

Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica

Claudia Goldenstein-Schainberg¹, Maria Helena Sampaio Favarato², Roberto Ranza³

RESUMO

A artrite psoriásica (APs) é uma doença articular sistêmica e polimórfica de apresentação e curso clínico variáveis, associada a comorbidades importantes como *diabetes mellitus*, hipertensão arterial e dislipidemia. Para o diagnóstico precoce da doença é necessário alto grau de suspeita clínica, sobretudo quando as manifestações cutâneas são sutis e pouco definidas. Doença erosiva progressiva pode ocorrer em até metade dos pacientes, associada a alterações anatômicas e funcionais em cerca de 20%, de modo que o prognóstico da APs permanece obscuro, especialmente se diagnóstico e tratamento forem tardios. Fundamentados em ampla revisão da literatura (PubMed e Lilacs) e experiência dos nossos serviços, novos conceitos de imunogenética, fisiopatologia, aspectos clínicos e terapêuticos serão discutidos. Fatores que reduzem a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes e novas diretrizes que norteiam um tratamento mais precoce e efetivo serão enfatizados. O controle do processo inflamatório, especialmente nas formas axiais e entesíticas da APs, tornou-se possível graças à introdução dos medicamentos biológicos anti-TNF. Finalmente, o papel do GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) deve ser ressaltado, já que promove reuniões e estudos conjuntos entre reumatologistas e dermatologistas no sentido de fornecer evidências científicas para as amplas mudanças no manejo clínico e terapêutico de pacientes com APs.

Palavras-chave: espondiloartropatias, artrite psoriásica, artrite.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A artrite psoriásica (APs) foi relatada pela primeira vez por Louis Aliberti em 1818, ao notar a associação entre psoríase e artrite. Atualmente, ela é reconhecida como condição articular inflamatória associada à psoríase cutânea e negativa para fator reumatoide; portanto, pode ser distinguida dos outros tipos de artrite essencialmente graças à presença da doença de pele concomitante. Considera-se que 2%–3% da população mundial tenham psoríase cutânea isolada, e a artrite pode incidir em 5%–42% desses pacientes, dependendo da região geográfica e da gravidade do quadro cutâneo. Estima-se que a prevalência da APs seja cerca de 0,02%–0,25%. A doença de pele precede a artrite em aproximadamente 75% dos casos. Em 15% ela é posterior, e em 10% o quadro cutâneo e articular são simultâneos. Em geral, o envolvimento cutâneo aparece por volta dos 15–35 anos de idade, enquanto o quadro articular usualmente aparece duas décadas após. No entanto, a APs é bastante polimórfica,

podendo ocorrer em qualquer faixa etária, adultos e crianças, apesar de o pico de incidência ser por volta dos 40 e 50 anos de idade, com frequência semelhante em ambos os gêneros, não obstante a forma espondilítica afetar três a cinco vezes mais homens. A doença cutânea também pode ser bastante variável, sob a forma de psoríase vulgar, gutata, invertida, palmo-plantar, eritrodérmica ou limitada a unhas ou couro cabeludo.^{1–6} É importante frisar que cerca de 80% dos pacientes com doença articular têm envolvimento ungueal, por vezes sutil – portanto, pacientes com suspeita clínica de APs devem ser cuidadosamente examinados à procura de sinais de psoríase oculta não apenas em couro cabeludo, regiões periumbilical, glútea e perianal, mas sobretudo nas unhas.

O GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*, ou Grupo para Pesquisa e Avaliação de Psoríase e de Artrite Psoriásica) é uma entidade internacional criada com o objetivo de promover reuniões educacionais e científicas que facilitam o desenvolvimento e

Recebido em 06/02/2011. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Disciplina de Reumatologia, Universidade de São Paulo – USP; Serviço de Reumatologia, Universidade Federal de Uberlândia – UFU.

1. M.D.; PhD; Professora Colaboradora da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP

2. M.D.; Especialista em Reumatologia; Médica Preceptora do Serviço de Clínica Geral e Propedêutica do Hospital das Clínicas da USP

3. M.D.; Professor da Residência em Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia – UFU

Correspondência para: Claudia Goldenstein-Schainberg, M.D., PhD. Av. Dr. Arnaldo, 455/sala 3142 – Cerqueira César. CEP: 01246-903. São Paulo, SP, Brasil. E-mail: cgs@usp.br

a difusão de informação relacionada à psoríase e à APs entre diferentes especialistas médicos que atuam nessas áreas, como reumatologistas e dermatologistas. Assim, tem sido possível intensificar a pesquisa, o diagnóstico, o acompanhamento evolutivo e o tratamento da psoríase e da APs.

ETIOPATOGENIA

Ainda que desconhecida e inexplicável,¹⁻⁶ a etiopatogenia da APs parece sofrer influências de fatores ambientais, infecciosos e imunogenéticos, já que a ocorrência familiar e a presença de determinados antígenos HLA favorecem a manifestação da doença articular.⁷⁻⁹ Acredita-se que em um indivíduo geneticamente predisposto, a presença de um fator ambiental possa desencadear as alterações imunológicas que darão origem à doença. De fato, infecções por vírus ou bactérias Gram-positivas, como o estreptococo, trauma articular e estresse emocional representam importantes papéis no surgimento tanto de psoríase cutânea quanto da doença articular. Porém, os possíveis mecanismos neuroimunoendócrinos envolvidos nesse processo ainda precisam ser esclarecidos.

Do ponto de vista imunológico, são observadas alterações tanto da imunidade humoral quanto da imunidade celular – há relatos de imunocomplexos circulantes, anticorpos contra antígenos da derme e da membrana sinovial, além de infiltrados de subpopulações de linfócitos T ativadas na pele e na membrana sinovial dos indivíduos afetados. Indiscutivelmente, a identificação de biomarcadores fornecerá informações relevantes quanto à suscetibilidade e à história natural da doença, podendo servir também como parâmetro para seguimento clínico e resposta ao tratamento empregado. Diferentes evidências sugerem predisposição genética,^{10,11} embora não exista um gene específico para a doença. Histórico familiar de psoríase é observado em 30%–50% dos pacientes. A investigação em gêmeos monozigóticos mostrou que, em 65%–70% dos casos, ambos os gêmeos estavam sujeitos à doença, enquanto apenas 30% em gêmeos dizigóticos,¹¹ sugerindo também a necessidade de interação com outros fatores.

Em 1980 fez-se a associação com alelos HLA de classe I (PSORS1), dos quais o alelo HLA-Cw6 foi o mais fortemente associado. No entanto, esse alelo, conhecido como HLA-Cw*0602 quando identificado por tipagem de DNA, está presente em 40%–80% dos pacientes (e em 10%–15% dos controles), e sua penetrância é cerca de 10%, sugerindo efeitos ambientais ou fatores adicionais de suscetibilidade genética. Em termos de expressão clínica de doença, pacientes Cw*0602 positivos iniciam a psoríase em idade mais jovem e têm doença de pele mais extensa e grave, enquanto alterações

ungueais e artrite são mais comuns nos pacientes Cw6 negativos. O HLA-B27 pode estar presente em 20%–60% dos doentes com APs, com aumento de incidência nas formas axiais ou espondilíticas, enquanto o DR4 é mais encontrado na forma erosiva, e os DR7 e B38 no envolvimento periférico. Polimorfismos nos genes codificados na região HLA do cromossomo 6p estão associados à APs. Outros antígenos de classe I (HLA-B13, HLA-B57, HLA-B39, HLACw6 e HLA-Cw7) têm associação positiva em estudos populacionais de psoríase e APs, mais forte com HLA-Cw629. Alguns parecem identificar um determinado padrão de APs, como o B27 com envolvimento axial, e os B38 e B39 com poliartrite periférica. Outros foram identificados como fator prognóstico, isto é, B39 isolado, B27 na presença de DR7 ou DQw3 na ausência de DR7 conferem maior gravidade aos pacientes com APs, enquanto o HLA-B22 parece ser protetor para progressão da doença. Outros *loci* de suscetibilidade para psoríase cutânea têm sido identificados, como PSORS2, PSORS3, PSORS4, PSORS5, entre outros. O traço genético PSORS1-9 associado à APs favoreceu o conceito da base genética multifatorial, que se intensificou com a descoberta de mais de 20 *loci* candidatos associados à suscetibilidade para e à expressão da doença, por meio de estudos de ligação (*linkage*) e varredura ampla de genoma (GWAS, do inglês, *genome-wide association scans*).^{12,13}

Outros genes implicados na psoríase incluem SLC9A3R1, NAT9, RAPTOR e SLC12A8, enquanto CARD15 parece predispor a APs. Recentemente confirmou-se associação com os *loci* HLA-C, três genes envolvidos na sinalização da IL-23 (IL23A, IL23R e IL12B), dois genes que agem no TNF-alfa e regulam a sinalização via NF-KB (TNIP1 e TNFAIP3), e dois genes envolvidos na modulação da resposta imune Th2 (IL4 e IL13).¹³ Dessa forma, a identificação de vários *loci* de suscetibilidade envolvidos indica que psoríase e APs são geneticamente heterogêneas.¹⁴ Proliferação de sinoviócitos, infiltrados de células inflamatórias como linfócitos T e B e angiogênese aumentada são evidentes. Um estímulo infeccioso ou ambiental parece atuar como gatilho, de forma a interferir na imunidade inata, levando à ativação de queratinócitos e sinoviócitos que geram o recrutamento de células T para o tecido lesado, desencadeando a APs.¹⁵

A contribuição da imunidade celular na expressão da doença seguiu a observação de que pacientes psoriásicos com infecção pelo HIV evoluíam com quadros cutâneos incontroláveis, poliartrite assimétrica e marcada distrofia ungueal, possivelmente consequentes à deficiência da célula T auxiliadora (CD4).

Evidências recentes sugerem que o mecanismo inflamatório envolve a ativação de resposta Th1 e Th17, com liberação de

TNF, interferon (IFN), IL-23, IL-17, IL-22 e molécula de adesão intercelular 1 (ICAM1).¹⁶ No tecido sinovial, no soro e na placa psoriásica notam-se infiltrados de linfócitos T e de outras células inflamatórias com expressão aumentada de citocinas, como TNF, IL-1, IL-6 e IL-18. Esses achados, aliados a valores séricos elevados de anticorpos dirigidos contra estafilococos e estreptococos, reforçam a noção de que a APs poderia ser um processo reativo à flora microbiana presente na placa em indivíduos geneticamente suscetíveis. O aumento de TNF na sinóvia, no soro e na placa de pacientes com APs confirma, ainda, a relevância do papel dessa citocina pró-inflamatória na patogênese da doença, e explica o benefício terapêutico relevante alcançado ao se usar agentes bloqueadores de TNF no controle de suas manifestações clínicas.

ASPECTOS CLÍNICOS

Em 2006, o estudo multicêntrico CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) permitiu o desenvolvimento dos critérios de classificação para APs atualmente utilizados para definir o diagnóstico da doença.¹⁷ Esse foi um estudo observacional prospectivo multicêntrico que envolveu 30 centros em 13 países e avaliou 1.012 pacientes consecutivos que apresentavam diagnóstico de APs ou outras artrites inflamatórias – o diagnóstico padrão ouro considerado foi a opinião do médico. Esses critérios conferem melhor sensibilidade que todos os anteriores (91,4%), permitindo a classificação de formas mais precoces e de expressão limitada, como as entesíticas e dactilíticas, mantendo alta especificidade (98,7%). De acordo com o CASPAR, para ter diagnóstico definido de APs o paciente deve apresentar doença inflamatória articular periférica, axial ou entesítica e atingir no mínimo três pontos conforme a evidência de psoríase cutânea (atual vale dois pontos, prévia ou história familiar valem um ponto cada), distrofia ungueal psoriásica, fator reumatoide negativo, dactilite ou evidência radiológica característica (Tabela 1).

Não há padrão característico de envolvimento articular ou cutâneo na APs. Todos os padrões e graduações de artrite podem ocorrer em pacientes com lesões mínimas de pele ou com psoríase esfoliativa generalizada.¹⁸⁻²¹

Conforme a descrição inicial de Moll e Wright em 1973,²² as manifestações articulares da APs foram classificadas em cinco formas clínicas ou subgrupos distintos: monoarticular ou oligoarticular assimétrica com dactilite, em cerca de 70% dos doentes; poliarticular simétrica semelhante à artrite reumatoide (AR), em 25%; forma clássica, que afeta predominantemente as interfalangeanas distais, em 5%–10%; forma mutilante, em 5%; e espondilítica, em 5%–40% dos pacientes. Estudos

posteriores²³ revelaram grande amplitude de variação nessas incidências: 16%–70% para a oligoartrite assimétrica, 15%–78% para a forma poliarticular, 1%–17% para a forma clássica, 2%–16% para a mutilante e 2%–27% para a espondilítica.

De fato, os resultados desses estudos estão de acordo com o observado em nossos serviços, onde cerca de 26% dos pacientes apresentam oligoartrite, 34% têm doença poliarticular, 6% a forma clássica, 8% a doença mutilante e 26% a forma axial.²⁴

A forma oligoarticular da APs caracteriza-se pelo comprometimento assimétrico das articulações interfalangeanas proximais, distais e metacarpofalangeanas, além de dedos dos pés, tornozelos, joelhos e coxofemorais. Frequentemente, artrite e tenossinovite digital levam à dactilite ou à formação do dedo em salsicha característico. Na poliartite simétrica tipo reumatoide o quadro articular envolve pequenas e grandes articulações.

A avaliação radiológica mostra presença concomitante de lesões erosivas e proliferativas, reabsorção dos tofos distais, anquilose óssea, deformidade “lápiz na xícara” (“*pencil in cup*”) e osteopenia periarticular mínima, úteis na distinção diagnóstica.

A APs clássica acomete as interfalangeanas distais e, geralmente, é acompanhada de manifestações ungueais como estrias transversas, “*pitting nails*” e hiperqueratose subungueal.

A artrite mutilante é a forma mais grave da doença, pois é destrutiva com envolvimento preferencial dos dedos dos pés e das mãos, das articulações metacarpofalangeanas e

Tabela 1

Critérios CASPAR para APs¹⁷

Para preencher os critérios CASPAR para APs, o paciente deve ter doença inflamatória articular (periférica, axial ou entesítica) e atingir três ou mais pontos, baseados nas categorias a seguir

1. Evidência de psoríase	
Atual	2 pontos
História pessoal	1 ponto
História familiar	1 ponto
2. Distrofia ungueal psoriásica	
Depressões puntiformes, onicólise, hiperqueratose	1 ponto
3. Fator reumatoide negativo	
1 ponto	
4. Dactilite	
Inflamação atual de um dedo em sua totalidade	1 ponto
História de dactilite	1 ponto
5. Evidência radiológica de neoformação óssea justa-articular	
Ossificação bem definida próxima às margens articulares à radiografia simples de mãos e pés	1 ponto

Sensibilidade 91%; Especificidade 99%.

metatarsofalangeanas. Associa-se à osteólise das falanges envolvidas, causando a deformidade conhecida clinicamente como “óculos de ópera” ou dedos telescopados.

A forma espondilítica afeta até metade dos pacientes com APs,^{21,23} apresentando associação com o antígeno HLA-B27 e comprometimento preferencial do esqueleto axial, com tendência à sacroilite assimétrica e presença de sindesmófitos não marginais também assimétricos, embora fusão bilateral das sacroilíacas possa ocorrer evolutivamente.

É importante ressaltar que o comprometimento articular é muito variável. Sobreposição de manifestações entre os vários subgrupos é frequente e o padrão de comprometimento articular pode se modificar de modo que pacientes com oligoartrite assimétrica podem desenvolver poliartrite simétrica no decorrer do tempo. Além disso, cerca de 10%–50% dos doentes podem apresentar alterações radiológicas das articulações sacroilíacas, mesmo que assintomáticos.²³

Por essas razões, a tendência atual é classificar a APs em três apresentações clínicas principais: poliarticular, oligoarticular e axial – em nossos serviços, correspondem a 41%, 31% e 28% dos pacientes, respectivamente.²⁴ Manifestações extra-articulares,²³ como conjuntivite em 20% dos pacientes, uveíte em cerca de 5%–10% principalmente na doença axial, aftas orais e envolvimento gastrointestinal podem ser observadas, enquanto fibrose pulmonar e insuficiência aórtica são raras.

Cerca de 20% dos pacientes terão curso progressivo. Os marcadores prognósticos no início da avaliação são: mais de cinco articulações edemaciadas, aumento de proteínas de fase aguda tanto no início quanto evolutivamente, uso de várias medicações diferentes com persistência da poliartrite e dano articular acumulado entre as consultas. Outros indicadores de pior prognóstico são presença de história familiar, quadro cutâneo extenso, início da doença antes dos 20 anos de idade, gênero feminino e marcadores genéticos específicos (HLA-B27 na presença de HLA-DR7, HLA-B39 e DQw3 na ausência de DR7).^{25,26}

O paciente típico com APs pode ser do gênero masculino ou feminino que, por volta dos 45 anos de idade e após algum tipo de estresse emocional, apresenta lesões eritemato-descamativas na pele; alguns meses ou anos depois, desenvolve manifestações inflamatórias nas articulações e partes moles adjacentes com dor, edema e rigidez, particularmente nos dedos das mãos e dos pés. Seu exame físico revela lesões cutâneas eritematosas e descamativas associadas à artropatia inflamatória. As lesões cutâneas podem ser variadas, localizadas, difusas, gutatas ou pustulosas, embora não haja um tipo de envolvimento cutâneo específico associado a determinado padrão de

comprometimento articular, de modo que desde lesões mínimas de pele até psoríase grave generalizada podem ocorrer em pacientes com qualquer padrão e graduação de artrite.

O único envolvimento que constitui um padrão característico é a onicopatia associada à artrite da interfalangeana distal do mesmo dedo,²⁷ que parece ocorrer devido à inflamação de ênteses intimamente relacionadas à unha, articulação e tendão do extensor.^{28,29} A avaliação laboratorial e os exames complementares são inespecíficos,^{30,31} podendo mostrar elevação de proteínas de fase aguda como velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR) e alfa1-glicoproteína com hipergamaglobulinemia policlonal. Anemia, hipoalbuminemia, hiperuricemia leve e imunocomplexos circulantes podem estar presentes, com complemento sérico normal ou elevado. Anticorpos antinucleares estão presentes em até 10% dos casos, mas o fator reumatoide IgM é ausente. A análise do líquido sinovial revela padrão inflamatório.

Doença erosiva grave nas interfalangeanas distais, osteólise com destruição articular, erosões, proliferação e neoformação óssea são alterações radiológicas típicas. A sacroilite pode ser unilateral nas fases iniciais, mas geralmente evolui para fusão bilateral. Sindesmófitos isolados e assimétricos e sinais de periostite secundária à entesopatia distal são característicos nas formas com envolvimento axial. Cerca de 40%–50% dos pacientes evoluem com artrite erosiva e dano radiológico evidente.^{32–34}

Alterações patológicas nas ênteses de pacientes com APs definida e até mesmo em indivíduos ainda assintomáticos têm sido demonstradas graças a novas modalidades de diagnóstico por imagem, como a ressonância nuclear magnética (RNM) e a ultrassonografia (US).^{35–38} Estudos recentes apontam para a possibilidade do uso da US para monitorar os vários aspectos da APs, incluindo lesões cutâneas e ungueais.^{39,40} Apesar de não totalmente definido, por falta de padronização metodológica, o papel da imagem por US e RNM parece promissor na avaliação inicial e sequencial desses pacientes. As vantagens do uso da US são facilidade de acesso e baixo custo, que possibilitam a avaliação evolutiva de alterações. Suas desvantagens são ser um método operador-dependente e não adequadamente padronizado para APs.

A identificação de biomarcadores⁹ e o desenvolvimento de instrumentos clínicos específicos e adequados para a avaliação de pacientes com APs, validados para a prática clínica e para estudos clínicos, fazem-se mandatórios.³⁰ Biomarcadores são extremamente importantes na prática clínica, por permitirem avaliação quantitativa durante diagnóstico, estadiamento inicial, monitoração de atividade e resposta ao tratamento.⁹ Na

APs, biomarcadores distintos podem refletir o envolvimento genético (alelos Cw6), celular (precursores de osteoclastos circulantes), inflamatório (PCR), o papel das citocinas (expressão de TNF no tecido sinovial) e alterações precoces de lesão óssea e de imagem, revelando dano estrutural (edema ósseo na RNM).

A modulação da expressão gênica (MAP3K3, CACNA1S) e de destruição óssea (osteoprotegerina, DKK1) tem sido foco de ampla e intensa investigação na atualidade. Biomarcadores de doença articular em indivíduos com psoríase cutânea e de dano articular na APs estão em franco desenvolvimento, graças aos esforços do GRAPPA e do OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*).

Ainda não há, nos dias de hoje, critérios e instrumentos bem definidos de avaliação em APs. Assim, são utilizados aqueles criados para outras doenças, como AR – critério de melhora e resposta do *American College of Rheumatology* (ACR) e *Disease Activity Score* (DAS e DAS28) –, para avaliação de APs com acometimento periférico, bem como em estudos clínicos, mas sem antes sofrer validação para população APs. Diante das particularidades da doença, os critérios de resposta usados para AR talvez não sejam adequados para APs.^{41,42}

O *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC)⁴³ foi originariamente desenvolvido para um estudo de sulfassalazina na APs, também sem ser previamente adequadamente validado. Portanto, índices específicos abrangendo parâmetros que englobam todo o espectro da patologia são indispensáveis e são motivo de amplo empenho do GRAPPA. Um índice ideal deve considerar manifestações como artrite periférica, sacroilíte, espondilite, entesite e dactilite, além de doença cutânea e ungueal.^{30,44}

Outro fator importante no manejo da APs é que essa entidade, assim como a psoríase cutânea isolada, está associada a maior frequência de síndrome metabólica, aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular⁴⁵⁻⁴⁷ e relativa redução da expectativa de vida em comparação com a população geral.⁴⁸⁻⁵⁰ Indivíduos com psoríase têm prevalência aumentada de fatores de risco cardiovascular tradicionais, como *diabetes mellitus*, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, obesidade e ingestão alcoólica. Além de perda da produtividade laboral, os doentes apresentam níveis mais elevados de estresse psicológico e insatisfação com seu tratamento. De forma expressiva, a APs leva à incapacitação funcional física e mental, além de diminuição da qualidade de vida, comparável aos portadores de AR, depressão, *diabetes mellitus* e insuficiência cardíaca. Portanto, medidas preventivas e controle cuidadoso dos fatores de risco cardiovascular modificáveis e do processo inflamatório sistêmico emergem como mandatórios nesses pacientes.⁵¹

TRATAMENTO

A abordagem terapêutica adequada da APs dependerá do tipo e da gravidade dos envoltimentos cutâneo e articular.⁵² Com base em extensa revisão da literatura e consenso de opiniões de 70 especialistas, incluindo 54 reumatologistas e 16 dermatologistas, Ritchlin *et al.*,⁵² em nome do GRAPPA, estabeleceram 19 recomendações quanto ao diagnóstico, avaliação e tratamento das cinco principais manifestações clínicas da APs. Uma vez estabelecido o diagnóstico, é importante caracterizar a forma clínica da artrite e da psoríase, no sentido de proporcionar o melhor tratamento e prognóstico final da doença.⁵³ Terapia específica precoce deverá ser iniciada para evitar incapacitação funcional e possibilitar melhor qualidade de vida. Para isso, é fundamental a individualização do tratamento, assim como abordagem conjunta de diversos profissionais (reumatologista, dermatologista, fisiatra, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, oftalmologista e psicólogo). Medidas físicas aliadas à reabilitação, fisioterapia e terapia ocupacional são coadjuvantes essenciais e, quando necessário, cirurgias corretivas devem ser recomendadas. Manutenção de programa de atividade física, orientação postural, exercícios de alongamento e fortalecimento muscular com a prática de exercícios isométricos devem ser estimulados e iniciados de forma gradativa, à medida que a inflamação é controlada com a terapêutica medicamentosa utilizada.

A maioria dos pacientes, independente da forma de acometimento articular, apresenta alívio dos sintomas com uso dos diferentes grupos de anti-inflamatórios não esteroídeos (AINEs)⁵⁴ disponíveis. Apesar dos benefícios clínicos, não existem dados sobre a influência de AINEs na evolução clínica ou radiológica da doença.

A corticoterapia sistêmica dificulta o controle das manifestações cutâneas, não devendo ser utilizada rotineiramente, e somente por tempo limitado.^{55,56} O uso sistêmico de corticosteroides melhora a psoríase cutânea, mas sua retirada desencadeia recidivas na forma de “efeito rebote”, produzindo recrudescimento do quadro cutâneo ou transformação para a forma pustulosa generalizada (doença de Von Zumbusch).⁵⁵

Também devem ser tomados cuidados ao utilizar corticosteroides na forma intra-articular, pois há risco de contaminação articular por bactérias presentes na pele com lesões psoriásicas, exigindo assepsia cuidadosa. A estratégia de infiltração intra-articular pode auxiliar no controle de quadros pauciarticulares ou quando o paciente teve boa resposta à terapêutica, porém mantendo poucas articulações inflamadas. Raramente, em casos sistêmicos refratários, o esquema de pulsoterapia endovenosa pode ser utilizado.⁵⁷

Esteroides tópicos para tratamento das manifestações cutâneas estão sujeitos a absorção sistêmica, produzindo efeitos desejáveis e indesejáveis.⁵⁸ Drogas remissivas de ação lenta (DARALs) são indicadas nos pacientes que não apresentam resposta rápida nem satisfatória aos AINEs, ou na vigência de progressão radiológica ou funcional.

Para o controle da artrite periférica moderada a grave recomenda-se o uso de leflunomida ou sulfasalazina, conforme estudos com nível A de evidência. O metotrexato (MTX) em doses semanais adequadas permanece boa opção terapêutica tanto para o controle da doença cutânea como articular periférica (nível de evidência 2a e 2b: um ou mais ensaios clínicos controlados, sem aleatorização). Ciclosporina, azatioprina, colchicina e micofenolato de mofetil representam outras possibilidades alternativas.⁵²⁻⁵⁴

Para o quadro cutâneo, há bom nível de evidência (recomendações 1a e 1b) para fototerapia, MTX, inibidores do TNF-alfa, efalizumabe, ciclosporina, leflunomida e sulfasalazina.⁵² Para o quadro axial são recomendados (1a/b) AINEs, fisioterapia, analgesia, infiltrações sacroilíacas e inibidores do TNF-alfa. Para entesite recomendam-se inibidores de TNF-alfa como primeira linha (1a), podendo ser utilizados também AINEs e outros DARALs.⁵²

Agentes biológicos inibidores do TNF,^{59,60} incluindo infliximabe,⁶¹ etanercepte,⁶² adalimumabe⁶³ e golimumabe,^{64,65} proporcionam excelentes resultados em longo prazo, mas são reservados para casos refratários. Ainda não há recomendação internacional definitiva para a indicação de agentes anti-TNF no tratamento da APs, embora haja diversas diretrizes nacionais.

Em geral recomenda-se que haja diagnóstico correto da doença, ao menos três articulações dolorosas, mono ou oligoartrite de grande articulação resistente ou entesite, falha ao tratamento prévio com uma a três drogas de ação lenta durante três a seis meses. Além desses requisitos, efeito evidente deve ser observado após 12 semanas de tratamento.⁶⁶

No Brasil, de acordo com a Primeira Revisão do Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias,⁶⁷ recomenda-se o uso de agentes anti-TNF para pacientes com resposta inadequada a pelo menos seis meses de tratamento com no mínimo duas drogas de ação lenta – em se tratando do MTX, este deve atingir a dose mínima de 25 mg/semana. Configura-se como resposta inadequada a presença de atividade articular em pelo menos três articulações dolorosas e/ou edemaciadas, podendo estar associada à dactilite ou à doença cutânea ativa.

Ressalta-se que psoríase pode ocorrer como evento adverso em indivíduos tratados com agentes anti-TNF, sem fator predisponente e independente do produto utilizado.⁶⁸

As recomendações brasileiras estão de acordo com as condutas sugeridas pelo GRAPPA,^{31,52,54} que recomenda o tratamento da APs segundo o tipo de manifestação: cutânea e ungueal, artrite periférica, doença axial, dactilite ou entesite. Para a doença cutânea, preconiza-se o uso de medidas específicas como medicações tópicas e PUVA/UVB. Corticoesteroides tópicos aliados à fototerapia podem ser suficientes para controle de doença cutânea leve, porém medicação sistêmica e até mesmo agentes biológicos podem ser necessários para os casos extensos e refratários. Avaliação dermatológica simultânea é fundamental para melhor abordagem da doença psoriásica, além de poder ser importante o controle adequado da doença cutânea no sentido de auxiliar no controle da artrite. Para doença articular, AINEs, DARALs e, se necessário, agentes anti-TNF são recomendados. É interessante notar que esses últimos são indicados no envolvimento axial, entesítico e dactilítico já na falência do tratamento com AINEs, frisando a escassa evidência de eficácia das drogas modificadoras de doença tradicionais nesses casos.

Para a artrite periférica o GRAPPA recomenda usar DARAL em monoterapia ou combinação por pelo menos três meses, dos quais ao menos dois meses na dose ótima, embora não haja evidência de eficácia de terapia combinada na APs. Na doença axial, queda do BASDAI em seis semanas sugere resposta ao tratamento. Outros agentes biológicos representam perspectivas ao tratamento da APs. O anti-TNF golimumabe e o anti-IL12/23 ustekinumabe têm demonstrado melhora na dactilite, entesite e ACR 20.⁶⁹ Terapia física e reabilitação motora são importantes e devem ser estimuladas a cada etapa do tratamento.

Estudo com abatacepte está em andamento, e o alefacepte, inibidor de ativação de células T patogênicas, permitiu redução do infiltrado celular sinovial.⁷⁰ A abordagem cirúrgica permanece indicada para pacientes com sequelas e deformidades decorrentes do controle inadequado da APs. Por conseguinte, artroplastias e outras intervenções ortopédicas podem ser necessárias. Os cuidados pós-operatórios devem visar à rápida mobilização articular, visto que a APs é uma artropatia formadora de osso, e a fusão óssea em áreas submetidas a trauma pode ocorrer rapidamente. Entretanto, com as recentes descobertas e os grandes avanços nas pesquisas decorrentes do incremento da biotecnologia, esperamos que com a ajuda de biomarcadores específicos o curso da APs seja alterado de modo a impedir a progressão destrutiva da doença, evitando incapacitação funcional e melhorando de maneira significativa a qualidade de vida dos pacientes afetados.

CONCLUSÃO

Grandes avanços na investigação etiopatogênica, avaliação clínica e abordagem terapêutica da APs têm ocorrido. Novos critérios classificatórios tornaram possível diagnóstico mais precoce dos pacientes afetados. Progressos na identificação de biomarcadores e métodos de imagem como RNM e US e o desenvolvimento de instrumentos de avaliação clínica específicos representam perspectivas importantes no sentido de diagnosticar, acompanhar e tratar pacientes antes de desenvolver manifestações clínicas graves. O reconhecimento dos fatores de risco para doença cardiovascular e sua importância epidemiológica possibilitarão o aumento da expectativa de vida dos pacientes. Por fim, não há dúvida de que o diagnóstico precoce e as novas formas de tratamentos dirigidos contra alvos específicos envolvidos no processo fisiopatológico da doença, como os agentes anti-TNF-alfa, estão melhorando de maneira dramática a qualidade de vida e o prognóstico de pacientes com APs.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

- Goldenstein-Schainberg C, Saad CGS, Gonçalves CR. Espondiloartrites. In: Shinko SK (org.). *Reumatologia*. São Paulo: Editora Atheneu, 2010, p. 137–53.
- Goldenstein-Schainberg C, Gonçalves CR. Artropatias soronegativas. In: Ricardo Fuller (org.). *Manual de Reumatologia*. v.1. São Paulo: Pontes Editores, 2007; p. 57–67.
- Goldenstein-Schainberg C. Artrite psoriásica. In: Martins MA, Carilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL (orgs.). *Clínica Médica*. v.5. Barueri: Manole, 2009; p. 628–31.
- Goldenstein-Schainberg C, Gonçalves CR. Artrites soronegativas. In: Santo IS, Silva LBB, Lotufo PA, Benseñor IM (orgs.). *Clínica Médica Diagnóstico e Tratamento*. v.1. São Paulo: Sarvier, 2008; p. 92–101.
- Meirelles ES, Gonçalves CR, Goldenstein-Schainberg C. Espondiloartropatias. In: Lopes AC, Neto VA, Chagas ACP, Zanini AC, Junior HS, Ferreira JFM *et al.* (orgs.). *Tratado de Clínica Médica*. 2.ed. v.1. São Paulo: Roca, 2009; p. 1590–8.
- Lima FR, Gonçalves CR, Goldenstein-Schainberg C. Espondiloartropatias. In: Yoshinari NH, Bonfá ED (orgs.). *Reumatologia para o Clínico*. São Paulo: Roca, 2000; p. 111–22.
- Bowcock AM. Understanding the pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis and autoimmunity via a fusion of molecular genetics and immunology. *Immunol Res* 2005; 32:45–56.
- Leung YY, Tam LS, Kun EW, Li EK. Psoriatic arthritis as a distinct disease entity. *J Postgrad Med* 2007; 53(1):63–71.
- Ritchlin CT, Qureshi AA, de Vlam K, Pitzalis C, Helliwell PS, Mease PJ *et al.* Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis: GRAPPA 2008. *J Rheumatol* 2010; 37(2):462–7.
- Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(9):699–711.
- Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352:1899–912.
- Duffin KC, Chandran V, Gladman DD, Krueger GG, Elder JT, Rahman P. Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Update and Future Direction. *J Rheumatol* 2008; 35:1449–53.
- Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D *et al.* Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009; 41:199–204.
- Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004; 13:R43–55.
- Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152:1098–107.
- Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauveit A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and TH17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9:461–7.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8):2665–73.
- Helliwell PS, GRAPPA Group. GRAPPA – Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Stockholm, May/June 2006. *J Rheumatol* 2007; 34(1):214–9.
- McGonagle D, Lyn TA. Are the classification criteria for psoriatic arthritis better than existing criteria for diagnosing psoriatic arthritis? Comment on the article by Taylor *et al.* *Arthritis Rheum* 2007; 56(2):699–700.
- Van den Bosch F, Cryssen BV, Mielants H. Clinical assessment in the spondyloarthropathies including psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18(4):354–8.
- Fitzgerald O, Dougados M. Psoriatic arthritis: one or more diseases? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20(3):435–50.
- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3(1):55–78.
- Mease P. Psoriatic arthritis update. *Bull Hosp Jt Dis* 2006; 64:25–31.
- Favarato MH, Saad CG, Gonçalves CR, Sampaio-Barros PD, Goldenstein-Schainberg C. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk for cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62:S221.
- Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13(3):586–92.
- Chandran V, Gladman DD. Update on biomarkers in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12(4):288–94.
- Love TJ, Gudjonsson JE, Valdimarsson H, Gudbjornsson B. Small joint involvement in psoriatic arthritis is associated with onycholysis: the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. *Scand J Rheumatol* 2010; 39(4):299–302.
- Tan AL, Benjamin M, Toumi H, Grainer AJ, Tanner SF, Emery P *et al.* The relationship between the extensor tendon entheses and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis – a high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology* 2007; 46(2):253–6.
- Maejima H, Taniguchi T, Watarai A, Katsuoka K. Evaluation of nail disease in psoriatic arthritis by using a modified nail psoriasis severity score index. *Int J Dermatol* 2010; 49:901–6.
- Gladman DD, Landewé R, McHugh NJ, Fitzgerald O, Thaci D, Coates L *et al.* Composite measures in psoriatic arthritis: GRAPPA 2008. *J Rheumatol* 2010; 37(2):453–61.

31. Gladman DD. Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? *Ann Rheum Dis* 2006; 65(Suppl 3):iii22–24.
32. Dominguez P, Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, Husni ME, Qureshi AA. Development of screening tools to identify psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12(4):295–9.
33. Gladman DD, Mease PJ, Choy EH, Ritchlin CT, Perdok RJ, Sasso EH. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(3):R113.
34. Kane D, Fitzgerald O. Tumor necrosis factor-alpha in psoriasis and psoriatic arthritis: a clinical, genetic, and histopathologic perspective. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6(4):292–8.
35. Coates LC, McGonagle DM, Hodgson R, Gisoni P, Kavanaugh AF, Qureshi AA *et al.* Imaging in psoriasis and psoriatic arthritis: GRAPPA 2008. *J Rheumatol* 2010; 37(2):448–52.
36. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC *et al.* Validity of entheses ultrasound assessment in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2):169–74.
37. DelleSedie A, Riente L, Filippucci E, Scirè CA, Iagnocco A, Gutierrez M *et al.* Ultrasound imaging for the rheumatologist XXVI. Sonographic assessment of the knee in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatology* 2010; 28(2):147–52.
38. Coates LC, Anderson RR, Fitzgerald O, Gottlieb AB, Kelly SG, Lubrano E *et al.* Clues to the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis from imaging: A literature review. *J Rheumatol* 2008; 35(7):1438–42.
39. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R, Filosa G, Kane D, Grassi W. A sonographic spectrum of psoriatic arthritis: “the five targets”. *Clin Rheumatol* 2010; 29(2):133–42.
40. Gutierrez M, Filippucci E, Bertolazzi C, Grassi W. Sonographic monitoring of psoriatic plaque. *J Rheumatol* 2009; 36:850–1.
41. Helliwell PS, Porter G, Taylor WJ; The CASPAR Study Group. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1):113–7.
42. Stamm TA, Nell V, Mathis M, Coenen M, Aletaha D, Cieza A *et al.* Concepts important to patients with psoriatic arthritis are not adequately covered by standard measures of functioning. *Arthritis Rheum* 2007; 57(3):487–94.
43. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T *et al.* Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2013–20.
44. Mumtaz A, Fitzgerald O. Application of the GRAPPA psoriatic arthritis treatment recommendations in clinical practice. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12(4):264–71.
45. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in Patients with Psoriasis. *Am J Med* 2009; 122(12):1150.e1–9.
46. Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, Rogers S, Collins P, O’Shea D *et al.* Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37:1386–94.
47. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7):1131–5.
48. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1868–72.
49. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:229.
50. Gladman DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:S62–S65.
51. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nummohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 2004; 34:585–92.
52. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH *et al.*; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(9):1387–94.
53. Mease PJ. Psoriatic Arthritis: Pharmacotherapy Update. *Curr Rheumatol Rep* 2010 May 20. [Epub ahead of print] PMID: 20490726.
54. Kavanaugh AF, Ritchlin CT; GRAPPA Treatment Guideline Committee. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol* 2006; 33(7):1417–21.
55. Griffiths CE. Therapy for Psoriatic arthritis: sometimes a conflict for psoriasis. *Br J Rheum* 1997; 36:409–12.
56. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1- Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:826–50.
57. Mahajan A, Tandon VR. Corticosteroids in Rheumatology: Friends or foes. *JIACM* 2005; 6:275–80.
58. Gilbertson EO, Spellman MC, Piacquadio DJ, Mulfors MI. Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression: Clinical considerations. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:318–21.
59. Goldenstein-Schainberg C, Tittton DC, Lima FAC, Pinheiro GRC, Novaes GS, Bértolo MB. Segurança com uso de Anti-TNF. V.I. São Paulo: Editora de Projetos Médicos, 2007; p. 50.
60. Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(5):587–93.
61. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B *et al.* Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 2008; 35:869–76.
62. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory PA *et al.* Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2264–72.
63. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA *et al.* Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56:476–88.
64. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GC, Gladman D, Gomez-Reino J *et al.* Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in Psoriatic Arthritis: 24-week efficacy and safety results of a randomized placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009; 60:976–86.

65. Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *BioDrugs* 2009; 23:125–35.
66. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R *et al.* The assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to Access spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:ii1–44.
67. Sampaio-Barros P, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SC, Carvalho MA *et al.* Consenso brasileiro de espondiloartropatias: Espondilite anquilosante e artrite psoriásica – Diagnóstico e tratamento – Primeira Revisão. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(4):234–51.
68. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata – First 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9:1–14.
69. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C *et al.* Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373:633–40.
70. Kraan MC, van Kuijk AW, Dinant HJ, Goedkoop AY, Smeets TJ, de Rie MA *et al.* Alefacept treatment in psoriatic arthritis: reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue is associated with improvement of clinical signs of arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(10):2776–84.