

A ECOGRAFIA DOPPLER COM COR NO DIAGNÓSTICO DA ARTERITE DAS CÉLULAS GIGANTES

Dina de Araújo Medeiros,* Eugénio De Miguel**

Resumo

Apesar da biopsia da artéria temporal média ainda constituir o *gold standard* para o diagnóstico da arterite de células gigantes (ACG), existe uma crescente evidência de que a presença de sinais característicos demonstrados pela ultrassonografia Doppler com cor (US DC), nos ramos superficiais da artéria temporal, pode ter relevância diagnóstica. A questão premente é se este método imagiológico poderá vir a substituir a biopsia, no diagnóstico da ACG. Vários estudos têm sido realizados no sentido de comparar medidas de validade entre os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR), biopsia e US DC no diagnóstico desta vasculite. Esses estudos revelam uma elevada especificidade para a biopsia, mas uma sensibilidade pouco satisfatória para a biopsia e critérios ACR, bem como um valor preditivo positivo (VPP) extremamente baixo para os critérios ACR. Este baixo VPP pode traduzir-se em implicações nefastas na abordagem terapêutica dos doentes. A US DC, por seu turno, tem demonstrado valores superiores de sensibilidade face à biopsia e aos critérios ACR para ACG, com bons valores de especificidade e de valor preditivo positivo e negativo. A US DC constitui um método rápido, não invasivo, de baixo custo, fiável e reproduzível, como o têm comprovado diversos estudos, incluindo uma investigação realizada recentemente pelos autores. Em conclusão, trata-se de um método eficaz no diagnóstico desta patologia, sobretudo nos casos de elevado índice de suspeição, constituindo ainda um auxiliar na orientação da biopsia, na monitorização da actividade da doença e objectivação de recidivas.

Palavras-Chave: Arterite de Células Gigantes; Vasculite; Ultrasonografia Doppler com Cor; Diagnóstico.

Abstract

Although temporal artery biopsy is still the gold standard for the diagnosis of giant cell arteritis (GCA), there is growing evidence that characteristic findings in color Doppler ultrasonography (CD US) of superficial temporal arteries may be of diagnostic relevance. The current question is if CD US can replace biopsy in the diagnosis of temporal artery arteritis. Several studies have been conducted comparing the validity of the American College of Rheumatology criteria (ACR), biopsy and CD US, in the diagnosis of this vasculitis. It has been demonstrated that temporal artery biopsy is the most specific; however it was showed that the sensibility for the biopsy and ACR criteria is not sufficient and that the ACR criteria have a very low positive predictive value, which may have negative implications on the therapeutic approach of the patients. On the other hand, US CD has a better sensibility when compared to the biopsy and the ACR criteria, with a good specificity, positive and negative predictive values. US CD is a cheap, quick and non-invasive test, with a good viability and reliability, as several studies have demonstrated, namely a study held by the authors of this paper. In conclusion, US CD is an effective method in the diagnosis of GCA, especially with a high suspicion index, working also as an auxiliary method in biopsy-guidance, disease activity and recurrence monitoring.

Keywords: Giant cell arteritis; Vasculitis; Color Doppler Ultrasonography; Diagnosis.

Introdução

A arterite de células gigantes (ACG), ou arterite temporal, é a vasculite sistémica primária mais frequente no adulto caucasiano, afectando vasos de médio e grande calibre. Surge numa faixa etária superior a 50 anos, numa relação homem-mulher de 2:5. A sua incidência varia entre os 18 e os

*Instituto Português de Reumatologia, Lisboa.

**Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário La Paz, Madrid.

35/100.000 (mais elevada nas regiões do norte da Europa).¹ É frequente o envolvimento de ramos da carótida, como a artéria oftálmica, pelo que a amaurose constitui uma das manifestações mais graves desta doença, sobretudo pelo seu carácter de irreversibilidade, uma vez instalada.² A actuação terapêutica precoce com glucocorticóides permite prevenir esta e outras complicações temíveis, mas o diagnóstico encontra-se frequentemente dificultado. As manifestações clínicas que levam a suspeitar ACG podem igualmente pertencer a um amplo espectro de patologias. O exame anatómico-patológico permite a confirmação diagnóstica, através da biópsia de um ramo superficial da artéria temporal superficial, mas constitui um exame invasivo, não isento de complicações e de elevado custo. Nesse contexto, a ultrasonografia Doppler com cor (US DC) tem vindo a assumir um papel relevante no diagnóstico e no seguimento desta entidade.

Validade dos critérios do *American College of Rheumatology* no diagnóstico da ACG

Actualmente, face à dificuldade de diagnóstico da ACG, os critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR) propostos em 1990³ têm sido utilizados frequentemente para o diagnóstico, apesar do reconhecimento generalizado de que se tratam de critérios de classificação, com limitações na prática clínica. Estes incluem: idade superior a 50 anos, a presença de cefaleia de novo, alterações macroscópicas da artéria temporal superficial, velocidade de sedimentação superior a 50 mm/h e biópsia com evidência de vasculite (predomínio de células mononucleadas ou granulomas). Verificou-se que a presença de 3 destes critérios correspondia a um valor de sensibilidade de 93,5% e de especificidade de 91,2%, no diagnóstico da ACG.^{3,4} Contudo, esse estudo de validade dos critérios ACR como método de diagnóstico não tomou em consideração a probabilidade pré-teste, isto é, a probabilidade de um doente padecer de uma vasculite. Os valores da sensibilidade e especificidade dos critérios ACR foram calculados utilizando uma amostra de doentes observados numa consulta de vasculites, o que implica que estes parâmetros, quando calculados no contexto de uma consulta de reumatologia geral, perdem precisão. A probabilidade pré-teste numa consulta de reumatologia geral, está avaliada em cerca de 30%.⁵ Estudos realizados com esse pressuposto revelaram que os critérios ACR

apresentam valores muito inferiores, com uma sensibilidade calculada de 75%, especificidade de 92% e um valor preditivo positivo (VPP) de 29%.⁶ O VPP é um parâmetro estatístico que mede a probabilidade de um indivíduo com um resultado positivo, no teste em questão, padecer de facto da doença. O reduzido valor de VPP acarreta um risco de iatrogenia quando os critérios ACR são utilizados para o diagnóstico da ACG. Implica que apenas 29% dos indivíduos, com os critérios necessários, tenha a probabilidade de padecer desta vasculite. Isto prende-se sobretudo com o facto de os 4 primeiros critérios apresentarem uma elevada sensibilidade, mas baixa especificidade, sendo necessária a prova histológica para obter valores satisfatórios de especificidade para o conjunto dos critérios ACR.

Por seu lado, a biópsia de um ramo superficial da artéria temporal apresenta uma sensibilidade que varia entre os 92 e os 54 %, e uma especificidade de 100%, quando a prova é positiva. A realidade é que os valores de sensibilidade estão muito aquém do desejado. Isto implica que o número de falsos negativos pode chegar até aos 44%.⁵ O facto de esta entidade apresentar um envolvimento segmentar, por vezes unilateral e em apenas um ramo superficial da artéria temporal média, pode constituir uma explicação, pela dificuldade na recolha de amostras para a avaliação histológica. É por isso que outros exames complementares alternativos assumem importância no diagnóstico desta entidade, sobretudo as técnicas de imagem, como a ultrasonografia Doppler com cor.

Validade da ultrasonografia Doppler com cor na ACG

Shmidt *et al*^{7,8} foram os primeiros a validar a US com *power/color* Doppler como método auxiliar no diagnóstico da ACG. Os seus dados preliminares (1997) revelaram uma elevada especificidade e sensibilidade em diagnosticar ACG. Identificaram a presença consistente de um achado ultrasonográfico, o sinal do halo (Figura 1), correspondente a edema e inflamação da parede arterial. Detectaram ainda a presença de estenoses e oclusões em ramos afectados da artéria temporal superficial. Estes dados, acrescidos do facto de se tratar de um exame não invasivo, rápido e de baixo custo, levaram a que diversos investigadores se interessassem pelo tema, e que a US DC assumisse uma posição cada vez mais relevante na ACG.

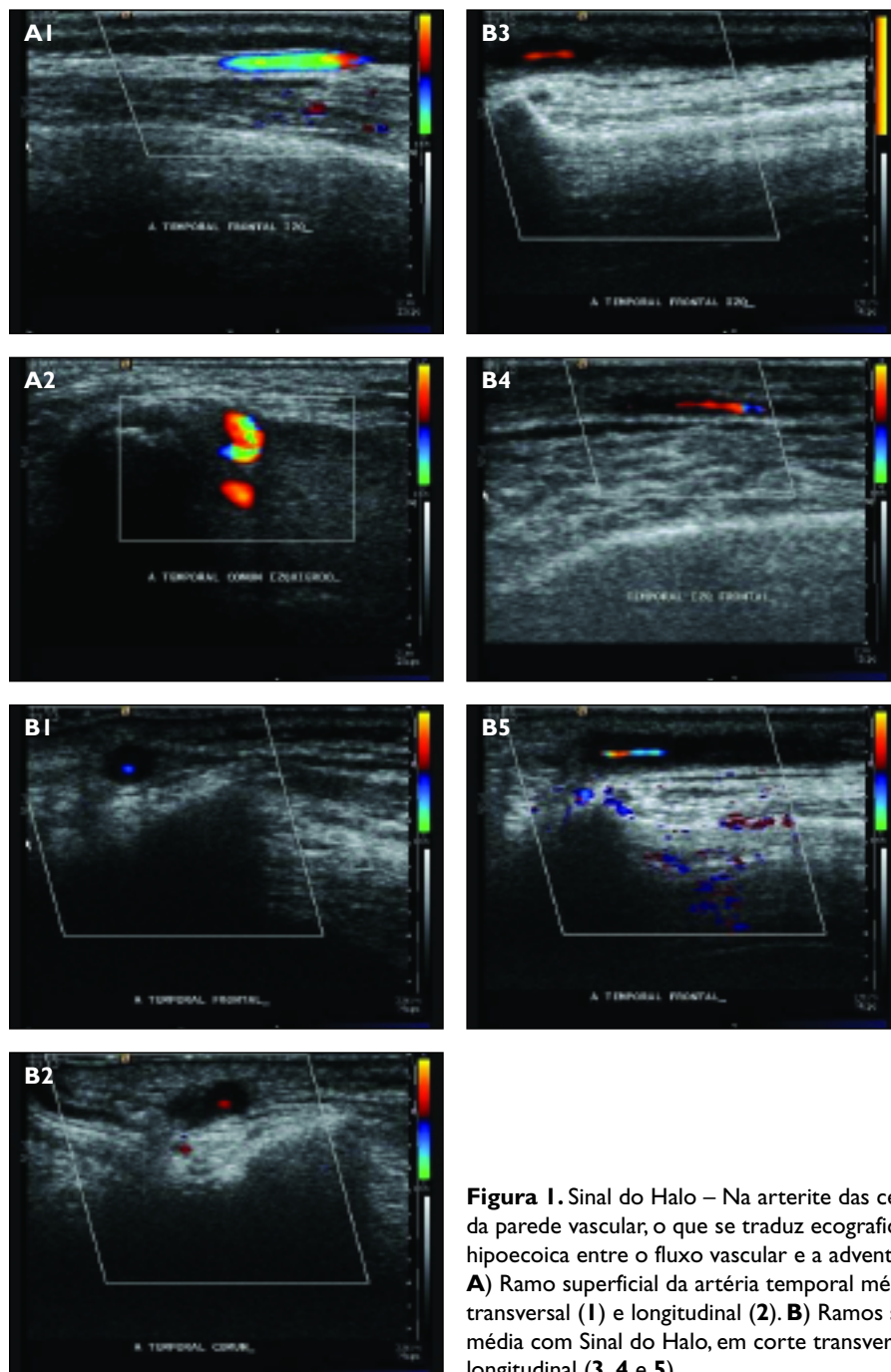


Figura 1. Sinal do Halo – Na arterite das células gigantes ocorre edema da parede vascular, o que se traduz ecograficamente por imagem hipoeoica entre o fluxo vascular e a adventícia adjacente, hiperecólica. **A)** Ramo superficial da artéria temporal média – vasos normais em corte transversal (**1**) e longitudinal (**2**). **B)** Ramos superficiais da artéria temporal média com Sinal do Halo, em corte transversal (**1** e **2**) e em corte longitudinal (**3**, **4** e **5**).

Recentemente foi realizada uma meta-análise sobre a validade da US DC na ACG, onde foram incluídos 23 estudos, num total de 2.036 doentes.⁵ Esta meta-análise revelou valores médios de sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 87% e 96%, face aos critérios ACR, e de 88% e 82%, frente à biopsia da artéria temporal. Os trabalhos

estudaram a presença de 3 sinais ecográficos: a) halo hipoeoico em redor do fluxo arterial; b) estenose; c) oclusão vascular. Verificaram que o sinal de halo foi o mais específico, traduzindo inflamação da parede do vaso, o que não ocorre em vasos normais. Há que ter em consideração, contudo, que esta meta-análise apresenta uma elevada variabi-

Tabela I. Validade dos Critérios ACR e Métodos de Diagnóstico em Relação ao Gold Standard¹⁰

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Critérios ACR	79,45%	58,33%	75,61%	68,92%
Biopsia	46,15%	100,00%	100,00%	53,33%
US	92,31%	83,33%	90,00%	86,96%

lidade nos estudos incluídos, sobretudo no que respeita ao equipamento utilizado, probabilidade pré-teste e avaliação de validade e reprodutibilidade intra e inter-leitor.

No serviço de Reumatologia do Hospital La Paz, em Madrid, são realizadas ecografias DC a doentes com suspeita de ACG, desde 2004. Contam com um total de 131 doentes explorados, 45% com o diagnóstico de ACG.⁹ Um estudo comparativo recentemente apresentado por De Miguel *et al*,¹⁰ comparando a validade dos critérios ACR, biopsia e US DC na ACG, revelou uma supremacia da biopsia em termos de especificidade (100%), quando positiva, mas uma superioridade da sensibilidade da US DC frente à histologia e aos critérios ACR (Tabela I).

Papel da ultrasonografia Doppler com cor na ACG Poderá substituir a biopsia?

A questão premente é a eventual substituição da biopsia da artéria temporal superficial pela US DC, no diagnóstico da ACG. Apesar da evolução tecnológica dos equipamentos e dos elevados valores de sensibilidade, comprovados para esta prova, a verdade é que a biopsia continua a apresentar uma especificidade de 100%, quando esta prova é positiva. Qual é então o valor da US na actualidade? O debate mantém-se, mas com alguns aspectos concordes. A probabilidade pré-teste para o diagnóstico e a presença dos sinais característicos na US, sobretudo num padrão de envolvimento superior a 2 ramos superficiais da artéria temporal, permite actuar de forma rápida e simultaneamente prudente. Recentemente têm sido propostos algoritmos de actuação segundo a clínica e os resultados da US DC.¹¹ Segundo este algoritmo, é proposto que um doente com uma elevada probabilidade de ACG, cumprindo critérios ACR, seja submetido a US DC. Sendo o resultado positivo, isto é, presença de halo em ≥ 2 ramos, então poderemos iniciar

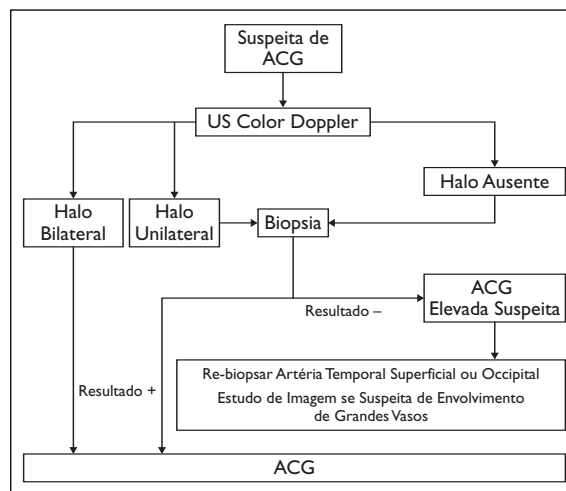


Figura 2. Algoritmo no Diagnóstico da Arterite de Células Gigantes. Adaptado de Hellmann DB, Hunder GG: Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. *Kelley's Textbook of Rheumatology*.¹¹

a terapêutica com glucocorticóides sem a necessidade de realizar a biopsia. Sendo o resultado positivo em apenas um ramo, está indicada a biopsia. Por outro lado, caso o resultado da US DC seja negativo, com uma probabilidade pré-teste elevada, a biopsia também estará indicada, a fim de evitar um falso negativo (Figura 2). Caso esteja indicada a realização de biopsia, a US DC assume também um papel fundamental, aumentando a probabilidade para a colheita de uma amostra positiva, dado que orienta para o local a biopsar.

A ultrasonografia Doppler com cor das artérias temporais apresenta ainda uma funcionalidade adicional. Tem sido constatada a recorrência do sinal halo em doentes com recidiva da arterite, sobretudo na fase de redução da dosagem dos glucocorticóides (GC). Do mesmo modo, o desaparecimento do sinal é também constatado, após o início da terapêutica com GC ou aquando do ajuste da dosagem dos mesmos. O desaparecimento do sinal do halo verificou-se, em média, entre os 16 dias e os 3 meses de evolução, o que permite a realização da US, com fins diagnósticos, mesmo após o início da terapêutica.¹²⁻¹⁴

Diagnóstico diferencial da ACG e dos achados ultrasonográficos característicos

O diagnóstico diferencial da arterite de células gi-

gantes é fundamental, sobretudo nos casos de febre de origem indeterminada. Inclui outras vasculites, como a poliarterite nodosa, a granulomatose de Wegener, a vasculite de Chürg-Strauss, a doença de Buerger, doença de Behçet, neoplasias e infecções. Todas estas patologias podem cursar com edema da parede vascular. Contudo, a probabilidade de se tratar de um outro tipo de vasculite, que não a ACG, é relativamente baixa, variando entre 1 e 6%.^{13,15,16} Mais uma vez, a presença de um quadro clínico sugestivo irá determinar a abordagem a seguir, como é o caso de manifestações extra-cranianas e refractariedade à terapêutica.¹⁶ A US DC tem a vantagem de avaliar um total de 4 ramos da artéria temporal superficial (ramos frontal e parietal bilateralmente, para além do tronco comum). Permite, adicionalmente, o estudo dos referidos ramos arteriais ao longo de um trajecto mais extenso, relativamente à biopsia, o que a dota de maior validade de aspecto e conteúdo face ao exame anato-mo-patológico. Através da US DC, é ainda possível explorar outras artérias, como as artérias occipitais, subclávias e axilares, sobretudo perante clínica sugestiva, como a presença de assimetrias tensionais ou alterações do pulso nas artérias dos membros superiores.^{17,18}

Um tema frequentemente abordado na discussão dos estudos de US DC na ACG é a eventual influência das lesões de colesterol no que respeita à presença de falsos positivos, pelo que nos parece pertinente comentar este aspecto. As placas de atheroma potencialmente condicionam diminuições do fluxo vascular que podem gerar confusão com os sinais ultrassonográficos de oclusão e estenose da ACG, mas jamais com a presença de edema da parede arterial – o sinal do halo. As placas de colesterol apresentam-se como imagens intra-lumen hiperecóticas, achado que não ocorre na ACG. Para além disso, vários estudos constataram valores pouco satisfatórios de sensibilidade e de especificidade para a presença isolada de oclusões e estenoses da artéria temporal, quando comparadas com o sinal do halo. A presença isolada de estenose dos ramos da artéria temporal superficial, como critério adicional ao sinal do halo, aumenta o valor de sensibilidade, mas reduz a especificidade para a US DC.^{5,7,12} As placas de atheroma estão longe de serem frequentes nos ramos da artéria temporal, contudo, quando presentes nas carótidas externas, podem condicionar um reduzido fluxo sanguíneo na artéria temporal superficial. A US DC tem a vantagem acrescida de avaliar simultaneamente, alte-

rações estruturais e hemodinâmicas das carótidas, sobretudo em doentes mais idosos, facilitando a exclusão de potenciais falsos positivos.¹⁹

A polimialgia reumática é uma entidade que pode cursar com ACG. Tem sido questionada a relevância da realização da US DC a todos os doentes com o diagnóstico de polimialgia reumática, mesmo sem clínica sugestiva de ACG. Estudos recentes revelam que a avaliação sistemática com US DC a estes doentes, sem suspeita clínica de vasculite, é contra-producente, dado que menos de 8% apresentam ACG.^{18,19} Por outro lado, Schmidt *et al*²² reforça a importância da avaliação do envolvimento de grandes vasos na ACG em doentes com polimialgia reumática e clínica sugestiva de vasculite, sobretudo das artérias axilares.¹³

Reprodutibilidade da ultrasonografia Doppler com cor da artéria temporal

É do conhecimento geral que a ultrasonografia é um exame dependente do observador, no qual a técnica e a experiência do operador constituem variáveis fundamentais na fiabilidade do método. A ecografia está sujeita a 3 fontes de variabilidade principais: a) treino do explorador, já mencionado; b) capacidade para discernir entre imagens patológicas e normais; c) equipamento utilizado.^{12,15} Hoje em dia, e cada vez mais, a variabilidade do equipamento tem vindo a diminuir. São necessários ecógrafos com Doppler (*power/color*) e ajustamento de parâmetros, para as artérias a explorar, como a frequência e ganho de cor, orientação da janela, e *pulse repetition frequency* (PRF). O treino do observador, segundo a literatura, passa pela avaliação de 50 indivíduos normais e pelo reconhecimento das imagens patológicas.^{15, 23-27}

Estatisticamente falando, a validade de um teste reflecte a relação entre o método em questão e o *gold standard*. Os valores de sensibilidade e especificidade de um teste reflectem a sua validade de critério; o valor preditivo positivo e negativo reflectem o índice de confiança no método, e a reprodutibilidade do teste é medida pelo valor de *kappa*. A reprodutibilidade é considerada boa quando o valor de *kappa* é $\geq 0,6$ e considerada excelente quando $\geq 0,8$.²⁸

Apesar de diversos trabalhos terem sido publicados sobre a validade da US DC na ACG, os estudos existentes no que concerne à sua reprodutibilidade são ainda escassos.

Tabela II. Validade e Reprodutibilidade da Ultrassonografia Doppler com Cor no Diagnóstico da Arterite das Células Gigantes em Relação ao *Gold Standard* ²⁷

	Sensibilidade	Especificidade	Indivíduos Bem Classificados	Kappa
Leitor 1	85,71%	93,31%	88,88%	0,852 (IC 0,751-0,953; p<0,0001)
Leitor 2	92,86%	100,00%	96,3%	0,769 (IC 0,644-0,894; p<0,0001)
Leitor 3	92,31%	92,86%	92,59%	0,769 (0,644-0,894; p<0,0001)

Nesse contexto, realizamos um trabalho multicêntrico, com o objectivo de avaliar a validade e a reprodutibilidade da leitura de imagens de Doppler com cor, na arterite de células gigantes e que teve a particularidade de envolver observadores com um curto período de aprendizagem na técnica US DC.^{29,30} Um total de 27 doentes foi avaliado (48% ACG *vs* 52% saudáveis). O *gold standard* correspondeu ao diagnóstico final do reumatologista assistente. Os resultados revelaram valores de reprodutibilidade próximos do excelente, sendo a média do coeficiente de correlação *kappa* inter-leitor de 0,796. Estes resultados têm um valor adicional pelo facto dos observadores se encontrarem em formação nesta técnica. A sensibilidade e especificidade médias foram, respectivamente, de 90,3%, e de 95,4% (Tabela II), resultados estes muito superiores ao de muitos outros métodos de diagnóstico considerados *gold standard*.^{3,10,25-28} Os valores de reprodutibilidade intra-leitor foram também bons, com um valor médio de validade intra-leitor de 0,78.

Conclusão

Os trabalhos existentes relativos à ultrasonografia Doppler com cor na arterite de células gigantes são já numerosos e constata-se a sua validade face ao *gold standard*. Para além de constituir uma técnica mais vantajosa em termos de custo e rapidez de execução, é também mais segura e confortável para o doente.

Apesar de ainda serem necessários mais estudos

sobre esta técnica, actualmente pode afirmar-se que a ultrasonografia Doppler com cor converter-se-à, provavelmente, no teste de eleição para o diagnóstico da arterite temporal. A sua superior sensibilidade, associada a valores de especificidade francamente satisfatórios, face à biopsia, permite uma abordagem conservadora numa substancial proporção de doentes, ao obviar a necessidade do exame anato-mo-patológico nos doentes que apresentem dois ou mais ramos com o sinal do halo.

Trata-se, portanto, de um método valioso na suspeita de arterite de células gigantes e consideramos

que deveria ser utilizada na prática clínica do reumatologista, na suspeita desta vasculite. Permite ao reumatologista ampliar a sua exploração hipocrática, alguns centímetros sob a pele, facilitando decisões diagnósticas e terapêuticas, para além de possibilitar a monitorização da actividade inflamatória, resposta terapêutica e objectivar eventuais recidivas.

Correspondência para

Dina de Araújo Medeiros
Instituto Português de Reumatologia
R. Beneficência 7, 1050-034 Lisboa
E-mail: d.araujomedeiros@yahoo.com

Referências

1. Devauchelle-Pensec V, Jousse S, Destombe C, Saraux A. Epidemiology, imaging and treatment of giant cell arteritis. *Joint Bone Spine* 2008; doi:10.1016/j.jbspin.2007.09.008.
2. Paulley JW, Hughes JP. Giant cell arteritis of the aged. *Br Med J* 1960;2:1562-1567
3. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1122-1128.
4. Salvarani C, Silingardi M, Ghirarduzzi A et al. Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis? *Int Med* 2002;137:232-238.
5. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Joannidis JPA. Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. *Ann Intern Med* 2005; 142:359-369.
6. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129:345-352.
7. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromni-

- ca-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997; 337:1336-1342.
8. Schmidt WA, Kraft HE, Volker L, Vorpahl K, Gromnica-Ihle EJ. Color Doppler sonography to diagnose temporal arteritis. *Lancet* 1995;345:866.
 9. De Miguel E, Castillo C, Martin-Mola E. Experience of an ultrasonography clinic for giant cell arteritis diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:S224.
 10. De Miguel E, Rodríguez A, Bohorquez C, Brito E, Castillo C. Criterion validity of giant cell arteritis diagnostic tests. *Ann Rheum Dis* 2008;67:S224.
 11. Hellmann DB, Hunder GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Kelley's Textbook of Rheumatology* Ed. Harris ED et al. Philadelphia, Elsevier Saunders 2005;1343-1356.
 12. Schmidt WA. Doppler Ultrasound in the diagnosis of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:40-42.
 13. Salvarani C. Large-vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:133-134.
 14. Desgupta B, Hassan N. Giant cell arteritis: recent advances and guidelines for management. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:62-65.
 15. Schmidt WA, Blockmans D. Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel Vasculites. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:9-15.
 16. Hamidou MA, Moreau A, Toquet C et al. Temporal arteritis associated with systemic necrotizing vasculitis. *J Rheumatol* 2003;30:2165-2169.
 17. Schmidt WA. What is the best approach to diagnosing large-vessel vasculitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:223-242.
 18. Bongartz T, Matteson E. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:10-17.
 19. Tegor TJ, Kalomiris KJ, Sabetai MM, Kalodiki E, Nicolaidis AN. Significance of sonographic tissue and surface characteristics of carotid plaques. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1605-1612.
 20. Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. Incidence of temporal arteritis in patients with polymyalgia rheumatic - a prospective study using color Doppler ultrasonography of the temporal artery. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:46-52.
 21. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347:261-271.
 22. Schmidt WA. Current diagnosis and treatment of temporal arteritis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006;8:145-151.
 23. Koski JM, Saarakkala SI, Helle M, Hakulinen U, Heikkinen JO, Hermunen H. Assessing the intra- and inter-reader reliability of dynamic ultrasound images in power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1658-1660.
 24. Naredo E, Bijlsma JW, Conaghan PG, Acebes C, Balint P, Berner-Hammer H. Recommendations for the content and conduct of European League Against Rheumatism (EULAR) musculoskeletal ultrasound courses. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1017-1022.
 25. Scheel AK, Schmidt WA, Hermann K-G A, Bruyn GA, D'Agostino MA, Grassi W. Interobserver reliability in rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR "train the trainers" course. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1043-1049.
 26. Naredo E, Möller I, Moragues C et al. Inter-observer reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "teach-the-teachers" course. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:14-19.
 27. De Miguel E, Rodríguez A, De Agustin J, Castillo C. Giant cell arteritis. Experience of an ultrasound workshop at the SER annual meeting 2007. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:S224.
 28. Latour J, Abaira V, Cabello J, Sanchez JL. Las Mediciones clínicas en cardiología: validez y errores de medición. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:117-128.
 29. Medeiros D, Falcão S, Saavedra MJ, De Miguel E. Validade e reprodutibilidade com colour Doppler no diagnóstico da arterite de células gigantes após curto período de aprendizagem. *Acta Reumatol Port* 2008;33:S133.
 30. Medeiros D, Falcão S, Saavedra MJ, De Miguel E. Validity and Reliability of color Doppler ultrasonography in giant cell arteritis after a short learning period. *Ann Rheum Dis* 2008;67:S356.
 31. Nesher G, Shemesh D, Mates M, Sonnenblick M, Abramowitz HB. The predictive value of the halo sign in colour Doppler ultrasonography of the temporal arteries for diagnosing giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2002;29:1224-1226.
 32. Schmidt D, Hetzel A, Reinhard M, Auw-Haendrich C. Comparison between colour duplex ultrasonography and histology of the temporal artery in cranial arteritis (giant cell arteritis). *Eur J Med Res* 2003;28:1-7.
 33. Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. Duplex ultrasonography in temporal arteritis. *Ann Int Med* 2003;138:609.
 34. Romera-Villegas A, Vila-Coll. The role of colour duplex sonography in the diagnosis of giant cell arteritis. *J Ultrasound Med* 2004;23:1493-1498.
 35. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: strategies in diagnosis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:25-30.
 36. Reinhard M, Schmidt D, Hetzel A. Color-coded sonography in suspected temporal arteritis - experience after 83 cases. *Rheumatol Int* 2004;24:340-346.
 37. Schmidt WA. Doppler sonography in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:827-846.
 38. Karahaliou M, Vaiopoulos G, Papaspyrou S, Kanakis MA, Revenas K, Sfikakis PP. Colour duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: a prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R116.
 39. Schmidt WA. Technology insight: the role of colour and power Doppler ultrasonography in rheumatology; *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:35-42.