, quando comparado com o grupo de controlo. Estes resultados acompanharam-se de melhoria dos critérios clínicos, que foram concordantes.

PAPEL DA CE-US DETECÇÃO DE ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL SUBCLÍNICA

A CD-US com contraste (Levovist®) foi estudada no contexto de artrite idiopática juvenil (Doria et al., 2001) de modo a compreender a sua utilidade na detecção de alterações inflamatórias e vasculares. Incluíram-se 22 doentes (e 31 articulações do joelho) e 5 indivíduos saudáveis (10 joelhos). Observou-se aumento estatisticamente significativo da intensidade do sinal Doppler com o uso de contraste em todos os subgrupos excepto naquele que incluiu os estádios de remissão da doença, no qual o aumento foi discreto. No grupo de controlo não se observaram alterações.

PAPEL DA CE-US NA DETECÇÃO DE SINOVITE EM CONTEXTO DE OSTEOARTROSE

Com o objectivo de validar a CE-US para a detecção de sinovite em doentes com osteoartrose do joelho, Song et al. (2008) utilizou-se esta técnica (SonoVue®) em 41 doentes e 6 indivíduos saudáveis. Comparou-se com os achados em CE-MRI em 36 dos 41 doentes, através de uma análise de intensidade de captação de contraste por intervalo de tempo. Concluiu-se que, com a utilização de CE-US, 95% dos doentes apresentavam hipercaptação do recesso supra-patelar do joelho, em contraste com 82% em CE-MRI.

De Vries et al. (2020), conduziram um estudo que comparou a utilização de GS-US, PD-US e CE-US com a CE-MRI na detecção de sinovite em contexto de osteoartrose. As 4 técnicas foram aplicadas em 31 doentes. Relativamente à utilização de CE-US (SonoVue®), encontrou-se uma correlação moderada estatisticamente significativa

entre os *scores* obtidos com CE-US e CE-MRI: 0,391 ($p < 0,033$). A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN), obtidos com a utilização isolada de CE-US foram 55,0%; 70,0%; 78,6%; 43,8%; respectivamente, para sinovite ligeira, moderada ou grave. Estas estatísticas passam a 72,7%; 68,4%; 57,1% e 81,3% quando se considera apenas sinovite moderada a grave. Estes parâmetros foram calculados para diversas combinações das diferentes modalidades de US, tendo-se concluído que a CE-US se mostrou inferior à GS-US na capacidade de diagnóstico. Ainda que a associação de CE-US com GS-US/PD-US leve ao aumento da sensibilidade e VPN, acarreta diminuição de especificidade e VPP. A CE-US não demonstrou valor acrescentado na detecção de sinovite (comparando à GS-US isolada), uma vez que a especificidade diminuiu. A combinação de GS-US, PD-US e CE-US aumenta a performance de diagnóstico quando consideramos sinovite ligeira a grave mas não na sinovite restrita a moderada a grave.

PAPEL DA CE-US NA MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA À TERAPÊUTICA DA OSTEOARTROSE

Song et al. (2009) realizaram um ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego e com controlo de placebo, que incluiu 41 doentes com osteoartrose do joelho cujo objectivo primário consistia na avaliação de CE-US (SonoVue®) enquanto ferramenta para a monitorização do grau de hipervascularização sinovial em doentes com osteoartrose do joelho após administração de icatibant (antagonista dos receptores de bradicinina 2). Foi utilizada a CE-MRI como referência. As avaliações foram feitas em dois momentos: 1) *baseline* – antes da administração de fármaco; e 2) 3 semanas após a injeção. A correlação entre a hipercaptação obtida com CE-US e a CE-MRI foi de 0,601 ($p < 0,001$). Além disso a CE-US mostrou também boa correlação com a PD-US na avaliação do recesso supra-patelar do joelho: 0,520 ($p < 0,001$). Estas conclusões reflectem concordância entre a CE-US e a CE-MRI no que diz respeito à avaliação das alterações inflamatórias no joelho, nomeadamente na visualização da hipervascularização do recesso supra-patelar do joelho.

Discussão

A presente revisão pretendeu, através da análise da evidência disponível, contribuir para compreender a utilidade e a validade da utilização da ecografia com contraste no estudo da sinovite em contexto de doença reumática. Esta investigação não se dirigiu a uma patologia ou região anatómica específica mas sim a um processo fisiopatológico com aspectos comuns a diferentes patologias, portanto esperavam-se algumas discrepâncias metodológicas. Encontrou-se alguma heterogeneidade entre os trabalhos incluídos no que respeita aos critérios de inclusão dos doentes, às modalidades e técnicas de imagem utilizadas nas intervenções e nos comparadores e à qualidade da apresentação dos resultados, entre outros aspectos formais. A maioria dos estudos apresentava tamanho de amostra relativamente reduzido.

Apenas um estudo tratou o papel da CE-US na avaliação da artrite sem etiologia discriminada e concluiu que tem sensibilidade superior à PD-US na detecção de vascularização intra-articular. Não se encontrou, no entanto, correlação dos achados com a avaliação clínica, eventualmente devido à falta de especificidade do método. Parece precipitado retirar conclusões sólidas destes resultados, uma vez que se trata de um único estudo com uma amostra bastante pequena que inclui diversas patologias de base e no qual a capacidade de detecção da vascularização por CE-US não foi o *outcome* primário.

Relativamente à detecção de coxite no contexto de diversas patologias, um estudo comparou a utilização de CE-US com a US modo-B. Partindo do princípio que a presença de hipervascularização é uma manifestação da actividade inflamatória, concluiu-se que a US modo-B é um exame suficientemente válido para o diagnóstico de coxite mas que a utilização de CE-US está associada a aumento da sensibilidade de diagnóstico. A utilização da CE-US isoladamente é apresentada como o método mais sensível à custa de diminuição da especificidade de diagnóstico. É um único estudo, retrospectivo, que não tem controlo por MRI. Além disso, a amostra é reduzida e inclui doentes com diversas patologias, dos quais alguns estavam sob terapêutica imunossupressora, pelo que carece de corroboração com evidência mais sólida.

A respeito do papel da CE-US na detecção de sinovite em doentes com artrite reumatóide, três estudos favorecem a utilização de CE-US como método válido na detecção de sinovite activa em articulações dos dedos. Ainda que utilizem comparadores diferentes (PD-US e CD-US sem contraste), sugerem que esta técnica aumenta significativamente a sensibilidade de detecção de alterações microvasculares. Um deles utilizou um agente de contraste de primeira-geração (Levovist®) que requer uma metodologia diferente, potencialmente limitativa, e a comparação foi feita entre CD-US com e sem contraste. Também houve discrepância entre os métodos de quantificação (subjectivo, semi-quantitativo e quantitativo) e nem sempre houve comparação com MRI enquanto referência. Outros dois estudos feitos com utilização de Levovist®, com controlo por CE-MRI, não reconhecem aumento significativo da sensibilidade com a administração de contraste em PD-US para a detecção de sinovite. As regiões anatómicas avaliadas não foram as mesmas, sendo que a articulação do ombro é de mais difícil acesso à US relativamente às metacarpofalângicas.

Quanto à utilidade da CE-US na monitorização da resposta à terapêutica da artrite reumatóide, quatro estudos consideram a utilização de CE-US um método fiável para a distinção entre doença activa e em remissão, revelando elevada sensibilidade para detecção de alterações microvasculares em situação de doença clinicamente activa. Um destes refere forte correlação entre os achados em MRI (sem contraste) e CE-US. Um outro ensaio, não encontrou correlação com a clínica, favorecendo a utilização de CE-MRI, que se mostrou bastante mais sensível à melhoria clínica e cujos achados não se correlacionaram significativamente com os da CE-US. Ainda assim reconhece a utilidade da CE-US na monitorização da resposta a curto prazo, dada a sua alta sensibilidade para detecção de doença activa. É de salientar que existem algumas variações metodológicas, técnicas e de processamento de dados entre os estudos incluídos: os comparadores são variáveis entre os estudos e estão, num deles, ausentes; os critérios de classificação de doença activa e de selecção de doentes não são uniformes; foram utilizadas diferentes terapêuticas que podem apresentar uma relação entre a resposta clínica e fisiopatológica mais ou menos concordante. Além disso, os cinco estudos utilizaram amostras de pequena dimensão.

Duas publicações encontraram correlações significativas entre os achados em CE-US na artrite psoriática com marcadores imuno-histoquímicos. Um deles encontrou uma relação directa entre o tempo de reperfusão do contraste ecográfico e a densidade microvascular CD31⁺ (o que poderá ser explicado pela tortuosidade, pequeno calibre e obliteração dos neovasos), bem como uma relação entre o pico de intensidade de contraste e a densidade microvascular de CD105⁺. A outra investigação encontrou uma relação linear entre os critérios ecográficos estabelecidos e a frequência de células envolvidas na via de activação da interleucina (IL)-23, que juntamente com a indução do eixo da IL-17 representam mecanismos importantes na inflamação articular na artrite psoriática e potenciais alvos terapêuticos (Kirkham et al., 2014; Tan et al., 2017). Ainda que a presença destes marcadores citológicos possa não estar directamente relacionada com a actividade da doença, a CE-US parece ser fidedigna na avaliação da hipervascularização sinovial e na visualização indirecta dos fenómenos presentes na inflamação sinovial em contexto de artrite psoriática, o que pode ser de relevância enquanto eventual método para monitorização da resposta terapêutica.

Relativamente ao papel da CE-US no diagnóstico de artrite psoriática, um estudo concluiu que este método apresenta sensibilidade bastante superior à radiografia e à MRI, e não inferior à CE-MRI na detecção de alterações vasculares. Realça-se o papel promissor da técnica na detecção de fases iniciais da doença, dada a sua elevada sensibilidade.

A avaliação através de CE-US da resposta à terapêutica na artrite psoriática foi estudada apenas num trabalho, enquanto *outcome* secundário no contexto de validação de uma intervenção terapêutica alternativa. Ainda assim, encontrou-se uma relação entre a melhoria clínica e dos parâmetros ecográficos no grupo sujeito a intervenção.

Quanto ao papel da CE-US na detecção de sinovite na artrite idiopática juvenil, apurou-se apenas um estudo com amostra relativamente pequena que concluiu que a utilização de contraste em CD-US aumentou significativamente a capacidade de detecção de alterações vasculares em todos os grupos avaliados à excepção do grupo de doença em remissão, que não variou significativamente em relação ao controlo. Foi um estudo feito com recurso a contraste de primeira-geração, há cerca de 20 anos. Poderá desempenhar

um papel no controlo da resposta à terapêutica, no entanto, representa evidência preliminar, pelo que deve ser aprofundada a investigação, nomeadamente através da utilização de contrastes de segunda geração.

Uma investigação que comparou a sensibilidade da CE-US com a da CE-MRI na detecção de sinovite na osteoartrose do joelho, indicou superioridade da ecografia numa amostra de 41 doentes. É de realçar que uma vez que a CE-MRI é geralmente considerada o método de imagem de referência e que a CE-US foi capaz de detectar alterações não identificadas em CE-MRI, deve colocar-se a possibilidade de se tratar de falsos-positivos e por outro lado equacionar as limitações da sensibilidade de diagnóstico da CE-MRI. Outro estudo que aplicou a CE-US, GS-US, PD-US e CE-MRI em 31 doentes com osteoartrose, concluiu que a utilização CE-US se mostrou inferior à GS-US (ainda que esta tenha sensibilidade insuficiente nas situações ligeiras) para detecção da presença de sinovite uma vez que se associou a diminuição da especificidade. Ainda que a associação de CE-US com GS-US/PD-US leve ao aumento da sensibilidade e VPN, acarreta diminuição de especificidade e VPP, pelo que poderá ser útil equacionar combinar a CE-US com outras modalidades ecográficas apenas como método complementar. A CE-MRI revelou-se superior a qualquer combinação de exames ecográficos. É de notar que a CE-US avaliou apenas uma região de interesse no joelho.

Os achados em CE-US na avaliação da resposta à terapêutica da osteoartrose mostraram-se concordantes com os obtidos através de CE-MRI (e também de PD-US) na avaliação das alterações inflamatórias no joelho, nomeadamente na visualização da hipervascularização do recesso supra-patelar (localização onde o sinal Doppler pode ser mais dificilmente visualizável). Ainda assim, trata-se de um único ensaio clínico, com uma amostra relativamente pequena, a apresentar resultados acerca da validade deste método na monitorização da actividade da doença e de resposta à terapêutica em doentes com osteoartrose do joelho, pelo que é necessário que haja mais investigação para que se possam retirar conclusões seguras.

Apesar do crescimento progressivo da literatura científica acerca da ecografia com contraste em reumatologia, esta é uma técnica cuja aplicação nas doenças músculo-esqueléticas ainda não está implementada de maneira sólida. Com a utilização de

compostos de primeira-geração, verificou-se que o uso de contraste ecográfico aumentava a sensibilidade do Doppler no estudo da sinovite em doentes com artrite reumatóide. Além disso, tem vindo a demonstrar-se a utilidade desta técnica na detecção e avaliação da actividade inflamatória – mesmo em fase subclínica – e, conseqüentemente, da resposta à terapêutica, com implicações no tratamento (Carotti et al., 2002; Doria et al., 2001; Klauser, Halpern, et al., 2005; Qvistgaard et al., 2001). Ainda assim, parece ainda não existir evidência suficiente para que se estabeleçam recomendações claras para a sua utilização nos vários contextos clínicos. Ainda que a evidência seja pobre em termos de amostragem e replicabilidade e que se tenham encontrado resultados contraditórios nos estudos incluídos nesta revisão, parece ser uma técnica promissora no diagnóstico e seguimento dos doentes com patologia articular. De forma geral, os resultados parecem indicar que a utilização de contraste em ecografia aumenta a sensibilidade deste método de imagem na detecção de alterações microvasculares associadas à sinovite, eventualmente à custa da diminuição da especificidade de diagnóstico. Assim, é necessário que se confirme a sua superioridade em relação a outros métodos, nomeadamente a ressonância magnética com contraste e a ecografia com estudo de Doppler. Uma vez assegurada a sua validade na previsão e monitorização da actividade da doença, é importante que se estabeleçam as bases para sua aplicação, através da padronização e sistematização dos achados imagiológicos. A utilidade desta técnica é dependente da capacidade da sua aplicação em contexto clínico, que por sua vez passa pelo conhecimento e experiência das equipas médicas e pela organização logística dos serviços de saúde. O investimento financeiro associado deve ser tido em consideração, uma vez que a utilização de contraste se associa a aumento não desprezável do custo de realização do exame imagiológico. Deve-se por isso fazer uma análise do custo-eficácia deste exame de imagem, comparando com os restantes disponíveis.

O autor escreve segundo o antigo Acordo Ortográfico.

Referências

- Bellamy, N. (2015). Principles of clinical outcome assessment. In: M. C. Hochberg, A. J. Silman, J. S. Smolen, M. E. Weinblatt, M. H. Weisman (Eds.), *Rheumatology* (6th ed., Vol. 1). Elsevier.
- Bodolay, E., Koch, A. E., Kim, J., Szegedi, G., & Szekanecz, Z. (2002). Angiogenesis and chemokines in rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases. *Journal of cellular and molecular medicine*, 6(3), 357–376.
<https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2002.tb00514.x>
- Bruyn, G. A., Iagnocco, A., Naredo, E., Balint, P. V., Gutierrez, M., Hammer, H. B., Collado, P., Filippou, G., Schmidt, W. A., Jousse-Joulin, S., Mandl, P., Conaghan, P. G., Wakefield, R. J., Keen, H. I., Terslev, L., D'Agostino, M. A., & OMERACT Ultrasound Working Group (2019). OMERACT Definitions for Ultrasonographic Pathologies and Elementary Lesions of Rheumatic Disorders 15 Years On. *The Journal of rheumatology*, 46(10), 1388–1393.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.181095>
- Carotti, M., Salaffi, F., Manganelli, P., Salera, D., Simonetti, B., & Grassi, W. (2002). Power Doppler sonography in the assessment of synovial tissue of the knee joint in rheumatoid arthritis: a preliminary experience. *Annals of the rheumatic diseases*, 61(10), 877–882. <https://doi.org/10.1136/ard.61.10.877>
- Combe, B., Landewe, R., Daien, C. I., Hua, C., Aletaha, D., Álvaro-Gracia, J. M., Bakkers, M., Brodin, N., Burmester, G. R., Codreanu, C., Conway, R., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Fonseca, J., Raza, K., Silva-Fernández, L., Smolen, J. S., Skingle, D., Szekanecz, Z., ... van Vollenhoven, R. (2017). 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(6), 948–959. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210602>
- Conaghan, P. G., D'Agostino, M. A., Le Bars, M., Baron, G., Schmidely, N., Wakefield, R., Ravaut, P., Grassi, W., Martin-Mola, E., So, A., Backhaus, M., Malaise, M., Emery, P., & Dougados, M. (2010). Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3-year, prospective EULAR study. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(4), 644–647. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.099564>

- Cozzi, F., Raffener, B., Beltrame, V., Ciprian, L., Coran, A., Botsios, C., Perissinotto, E., Grisan, E., Ramonda, R., Oliviero, F., Stramare, R., & Punzi, L. (2015). Effects of mud-bath therapy in psoriatic arthritis patients treated with TNF inhibitors. Clinical evaluation and assessment of synovial inflammation by contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Joint Bone Spine*, 82(2), 104–108. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.11.002>
- Cush J. J. (2018). Approach to articular and musculoskeletal disorders. In: J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, (20th ed., Vol. 2). McGraw-Hill.
- de Vries, B. A., Breda, S. J., Meuffels, D. E., Hanff, D. F., Hunink, M. G. M., Krestin, G. P., & Oei, E. H. G. (2020). Diagnostic accuracy of grayscale, power Doppler and contrast-enhanced ultrasound compared with contrast-enhanced MRI in the visualization of synovitis in knee osteoarthritis. *European Journal of Radiology*, 133. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109392>
- do Prado, A. D., Staub, H. L., Bisi, M. C., da Silveira, I. G., Mendonça, J. A., Polido-Pereira, J., & Fonseca, J. E. (2018). Ultrasound and its clinical use in rheumatoid arthritis: where do we stand?. *Advances in rheumatology (London, England)*, 58(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0023-y>
- Doria, A. S., Kiss, M. H. B., Lotito, A. P. N., Molnar, L. J., de Castro, C. C., Medeiros, C. C., & Cerri, G. G. (2001). Juvenile rheumatoid arthritis of the knee: evaluation with contrast-enhanced color Doppler ultrasound. *Pediatric Radiology*, 31(7), 524–531. <https://doi.org/10.1007/s002470100474>
- Duarte-García, A., Leung, Y. Y., Coates, L. C., Beaton, D., Christensen, R., Craig, E. T., de Wit, M., Eder, L., Fallon, L., FitzGerald, O., Gladman, D. D., Goel, N., Holland, R., Lindsay, C., Maxwell, L., Mease, P., Orbai, A. M., Shea, B., Strand, V., Veale, D. J., ... Ogdie, A. (2019). Endorsement of the 66/68 Joint Count for the Measurement of Musculoskeletal Disease Activity: OMERACT 2018 Psoriatic Arthritis Workshop Report. *The Journal of rheumatology*, 46(8), 996–1005. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181089>

- England, B. R., Tiong, B. K., Bergman, M. J., Curtis, J. R., Kazi, S., Mikuls, T. R., O'Dell, J. R., Ranganath, V. K., Limanni, A., Suter, L. G., & Michaud, K. (2019). 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis care & research*, *71*(12), 1540–1555.
<https://doi.org/10.1002/acr.24042>
- Fiocco, U., Cozzi, L., Chieco-Bianchi, F., Rigon, C., Vezzù, M., Favero, E., Ferro, F., Sfriso, P., Rubaltelli, L., Nardacchione, R., & Todesco, S. (2001). Vascular changes in psoriatic knee joint synovitis. *The Journal of rheumatology*, *28*(11), 2480–2486.
- Fiocco, U., Stramare, R., Coran, A., Grisan, E., Scagliori, E., Caso, F., Costa, L., Lunardi, F., Oliviero, F., Bianchi, F. C., Scanu, A., Martini, V., Boso, D., Beltrame, V., Vezzù, M., Cozzi, L., Scarpa, R., Sacerdoti, D., Punzi, L., ... Rubaltelli, L. (2015). Vascular perfusion kinetics by contrast-enhanced ultrasound are related to synovial microvascularity in the joints of psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology*, *34*(11), 1903–1912.
<https://doi.org/10.1007/s10067-015-2894-1>
- Fiocco, U., Stramare, R., Martini, V., Coran, A., Caso, F., Costa, L., Felicetti, M., Rizzo, G., Tonietto, M., Scanu, A., Oliviero, F., Raffener, B., Vezzù, M., Lunardi, F., Scarpa, R., Sacerdoti, D., Rubaltelli, L., Punzi, L., Doria, A., & Grisan, E. (2017). Quantitative imaging by pixel-based contrast-enhanced ultrasound reveals a linear relationship between synovial vascular perfusion and the recruitment of pathogenic IL-17A-F+IL-23+ CD161+ CD4+ T helper cells in psoriatic arthritis joints. *Clinical Rheumatology*, *36*(2), 391–399. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3500-x>
- Forsberg, F., Ro, R. J., Potoczek, M., Liu, J. B., Merritt, C. R., James, K. M., Dicker, A. P., & Nazarian, L. N. (2004). Assessment of angiogenesis: implications for ultrasound imaging. *Ultrasonics*, *42*(1-9), 325–330. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2003.12.026>
- Gramiak, R., & Shah, P. M. (1968). Echocardiography of the aortic root. *Investigative radiology*, *3*(5), 356–366. <https://doi.org/10.1097/00004424-196809000-00011>
- Hunt, D., & Romero, J. (2017). Contrast-Enhanced Ultrasound. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*, *25*(4), 725–736. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.06.004>

- Jain, R. K. (1988). Determinants of tumor blood flow: a review. *Cancer research*, 48(10), 2641–2658.
- Karim, Z., Wakefield, R. J., Quinn, M., Conaghan, P. G., Brown, A. K., Veale, D. J., O'Connor, P., Reece, R., & Emery, P. (2004). Validation and reproducibility of ultrasonography in the detection of synovitis in the knee: a comparison with arthroscopy and clinical examination. *Arthritis and rheumatism*, 50(2), 387–394.
<https://doi.org/10.1002/art.20054>
- Kirkham, B. W., Kavanaugh, A., & Reich, K. (2014). Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology*, 141(2), 133–142. <https://doi.org/10.1111/imm.12142>
- Klauser, A. (2005a). Contrast enhanced ultrasound in rheumatic joint disease. In E. Quaia (Ed.), *Contrast media in ultrasonography: Basic principles and clinical applications* (pp. 365–379). Springer. <https://doi.org/10.1007/b138764>
- Klauser, A. (2005b). Value of contrast-enhanced ultrasound in rheumatic disease. *European radiology*, 15 Suppl 5, E117–E122. <https://doi.org/10.1007/s10406-005-0174-x>
- Klauser, A. (2006). Value of contrast-enhanced ultrasound in rheumatoid arthritis. In R. Lencioni (Ed.), *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents* (pp.239-252). Springer.
- Klauser, A. (2010) Contrast-enhanced ultrasound. In R. J. Wakefield & M. A. D'Agostino (Eds.). *Essential applications of musculoskeletal ultrasound in rheumatology: Expert Consult Premium Edition* (pp. 317-326). Elsevier Health Sciences.
- Klauser, A., Demharter, J., de Marchi, A., Sureda, D., Barile, A., Masciocchi, C., Faletti, C., Schirmer, M., Kleffel, T., & Bohndorf, K. (2005). Contrast enhanced gray-scale sonography in assessment of joint vascularity in rheumatoid arthritis: Results from the IACUS study group. *European Radiology*, 15(12), 2404–2410.
<https://doi.org/10.1007/s00330-005-2884-9>
- Klauser, A., Franz, M., Bellmann Weiler, R., Gruber, J., Hartig, F., Mur, E., Wick, M. C., & Jaschke, W. (2011). Contrast-enhanced ultrasonography for the detection of joint

vascularity in arthritis - Subjective grading versus computer-aided objective quantification. *Ultraschall in Der Medizin*, 32(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1055/s-0031-1281671>

Klauser, A., Frauscher, F., Schirmer, M., Halpern, E., Pallwein, L., Herold, M., Helweg, G., & Zurnedden, D. (2002). The value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the detection of vascularization of finger joints in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 46(3), 647–653. <https://doi.org/10.1002/art.10136>

Klauser, A., Halpern, E. J., Frauscher, F., Gvozdic, D., Duftner, C., Springer, P., & Schirmer, M. (2005). Inflammatory low back pain: high negative predictive value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the detection of inflamed sacroiliac joints. *Arthritis and rheumatism*, 53(3), 440–444. <https://doi.org/10.1002/art.21161>

Koenig, M. J., Torp-Pedersen, S. T., Christensen, R., Boesen, M. I., Terslev, L., Hartkopp, A., & Bliddal, H. (2007). Effect of knee position on ultrasound Doppler findings in patients with patellar tendon hyperaemia (jumper's knee). *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 28(5), 479–483. <https://doi.org/10.1055/s-2007-962865>

Lebrin, F., Goumans, M. J., Jonker, L., Carvalho, R. L., Valdimarsdottir, G., Thorikay, M., Mummery, C., Arthur, H. M., & ten Dijke, P. (2004). Endoglin promotes endothelial cell proliferation and TGF-beta/ALK1 signal transduction. *The EMBO journal*, 23(20), 4018–4028. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600386>

Lee, V., Zayat, A., & Wakefield, R. J. (2009). The effect of joint position on Doppler flow in finger synovitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(4), 603–604. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.089755>

Löffler, C., Sattler, H., Uppenkamp, M., & Bergner, R. (2016). Contrast-enhanced ultrasound in coxitis. *Joint Bone Spine*, 83(6), 669–674. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.10.012>

Mills J. A. (2013). Physical examination of the musculoskeletal system. In: J. B. Imboden, D. B. Hellmann, J. H. Stone (Eds.), *Current diagnosis & treatment: Rheumatology*, (3rd ed.). McGraw-Hill.

- Nanda N. C. (2009). History of echocardiographic contrast agents. *Clinical Cardiology*, 20(Suppl 1), 7–11. <https://doi.org/10.1002/clc.4960201304>
- Newman, J. S., Laing, T. J., McCarthy, C. J., & Adler, R. S. (1996). Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response--preliminary observations. *Radiology*, 198(2), 582–584. <https://doi.org/10.1148/radiology.198.2.8596870>
- Ohrndorf, S., Hensch, A., Naumann, L., Hermann, K. G. A., Scheurig-Münkler, C., Meier, S., Burmester, G. R., & Backhaus, M. (2011). Contrast-enhanced ultrasonography is more sensitive than grayscale and power doppler ultrasonography compared to MRI in therapy monitoring of rheumatoid arthritis patients. *Ultraschall in Der Medizin*, 32(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1055/s-0031-1281770>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Platzgummer, H., Schueller, G., Grisar, J., Weber, M., & Schueller-Weidekamm, C. (2009). Quantification of synovitis in Rheumatoid Arthritis: Do we really need quantitative measurement of contrast-enhanced ultrasound? *European Journal of Radiology*, 71(2), 237–241. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.03.044>
- Polido-Pereira, J., Serra, S., Teixeira, F., Ponte, C., Cerqueira, M., Cruz, M., Araújo, F., Barros, R., Costa, T., Santos-Faria, D., Lopes, C., Madruga-Dias, J., Oliveira, M., Teixeira, R., Vilar, A., Falcão, S., Saraiva, F., & Figueiredo, G. (2019). Portuguese recommendations for the use of ultrasound in rheumatology. Portuguese recommendations for the use of ultrasound in rheumatology. *Acta reumatologica portuguesa*, 44(1), 7–28.
- Quaia, E. (2005). Classification and safety of microbubble-based contrast agents. In E. Quaia (Ed.), *Contrast media in ultrasonography: Basic principles and clinical applications* (pp. 3-14). Springer. <https://doi.org/10.1007/b138764>

- Quaia, E. (2007). Contrast-specific ultrasound techniques. *La Radiologia medica*, 112(4), 473–490. <https://doi.org/10.1007/s11547-007-0157-1>
- Qvistgaard, E., Røggind, H., Torp-Pedersen, S., Terslev, L., Danneskiold-Samsøe, B., & Bliddal, H. (2001). Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by Doppler technique. *Annals of the rheumatic diseases*, 60(7), 690–693. <https://doi.org/10.1136/ard.60.7.690>
- Rizzo, G., Raffeiner, B., Coran, A., Ciprian, L., Fiocco, U., Botsios, C., Stramare, R., & Grisan, E. (2015). Pixel-based approach to assess contrast-enhanced ultrasound kinetics parameters for differential diagnosis of rheumatoid arthritis. *Journal of medical imaging (Bellingham, Wash.)*, 2(3), 034503. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.2.3.034503>
- Salaffi, F., Carotti, M., Manganelli, P., Filippucci, E., Giuseppetti, G. M., & Grassi, W. (2004). Contrast-enhanced power Doppler sonography of knee synovitis in rheumatoid arthritis: Assessment of therapeutic response. *Clinical Rheumatology*, 23(4), 285–290. <https://doi.org/10.1007/s10067-004-0878-7>
- Schmidt, W. A., Schmidt, H., Schicke, B., & Gromnica-Ihle, E. (2004). Standard reference values for musculoskeletal ultrasonography. *Annals of the rheumatic diseases*, 63(8), 988–994. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.015081>
- Schueller-Weidekamm, C., Krestan, C., Schueller, G., Kapral, T., Aletaha, D., & Kainberger, F. (2007). Power Doppler sonography and pulse-inversion harmonic imaging in evaluation of rheumatoid arthritis synovitis. *American Journal of Roentgenology*, 188(2), 504–508. <https://doi.org/10.2214/AJR.05.2165>
- Solivetti, F. M., Elia, F., Teoli, M., de Mutiis, C., Chimenti, S., Berardesca, E., & di Carlo, A. (2010). Role of contrast-enhanced ultrasound in early diagnosis of psoriatic arthritis. *Dermatology*, 220(1), 25–31. <https://doi.org/10.1159/000258049>
- Song, I. H., Althoff, C. E., Hermann, K. G., Scheel, A. K., Knetsch, T., Burmester, G. R., & Backhaus, M. (2009). Contrast-enhanced ultrasound in monitoring the efficacy of a bradykinin receptor 2 antagonist in painful knee osteoarthritis compared with MRI. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(1), 75–83. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.080382>

- Song, I. H., Burmester, G. R., Backhaus, M., Althoff, C. E., Hermann, K. G., Scheel, A. K., Werner, C., Knetsch, T., & Schoenharting, M. (2008). Knee osteoarthritis. Efficacy of a new method of contrast-enhanced musculoskeletal ultrasonography in detection of synovitis in patients with knee osteoarthritis in comparison with magnetic resonance imaging. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *67*(1), 19–25.
<https://doi.org/10.1136/ard.2006.067462>
- Stramare, R., Coran, A., Faccinetto, A., Costantini, G., Bernardi, L., Botsios, C., Perissinotto, E., Grisan, E., Beltrame, V., & Raffener, B. (2014). MR and CEUS monitoring of patients with severe rheumatoid arthritis treated with biological agents: A preliminary study. *Radiologia Medica*, *119*(6), 422–431. <https://doi.org/10.1007/s11547-013-0369-5>
- Stramare, R., Raffener, B., Ciprian, L., Scagliori, E., Coran, A., Perissinotto, E., Fiocco, U., Beltrame, V., & Rubaltelli, L. (2012). Evaluation of finger joint synovial vascularity in patients with rheumatoid arthritis using contrast-enhanced ultrasound with water immersion and a stabilized probe. *Journal of Clinical Ultrasound*, *40*(3), 147–154.
<https://doi.org/10.1002/jcu.21887>
- Szkudlarek, M., Court-Payen, M., Strandberg, C., Klarlund, M., Klausen, T., & Ostergaard, M. (2003). Contrast-enhanced power Doppler ultrasonography of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. *European Radiology*, *13*(1), 163–168. <https://doi.org/10.1007/s00330-002-1459-2>
- Tan, W. S., Kelly, S., & Pitzalis, C. (2017). Targeted therapies: what they teach us about the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert review of clinical immunology*, *13*(3), 207–222. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1241710>
- Taylor, P. C. (2003). The value of sensitive imaging modalities in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, *5*(5), 210–213. <https://doi.org/10.1186/ar794>
- Taylor, P. C. (2005). Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy. *Rheumatology (Oxford, England)*, *44*(6), 721–728. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh524>

- Taylor, P. C., & Sivakumar, B. (2005). Hypoxia and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*, 17(3), 293–298.
<https://doi.org/10.1097/01.bor.0000155361.83990.5b>
- Terslev, L., Torp-Pedersen, S., Bang, N., Koenig, M. J., Nielsen, M. B., & Bliddal, H. (2005). Doppler ultrasound findings in healthy wrists and finger joints before and after use of two different contrast agents. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(6), 824–827.
<https://doi.org/10.1136/ard.2004.028548>
- Thompson, P. W., Silman, A. J., Kirwan, J. R., & Currey, H. L. (1987). Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis. Correlation with the acute-phase response. *Arthritis and rheumatism*, 30(6), 618–623.
<https://doi.org/10.1002/art.1780300603>
- Tins, B. J., & Butler, R. (2013). Imaging in rheumatology: reconciling radiology and rheumatology. *Insights into imaging*, 4(6), 799–810. <https://doi.org/10.1007/s13244-013-0293-1>
- van Gestel, A. M., Haagsma, C. J., & van Riel, P. L. (1998). Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis and rheumatism*, 41(10), 1845–1850. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199810\)41:10<1845::AID-ART17>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199810)41:10<1845::AID-ART17>3.0.CO;2-K)
- van Nies, J. A., Alves, C., Radix-Bloemen, A. L., Gaujoux-Viala, C., Huizinga, T. W., Hazes, J. M., Brouwer, E., Fautrel, B., & van der Helm-van Mil, A. H. (2015). Reappraisal of the diagnostic and prognostic value of morning stiffness in arthralgia and early arthritis: results from the Groningen EARC, Leiden EARC, ESPOIR, Leiden EAC and REACH. *Arthritis research & therapy*, 17(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0616-3>
- Wamser, G., Bohndorf, K., Vollert, K., Bücklein, W., & Schalm, J. (2003). Power Doppler sonography with and without echo-enhancing contrast agent and contrast-enhanced MRI for the evaluation of rheumatoid arthritis of the shoulder joint: Differentiation between synovitis and joint effusion. *Skeletal Radiology*, 32(6), 351–359.
<https://doi.org/10.1007/s00256-003-0632-2>

Wells, G., Becker, J. C., Teng, J., Dougados, M., Schiff, M., Smolen, J., Aletaha, D., & van Riel, P. L. (2009). Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(6), 954–960. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.084459>

Zhao, C. Y., Jiang, Y. X., Li, J. C., Xu, Z. H., Zhang, Q., Su, N., & Yang, M. (2017). Role of Contrast-enhanced Ultrasound in the Evaluation of Inflammatory Arthritis. *Chinese medical journal*, 130(14), 1722–1730. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.209885>

Anexo I

Tabela 1 Agentes de contraste ecográfico aprovados

Nome	Primeira aprovação clínica	Material do revestimento	Gás	Aplicação (exemplos)	Produção/distribuidor	Países
Sonazoid	2007	Fosfolípido	Perfluorobutano	Perfusão do miocárdio, fígado	GE Healthcare, Buckinghamshire, Reino Unido/Daiichi Sanki, Tokyo, JP	Japão, Coreia do Sul
Imagent/Imavist	2002, retirado	Fosfolípido	Perfluorohexano, azoto	Ecocardiografia, perfusão do miocárdio, tumores ou alterações circulatorias	Schering AG, Berlim, Alemanha	EUA
Lumason/SonoVue	2001/2004	Fosfolípido	Hexafluoreto de enxofre	Opacificação do ventrículo esquerdo, <i>enhancement</i> microvascular (fígado e detecção de lesões mamárias)	Braceo Diagnostics, Milão, Itália	EUA, Europa, China
Definity/luminty	2001/2006	Fosfolípido	Octafluoropropano	Ecocardiografia, fígado e rins (Canadá)	Lantheus Medical Imaging, North Billerica, MA	América do Norte, Europa
Optison	1998	Albumina	Octafluoropropano	Opacificação do ventrículo esquerdo	GE Healthcare, Buckinghamshire, Reino Unido	EUA, Europa
Levoist	1995, retirado	Micropartículas de galactose	Ar	Imagem do coração, Doppler	Schering AG, Berlim, Alemanha	Canadá, Europa, China, Japão
Albunex	1993, retirado	Albumina	Ar	Imagem transpulmonar	Molecular Biosystems Inc, São Diego, CA	Japão, EUA
Echovist	1991, retirado	Micropartículas de galactose	Ar	Imagem do coração direito	Schering AG, Berlim, Alemanha	Alemanha, Reino Unido

Adaptado de "Contrast-Enhanced Ultrasound" (Hunt & Romero, 2017)