UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ARIANE PRISCILLA MAGALHÃES TENÓRIO

Radiômica de imagens de ressonância magnética de articulações sacroilíacas:
um estudo para a identificação de biomarcadores quantitativos
para sacroiliíte e espondiloartrite

ARIANE PRISCILLA MAGALHÃES TENÓRIO

Radiômica de imagens de ressonância magnética de articulações sacroilíacas:
um estudo para a identificação de biomarcadores quantitativos
para sacroiliíte e espondiloartrite

Versão Corrigida

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Mazzoncini de Azevedo Marques

Ribeirão Preto

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Tenorio, Ariane Priscilla Magalhães

Radiômica de imagens de ressonância magnética de articulações sacroilíacas: um estudo para a identificação de biomarcadores quantitativos para sacroiliíte e espondiloartrite. Ribeirão Preto, 2019.

81 p.: il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Azevedo-Marques, Paulo Mazzoncini de.

1. espondilartrite; 2. sacroileíte; 3. biomarcadores; 4. inteligência artificial; 5. ressonância magnética

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: Ariane Priscilla Magalhães Tenório

Título: "Radiômica de imagens de ressonância magnética de articulações sacroilíacas: um estudo para a identificação de biomarcadores quantitativos para sacroiliíte e espondiloartrite".

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientador: Paulo Mazzoncini de

Azevedo-Marques

Aprovada em: 18/12/2019

Banca Examinadora

Nome dos Participantes da Banca	Função	Sigla da CPG	Resultado
Paulo Mazzoncini de Azevedo Marques	Presidente	FMRP - USP	Não Votante
Jorge Elias Júnior	Suplente	FMRP - USP	APROVATA
Marco Aurelio Guimarães	Suplente	FMRP - USP	APROVADA
Edilson Carlos Caritá	Suplente	UNAERP - Externo	

Resultado Final: APROVABA

Marco Aurelio Guimarães

Paulo Mazzoncini de Azevedo Marque: Presidente da Comissão Julgadora

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Wirlene e Junior, pelo amor incondicional e por sempre apoiarem as minhas decisões.

Sem vocês, jamais teria chegado onde cheguei.

E ao meu marido, Raninho, pela valiosa colaboração e paciência para realização desse sonho. Você é luz na minha vida.

A vocês, minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, meus tios, meus primos, mas em especial, ao meu irmão, Anderson, e minha cunhada, Deysi, por entenderem minha ausência, pelo apoio incondicional e por serem exemplos na minha formação.

Agradeço aos meus irmãos adotivos, Lígia e Bruninho, e minha comadre, Dafne, pela parceria e momentos de descontração compartilhados. Ao meu sogro, Raniery e, em especial, minha sogra, Magal, pelos conselhos e incentivos prestados durante toda a minha trajetória.

Às minhas sobrinhas, Emily e Florinha, que me motivam a ser uma pessoa melhor e por diminuírem o peso de dias árduos pela leveza de suas presenças.

Ao meu orientador, Professor Paulo, por acreditar no meu potencial e me inserir em sua equipe de pesquisa. Gratidão pela oportunidade.

Ao professor Marcello e aos doutores Luppino e Vitor, pelo suporte e contribuição para elaboração desse trabalho.

Aos colegas do CCIFM, Matheus, Hilton, Natália e Rodolfo pelos bons momentos compartilhados e contribuição para melhoria do trabalho.

À minha família de São Paulo, Diógenes, Felipe, Samara, Karina, Juninho, Luana e dona Miralda pelo suporte, carinho e companheirismo prestados.

A todas as minhas amigas de colégio e faculdade, que se fazem presentes em minha vida, obrigada pela torcida e incentivo.

Às instituições e programas Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, Programa de Aperfeiçoamento de Ensino (PAE), pelas bolsas e apoios financeiros durante todo o curso e pesquisa.

Enfim, agradeço a todos que participaram dessa jornada, mesmo que com uma simples palavra consoladora, ou que acreditaram no potencial do meu trabalho.



RESUMO

TENORIO, Ariane Priscilla Magalhães Tenório. Radiômica de imagens de ressonância magnética de articulações sacroilíacas: um estudo para a identificação de biomarcadores quantitativos para sacroiliíte e espondiloartrite. 2019. 81 p. Tese (Doutorado em Clínica Médica – Investigação Biomédica), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

A espondiloartrite (EpA) refere-se a um grupo de doenças imuno-mediadas caracterizadas pela inflamação crônica no esqueleto axial, nas articulações periféricas e/ou nas ênteses. A terapia utilizada para redução dos sintomas pode ser determinada após avaliação do subtipo de EpA que acomete o indivíduo, o que torna o seu diagnóstico e subclassificação essenciais para o sucesso medicamentoso nos pacientes. Existem vários diagnósticos diferenciais para EpA, que se utilizam de sinais clínicos somados aos achados radiológicos de imagens de Ressonância Magnética (RM), como inflamação ativa nas articulações sacroilíacas (sacroiliíte) e edema na medula óssea, por exemplo. Considerando a importância dessa doença e a complexidade sintomática da EpA, este estudo realizou uma investigação retrospectiva de biomarcadores e modelos computadorizados (radiômicos) de achados em imagens de RM visando a associação de características quantitativas de articulações sacroilíacas com os desfechos clínicos de sacroiliíte, espondiloartrite e seus subtipos axial e periférica. Para a realização da pesquisa, exames de RM foram, primeiramente, obtidos por sequência SPAIR T2w (do Inglês Spectral Attenuated Inversion Recovery T2-weighted) e STIR (do Inglês Short Tau Inversion Recovery) de pacientes com suspeita de espondiloartrite, e as articulações sacroilíacas foram segmentadas manualmente por especialistas. Em seguida, características radiômicas foram extraídas das imagens segmentadas de RM possibilitando a análise associativa com os desfechos clínicos por meio de métodos estatísticos e de aprendizado de máquina. Além disso, foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman (|p|) para medir a intensidade da associação entre os biomarcadores radiômicos e as variáveis clínicas Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e Proteína C Reativa (PCR), bem como os índices BASDAI (do Inglês Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index), BASFI

(do Inglês *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) e MASES (do Inglês *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score*). Os resultados obtidos nas avaliações individuais (análise univariada) ou combinados (análise multivariada) evidenciaram que biomarcadores estudados apresentam associação, pelo menos, moderada com a EpA e os padrões inflamatórios tanto para a sequência STIR quanto para a SPAIR. Ou seja, as análises quantitativas foram capazes de diferenciar EpA de outras doenças, como também foram capazes de indicar os subtipos da EpA (p < 0,001). Foi identificado que existe correlação entre os biomarcadores investigados e as variáveis clínicas com intensidades que oscilam de fraca a moderada (|p| = 0,33 – 0,57, p < 0,05). Embora os valores de correlação obtidos tenham sido relativamente baixos, foram estatisticamente significativos em ambas as sequências. Foi possível evidenciar que a aplicação da abordagem radiômica se constitui em uma potencial ferramenta não invasiva para o auxílio ao diagnóstico da sacroiliíte e subclassificação da EpA, a partir de imagens de RM de articulações sacroilíacas.

Palavras-chave: espondilartrite; sacroileíte; biomarcadores; inteligência artificial ressonância magnética.

ABSTRACT

TENORIO, Ariane Priscilla Magalhães Tenório. Magnetic resonance imaging radiomics of sacroiliac joints: a study for identification of quantitative biomarkers for sacroiliitis and spondyloarthrits. 2019. 81 p. Tese (Doutorado em Clínica Médica – Investigação Biomédica), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Spondyloarthritis (SpA) refers to a set of immune-mediated diseases characterized by chronic inflammation in the axial skeleton, peripheral joints and/or enthesis. The therapy used for symptom reduction can be determined after evaluation of the SpA subtype, which makes the diagnosis and subclassification of these essential for the patients' medication success. There are several differential diagnoses for SpA, which consist of clinical signs plus radiological findings of magnetic resonance imaging (MRI), such as active inflammation in the sacroiliac joints (sacroiliitis) and bone marrow edema. Due to the symptomatic complexity of SpA, this research conducted a retrospective investigation of computerized imaging models (radiomic biomarkers) to associate quantitative MRI features of sacroiliac joints exams with the clinical outcomes of sacroiliitis, spondyloarthritis and their subtypes (axial and peripheral). First of all, MRI exams were obtained by SPAIR (Spectral Attenuated Inversion Recovery) and STIR (Short Tau Inversion Recovery) sequences from patients with suspected SpA. Then, the sacroiliac joints were manually segmented. Lastly, the radiomic biomarkers were extracted from the segmented images, allowing the associative analysis with clinical outcomes by means of statistical and machine learning methods. Further, the Spearman correlation coefficient (|p|) was calculated to measure the intensity of the association between radiomic biomarkers and standard clinical variables like erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) as well as the BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) and MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score) indices. All performances obtained by biomarkers in individual (univariate analysis) or combined (multivariate analysis) forms were at least moderately associated with SpA and inflammatory patterns for both SPAIR and STIR MRI sequences. In other words, the analyses were able to differentiate SpA from other

diseases, as well as indicate the subtypes of SpA (p value < 0.001). In this analysis it was identified that there was a correlation between the biomarkers and the variables with intensities ranging from weak to moderate (|p| = 0.33 - 0.57, p value < 0.05). Although the correlation presented low values, they were statistically significant in both sequences. It was possible to show that the application of the radiomic approach constitutes a potential noninvasive tool to aid the diagnosis of sacroiliitis and subclassifications of the SpA based on MRI images of sacroiliac joints.

Keywords: spondylarthritis; sacroiliitis; biomarkers; artificial intelligence; magnetic resonance imaging.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Espectro de doenças pertencentes ao grupo das Espondiloartrites	
(EpA)	21
Figura 2. Critérios de classificação do ASAS para a espondiloartrites axiais	23
Figura 3. Critérios de classificação do ASAS para a espondiloartrites	
periféricas	23
Figura 4. Imagens de RM de: a) articulação sacroilíaca (área circulada); b)	
Lesão de Romanus identificada pela seta	24
Figura 5. Segmentação e transformação geométrica das articulações	
sacroilíacas. a) Regiões de interesse em destaque. b) Articulaçõessacroilíacas	
segmentadas. c) Imagem segmentada após warping	34
Figura 6. Representação de uma imagem digital de RM por meio de uma	
matriz de níveis de cinza	36
Figura 7. Esquema do mecanismo da Rede Neural Artificial utilizada neste	
trabalho	39
Figura 8. Correlação absoluta ($ \rho $) entre os biomarcadores radiômicos	
extraídos das imagens de RM na sequência STIR (a) e SPAIR (b) com as	
variáveis clínicas	50
Figura 9. Associação dos 11 biomarcadores radiômicos comuns a todas as	
variáveis estudadas, avaliada pela correlação de Spearman (ρ) exibida por	
mapa de calor	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avanço dos critérios diagnósticos para as espondiloartrites	22				
Tabela 2. Exemplos de instrumentos de avaliação clínica da EpA	26				
Tabela 3. Descrição dos dados clínicos dos pacientes utilizados nesse trabalho	33				
Tabela 4. Lista dos biomarcadores radiômicos extraídos de cada exame de RM					
das articulações sacroilíacas direita e esquerda	38				
Tabela 5. Potencial associativo de acordo com o valor de AUC					
Tabela 6. Interpretação do coeficiente de correlação					
Tabela 7. Maiores performances obtidas por aprendizado de máquina	45				
Tabela 8. Maiores performances obtidas por aprendizado de máquina	49				

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Boxplot dos sete biomarcadores com maior significância	
estatística para a caracterização da inflamação em imagens de RM das	
articulações sacroilíacas na sequência SPAIR e seus respectivos valores de	
AUC entre parênteses	42
Gráfico 2. Boxplot dos sete biomarcadores com maior significância	
estatística para a caracterização das EpA (espondiloartrite) e seus	
respectivos valores de AUC entre parênteses	43
Gráfico 3. Boxplot dos sete biomarcadores com maior significância	
estatística para os subtipos da EpA e seus respectivos valores de AUC entre	
parênteses	44
Gráfico 4. Boxplot dos sete biomarcadores com maior significância	
estatística para a caracterização da inflamação em imagens de RM das	
articulações sacroilíacas na sequência STIR e seus respectivos valores de	
AUC entre parênteses	46
Gráfico 5. Boxplot dos sete biomarcadores com maior significância	
estatística para a caracterização das EpA (espondiloartrite) e seus	
respectivos valores de AUC entre parênteses	47
Gráfico 6. Boxplot dos sete biomarcadores com maior significância	
estatística para os subtipos da EpA e seus respectivos valores de AUC entre	
parênteses	48

LISTA DE ABREVIATURAS

AE Artrite Enteropática

AP Artrite Psoriática

AR Artrite Reumatoide

ASAS do Inglês Assessment on SpondyloArthritis International Society

AUC Área sob a curca ROC

BASDAI do Inglês Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index

BASFI do Inglês Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

CAD do Inglês Computer Aided Diagnosis/Detection

DICOM do Inglês Digital Imaging and Communications in Medicine

DII Doença Inflamatória Intestinal

EA Espondilite Anquilosante

El Espondilite Indiferenciada

EpA Espondiloartrite

HLA-B27 Antígeno Leucocitário Humano (do Inglês Human Leucocyte Antigen)

KNN do Inglês K-Nearest Neighbors

MASES do Inglês Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score

PCR Proteína C-Reativa

RBF do Inglês Radial-Basis Function Network

RM Ressonância Magnética

RNA Rede Neural Artificial

ROI Região de Interesse

RSR Relação Sinal-Ruído

SPAIR do Inglês Spectral Attenuated Inversion Recovery

STIR do Inglês Short Tau Inversion Revovery

VHS Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	18
2.REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 Espondiloartrite	20
2.2 Sacroiliíte	24
2.3 Instrumentos de Avaliação	25
2.4 Radiômica	27
2.5 Justificativa	29
3.OBJETIVOS	31
4.MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1 Pacientes	32
4.2 Aquisição e Segmentação das Imagens	34
4.3 Extração dos biomarcadores radiômicos	35
4.4 Análise dos dados e aprendizado de máquina	38
4.4.1 Análises univariada e multivariada para associação radiômica	
categórica	38
4.4.2 Análise univariada para correlação radiômica contínua	40
5.RESULTADOS	41
5.1 Avaliação radiômica na sequência de RM SPAIR	41
5.1.1 Análise Univariada	41
5.1.2 Análise Multivariada	44
5.2 Avaliação radiômica na sequência de RM STIR	45
5.2.1 Análise Univariada	45
5.2.2 Análise Multivariada	48
5.3 Correlação de Spearman entre os biomarcadores radiômicos e clínicos	49
6.DISCUSSÃO	52
7.CONCLUSÕES	59
7.1 Sugestões para trabalhos futuros	59
7.2 Contribuições Científicas	60
REFERÊNCIAS	61
ANEXO A - BASDAI: Questionário desenvolvido para medir os sintomas e a	
atividade da doença	69

ANEXO B - BASFI: Questionário que avalia a capacidade funcional do	
indivíduo	70
ANEXO C - MASES: Durante o exame físico, aplica-se pressão sobre 13	
pontos pré-determinados para pesquisa de dor	71
ANEXO D - Aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa	72
APÊNDICE 1 - Lista dos biomarcadores radiômicos mais significativos com	
seus respectivos valores de AUC para associação com EpA e Subtipo,	
extraídos de imagens de ressonância magnética	73
APÊNDICE 2 - Combinação dos biomarcadores radiômicos que resultam	
maior AUC da análise multivariada em imagens de RM na sequência SPAIR	76
APÊNDICE 3 - Lista dos biomarcadores radiômicos mais significativos com	
seus respectivos valores de AUC, extraídos de imagens de ressonância	
magnética	77
APÊNDICE 4 - Combinação dos biomarcadores radiômicos que resultam	
maior AUC da análise multivariada em imagens de RM na sequência STIR	80
APÊNDICE 5 - Coeficiente ρ para 10 biomarcadores radiômicos ordenados	
da maior intensidade de correlação para a menor	82

1. INTRODUÇÃO

O conceito de Espondiloartrite (EpA) abarca um conjunto de doenças c manifestações clínicas comuns. Fazem parte desse grupo a Espondilite Anquilosante (EA), Artrite Psoriática (AP), Artrite Reumatoide (AR) e a Artrite Enteropática (AE). Alguns casos são também intitulados como Espondilite Indiferenciada (EI) devido à dificuldade em definir um diagnóstico pela diversidade do quadro clínico apresentado pelo paciente (SAMPAIO-BARROS et al., 2007).

A EA é uma doença que afeta primariamente a coluna vertebral e articulações sacroilíacas; já na AR as articulações mais prejudicadas são as mãos, os punhos, os cotovelos, os ombros, os joelhos, os tornozelos e a coluna cervical (AZEVEDO et al., 2016; ANDRADE; DIAS, 2019). A AP possui espectro da inflamação articular amplo, variando de doença axial a periférica; entretanto, lesões ungueais são comuns, o que pode diferenciar os doentes com AP daqueles com AR (OLIVEIRA, 2015). A AE corresponde ao processo inflamatório envolvendo o trato gastrointestinal, como a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, acompanhado de manifestações inflamatórias nas articulações periféricas ou axiais (LANNA et al., 2006).

A EpA acomete preferencialmente indivíduos na segunda e terceira décadas de vida, o que pode gerar um forte impacto socioeconômico por representar um grupo de doenças incapacitantes a médio e longo prazo e afetar diretamente a qualidade de vida destes indivíduos (TORRES; CICONELLI, 2006). A exemplo da rigidez da coluna vertebral causada pela EA, que se não tratada, é levada à anquilose completa promovendo redução extrema da mobilidade. Este tipo de situação limita o paciente em suas atividades laborais devido à dificuldade de adaptação a outras atividades profissionais. Dessa forma, os pacientes no auge de sua vida produtiva podem se aposentar mais precocemente, gerando, assim, custos adicionais ao sistema público (AZEVEDO et al., 2016).

Por isso, é importante que a doença seja identificada em seu estágio inicial utilizando métodos que conduzam a um prognóstico mais preciso dos casos e, consequentemente, aumentem as chances do sucesso terapêutico. Nessa perspectiva, os achados em imagens de ressonância magnética (RM) são importantes para descrever um diagnóstico precoce de EpA, bem como, para mensurar a atividade

da doença diante das terapias empregadas ao paciente (RUDWALEIT; TAYLOR, 2010).

Tanto os médicos quanto os pacientes podem ser beneficiados pela a análise computadorizada de imagens médicas, uma vez que esta pode dar suporte à decisão clínica e terapêutica, constituindo-se em um método promissor para agilizar a decisão clínica e gerar reduções na fila de espera, potencializar o tratamento adequado e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida do paciente. Uma abordagem possível para esse fim é a radiômica, que constitui um processo de extração massiva de características quantitativas das imagens médicas que, quando associadas aos dados clínicos dos pacientes, permitem a investigação de variáveis, a identificação de biomarcadores e a confirmação de hipóteses (GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016).

Partindo do princípio que as ações e os serviços públicos de saúde devem ter a capacidade de resolução das demandas em todos os níveis de assistência, o presente trabalho focou no apoio à caracterização das EpA, buscando potencializar a predição do diagnóstico e o benefício do indivíduo no que tange ao seu esquema terapêutico.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Espondiloartrite

O termo "Espondiloartrite", ou simplesmente EpA, corresponde a um grupo de doenças inflamatórias crônicas (Figura 1) que compartilham características clínicas e genéticas em comum. Estas características incluem inflamação do esqueleto axial, como as articulações sacroilíacas e espinha; artrite periférica com predominância nas extremidades baixas; entesite; dactilite; uveíte; psoríase; Doença Inflamatória Intestinal (DII); e associação com o antígeno leucocitário humano (do Inglês *Human Leucocyte Antigen* – HLA) B27 (RUDWALEIT et al., 2009; GARG; VAN DEN BOSCH; DEODHAR, 2014).

O subtipo axial é um termo designado que abarca condições inflamatórias primariamente na região da coluna que incluem espondilite anquilosante e Epa axial não-radiográfica (WANG; WARD, 2018). Em condições nas quais o esqueleto periférico é primariamente comprometido, denomina-se EpA periférica, como artrite psoriática, artrite reativa e artrite associada à DII ou enteropática (RUDWALEIT et al., 2011; GARG; VAN DEN BOSCH; DEODHAR, 2014). Alguns casos são também intitulados como Espondilite Indiferenciada devido à dificuldade em definir um diagnóstico pela diversidade do quadro clínico apresentado (SAMPAIO-BARROS et al., 2007).

O grupo das EpA possui grande variação no que tange as estimativas de prevalência devido às diferenças nas características demográficas e metodológicas para obtenção dos dados. Uma revisão sistemática elaborada por Stolwijk e colaboradores (2016) apontou que a prevalência de EA foi alta em homens e a EpA axial não radiográfica foi mais comum em mulheres, indicando que as alterações estruturais se desenvolvem mais tardiamente ou são menos frequentes nelas do que em homens. A EA afeta, principalmente, jovens adultos, nos quais a maioria pode apresentar os primeiros sintomas antes dos 30 anos. Entretanto, a prevalência de EpA periférica acomete indistintamente os gêneros, mas se relaciona com a idade, acometendo, geralmente, indivíduos na faixa de 50 a 60 anos (BRAUN; SIEPER, 2007; STOLWIJK et al., 2016).

Doenças reumáticas como a EpA, podem ocasionar limitações na mobilidade devido à lombalgia, rigidez articular e astenia. Como a doença começa a se manifestar entre a adolescência e o início da fase adulta, o indivíduo acometido fica com a sua capacidade física comprometida gerando forte impacto na realização de atividades diárias, bem como, nas relações pessoais e sociais (AISSAOUI et al., 2017; AZEVEDO et al., 2016). Todo esse conjunto de fatores acarreta o aumento tanto dos custos diretos (ex. medicamentos, fisioterapia, etc) como dos custos indiretos associados à aposentadoria por motivo de doença.

Evidências científicas apontam que os subtipos axial e periférico possam ser originados por mecanismos celulares e moleculares distintos e, por isso, devam ser tratados de forma igualmente distintas (PARAMARTA; BAETEN, 2013). Um exemplo disso é que fármacos antirreumáticos modificadores das doenças (FARMDs) podem ser eficazes na EpA periférica, mas não para o subtipo axial (PARAMARTA; BAETEN, 2013).

O grupo das EpA apresenta uma variedade de características clínicas e o diagnóstico de cada doença pode se basear nos achados laboratoriais, radiológicos e, sobretudo, na anamnese e no exame físico. Na tentativa de agrupar todo este amplo e heterogêneo grupo de doenças, propuseram-se vários critérios classificatórios que facilitam a identificação das características mais importantes para o diagnóstico (SAMPAIO-BARROS et al., 2007). A Tabela 1 apresenta a evolução temporal dos critérios de diagnóstico para as EpA.

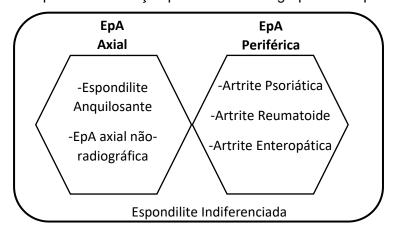


Figura 1. Espectro de doenças pertencentes ao grupo das Espondiloartrites (EpA).

Fonte: Adaptado de GARG; VAN DEN BOSCH; DEODHAR, 2014.

Os descritores mais recentes para espondiloartrite foram propostos pelo grupo ASAS (do Inglês *Assessment on SpondyloArthritis International Society*), os quais reúnem características capazes de distinguir as espondiloartrites axiais das periféricas. Nas EpA axiais, o grupo ressalta a presença de dor lombar inflamatória por mais de três meses de duração, em indivíduos com menos de 45 anos, somado ao diagnóstico de sacroiliíte por imagem (em RM ou radiografia) ou à presença do HLA-B27 (Figura 2). Já para EpA periférica evidencia-se a presença de artrite ou entesite ou dactilite (Figura 3) (SIEPER et al., 2009; RUDWALEIT et al., 2011).

A maior vantagem desse critério de classificação é a identificação da EpA em pacientes pré-radiográficos ou não-radiográficos (definidos como aqueles que apresentam sacroiliíte ativa na RM preditiva para o desenvolvimento da espondilite anquilosante), o que possibilita que os médicos instituam o tratamento de forma precoce; além de distinguir a inflamação ativa (inflamação da medula óssea) de danos crônicos, resultantes de inflamações prévias (esclerose, anquiloses, entre outras) (GARG; VAN DEN BOSCH; DEODHAR, 2014).

Tabela 1. Avanço dos critérios diagnósticos para as espondiloartrites.

Evolução dos critérios para classificação das espondiloartrites					
Roma (1963) ^{a,b}	Espondilite anquilosante como uma doença única de				
Koma (1903)	espondiloartrite com critérios de diagnóstico bem limitados.				
	Definições mais específicas e forneceu métodos de classificação				
Nova lorque (1968) ^b da sacroiliíte. O diagnóstico era confirmado de acordo con					
	grau de sacroiliíte somado aos critérios clínicos				
Nova Iorque	Adição de critérios mais consistentes, como dor lombar por mais				
Modificado (1984) ^{b,c}	de 3 meses				
	Amor: fornecia diferenças entre as características da EpA e				
	melhor para diagnosticá-la. Incluiu como critérios de diagnóstico				
Bernard Amor (1990)	a resposta aos AINE's, HLA-B27 positivo ou história familiar de				
e Grupo Europeu de	EpA, porém a radiografia da sacroiliíte, apesar de constituir				
Estudo das	critério, não era essencial visto que o diagnóstico é dado pela				
Espondiloartrites	soma das características encontradas.				
(ESSG) ^{b, c}	ESSG: a presença de dor lombar ou sinovite deve estar presente				
	antes de que qualquer outro critério seja considerado.				

Inclusão do diagnósti				ecoc	e: sacroiliíte	detectada p	or RM
ASAS (2009)°	antes	do	aparecimento	na	radiografia.	Pacientes	eram
	diagnó	stica	dos com EpA ax	kial n	ão radiográfic	a.	

Fonte: ^a GARG; VAN DEN BOSCH; DEODHAR, 2014; ^b ALILING; BRENT, 2016; ^c SIEPER et al., 2009.

Entretanto, muitos autores criticam o critério da ASAS pela heterogeneidade das características clínicas; além disso, é inapropriado especialmente na ausência de sinais inflamatórios, como sinovite periférica, uveíte, proteína C reativa (PCR) elevada, o que pode levar a erros de diagnósticos na prática clínica (KUCYBALA; URBANIK; WOJCIECHOWSKI, 2018). Por isso, é ainda necessário elaborar um método mais específico de avaliação para EpA axial, pois melhorando sua especificidade poderia ajudar a evitar variabilidade diagnóstica, e consequentemente, potencializar o sucesso terapêutico.

Figura 2. Critérios de classificação do ASAS para as espondiloartrites axiais.

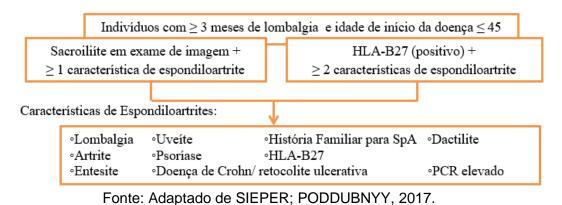
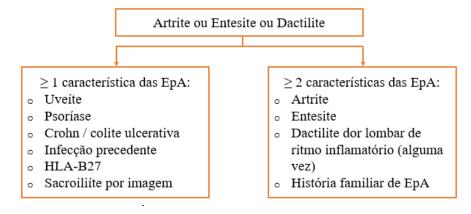


Figura 3. Critérios de classificação do ASAS para as espondiloartrites periféricas.



Fonte: Adaptado de RUDWALEIT et al., 2011.

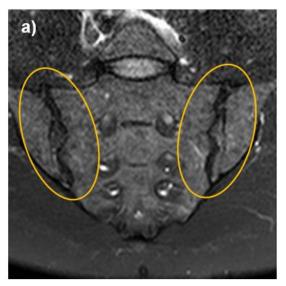
2.2 Sacroiliíte

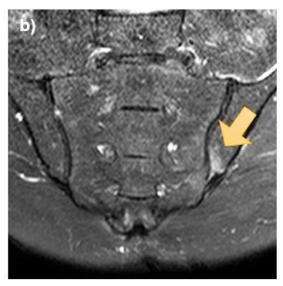
A inflamação de articulações sacroilíacas (Figura 4.a) ocasionada por um processo não-infeccioso é denominada sacroiliíte e constitui critério diagnóstico de espondiloartrite em casos de HLA-B27 negativo (MONTANDOM et al., 2007). Geralmente, a inflamação dessas articulações é a causa da dor lombar ou lombocitalgia.

O edema de medula óssea (ou osteíte) em exames de imagem de RM é indicativo de sacroiliíte em atividade, entretanto, não constitui um sinal patognomônico de EpA. Além disso, as lesões agudas também podem ser caracterizadas pela presença de entesite, sinuvite ou capsulite vistas em exames de imagem (RUDWALEIT et al., 2009; DE CASTRO et al., 2017).

Para observar a osteíte em exames de imagem de RM é convencional utilizar a sequência STIR (do Inglês *Short Tau Inversion Recovery*) com saturação de gordura, embora a sequência SPAIR T2w (do Inglês *Spectral Attenuated Inversion Recovery T2-weighted*) também possa ser empregada (SIEPER et al., 2009; DALTO et al., 2017). Na RM em sequência STIR, a osteíte é caracterizada como área de hipersinal, denominada "lesão de Romanus" e é visualizada como cantos brilhantes (Figura 4.b) (KIM et al., 2008; DE CASTRO et al., 2017).

Figura 4. Imagens de RM de SPAIR de: a) articulação sacroilíaca (área circulada); b) Lesão de Romanus identificada pela seta.





Fonte: Acervo da Autora.

As imagens das articulações sacroilíacas e da espinha têm papel fundamental no diagnóstico, classificação e monitoramento da EA e outras EpAs (RUDWALEIT et al., 2009). A EA é extensamente estudada pelo grupo ASAS que, com intuito de estabelecer diagnóstico precoce e tratamento apropriado, propôs a inclusão da RM como critério classificatório, contrastando com os critérios classificatórios anteriores que utilizavam apenas achados em radiografias planas (SIEPER et al., 2009).

Deve-se ressaltar que a radiografia é importante nos critérios diagnósticos da sacroiliíte, entretanto, nessa técnica só é possível visualizar anormalidades após 3 a 7 anos de existência da doença, devido à baixa sensibilidade na detecção de características inflamatórias iniciais (DE CASTRO et al., 2017). Assim, esse método só é útil quando o processo se torna crônico, sendo inviável para diagnóstico precoce das EpA. Por outro lado, a RM e tomografia computadorizada são bastante úteis na avaliação da articulação sacroilíaca e diagnóstico precoce das EpA, principalmente pela capacidade de detecção e diferenciação das alterações agudas e crônicas (MONTANDOM et al., 2007; SUDOŁ-SZOPIŃSKA; PŁAZA; PRACOŃ, 2016).

2.3 Instrumentos de avaliação

Uma vez que o diagnóstico foi estabelecido e em função da sua característica de longa duração, as medições quantitativas para monitorar e avaliar o prognóstico da EpA a longo prazo são alcançadas por meio de questionários de autoavaliação. Estes questionários são respondidos pelo próprio paciente, ou seja, têm enfoque nos aspectos da saúde sob o ponto de vista do paciente (CUSMANICH, 2006).

Diversos instrumentos de avaliação foram descritos devido à dificuldade de mensurar a progressão da EpA baseando-se apenas em alguns parâmetros clínicos ou laboratoriais. Inicialmente, eles foram desenvolvidos para pacientes com AS. No entanto, foram propostas adaptações ao longo dos anos para que abranja todas as doenças que constituam a EpA (SHINJO; GONÇALVES; GONÇALVES, 2006; ROUSSOU; SULTANA, 2010). Na Tabela 2 são apresentados alguns instrumentos de avaliação e suas respectivas finalidades.

É importante salientar que estes instrumentos geram valores estimados da atividade da doença, do grau de comprometimento funcional e o impacto da doença

na vida do paciente, visto que, não há possibilidade de quantificar características subjetivas e pessoais (SAMPAIO-BARROS et al., 2007).

Tabela 2. Exemplos de instrumentos de avaliação clínica da EpA.

Instrumentos	Avaliação					
BASDAI	Cintomos a atividada da dagras					
ASDAS	Sintomas e atividade da doença					
BASFI						
DFI	Comprometimento funcional					
RLDQ						
BASMI	Comprometimento da mobilidade da coluna espinal (define status axial do					
	paciente)					
BASRI	Quantificação radiográfica do acometimento, preferencialmente, das					
	colunas cervical e lombar e da bacia					
HAQ-S	Detecto a importa de decues no quelidade de vida des resistates					
ASQoL	Detecta o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes					
BAS-G	Efeito da doença na percepção global do bem-estar do paciente					
MEI	Examina a inflamação nas ênteses através da dígito-pressão e a					
MASES	quantifica pela intensidade da dor					

Fonte: adaptado de SHINJO; GONÇALVES; GONÇALVES, 2006.

BASDAI, do Inglês *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity* Index; ASDAS, do Inglês *Ankylosing Spondylitis Disease Activity* Index; BASFI, do Inglês *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index;* DFI, do Inglês *Dougados Functional Index*; RLDQ, do Inglês *Revised Leeds Disability Questionnaire*; BASMI, do Inglês *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*; BASRI, do Inglês *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*; ASQoL, do Inglês *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*; BAS-G, do Inglês *Bath Ankylosing Spondylitis Global Score*; MEI, do Inglês *The Mander Enthesis Index*; MASES do Inglês *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*.

O BASDAI (do Inglês *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) e o BASFI (do Inglês *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) (Anexos A e B, respectivamente) são questionários padronizados que quantificam a atividade da EpA e o grau de limitação individual para realizar as atividades usuais, respectivamente, por meio de perguntas que abordam sintomas clínicos como dor e fadiga. Além disso, eles evidenciam as dificuldades nas quais os pacientes lidam no dia a dia (HEUFT-DORENBOSCH et al., 2003; SAMPAIO-BARROS ET AL., 2007; CUSMANICH et al.,

2012). Esses questionários são instrumentos de grande reprodutibilidade, confiáveis, que refletem todo o espectro da doença e são sensíveis às mudanças clínicas (IRONS et al., 2016).

Com o auxílio dessas ferramentas, os especialistas podem instituir tratamentos ou avaliar a eficácia medicamentosa verificando a resposta individual dos pacientes. Diante da importância na prática clínica diária, o BASDAI e o BASFI foram traduzidos e validados para a língua portuguesa (CUSMANICH, 2006).

Já o MASES (do Inglês *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) é um instrumento que é utilizado para a contagem de articulações inflamadas realizada pelo médico especialista, no qual descreve e quantifica a entesite, através da palpação dos principais sítios descritos no questionário (Anexo C) (HEUF-DORENBOSCH et al., 2003). Entretanto, apesar de ser um instrumento válido e viável, ainda é necessário verificar de forma mais precisa a sua sensibilidade a mudanças. Ainda assim, uma outra forma de se avaliar a inflamação nas articulações seria a aplicação do BASDAI questionando sobre dor à pressão ou ao tato (TORRES; CICONELLI, 2006).

2.4 Radiômica

O nível da gravidade da EpA pode ser bastante alto. Prever a progressão da doença constitui um desafio para os profissionais e motivo de aflição para os pacientes que, em alguns casos, sofrerão uma rápida evolução da doença (REVEILLE, 2015). Portanto, identificar biomarcadores para avaliar o risco da doença é uma prioridade para melhorar o manejo do paciente (ABRAMSOM et al., 2015). Além disso, o diagnóstico também é difícil diante da complexidade da doença, como explicitado anteriormente.

Diante disso, vários biomarcadores para o diagnóstico de EpA foram identificados com base em novas ideias sobre o papel causal de bactérias patogênicas (Chlamydia e microbiota intestinal), marcadores genéticos (HLA-B27), marcadores inflamatórios (PCR e citocinas), entre outros (ROMAND; DOUILLARD; BAILLET, 2017). Nesse cenário, o desenvolvimento de (bio)marcadores quantitativos obtidos de imagens médicas poderia ser uma nova vertente que potencialmente traria novas

informações sobre a natureza biológica da doença, sua progressão pós-diagnóstico e evolução terapêutica.

Diante da crescente demanda de pacientes no âmbito público e da necessidade de se instituir terapias alvo para a medicina personalizada que atenda às características inerentes de cada paciente e doença, a necessidade de uma abordagem simples, mas efetiva, de avaliação patológica se tornou essencial. Para tanto, a radiômica pode ser uma alternativa por ser uma ferramenta não-invasiva, rápida e sem custos extras ao sistema público de saúde, por se utilizar de exames de imagens de RM já incluídos na rotina clínica (PERMUTH et al., 2016; GIARDINO et al., 2017; SACCONI et al., 2017; LAMBIN et al., 2017).

A radiômica utiliza algoritmos matemáticos avançados que descrevem a textura das lesões em imagens radiológicas em detalhes específicos que podem passar despercebidos na avaliação visual sem auxílio computadorizado até mesmo em se tratando de especialistas experientes (GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016). Essa abordagem associa características quantitativas (biomarcadores radiômicos) de imagens médicas com desfechos e dados clínicos do paciente.

A técnica de aprendizado de máquina inserida na radiômica permite a identificação de padrões baseada em casos anteriores, tal como ocorre com a inteligência humana (ERICKSON et al., 2017). Integrando-se os atributos extraídos das imagens com os algoritmos de aprendizado de máquina é possível reconhecer padrões não existentes visualmente ou não tão evidentes aos olhos de especialistas experientes e, assim, prever um resultado de acordo com as informações fornecidas provenientes dos prontuários eletrônicos (AERTS, 2016).

A abordagem radiômica é um processo que se inicia na aquisição da imagem médica e segmentação da região de interesse. Após essa etapa, é feita a extração de características quantitativas a partir da imagem segmentada, seguida da seleção das mais relevantes, tornando-as potenciais biomarcadores. Por fim, estes biomarcadores radiômicos são associados com os desfechos e dados clínicos. A associação, neste contexto, é um termo utilizado para descrever o processo de correlação imagemdesfecho, sem relação causa-efeito, e não como sinônimo de combinação, como da Farmacologia. O processo inerente ao uso da abordagem radiômica será melhor detalhado no Capítulo 4 de Materiais e Métodos.

Aplicada exaustivamente no campo da oncologia para a avaliação diagnóstica e prognóstica de tumores malignos (FERREIRA-JUNIOR et al., 2019), a radiômica também tem grande potencial de aplicação em outras áreas que utilizem imagens médicas na rotina de diagnóstico, definição terapêutica e acompanhamento do tratamento dos pacientes (GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016; FAN; FENG; WANG, 2019).

Diversos trabalhos científicos comprovam sua utilização em diferentes áreas da medicina. Nas áreas da psiquiatria e neurologia, a radiômica tem sido estudada no auxílio ao diagnóstico de transtornos cerebrais, como no transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (SUN et al., 2018), transtorno do espectro autista (CHADDAD et al., 2017) e esquizofrenia (CUI et al., 2018); na análise precoce da progressão do comprometimento cognitivo que ocasiona a doença de Alzheimer, bem como, tornar seu diagnóstico mais preciso (LI et al., 2019; ZHOU et al., 2019); e na avaliação da doença de Parkinson Idiopática (CHENG et al., 2019).

Além de fornecer um diagnóstico mais preciso, informações de prognóstico e de resposta terapêutica também podem ser obtidas, como demonstrado por Tian e colaboradores (2018) que investigaram a evolução do tratamento da metilprednisolona intravenosa em pacientes com neuromielite óptica, e por Gabrýs e colaboradores (2018) que verificaram a predição de xerostomia (sensação de boca seca) gerada pela radioterapia dirigida à face e ao pescoço.

A radiômica ainda pode ser empregada para predição de eventos cardiovasculares, como insuficiência cardíaca (CURRIE; IQBAL; KIAT, 2019) e é capaz de reconhecer encefalopatia bilirrubínica (ou kernicterus) em imagens de RM de neonatos (LIU et al., 2019). Em ambos os casos, é necessário agilidade no diagnóstico e intervenção terapêutica imediata por se tratar de casos urgentes.

2.5 Justificativa

Como já foi dito anteriormente, a sacroiliíte é uma das manifestações da EpA e a avaliação da medula óssea subcondral, observada nas imagens de RM das articulações sacroilíacas, é essencial para o diagnóstico precoce e acompanhamento da evolução da inflamação. Vários trabalhos recentes evidenciam a importância do

uso da abordagem radiômica na rotina clínica para aumentar o grau de confiança nos diagnósticos e trazer agilidade na resolução de casos complexos. Entretanto, pelo nosso melhor conhecimento, nenhum grupo de pesquisa verificou anteriormente a aplicabilidade dessa abordagem em imagens do sistema musculoesquelético para o auxílio e caracterização da EpA. Por essa razão, o presente trabalho investiga se a translação da aborgadem radiômica poderia trazer contribuições potenciais para auxílio ao diagnóstico, prognóstico e decisão terapêutica de doenças autoimunes inflamatórias, particularmente na EpA.

3. OBJETIVOS

O objetivo principal desta pesquisa foi avaliar o uso da abordagem radiômica no auxílio ao diagnóstico da espondiloartrite, desenvolvendo uma associação entre os biomarcadores radiômicos extraídos das imagens de RM de articulações sacroilíacas com os dados clínicos do paciente provenientes dos prontuários médicos.

Os objetivos específicos foram:

- Montar um banco de dados de pacientes com suspeita de EpA;
- Identificar e segmentar as articulações sacroilíacas nas imagens de RM;
- Extrair biomarcadores quantitativos das imagens de RM;
- Correlacionar os dados quantitativos obtidos das imagens de RM com os desfechos clínicos: Sacroiliíte positiva ou negativa; Espondiloartrite positiva ou negativa; E, se positiva, axial ou periférica;
- Apontar potenciais biomarcadores radiômicos para o auxílio ao diagnóstico da sacroiliíte e classificação das espondiloartrites;
- Correlacionar as características radiômicas de RM com os atuais biomarcadores clínicos: PCR e VHS e com os atuais biomarcadores índices funcionais e de atividade da doença: BASDAI, BASFI e MASES.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Pacientes

A presente pesquisa se refere a um estudo retrospectivo do tipo coorte que incluía 51 pacientes com suspeitas de espondiloartrite e que foram submetidos ao exame de RM. Entretanto, 4 indivíduos foram excluídos devido à inexistência de dados clínicos complementares nos prontuários eletrônicos do paciente. Como a pesquisa analisa as imagens de exames obtidos pelas sequências SPAIR e STIR, foi necessário dividir as amostras em dois grupos, pois, de um conjunto de 47 pacientes que realizaram o exame na sequência SPAIR, dois deles não realizaram o exame na sequência STIR, totalizando 45 pacientes para este último.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) com insenção de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (nº 2.356.447, Anexo D).

As imagens no padrão DICOM (do Inglês *Digital Imaging and Communications in Medicine*) foram obtidas do Sistema de Arquivamento de Imagens do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica (CCIFM) do HCFMRP-USP, e os dados clínicos foram coletados dos prontuários eletrônicos (disponíveis no sistema Athos) dos pacientes, que estão descritos na Tabela 3.

Neste trabalho, a avaliação das articulações sacroilíacas foi padronizada identificando a presença de inflamações adotando-se a metodologia proposta pelo grupo ASAS. Quando os sinais de edema ósseo medular foram detectados em dois locais diferentes ou no mesmo local em imagens consecutivas de RM a sacroiliíte foi considerada positiva (S+); caso contrário, foi considerada negativa (S-).

O diagnóstico e o subtipo de EpA foram previamente estabelecidos por médicos especialistas após acompanhamento clínico e laboratorial na divisão de reumatologia do HCFMRP-USP, utilizando também exames radiográficos ou de RM, como preconizado pelos critérios do grupo ASAS (SIEPER et al., 2009).

Tabela 3. Descrição dos dados clínicos dos pacientes utilizados nesse trabalho.

	Valores				
Dados	SPAIR (<i>n</i> = 47)	STIR (<i>n</i> = 45)			
Demográficos					
Gênero	Feminino: 17 / Masculino: 30	Feminino: 17 / Masculino:28			
Idade	<24 anos: 8 / 24-50 anos: 28 /	<24 anos: 8 / 24-50 anos: 26 /			
	50 anos >: 11	50 anos >: 11			
Clínicos					
Sacroiliíte	Positiva: 19 / Negativa: 28	Positiva: 19 / Negativa: 26			
ЕрА	Axial: 27 / Periférica: 10	Axial: 26 / Periférica: 10			
Outras doenças	Artrose: 6 / Fibromialgia: 3 /	Artrose: 5 / Fibromialgia: 3 /			
	Lesão óssea: 1	Lesão óssea: 1			
BASDAI ^a	$2,59 \pm 2,14$	$2,67 \pm 2,18$			
	(média ± desvio padrão)	(média ± desvio padrão)			
BASFIa	0,92 ± 1,2	0.78 ± 0.99			
	(média ± desvio padrão)	(média ± desvio padrão)			
MASESa	1,97 ± 2,95	1,73 ± 2,21			
	(média ± desvio padrão)	(média ± desvio padrão)			
Tratamento	AINES: 4 / FARMDs: 19 /	AINES: 3 / FARMDs: 19 / AINES			
	AINES + FARMDs: 12	+ FARMDs: 12			
Laboratoriais					
HLA B27	Positivo: 6 / Negativo: 4	Positivo: 6 / Negativo: 4			
PCR	$1,53 \pm 2,58 \text{ mg/dL}$	1,54 ± 2,55 mg/dL			
	(média ± desvio padrão)	(média ± desvio padrão)			
VHS	13,27 ± 14,7 mm/h	$13,27 \pm 14,7 \text{ mm/h}$			
	(média ± desvio padrão)	(média ± desvio padrão)			

Fonte: Acervo da Autora.

BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score; AINES, Antiinflamatórios não-esteroidais; FARMDs, Fármacos Antirreumáticos Modificadores das Doenças; PCR, Proteína C Reativa; VHS, Velocidade de Hemosedimentação.

^aOs questionários BASDAI, BASFI e MASES se encontram nos anexos A, B e C, respectivamente, deste trabalho.

Quando os pacientes foram diagnosticados como positivo (EpA+), eles também foram classificados de acordo com o subtipo em EpA axial ou EpA periférica; caso

contrário, a etiologia da doença era outra e, portanto, foram classificados como negativo para espondiloartrite (EpA-).

No que se refere aos questionários de autoavaliação, neste trabalho, foram empregados os questionários indicados pelos médicos especialistas e aplicados na rotina clínica do HCFMRP-USP (BASDAI, BASFI e MASES).

Os resultados dos marcadores laboratoriais e da aplicação dos questionários BASDAI, BASFI e MASES foram coletados do prontuário eletrônico do paciente e repassados de forma anonimizada para a análise dos dados. O Sistema Único de Saúde (SUS) não inclui em seu conjunto laboratorial o teste de HLA-B27, mesmo sendo este um indicador importante para o diagnóstico da EpA. Por isso, o resultado desse teste está disponível somente para alguns pacientes que o realizaram de forma particular e não foi viável utilizar esse parâmetro neste estudo.

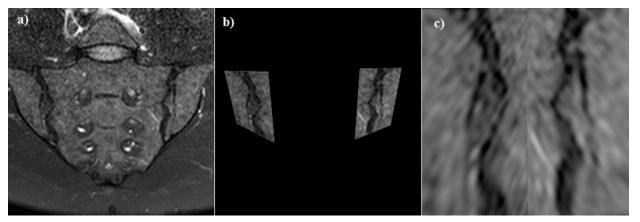
4.2 Aquisição e Segmentação das Imagens

Para a aquisição das imagens de RM, foi utilizado um aparelho de 1.5T (*Achieva, Philips Medical Systems*) usando a bobina de coluna, com os pacientes em decúbito dorsal, em sequência coronal ponderada em T2 SPAIR e STIR, e os seguintes parâmetros técnicos: Tempo de Eco de 60 ms, Tempo de Repetição com intervalo de 1500 a 3000 ms, espessura de corte de 4 mm e matriz de 320 x 320. Para cada exame, seis cortes consecutivos no plano anatômico foram selecionados gerando 282 imagens obtidas por SPAIR e 270 por STIR.

Após a obtenção e anonimização das imagens, foi dado início à segmentação das regiões de interesse (ROIs, do Inglês *Regions of Interest*) que consiste na sua delimitação para que os biomarcadores radiômicos sejam extraídos somente desta área e que estes tenham grande representação em relação as características contidas na imagem. É importante salientar que, as imagens segmentadas foram salvas em formao PNG. As ROIs (Figura 5.a) utilizadas na presente pesquisa foram as articulações sacroilíacas direita e esquerda de cada paciente que após identificadas, foram segmentadas (Figura 5.b) manualmente por médicos radiologistas especialistas no sistema musculoesquelético com o auxílio da ferramenta Adobe Photoshop® CC (FALEIROS et al., 2017).

As regiões contendo as articulações foram inseridas em um fundo preto e transformadas geometricamente por um processo denominado *warping* (Figura 5.c), a fim de expandir as ROIs e reduzir possíveis ruídos de alta frequência (FALEIROS et al., 2017).

Figura 5. Segmentação e transformação geométrica das articulações sacroilíacas. a) Regiões de interesse em destaque. b) Articulações sacroilíacas segmentadas. c) Imagem segmentada após *warping*.



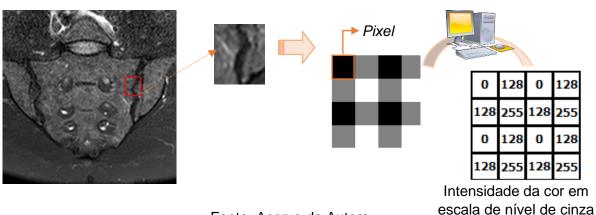
Fonte: Acervo da Autora.

4.3 Extração dos biomarcadores radiômicos

O processo de extração de características de uma imagem fundamenta-se no cálculo de valores numéricos que representam o seu conteúdo visual. Após análise e exclusão das características irrelevantes, restam apenas os biomarcadores radiômicos. Para melhor compreensão dessa etapa, é necessário entender como as imagens são interpretadas computacionalmente.

O computador representa uma imagem digital como uma matriz na qual cada elemento corresponde a um ponto na imagem (*pixel*) e o valor desse elemento se refere à intensidade da cor (ou nível de cinza) do *pixel* (VELHO et al., 2009). Para imagens de 8 *bits*, a escala de nível de cinza possuirá 256 intensidades diferentes (2ⁿ = 2⁸ = 256) pertencentes ao intervalo de 0 a 255, no qual o número 0 corresponde a cor preta, 255 a cor branca e valores intermediários são tons de cinza. A Figura 6 ilustra a correspondência entre uma imagem e sua matriz de níveis de cinza.

Figura 6. Representação de uma imagem digital de RM por meio de uma matriz de níveis de cinza.



Fonte: Acervo da Autora.

Algoritmos computacionais são responsáveis pela extração de biomarcadores radiômicos gerando valores que são armazenados em um vetor de características da imagem. Os biomarcadores radiômicos podem ser classificados em três grupos principais: primeira, segunda e mais alta ordem (GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016; LUBNER et al., 2017). Os de primeira ordem descrevem a frequência de níveis de cinza distribuídos em uma dada ROI sem levar em consideração a localização dos *pixels* nem a inter-relação entre os valores de níveis de cinza. Por outro lado, biomarcadores de segunda ordem consideram a relação espacial entre os níveis de cinza dentro da ROI. Já os biomarcadores de mais alta ordem avaliam simultaneamente a localização e relações entre três ou mais *pixels* e têm a vantagem de analisar o valor do *pixel* em seu contexto local por levar em consideração a relação com os seus vizinhos (LUBNER et al., 2017).

Diversas variáveis podem ser extraídas das imagens utilizando diferentes métodos de análise quantitativa (FERREIRA; OLIVEIRA; AZEVEDO-MARQUES, 2017; HARALICK; SHANMUGAM; DINSTEIN, 1973; TAMURA; MORI; YAMAWAKI, 1978; GONZALEZ; WOODS, 2007). As características radiômicas refletem a repetição de padrões sobre uma região que podem evidenciar os detalhes de uma lesão em uma imagem médica. Cada característica mensura, por meio de métodos específicos, determinadas particularidades presentes numa região determinada da imagem.

O histograma de níveis de cinza possibilita o cálculo de características de primeira ordem como a média, que equivale à uma "densidade" da imagem, *skewness* e *kurtosis* que indicam a assimetria do histograma e sua nitidez, respectivamente. As

medidas de desvio padrão e variância quantificam a dispersão dos níveis de cinza (AERTS et al., 2014; AERTS et al., 2016).

Além disso, outros métodos estatísticos podem ser aplicados para evidenciar os detalhes em uma imagem médica (HARALICK; SHANMUGAM; DINSTEIN, 1973). Por exemplo, a partir do cálculo da matriz de coocorrência de níveis de cinza, a energia mensura a uniformidade das intensidades; a entropia mede o grau de aleatoriedade e a dispersão de ocorrências de níveis de cinza; a variância quantifica a dispersão dos níveis de cinza em relação à intensidade média da imagem; e a correlação calcula a dependência linear dos níveis de cinza de uma região (OLIVEIRA, 2006; YIP et al., 2017).

Os parâmetros de direcionalidade, granularidade e contraste de Tamura correspondem à propriedade global para uma imagem que envolve a forma e localização da textura dentro de uma região (TAMURA; MORI; YAMAWAKI, 1978).

Em contraste às abordagens estatísticas, as características de mais alta ordem como as de Fourier, Gabor e Wavelet, que convertem as imagens em domínios de frequência são denominadas métodos espectrais (DAVNALL et al., 2012). A transformada de Fourier analisa o conteúdo da frequência sem considerar localizações espaciais e/ou temporais. As transformadas de Gabor e Wavelet permitem a representação espacial, temporal e da frequência de um sinal.

Além das metodologias estatísticas e espectrais, a análise fractal representa diferentes aspectos do padrão espacial da imagem, o que possibilita obter importantes informações sobre a heterogeneidade da região (DAVNALL et al., 2012).

A extração de características neste trabalho foi feita em cada uma das 6 imagens de RM de cada paciente, e cada exame foi caracterizado pela média e desvio padrão de cada valor da característica obtida a partir das 6 imagens consecutivas, totalizando a extração de 230 potenciais biomarcadores radiômicos por exame (FERREIRA; OLIVEIRA; AZEVEDO-MARQUES, 2017; HARALICK; SHANMUGAM; DINSTEIN, 1973; TAMURA; MORI; YAMAWAKI, 1978; GONZALEZ; WOODS, 2007). Os algoritmos foram implementados empregando as ferramentas LIRE, JFeatureLib v1.6.3 (Klagenfurt, Áustria) e ImageJ v1.50i (Bethesda, United States) (SCHNEIDER; RASBAND; ELICEIRI, 2012; LUX; MARQUES, 2013). A Tabela 4 apresenta as características quantitativas que foram extraídas.

Tabela 4. Lista dos biomarcadores radiômicos extraídos de cada exame de RM das articulações sacroilíacas direita e esquerda.

	•	
Primeira Ordem	Histograma	Média
	(<i>n</i> = 14)	Variância
		Desvio padrão
		Coeficiente de desvio
		Kurtosis
		Skewness
		Nível de cinza máximo
Segunda Ordem	Tamura (<i>n</i> =36)	Contraste
3	(/	Granularidade
		Direcionalidade (16 direções)
	Haralick (n=28)	2º momento angular
		Contraste
		Correlação
		Variância
		Momento da diferença inversa
		Média da soma
		Variância da soma
		Entropia da soma
		Entropia
		Variância da diferença
		Entropia da diferença
		Correlação de informação (2 medidas) (IMC)
		Coeficiente de correlação máxima
Mais Alta Ordem	Fourier (<i>n</i> =14)	Média
	, ,	Variância
		Desvio padrão
		Coeficiente de variação
		Kurtosis
		Skewness
		Valor máximo
	Gabor (<i>n</i> =120)	Média
	, ,	Desvio Padrão
	Wavelet (<i>n</i> =16)	Energia
	Fractal (n=2)	Dimensão fractal
	· · · · ·	

4.4 Análise dos dados e aprendizado de máquina

4.4.1 Análises univariada e multivariada para associação radiômica categórica

Foi realizada a análise univariada dos biomarcadores radiômicos utilizando o teste *U* de Mann-Whitney fornecido pela ferramenta Apache Commons Mathematics v3.6.1 (Wakefield, EUA) para avaliar a performance individual dos biomarcadores na caracterização da sacroiliíte (positiva ou negativa), EpA (positiva ou negativa) e seu subtipo (axial ou periférica). O desempenho do método de caracterização foi analisado

baseado na curva ROC (do Inglês *Receiver Operating Characteristic*). Áreas sob a curva ROC (AUC) e valores de *p* foram calculados para cada biomarcador individualmente.

Intervalos de valores de AUC foram determinados de acordo com seu potencial associativo (Tabela 5). Para definição do nível estatisticamente significativo, atribui-se valores de p: *** para p < 0.001, ** para $0.001 \le p < 0.01$ e * para $0.01 \le p < 0.05$ (FRIGHETTO-PEREIRA et al., 2016).

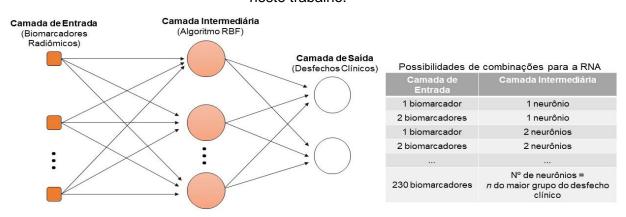
Tabela 5. Potencial associativo de acordo com o valor de AUC.

AUC	Potencial de associação
0,90 < AUC ≤ 1,00	Excelente
$0.70 < AUC \le 0.90$	Moderada
0,50 < AUC ≤ 0,70	Fraca

Fonte: Adaptado de YIP et al., 2017.

Para a análise multivariada foi empregada uma Rede Neural Artificial (RNA) (Figura 7) para avaliar possíveis associações dos biomarcadores radiômicos conjuntamente e os desfechos clínicos usando o programa Weka v3.6.12 (Hamilton, Nova Zelândia). O método de seleção de caraterísticas ReliefF foi aplicado para remover os biomarcadores irrelevantes para essa análise (KONONENKO, 1994). Antes da análise da RNA, todos os valores das características radiômicas foram normalizados para o intervalo entre [0,1].

Figura 7. Representação Esquemática da Arquitetura da Rede Neural Artificial utilizada neste trabalho.



RBF, do Inglês Radial-Basis Function.

Para validação desses algoritmos preditivos foi utilizada a validação-cruzada, na qual as amostras são separadas em *n* subconjuntos, sendo *n*-1 para treino e 1 para teste. A validação-cruzada é realizada até que todas as amostras do conjunto inicial sejam testadas (FERREIRA-JUNIOR; OLIVEIRA; AZEVEDO-MARQUES, 2017). No presente trabalho, *n* foi igual ao número total do conjunto de amostras o que é equivalente ao método *leave-one-out*.

A cada interação da validação-cruzada *leave-one-out*, a RNA encontrou a performance mais alta para a combinação de *x* características e *y* neurônios da camada oculta, nos quais *x* variou de 1 a 230, referente às características extraídas, e *y* variou de 1 ao total de número de pacientes do grupo majoritário analisado.

4.4.2 Análise univariada para correlação radiômica contínua

Para medir a intensidade da associação entre as características radiômicas e as variáveis clínicas VHS e PCR, bem como com os índices BASDAI, BASFI e MASES, foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman (ρ) fornecido pela ferramenta Apache Commons Mathematics v3.6.1 (Wakefield, EUA). O valor de ρ varia entre - 1 e 1. Quanto mais próximo estiver destes extremos, maior será a associação entre as variáveis. O sinal negativo da correlação significa que as variáveis variam em sentido contrário, isto é, são inversamente proporcionais. Já quando o coeficiente é zero, a correlação entre as variáveis não existe, ou seja, são independentes. Os valores de ρ foram estatisticamente significativos (*) quando ρ < 0,05.

A Tabela 6 fornece um guia de como descrever qualitativamente os dados numéricos de uma correlação de Spearman.

Tabela 6. Interpretação do coeficiente de correlação.

Valor de ρ	Interpretação
ρ ≤ 0,50	Correlação Fraca
$0.50 < \rho \le 0.70$	Correlação Moderada
$0.70 < \rho \le 0.90$	Correlação Forte
p > 0,90	Correlação Muito Forte

Fonte: Adaptado de YIP et al., 2017.

5. RESULTADOS

5.1 Avaliação radiômica na sequência de RM SPAIR

5.1.1 Análise univariada

Nesta seção, os experimentos tiveram como intuito avaliar o nível de associação dos biomarcadores radiômicos individualmente com os desfechos clínicos: sacroiliíte, EpA e seus subtipos. E, para isso, o valor da AUC foi calculado juntamente com a significância estatística representada pelo valor de *p*.

A análise univariada das características radiômicas apontou 63 biomarcadores estatisticamente significativos que foram indicativos para a sacroiliíte, com predominância dos biomarcadores obtidos a partir dos filtros de Gabor (n = 30). Entretanto. а característica que obteve а maior performance Histogram Skewness M (considere esta notação para o restante dos biomarcadores: CATEGORIA_CARACTERÍSTICA_CÁLCULO, no qual CATEGORIA compreende Histograma, Haralick, Tamura, Fourier, Gabor, Wavelet e Fractal; CARACTERÍSTICA é uma variável listada na Tabela 4; e CÁLCULO é a média ou desvio padrão dos valores da característica dentre todos os cortes do exame). O biomarcador de primeira ordem *Histogram_Skewness_M* apresentou associação moderada para a inflamação da articulação sacroilíaca e AUC de 0,86 (p < 0,0001).

Quando analisados sob a perspectiva de associação com a doença, os biomarcadores predominantes mais significativos foram da categoria de segunda ordem, compondo 8 das 9 características estatisticamente significativas. Do grupo, os biomarcadores que mais se destacaram foram os de direcionalidades de Tamura. A característica $Tamura_D11_SD$ apresentou a maior AUC de 0,80 (p < 0,001) com associação moderada para a EpA.

É importante ressaltar, que para a diferenciação dos subtipos da EpA, de um conjunto de 18 biomarcadores estatisticamente significativos, 14 constituíam os biomarcadores de direcionalidade de Tamura, ou seja, foram dominantes assim como para a associação com a EpA. Além disso, a característica $Tamura_D11_SD$ também obteve melhor performance na diferenciação dos subtipos, com valor de AUC de 0,97 (p <0,0001).

Para melhor visualização dos resultados da análise univariada, os Gráficos 1-3 apresentam *boxplots* a partir dos dados quantitativos dos sete biomarcadores radiômicos mais significativos, nos quais é possível se observar e comparar a variação dos biomarcadores com relação a cada desfecho clínico.

Gráfico 1. Boxplot dos sete biomarcadores com maior significância estatística para a caracterização da inflamação em imagens de RM das articulações sacroilíacas na sequência SPAIR e seus respectivos valores de AUC entre parênteses.

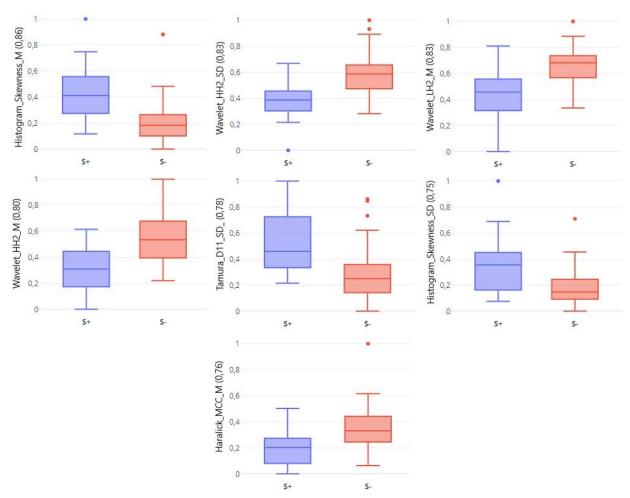
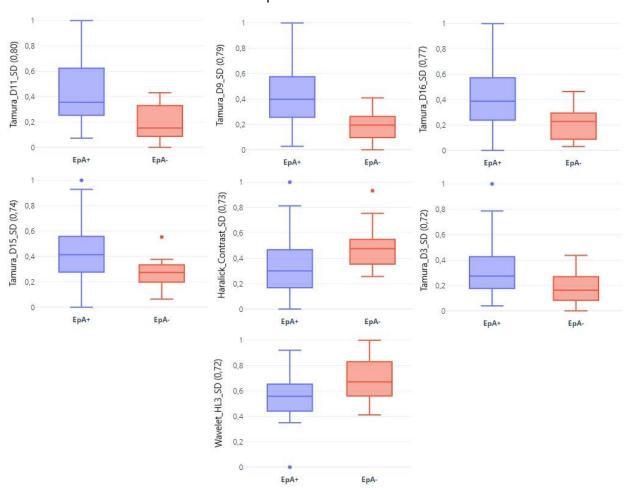


Gráfico 2. *Boxplot* dos sete biomarcadores com maior significância estatística para a caracterização das EpA (espondiloartrite) e seus respectivos valores de AUC entre parênteses.



[amura_D11_SD (0,96) 0,8 Tamura_D16_SD (0,89) Tamura_D1_SD (0,88) 0.6 0,6 0,4 0.4 0,2 0,2 02 0 EpA Axial EpA Axial EpA Periférica EpA Periférica **EpA Axial** 0.8 0,8 Tamura_D5_SD (0,83) [amura_D4_SD (0,82) 0.8 Tamura_D9_SD (0,85) 0,6 0,6 0,6 0,4 0,4 0,2 0.2 EpA Axial EpA Periférica **EpA Axial** EpA Periférica EpA Axial EpA Periférica Histogram_Skewness_M (0,81) 0,6 0,4 0,2 **EpA Axial** EpA Periférica

Gráfico 3. Boxplot dos sete biomarcadores com maior significância estatística para os subtipos da EpA e seus respectivos valores de AUC entre parênteses.

Os valores de AUC de todos os biomarcadores radiômicos significativos para imagens de RM obtidas por SPAIR estão listados no Apêndice 1 deste trabalho.

5.1.2 Análise multivariada

Com o intuito de se obter melhores performances que àquelas geradas pela análise univariada, um algoritmo denominado RBF (do Inglês *Radial-Basis Function Network*) foi aplicado para realizar combinações entre os biomarcadores e treinar a RNA para classificar os dados de acordo com os desfechos clínicos estabelecidos.

No entanto, a análise multivariada baseada no aprendizado de máquina resultou em uma performance similar à obtida pela análise univariada, embora tenha havido um aumento de 0,10 no valor de AUC associado à sacroiliíte, obtido a partir da

combinação de 59 biomarcadores radiômicos. A Tabela 7 descreve as melhores performances resultantes da combinação de biomarcadores e neurônios e a lista dos biomarcadores combinados está no Apêndice 2.

Tabela 7. Maiores performances obtidas com aprendizado de máquina.

Sacroiliíte	AUC de 0,96 obtida pela combinação de 59 biomarcadores
	radiômicos e 25 neurônios na camada intermediária.
EpA	AUC de 0,83 obtida pela combinação de 32 biomarcadores
	radiômicos e 18 neurônios na camada intermediária.
Subtipos da EpA (axial e	AUC de 0,99 obtida pela combinação de 26 biomarcadores
periférica)	radiômicos e 5 neurônios na camada intermediária
	Fonte: Acervo da Autora.

5.2 Avaliação radiômica na sequência de RM STIR

5.2.1 Análise univariada

Um total de 63 biomarcadores radiômicos obtiveram significância estatística quando associados com a presença de sacroiliíte. O biomarcador *Wavelet_LH2_M* obteve a maior performance de acordo com valor de AUC de 0,89 (*p* < 0001).

Para o diagnóstico da EpA, apenas 10 biomarcadores foram estatisticamente significativos, dos quais 9 eram do tipo de mais alta ordem. O biomarcador com a melhor performance foi o mesmo que o da sacroiliíte ($Wavelet_LH2_M$) com AUC de 0,84 (p < 0,01).

Para a classificação do subtipo de EpA, 7 biomarcadores tiveram significância. O $Tamura_D3_M$ apresentou performance de 0,76 (p < 0,01).

Nos Gráficos 4-6 estão representados os *boxplots* gerados a partir da análise univariada dos dados quantitativos dos sete biomarcadores radiômicos mais significativos para cada desfecho clínico. A ilustração mostra com clareza a variação dos biomarcadores quando associados ao desfecho clínico por meio da não-sobreposição entre as barras de cada grupo de pacientes.

Gráfico 4. *Boxplot* dos sete biomarcadores com maior significância estatística para a caracterização da inflamação em imagens de RM das articulações sacroilíacas na sequência STIR e seus respectivos valores de AUC entre parênteses.

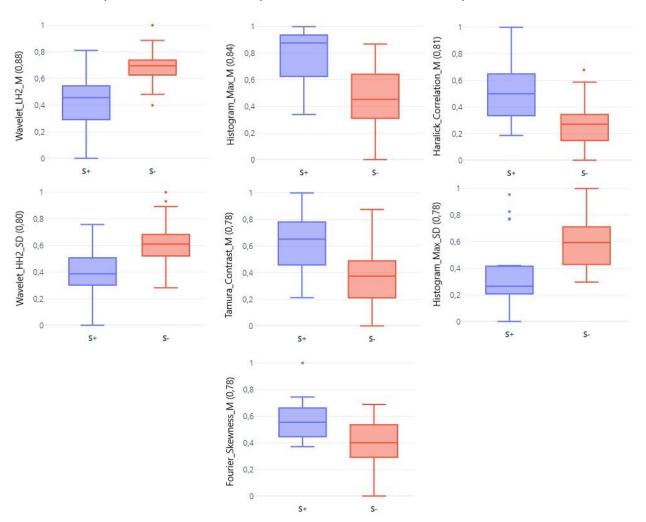
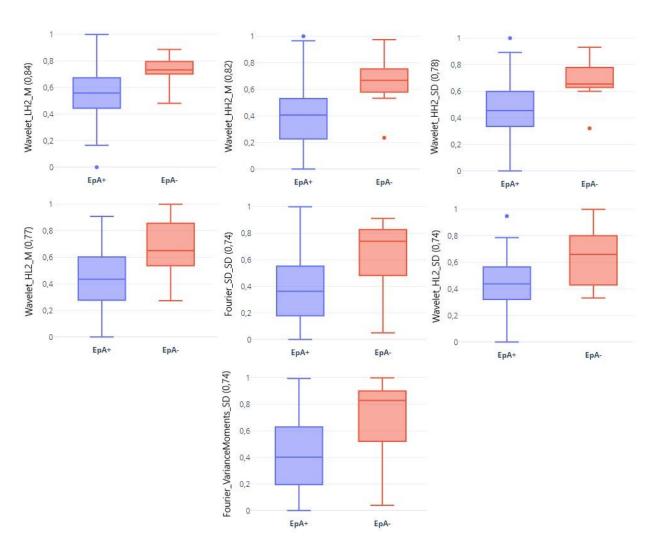


Gráfico 5. *Boxplot* dos sete biomarcadores com maior significância estatística para a caracterização das EpA (espondiloartrite) e seus respectivos valores de AUC entre parênteses.



Histogram_Kurtosis_M (0,74) Tamura_D3_M (0,76) Tamura_D13_SD (0,73) 0,6 0.6 0,6 0,4 0,4 0,2 0,2 0 0 **EpA Axial** Epa Periférica **EpA Axial** EpA Periférica EpA Axial EpA Periférica 0,8 0,8 0,8 [amura_D7_SD (0,73) Wavelet LH3_SD (0,72) Wavelet_HL3_M (0,73) 0,6 0,6 0,6 0,4 0,4 0,4 0,2 0,2 0,2 0 **EpA Axial** EpA Periférica EpA Axial EpA Periférica EpA Periférica EpA Axial Histogram_Skewness_M (0,72) **EpA Axial** EpA Periférica

Gráfico 6. Boxplot dos sete biomarcadores com maior significância estatística para os subtipos da EpA e seus respectivos valores de AUC entre parênteses.

Os valores de AUC de todos os biomarcadores radiômicos significativos para imagens de RM obtidas por STIR estão listados no Apêndice 3 deste trabalho.

5.2.2 Análise Multivariada

A performance resultante do aprendizado de máquina para a análise multivariada também nesse caso apresentou valores de AUC similares aos obtidos pela análise univariada. Entretanto, para identificação do subtipo da EpA, diferentemente da análise univariada que obteve um valor de AUC igual a 0,76 com um único biomarcador (*Tamura_D3_M*), para o aprendizado de máquina obter um valor de AUC superior ao da análise univariada foi necessária a combinação de 173

biomarcadores radiômicos (0,84). A tabela 8 descreve as maiores performances resultantes da combinação de biomarcadores e neurônios e a lista dos biomarcadores combinados está no Apêndice 4.

Tabela 8. Maiores performances obtidas por aprendizado de máquina.

Sacroiliíte	AUC de 0,97 obtida pela combinação de 24 biomarcadores
	radiômicos e 9 neurônios na camada intermediária.
Diagnóstico da EpA	AUC de 0,89 obtida pela combinação de 2 biomarcadores
	radiômicos e 32 neurônios na camada intermediária.
Subtipo da EpA (axial e	AUC de 0,84 obtida pela combinação de 173 biomarcadores
periférica)	radiômicos e 13 neurônios na camada intermediária.

Fonte: Acervo da Autora.

5.3 Correlação de Spearman entre os biomarcadores radiômicos e clínicos

Para medir a correlação entre os biomarcadores radiômicos com as variáveis numéricas PCR, VHS, BASDAI, BASFI e MASES foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman. Foram encontradas 39 correlações estatisticamente significativas dos biomarcadores extraídos das imagens de RM na sequência SPAIR com as variáveis clínicas (Figura 8.a), variando de fraca a moderada (|p| = 0,33-0,56). Por outro lado, 27 biomarcadores extraídos das imagens de RM na sequência STIR apresentaram correlação estatisticamente significante com as variáveis clínicas (Figura 8.b), exibindo correlação de fraca a moderada (|p| = 0,35-0,57), sendo que nenhum biomarcador estudado se correlacionou com a variável MASES (|p| próximo de zero).

Figura 8. Correlação absoluta (|ρ|) entre os biomarcadores radiômicos extraídos das imagens de RM na sequência STIR (a) e SPAIR (b) com as variáveis clínicas.

ű.	•		STID		
		., ., .	STIR		
Biomarcador	ΙρΙ	Variável Clínica	Biomarcador	lρl	Variável Clínica
Histogram_Skewness_M	0,57	BASFI	Haralick_Entropy_M	0,49	BASFI
Haralick_Angular2nd_M	0,57	BASFI	Fourier_VarianceMoments_M	0,48	PCR
Fourier_VarianceMoments_M	0,56	BASDAI	Fourier_SD_M	0,48	PCR
Histogram_Skewness_M	0,55	BASDAI	Histogram_Max_M	0,44	BASFI
Haralick_Angular2nd_M	0,55	BASDAI	Gabor_G1_DP	0,43	BASFI
Fourier_SD_M	0,55	BASDAI	Gabor_G5_DP	0,43	BASFI
Wavelet_LH2_M	0,54	BASDAI	Histogram_Max_SD	0,41	BASDAI
Haralick_SumEntropy_M	0,54	BASFI	Histogram_Skewness_M	0,41	PCR
Haralick_Entropy_M	0,52	BASDAI	MeanInverseDifferenceMoment	0,40	BASDAI
Tamura_D3_M	0,51	BASFI	Fourier_CoefficientOfDeviation_M	0,39	PCR
Fourier_Skewness_M	0,51	BASFI	Haralick_InformationMeasures OfCorrelation2_M	0,38	VHS
Haralick_SumEntropy_M	0,51	BASDAI	Wavelet_HL3_SD	0,37	VHS
Wavelet_HL2_SD	0,50	BASDAI	Haralick_Variance_SD	0,36	PCR
Histogram_Kurtosis_M	0,50	BASFI			
•			SPAIR		
Histogram_Skewness_M	0,57	BASFI	Fourier_Kurtosis_M	0,40	BASFI
Haralick_InformationMeasures OfCorrelation2_SD	0,54	BASDAI	Haralick_SumEntropy_M	0,38	VHS
Wavelet_LH2_SD	0,54	BASFI	Wavelet_LH2_M	0,38	MASES
Histogram_Skewness_M	0,54	BASDAI	Haralick_InformationMeasures OfCorrelation2_SD	0,38	MASES
Wavelet_HL3_SD	0,53	BASDAI	Tamura_D9_M	0,38	VHS
Wavelet_LH2_M	0,53	BASFI	Fractal_FractalDimension_SD	0,38	BASDAI
Wavelet_LL3_M	0,52	BASFI	Fourier_Skewness_SD	0,38	VHS
Histogram_Kurtosis_M	0,52	BASFI	Haralick_SumEntropy_M	0,37	PCR
Wavelet_LH2_M	0,51	BASDAI	Tamura_D3_M	0,36	PCR
Tamura_D3_M	0,49	BASFI	Tamura_D10_M	0,36	VHS
Wavelet_HH2_SD	0,49	BASDAI	Fourier_Coefficient OfDeviation_SD	0,36	VHS
Wavelet_LL2_M	0,48	BASDAI	Histogram_SD_M	0,36	VHS
Wavelet_LL3_SD	0,47	BASFI	Tamura_D11_M	0,35	VHS
Haralick_InformationMeasures OfCorrelation_SD	0,45	BASFI	Haralick_Angular2nd_M	0,35	PCR
Wavelet_LH2_SD	0,43	BASDAI	Tamura_D8_M	0,34	VHS
Haralick_InformationMeasures OfCorrelation_SD	0,43	MASES	Wavelet_HH2_M	0,34	MASES
Tamura_D15_SD	0,43	VHS	Haralick_DifferenceVariance_M	0,34	MASES
Haralick_InformationMeasures OfCorrelation2_SD	0,42	BASFI	Haralick_Entropy_M	0,34	PCR
Histogram_Skewness_SD	0,42	MASES	Haralick_Angular2nd_SD	0,34	PCR
Wavelet_HH2_SD	0,41	MASES		,-	

Foram eleitos os 10 biomarcadores de cada variável numérica com maior intensidade de correlação, sendo: os 5 que tiveram correlação diretamente

proporcional e 5 com correlação inversamente proporcional. Todos esses valores podem ser encontrados no Apêndice 5. Dessa seleção, 11 biomarcadores coincidiram com as variáveis numéricas de ambas as sequências (Figura 9).

Figura 9. Associação dos 11 biomarcadores radiômicos comuns a todas as variáveis estudadas, avaliada pela correlação de Spearman (ρ) exibida por mapa de calor.

			STIF	l .				SPAII	R		
	PCR	VHS	BASDAI	BASFI	MASES	PCR	VHS	BASDAI	BASFI	MASES	
Haralick_Angular2nd_M			*	*		*			*		١,
Haralick_Contrast_M			*								6
Haralick_DifferenceVariance_M			*		·					*	:
Tamura_D3_M			*	*		*			*		0
Tamura_D6_M											
Tamura_D9_M				*			*				-0
Haralick_Entropy_M			*	*		*			*		-
Haralick_InverseDifferenceMoment_M			*	*	·						
Histogram_Kurtosis_M			*	*				*	*		
Histogram_Skewness_M	*		*	*				*	*		
Wavelet_LH2_M			*					*	*	*	

Fonte: Acervo da Autora.

Para os dados quantitativos obtidos por STIR, as faixas de valores da correlação absoluta ($|\rho|$) entre os biomarcadores radiômicos e as variáveis PCR, VHS, BASDAI, BASFI e MASES foram de 0,006-0,48 (média = 0,14), 0,001-0,40 (média=0,17), 0,002-0,56 (média= 0,21), 0,003-0,57 (média= 0,21) e 0,0002-0,30 (média= 0,075), respectivamente.

Valores semelhantes foram obtidos pela sequência SPAIR, nos quais as faixas de valores da correlação absoluta |ρ| dos biomarcadores radiômicos e as variáveis PCR, VHS, BASDAI, BASFI e MASES foram 0,004-0,37 (média= 0,13), 0,001-0,43 (média=0,16), 0,007-0,54 (média= 0,19), 0,001-0,57 (média=0,17) e 0,001-0,43 (média=0,16), respectivamente.

^{*}Indica que a associação foi estatisticamente significante (p < 0.05).

6. DISCUSSÃO

A espondiloartrite tem início insidioso e o diagnóstico precoce é importante para início do tratamento afim de minimizar as limitações da mobilidade nos indivíduos acometidos pela doença e, consequentemente, impedir que a sua qualidade de vida seja afetada. Diante das dificuldades diagnósticas pela complexidade de manifestações clínicas que são essenciais para estabelecer uma decisão clínica, a radiômica em imagens de RM pode ser uma ferramenta para auxiliar os especialistas nas tomadas de decisão da rotina clínica, pois o método identifica detalhes por vezes imperceptíveis ao olho humano (GILLIES; KINAHAN; HRICAK, 2016; SIEPER et al., 2009). Esses detalhes que a máquina captura podem significar padrões na imagem que diferenciem uma sacroiliíte inflamatória (associada à EpA) de lesões por desgaste natural ou acidente, além de possibilitar identificar achados relacionados à doença que podem estar associados às manifestações clínicas.

Como exemplo disto, Faleiros e colaboradores (2017) avaliaram a caracterização da inflamação ativa nas articulações sacroilíacas em imagens de RM na sequência SPAIR. Os autores não levaram em consideração as possíveis associações desses dados extraídos com a EpA ou com seus subtipos, nem com os marcadores laboratoriais e índices funcionais relativos à doença. Este tipo de análise computadorizada, conhecida como CAD (do Inglês Computer Diagnosis/Detection), é precursora da radiômica e tem o objetivo de tornar a interpretação das imagens mais consistente, sugerindo uma segunda opinião diagnóstica, por meio do processamento de imagens e/ou aprendizado de máquina, aos médicos especilistas (SANTOS et al., 2019). Por outro lado, esse tipo de abordagem não faz associação com os dados clínicos dos pacientes, como é o caso da radiômica. Para o reconhecimento de padrão da inflamação nas imagens de RM, Faleiros e colaboradores (2017) utilizaram o classificador KNN (do Inglês k-nearest neighbors) e obtiveram AUC igual a 0,91. No presente trabalho, o classificador utilizado foi o RBF (do Inglês Radial-Basis Function Network), o qual obteve AUC de valores superiores, tanto na sequência SPAIR (AUC = 0,96), quanto na STIR (AUC = 0,97).

Esta tese confirmou alguns achados da comunidade científica, como apresentado em outro trabalho de Faleiros e colaboradores (2018), no qual o

biomarcador *skewness* foi eficiente em identificar a inflamação ativa nas articulações sacroiliíacas de imagens de RM na sequência SPAIR, igualmente ao obtido na presente pesquisa utilizando a mesma base de dados com diferentes metodologias.

Com base nos resultados das análises uni e multivariada de características extraídas de imagens de RM obtidas por SPAIR, pode-se indicar que a contribuição, provavelmente, mais relevante da pesquisa desenvolvida se refere à diferenciação da espondiloartrite axial da periférica pelos biomarcadores radiômicos pertencentes ao grupo de segunda ordem, especificamente os biomarcadores de Tamura. Destaca-se que, embora a AUC tenha sido moderada, os biomarcadores radiômicos foram capazes de distinguir pacientes com EpA de outras doenças, como artrose, fibromialgia e lesões ósseas. O baixo valor da área sob a curva pode ser atribuído, com bastante probabilidade, ao fato de que as amostras não foram balanceadas para a análise do aprendizado de máquina.

No geral, os biomarcadores de primeira, segunda e mais alta ordem foram estatisticamente significativos para todos os desfechos clínicos estudados. No que se refere às características extraídas de imagens de RM obtidas por SPAIR, em ambas as análises uni e multivariada, todos os valores de AUC foram acima de 0,80 representando, no mínimo, uma associação moderada com a EpA e padrões inflamatórios (YIP et al., 2017). Entretanto, embora os valores de AUC obtidos na classificação com base nas características extraídas de imagens de RM obtidas por STIR tenham sido significativos, a associação foi fraca para a diferenciação dos subtipos da EpA, inclusive sendo menor que a obtida utilizando-se a sequência SPAIR.

Cada biomarcador representa características intrínsecas à imagem. Por exemplo, os biomarcadores de Tamura trazem uma analogia ao sistema visual humano e avaliam parâmetros de granularidade, contraste e direcionalidade. Já o histograma de primeira ordem baseia-se nas informações sobre os níveis de cinza presentes na imagem, e é também sensível a alterações de brilho e contraste (TAMURA; MORI; YAMAWAKI, 1978; LUBNER et al., 2017). Essas duas categorias podem ter sido significantes por detectar a existência de pontos com inflamação ou alterações sutis na articulação sacroilíaca que não são vistas pelo especialista clínico a ponto de conseguir diferenciar uma EpA axial da periférica ou identificar pontos brilhantes que constituam a lesão de Romanus, respectivamente.

Na literatura não foram encontrados estudos que avaliem ferramentas computacionais para diagnosticar e distinguir a EpA. Entretanto, muitos trabalhos procuram aprimorar a identificação do edema da medula óssea. Chronaiou e colaboradores (2017) identificaram níveis sutis de inflamação empregando uma abordagem de CAD com segmentação semi-automática das articulações sacroilíacas e da coluna espinal em imagens de RM na sequência STIR. Os autores objetivaram a quantificação do edema medular ósseo em pacientes já diagnósticados com EpA periférica correlacionando com escores de SPARCC (do Inglês *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*). Quando quantificada pelo SPARCC, a inflamação na medula óssea é baixa em pacientes que contêm EpA periférica.

Grupos de pesquisa em processamento de linguagem natural têm despendido esforços para criar um modelo computacional preditivo para diagnóstico da EpA, cujo modelo possui algoritmos que busquem palavras-chave em registros médico-eletrônicos que compreendem as manifestações clínicas da EpA, como espondilite anquilosante, sacroiliites, positividade do HLA-B27 e espondilite (DEODHAR et al., 2019; ZHAO et al., 2019; WALSH et al., 2019). Nesses trabalhos, porém, os autores não associaram as palavras-chave com um dado concreto como os dados quantitativos extraídos das imagens médicas. Todavia, fica explícito o interesse acadêmico em detectar com mais agilidade a EpA, para tão logo iniciar o tratamento e reduzir o impacto que ela tem na qualidade de vida dos indivíduos.

Este trabalho também trouxe novas contribuições para a área de conhecimento, por exemplo, evidenciando que o desvio padrão das características extraídas (CATEGORIA_CARACTERÍSTICA_SD) pode fornecer informações quantitativas sobre padrões presentes nos cortes das imagens de RM SPAIR que vão além da inflamação, pois conseguiu diagnosticar a espondiloartrite e diferenciá-la em pacientes que não apresentaram sacroiliíte ativa (Gráficos 2 e 3).

Entre as análises multivariadas, apenas a análise para a detecção do subtipo da EpA com SPAIR foi considerada com poder de associação excelente. Na caracterização dos outros desfechos as associações foram moderadas, com valores semelhantes aos calculados pela análise individual dos biomarcadores radiômicos. Isso indica que, mesmo aumentando o número de biomarcadores radiômicos e combinando-os entre si não foi possível aumentar o valor de AUC e, consequentemente, a identificação dos desfechos. Provavelmente isto se deve ao fato

de que os biomarcadores utilizados individualmente já são capazes de reconhecer e distinguir os desfechos.

A supressão de gordura em imagens de RM é importante na avaliação musculoesquelética quando são utilizadas para avaliar a medula óssea e detecção de edema. A supressão de gordura também facilita a diferenciação entre os tecidos de interesse e a gordura ao redor. As sequências STIR e SPAIR são exemplos de técnicas que realizam a supressão de gordura. A sequência SPAIR apresenta melhor Relação Sinal Ruído (RSR) quando comparada com o STIR. A RSR permite a descrição mais precisa do achado na imagem de RM. Em outras palavras, quanto maior a RSR melhor a qualidade da imagem tornando-a mais útil na prática clínica (DEL GRANDE et al., 2014).

Um aspecto que merece destaque é que, a partir dos resultados obtidos, podese inferir que ambas as técnicas são aplicáveis à prática clínica, confirmando os achados de Dalto e colaboradores (2017) e Greese e colaboradores (2019), e também em conformidade com o proposto pelo grupo ASAS após a última atualização do protocolo clínico de avaliação de EpA e sacroiliíte (LAMBERT et al., 2016; VAN DER HEIJDE et al., 2017).

Na reumatologia, as imagens de RM são essenciais não só para diagnosticar a EpA de forma precoce, mas também servem de subsídio para avaliar a resposta terapêutica mediante a avaliação da atividade inflamatória da EA (JEE et al., 2003). Entretanto, é igualmente importante a avaliação de biomarcadores sistêmicos da inflamação. Por isso, a pesquisa de exames laboratoriais, destacando-se entre eles o HLA-B27, o PCR e o VHS, bem como, aplicação de questionários relacionados ao cotidiano do indivíduo, são necessários para análise integral do paciente.

Diante disso, os biomarcadores radiômicos foram avaliados frente às variáveis clínicas que indicam inflamação no organismo como o PCR e o VHS e também com os índices de atividade da doença e de inflamação das ênteses, BASDAI, BASFI e MASES.

O PCR elevado, o qual está entre os critérios diagnósticos do ASAS, prediz progressão radiográfica¹ da espinha e articulação sacroilíaca e piora da inflamação sacroilíaca visualizada nas imagens de RM. Entretanto, a PCR e o VHS elevados

¹ Define-se progressão radiográfica como o aparecimento de mais sítios inflamados ou piora dos pontos inflamados já existentes nos ossos e articulações vistos na radiografia.

ocorrem em pouco mais que a metade dos pacientes com EpA, e assim fornecem assistência limitada para predizer doenças na prática clínica (ROMAND X et al., 2017). Além de que, nenhum deles são critérios diagnósticos exclusivos da doença, pois a sua associação é limitada.

De fato, o biomarcador radiômico *Histogram_Skewness_M* foi o que teve mais significância estatística na associação com o PCR em ambas as sequências de imagens de RM, sendo diretamente proporcional a este último. Isso reforça a hipótese de que os biomarcadores podem ser úteis na avaliação da inflamação, já que o PCR é empregado como elemento secundário ao critério diagnóstico da EpA, como preconizado pelo ASAS. Por outro lado, quando se trata da associação com o VHS, apenas dois biomarcadores foram estatisticamente significativos em imagens obtidas por sequência STIR; em contraste com as imagens de sequência SPAIR, nas quais apenas um biomarcador não obteve relevância estatística.

Conforme explicitado na Seção 2.3, o BASDAI e o BASFI são instrumentos de autoavaliação da condição de saúde do paciente, que devido à cronicidade da EpA, constituem importantes meios para verificar se o tratamento está sendo eficaz ou indicar um prognóstico. E a inflamação nas ênteses é um parâmetro importante para o diagnóstico das EpA, cuja quantificação pode ser feita pelo MASES, ferramenta que avalia as 13 principais áreas de entesites (SHINJO; GONÇALVES; GONÇALVES, 2006). Por essa razão, foi importante investigar se os biomarcadores radiômicos têm associação com essas variáveis clínicas.

Vários biomarcadores foram associados estatisticamente tanto ao BASDAI quanto ao BASFI. Entretanto, o biomarcador que mais se destacou foi o *Histogram_Skewness_M* já que seu aumento foi associado à elevação de BASDAI e BASFI, em ambas as sequências, o que o candidata como uma potencial ferramenta para predição do prognóstico. Vale ressaltar que o biomarcador em questão, também obteve maior AUC quando associado à sacroillite em imagens de RM obtidas por SPAIR. Com isso, pode-se inferir que o biomarcador citado anteriormente pode ser útil para avaliar o grau de agressividade da doença e antecipar possíveis limitações que o paciente venha a apresentar no decorrer do curso da EpA e que possam interferir na sua qualidade de vida.

Outros biomarcadores radiômicos que merecem atenção são os biomarcadores Wavelet_LH2_M e o Tamura_D3_M, que também obtiveram valores significantes na associação com o BASDAI e BASFI, com os maiores valores de AUC quando associados com os desfechos clínicos sacroiliíte e EpA; e subtipo da EpA, nas imagens de RM obtidas por STIR. Esses achados indicam que os biomarcadores podem auxiliar na definição da terapia mais eficaz para cada subtipo, bem como na avaliação do processo inflamatório pós-tratamento.

Para a variável clínica MASES, nenhum biomarcador obteve correlação estatisticamente significativa quando analisados em imagens obtidas por STIR. Já quando analisados em imagens obtidas por SPAIR, sete biomarcadores obtiveram significância estatística. Talvez, essa associação tenha ocorrido devido à melhora da RSR quando comparada com a sequência STIR e, portanto, conseguiu identificar algum padrão na imagem que pudesse ser correlacionado com o MASES.

Um estudo realizado por Dalto (2017) demonstrou que as imagens obtidas por sequência SPAIR apresentou RSR 2,66 vezes maior que a RSR de STIR gerando, portanto, imagens de maior qualidade, embora não apresente diferença na aplicabilidade clínica (DALTO, 2017). Esse achado somado aos resultados deste trabalho de correlação dos biomarcadores com as variáveis VHS e MASES poderia ser considerado como uma indicação de que seja melhor utilizar com sequência SPAIR ao invés de STIR na rotina clínica quando empregada a abordagem radiômica.

Sabendo-se que os dados clínicos estão cada vez mais disponíveis em meio digital, o modelo radiômico poderia se tornar uma ferramenta útil de fácil acessibilidade em regiões remotas onde a presença de especialistas (ex. radiologistas, reumatologistas) são escassas, embora realizem exames de imagem, auxiliando no suporte da decisão do corpo clínico envolvido.

O presente estudo apresentou algumas limitações que merecem ser citadas. A princípio, por ser um estudo de natureza retrospectiva, não houve captação de novos pacientes, de forma que o número de amostras foi relativamente pequeno e não pôde ser ampliado. Um maior número de amostras poderia otimizar as análises associativas, bem como, teria possibilitado uma validação com grupo de teste independente dos dados obtidos nas associações dos potenciais biomarcadores. Para minimizar essa limitação utilizou-se uma abordagem de treino e teste baseada em validação-cruzada. Outro fator que pode limitar a aplicação clínica da abordagem radiômica estudada é a etapa de segmentação manual das imagens, que geralmente é um processo custoso para os médicos realizarem. Métodos computacionais de

segmentação semiautomática ou automática podem minimizar ou mesmo eliminar essa limitação.

7. CONCLUSÕES

Com base nos resultados expostos, pode-se concluir que o estudo identificou uma abordagem radiômica consistente, que pode ser aplicada em imagens de RM para o reconhecimento de padrões de sacroiliíte, EpA e seus subtipos. Os biomarcadores radiômicos foram capazes de fornecer informações adicionais sobre as espondiloartrites a partir de imagens de RM em sequências STIR e SPAIR, constituindo-se em uma ferramenta potencial para o diagnóstico precoce da EpA, bem como da sua diferenciação. Por se tratar de uma abordagem não invasiva e de baixo custo, baseada na extração de dados quantitativos de imagens já obtidas na rotina clínica, a incorporação da radiômica nos serviços de saúde poderá proporcionar uma resolutividade maior e fornecer uma ferramenta de auxílio ao diagnóstico e à decisão terapêutica mais objetiva aos médicos envolvidos nos casos clínicos com EpA.

7.1 Sugestões para trabalhos futuros

Algumas propostas para evolução da pesquisa de biomarcadores radiômicos em imagens de RM para EpA e sacroiliíte estão listadas a seguir:

- Aumentar o número de amostras/pacientes a fim de aumentar a sensibilidade dos testes, bem como, possibilitar a validação dos métodos em conjuntos independentes de dados;
- Desenvolver/utilizar método computacional para segmentação automática das articulações sacroiliíacas, pois a segmentação manual demanda tempo do especialista médico;
- Ampliar pesquisa para um estudo prospectivo para realizar teste da presença de HLA-B27 que n\u00e3o \u00e9 atualmente disponibilizado na rede p\u00fablica;
- Desenvolver uma ferramenta clínica e avaliar seu potencial na prática diária do médico especialista na tomada de decisões;
- Após validação clínica, sugerir alterações nas metodologias que identificam os critérios clínicos e diagnóstico de espondiloartrites, tornando-as mais seguras e precisas.

7.2 Contribuições científicas

As produções bibliográficas produzidas até o presente diretamente relacionadas às temáticas espondiloartrite e sacroiliíte estão listadas na sequência abaixo em ordem cronológica crescente. Os trabalhos apresentados em congresso tiveram que ser previamente avaliados para aceite da publicação.

- TENORIO, A. P. M.; FALEIROS, M. C.; FERREIRA-JUNIOR, J. R.; DALTO, V. F.; ASSAD, R. L.; YOSHIDA, H.; NOGUEIRA-BARBOSA, M. H.; AZEVEDO-MARQUES, P. M. Radiomics association of MRI texture features with spondyloarthritis and sacroiliitis. *International Congress and Exhibition on Computer-Assisted Radiology and Surgery*, p. S258–S259, 2018.
- FALEIROS, M. C.; FERREIRA-JUNIOR, J. R.; <u>TENORIO, A. P. M.</u>; DALTO, V. F.; ASSAD, R. L.; NOGUEIRA-BARBOSA, M. H.; AZEVEDO-MARQUES, P. M. Features selection analysis to quantify sacroillitis in magnetic resonance imaging. *International Congress and Exhibition on Computer Assisted Radiology and Surgery*, p. S106–S107, 2018.
- <u>TENORIO, A. P. M.;</u> FALEIROS, M. C.; FERREIRA-JUNIOR, J. R.; DALTO, V. F.; ASSAD, R. L.; LOUZADA-JUNIOR, P.; NOGUEIRA-BARBOSA, M. H.; AZEVEDO-MARQUES, P. M. Application of radiomics on MRI for early prediction of sacroiliitis and spondyloarthritis, *Fifth International Symposium on Inflammatory Diseases (INFLAMMA V)*, Ribeirão Preto SP, 2019.

REFERÊNCIAS

ABRAMSON, R. G. et al. Methods and challenges in quantitative imaging biomarker development. **Academic Radiology**, v. 22, n. 1, p. 25-32, Jan 2015.

AERTS, H. et al. Defining a radiomic response phenotype: a pilot study using targeted therapy in NSCLC. **Scientific Reports**, v. 6, n. 33860, 2016.

AERTS, H. et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. **Nature Communications**, v. 5, n. 4006, 2014.

AISSAOUI, N. et al. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and relationships with disease-specific variables, psychological status, and sleep disturbance. **Rheumatology international**, v. 32, n. 7, p. 2117-2124, 2012.

ALILING, J.; BRENT, L. H. Criteria and Disease Activity Measures in Axial Spondyloarthropathies. **Clinical Advances in Spondylitis**, v.2, p. 2-38, 2016.

ANDRADE, T. F.; DIAS, S. R. C. Etiologia da artrite reumatoide: revisão bibliográfica/Etiology of rheumatoid arthritis: bibliographic review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 3698-3718, 2019.

AZEVEDO, V. F. et al. Custos diretos e indiretos do tratamento de pacientes com espondilite anquilosante pelo sistema público de saúde brasileiro. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 2, p. 131-137, 2016.

BRAUN, J.; SIEPER, J. Ankylosing spondylitis. **The Lancet**, v. 369, n. 9570, p. 1379-1390, 2007.

CHADDAD, A. et al. Hippocampus and amygdala radiomic biomarkers for the study of autism spectrum disorder. **BMC neuroscience**, v. 18, n. 1, p. 52, 2017.

CHENG, Z. et al. Radiomic Features of the Nigrosome-1 Region of the Substantia Nigra: Using Quantitative Susceptibility Mapping to Assist the Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 11, p. 167, 2019.

CHRONAIOU, I. et al. Quantifying bone marrow inflammatory edema in the spine and sacroiliac joints with thresholding. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 18, n. 1, p. 497, 2017.

CUI, L. et al. Disease definition for schizophrenia by functional connectivity using radiomics strategy. **Schizophrenia bulletin**, v. 44, n. 5, p. 1053-1059, 2018.

CURRIE, G.; IQBAL, B.; KIAT, H. Intelligent imaging: radiomics and artificial neural networks in heart failure. **Journal of medical imaging and radiation sciences**, 2019.

CUSMANICH, K. G. Validação para a língua portuguesa dos instrumentos de avaliação de índice funcional e índice de atividade de doença em pacientes com espondilite anquilosante. Dissertação de Mestrado em Ciências, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Banco de Tese Capes, 2006.

CUSMANICH, K. G. et al. Adaptação cultural cruzada e validação da versão do Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Bath (BASFI) para o português do Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2012.

DALTO, V. F. Avaliação comparativa entre diferentes técnicas de ressonância magnética para diagnóstico das sacroiliítes em pacientes com lombalgia inflamatória. Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2017

DALTO, V. F. et al. MRI assessment of bone marrow oedema in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis: is the SPAIR T2w technique comparable to STIR?. **European Radiology**, 2017;27:3669-76.

DAVNALL, F. et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? **Insights Into Imaging**, v. 3, n. 6, p. 573–589, 2012.

DE CASTRO, J. et al. Espondiloartropatias: critérios de ressonância magnética na detecção da sacroileíte. **Radiologia Brasileira**, v. 50, n. 4, p. 258-262, 2017.

DEL GRANDE, F. et al. Fat-suppression techniques for 3-T MR imaging of the musculoskeletal system. **Radiographics**, v. 34, n. 1, p. 217-233, 2014.

DEODHAR, A. et al. Use of machine learning techniques in the development and refinement of a predictive model for early diagnosis of ankylosing spondylitis.

Clinical rheumatology, p. 1-8, 2019.

ERICKSON, B. et al. Machine learning for medical imaging. **Radiographics**, v. 37, n. 2, p. 505-515, 2017.

FALEIROS, M. C. et al. **Features selection analysis to quantify sacroiliitis in magnetic resonance imaging.** International Congress and Exhibition on Computer Assisted Radiology and Surgery, p. S106–S107, 2018.

FALEIROS, M. C. et al. Pattern recognition of inflammatory sacroiliitis in magnetic resonance imaging. In: **Proceedings of VI ECCOMAS Thematic Conference on**

Computational Vision and Medical Image Processing. Porto, Portugal: Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics, 2017. v. 27, p. 639–644.

FAN, Y.; FENG, M.; WANG, R. Application of Radiomics in Central Nervous System Diseases: a systematic literature review. **Clinical neurology and neurosurgery**, p. 105565, 2019.

FERREIRA-JUNIOR, J. R. et al. CT-based radiomics for prediction of histologic subtype and metastatic disease in primary malignant lung neoplasms. **International journal of computer assisted radiology and surgery**, p. 1-10, 2019.

FERREIRA-JUNIOR, J. R.; OLIVEIRA, M.C.; DE AZEVEDO-MARQUES, P.M. Integrating 3D image descriptors of margin sharpness and texture on a GPU-optimized similar pulmonary nodule retrieval engine. **The Journal of Supercomputing**, v. 73, n. 8, p. 3451-3467, 2017.

FERREIRA, J. R.; DE AZEVEDO-MARQUES, P.M.; OLIVEIRA, M.C. Selecting relevant 3D image features of margin sharpness and texture for lung nodule retrieval. **International journal of computer assisted radiology and surgery**, v. 12, n. 3, p. 509-517, 2017.

FRIGHETTO-PEREIRA, L. et al. Shape, texture and statistical features for classification of benign and malignant vertebral compression fractures in magnetic resonance images. **Computers in Biology and Medicine**, v. 73, p. 147–156, 2016. GABRYŚ, H. S. et al. Design and selection of machine learning methods using radiomics and dosiomics for normal tissue complication probability modeling of xerostomia. **Frontiers in oncology**, v. 8, p. 35, 2018.

GARG, N.; VAN DEN BOSCH, F.; DEODHAR, A. The concept of spondyloarthritis: where are we now?. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 28, n. 5, p. 663-672, 2014.

GIARDINO, A. et al. Role of imaging in the era of precision medicine. **Academic Radiology**, v. 24, n. 5, p. 639–649, 2017.

GILLIES R.; KINAHAN, P.; HRICAK, H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. **Radiology**, v. 278, n. 2, p. 563-77, 2016.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. **Digital Image Processing.** New Jersey, USA: Prentice Hall, 2007.

GREESE, J. et al. Detection of Sacroiliitis by Short-tau Inversion Recovery and T2-weighted Turbo Spin Echo Sequences: Results from the SIMACT Study. **The Journal of rheumatology**, v. 46, n. 4, p. 376-383, 2019.

HARALICK, R.; SHANMUGAM, K.; DINSTEIN, I. Textural features for image classification. **IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics**, n. 6, p. 610-621, 1973.

HEUFT-DORENBOSCH, L. et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 62, n. 2, p. 127-132, 2003.

IRONS, K. et al. An updated synopsis of the Bath indices – outcome measures for use with Ankylosing Spondylitis patients and their broader application.

National Ankylosing Spondylitis Society (NASS), Hammersmith, London. 2016. JEE, Won-Hee et al. Sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis: association of MR findings with disease activity. **Magnetic resonance imaging**, v. 22, n. 2, p. 245-250, 2004.

KIM, N. R. et al. "MR corner sign": value for predicting presence of ankylosing spondylitis. **American Journal of Roentgenology**, v. 191, n. 1, p. 124-128, 2008. KISACIK, B. et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine**, v. 75, n. 3, p. 291-294, 2008.

KONONENKO, I. Estimating attributes: analysis and extensions of RELIEF. In: **Proceedings of European Conference on Machine Learning**. Catania, Italy: Springer, 1994. p. 171–182.

KUCYBAŁA, I.; URBANIK, A.; WOJCIECHOWSKI, W. Radiologic approach to axial spondyloarthritis: where are we now and where are we heading?. **Rheumatology international**, v. 38, n. 10, p. 1753-1762, 2018.

LAMBERT, Robert GW et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 75, n. 11, p. 1958-1963, 2016.

LAMBIN, P. et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 14, n. 12, p. 749, 2017.

LANNA, C. C. D. et al. Manifestações articulares em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa. **Rev Bras Reumatol**, v. 46, n. S1, p. 45-51, 2006.

LI, Y. et al. Radiomics: a novel feature extraction method for brain neuron degeneration disease using 18F-FDG PET imaging and its implementation for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 12, p. 1756286419838682, 2019.

LIU, Z. et al. Machine Learning Assisted MRI Characterization for Diagnosis of Neonatal Bilirubin Encephalopathy. **Frontiers in Neurology**, v. 10, p. 1018, 2019. LUBNER, M. G. et al. CT texture analysis: definitions, applications, biologic correlates, and challenges. **Radiographics**, v. 37, n. 5, p. 1483–1503, 2017. LUX, M.; MARQUES, O. **Visual information retrieval using Java and LIRE**. Williston, USA: Morgan & Claypool Publishers, 2013.

MAKSYMOWYCH, W. P. et al. Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. **Arthritis Care & Research**, v. 53, n. 5, p. 703-709, 2005. MONTANDON, C. et al. Sacroiliíte: avaliação por imagem. **Radiologia Brasileira**, v. 40, n. 1, p. 53-60, 2007.

OLIVEIRA, I. P. Síndroma metabólica e doença cardiovascular na artrite psoriática-Artigo de revisão bibliográfica. 2015.

OLIVEIRA, M. C. Grids Computacionais para recuperação de imagens médicas a partir de conteúdo: um estudo de viabilidade. Tese (Doutorado) — Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2006.

PARAMARTA, J. E.; BAETEN, D. Spondyloarthritis: from unifying concepts to improved treatment. **Rheumatology**, v. 53, n. 9, p. 1547-1559, 2013.

PERMUTH, J. B. et al. Combining radiomic features with a miRNA classifier may improve prediction of malignant pathology for pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. **Oncotarget**, v. 7, n. 52, p. 85785, 2016.

REVEILLE, J. D. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. **Clinical rheumatology**, v. 34, n. 6, p. 1009-1018, 2015.

ROMAND, X.; DOUILLARD, C.; BAILLET, A. Biomarkers for outcomes of spondyloarthritis. **Joint Bone Spine**, v. 84, n.4, p. 385-387, 2017.

ROUSSOU, E.; SULTANA, S. The Bath Ankylosing Spondylitis Activity and Function Indices (BASDAI and BASFI) and their correlation with main symptoms experienced

by patients with spondyloarthritis. **Clinical rheumatology**, v. 29, n. 8, p. 869-874, 2010.

RUDWALEIT M. et al. Defining active sacroillitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, n. 10, p. 1520-1527, 2009

RUDWALEIT, M. et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 70, n. 1, p. 25-31, 2011.

RUDWALEIT, M.; TAYLOR, W. J. Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 24, n. 5, p. 589-604, 2010.

SACCONI, B. et al. Analysis of CT features and quantitative texture analysis in patients with lung adenocarcinoma: a correlation with EGFR mutations and survival rates. **Clinical Radiology**, v. 72, n. 6, p. 443–450, 2017.

SAMPAIO-BARROS, P. D. et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento-Primeira revisão. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 47, n. 4, p. 233-242, 2007.

SANTOS, M. K. et al. Inteligência artificial, aprendizado de máquina, diagnóstico auxiliado por computador e radiômica: avanços da imagem rumo à medicina de precisão. **Radiologia Brasileira**, (AHEAD). 2019.

SCHNEIDER, C. A.; RASBAND, W. S.; ELICEIRI, K. W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. **Nature Methods**, v. 9, v. 7, p. 671, 2012.

SHINJO, S. K.; GONÇALVES, R.; GONÇALVES, C. R. Medidas de avaliação clínica em pacientes com espondilite anquilosante: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n. 5, p. 340-346, 2006.

SIEPER J.; PODDUBNYY D. Axial spondyloarthritis. **The Lancet**, v. 390, n. 10089, p. 73-84, 2017.

SIEPER J. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, n. Suppl 2, p. ii1-ii44, 2009.

STOLWIJK, C. et al. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. **Arthritis Care & Research**, v. 68, p. 1320-1331, 2016.

SUDOŁ-SZOPIŃSKA, I.; PŁAZA, M.; PRACOŃ, G. Selected issues in diagnostic imaging of spondyloarthritides: psoriatic arthritis and juvenile spondyloarthritis. **Reumatologia**, v. 54, n. 6, p. 310-317, 2016.

SUN, H. et al. Psychoradiologic utility of MR imaging for diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder: a radiomics analysis. **Radiology**, v. 287, n. 2, p. 620-630, 2017.

TAMURA, H.; MORI, S.; YAMAWAKI, T. Textural features corresponding to visual perception. **IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics**, v. 8, n. 6, p.460–473, 1978.

TIAN, Y. et al. Radiomics Analysis of DTI Data to Assess Vision Outcome After Intravenous Methylprednisolone Therapy in Neuromyelitis Optic Neuritis. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 49, n. 5, p. 1365-1373, 2019.

TORRES, T. M.; CICONELLI, R. M. Instrumentos de avaliação em espondilite anquilosante. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n. Suppl 1, p. 52-59, 2006.

VAN DER HEIJDE, D. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 76, n. 6, p. 978-991, 2017.

VELHO, L.; FRERY, A.; GOMES, J. Image Processing for Computer Graphics and Vision. Second Edition. Springer Science & Business Media, 2009.

WALSH, J. A. et al. Identifying axial spondyloarthritis in electronic medical records of US veterans. **Arthritis care & research**, v. 69, n. 9, p. 1414-1420, 2017.

WANG, R.; WARD, M. M. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 30, n. 2, p. 137-143, 2018.

YIP, S.S. et al. Associations between radiologist-defined semantic and automatically computed radiomic features in non-small cell lung cancer. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 3519, 2017.

ZHAO, S. S. et al. Incorporating natural language processing to improve classification of axial spondyloarthritis using electronic health records.

Rheumatology, 2019.

ZHOU, H. et al. Dual-model Radiomic biomarkers predict development of Mild Cognitive Impairment progression to Alzheimer's disease. **Frontiers in neuroscience**, v. 12, p. 1045, 2018.

ANEXO A. BASDAI: Questionário desenvolvido para medir os sintomas e a atividade da doença. O escore é medido em escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 (0 = bom; 10 = ruim). É considerado um dos mais importantes instrumentos para a utilização em ensaios clínicos.

	narca em cada li relacionada à sei		idicando sua r	esposta para
1. Como você d	lescreveria o grau	de fadiga ou o	cansaço que vo	cê tem tido?
0				10 cm
Nenhur	n			Intenso
	lescreveria o grau Iada à sua doença		o pescoço, nas	costas e no
0				10 cm
Nenhur	n			Intenso
	lescreveria o grau m contar com pes			ço) nas outras
0				10 cm
Nenhur	n			Intenso
	lescreveria o grau io em regiões do			cê teve ao toque
0				10 cm
Nenhur	n			Intenso
	lescreveria a inte a em que você ac		dez matinal qu	e você tem tido
0				10 cm
Nenhur	n			Intenso
6. Quanto temp acorda?	oo dura sua rigide	z matinal a pa	rtir do moment	to em que você
0	30 min	1h	1h30	2h

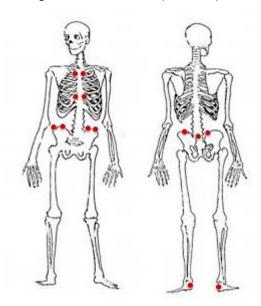
Fonte: SAMPAIO-BARROS et al. (2007), p. 236.

ANEXO B. BASFI: Questionário que avalia a capacidade funcional do indivíduo. O escore é de 0 a 10 em EVA (0 = bom; 10 = ruim).

Faça uma marca em cada linha abaixo de cada po seu grau de capacidade para realizar as seguinte última semana	
1. Vestir meias ou meia-calça sem ajuda ou auxílio	de aparelhos.
0	10 cm
Fácil	Impossível
2. Curvar o corpo da cintura para cima para pegar uso de um instrumento de auxílio.	uma caneta no chão sem o
0	10 cm
Fácil	Impossível
3. Alcançar uma prateleira alta sem ajuda ou auxíli	io de um instrumento.
0	10 cm
- Fácil	Impossível
4. Levantar-se de uma cadeira sem braços da sala o ou qualquer outro tipo de ajuda.	de jantar sem usar as mãos
0	10 cm
Fácil	Impossível
5. Levantar-se quando deitado de costas no chão s	em ajuda.
0	10 cm
Fácil	Impossível
6. Ficar em pé sem ajuda por 10 minutos sem desco	onforto
0	10 cm
Fácil	Impossível
7. Subir 12 a 15 degraus sem usar o corrimão ou ou dor); um pé em cada degrau.	utra forma de apoio (anda-
0	10 cm
Fácil	Impossível
8. Olhar para trás, virando a cabeça sobre o ombro	sem virar o corpo.
0	10 cm
Fácil	Impossível
9. Realizar atividades que exijam esforço físico, isto gem ou esporte.	o é, fisioterapia, jardina-
0	10 cm
Fácil	Impossível
10. Ter um dia repleto de atividades, seja em casa o	ou no trabalho.
0	10 cm
Fácil	Impossível

Fonte: SAMPAIO-BARROS et al. (2007), p. 236.

ANEXO C. MASES: Durante o exame físico, aplica-se pressão sobre 13 pontos prédeterminados para pesquisa de dor. Os pontos em vermelho são sítios de inserção ligamentar no osso (ênteses).



Fonte: Adaptado de HEUFT-DORENBOSCH (2003), p. 131.

ANEXO D. Aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Ofício nº 3290/2017 CEP/MGV

Ribeirão Preto, 01 de novembro de 2017.

Processo HCRP nº 12348/2017

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado "ESTUDO DO MODELO RADIÔMICO APLICADO À SACROILIÍTE", foi analisado "AD REFERENDUM" pelo Comitê de Ética em Pesquisa e enquadrado na categoria: APROVADO, bem como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido — TCLE — apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido — TCLE — apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial

e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente,

DRA MARCIA GUMARÃES VILLANOVA Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
PROF. DR. MARCELLO HENRIQUE NOGUEIRA-BARBOSA
ARIANE PRISCILLA MAGALHÃES TENÓRIO (DOUTORANDA)
PROF. DR. PAULO MAZZONCINI DE AZEVEDO MARQUES (ORIENTADOR)
Depto. de Clínica Médica - CCIFM

APÊNDICE 1. Lista dos biomarcadores radiômicos mais significativos com seus respectivos valores de AUC para associação com EpA e Subtipo, extraídos de imagens de ressonância magnética. Nível de significância: *** para p < 0.001, ** para $0.001 \le p < 0.01$ e * para $0.001 \le p < 0.005$.

	SPAIR	
Sacroiliíte	EpA	Subtipo
Histogram_Skewness_M	Tamura_D11_SD (0,8)**	Tamura_D11_SD
(0,85)***		(0,97)***
Wavelet_HH2_SD (0,83)***	Tamura_D9_SD (0,79)**	Tamura_D16_SD
		(0,90)***
Wavelet_LH2_M (0,83)***	Tamura_D16_SD (0,77)**	Tamura_D1_SD
		(0,89)***
Wavelet_HH2_M (0,80)***	Tamura_D15_SD (0,74)*	Tamura_D9_SD
		(0,85)**
Tamura_D11_SD (0,78)**	Haralick_Contrast_SD (0,74)*	Tamura_D5_SD
		(0,83)**
Histogram_Skewness_SD	Tamura_D3_SD (0,72)*	Tamura_D4_SD
(0,76)**		(0,83)**
Haralick_MCC_M (0,76)**	Wavelet_HL3_SD (0,72)*	Histogram_Skewness_
		M (0,82)**
Wavelet_HL2_SD (0,76)**	Tamura_D8_SD (0,71)*	Tamura_D10_SD
		(0,79)**
Gabor_G3_SD (0,75)**	Haralick_DifferenceVariance_	Tamura_D8_SD
	SD (0,70)*	(0,78)*
Gabor_G7_SD (0,75)**		Tamura_D2_SD
		(0,77)*
Gabor_G11_DP (0,75)**		Tamura_D12_SD
		(0,77)*
Gabor_G15_DP (0,75)**		Fourier_Max_SD
		(0,76) *
Gabor_G19_DP (0,75)**		Tamura_D7_SD
		(0,75)*
Gabor_G23_DP (0,75)**		Tamura_D6_SD
		(0,72)*
Gabor_G27_DP (0,75)**		Tamura_D9_M (0,72)*

Gabor_G31_DP (0,75)**	Tamura_D15_SD
	(0,72)*
Gabor_G35_DP (0,75)**	Haralick_IMC_SD
	(0,72)*
Gabor_G39_DP (0,75)**	Haralick_IMC2_SD
	(0,71)*
Gabor_G43_DP (0,75)**	
Gabor_G47_DP (0,75)**	
Gabor_G51_DP (0,75)**	
Gabor_G55_DP (0,75)**	
Gabor_G59_DP (0,75)**	
Gabor_G63_DP (0,75)**	
Gabor_G67_DP (0,75)**	
Gabor_G71_DP (0,75)**	
Gabor_G75_DP (0,75)**	
Gabor_G79_DP (0,75)**	
Gabor_G83_DP (0,75)**	
Gabor_G87_DP (0,75)**	
Gabor_G91_DP (0,75)**	
Gabor_G95_DP (0,75)**	
Gabor_G99_DP (0,75)**	
Gabor_G103_DP (0,75)**	
Gabor_G107_DP (0,75)**	
Gabor_G111_DP (0,75)**	
Gabor_G115_DP (0,75)**	
Gabor_G119_DP (0,75)**	
Histogram_SD_SD (0,75)**	
Tamura_D3_M (0,74)**	
Haralick_SumVariance_SD	
(0,73)**	
Haralick_SumEntropy_SD	
(0,73)**	
Tamura_D9_SD (0,73)**	
Wavelet_HL3_SD (0,73)**	
Haralick_IMC2_SD (0,73)**	

Histogram_VarianceMoments_	
SD (0,72)**	
Histogram_Kurtosis_M (0,72)*	
Histogram_Max_M (0,71)*	
Wavelet_LL2_M (0,71)*	
Wavelet_HL2_M (0,71)*	
Wavelet_HL3_M (0,70)*	
Tamura_D4_SD (0,70)*	
Haralick_Correlation_SD	
(0,70)*	
Tamura_D15_SD (0,70)*	
Tamura_D16_SD (0,70)*	
Tamura_D12_M (0,70)*	
Tamura_Contrast_SD (0,70)*	
Tamura_D2_M (0,70)*	
Haralick_IMC_SD (0,68)*	
Tamura_D7_SD (0,68)*	
Haralick_IMC2_M (0,68)*	
Haralick_MCC_SD (0,68)*	
Haralick_Correlation_M (0,67)*	

APÊNDICE 2. Combinação dos biomarcadores radiômicos que resultam maior AUC da análise multivariada em imagens de RM na sequência SPAIR.

	59 bioma	rcadores radiômico:	s
	MeanWaveletHH2	DPGabor95	SDSkewnessHistogram
	SDWaveletHH2	DPGabor91	MeanIMC2Haralick
	MeanWaveletLH2	DPGabor83	SDIMC2Haralick
	MeanSkewness	DPGabor15	SDCoarsenessTamura
	MeanWaveletHL2	DPGabor87	MeanDir3Tamura
	SDDir11Tamura	DPGabor103	SDCorrelationHaralick
	SDDir4 Tamura	DPGabor51	SDSumEntropyHaralick
	MeanWaveletHL3	DPGabor63	MeanWaveletLL2
	SDDir15Tamura	DPGabor35	SDSDHistogram
Sacroiliíte	SDWaveletHL2	DPGabor47	MeankurtosisHistogram
(AUC = 0.96)	DPGabor55	DPGabor43	MeanCorrelationHaralick
	DPGabor59	DPGabor31	SDContrastTamura
	DPGabor67	DPGabor27	SDMeanFourier
	DPGabor71	DPGabor39	MeanFractalDimension
	DPGabor75	DPGabor111	SDIMC Haralick
	DPGabor115	DPGabor99	SDDir9Tamura
	DPGabor107	DPGabor19	SDVarianceMomentsFourie
	DPGabor3	DPGabor23	MeanMaxHaralick
	DPGabor119	DPGabor7	SDSDFourier
	DPGabor79	DPGabor11	

32 bio	marcadores radió	òmicos
DPGabor111	DPGabor39	DPGabor103
DPGabor99	DPGabor51	DPGabor3
DPGabor47	DPGabor63	DPGabor95
DPGabor35	DPGabor71	DPGabor83
DPGabor31	DPGabor67	DPGabor87
DPGabor43	DPGabor59	DPGabor91
DPGabor7	DPGabor55	DPGabor119
DPGabor19	DPGabor75	DPGabor79
DPGabor23	DPGabor107	SDMeanFourier
DPGabor11	DPGabor15	MeanVarianceMomentsHistogram
DPGabor27	DPGabor115	_
	DPGabor111 DPGabor99 DPGabor47 DPGabor35 DPGabor31 DPGabor43 DPGabor7 DPGabor19 DPGabor23 DPGabor11	DPGabor99 DPGabor51 DPGabor47 DPGabor63 DPGabor35 DPGabor71 DPGabor31 DPGabor67 DPGabor43 DPGabor59 DPGabor7 DPGabor55 DPGabor19 DPGabor75 DPGabor23 DPGabor107 DPGabor11 DPGabor15

	26 biomar	cadores radiômicos	
Subtipos da EpA (AUC = 0,99)	SDDir11Tamura SDDir1Tamura SDDir9Tamura SDDir16Tamura MeanDir9Tamura SDWaveletHH3 MeanDir7Tamura SDDir10Tamura SDDir5Tamura SDDir4Tamura	SDDir8Tamura MeanDir1Tamura MeanDir11Tamura MeanDir10Tamura MeanDir2Tamura MeanDir8Tamura MeanWaveletHH2 SDWaveletHH2 MeanWaveletHL3 SDDir7Tamura	MeanSDFourier MeanVarianceMomentsFourier MeanWaveletHH3 MeanDir6Tamura MeanDir5Tamura MeanSkewnessHistogram

APÊNDICE 3. Lista dos biomarcadores radiômicos mais significativos com seus respectivos valores de AUC, extraídos de imagens de ressonância magnética. Nível de significância: *** para p < 0,001, ** para 0,001 \leq p < 0,01 e * para 0,01 \leq p < 0,05.

STIR					
Sacroiliíte	ЕрА	Subtipo			
Wavelet_LH2_M (0,88)***	Wavelet_LH2_M (0,84)**	Tamura_D3_M (0,76)*			
Histogram_Max_M (0,83)***	Wavelet_HH2_M (0,82)**	Histogram_Kurtosis_M			
		(0,74)*			
Haralick_Correlation_M	Wavelet_HH2_SD (0,78)*	Tamura_D13_SD			
(0,81)***		(0,73)*			
Wavelet_HH2_SD (0,80)***	Wavelet_HL2_M (0,77)*	Wavelet_LH3_SD			
		(0,72)*			
Tamura_Contrast_M (0,79)**	Fourier_SD_SD (0,75)*	Tamura_D7_SD			
		(0,73)*			
Histogram_Max_SD (0,78)**	Wavelet_HL2_SD (0,75)*	Wavelet_LH3_SD			
		(0,72)*			
Fourier_Skewness_M (0,78)**	Fourier_VarianceMoments_SD	Histogram_Skewness_			
	(0,74)*	M (0,72)*			
Tamura_D6_SD (0,77)**	Wavelet_HH3_M (0,74)*				
Gabor_G2_M (0,77)**	Haralick_IMC_SD (0,73)*				
Gabor_G6_M (0,77)**	Fourier_CoefficientofVariation_				
	SD (0,72)*				
Gabor_G10_M (0,77)**					
Gabor_G14_M (0,77)**					
Gabor_G18_M(0,77)**					
Gabor_G22_M (0,77)**					
Gabor_G26_M (0,77)**					
Gabor_G30_M (0,77)**					
Gabor_G34_M (0,77)**					
Gabor_G38_M (0,77)**					
Gabor_G42_M (0,77)**					
Gabor_G46_M (0,77)**					
Gabor_G50_M (0,77)**					
Gabor_G54_M (0,77)**					
Gabor_G58_M (0,77)**					

Gabor_G62_M (0,77)**	
Gabor_G66_M (0,77)**	
Gabor_G70_M (0,77)**	
Gabor_G74_M (0,77)**	
Gabor_G78_M (0,77)**	
Gabor_G82_M (0,77)**	
Gabor_G86_M (0,77)**	
Gabor_G90_M (0,77)**	
Gabor_G94_M (0,77)**	
Gabor_G98_M (0,77)**	
Gabor_G102_M (0,77)**	
Gabor_G106_M (0,77)**	
Gabor_G110_M (0,77)**	
Gabor_G114_M (0,77)**	
Gabor_G118_M (0,77)**	
Wavelet_HL2_SD (0,77)**	
Wavelet_LL2_M (0,77)**	
Haralick_SumEntropy_M	
(0,75)**	
Haralick_SumVariance_M	
(0,74)**	
Wavelet_HH2_M (0,74)**	
Histogram_VarianceMoments_	
M (0,73)**	
Histogram_SD_M (0,73)**	
Fourier_VarianceMoments_M	
(0,73)**	
Fourier_SD_M (0,73)**	
Wavelet_LH2_SD (0,73)**	
Fractal_FractalDimension_M	
(0,73)**	
Wavelet_HL2_M (0,73)*	
Fractal_FractalDimension_SD	
(0,72) *	

Haralick_Correlation_SD	
(0,72)*	
Haralick_Angular2nd_M (0,72)*	
Wavelet_LL3_M (0,71)*	
Histogram_VarianceMoments_	
SD (0,71)*	
Haralick_SumVariance_SD	
(0,70)*	
Fourier_CoefficientofVariation_	
M (0,70)*	
Wavelet_HL3_SD (0,70)*	
Wavelet_HL3_SD (0,70)*	
Haralick_Entropy_M (0,70)*	
Tamura_D3_M (0,69)*	
Tamura_D7_SD (0,69)*	
Tamura_D13_SD (0,68)*	
Histogram_Skewness_M	
(0,68)*	

APÊNDICE 4. Combinação dos biomarcadores radiômicos que resultam maior AUC da análise multivariada em imagens de RM na sequência STIR.

	24 bioma	arcadores radiômicos	
Sacroiliíte (AUC = 0,97)	MeanWaveletLH2 MeanMaxHistogram SDMaxHistogram SDWaveletHH2 SDFractalDimension MeanSDFourier SDDir6Tamura MeanWaveletLL2 SDEntropyHaralick SDCorrelationHaralick	SDWaveletLH2 MeanWaveletHH2 MeanWaveletLL3 MeanCorrelation SDVarianceMoments Hi MeanSkewnessFourier MeanContrastTamura MeanVarianceMoments Meancoefficientofdevia MeanSkewnessHistogr	sFourier tionFourier

EpA	EpA 2 biomarcadores radiômicos					
(AUC = 0,89)	SDVarianceMomentsFourier	SDSDFourier				

	173 bioma	rcadores radiômicos	
Subtipos da EpA (AUC = 0,84)	SDMean SDSumAverage DPGabor53 DPGabor1 DPGabor57 DPGabor97 DPGabor101 DPGabor33 DPGabor105 DPGabor49 DPGabor49 DPGabor73 DPGabor109 DPGabor41 DPGabor5 DPGabor5 DPGabor5 DPGabor69 DPGabor81 DPGabor77 DPGabor77 DPGabor29 DPGabor17 DPGabor17	DPGabor65 DPGabor85 DPGabor25 DPGabor61 DPGabor89 DPGabor9 DPGabor117 DPGabor113 DPGabor45 MeanDir9 MeanDir3 Meankurtosis SDFractalDimension MeanDir1 MeanDir16 MeanDir12 MeanDir8 MeanDir11 SDSumEntropy MeanDir10 MeanDir10 MeanDir2 MeanDir15 MeanDir15 MeanDir7	SDVarianceHaralick MeanWaveletHL3 SDEntropy MeanDir14 SDDir4 SDMeanFourier MeanContrastTamura MeanSkewness SDAngular2nd SDCorrelation MeanCorrelation SDWaveletHL3 MeanDir5 Meancoefficientofdeviation MeanSD SDDir9 MeanDir6 MeanVarianceMoments MeanSumVariance MeanGabor54 MeanGabor62 MeanGabor62

	173 hiomarcadores	radiômicos (continuação	2)
	MeanGabor70	MeanGabor78	MeanGabor76
	MeanGabor66	MeanGabor14	MeanGabor84
	MeanGabor38	MeanGabor86	MeanGabor88
	MeanGabor30	MeanFractalDimension	MeanGabor64
	MeanGabor26	SDSumVariance	MeanGabor108
	MeanGabor58	SDMaxFourier	MeanGabor104
	MeanGabor46	MeanIMC2	MeanGabor96
	MeanGabor50	SDcoefficientofdeviation	MeanGabor92
	MeanGabor42	MeanGabor40	MeanGabor68
	MeanGabor74	MeanGabor28	MeanGabor72
	MeanGabor2	MeanGabor20	MeanGabor52
	MeanGabor94	MeanGabor12	MeanGabor56
	MeanGabor90	MeanGabor24	MeanGabor60
	MeanGabor102	MeanGabor32	MeanGabor48
Cubtings	MeanGabor106	MeanGabor0	MeanGabor44
Subtipos	MeanGabor110	MeanGabor16	SDVarianceMoments
da EpA	MeanGabor114	MeanGabor8	MeanSumAverage
(AUC = 0.84)	MeanGabor118	MeanGabor4	MeanMean
	MeanGabor6	MeanGabor36	SDMax
	MeanGabor98	MeanGabor100	SDDir13
	MeanGabor10	MeanGabor112	MeanVarianceHaralick
	MeanGabor82	MeanGabor80	MeanDir4
	MeanGabor18	MeanGabor116	SDIMC2
	SDDir1	DPGabor19	DPGabor95
	SDDir2	DPGabor31	DPGabor3
	MeanWaveletHH3	DPGabor67	DPGabor11
	SDIMC	DPGabor23	DPGabor83
	MeanMax	DPGabor47	DPGabor15
	SDSD	DPGabor99	DPGabor71
	SDContrastTamura	DPGabor55	DPGabor75
	DPGabor107	DPGabor51	DPGabor87
	DPGabor39	DPGabor27	DPGabor91
	DPGabor103	DPGabor35	DPGabor43
	DPGabor119	DPGabor59	DPGabor63
	DPGabor111	DPGabor115	

APÊNDICE 5. Coeficiente ρ para 10 biomarcadores radiômicos ordenados da maior intensidade de correlação para a menor.

		В	ASDAI		
			STIR		
DIRETAMENTE PROPORC	IONAL		INVERSAMENTE PROPORCIONAL		
Biomarcador Radiômico	ρ		Biomarcador Radiômico	ρ	
Fourier_VarianceMoments_M	0,560	*	Haralick_Angular2nd_M	-0,550 *	
Histogram_Skewness_M	0,555	*	Wavelet_LH2_M	-0,537 *	
Fourier_SD_M	0,547	*	Wavelet_HL2_SD	-0,504 *	
Haralick_Entropy_M	0,520	*	Histogram_Max_SD	-0,409 *	
Haralick_SumEntropy_M	0,509	*	Haralick_InverseDifferenceMoment_M	-0,402 *	
		5	SPAIR		
Haralick_InformationMeasures OfCorrelation2_SD	0,544	*	Wavelet_HL3_SD	-0,533 *	
Histogram_Skewness_M	0,535	*	Wavelet_LH2_M	-0,508 *	
Fractal_Dimension_SD	0,378	*	Wavelet_HH2_SD	-0,486 *	
Histogram_Coefficient OfDeviation_SD	0,328		Wavelet_LL2_M	-0,479 *	
Tamura_D3_M	0,318		Wavelet_LH2_SD	-0,431 *	
		E	BASFI		
			STIR		
Histogram_Skewness_M	0,570	*	Haralick_Angular2nd_M	-0,570 *	
Haralick_SumEntropy_M	0,535	*	Tamura_D3_M	-0,511 *	
Fourier_Skewness_M	0,510	*	Histogram_Kurtosis_M	-0,503 *	
Haralick_Entropy_M	0,489	*	Gabor_G1_SD	-0,429 *	
Histogram_Max_M	0,437	*	Gabor_G5_SD	-0,429 *	
		5	SPAIR		
Histogram_Skewness_M	0,568	*	Wavelet_LH2_SD	-0,536 *	
Tamura_D3_M	0,494	*	Wavelet_LH2_M	-0,532 *	
Haralick_InformationMeasures OfCorrelation_SD	0,455	*	Wavelet_LL3_M	-0,523 *	
Haralick_InformationMeasures OfCorrelation2_SD	0,424	*	Histogram_Kurtosis_M	-0,518 *	
Fourier_Kurtosis_M	0,399	*	Wavelet_LL3_SD	-0,468 *	

	N/	ACEC	
		NASES STIR	
Tamura_D6_M	0,289	Tamura_Coarseness_M	-0,253
Tamura D7 SD	0,269	Wavelet_LH2_M	-0,253
Fourier_Skewness_M	0,251	Gabor_G1_SD	-0,250
Tamura_D9_M	0,227	Gabor_G5_SD	-0,250
Histogram_Skewness_M	0,214	Gabor_G9_SD SPAIR	-0,250
Haralick_InformationMeasures		DFAIR	
OfCorrelation_SD	0,431 *	Wavelet_HH2_SD	-0,407 *
Histogram_Skewness_SD	0,422 *	Wavelet_LH2_M	-0,382 *
Haralick_InformationMeasures OfCorrelation2_SD	0,381 *	Wavelet_HH2_M	-0,342 *
Tamura_D11_SD	0,293	Haralick_DifferenceVariance_M	-0,340 *
Fractal_Dimension_SD	0,287	Wavelet_HL2_SD	-0,312
		PCR	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
		STIR	
Fourier_VarianceMoments_M	0,485 *	Haralick_Variance_SD	-0,359 *
Fourier_SD_M	0,484 *	Histogram_Mean_SD	-0,320
Histogram_Skewness_M	0,407 *	Haralick_SumAverage_SD	-0,320
Fourier_CoefficientOfDeviation_M	0,389 *	Haralick_Angular2nd_M	-0,312
Tamura_D4_M	0,306	Histogram_Kurtosis_SD	-0,293
		SPAIR .	
Haralick_SumEntropy_M	0,373 *	Haralick_Angular2nd_M	-0,349 *
Tamura_D3_M	0,365 *	Haralick_Angular2nd_SD	-0,339 *
Haralick_Entropy_M	0,339 *	Wavelet_LL3_M	-0,332
Haralick_DifferenceEntropy_M	0,336	Wavelet_LL3_SD	-0,323
Haralick_Contrast_M	0,336	Haralick_InverseDifferenceMoment_M	-0,321
		VHS	
		STIR	
Haralick_InformationMeasures OfCorrelation2_M	0,379 *	Haralick_DifferenceVariance_M	-0,334
Wavelet_HL3_SD	0,367 *	Haralick_Variance_SD	-0,285
Fourier_Max_M	0,323	Haralick_InformationMeasures OfCorrelation M	-0,276
Tamura_D3_SD	0,295	Haralick_Contrast_M	-0,264
Histogram_Skewness_M	0,273	Haralick_SumAverage_SD	-0,258
		SPAIR	
Tamura_D15_SD	0,430 *	Tamura_D9_M	-0,381 *
Haralick_SumEntropy_M		Tamura_D10_M	-0,362 *
Fourier_Skewness_SD		Tamura_D11_M	-0,353 *
Fourier_Coefficient OfDeviation_SD		Tamura_D8_M	-0,343 *
Histogram_SD_M	0.359 *	Tamura_D6_M	-0,334
i iistograni_SD_IVI	0,008	TAITIUIA_DU_IVI	0,004