

CAPÍTULO 3

ARTRITE PSORIÁSICA E COMORBIDADES

Artur Antonio Duarte¹
Jackson Machado-Pinto²

Colaboradores:

Ivonise Follador³

Lúcia Helena Fávaro de Arruda⁴

Maria de Fátima Paim Rodrigues⁵

1 Professor Titular de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Santo Amaro – UNISA - São Paulo – SP

2 Coordenador da Disciplina de Dermatologia, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais; Chefe da Clínica Dermatológica da Santa Casa de Belo Horizonte; Mestre em Dermatologia e Doutor em Medicina, especialista em Dermatologia

3 Médica do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA); Doutora em Medicina e Saúde da UFBA

4 Professora e Chefe do Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas - SP

5 Médica do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal da Bahia; Doutoranda do Curso de Pós Graduação em Medicina e Saúde da UFBA

Artrite Psoriásica

A artrite psoriásica é uma inflamação autoimune, mediada por linfócitos CD-8, que afeta ligamentos, tendões, fâscias, articulações espinais e periféricas, em pacientes portadores de psoríase cutânea ou não. Em geral, o comprometimento articular se revela após o aparecimento da psoríase cutânea, em 70% dos pacientes e pode preceder o aparecimento das lesões cutâneas, em 14 a 21% das vezes, podendo ser concomitante, em 11% a 15% dos pacientes.¹ A psoríase vulgar e ungueal são as mais comumente associadas ao comprometimento articular. Os dermatologistas devem ser, portanto, encorajados a considerar sempre a possibilidade do diagnóstico de artrite psoriásica em pacientes com psoríase cutânea, em placas e/ou ungueal, em todas as visitas.²

A artrite psoriásica se classifica dentro das espondiloartropatias soronegativas, sendo subdividida em 5 categorias:

- 1 - Artrite com predomínio das articulações interfalangeanas distais;
- 2 - Artrite mutilante;
- 3 - Artrite simétrica — artrite reumatoide-like - soronegativa;
- 4 - Oligoartrite ou monoartrite assimétrica das interfalangianas distais, proximais e metacarpofalangianas;
- 5 - Espondiloartropatia axial.

A incidência do comprometimento articular na psoríase varia de 10% a 42%.³ Deve ser um sinal exaustivamente pesquisado, pela alta incidência e morbidade, visto que levam a comprometimentos articulares irreversíveis. O diagnóstico e o início do tratamento precoces previnem danos articulares.

Assim como na psoríase, as associações de vários fatores determinam seu aparecimento: genéticos, ambientais, imunológicos, etc.

Diagnóstico

As queixas mais comuns são: dores articulares, edema, rigidez matinal e fadiga. O comprometimento, em geral, é poliarticular e assimétrico, principalmente nas articulações interfalangeanas distais e proximais. As dores nas articulações sacroilíacas são menos habituais. Quando acontecem, geralmente, o fazem de modo unilateral, assim como o comprometimento axial. Ao exame físico, os sinais mais característicos são: edema, entesites, artrite e dactilite (dedo

em salsicha). Em geral, o comprometimento cutâneo é extenso, tanto que é frequente o comprometimento ungueal associado. Comprometimentos extra-articulares podem incluir: uveíte, ulcerações orais e uretrites.

Os exames sorológicos para comprometimento articular, como o fator reumatoide, são negativos, em mais de 95% dos pacientes, assim como a pesquisa dos antígenos citrulinados. A VHS está aumentada, em até 40% das vezes, e a pesquisa da proteína C pode ser positiva.

Os achados radiológicos mais costumeiros são: assimetria das articulações interfalangeanas, com diminuição dos espaços; osteólises, reabsorção óssea interfalangeana, com aspecto de lápis e espículas ósseas. A entesopatia se evidencia em 20% dos pacientes e usualmente acomete os membros inferiores. As erosões e proliferações ósseas, próximas das inserções dos tendões e ligamentos, são bastante peculiares.

O diagnóstico do comprometimento articular pode seguir os critérios do grupo CASPAR4:

- 1 - Presença atual de psoríase ou história familiar de psoríase;
- 2 - Distrofia ungueal psoriásica;
- 3 - Provas sorológicas para artrite reumatoide negativa;
- 4 - História atual de dactilite — ou história recente de edema e eritema de um dos dedos;
- 5 - Evidência radiográfica de neoformação óssea — exceto osteófitos nas margens das articulações.

Para um paciente o qual apresenta queixa articular ou inflamação articular, com 3 ou mais pontos de algumas das características acima, pode se estabelecer o diagnóstico de comprometimento articular psoriásico. Apenas a presença atual de psoríase corresponde a 2 pontos. Esses critérios revelam sensibilidade de 91,4% e especificidade de 98,7%.

O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, a fim de evitar danos articulares definitivos, a ser instituído conjuntamente com o reumatologista. Além dos anti-inflamatórios não-hormonais (sedativos da dor), são necessários um ou mais medicamentos efetivos para a prevenção dos danos articulares — metotrexato ou ciclosporina, além dos imunobiológicos, como etanercepte, infliximabe ou adalimumabe.

COMORBIDADES

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, imunologicamente mediada e associada a comorbidades graves e

em número considerável. Pode ter um impacto significativo na qualidade de vida do paciente e está associada à diminuição da produtividade, depressão e a um aumento na prevalência de doenças neoplásicas.

Nos últimos anos, a relação da psoríase com diferentes comorbidades, em especial, à síndrome metabólica, tornou-se extremamente relevante. Há, provavelmente, uma relação direta entre o aumento da síntese de citocinas pró-inflamatórias do tipo T helper -1, como, por exemplo, de TNF- α , verificado na fisiopatogenia da doença e a obesidade, hipertensão arterial, resistência à insulina, dislipidemia, espondiloartropatias, gota e síndromes inflamatórias intestinais.

As comorbidades tradicionais incluem:

- Doença Inflamatória Intestinal;
- Doenças malignas;
- Distúrbios psicológicos e psiquiátricos.

Recentemente foram descritas associações de psoríase com:

- Disfunção metabólica, incluindo obesidade, síndrome metabólica, diabetes;
- Arteriosclerose;
- Doença cardiovascular.

Doença Inflamatória Intestinal

Os pacientes com doença inflamatória intestinal têm chance até sete vezes maior de desenvolver psoríase que a população geral. Por outro lado, as doenças inflamatórias intestinais, sendo a mais habitual, a doença de Crohn, também têm maior prevalência, em pacientes com psoríase.⁵ Embora a suscetibilidade individual à psoríase, à doença de Crohn e à colite ulcerativa tenha sido localizada, em regiões próximas no cromossoma 16, vários outros loci genéticos são também encontrados, em cada uma daquelas condições.⁶

Neoplasias Malignas

Há um aumento aparente no risco de doenças neoplásicas, em pacientes com psoríase, embora os dados da literatura não sejam muito consistentes. Tal risco aumentado pode advir dos mecanismos imunológicos, envolvidos na patogênese da doença. Um estudo - com mais de 2700 pacientes com psoríase e acompanhados por mais de quatro anos - mostrou um aumento de quase três vezes no risco relativo de desenvolvimento de qualquer tipo de linfoma, que no grupo controle, após o reajuste para sexo e idade.⁷ Ainda que alguns estudos,

⁸ mas não todos,⁹ mostrem que o risco de desenvolvimento de câncer, do tipo melanoma ou não-melanoma, em pacientes de psoríase, venha a ser maior que ao encontrado na população geral, há subpopulações, com risco definitivamente aumentado de câncer cutâneo. Indivíduos brancos, que tenham recebido mais de 250 tratamentos de PUVA, apresentam risco quatorze vezes maior de carcinoma espinocelular, que pacientes os quais tenham recebido número menor de sessões.^{10,11}

Tratamentos como PUVA, metotrexato em altas doses e ciclosporina também podem estar associados à carcinogênese.¹²

Depressão

A psoríase está associada a uma autoestima baixa, com prevalência aumentada de distúrbios do humor, inclusive a depressão.¹³

A prevalência de depressão pode ser, de até 60%, sendo grave o suficiente para fazer com que, quase 10% dos pacientes com psoríase, contemplem a possibilidade de suicídio.¹³⁻¹⁵ O tratamento da psoríase também pode afetar a depressão. Um estudo demonstrou que pacientes, com psoríase, tratados com Etanercepte, apresentavam diminuição importante da sua depressão.¹⁶ A psoríase pode ter um impacto psicológico e emocional em um indivíduo, nem sempre relacionado à extensão da doença cutânea, mas sim, pelo fato de a gravidade clínica da psoríase corresponder ao grau do impacto emocional causado no paciente. É importante que os aspectos psicossociais sejam sempre levados em conta, quando da avaliação das opções terapêuticas.

A prevalência de psoríase encontra-se aumentada, entre os pacientes que abusam do consumo de álcool.¹⁷ Um estudo de 144 pacientes com psoríase demonstrou o aparecimento do quadro de psoríase, nos últimos 12 meses, associado ao consumo de álcool. Essa análise sugere que a perpetuação da psoríase é intrinsecamente relacionada ao abuso, no consumo continuado, de álcool.¹⁸

Há ainda uma prevalência aumentada de abuso de fumo, entre os pacientes com psoríase, o que também contribui para uma elevação do risco de doença cardiovascular.¹⁹⁻²¹

Impacto na Qualidade de Vida

A Psoríase causa grande morbidade psicossocial e diminuição na função ocupacional.

A incapacidade física e mental, em 300 pacientes de psoríase, foi comparável ou maior que a encontrada em

pacientes com doenças crônicas, como câncer, artrite, hipertensão, doença cardíaca, diabetes e depressão.^{22,23}

Síndrome metabólica

A síndrome metabólica engloba um grupo de fatores de risco, incluindo obesidade, dislipidemia, hipertensão e intolerância à glicose. A presença de síndrome metabólica é um forte preditor de doença cardiovascular, com risco maior que cada componente individual da síndrome.²⁴

A obesidade tem se tornado uma epidemia nos países ocidentais. Um índice de massa corporal (IMC), maior que 30, define obesidade e entre 25 e 30, define sobrepeso. Nos Estados Unidos, por exemplo, 65% da população, maior que 20 anos de idade, encontra-se obesa ou em sobrepeso. A obesidade tem várias consequências nefastas para a saúde, de tal sorte que estão incluídas a hipertensão, doença vascular e diabetes tipo 2. O estudo NURSES Health II, o qual contempla dados prospectivos de 78.626 mulheres, acompanhadas por um período de 14 anos, indica como fatores de risco importantes para o desenvolvimento da psoríase, a obesidade e ganho de peso nas mulheres. A análise multivariada mostrou que o risco relativo de desenvolver psoríase seria maior naquelas mulheres com IMC mais elevados.²⁵

A obesidade é mais prevalente em 130.000 pacientes com psoríase (OR=2), em relação à população geral, principalmente em mulheres, independentemente da gravidade da doença cutânea.

A obesidade tende a ser tanto maior, quanto mais grave o quadro cutâneo.²⁶⁻²⁸ Há dados que sugerem-na como consequência da psoríase²⁹, portanto a presença de obesidade correlaciona-se à gravidade da psoríase.

Ainda que haja especulações sobre seu real envolvimento, na fisiopatogenia da psoríase, há demonstração de que enzimas, como a leptina e a pro-ópio melanocortina, ligadas diretamente aos mecanismos da obesidade — (a grande maioria dos casos de obesidade envolve, do ponto de vista genético, herança poligênica. Os genes da leptina e da pró-opio-melanocortina (POMC) são considerados dois dos mais importantes.³⁰) - favorecem o depósito irregular de gordura e o desenvolvimento de resistência periférica à insulina. Além disso, elas têm efeito pró-inflamatório e se associam aos linfócitos T, com marcadores inflamatórios permanentes, assim como a Prot C, IL 6, IL 2, TNF α , dentre outros. Essas associações também são possíveis de se observar, em

outras enfermidades, como: a artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. Nesse sentido, a obesidade poderia participar no desencadeamento da psoríase, baseado no estado pró-inflamatório que evoca, ou poderia ser consequência da psoríase, decorrente das disfunções metabólicas, induzidas pelo estado pró-inflamatório, somado ao prejuízo na qualidade de vida e hábitos alimentares do portador desta doença.³¹

Os quadros de depressão podem relacionar-se diretamente com os mecanismos fisiopatológicos, contudo estão mais relacionados aos distúrbios comportamentais, impostos pelas lesões cutâneas de recusão, que favorecem o alcoolismo e o tabagismo, por conseguinte, levando indiretamente ao sedentarismo. Tais mudanças comportamentais favorecem a obesidade, de tal maneira que leva a dislipidemias e distúrbios cardiovasculares que, somados aos mecanismos fisiopatogênicos, permitem a inflamação, tornando a psoríase, uma doença com alto potencial de se associar a diferentes comorbidades.

Os pacientes com psoríase estão, de certa maneira, acima de seu peso ideal, logo têm incidência aumentada de diabetes e hipertensão, porque apresentam um perfil aterogênico de lipoproteínas no início da psoríase, com níveis, significativamente, mais elevados de colesterol VLDL e HDL. Com efeito, pacientes com psoríase apresentam uma incidência também mais elevada de infarto do miocárdio.

Mesmo após o ajuste para fatores de risco de doença cardíaca, tais como: fumo, diabetes, obesidade, hipertensão e hiperlipidemia, a probabilidade de infarto é maior nos pacientes com psoríase que na população geral, com o risco relativo sendo especialmente mais elevado em pacientes mais jovens - com psoríase mais grave.

Há estudos demonstrando que o tratamento de artrite reumatoide e psoríase, com metotrexato³² ou inibidores de TNF- α ,³³ pode diminuir a mortalidade cardiovascular.

Assim, as associações da psoríase com cardiopatias isquêmicas são estabelecidas em 28% dos pacientes com diabetes, 45% com hipertensão arterial, 30% com obesidade e 51% com dislipidemias. Após os 50 anos, aproximadamente 50% dos pacientes portadores de psoríase desenvolvem síndrome metabólica. Essas associações são significativamente maiores que as encontradas na população geral.³⁴ Assim, o conhecimento dessas associações ao quadro clínico da psoríase determina uma nova postura do dermatologista, frente a essa doença, uma vez que determina o médico a ter uma visão mais globalizada da saúde do paciente. ☘

REFERÊNCIAS

1. Biondi OC, Scarpa R, Oriente P. Psoriasis and psoriatic arthri. Dermatological and rheumatological cooperative clinical report. *Acta Derm Venereol.*(Stockh) 1989;146:69-71.
2. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:851-64.
3. National Psoriasis Foundation. Benchmark survey on psoriasis and psoriatic arthritis. [cited 2003 Aug 9]. Available from:http://www.psoriasis.org/news/2001/200104_npfsurvey.phd
4. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665-73.
5. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:529–34.
6. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet.* 1997;6:1349-56.
7. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, et al. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol.* 2003;139:1425-9.
8. Boffetta P, Gridley G, Lindelof B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol.* 2001;117:1531-7.
9. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, et al. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2001;137:778-83.
10. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA): A metaanalysis. *Arch Dermatol.* 1998;134:1582-5.
11. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis: photochemotherapy follow-up study. *Cancer.* 1994;73:2759-64.
12. Griffiths CEM, Barker JWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007; 370:263–71.
13. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001;137:280-4.
14. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, et al. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology.* 2006;212:123-7.
15. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;139:846-50.
16. Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercepte and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. *Lancet.* 2006;367:29-35.
17. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:107-10.
18. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, et al. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ.* 1990;300:780-3.
19. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999;135:1490-3.
20. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005;125:61-7.
21. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141:1580-4.
22. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, et al. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:704-8.
23. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:401-7.
24. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based

- study. *Arch Dermatol.* 2005;141:1537-41.
25. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: nurses' health study II. *Arch Intern Med.* 2007;167:1670-5.
 26. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:321-8.
 27. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005;125:61-7.
 28. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:829-35.
 29. Herron MD, Hinckley M, Hoffman M, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005;141:1527-34.
 30. Cohen AD, Gilutz H, Henken Y. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Act Derm Venereol.* 2007;87:506-9.
 31. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007;157:68-73.
 32. Prodanowich S, Ma F, Taylor JR, et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:262-7.
 33. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:670-5.
 34. Cohen AD, Sherf M, Shapiro J, et al. Association between psoriasis and metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology.* 2008;216:152-5.