

TRATAMENTO DA ESPONDILOARTROPATIA PSORIÁSICA COM SECUQUINUMABE

TREATMENT OF PSORIATIC SPONDYLOARTHROPATHY WITH SECUQUINUMAB

MARIANA VIEIRA MARTINS SAMPAIO DRUMMOND, CAMILA CARVALHO DE MIRANDA, SAYRA RAYANE TITOTO LABRE PEREIRA, BÁRBARA ALVIM VIEIRA, FREDERICO BARRA DE MORAES, FABIANO INÁCIO DE SOUZA

RESUMO

A artrite psoriásica é uma espondiloartropatia soronegativa, presente em indivíduos com predisposição genética ligada ao antígeno de histocompatibilidade HLA-B27. Afeta 2% da população mundial, tem predominância de ocorrência no sexo masculino e, no Brasil, é a segunda espondiloartropatia mais frequente. Caracteriza-se por ser uma doença inflamatória crônica das articulações sinoviais associada à psoríase, que pode anteceder ou ser concomitante as manifestações de artrite. Possui suscetibilidade genética e sua etiologia está associada a mecanismos imunológicos e a fatores ambientais. O diagnóstico é feito através de exames laboratoriais e de imagem, e o tratamento é dividido em medicações de ação rápida, como analgésicos e anti-inflamatórios esteroidais, e medicações de ação lenta, como metotrexate e anticorpos anti-TNFα e anti-interleucinas. Nós reportamos o caso de uma paciente de 78 anos, portadora de artrite psoriásica, em corticoterapia há aproximadamente 20 anos, sem melhora clínica, que respondeu significativamente com melhora da dor e das lesões de pele, após suspensão de corticóide e início de Secuquinumabe, um anticorpo monoclonal anti-interleucina 17.

DESCRITORES: ESPONDILOARTROPATIAS, ARTRITE PSORIÁSICA, PSORÍASE.

ABSTRACT

Psoriatic arthritis is a seronegative spondylarthropathy, present in individuals with genetic predisposition linked to the HLA-B27 histocompatibility antigen. It affects 2% of the world population, is predominantly male and, in Brazil, is the second most common spondylarthropathy. It is characterized by chronic inflammatory disease of the synovial joints associated with psoriasis, which may precede or be concomitant to arthritis manifestations. The pathology has genetic susceptibility and its etiology is associated to immunological mechanisms and environmental factors. Diagnosis is done through laboratory and imaging tests, and the treatment is divided into fast-acting medications such as steroidal analgesics and anti-inflammatory drugs and slow-acting medications such as methotrexate and anti-TNFα antibodies and anti-interleukins. We report the case of a 78-year-old female patient with psoriatic arthritis, who had been on corticosteroid therapy for approximately 20 years without clinical improvement, however responded significantly decreasing pain and improving skin lesions, after corticosteroid withdrawal and onset of Secuquinumab, a monoclonal antibody anti-interleukin 17.

KEYWORDS: SPONDYLARTHROPATHIES, ARTHRITIS PSORIATIC, PSORIASIS.

INTRODUÇÃO

As espondiloartropatias soronegativas foram estabelecidas em 1974, quando englobaram dentro de um mesmo conjunto de doenças, indivíduos com predisposição genética ligada ao antígeno de histocompatibilidade HLA-B27 que apresentavam características comuns. Essas características são representadas por aspectos clínicos (dor axial inflamatória associada à artrite, predominante em

grandes articulações de membros inferiores e entesopatias periféricas), radiológicos (sacroiliíte) e laboratoriais (soronegatividade para o fator reumatóide) ⁽¹⁾. Tal conjunto de doenças inclui a artrite psoriásica, a espondilite anquilosante, a artrite reativa, a Síndrome de Reiter e as artropatias enteropáticas (associadas às doenças inflamatórias intestinais). A prevalência das espondiloartropatias soronegativas é dependente e concordante com a frequên-

cia da positividade do HLA B27 na população. Em geral, tem início entre 20 e 40 anos de idade e predileção pelo sexo masculino na proporção 2-3:1 ⁽²⁾.

A artrite psoriásica (AP) é uma doença inflamatória crônica das articulações sinoviais associada à psoríase. Possui suscetibilidade genética e está associada a mecanismos imunológicos e a fatores ambientais ⁽³⁾. De acordo com a maioria dos estudos, a artrite psoriásica afeta 2% da população mundial ⁽⁴⁾ e tem predominância de ocorrência no sexo masculino ⁽⁵⁾. No Brasil, um estudo epidemiológico constatou que a AP é a segunda espondiloartropatia mais frequente, com prevalência de 13,7% em relação às espondiloartrites ⁽⁶⁾. As lesões cutâneas precedem ou coincidem com a artrite, as lesões histopatológicas assemelham-se às das sinovites da artrite reumatoide e em até 70% dos casos há oligoartrite periférica assimétrica (7). A AP pode ser classificada como oligoarticular e a doença axial com ou sem artrite periférica. Para fins diagnósticos utiliza-se a classificação CASPAR, no entanto, a classificação de Moll e Wright de 1973 continua sendo a mais tradicional ⁽⁸⁾.

O diagnóstico da AP é realizado através de dados clínicos, exames laboratoriais (provas de atividade inflamatória elevadas em 50% dos casos e fator reumatoide negativo) e exames de imagem como as radiografias, evidenciando predileção pelas articulações interfalangeanas, acrosteólise, sacroileíte assimétrica entre outras. A ultrassonografia e a ressonância magnética também contribuem na detecção de entesites, dactilites, sinovites e alterações precoces do esqueleto axial. Além disso, podem ser usados escores clínicos, como o BASDAI e o MASES ⁽³⁾.

O tratamento da artrite psoriásica baseia-se na educação do paciente para conviver com as limitações, repouso durante as crises agudas, fisioterapia e modificação dos hábitos de vida ⁽⁷⁾. O tratamento farmacológico inclui medicações de ação rápida como analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais, corticoides em altas doses, relaxantes musculares e medicações de ação lenta ou indutores de remissão como corticoides, sulfassalazina, metotrexato, neutralizadores de TNF-alfa e interleucinas ⁽⁵⁾. O tratamento cirúrgico é reservado para casos especiais que necessitam de prótese em quadril e joelho. O objetivo do trabalho é relatar o caso de uma paciente portadora de artrite psoriásica corticodependente há aproximadamente 20 anos, que passou a fazer uso de Secuquinumabe (anti-interleucina 17) 2 canetas aplicadoras de 150 mg subcutâneo uma vez ao mês, e após 1 ano de tratamento apresentou melhora em 90% da sintomatologia reumatológica e dermatológica.

RELATO DE CASO

Paciente 78 anos, sexo feminino, com queixa de dor em múltiplas articulações, principalmente joelhos e região lombar

há 20 anos. Portadora de cardiopatia, hipertensão arterial periférica, fibromialgia e distúrbio de ansiedade generalizada. Faz uso de ácido acetilsalicílico, hidroclorotiazida, losartana, enalapril, duloxetine, teriparatida, prednisona 5mg por dia e psorex (corticoide tópico).

Ao exame físico apresentou mais de 11 tender points dolorosos, testes de Gaenslen (paciente em decúbito dorsal, realiza-se flexão máxima da articulação sacroilíaca de um lado e extensão máxima da mesma articulação do lado oposto, sendo considerada positiva caso surja dor nas articulações) e Patrick-Fabere (paciente em decúbito dorsal, com membro inferior avaliado em posição de flexão, abdução e rotação externa, formando um número 4, sendo considerada positiva caso surja dor em região de articulação sacroilíaca do lado testado ao exercer leve pressão sobre o joelho) positivos bilateralmente. Laségue negativo, sem déficit neurológico ou vascular, flexo-extensão preservada na região lombar. Sinais de osteoartropatia em interfalangeanas e metacarpofalangeanas, além de onicodistrofia nos dedos dos pés (figura 1).



Figura 1 - Artrose em articulações interfalangeana distal e metacarpofalangeanas, além de onicodistrofia e hálux valgo em membro inferior direito.

As lesões da psoríase (frequentemente designadas por placas) são cor-de-rosa ou vermelhas e cobertas por escamas brancas prateadas. Estas podem adquirir diversas formas e tamanhos e apresentam fronteiras bem definidas com a pele circundante. Algumas surgem quando a pele sofre danos, por exemplo com um corte ou arranhão, e isto é conhecido por fenômeno de Köbner. No couro cabeludo as escamas amontoam-se, pelo que é difícil observar a vermelhidão que está por baixo. Ao contrário, as áreas vermelhas bem definidas são fáceis de ver nas dobras do corpo, como axilas e virilhas, mas raramente são escamosas. Foi solicitada densitometria óssea cujo resultado demonstrou osteoporose em coluna lombar com T-escore = -4,0 e Z-escore = -3,0, provavelmente secundários ao uso crônico de corticoide (figura 2).

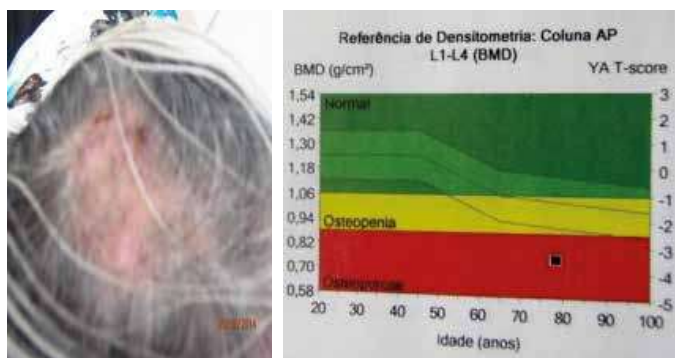


Figura 2 – Aspecto clínico da lesão psoriásica em couro cabeludo (A) e densitometria óssea evidenciando osteoporose secundária por uso crônico de corticóides (B).

Também foi solicitada tomografia computadorizada de bacia para melhor elucidação diagnóstica, que evidenciou fusão de sacroilíacas, justificando o processo inflamatório crônico que leva a dor no eixo da coluna e pelve (figura 3). Optou-se então pela suspensão do corticoide e início de anticorpo monoclonal anti-interleucina 17, Secuquinumabe, 300 mg subcutâneo, mensalmente, já em uso por 1 ano, com melhora significativa da dor e das lesões de pele.

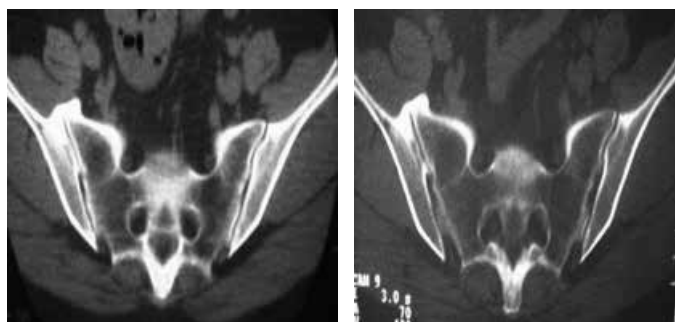


Figura 3 - Tomografia computadorizada de bacia, corte axial, janelas de partes moles à esquerda, mostrando esclerose óssea (A), e janela óssea à direita, mostrando fusão da articulação sacroilíaca (B).

DISCUSSÃO

A artrite psoriásica caracteriza-se por uma artrite inflamatória e atinge 5% da população com psoríase^(7,8). A classificação descritiva mais amplamente adotada é aquela proposta por Moll & Wright, que identifica cinco principais subtipos de artrite psoriásica, que são: artrite predominante da articulação interfalangeana distal; artrite oligoarticular assimétrica; artrite poliarticular simétrica semelhante à artrite reumatoide, porém soronegativa; doença predominantemente axial (com espondilite, sacroileíte e envolvimento do quadril e do ombro); artrite mutilante⁽⁹⁾.

Outras manifestações podem ocorrer, por exemplo: alterações ungueais em 80% dos casos, através de sulcos, saliências transversais, onicólise, amarelamento, queratose, destruição da unha; alterações oculares (conjuntivite, uveíte anterior, episclerite, esclerite e ceratoconjuntivite seca) e, mais raramente,

insuficiência aórtica (7). As alterações ungueais foram observadas na paciente em análise, exaltando-se a importância do diagnóstico diferencial da onicodistrofia com a onicomiose.

Atualmente inexistem exames laboratoriais específicos para diagnóstico de artrite psoriásica. Uma história clínica detalhada do paciente se torna fundamental para o diagnóstico precoce, com o objetivo de se adotar rapidamente o tratamento adequado para aliviar tanto a dor quanto o processo inflamatório e evitar a progressão do dano articular.

A apresentação clínica da artrite psoriásica é heterogênea, e isso implica em um diagnóstico diferencial extenso. Dentre as principais artropatias que fazem diagnóstico diferencial com a de origem psoriásica pode-se citar a artrite reumatoide, espondilite anquilosante e osteoartrite que devem ser excluídas durante a investigação. No caso relatado, observou-se atraso no diagnóstico, sendo que inicialmente a paciente foi considerada como portadora de osteoartrite e fibromialgia. Assim, enfatiza-se a importância do correto diagnóstico pautado em medicina baseada em evidências.

Diversos critérios diagnósticos foram criados para identificação da artrite psoriásica ao longo das décadas, sendo que o Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) apresentou maior acurácia diagnóstica. De acordo com esse critério, será considerado diagnóstico de artrite psoriásica quando houver doença inflamatória articular e três ou mais pontos das seguintes categorias, de acordo com a tabela 1.

Tabela 1 – Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR).

Categoria	Pontuação
Psoríase atual	2
História pessoal de psoríase	1
História familiar de psoríase	1
Distrofia cutânea psoriásica típica	1
Fator reumatoide negativo	1
História de dactilite ou dactilite atual (registrado por reumatologista)	1
Neoformação óssea justa-articular	1

O tratamento medicamentoso da artrite psoriásica é dividido entre aqueles de ação rápida, que oferecem alívio dos sintomas por meio de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs); e aqueles de ação mais lenta, como agentes antirreumáticos modificadores da doença tradicionais e agentes biológicos⁽⁹⁾.

Os AINEs são úteis para controlar sintomas, como dor e rigidez, e podem ser usados em monoterapia nos casos de artrite psoriásica leve. O naproxeno é preferível nessa abordagem. O tratamento com esteroides orais geralmente é aplicado a curto prazo até que outros medicamentos de ação mais prolongada façam efeito, pois, se aplicados a longo prazo, estão associados

a elevação da pressão sanguínea, catarata, ganho ponderal, osteoporose e necrose óssea avascular ⁽⁹⁾. No caso em análise observou-se o surgimento de osteoporose ao longo dos anos.

Dentre os medicamentos antirreumáticos modificadores da doença tradicionais, pode-se citar o metotrexato, que é um dos medicamentos sistêmicos mais utilizados na artrite psoriásica. Deve-se realizar monitoramento sanguíneo regular (hemograma, teste de função hepática e creatinina sérica) a cada 3 meses naqueles pacientes submetidos a tratamento a longo prazo com metotrexato, pois pode haver alterações dos testes de função hepática e das contagens celulares no hemograma, o que acarretará um ajuste da dose ou interrupção do tratamento ⁽⁹⁾. Em caso de intolerância ao metotrexato, pode-se lançar mão de outro da mesma linha terapêutica (sulfassalazina, leflunomida ou ciclosporina).

Com relação aos modificadores da resposta biológica, pode-se mencionar os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF- α), representados por: etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe. Outros agentes biológicos importantes são os agentes anti-interleucina-12 e anti-interleucina-23, que agem inibindo a ligação do receptor dessas interleucinas.

Ainda dentro dos modificadores de resposta biológicas existe os inibidores de anti-interleucina-17, representado pelo secuquinumabe, ixequizumabe e o brodalumabe. Esses medicamentos devem ser indicados para o tratamento de artrite psoriásica em adultos com resposta inadequada aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença tradicionais ou aos anti-TNF, e pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com metotrexato. No caso reportado, optou-se pela suspensão do corticoide, que a paciente fazia uso crônico, e introdução de secuquinumabe de forma isolada.

O secuquinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humano que inibe a citocina pró-inflamatória interleucina-17A (IL-17A) e sua interação com receptores IL-17. A IL-17A é uma citocina que existe naturalmente, está envolvida nas respostas inflamatórias e imunes normais e desempenha um papel fundamental na patogênese da artrite psoriásica ⁽¹⁰⁾.

O secuquinumabe é comercializado na dose 150mg/ml, devendo ser administrado por via subcutânea, nas semanas 0, 1, 2 e 3; posteriormente, uma vez a cada 4 semanas. Aqueles com resposta insatisfatória a anti-TNF, ou presença de psoríase em placas moderada a grave concomitante devem seguir o mesmo esquema de administração, porém com a dose recomendada de 300 mg por aplicação ⁽¹⁰⁾. Após 1 mês de tratamento, observou-se sinais de melhora na paciente estudada apesar de monoterapia. Após 1 ano, houve melhora de 90% dos sinais e sintomas.

Frente ao caso analisado, conclui-se a extrema importância do diagnóstico diferencial de doenças articulares e dermatológi-

cas, assim como o tratamento da paciente de forma sistêmica, sem considerar cada lesão ou sintoma de forma isolada, mas sim de forma integrada e articulada em busca do melhor resultado de tratamento possível.

REFERÊNCIAS

1. Barros PDS, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SCS, Carvalho MAP, Gonçalves CR, Hilário MOE, Keiserman MW, Leite NH, Mallmann K, Meirelles ES, Vieira WP, Ximenes AC. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Outras Espondiloartropatias Diagnóstico e Tratamento – Primeira Revisão. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47 (4): 242-50.
2. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Cartilha de espondiloartrites. 2019. [Acesso em 11 agosto 2019]. Disponível em: file:///C:/Users/User/Downloads/cartilha-Espondiloartrites-completa.pdf
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº1204, de 4 de novembro de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoríase. *Diário Oficial da União* nº 214, de 05 de nov de 2014, Seção 1, página 36.
4. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoríase: epidemiologia. *Clin Dermatol.* 2007; 25 (6): 535-46.
5. Schainberg GC, Favarato MHS, Ranza R. Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica. *Rev. Bras Reumatol.* 2012. 52 (1): 98-106.
6. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med SCI.* 2011; 341 (4): 287-8.
7. Porto CC. Clínica Médica na Prática Diária. 1. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
8. Ruiz DG, Azevedo MNL, Santos OLR. Artrite psoriásica: entidade clínica distinta da psoríase. *Rev. Bras. Reumatol.* 2012. 52 (4): 20-2.
9. Hochberg MC, et al. *Reumatologia.* Tradução: Adilson Dias Salles. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação nº 336, janeiro / 2018 - Secuquinumabe para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos da classe anti-TNF. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Secuquinumabe_ArtritePsoriasica.pdf> Acesso em: 16 de agosto de 2019.