

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DAS IMAGENS  
E FÍSICA MÉDICA**

**GREGORY MARTINS GARCIA**

**"Estudo de validação de um novo escore semiquantitativo para sinovite do joelho em pacientes com artrite idiopática juvenil e sua associação com sintomas clínicos"**

**Ribeirão Preto**

**2023**

**GREGORY MARTINS GARCIA**

**"Estudo de validação de um novo escore semiquantitativo para sinovite do joelho em pacientes com artrite idiopática juvenil e sua associação com sintomas clínicos"**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para titulação de Mestrado Profissional

Orientadora:  
Dra. Leonor Garbin Savarese Hernandez

“Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)”

**Ribeirão Preto**  
**2023**

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.

**GREGORY MARTINS GARCIA**

**Catálogo da Publicação  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**

Garcia, Gregory Martins

Estudo de validação de um novo escore semiquantitativo para sinovite do joelho em pacientes com artrite idiopática juvenil e sua associação com sintomas clínicos. Ribeirão Preto, 2023.

79 p. : il. ; 30 cm

Dissertação do Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Imagens e Física Médica, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Orientadora: Hernandes, Leonor Garbin Savarese

Versão Original

. 1. Joelho; 2. Artrite; 3. Sinovite; 4. Ultrassom; 5. Artrite idiopática juvenil

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Nome: Garcia, Gregory Martins**

**Título: Estudo de validação de um novo escore semiquantitativo para sinovite do joelho em pacientes com artrite idiopática juvenil e sua associação com sintomas clínicos.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para titulação em Mestrado Profissional.

Orientadora:  
Dra. Leonor Garbin Savarese Hernandez

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Banca Examinadora

Prof.Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

### DEDICATÓRIA

Primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, sempre me guiando e protegendo.

Aos meus pais, Gianete e Maria, e minha irmã Grayce, pelo apoio incondicional e por sempre estarem ao meu lado, me ensinando valores fundamentais, sendo para sempre meus maiores exemplos de vida.

À minha esposa Laryssa, por todo amor, carinho e paciência, responsável pelo maior presente de nossas vidas, nosso filho Kaique, nossa maior riqueza, espalhando alegria e amor por toda nossa família.

Ao restante da minha família, que é a minha base, me incentivando a sempre buscar os meus sonhos.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos médicos assistentes Mateus de Andrade Hernandez e Paulo Moraes Agnollitto, por fazerem parte da minha formação como radiologista musculoesquelético, sempre mostrando os melhores caminhos e ensinando com maestria.

À professora e orientadora Leonor Garbin Savarese Hernandez, por toda dedicação e empenho em tornar possível este projeto, me ensinando muitos conceitos sobre pesquisa, com muita paciência foi fundamental em toda estruturação e execução.

Ao professor e orientador Marcello Henrique Nogueira-Barbosa, por sempre estar presente em todas as etapas, acrescentando diariamente muito conhecimento e experiência, sempre comprometido em ensinar e fazer o melhor pelos nossos pacientes.

A toda equipe do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, incluindo funcionários, demais professores da radiologia, e sobretudo aos colegas de residência, destacando meu amigo Luiz Afonso, o qual participou ativamente e foi fundamental neste projeto.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”.

## RESUMO

GARCIA, G.M. **Estudo de validação de um novo escore semiquantitativo para sinovite do joelho em pacientes com artrite idiopática juvenil e sua associação com sintomas clínicos**. 2023. 79 p. Dissertação (Mestrado Profissional) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

**Introdução:** A ultrassonografia é uma ferramenta importante para a avaliação na artrite idiopática Juvenil (AIJ). O objetivo do estudo foi avaliar a reprodutibilidade de escore já proposto na literatura visando a graduação ultrassonográfica semiquantitativa de sinovite em pacientes com artrite idiopática juvenil e a possível associação das diferentes graduações de sinovite ao modo B e Power Doppler com dados clínicos.

**Materiais e métodos:** Entre janeiro de 2017 a março de 2020, 68 pacientes consecutivos (média de idade 9,1 anos, DP 3,87 anos, 1-15 anos) com diagnóstico de artrite idiopática juvenil foram incluídos neste estudo. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local. Dados clínicos, incluindo dor, edema, aumento de temperatura e limitação de movimento, foram registrados para comparação. A sinovite foi graduada ao modo B e Power Doppler (PD) de forma independente e as cegas por dois radiologistas musculoesqueléticos. Para o cálculo da concordância inter e intraobservador utilizamos o coeficiente kappa ponderado. Para comparar as graduações modo B e PD com os achados clínicos foi utilizado o modelo de regressão log-binomial com efeito aleatório. Todas as análises foram realizadas através do SAS 9.4 considerando um nível de significância  $p < 0,05$ .

**Resultados:** A concordância intraobservador para a classificação da sinovite foi quase perfeita no modo B (k 0,90 (0,86 - 0,95)) e PD (k 0,84 (0,77 - 0,92)). A concordância interobservador para a graduação da sinovite foi substancial no modo B (k 0,74 (0,66 - 0,81)) e PD (k 0,63 (0,53 - 0,73)). US detectou mais sinovite do que o exame clínico em 19,2% dos casos. Estima-se que em média, o grau 0 de sinovite ao modo B teve uma prevalência 44% menor de pelo menos 1 achado clínico quando comparado com o grau 1, 58% menor quando comparado com o grau 2 e 52% menor quando comparado com o grau 3. Para o grau 1 de sinovite ao modo B, estima-se uma prevalência em média 26% menor de pelo menos 1 achado clínico quando comparado com o grau 2. Além disso, em média, o grau 0 de sinovite ao PD teve uma prevalência

51% menor de apresentar pelo menos 1 achado clínico quando comparado com o grau 1 e 41% menor quando comparado com o grau 2.

**Conclusões:** A concordância intraobservador para a graduação de sinovite nos joelhos em pacientes com AIJ no nosso estudo foi quase perfeita e a concordância interobservador foi substancial. A ultrassonografia detectou mais sinovite que o exame físico. A prevalência de achados clínicos é maior nos graus maiores de sinovite.

**Palavras-chave:** joelho, artrite, sinovite, ultrassom, artrite idiopática juvenil



## ABSTRACT

GARCIA. G.M. “**Validation study of a new semiquantitative score for knee synovitis in patients with juvenile idiopathic arthritis and its association with clinical data**” 2023. 779p. Ribeirão Preto Medical School - University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

**Background:** Ultrasonography is an important tool for the clinical assessment in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). The aim of the study was to evaluate the reproducibility of a score already proposed in the literature to grade synovitis semi-quantitatively by ultrasonography in patients with juvenile idiopathic arthritis and the association of B-mode and Power Doppler synovitis grades with clinical data.

**Materials and Methods:** Between January 2017 and March 2020, 68 consecutive patients (mean age 9.1 years, SD 3.87 years, 1-15 years) diagnosed with juvenile idiopathic arthritis were included in this study. The study was approved by the Local Ethics Committee. Clinical data including painful, swollen, temperature increase and limitation of movement were recorded for comparison. Synovitis was graded in Mode B and Power Doppler (PD) by two musculoskeletal radiologists to calculate the inter- and intra-observer agreement, using the weighted kappa coefficient. To compare the B-mode and PD grades for the presence of clinical symptoms, the log-binomial regression model with random effect was used. All analyzes were performed using SAS 9.4 considering a significance level of 5%.

**Results:** The intra-observer concordance for synovitis grading was almost-perfect in B-mode (k 0.90 (0,86 - 0,95)) and PD (k 0,84 (0,77 - 0,92)). The inter-observer concordance for synovitis grading was substantial in B-mode (k 0,74 (0,66 - 0,81)) and PD (k 0,63 (0,53 - 0,73)). US detected more synovitis than the clinical examination in 19.2% of cases. It was estimated that, on average, grade 0 B-mode synovitis had a 44% lower prevalence of at least 1 clinical finding when compared with grade 1, 58% lower when compared with grade 2, and 52% lower when compared with grade 3. For grade 1 B-mode synovitis, an average 26% lower prevalence of at least 1 clinical finding is estimated when compared to grade 2. In addition, on average, grade 0 PD synovitis had a prevalence 51% lower than presenting at least 1 clinical finding when compared to grade 1 and 41% lower when compared to grade 2.

**Conclusions:** The intraobserver agreement for the transition of synovitis in the JIA patients in our study was almost perfect and the interobserver was substantial. Ultrasonography detected more synovitis than physical examination. A higher prevalence of clinical findings was demonstrated in higher degrees of synovitis.

**Keywords:** knee, arthritis, synovitis, ultrasound, juvenile idiopathic arthritis.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Peculiaridades do ultrassom pediátrico: aumento da relação entre cartilagem e osso e vascularização fisiológica da cartilagem.....20
- Figura 2:** Imagem ecográfica longitudinal suprapatelar do joelho demonstrando derrame articular (D) e hipertrofia sinovial.....21
- Figura 3:** Imagem longitudinal suprapatelar demonstrando um exame dentro da normalidade, sem a presença de sinovite .....22
- Figura 4:** Imagem longitudinal suprapatelar no joelho demonstra sinovite grau 1 ao modo B.....22
- Figura 5:** Imagem longitudinal parapatelar no joelho demonstra sinovite grau 2 ao modo B.....23
- Figura 6:** Imagem longitudinal parapatelar no joelho demonstra sinovite grau 3 ao modo B.....23
- Figura 7:** Imagem ecográfica longitudinal suprapatelar demonstra sinovite no recesso suprapatelar grau 2 com vascularização grau 1. Note a concomitante vascularização fisiológica da cartilagem, sendo considerado apenas o sinal presente no interior do espessamento sinovial.....24
- Figura 8:** Imagem ecográfica longitudinal parapatelar do joelho demonstrando sinovite grau 3 ao modo B (\*) e grau 2 ao Power Doppler.....24
- Figura 9:** Imagens ecográficas longitudinais parapatelares (A e B) demonstrando sinovite grau 3 ao modo B (\*) e ao Power Doppler.....25

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Distribuição dos subtipos de AIJ.....	38
<b>Tabela 2.</b>	Distribuição dos graus de sinovite ao modo B e PD, uso de terapia imunobiológica e achados clínicos.....	39
<b>Tabela 3:</b>	Distribuição dos graus de sinovite ao modo B em relação ao uso de terapia imunobiológica e achados clínicos.....	40
<b>Tabela 4:</b>	Distribuição dos graus de sinovite ao PD em relação ao uso de terapia imunobiológica e achados clínicos.....	41
<b>Tabela 5:</b>	Associação das graduações Modo B e PD com o uso de terapia imunobiológica.....	42
<b>Tabela 6:</b>	Associação das graduações de sinovite ao modo B e PD com a presença de aumento de temperatura.....	43
<b>Tabela 7:</b>	Associação das graduações de sinovite ao modo B e PD com a presença de limitação de movimento.....	43
<b>Tabela 8:</b>	Associação das graduações de sinovite ao modo B e PD com a presença de edema .....	44
<b>Tabela 9:</b>	Associação das graduações de sinovite ao modo B e PD com a presença de dor.....	45
<b>Tabela 10:</b>	Associação das graduações de sinovite ao modo B e PD com a presença de pelo menos 1 achado clínico.....	46

- Tabela 11:** Coeficientes de correlação intraclasse e intervalos de confiança de 95% (IC) da graduação da sinovite ao modo B intraobservador.....47
- Tabela 12:** Coeficientes de correlação intraclasse e intervalos de confiança de 95% (IC) da graduação da sinovite ao PD intraobservador.....47
- Tabela 13:** Coeficientes de correlação intraclasse e intervalos de confiança de 95% (IC) da graduação da sinovite ao modo B interobservador.....47
- Tabela 14:** Coeficientes de correlação intraclasse e intervalos de confiança de 95% (IC) da graduação da sinovite ao PD interobservador.....47

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIJ	Artrite idiopática juvenil
CCIFM	Centro de Ciências da Imagem e Física Médica
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
FR	Fator reumatóide
HC-FMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da universidade de São Paulo
HCRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
HS	Hipertrofia sinovial
IC	Intervalo de confiança
ICC	Coeficiente de correlação intraclasse, do inglês <i>intraclass correlation coefficient</i>
ILAR	<i>International League of Association for Rheumatology</i>
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatology</i>
PD	Power Doppler
PRF	Frequência de repetição de pulso
RM	Ressonância magnética
RP	Razões de prevalência
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
US	Ultrassonografia
USP	Universidade de São Paulo

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>27</b>
<b>3. HIPÓTESE.....</b>	<b>29</b>
<b>4.OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
3.1 Objetivo geral.....	32
3.2 Objetivos específicos.....	32
<b>5.MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>33</b>
5.1 Casuística.....	34
5.2 Avaliação clínica.....	34
5.3 Avaliação de imagem.....	35
5.4 Análise estatística.....	36
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
6.1. Análise descritiva da amostra .....	38
6.2. Associação das graduações Modo B e PD com o uso de terapia biológica e achados clínicos (aumento da temperatura, limitação de movimento, edema e dor.....	42
6.3. Análise da confiabilidade das mensurações.....	46
<b>7. DISCUSSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>8. CONCLUSÕES.....</b>	<b>53</b>
<b>9. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>55</b>
<b>ANEXO A – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP, parecer 4.531.387; e CAAE: 42531420.0.0000.5440.....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO B – Tabela dos valores de graduação de sinovite ao modo B e PD.....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO C – Tabela das informações clínicas em relação ao uso de biológico, aumento de temperatura, limitação de movimento, edema e dor.....</b>	<b>74</b>

---

## **1 INTRODUÇÃO**



## 1. INTRODUÇÃO

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é um processo inflamatório multissistêmico, não sendo uma doença única, mas um termo amplo que engloba todas as formas de artrite crônica de etiologia desconhecida, com manifestações articulares proeminentes, sendo a doença reumática mais comum na infância. A AIJ é um diagnóstico de exclusão, sendo uma artrite inflamatória idiopática que dura 6 semanas ou mais, começando antes dos 16 anos de idade, porém não é uma doença confinada à infância, com mais de um terço das crianças continuando a ter episódios de inflamação ativa durante a idade adulta (Petty et al, 2004).

A classificação proposta em 1997 pela *International League of Association for Rheumatology* (ILAR) é a mais utilizada, dividindo a AIJ em sete subtipos: sistêmica, oligoarticular, poliarticular fator reumatoide (FR) positivo, poliarticular FR negativo, artrites relacionadas à entesites, artrite psoriásica e artrites indiferenciadas. Apesar da heterogeneidade, todas as formas de AIJ são caracterizadas por inflamação sinovial prolongada que pode causar danos à cartilagem e aos ossos, com grave comprometimento da funcionalidade articular, com importante impacto na qualidade de vida.

O joelho é a articulação mais comumente afetada na AIJ, sendo muitas vezes responsável por gerar incapacidades (Hemke et al, 2014). Pode, portanto, ser considerada uma articulação índice para avaliação da doença e monitoramento da resposta à terapia (Van Holsbeeck, 1991). Assim como em outras articulações, o envolvimento do joelho na AIJ é caracterizado por edema, dor, calor e perda da função.

Embora o diagnóstico de AIJ seja tipicamente clínico, os exames de imagem são essenciais para o acompanhamento do paciente e monitorização da atividade da doença, mesmo em fases subclínicas, visando decisões de tratamento precoce. Nos últimos anos, a disponibilidade de medicamentos modernos aumentou a necessidade de discriminar pacientes com alta probabilidade de desenvolver danos erosivos precocemente e pacientes com doença menos agressiva, de modo a instituir a terapia apropriada no momento mais conveniente. Isso induziu a busca de métodos sensíveis para documentação confiável e monitoramento preciso do processo de inflamação articular.

A avaliação clínica das articulações sintomáticas é frequentemente complementada com radiografias simples. No entanto, as alterações radiográficas representam principalmente sinais tardios e indiretos da sinovite (Kaye, 1990). Além disso, há algumas evidências de que a doença pode parecer inativa clinicamente e ainda assim progredir radiologicamente (Lee et al, 1997; Pinals et al, 1981). Com base nesses fatos e nas limitações da radiografia simples, houve uma necessidade real de outros métodos de imagem para avaliar os pacientes com AIJ, visando a detecção da atividade inflamatória articular (Pinals et al, 1981).

A ressonância magnética (RM) foi proposta como uma ferramenta potencialmente valiosa para avaliar as alterações ósseas e de tecidos moles em pacientes com AIJ (Van Holsbeeck, 1991). O uso do agente de contraste paramagnético melhorou a capacidade diagnóstica da RM, permitindo a visualização direta da sinóvia inflamada. No entanto, a RM é demorada, possui um alto custo, não está amplamente disponível para o uso clínico de rotina, possui a utilização do meio de contraste intravenoso, e muitas vezes, na população pediátrica é necessário o uso de sedativos para realização do exame (Beltran et al, 1987).

Em contraste, a ultrassonografia (US) é uma ferramenta bem aceita como método não invasivo para avaliação do envolvimento articular precoce em pacientes com AIJ. É um método barato, de fácil acesso, com boa aceitação na população pediátrica, que não utiliza radiação ionizante e permite uma avaliação dinâmica de várias articulações em um curto período de tempo (Naredo et al, 2006).

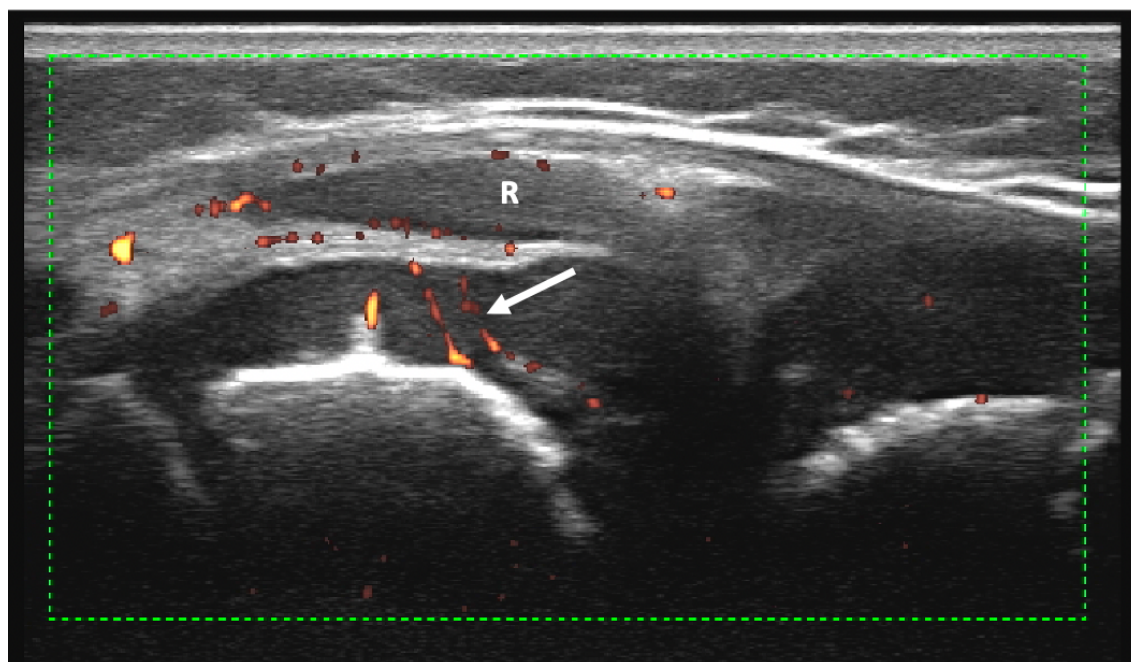
O interesse e a aplicação da ultrassonografia musculoesquelética na AIJ aumentaram muito na última década e numerosos estudos demonstraram que o ultrassom é mais sensível que o exame clínico para a detecção de sinovite (Haslam et al, 2010; Rooney et al, 2009), permitindo confirmar o diagnóstico em caso de dúvida e caracterizar melhor o envolvimento inflamatório das estruturas articulares, auxiliando na definição da extensão da doença. Além disso, durante o acompanhamento, na detecção da atividade da doença subclínica, o ultrassom pode ser útil na tomada de decisões terapêuticas. Também é mais sensível do que a radiografia convencional na detecção precoce de dano estrutural.

Duas modalidades da ultrassonografia são rotineiramente usadas para a avaliação das articulações: o modo B e o estudo Doppler colorido ou Power Doppler. A ultrassonografia com o uso do Doppler é particularmente útil na distinção entre sinovite ativa e espessamento sinovial inativo em comparação com o modo B isolado (Teslev et al, 2003; Szkudlarek et al, 2001; Schmidt et al, 2000; Walther et al, 2001; Walther et al, 2002; Albrecht et al, 2007).

No entanto, devido à várias características relacionadas ao esqueleto imaturo da criança, as definições e os sistemas de pontuação ultrassonográficos para adultos não se aplicam a pacientes pediátricos. Assim, alguns grupos descreveram as características fisiológicas e patológicas do ultrassom em crianças em diferentes faixas etárias, que devem ser consideradas durante a avaliação ultrassonográfica (Roth et al, 2015; Windschall et al, 2016; Collado et al, 2016; Windschall et al, 2020).

As principais diferenças entre as características do US adulto e pediátrico são a proporção aumentada de cartilagem para osso, a vascularização fisiológica da cartilagem (Figura 1) e a presença de centros de ossificação e placas de crescimento. Devido à abundância de cartilagem em crianças pequenas, a distinção entre inflamação sinovial e cartilagem algumas vezes pode ser desafiadora, ambas com aparência hipoecóica. O exame de US dinâmico permite distinguir entre achados patológicos e cartilagem fisiológica, que não é compressível durante o movimento articular ou à pressão do transdutor. Outra característica pediátrica é a presença de vascularização no interior das placas de crescimento, particularmente nas cartilagens epifisárias, que é comum em crianças pequenas e desaparece progressivamente com o crescimento (Windschall et al, 2020). Essa vascularização fisiológica pode ser mal interpretada como um sinal Doppler patológico correspondente à sinovite ativa.

**Figura 1:** Peculiaridades do ultrassom pediátrico: aumento da relação entre cartilagem e osso e vascularização fisiológica da cartilagem (seta) (R: recesso suprapatelar).



A OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*) propôs pela primeira vez um conjunto de definições baseadas em consenso sobre os componentes articulares normais em crianças saudáveis usando o modo B e o Doppler (Roth et al, 2015; Collado et al, 2016; Collado et al, 2018). Também foi proposto um protocolo de ultrassom padronizado descrevendo a posição correta do paciente e da sonda para examinar o joelho, tornozelo, punho e segunda articulação metacarpofalângica (Collado et al, 2018).

Estudos recentes forneceram definições e sistemas de pontuação de sinovite em crianças de acordo com a extensão da inflamação (Roth et al, 2017; Vojinovic et al, 2017). Por exemplo, hoje um sinal Doppler positivo não é considerado obrigatório para o diagnóstico de sinovite em crianças. Apenas a presença de sinal Doppler positivo dentro da hipertrofia sinovial é considerada um achado patológico sugestivo de sinovite. Assim, a sinovite é definida como a combinação dos achados do modo B (derrame sinovial e/ou hipertrofia sinovial) com ou sem sinal Doppler.

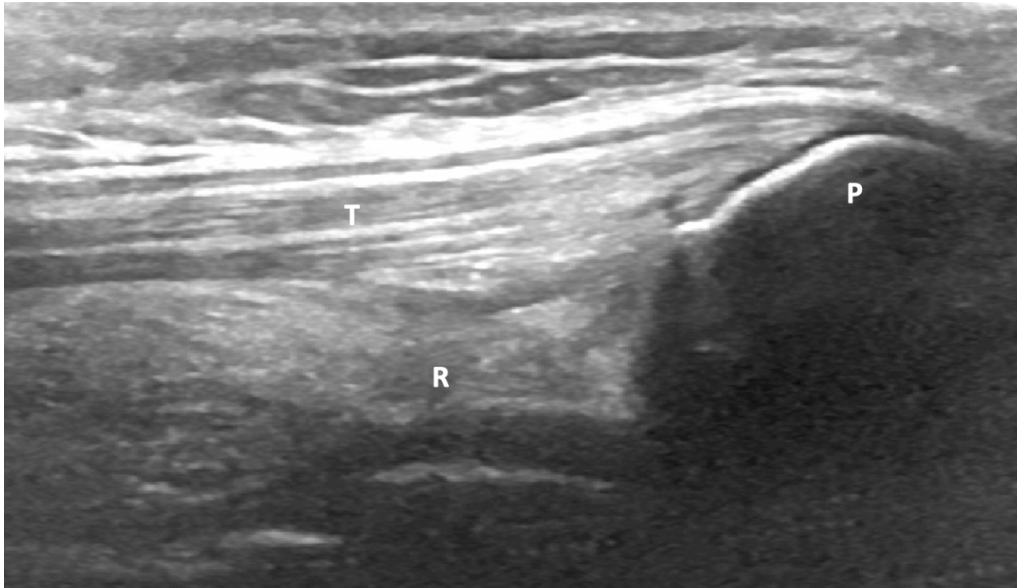
Quanto aos achados do modo B, o derrame articular é definido como um líquido intra-articular anormal, hipoecóico e deslocável, e a hipertrofia sinovial como um material intra-articular hipoecóico e não compressível (Figura 2).

O grau 0 corresponde a ausência de sinovite (Figura 3). A sinovite grau 1 é definida pela presença de hipertrofia sinovial que leva a uma leve alteração na aparência do recesso articular (Figura 4); a sinovite grau 2 como uma hipertrofia sinovial que que leva a uma alteração moderada da aparência do recesso articular (Figura 5) e grau 3 como a presença de hipertrofia sinovial que leva a uma alteração acentuada da aparência do recesso articular (Figura 6).

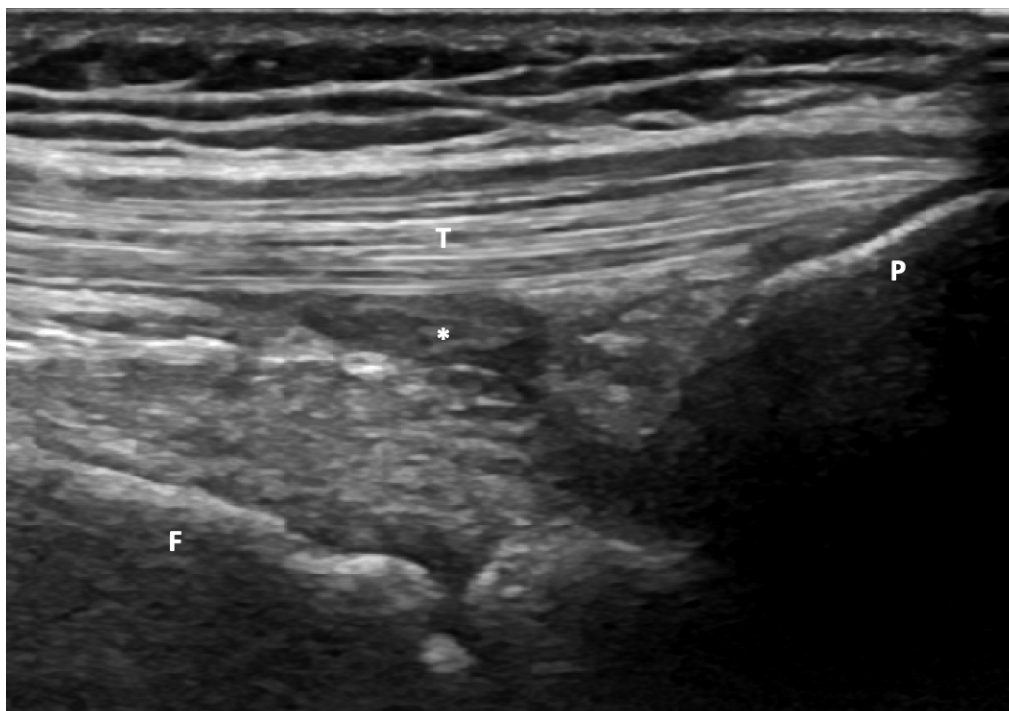
**Figura 2:** Imagem ecográfica longitudinal suprapatelar do joelho demonstrando derrame articular (D) e hipertrofia sinovial (\*).



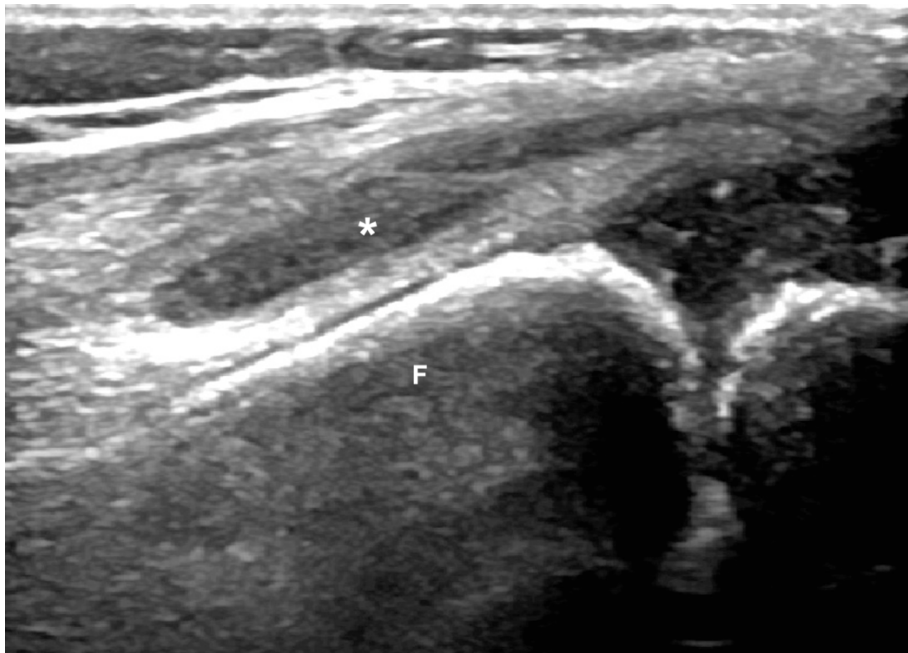
**Figura 3:** Imagem longitudinal suprapatelar demonstrando um exame dentro da normalidade, sem a presença de sinovite (P: patela; T: tendão quadríceps; R: recesso suprapatelar).



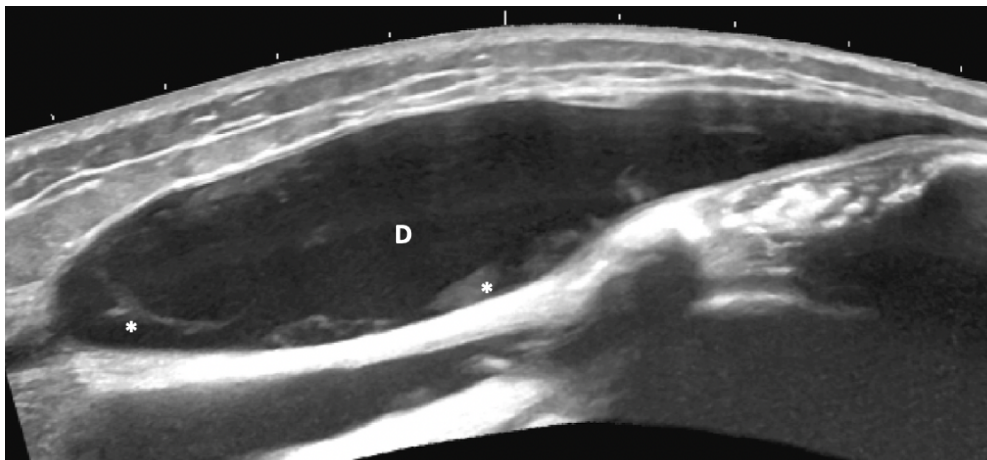
**Figura 4:** Imagem longitudinal suprapatelar no joelho demonstra sinovite grau 1 ao modo B (F: fêmur; T: tendão quadríceps; P: Patela; \* sinovite).



**Figura 5:** Imagem longitudinal parapatelar no joelho demonstra sinovite grau 2 ao modo B (F: fêmur; \* sinovite).



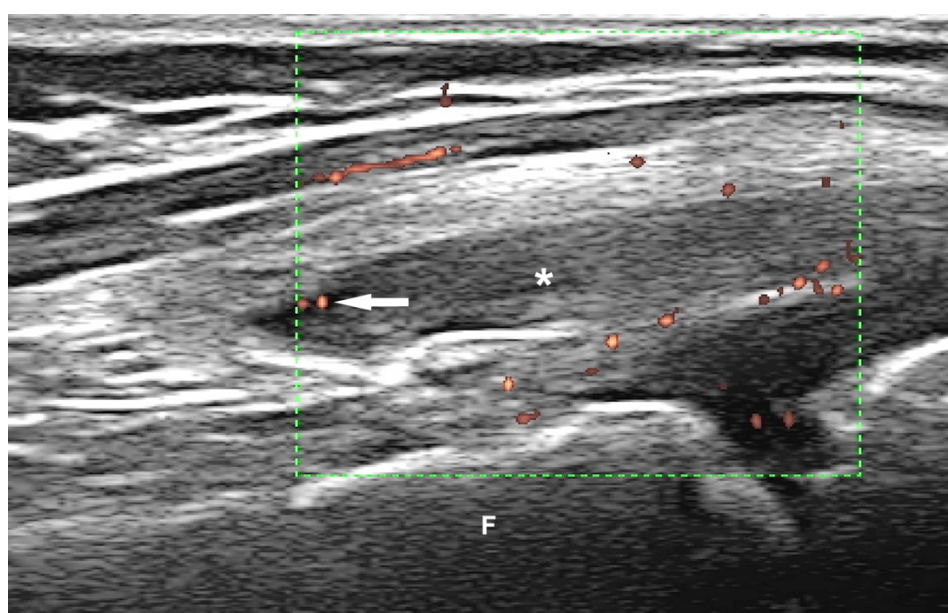
**Figura 6:** Imagem longitudinal parapatelar no joelho demonstra sinovite grau 3 ao modo B (D: derrame articular; \* sinovite).



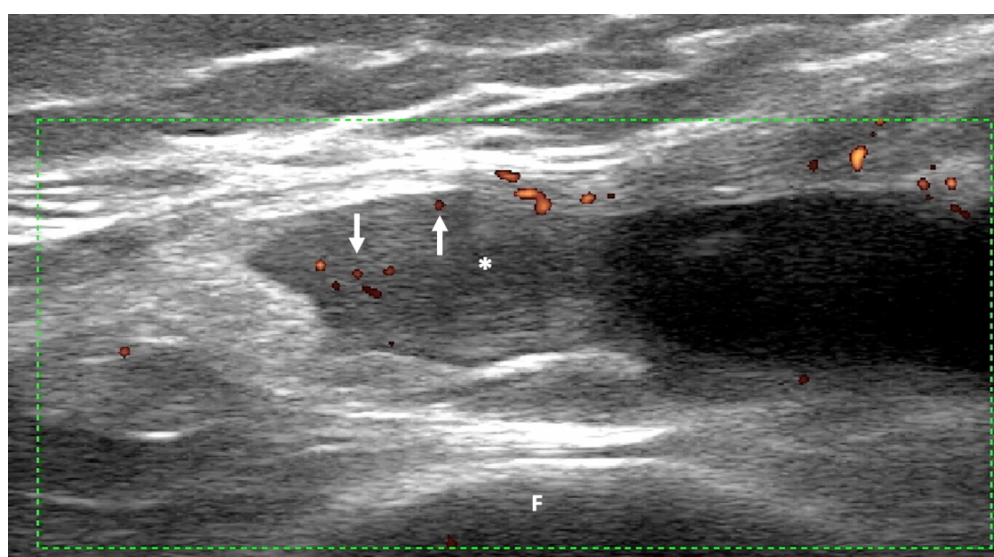
Com relação ao modo Doppler, pode-se utilizar Doppler de potência ou colorido, com as seguintes configurações recomendadas: frequência de repetição de pulso (PRF) variando de 500 a 750 Hz, dependendo da articulação examinada e do dispositivo utilizado, ganho definido como logo abaixo do nível de aparência de ruídos de cor abaixo da superfície do osso cortical e filtro de parede baixo.

A pontuação Doppler é definida de forma diferente em crianças e em adultos (Vojinovic et al, 2017). O grau 1 é definido pela detecção de até 3 sinais únicos de Doppler dentro da área de hipertrofia sinovial (Figura 7). O grau 2 é definido pela detecção de mais de 3 sinais Doppler mas em menos de 50% da área de hipertrofia sinovial (Figura 8) e o grau 3 em mais de 50% da área de hipertrofia sinovial (Figura 9).

**Figura 7:** Imagem ecográfica longitudinal suprapatelar demonstra sinovite no recesso suprapatelar grau 2 com vascularização grau 1. Note a concomitante vascularização fisiológica da cartilagem, sendo considerado apenas o sinal presente no interior do espessamento sinovial (seta) (F: fêmur; \* hipertrofia sinovial).

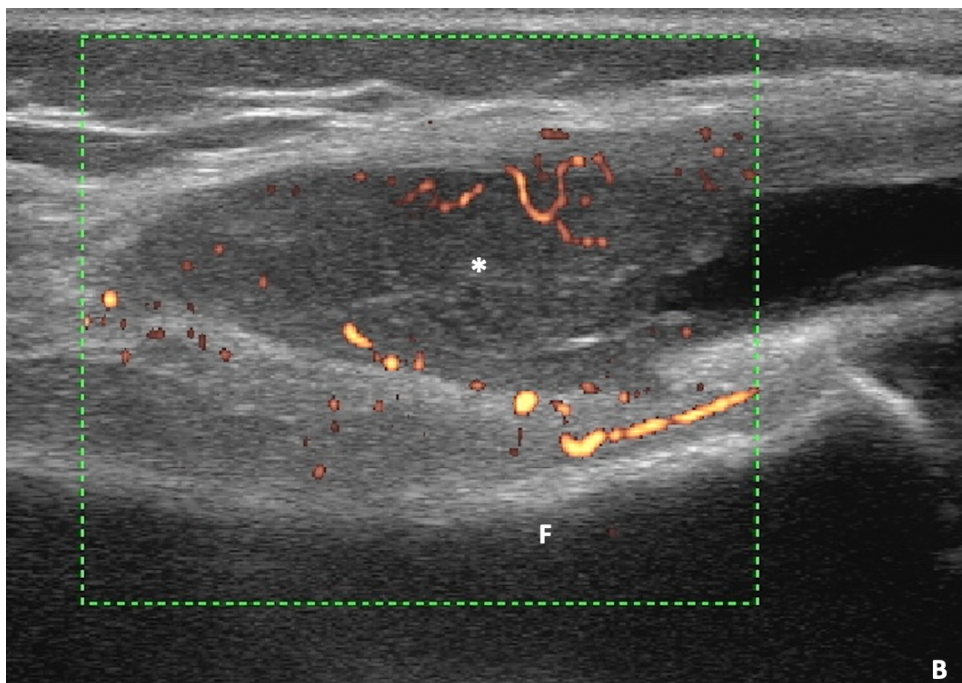
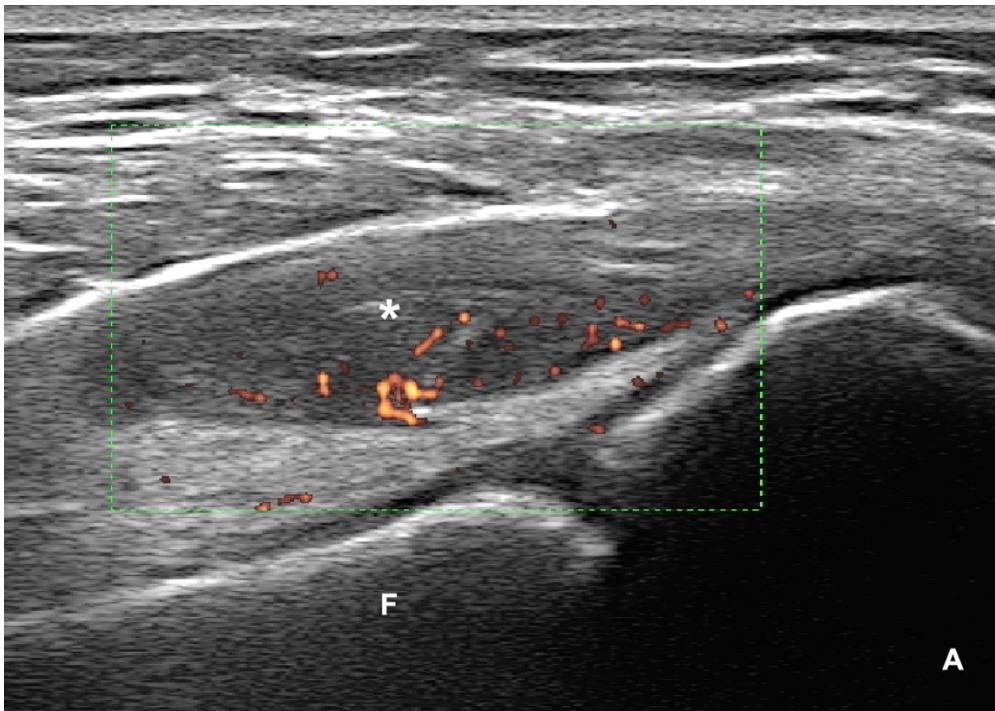


**Figura 8:** Imagem ecográfica longitudinal parapatelar do joelho demonstrando sinovite grau 3 ao modo B (\*) e grau 2 ao Power Doppler (setas).





**Figura 9:** Cortes ultrassonográficos longitudinais parapatelares (A e B) demonstrando sinovite grau 3 ao modo B (\*) e ao Power Doppler.



A confiabilidade da ultrassonografia na detecção de lesões inflamatórias foi avaliada em vários estudos com bons resultados, incentivando a aplicação dessas definições e sistemas de pontuação na prática clínica (Windschall et al,

2020; Sande et al, 2021; Ventura-Ríos et al, 2018; Rossi-Semerano et al, 2021). Entretanto, estudos associando o sistema de pontuação de sinovite com achados clínicos não foram publicados.

---

## **2 JUSTIFICATIVA**

## 2. JUSTIFICATIVA

A AIJ é um processo inflamatório multissistêmico, que engloba todas as formas de artrite crônica de etiologia desconhecida, sendo a doença reumática mais comum na infância. A ultrassonografia musculoesquelética é uma modalidade não invasiva e eficiente para a avaliação de artrite inflamatória (Möller et al, 2017; Tersley et al, 2017; Plagou et al, 2016), no entanto, há um número limitado de estudos ultrassonográficos em AIJ (Collado et al, 2012; Lanni et al, 2013). Recentemente foi proposto um escore ultrassonográfico para a avaliação de sinovite no joelho de pacientes com AIJ (Ting et al, 2018). No entanto, não identificamos estudos na literatura que avaliaram a reprodutibilidade deste escore ultrassonográfico ou sua correlação com achados clínicos.

---

### **3 HIPÓTESE**

### **3. HIPÓTESE**

Este estudo foi baseado na premissa que o ultrassom é mais sensível que o exame físico na detecção de sinovite e que pacientes que apresentem um maior grau de sinovite ao exame ultrassonográfico apresentem maior frequência de achados clínicos.

---

## **4 OBJETIVOS**

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

- Avaliar a reprodutibilidade de um escore já proposto na literatura visando a graduação ultrassonográfica semiquantitativa de sinovite em joelhos de pacientes com artrite idiopática juvenil.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Determinar a frequência de sinovite subclínica nos exames de ultrassonografia de joelho em pacientes com AIJ.

- Analisar a associação das graduações de sinovite ao modo B e Power Doppler com achados clínicos (aumento da temperatura, limitação de movimento, edema e dor).



---

## **5 MATERIAIS E MÉTODOS**

## **5. MATERIAIS E MÉTODOS**

Este estudo teve caráter retrospectivo, observacional e transversal, após aprovação pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) (Parecer 4.531.387; e CAAE: 42531420.0.0000.5440) (Anexo A).

### **5.1. Casuística**

O grupo populacional foi constituído de pacientes atendidos no ambulatório de reumatologia pediátrica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) que atenderam aos critérios de seleção do estudo. Entre janeiro de 2017 a março de 2020, 68 pacientes consecutivos (média de idade 9,1 anos, DP 3,87 anos, 1-15 anos) foram incluídos neste estudo, sendo 50 (73,53%) do sexo feminino e 18 (26,47%) do sexo masculino.

Foram utilizados exames realizados no HCFMRP-USP, sendo que tais exames foram solicitados exclusivamente por motivação clínica. Foi solicitada dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo caráter retrospectivo do estudo, para a utilização das imagens anonimizadas.

Os critérios de inclusão consistiram em: idade igual ou menor que 16 anos e diagnóstico de artrite idiopática juvenil em seguimento com o setor de reumatologia pediátrica, que realizaram exames de ultrassonografia no serviço, cujas imagens estáticas continham a avaliação do recesso suprapatelar e os recessos parapatelares. Foram excluídos os casos de pacientes em que as imagens de ultrassonografia estavam incompletas ou de baixa qualidade, sem os parâmetros anatômicos ou calibragem do aparelho ideais pré-determinados.

### **5.2 Avaliação clínica**

Foi realizada avaliação do prontuário eletrônico destes pacientes, sendo tabelada a presença de 4 variáveis clínicas na consulta anterior ao exame de ultrassonografia: dor, edema, limitação de movimento e aumento da temperatura. Além disso, foi tabelado o uso ou não de terapia imunobiológica.

### 5.3 Avaliação de imagem

Foi acessado o banco de dados do CCIFM do HCRP-FMRP-USP, sendo selecionados os pacientes com diagnóstico confirmado de artrite idiopática juvenil. Tal diagnóstico foi confirmado pela avaliação do prontuário eletrônico dos pacientes, no qual é possível ter acesso às evoluções clínicas e resultados de exames complementares.

As imagens estáticas dos pacientes selecionados foram armazenadas em uma estação de trabalho do CCIFM, e preparadas para serem avaliadas pelos pesquisadores. O pesquisador principal coletou de maneira sistematizada as informações e as disponibilizou em planilha para análise. Foram incluídos pacientes cujo intervalo entre a consulta clínica e a realização de exame de ultrassom tenha sido de até 2 meses.

A análise semiquantitativa foi constituída da avaliação ao modo B e ao Power Doppler. A pontuação ao modo B pode variar de 0 (normal) a 3 (grave), sendo que as principais variáveis de avaliação incluíram a elevação do coxim adiposo, presença e grau de extensão da hipertrofia sinovial (HS). Devido a possibilidade de ocorrência de pequena quantidade de líquido fisiológico, um joelho normal ou grau 0 permite uma pequena quantidade de fluido sem elevação da gordura suprapatelar. Achados leves ou de grau 1 incluíram HS mínima com elevação do coxim adiposo suprapatelar e extensão proximal < 50% da porção visualizada do tendão do quadríceps. Os achados de grau 2 revelam uma HS moderada elevando o coxim adiposo suprapatelar, com extensão proximal > 50% da porção visualizada do tendão do quadríceps. Por último, uma HS grave foi considerada grau 3 se houve distensão significativa do recesso suprapatelar entre a superfície inferior do tendão do quadríceps e o coxim adiposo pré-femoral, estendendo-se por toda a imagem e com a porção mais proximal do recesso sinovial sendo > 50% da distensão máxima do recesso.

Em relação ao estudo Doppler, a caixa incluiu toda a área do recesso e se estendeu até a parte superior da tela. Os sinais só foram considerados se localizados dentro da área de HS no recesso. O grau 0 mostra a presença de nenhum fluxo na membrana sinovial. O grau 1 inclui a presença de pouco fluxo, até 3 pontos coroados no interior da área de hipertrofia sinovial. O grau 2 já

demonstra vasos confluentes (mais de 3 pontos), porém em menos de 50% da área avaliada. E finalmente, o grau 3 é pontuado quando sinais confluentes estão presentes em > 50% da área de HS, ressaltando-se que a área em relação à qual essa porcentagem é calculada é estritamente determinada apenas dentro da área de HS.

Foi utilizado o software HOROS para avaliação das imagens de ultrassonografia. O primeiro examinador, médico radiologista com 4 anos de experiência, foi responsável pela interpretação das imagens. Foi realizada nova mensuração dos mesmos casos com intervalo de 1 mês entre a primeira e segunda mensuração, para permitir a avaliação intraobservador. O segundo examinador, médico radiologista com 4 anos de experiência, de forma independente e às cegas, realizou as mesmas mensurações para verificar a concordância interobservador.

#### **5.4 Análise Estatística**

Para analisar a concordância intra e interavaliadores foram utilizados o coeficiente kappa ponderado, sendo adotado: zero a 0.20 - desprezível; 0.21 a 0.40 – suave; 0.41 a 0.60 – moderada, 0.61 a 0.80 – substancial e 0.81 a 1.0 – quase perfeita.

Para comparar as graduações modo B e PD quanto à presença de achados clínicos (aumento de temperatura, limitação de movimento, edema e dor) e conseqüentemente estimar as razões de prevalência (RP) foi utilizado o modelo de regressão log-binomial com efeito aleatório (devido às medidas repetidas de um mesmo indivíduo).

Todas as análises foram realizadas através do SAS 9.4 considerando um nível de significância de 5%.

---

## **6 RESULTADOS**

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Análise descritiva da amostra

Foram avaliadas 224 ultrassonografias do joelho de 68 pacientes, sendo 50 pacientes do sexo feminino (73,53%) e 18 pacientes do sexo masculino (26,45%), com média de idade de 9,1 anos, variando de 1 ano a 15 anos. Há pacientes que realizaram apenas um exame, enquanto outros realizaram vários exames durante o seguimento, podendo ser unilateral ou bilateral. No momento da avaliação, o tempo de doença nas crianças variou de diagnósticos realizados no mesmo mês até 96 meses de seguimento.

As tabelas 1, 2 e 3 trazem a análise descritiva da amostra.

**Tabela 1:** Distribuição dos subtipos de AIJ.

<b>DIAGNÓSTICO CLÍNICO</b>	<b>Total de casos</b>	<b>Percentual</b>
AIJ + ESCLERODERMIA	1	1,47
AIJ ASSOCIADA À ENTESITE	4	5,88
AIJ INDIFERENCIADA	1	1,47
AIJ OLIGOARTICULAR PERSISTENTE	20	29,41
AIJ OLIGOARTICULAR ESTENDIDA	10	14,71
AIJ POLIARTICULAR FR -	19	27,94
AIJ POLIARTICULAR FR +	1	1,47
AIJ PSORIÁSICA	1	1,47
AIJ SISTEMICA	11	16,18

**Tabela 2:** Distribuição dos graus de sinovite ao modo B e PD, uso de terapia imunobiológica e achados clínicos

Variável	Número de casos (224 US)
<i>Graduação Modo B</i>	
0	136 (60,71%)
1	36 (16,07%)
2	31 (13,84%)
3	21 (9,38%)
<i>Graduação PD</i>	
0	186 (83,04%)
1	23 (10,27%)
2	8 (3,57%)
3	7 (3,13%)
<i>Uso de biológico</i>	
Não	84 (37,5%)
Sim	140 (62,5%)
<i>AUMENTO DA TEMPERATURA</i>	
Não	205 (91,52%)
Sim	19 (8,48%)
<i>LIMITAÇÃO DE MOVIMENTO</i>	
Não	200 (89,29%)
Sim	24 (10,71%)
<i>EDEMA</i>	
Não	136 (60,71%)
Sim	88 (39,29%)
<i>DOR</i>	
Não	178 (79,46%)
Sim	46 (20,54%)
<i>PRESENÇA DE ACHADO CLÍNICO</i>	
Não	104 (46,43%)
Sim	120 (53,57%)

Podemos observar que menos de 15% das articulações avaliadas apresentaram sinovite grau 2 e 3 ao modo B. A hiperemia ao PD esteve presente em cerca de 17% das articulações. Além disso, a maioria dos pacientes estava em uso de terapia imunobiológica, sugerindo fenótipos mais graves de sinovite no estudo.

**Tabela 3:** Distribuição dos graus de sinovite ao modo B em relação ao uso de terapia imunobiológica e achados clínicos

Variável	Graduação Modo B			
	0	1	2	3
<i>Uso de biológico</i>				
Não	56 (41,18%)	7 (19,44%)	12 (38,71%)	9 (42,86%)
Sim	80 (58,82%)	29 (80,56%)	19 (61,29%)	12 (57,14%)
<i>AUMENTO DA TEMPERATURA</i>				
Não	126 (92,65%)	34 (94,44%)	27 (87,1%)	18 (85,71%)
Sim	10 (7,35%)	2 (5,56%)	4 (12,9%)	3 (14,29%)
<i>LIMITAÇÃO DE MOVIMENTO</i>				
Não	129 (94,85%)	33 (91,67%)	24 (77,42%)	14 (66,67%)
Sim	7 (5,15%)	3 (8,33%)	7 (22,58%)	7 (33,33%)
<i>EDEMA</i>				
Não	101 (74,26%)	15 (41,67%)	13 (41,94%)	7 (33,33%)
Sim	35 (25,74%)	21 (58,33%)	18 (58,06%)	14 (66,67%)
<i>DOR</i>				
Não	118 (86,76%)	27 (75%)	20 (64,52%)	13 (61,9%)
Sim	18 (13,24%)	9 (25%)	11 (35,48%)	8 (38,1%)
<i>ALGUM ACHADO CLÍNICO</i>				
Não	84 (61,76%)	11 (30,56%)	4 (12,9%)	5 (23,81%)
Sim	52 (38,24%)	25 (69,44%)	27 (87,1%)	16 (76,19%)

Podemos observar na tabela 3 que das 104 articulações que não apresentaram achados clínicos, 11 apresentaram sinovite grau 1 ao modo B, 4 apresentaram sinovite grau 2 e 5 apresentaram sinovite grau 3, ou seja, o exame ultrassonográfico detectou sinovite em 20 casos (19,2%) que tinham exame físico normal. Em contrapartida, dos 120 joelhos examinados que apresentaram algum achado clínico, 52 casos não apresentaram sinovite detectada ao modo B, 25 casos apresentaram sinovite grau 1 ao modo B, 27 casos grau 2 e 16 casos grau 3, ou seja, houve 52 casos em que foi julgada a presença de pelo menos 1 achado clínico e o exame ultrassonográfico não detectou sinovite.



**Tabela 4:** Distribuição dos graus de sinovite ao PD em relação ao uso de terapia imunobiológica e achados clínicos

Variável	Gradação PD			
	0	1	2	3
<i>Uso de biológico</i>				
Não	67 (36,02%)	9 (39,13%)	5 (62,5%)	3 (42,86%)
Sim	119 (63,98%)	14 (60,87%)	3 (37,5%)	4 (57,14%)
<i>AUMENTO DA TEMPERATURA</i>				
Não	171 (91,94%)	21 (91,3%)	8 (100%)	5 (71,43%)
Sim	15 (8,06%)	2 (8,7%)	0 (0%)	2 (28,57%)
<i>LIMITAÇÃO DE MOVIMENTO</i>				
Não	171 (91,94%)	21 (91,3%)	5 (62,5%)	3 (42,86%)
Sim	15 (8,06%)	2 (8,7%)	3 (37,5%)	4 (57,14%)
<i>EDEMA</i>				
Não	124 (66,67%)	4 (17,39%)	4 (50%)	4 (57,14%)
Sim	62 (33,33%)	19 (82,61%)	4 (50%)	3 (42,86%)
<i>DOR</i>				
Não	152 (81,72%)	17 (73,91%)	5 (62,5%)	4 (57,14%)
Sim	34 (18,28%)	6 (26,09%)	3 (37,5%)	3 (42,86%)
<i>ALGUM ACHADO CLÍNICO</i>				
Não	99 (53,23%)	1 (4,35%)	2 (25%)	2 (28,57%)
Sim	87 (46,77%)	22 (95,65%)	6 (75%)	5 (71,43%)

Podemos observar na tabela 4 que dos 104 joelhos examinados que não apresentaram algum achado clínico, 99 articulações não apresentaram hiperemia ao PD, 1 apresentou sinovite grau 1 ao PD, 2 apresentaram sinovite grau 2 e 2 apresentaram sinovite grau 3, ou seja o exame ultrassonográfico detectou hiperemia ao PD em 5 casos que tinham exame físico normal. Em contrapartida, dos 120 joelhos que apresentaram algum achado clínico, 87 casos não apresentaram hiperemia ao PD, 22 casos apresentaram PD grau 1, 6 grau 2 e 5 grau 3, ou seja 87 casos que apresentavam ao menos um achado clínico não apresentaram hiperemia ao PD.

## 6.2 Associação das graduações Modo B e PD com o uso de terapia imunobiológica e achados clínicos (aumento da temperatura, limitação de movimento, edema e dor)

**Tabela 5:** Associação das graduações Modo B e PD com o uso de terapia imunobiológica

Comparação	Razão de prevalência	Intervalo de confiança (95%)		Valor-p
Graduação Modo B				
0 vs 1	0,73	0,55	0,97	0,03*
0 vs 2	0,96	0,69	1,34	0,83
0 vs 3	1,03	0,59	1,81	0,91
1 vs 2	1,32	0,92	1,89	0,13
1 vs 3	1,41	0,80	2,49	0,23
2 vs 3	1,07	0,62	1,85	0,80
Graduação PD				
0 vs 1	1,05	0,71	1,56	0,81
0 vs 2	1,76	0,73	4,24	0,21
0 vs 3	1,11	0,60	2,07	0,74
1 vs 2	1,67	0,66	4,22	0,28
1 vs 3	1,06	0,51	2,19	0,88
2 vs 3	0,63	0,24	1,65	0,35

Podemos observar na tabela 5 a comparação da prevalência do uso de terapia imunobiológica entre os diferentes graus de sinovite. Encontramos diferença de prevalência do grau 0 para o grau 1 de sinovite ao modo B, sendo que o grau 0 ao modo B teve uma prevalência 27% menor de uso de imunobiológico quando comparado ao grau 1 ( $p = 0,03$ ).

**Tabela 6:** Associação das graduações de sinovite ao modo B e PD com a presença de aumento de temperatura

<b>Comparação</b>	<b>Razão de prevalência</b>	<b>Intervalo de confiança (95%)</b>		<b>Valor-p</b>
Graduação Modo B				
0 vs 1	1,32	0,36	4,90	0,68
0 vs 2	0,54	0,17	1,77	0,31
0 vs 3	0,52	0,14	1,89	0,32
1 vs 2	0,41	0,08	2,03	0,28
1 vs 3	0,39	0,06	2,37	0,31
2 vs 3	0,95	0,31	2,89	0,93
Graduação PD				
0 vs 1	0,94	0,25	3,55	0,92
0 vs 2	Não estimado por ter prevalência 0 de aumento da temperatura no grau 2			
0 vs 3	0,24	0,07	0,77	0,02*
1 vs 2	Não estimado			
1 vs 3	0,26	0,05	1,31	0,10
2 vs 3	Não estimado			

Podemos observar na tabela 6 a associação dos graus de sinovite com o aumento de temperatura. Estima-se que, em média, o grau 0 tem uma prevalência 76% menor de aumento de temperatura quando comparado em grau 3 ao PD ( $p = 0,02$ ).

**Tabela 7:** Associação das graduações de sinovite ao modo B e PD com a presença de limitação de movimento.

<b>Comparação</b>	<b>Razão de prevalência</b>	<b>Intervalo de confiança (95%)</b>		<b>Valor-p</b>
Graduação Modo B				
0 vs 1	0,62	0,14	2,77	0,53
0 vs 2	0,22	0,07	0,68	<0,01*
0 vs 3	0,16	0,05	0,45	<0,01*
1 vs 2	0,35	0,10	1,25	0,11
1 vs 3	0,25	0,05	1,24	0,09
2 vs 3	0,72	0,25	2,03	0,53
Graduação PD				
0 vs 1	0,94	0,21	4,12	0,93
0 vs 2	0,13	0,07	0,24	<0,01*
0 vs 3	0,11	0,06	0,19	<0,01*
1 vs 2	0,14	0,04	0,50	<0,01*
1 vs 3	0,12	0,03	0,45	<0,01*
2 vs 3	0,87	0,62	1,22	0,42

A tabela 7 demonstra associação dos graus de sinovite com a limitação de movimento. Podemos observar que se estima, em média, que o grau 0 de sinovite ao modo B tenha uma prevalência de 78% menor de limitação de movimento quando comparado ao grau 2 ( $p < 0,01$ ) e 84% menor quando comparado ao grau 3 ( $p < 0,01$ ). Também observamos que se estima, em média, que o grau 0 de sinovite ao PD tenha uma prevalência 87% menor de limitação de movimento quando comparado ao grau 2 ( $p < 0,01$ ) e 89% menor quando comparado ao grau 3 ( $p < 0,01$ ). Já para o grau 1 de sinovite ao PD estima-se, em média, uma prevalência 86% menor de limitação de movimento que o grau 2 ( $p < 0,01$ ) e 88% menor que o grau 3 ( $p < 0,01$ ).

**Tabela 8:** Associação das graduações de sinovite ao modo B e PD com a presença de edema.

<b>Comparação</b>	<b>Razão de prevalência</b>	<b>Intervalo de confiança (95%)</b>		<b>Valor-p</b>
<b>Graduação Modo B</b>				
0 vs 1	0,44	0,30	0,65	<0,01*
0 vs 2	0,44	0,29	0,66	<0,01*
0 vs 3	0,38	0,24	0,61	<0,01*
1 vs 2	0,98	0,65	1,50	0,94
1 vs 3	0,86	0,55	1,36	0,53
2 vs 3	0,88	0,57	1,36	0,57
<b>Graduação PD</b>				
0 vs 1	0,40	0,30	0,54	<0,01*
0 vs 2	0,66	0,31	1,40	0,28
0 vs 3	0,77	0,32	1,83	0,55
1 vs 2	1,63	0,81	3,29	0,17
1 vs 3	1,90	0,82	4,44	0,14
2 vs 3	1,17	0,46	2,97	0,75

A tabela 8 demonstra associação dos graus de sinovite com a presença de edema. Estima-se que em média, o grau 0 de sinovite ao modo B teve uma prevalência 56% menor de edema quando comparado com o grau 1 ( $p < 0,01$ ), 56% menor quando comparado com o grau 2 ( $p < 0,01$ ) e 62% menor quando comparado com o grau 3 ( $p < 0,01$ ). Além disso, em média, o grau 0 de sinovite ao PD teve uma prevalência 60% menor de edema quando comparado com o grau 1 de sinovite ao PD ( $p < 0,01$ ).

**Tabela 9:** Associação das graduações de sinovite ao modo B e PD com a presença de dor

Comparação	Razão de prevalência	Intervalo de confiança (95%)		Valor-p
Graduação Modo B				
0 vs 1	0,53	0,26	1,10	0,09
0 vs 2	0,36	0,18	0,71	<0,01*
0 vs 3	0,36	0,16	0,82	0,01*
1 vs 2	0,68	0,34	1,33	0,25
1 vs 3	0,68	0,28	1,65	0,39
2 vs 3	1,00	0,44	2,27	0,99
Graduação PD				
0 vs 1	0,72	0,35	1,49	0,37
0 vs 2	0,37	0,16	0,85	0,02*
0 vs 3	0,39	0,18	0,87	0,02*
1 vs 2	0,52	0,20	1,36	0,18
1 vs 3	0,54	0,19	1,60	0,27
2 vs 3	1,05	0,45	2,48	0,91

A tabela 9 demonstra associação dos graus de sinovite com a presença de dor. Podemos observar que se estima, em média, que o grau 0 de sinovite ao modo B teve uma prevalência 64% menor de dor quando comparado ao grau 2 ( $p < 0,01$ ) e 64% menor quando comparado com o grau 3 ( $p = 0,01$ ). Além disso, em média, o grau 0 de sinovite ao PD teve uma prevalência 63% menor de dor quando comparado com o grau 2 ( $p = 0,02$ ) e 61% menor quando comparado com o grau 3 ( $p = 0,02$ ).

**Tabela 10:** Associação das graduações de sinovite ao modo B e PD com a presença de pelo menos 1 achado clínico.

Comparação	Razão de prevalência	Intervalo de confiança (95%)		Valor-p
Graduação Modo B				
0 vs 1	0,56	0,41	0,77	<0,01*
0 vs 2	0,42	0,32	0,54	<0,01*
0 vs 3	0,48	0,35	0,68	<0,01*
1 vs 2	0,74	0,59	0,94	0,01*
1 vs 3	0,86	0,62	1,18	0,35
2 vs 3	1,16	0,92	1,45	0,20
Graduação PD				
0 vs 1	0,49	0,41	0,59	<0,01*
0 vs 2	0,59	0,38	0,92	0,02*
0 vs 3	0,65	0,41	1,03	0,07
1 vs 2	1,21	0,80	1,84	0,37
1 vs 3	1,32	0,84	2,09	0,23
2 vs 3	1,09	0,61	1,95	0,76

A tabela 10 demonstra associação dos graus de sinovite com a presença de pelo menos 1 achado clínico. Estima-se que em média, o grau 0 de sinovite ao modo B teve uma prevalência 44% menor de pelo menos 1 achado clínico quando comparado com o grau 1 ( $p < 0,01$ ), 58% menor quando comparado com o grau 2 ( $p < 0,01$ ) e 52% menor quando comparado com o grau 3 ( $p < 0,01$ ). Já para o grau 1 de sinovite ao modo B, se estima que, em média, tenha uma prevalência 26% menor de pelo menos 1 achado clínico quando comparado com o grau 2 ( $p = 0,01$ ). Além disso, em média, o grau 0 de sinovite ao PD teve uma prevalência 51% menor de apresentar pelo menos 1 achado clínico quando comparado com o grau 1 ( $p < 0,01$ ) e 41% menor quando comparado com o grau 2 ( $p = 0,02$ ).

### 6.3. Análise da confiabilidade das mensurações

As tabelas 11, 12, 13 e 14 apresentam os valores de confiabilidade intra e interobservador quanto a graduação da sinovite ao modo B e ao Power Doppler (PD). É possível observar que as análises intraobservador apresentaram confiabilidade acima de 0,84 e as análises interobservadores acima de 0,63.

**Tabela 11:** Coeficientes de correlação intraclasse e intervalos de confiança de 95% (IC) da graduação da sinovite ao modo B intraobservador.

Graduação Modo B (1ª leitura)	Graduação Modo B (2ª leitura)					Kappa ponderado (IC95%)
	0	1	2	3	Total	
0	128 (57,14%)	6 (2,68%)	2 (0,89%)	0 (0%)	136 (60,71%)	0,90 (0,86 - 0,95)
1	4 (1,79%)	29 (12,95%)	3 (1,34%)	0 (0%)	36 (16,07%)	
2	0 (0%)	1 (0,45%)	29 (12,95%)	1 (0,45%)	31 (13,84%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	3 (1,34%)	18 (8,04%)	21 (9,38%)	
<i>Total</i>	<i>132 (58,93%)</i>	<i>36 (16,07%)</i>	<i>37 (16,52%)</i>	<i>19 (8,48%)</i>	<i>224 (100%)</i>	

**Tabela 12:** Coeficientes de correlação intraclasse e intervalos de confiança de 95% (IC) da graduação da sinovite ao PD intraobservador

Graduação PD (1ª leitura)	Graduação PD (2ª leitura)					Kappa ponderado (IC95%)
	0	1	2	3	Total	
0	184 (82,14%)	2 (0,89%)	0 (0%)	0 (0%)	186 (83,04%)	0,84 (0,77 - 0,92)
1	7 (3,13%)	14 (6,25%)	2 (0,89%)	0 (0%)	23 (10,27%)	
2	1 (0,45%)	0 (0%)	5 (2,23%)	2 (0,89%)	8 (3,57%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,45%)	6 (2,68%)	7 (3,13%)	
<i>Total</i>	<i>192 (85,71%)</i>	<i>16 (7,14%)</i>	<i>8 (3,57%)</i>	<i>8 (3,57%)</i>	<i>224 (100%)</i>	

**Tabela 13:** Coeficientes de correlação intraclasse e intervalos de confiança de 95% (IC) da graduação da sinovite ao modo B interobservador

Graduação Modo B (1ª LEITURA LEITOR 1)	Graduação Modo B (LEITOR 2)					Kappa ponderado (IC95%)
	0	1	2	3	Total	
0	120 (53,57%)	14 (6,25%)	1 (0,45%)	1 (0,45%)	136 (60,71%)	0,74 (0,66 - 0,81)
1	12 (5,36%)	21 (9,38%)	3 (1,34%)	0 (0%)	36 (16,07%)	
2	5 (2,23%)	7 (3,13%)	16 (7,14%)	3 (1,34%)	31 (13,84%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	4 (1,79%)	17 (7,59%)	21 (9,38%)	
<i>Total</i>	<i>137 (61,16%)</i>	<i>42 (18,75%)</i>	<i>24 (10,71%)</i>	<i>21 (9,38%)</i>	<i>224 (100%)</i>	

**Tabela 14:** Coeficientes de correlação intraclasse e intervalos de confiança de 95% (IC) da graduação da sinovite ao PD interobservador

Graduação PD (1ª LEITURA LEITOR 1)	Graduação PD (LEITOR 2)					Kappa ponderado (IC95%)
	0	1	2	3	Total	
0	184 (82,14%)	2 (0,89%)	0 (0%)	0 (0%)	186 (83,04%)	0,63 (0,53 - 0,73)
1	12 (5,36%)	8 (3,57%)	3 (1,34%)	0 (0%)	23 (10,27%)	
2	1 (0,45%)	5 (2,23%)	2 (0,89%)	0 (0%)	8 (3,57%)	
3	0 (0%)	2 (0,89%)	4 (1,79%)	1 (0,45%)	7 (3,13%)	
<i>Total</i>	<i>197 (87,95%)</i>	<i>17 (7,59%)</i>	<i>9 (4,02%)</i>	<i>1 (0,45%)</i>	<i>224 (100%)</i>	

## **7 DISCUSSÃO**

---



## 7. DISCUSSÃO

Este estudo relata uma série consecutiva de 68 pacientes com diagnóstico de artrite idiopática juvenil, com o objetivo de investigar a reprodutibilidade da graduação ultrassonográfica semiquantitativa de sinovite no joelho e analisar a associação das graduações de sinovite ao modo B e Power Doppler com achados clínicos. Foi demonstrada maior prevalência de achados clínicos nos graus maiores de sinovite, sobretudo a preseça da limitação de movimento, que em comparação com a dor, é um achado de menor subjetividade e menos individual. Como esperado, a ultrassonografia detectou mais sinovite que o exame físico.

As imagens utilizadas neste estudo foram selecionadas de nosso banco de dados. Essas imagens foram coletadas durante exames ultrassonográficos de rotina como parte da prática clínica diária de pacientes com AIJ atendidos em nosso ambulatório. Portanto, acreditamos que nossa seleção de imagens é representativa dos pacientes com AIJ vistos na prática clínica. Assim como nos demais estudos (Magni-Manzoni et al, 2009; Haslam et al, 2010; Breton et al, 2011; Rebollo-Polo et al, 2011), nosso estudo detectou mais sinovite ao exame ultrassonográfico que ao exame físico.

Breton e colaboradores avaliaram a concordância de anormalidades clínicas e sinovite detectadas pelo US, com o edema, a dor e a limitação de movimento sendo significativamente associados aos achados de US nas articulações metacarpofalangeanas (Breton et al, 2011). Magni-Manzoni e colaboradores observaram excelente intra e interconfiabilidade para derrame articular, hipertrofia sinovial e sinal ao PD, mas não exploraram isso para graus específicos dessas lesões. Este mesmo estudo mostrou pobre concordância entre os achados ultrassonográficos e anormalidades clínicas (Magni-Manzoni et al, 2009). No entanto, esses estudos foram realizados antes que as definições pediátricas específicas de sinovite fossem estabelecidas. Ventura-Rios e colaboradores observaram excelente confiabilidade intra e interobservador para sinovite, tenossinovite e erosões ósseas em punhos e metacarpofalangeanas de pacientes com AIJ (Ventura-Rios et al, 2018).

A correlação intraobservador para a graduação de sinovite nos joelhos em pacientes com AIJ no nosso estudo foi quase perfeita e a interobservador

foi substancial, achados semelhantes aos observados por Ting e colaboradores (Ting et al, 2019). Com a classificação semiquantitativa, é possível indicar alterações mínimas, que podem não ser necessariamente patológicas, sendo que esta possibilidade é perdida quando trabalhamos com um escore binário, em que avaliamos apenas presença ou ausência.

Em pacientes com artrite reumatóide, a presença de sinovite subclínica, particularmente com sinal ao PD, é preditiva de novo surto (Nguyen et al, 2014; Saleem et al, 2012), enquanto na AIJ temos dados conflitantes na literatura. Muitos estudos não confirmaram o valor do ultrassom para prever uma exacerbação, como foi o caso de Magni-Manzoni, onde durante um acompanhamento de 2 anos, 38,5% (15/39) dos pacientes inativos com AIJ apresentaram exacerbação e nenhum dos parâmetros ao US teve valor prognóstico (Magni-Manzoni et al, 2013). Zhao e colaboradores também não encontraram valor preditivo da ultrassonografia em episódios de reativação de doença em pacientes em remissão clínica (Zhao et al, 2018). Uma interpretação errônea do sinal fisiológico ao PD pode ser a razão para a falta de associação entre atividade subclínica e risco de surto de AIJ em outros estudos (Roth et al, 2019).

Ao contrário, um estudo prospectivo de 35 pacientes em remissão clínica seguidos até 30 meses, concluíram que a sinovite subclínica com PD positivo é um preditor de exacerbação em pacientes com AIJ em remissão clínica (Miotto et al, 2017). No estudo de De Lucia e colaboradores, a combinação de escala de cinza e anormalidades ao PD apresentaram um valor preditivo de recaída muito maior (65%, 13/20) do que a escala de cinza sozinha (33%, 6/18) (Le Lucia et al, 2018). Assim, a identificação de fatores prognósticos à ultrassonografia na AIJ em remissão clínica poderia desempenhar um papel fundamental no manejo terapêutico, levando à continuação/intensificação da terapia modificadora da doença em pacientes com anormalidades ultrassonográficas ou, inversamente, à interrupção/redução da terapia em pacientes sem anormalidades ultrassonográficas.

No trabalho de Janow e colaboradores, examinando 14 joelhos e tornozelos que apresentavam anormalidades ao US enquanto clinicamente inativos, cinco (35,7%) desenvolveram artrite clinicamente ativa durante o acompanhamento (Janow et al, 2011). Esses resultados sugerem que o ultrassom pode ser incluído na abordagem “treat-to-target” na AIJ, especialmente com foco na

utilização dos achados de ultrassom corroborando para a remissão clínica e servindo de um novo alvo de tratamento. De fato, se os achados do US ainda favorecerem a atividade da doença 3 meses após a introdução do tratamento, uma mudança na terapia pode ser considerada para melhores resultados a longo prazo (Gohar and Windschall, 2021).

Nosso estudo demonstrou que 19,2% das crianças com AIJ inativa nos joelhos ao exame físico apresentaram achados ultrassonográficos anormais. Entretanto ainda não há um papel estabelecido para a imagem na definição da remissão da doença. Precisamos entender melhor como o US se correlaciona com as ferramentas clínicas, como o validado Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS), e como ele pode ser usado para complementá-lo quando necessário. Estudos longitudinais maiores com exames seriados e protocolados adequadamente correlacionados com dados clínicos são necessários para estabelecer a sensibilidade, especificidade, significância e valor preditivo dos achados anormais ao US em crianças com AIJ.

O nosso estudo teve algumas limitações. Foi avaliada apenas a presença de sinovite, não sendo avaliados outros aspectos relevantes como dano à cartilagem e tenossinovite. A correlação entre sinovite subclínica e dano estrutural em pacientes com AIJ foi explorada por Miotto e Silva e colaboradores (Miotto e Silva et al, 2017) em um estudo prospectivo com 35 pacientes com AIJ em remissão clínica acompanhados por 12 meses para avaliar a progressão do dano. Novas erosões foram observadas em 1,2% das articulações e a sinovite subclínica aumentou o risco de progressão de dano estrutural nesses pacientes com AIJ e, ao contrário da AR, esse risco foi independente do sinal de PD positivo. Estudos em artrite reumatóide demonstraram que a presença de tenossinovite prediz dano estrutural (Javadi et al, 2014; Janta e tal, 2016), embora não se saiba se a situação na AIJ será semelhante. Outra limitação é a falta de comparação com indivíduos saudáveis. Apesar deste estudo não ter sido desenhado para comparar os achados ultrassonográficos em indivíduos saudáveis com pacientes com AIJ, os resultados dos estudos de ultrassonografia musculoesquelética disponíveis destacando os achados em crianças saudáveis foram levados em consideração na avaliação (Roth et al, 2015; Windschall et al, 2016; Collado et al, 2016; Windschall et al, 2020). Entretanto, uma

comparação dos achados ultrassonográficos em crianças saudáveis com pacientes com AIJ de acordo com o sistema de pontuação avaliado apresentado pode ser um estudo futuro de interesse. Uma outra limitação a ser considerada é o intervalo entre a avaliação clínica e o exame ultrassonográfico de até 2 meses, que pode constituir um viés. Por fim, o nosso estudo foi baseado na análise de imagens estáticas, o que pode subestimar ou superestimar anormalidades.

Evidências crescentes demonstram como o ultrassom é um recurso relevante e uma técnica segura para manejar crianças com AIJ: pode ser usado para avaliar a maioria das articulações, monitorar a resposta ao tratamento, orientar procedimentos locais e detectar inflamação subclínica, que pode ser preditiva de dano estrutural. O uso das novas definições pediátricas e sistema de pontuação em estudos futuros permitirão a padronização dos protocolos. Entretanto, estudos são necessários para validar o valor prognóstico do ultrassom a médio e longo prazo na AIJ e a pertinência do acompanhamento sistemático combinado do ultrassom com o exame clínico. Como conclusão, a classificação de sinovite proposta para o joelho em crianças mostrou-se confiável, porém mais estudos são necessários para se testar a sensibilidade às mudanças longitudinais. Para o nosso conhecimento, o nosso estudo é o primeiro a demonstrar associação dos graus de sinovite com achados clínicos.

---

## **8 CONCLUSÕES**

## **8. CONCLUSÕES**

- O escore teve seu conteúdo validado, com concordância intraobservador para a graduação de sinovite nos joelhos em pacientes com AIJ no nosso sendo quase perfeita e a interobservador sendo substancial.
- A ultrassonografia detectou mais sinovite que o exame físico em 19,2% dos casos.
- Foi demonstrada maior prevalência de achados clínicos nos graus maiores de sinovite.

## **REFERÊNCIAS**

---

## 9. REFERÊNCIAS

ALBRECHT, K.; MÜLLER-LADNER, U.; STRUNK, J. Quantification of the synovial perfusion in rheumatoid arthritis using Doppler ultrasonography. **Clin Exp Rheumatol**, 25, n. 4, p. 630-638, Jul-Aug 2007.

BACKHAUS, M.; KAMRADT, T.; SANDROCK, D.; LORECK, D. *et al.* Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **Arthritis Rheum**, 42, n. 6, p. 1232-1245, Jun 1999.

BAYDOUN, S.; JOUSSE-JOULIN, S.; SARAUX, A.; DUSSEY-BENESTY, P. *et al.* Criteria Associated with Treatment Decisions in Juvenile Idiopathic Arthritis with a Focus on Ultrasonography: Results from the JIRECHO Cohort. **Rheumatology and Therapy**, 10, n. 1, p. 225-238, 2023/02/01 2023.

BELTRAN, J.; CAUDILL, J. L.; HERMAN, L. A.; KANTOR, S. M. *et al.* Rheumatoid arthritis: MR imaging manifestations. **Radiology**, 165, n. 1, p. 153-157, Oct 1987.

BOROCCO, C.; ANSELMINI, F.; ROSSI-SEMERANO, L. Contribution of Ultrasound in Current Practice for Managing Juvenile Idiopathic Arthritis. **Journal of Clinical Medicine**, 12, n. 1, p. 91, 2023.

BRETON, S.; JOUSSE-JOULIN, S.; CANGEMI, C.; DE PARSCAU, L. *et al.* Comparison of clinical and ultrasonographic evaluations for peripheral synovitis in juvenile idiopathic arthritis. **Semin Arthritis Rheum**, 41, n. 2, p. 272-278, Oct 2011.

COLLADO, P.; VOJINOVIC, J.; NIETO, J. C.; WINDSCHALL, D. *et al.* Toward Standardized Musculoskeletal Ultrasound in Pediatric Rheumatology: Normal Age-Related Ultrasound Findings. **Arthritis Care & Research**, 68, n. 3, p. 348-356, 2016/03/01 2016.



COLLADO, P.; WINDSCHALL, D.; VOJINOVIC, J.; MAGNI-MANZONI, S. *et al.* Amendment of the OMERACT ultrasound definitions of joints' features in healthy children when using the DOPPLER technique. **Pediatric rheumatology online journal**, 16, p. 23, 04/10 2018.

DE LUCIA, O.; RAVAGNANI, V.; PREGNOLATO, F.; HILA, A. *et al.* Baseline ultrasound examination as possible predictor of relapse in patients affected by juvenile idiopathic arthritis (JIA). **Annals of the Rheumatic Diseases**, 77, n. 10, p. 1426, 2018.

HASLAM, K. E.; MCCANN, L. J.; WYATT, S.; WAKEFIELD, R. J. The detection of subclinical synovitis by ultrasound in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. **Rheumatology (Oxford)**, 49, n. 1, p. 123-127, Jan 2010.

HEMKE, R.; NUSMAN, C. M.; VAN DER HEIJDE, D. M.; DORIA, A. S. *et al.* Frequency of joint involvement in juvenile idiopathic arthritis during a 5-year follow-up of newly diagnosed patients: implications for MR imaging as outcome measure. **Rheumatol Int**, 35, n. 2, p. 351-357, Feb 2015.

JANOW, G. L.; PANGHAAL, V.; TRINH, A.; BADGER, D. *et al.* Detection of active disease in juvenile idiopathic arthritis: sensitivity and specificity of the physical examination vs ultrasound. **J Rheumatol**, 38, n. 12, p. 2671-2674, Dec 2011.

JANTA, I.; STANCIU, D.; HINOJOSA, M.; NIETO-GONZÁLEZ, J. C. *et al.* Structural damage in rheumatoid arthritis: comparison between tendon damage evaluated by ultrasound and radiographic damage. **Rheumatology (Oxford)**, 55, n. 6, p. 1042-1046, Jun 2016.

JAVADI, S.; KAN, J. H.; ORTH, R. C.; DEGUZMAN, M. Wrist and ankle MRI of patients with juvenile idiopathic arthritis: identification of unsuspected multicompartamental tenosynovitis and arthritis. **AJR Am J Roentgenol**, 202, n. 2, p. 413-417, Feb 2014.

JOUSSE-JOULIN, S.; CANGEMI, C.; ALAVI, Z.; GERARD, S. *et al.* Normal sonoanatomy of small joints in healthy children: changes in cartilage and vascularisation according to age and gender. **Clinical and experimental rheumatology**, 36, n. 6, p. 1103-1109, 2018 Nov-Dec 2018.

KAYE, J. J. Arthritis: roles of radiography and other imaging techniques in evaluation. **Radiology**, 177, n. 3, p. 601-608, Dec 1990.

LANNI, S. The recent evolution of ultrasound in juvenile idiopathic arthritis. **Clinical and experimental rheumatology**, 39, n. 6, p. 1413-1421, 2021 Nov-Dec 2021.

LANNI, S.; BOVIS, F.; RAVELLI, A.; VIOLA, S. *et al.* Delineating the Application of Ultrasound in Detecting Synovial Abnormalities of the Subtalar Joint in Juvenile Idiopathic Arthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 68, n. 9, p. 1346-1353, Sep 2016.

LANNI, S.; WOOD, M.; RAVELLI, A.; MAGNI MANZONI, S. *et al.* Towards a role of ultrasound in children with juvenile idiopathic arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, 52, n. 3, p. 413-420, Mar 2013.

LEE, J.; LEE, S. K.; SUH, J. S.; YOON, M. *et al.* Magnetic resonance imaging of the wrist in defining remission of rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, 24, n. 7, p. 1303-1308, Jul 1997.

LICCIARDI, F.; PETRAZ, M.; COVIZZI, C.; SANTARELLI, F. *et al.* Discordance between Clinical and Ultrasound Examinations in Juvenile Idiopathic Arthritis: An Experimental Approach. **Children**, 9, p. 333, 03/01 2022.

MAGNI-MANZONI, S.; EPIS, O.; RAVELLI, A.; KLERSY, C. *et al.* Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in juvenile idiopathic arthritis. **Arthritis Rheum**, 61, n. 11, p. 1497-1504, Nov 15 2009.

MAGNI-MANZONI, S.; SCIRÈ, C. A.; RAVELLI, A.; KLERSY, C. *et al.* Ultrasound-detected synovial abnormalities are frequent in clinically inactive juvenile idiopathic arthritis, but do not predict a flare of synovitis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 72, n. 2, p. 223, 2013.

MIOTTO E SILVA, V. B.; MITRAUD, S. D. A. V.; FURTADO, R. N. V.; NATOUR, J. *et al.* Patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission with positive power Doppler signal in joint ultrasonography have an increased rate of clinical flare: a prospective study. **Pediatric Rheumatology**, 15, n. 1, p. 80, 2017/11/13 2017.

NAREDO, E.; BONILLA, G.; GAMERO, F.; USON, J. *et al.* Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with Grey Scale and Power Doppler ultrasonography. **Annals of the rheumatic diseases**, 64, p. 375-381, 04/01 2005.

NAREDO, E.; MÖLLER, I.; MORAGUES, C.; DE AGUSTÍN, J. J. *et al.* Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "Teach the Teachers" rheumatologist course. **Ann Rheum Dis**, 65, n. 1, p. 14-19, Jan 2006.

NGUYEN, H.; RUYSSSEN-WITRAND, A.; GANDJBAKHCH, F.; CONSTANTIN, A. *et al.* Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. **Rheumatology (Oxford)**, 53, n. 11, p. 2110-2118, Nov 2014.

OHRNDORF, S.; BACKHAUS, M. Pro musculoskeletal ultrasonography in rheumatoid arthritis. **Clinical and experimental rheumatology**, 33, 10/12 2015.

PASCOLI, L.; WRIGHT, S.; MCALLISTER, C.; ROONEY, M. Prospective evaluation of clinical and ultrasound findings in ankle disease in juvenile idiopathic arthritis: importance of ankle ultrasound. **J Rheumatol**, 37, n. 11, p. 2409-2414, Nov 2010.

PETTY, R. E.; SOUTHWOOD, T. R.; MANNERS, P.; BAUM, J. *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. **J Rheumatol**, 31, n. 2, p. 390-392, Feb 2004.

PINALS, R. S.; MASI, A. T.; LARSEN, R. A. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 24, n. 10, p. 1308-1315, Oct 1981.

QUESADA-MASACHS, E.; LOPEZ-CORBETO, M.; MORENO-RUZAFKA, E. Ultrasound in pediatric rheumatology: Highlighting the differences with adults. **Eur J Rheumatol**, Aug 9 2022.

REBOLLO-POLO, M.; KOUJOK, K.; WEISSER, C.; JURENCAK, R. *et al.* Ultrasound findings on patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical remission. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 63, n. 7, p. 1013-1019, Jul 2011.

ROONEY, M. E.; MCALLISTER, C.; BURNS, J. F. Ankle disease in juvenile idiopathic arthritis: ultrasound findings in clinically swollen ankles. **J Rheumatol**, 36, n. 8, p. 1725-1729, Aug 2009.

ROSSI-SEMERANO, L.; BRETON, S.; BOUBAYA, M.; OHANYAN, H. *et al.* THU0552 SCORING ULTRASOUND SYNOVITIS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: RESULTS OF A RELIABILITY EXERCISE USING OMERACT US PAEDIATRIC DEFINITIONS. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 78, n. Suppl 2, p. 566, 2019.

ROSSI-SEMERANO, L.; BRETON, S.; SEMERANO, L.; BOUBAYA, M. *et al.* Application of the OMERACT synovitis ultrasound scoring system in juvenile idiopathic arthritis: a multicenter reliability exercise. **Rheumatology (Oxford, England)**, 60, n. 8, p. 3579-3587, 2021/08// 2021.

ROTH, J. Predictive Value of Musculoskeletal Ultrasound for Flares in Juvenile Idiopathic Arthritis. **The Journal of Rheumatology**, 46, p. 113.111-113, 01/01 2019.

ROTH, J. Emergence of Musculoskeletal Ultrasound Use in Pediatric Rheumatology. **Current rheumatology reports**, v.22, n. 5, p. 14.

ROTH, J.; JOUSSE-JOULIN, S.; MAGNI-MANZONI, S.; RODRIGUEZ, A. *et al.* Definitions for the sonographic features of joints in healthy children. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 67, n. 1, p. 136-142, Jan 2015.

ROTH, J.; RAVAGNANI, V.; BACKHAUS, M.; BALINT, P. *et al.* Preliminary Definitions for the Sonographic Features of Synovitis in Children. **Arthritis Care & Research**, 69, n. 8, p. 1217-1223, 2017.

SALEEM, B.; BROWN, A. K.; QUINN, M.; KARIM, Z. *et al.* Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. **Ann Rheum Dis**, 71, n. 8, p. 1316-1321, Aug 2012.

SANDE, N.; BØYESEN, P.; AGA, A.-B.; HAMMER, H. *et al.* Development and reliability of a novel ultrasonographic joint-specific scoring system for synovitis with reference atlas for patients with juvenile idiopathic arthritis. **RMD Open**, 7, p. e001581, 04/01 2021.

SCHMIDT, W. A.; VÖLKER, L.; ZACHER, J.; SCHLÄFKE, M. *et al.* Colour Doppler ultrasonography to detect pannus in knee joint synovitis. **Clin Exp Rheumatol**, 18, n. 4, p. 439-444, Jul-Aug 2000.

SZKUDLAREK, M.; COURT-PAYEN, M.; STRANDBERG, C.; KLARLUND, M. *et al.* Power Doppler Ultrasonography for Assessment of Synovitis in the Metacarpophalangeal Joints of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Comparison with Dynamic Magnetic Resonance Imaging. **Arthritis and rheumatism**, 44, p. 2018-2023, 09/01 2001.

TERSLEV, L.; TORP-PEDERSEN, S.; SAVNIK, A.; VON DER RECKE, P. *et al.* Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand

in rheumatoid arthritis: a comparative study. **Arthritis Rheum**, 48, n. 9, p. 2434-2441, Sep 2003.

TING, T. V.; VEGA-FERNANDEZ, P.; OBERLE, E. J.; DE RANIERI, D. *et al.* Novel Ultrasound Image Acquisition Protocol and Scoring System for the Pediatric Knee. **Arthritis Care & Research**, 71, n. 7, p. 977-985, 2019/07/01 2019.

VAN HOLSBEECK, M.; INTROCASO, J. H. Musculoskeletal ultrasonography. **Radiol Clin North Am**, 30, n. 5, p. 907-925, Sep 1992.

VEGA-FERNANDEZ, P.; OBERLE, E. J.; HENRICKSON, M.; HUGGINS, J. *et al.* Musculoskeletal Ultrasound and the Assessment of Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. **Arthritis Care & Research**, n/a, n. n/a, 2022/12/18 2022.

VEGA-FERNANDEZ, P.; TING, T. V.; PRATT, L.; BACHA, C. M. *et al.* Ultrasonography in Pediatric Rheumatology. **Rheum Dis Clin North Am**, 48, n. 1, p. 217-231, Feb 2022.

VENTURA-RÍOS, L.; FAUGIER, E.; BARZOLA, L.; DE LA CRUZ-BECERRA, L. B. *et al.* Reliability of ultrasonography to detect inflammatory lesions and structural damage in juvenile idiopathic arthritis. **Pediatric Rheumatology**, 16, n. 1, p. 58, 2018/09/17 2018.

VOJINOVIĆ, J.; MAGNI-MANZONI, S.; COLLADO, P.; WINDSCHALL, D. *et al.* SAT0636 Ultrasonography definitions for synovitis grading in children: the omeract pediatric ultrasound task force. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 76, p. 1015 - 1015, 2017.

WAKEFIELD, R.; GOH, E.; CONAGHAN, P.; KARIM, Z. *et al.* Musculoskeletal ultrasonography in Europe: Results of a rheumatologist-based survey at a EULAR meeting. **Rheumatology (Oxford, England)**, 42, p. 1251-1253, 11/01 2003.

WALTHER, M.; HARMS, H.; KRENN, V.; RADKE, S. *et al.* Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, 44, n. 2, p. 331-338, Feb 2001.

WALTHER, M.; HARMS, H.; KRENN, V.; RADKE, S. *et al.* Synovial tissue of the hip at power Doppler US: correlation between vascularity and power Doppler US signal. **Radiology**, 225, n. 1, p. 225-231, Oct 2002.

WINDSCHALL, D.; COLLADO, P.; VOJINOVIC, J.; MAGNI-MANZONI, S. *et al.* Age-Related Vascularization and Ossification of Joints in Children: An International Pilot Study to Test Multiobserver Ultrasound Reliability. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, 72, n. 4, p. 498-506, Apr 2020.

WINDSCHALL, D.; TRAUZEDDEL, R.; HALLER, M.; KRUMREY-LANGKAMMERER, M. *et al.* Pediatric musculoskeletal ultrasound: age- and sex-related normal B-mode findings of the knee. **Rheumatol Int**, 36, n. 11, p. 1569-1577, Nov 2016.

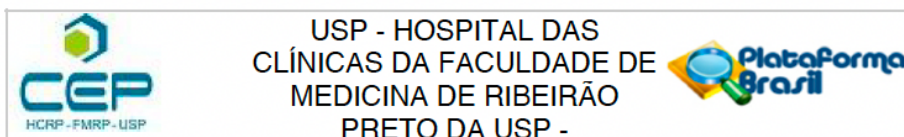
ZHAO, Y.; RASCOFF, N. E.; IYER, R. S.; THAPA, M. *et al.* Flares of Disease in Children with Clinically Inactive Juvenile Idiopathic Arthritis Were Not Correlated with Ultrasound Findings. **The Journal of Rheumatology**, p. jrheum.170681, 2018.

**ANEXOS**

---



## ANEXO A – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP, parecer 4.531.387; e CAAE: 42531420.0.0000.5440



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo de validação de um novo escore semiquantitativo para sinovite do joelho em pacientes com artrite idiopática juvenil

**Pesquisador:** Leonor Garbin Savarese

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 42531420.0.0000.5440

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RPUSP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.531.387

#### Apresentação do Projeto:

A artrite idiopática juvenil é um processo inflamatório multissistêmico, não sendo uma doença única, mas um termo amplo que engloba todas as formas de artrite crônica de etiologia desconhecida, com manifestações articulares proeminentes, sendo a doença reumática mais comum na infância. Tradicionalmente, o diagnóstico de artrite é feito por exame clínico que demonstra inchaço, dor e / ou limitação na amplitude de movimento da articulação. No entanto, esses achados podem não ser específicos da sinovite, pois trauma, infecção e amplificação da dor são outras etiologias que podem se apresentar de forma semelhante. Além disso, em muitas crianças com sinovite, esses achados podem não ser detectados no exame físico. A avaliação radiográfica avalia principalmente o osso e frequentemente mostra apenas manifestações tardias de processos inflamatórios. A ressonância magnética tem várias limitações, incluindo o uso de agentes de contraste nefrotóxicos para melhorar o revestimento sinovial, o custo e o uso frequente de sedação em crianças pequenas. A ultrassonografia tem vantagens significativas em relação a outras tecnologias de imagem devido ao seu custo-benefício, acessibilidade como ferramenta de ponto de atendimento e capacidade de avaliar crianças sem a necessidade de contraste intravenoso ou sedação.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a reprodutibilidade de um escore já proposto na literatura visando a graduação

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP -



Continuação do Parecer: 4.531.387

ultrassonográfica semiquantitativa de sinovite em pacientes com artrite idiopática juvenil.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: apresenta risco mínimo, visto que é um trabalho retrospectivo.

Benefícios: Avaliar a reprodutibilidade de um escore já proposto na literatura visando a graduação ultrassonográfica semiquantitativa de sinovite em pacientes com artrite idiopática juvenil.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O grupo populacional será constituído de pacientes atendidos no Ambulatório de Reumatologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP-USP) que atendam os critérios de seleção do estudo. Os pacientes não serão submetidos a exames ou procedimentos adicionais. Serão utilizados exames que já foram realizados no HCFMRP-USP, sendo que tais exames foram solicitados exclusivamente por motivação clínica.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visto que esta pesquisa dependerá da avaliação retrospectiva dos exames de imagem de ultrassonografia realizados no serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem.

**Recomendações:**

não se aplica

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO  
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Página 02 de 03



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP -



Continuação do Parecer: 4.531.387

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1620316.pdf	27/01/2021 19:49:15		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	27/01/2021 19:48:58	Leonor Garbin Savarese	Aceito
Orçamento	aprovacao_11410.pdf	11/12/2020 12:06:46	Leonor Garbin Savarese	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Solicitacao_Dispensa_TCLE.docx	24/10/2020 11:58:15	Leonor Garbin Savarese	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado.docx	24/10/2020 11:57:52	Leonor Garbin Savarese	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 09 de Fevereiro de 2021

---

**Assinado por:**  
**Marcelo Riberto**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

## ANEXO B: Tabela dos valores de graduação de sinovite ao modo B e Power Doppler (PD)

PACIENTE	Graduação Modo B (1ª LEITURA LEITOR 1)	Graduação PD (1ª LEITURA LEITOR 1)	Graduação Modo B (2ª LEITURA LEITOR 1)	Graduação PD (2ª LEITURA LEITOR 1)	Graduação Modo B (LEITOR 2)	Graduação PD (LEITOR 2)
1	0	0	0	0	1	0
1	0	0	0	0	2	0
2	0	0	0	0	0	0
3	2	2	2	2	1	1
3	2	1	2	1	1	0
4	2	3	2	3	1	1
4	3	1	3	1	3	1
4	2	1	2	1	1	2
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
6	1	0	1	0	0	0
6	1	0	1	0	1	0
7	1	0	1	0	1	0
7	1	0	1	0	1	0
8	3	2	3	2	3	1
8	3	0	3	0	2	0
9	0	0	0	0	0	0
10	2	0	2	0	1	0
10	3	0	2	0	2	0
10	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
10	2	0	2	0	0	0
10	3	0	3	0	3	0
10	3	1	3	2	3	2
10	0	0	2	0	1	0
10	3	0	2	0	2	0
10	1	0	0	0	1	0
10	3	1	3	1	3	0
10	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0

13	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0
14	2	1	2	2	2	1
14	2	0	2	0	2	0
15	3	2	3	3	3	2
15	3	3	3	3	3	2
15	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0
16	3	0	2	0	3	0
16	0	0	0	0	0	0
16	2	0	2	0	2	0
16	3	1	3	1	2	1
16	2	0	2	0	0	0
16	3	1	3	1	3	0
16	1	0	1	0	0	0
16	1	0	0	0	1	0
17	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0
17	1	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	1	0
18	0	0	0	0	0	0
18	2	1	2	0	2	0
19	0	0	1	0	1	0
19	1	0	1	0	2	0
19	0	0	0	0	3	0
19	2	1	2	0	3	0
19	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0
20	1	1	1	0	1	0
20	1	1	1	1	1	0
21	2	3	2	3	2	3
21	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0
23	1	1	1	1	1	1
23	2	1	2	1	2	1
24	0	0	0	0	0	0
24	2	1	2	0	2	0

25	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0
25	3	2	3	0	3	2
25	3	1	3	1	3	2
25	2	1	2	0	2	0
25	2	1	2	0	2	0
26	2	1	2	1	2	1
26	1	0	1	0	1	0
26	1	0	1	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0
27	1	0	1	1	0	0
27	1	0	1	1	0	0
27	2	1	2	1	2	0
27	0	0	0	0	0	0
28	2	3	2	2	2	2
29	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	1	0
30	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0
30	1	0	1	0	1	0
31	0	0	0	0	0	0
31	1	0	1	0	1	0
31	2	2	2	3	2	1
31	1	0	1	0	2	0
32	3	3	3	3	3	2
32	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0
33	1	1	1	1	0	0
33	0	0	1	0	1	0
34	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0
34	1	0	1	0	1	0
34	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	1	0
34	0	0	0	0	1	0
35	0	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	0

36	0	0	0	0	0	0
36	1	0	1	0	1	0
37	2	3	2	3	2	1
37	2	2	2	2	1	1
37	1	0	1	0	1	0
37	1	0	1	0	2	0
38	0	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0	0
39	0	0	0	0	0	0
39	0	0	0	0	0	0
40	1	0	1	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0
40	2	0	2	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0
40	2	0	2	0	0	0
40	0	0	1	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0
40	0	0	1	0	0	0
41	0	0	0	0	0	0
41	0	0	0	0	0	0
42	2	0	2	0	3	0
42	0	0	0	0	0	0
43	0	0	1	0	0	0
43	0	0	0	0	0	0
43	1	0	2	0	1	0
43	1	0	2	0	1	0
43	1	0	1	0	0	0
43	1	0	1	0	0	0
44	0	0	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	1	1
45	0	0	0	0	1	0
46	0	0	0	0	0	0
46	0	0	0	0	0	0
47	0	0	0	0	0	0
47	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0
48	2	2	2	2	2	0

49	0	0	0	0	0	0
49	0	0	0	0	1	0
50	3	0	3	0	3	0
50	0	0	0	0	0	0
50	0	0	0	0	0	0
50	0	0	0	0	0	0
51	0	0	2	0	0	0
51	1	0	1	0	0	0
52	0	0	0	0	0	0
52	0	0	0	0	0	0
53	0	0	0	0	0	0
53	0	0	0	0	0	0
53	1	1	0	0	1	1
53	0	0	0	0	0	0
54	0	0	0	0	0	0
54	0	0	0	0	0	0
54	2	2	2	2	2	1
54	0	0	0	0	1	0
54	0	0	0	0	1	1
54	0	0	0	0	0	0
55	0	0	0	0	0	0
55	0	0	0	0	0	0
56	3	1	3	1	3	1
57	0	0	0	0	0	0
57	0	0	1	0	0	0
57	2	3	3	3	3	2
58	0	0	0	0	0	0
58	0	0	0	0	0	0
58	1	0	1	0	1	0
58	2	0	2	0	1	0
59	0	0	0	0	0	0
59	0	0	0	0	0	0
59	0	0	0	0	0	0
59	0	0	0	0	0	0
59	0	0	0	0	0	0
59	0	0	0	0	0	0
59	0	0	0	0	0	0
60	3	0	3	0	3	0
60	3	0	3	0	3	0
61	0	0	0	0	0	0
61	0	0	0	0	0	0
62	0	0	0	0	0	0
62	0	0	0	0	0	0
63	1	0	2	0	0	0
63	3	0	3	0	3	0



64	1	0	1	0	1	0
64	1	0	1	0	1	0
65	0	0	0	0	0	0
65	0	0	0	0	0	0
66	0	0	0	0	1	0
66	1	0	1	0	1	0
66	0	0	0	0	0	0
66	2	0	1	0	0	0

---

**ANEXO C: Tabela das informações clínicas em relação ao uso de terapia imunobiológica, aumento de temperatura, limitação de movimento, edema e dor**

PACIENTE	USO DE IMUNOBIO-LÓGICO	AUMENTO DA TEMPERATURA	LIMITAÇÃO DE MOVIMENTO	EDEMA	DOR
1	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
1	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
2	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM
3	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
3	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
4	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
4	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
4	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
4	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
5	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
5	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
5	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
5	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
6	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
6	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
7	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
7	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
8	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
8	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
9	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
10	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO
10	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO
10	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
10	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
10	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
10	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO
10	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
10	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
10	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
10	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
10	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
10	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
11	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
11	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
11	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
11	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
12	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
12	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO

13	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
13	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
13	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
13	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
14	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
14	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
15	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM
15	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM
15	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
15	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO
16	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
16	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
16	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
16	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
16	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
16	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
16	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
16	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
17	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
17	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
17	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
17	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
18	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
18	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
18	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
18	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
19	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
19	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
19	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
19	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
19	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
19	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
20	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
20	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
20	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
20	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
21	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
21	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
22	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
22	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
22	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
22	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM
23	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO

23	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
24	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
24	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
25	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
25	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
25	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
25	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
25	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
25	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
25	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
25	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
26	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
26	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
26	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
26	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
27	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
27	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
27	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
27	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
28	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM
29	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
29	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
29	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
29	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
30	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
30	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
30	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
30	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
31	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
31	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
31	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
31	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
32	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
32	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
32	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
32	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
33	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
33	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
34	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
34	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
34	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
34	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
34	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM

34	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
34	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
35	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
35	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
36	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
36	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
37	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM
37	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM
37	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM
37	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM
38	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
38	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
38	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
38	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
39	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
39	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
40	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
40	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
40	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
40	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
40	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO
40	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM
40	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
40	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
40	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
40	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
41	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
41	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
42	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
42	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
43	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
43	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
43	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
43	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
43	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
43	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
44	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
44	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
45	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
45	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
45	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
45	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
46	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
46	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM

47	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
47	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
48	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
48	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
48	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
49	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
49	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO
50	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
51	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
51	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
52	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
52	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
53	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
53	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
53	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
53	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
54	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
54	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
54	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
54	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
54	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
54	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
55	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
55	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
56	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
57	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
57	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
57	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO
58	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
58	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
58	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
58	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
59	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
59	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
59	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
59	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
59	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
59	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
59	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
60	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM
60	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM

61	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
61	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
62	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
62	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
63	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
63	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO
64	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
64	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
65	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
65	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
66	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
66	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
66	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
66	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM

---