U.PORTO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

centro hospitalar do Porto

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

Factores de mau prognóstico na artrite psoriática

Ana Isabel Parente Abreu Nunes *

António Joaquim dos Santos Pereira Sá Marinho**

Porto, Junho de 2011

U.PORTO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

centro hospitalar do Porto

Factores de mau prognóstico na artrite psoriática

Dissertação de candidatura ao grau de mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto

*Autor :

Categoria : 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação : Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar – Hospital Geral de Santo António

Correspondência : Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar Largo Prof. Abel Salazar nº 2, 4099-003 Porto

E- mail : lmed03020@icbas.up.pt

** Orientador :

Categoria: Assistente Hospitalar no HGSA de Medicina Interna; Assistente eventual de Clínica Médica II e III

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

Ana Isabel Parente Abreu Nunes

Abstract

Psoriatic Arthritis (PsA) is an autoimmune and multigenic disease, with a complex pathophysiology and a strong genetic background that involves a multiplicity of tissues, like synovium, entheseal sites and skin, and can culminate with erosion and significant functional damage. Although there are no diagnostic tests for Psoriatic Arthritis, several studies have identified consistent features and characteristics, which help to distinguish Psoriatic Arthritis from other inflamatory arthritis.

Is necessary to have well-defined criteria for classification, which could lead the physicians to early diagnosis, in order to avoid the devastating consequences of the disease and simultaneously improving quality of life.

It doesn´t exist validated tools to evaluate activity and treatment response. Clinicians are use to evaluate patients based on standard tools validated to Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondyloarthropathy, hencing the need to develop valid instruments to access disease activity, progression, and treatment response. Ideally these tools should be able to reflect the overall effect of disease on the patient.

In this context the clinical status, imaging characteristics and biomarkers helps us to understand better this disease. It is extremely important to validate and enframe the different biomarkers in the context of Psoriatic Arthritis in order to be reliable landmarks in the early detection, assessment of disease progression, prognosis and response to treatment, allowing a quantitative and objective assessment. They may serve has surrogate end points for disease outcomes, providing insights about susceptibility and natural history of the disease. Therefore, it is crucial to know the potential risk factors, prognostic factors, factors that indicate the disease activity, as well as potential "triggers".

Therefore, because of the absence of standard case definition of Psoriatic Arthritis, the relative rarity of Psoriatic Arthritis and the subsequent paucity of available data, major challenges and paradoxes remains, calling further investigation.

The aim of this paper is to review the possible factors of poor prognosis in Psoriatic Arthritis. The poor prognosis is defined as the need for biological therapy, progression to mutilating arthritis or bamboo spine (axial terminal illness).

The author originally proposed the study of the possible factors of poor prognosis in AP in a patient population followed in the outpatient Clinical Immunology, Hospital Geral

de Santo António - Porto Healthcare Centre. Would be made a direct data collection from the consultation of medical records of patients, with data subsequently subjected to statistical analysis, and the information obtained would be contextualized from a brief review on the subject, to provide necessary theoretical framework.

Keywords : Psoriatic arthritis, prognostic factors, mutilan arthritis, biomarkers, classification criteria, diagnosis, screening, enthesitis, disease activity

1. Introdução

Artrite psoriática (AP) é classificada como um subtipo de Espondiloartropatia baseada na apresentação clínica, imunologia, histologia e estudos genéticos baseados no HLA[1-5] fazendo parte do espectro de doenças como Espondilite anquilosante, artrite reactiva, artrite associada a doença Inflamatória Intestinal e espondiloartrite indiferenciada[5]. Partilha com as espondiloartropatias características extra articulares como lesão das mucosas, irite, uveite, uretrite, doença inflamatória intestinal (DII), aneurisma da raiz aorta e HLA B – 27 positivo. Pode ser difícil de distinguir AP de outras espondiloartropatias, devido à sua heterogeneidade, pelo que por vezes o diagnóstico definitivo se baseia na presença de psoríase cutânea ou história familiar de psoríase. A relação entre psoríase e PA é ainda controversa[6] e sem um mecanismo patofisiológico elucidativo; podendo representar duas faces de uma mesma entidade patológica, contudo a síndrome clinica pode representar duas entidades distintas que partilham bases genéticas e factores ambientais [6].O "trigger" para AP ainda não é bem claro, no entanto factores virais foram sugeridos[7].

A prevalência de AP em pacientes com psoríase tem variado muito ao longo dos anos[4] ,reflectindo as diferentes metodologias usadas nos estudos epidemiológicos e a ausência de critérios de diagnóstico válidos[8,9]. A prevalência na população geral varia entre 0,05 – 0,1 % [10,11]e na população com psoríase a prevalência de artrite inflamatória varia entre 6 – 42 %. A incidência varia entre 20-30% [12,13].

Considerada uma entidade inflamatória, crónica e seronegativa associada à psoríase em 20-25 %[1,4-6] ,afectando 1-3% da população em todo o mundo[14]. Tem carácter indolente e progressivo[15], com espectro de manifestações clinicas muito heterogéneo, variando desde dactilite, entesite, monoartrite, oligoartrite, poliartrite simétrica, artrite das interfalângicas distais, sacroileite, espondilite e artrite mutilante[1,16-18]. Em muitos casos existe "Overlap" entre as diferentes manifestações clinicas [1,16]. Este carácter heterogéneo é observado também na severidade e evolução da doença[1,6,19]. Normalmente tem início da quarta década, e em 80% dos pacientes precede o aparecimento da psoríase em 10 anos[4,5,20,21]. Contudo em 15 % dos pacientes, a forma de apresentação é a artrite, podendo também ocorrer simultaneamente com o aparecimento das lesões cutâneas.

A AP foi no passado classificada como sendo uma forma de artrite benigna, devido ao facto da dor ser menos intensa que na AR e à paucidade de dados acerca da sua patofisiologia, subestimando o fenómeno inflamatório subjacente, tornando-se claro, nas últimas duas décadas, que a AP é mais severa e agressiva do que se julgava.

Evidências demonstraram que a AP está associada a morbilidade importante[22], com destruição articular progressiva, incapacidade funcional e aumento dos custos na saúde [23-27]. As queixas mais frequentes destes doentes incluem artralgia crónica, fadiga, restrição da mobilidade, com consequente impacto adverso na função e qualidade de vida[28-32], mais frequentes em pacientes do sexo feminino, doença prolongada e padrão poliarticular[33]. Em alguns pacientes observa-se um aumento da prevalência de doença cardiovascular, que está entre as causas de morte mais comuns[17,34-39], assim como dos seus factores de risco[40-42], e doenças respiratórias. Os potenciais contribuidores para a doença cardiovascular prematura incluem aterogénese induzida pelo estado inflamatório e síndrome metabólico, com todas as suas componentes que inclui dislipidémia, obesidade, hipertensão e resistência à insulina[36].

Existe aumento do risco de mortalidade, que está relacionado com doença activa e a sua gravidade[34,35]. O risco de morte prematura relaciona-se com doença activa e severa, presença de erosões, a dose de medicação e uma taxa velocidade de sedimentação elevada na altura do diagnóstico[34,35]. Severidade da AP na altura de apresentação da doença é um predictor de mortalidade[35].

O objectivo deste trabalho é fazer a revisão dos prováveis factores de mau prognóstico na artrite psoriática, e para isso é necessário conhecer vários conceitos: conceito de remissão, cura e conceito de mau prognóstico da doença. Aqui abordaremos o conceito de remissão e cura. Numa outra secção abordaremos o conceito de mau prognóstico de uma forma mais completa.

O conceito de remissão engloba dois estados clínicos distintos, remissão e cura. A remissão é o período durante o qual sinais e sintomas ou actividade global da doença está diminuída [43], é definida como ausência de doença o que implica reversibilidade da incapacidade funcional, ausência ou progressão mínima da doença [43], também definida como ausência de inflamação articular num período mínimo de doze meses [44], sendo mais comum em homens com oligoartrite. É importante avaliar a remissão em termos de evolução no tempo, pois num determinado período a remissão pode ser atingida mas pode haver reactivação da doença em outros períodos, sendo então importante integrar remissão sustentada como um ponto de interesse no estudo da AP. A remissão sustentada é definida como remissão em dois períodos de tempo, com intervalo mínimo de 3 meses entre cada período[43].

Antes do aparecimento da terapêutica biológica com bloqueadores do Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF-α), a remissão da AP era pouco provável, contudo com a sua introdução houve efeitos significativos e um efeito benéfico nas manifestações clinicas[45-47]. Com os recentes avanços

terapêuticos a remissão poderá ser o objectivo major do tratamento e um parâmetro de prognóstico, contudo é necessário validar parâmetros e critérios de remissão[48]. A remissão global requer ausência de artrite periférica, espondilite, entesite, dactilite e doença cutânea, contudo pode não ser completa devido à presença de doença subclínica nas articulações clinicamente inactivas [45].

A cura engloba ausência de sinais e sintomas e de progressão da doença em períodos de ausência de tratamento, sendo o objectivo ideal contudo pouco realista[43], sendo o mais razoável obter actividade mínima da doença.

A progressão é definida pela alteração do estado clínico de dano, sendo que o estadio I reflecte ausência de dano articular, estadio II – 1 a 4 articulações atingidas, estadio III – 5 a 9 e estádio IV que engloba mais que 10 articulações acometidas. Predictores para a progressão incluem padrão poliarticular e altas doses de medicação, especialmente AINES´s (anti inflamatórios não esteróides). Mulheres têm maior tendência para a progressão da doença.

O peso da doença é demonstrado em termos da progressão das lesões clinica e radiológicas, e na deterioração da qualidade de vida e funcionalidade dos doentes, sendo o mau prognóstico definido como a necessidade de terapêutica com biológicos, progressão para artrite mutilante e "Espinha em Bambo" – doença axial terminal. Torna-se, portanto evidente a necessidade de reconhecer precocemente os possíveis factores de mau prognóstico para a introdução de tratamento eficaz.

Assim, apesar dos avanços recentes acerca da imunopatogénese, as decisões terapêuticas podem ser um desafio devido à enorme diversidade de manifestações clinicas e o envolvimento simultâneo de diferentes tecidos [19].Mas deve-se pensar na refratariedade da doença e marcadores pré-teste de mau prognóstico, que vamos rever.

2. Definição das características da doença

2.1. Critérios de Classificação

Desde a original definição por Moll and Wrigth[28] em 1973, outros critérios de classificação, cujo objectivo era a distinção da AP das outras formas de artrite inflamatória [29], foram propostos ao longo dos tempos, incluindo Gladman et al.[29], McGonagle et al.[30], Bennett, Vasey and Espinoza , the European Spondyloarthropathy Study Group [49] and Fournie et al. [31], contudo nenhum destes critérios foi avaliado e validado totalmente, levantando questões metodológicas acerca do desenvolvimento de critérios de classificação.

Os critérios de Moll and Wright eram simples de usar e definiam a AP usando três condições específicas, como a presença de artrite periférica inflamatória e/ou espondilite, Psoríase e serologia negativa para factor reumatóide(FR)[21](figura I).Para manter estes critérios simples e com elevada sensibilidade, os autores poderão ter omitido outras características específicas da AP, como dactilite e entesite. Estes critérios não diferenciam as formas AR-like que também são seropositivas para o factor reumatóide e se associam a Psoríase. No entanto, apesar das diferenças estas tornam-se virtuais, dado que os conceitos do tratamento são muito semelhantes.

Critérios de classificação de Moll and Wrigth

Critérios:
1 . Artrite inflamatória
2 . MAIS presença de Psoríase
3 . Factor reumatóide negativo

Figura I
Adaptado de Moll JM, Wright V (1973) Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 3(1):55–78.[28]

As modificações ao modelo de Moll and Wright, e os novos critérios desenvolvidos foram desenvolvidos de modo a aumentar a especificidade, que normalmente aumenta à custa da redução da sensibilidade. Em 2000 surge CASPAR (Classification Criteria For Psoriatic Arthritis)[50](figura II). Estes critérios incluem características dermatológicas, clinicas e radiológicas, exibem sensibilidade de 0.96 e especificidade de 0.97[5,50], mantendo a simplicidade do seu uso. Por exemplo, a associação entre artrite inflamatória e psoríase, que pode estar presente no paciente ou a existência de história familiar de psoríase, podem fazer o diagnóstico de AP com a sensibilidade e especificidade acima referidas, demonstrando a simplicidade e exactidão do uso destes critérios.

Com estes novos critérios, é possível a existência de AP e presença de factor reumatóide positivo ou ausência de psoríase, o que não era possível segundo os critérios de Moll and Wrigth. A maior limitação do CASPAR prende-se com a sua aplicação no estadio inicial da doença[51].

Critérios de CASPAR

Doença inflamatória articular (articulação, axial, entese)		
Com 3 ou mais dos seguintes critérios:		
1 – Evidência de psoríase (um de a,b,c)	a) Psoríase actual*	• psoríase documentada por dermatologista ou reumatologista
	b) História pessoal de psoríase	• História de psoríase documentada pelo paciente, médico de família, dermatologista, reumatologista ou prestador de cuidados de saúde
	c) História familiar de psoríase	• Familiares de 1º ou 2º grau
2 – Distrofia ungueal		• Distrofia Ungueal típica com onicólise, pitting,hiperqueratose
3 – Factor reumatóide negativo		• Por qualquer método, preferencialmente ELISA
4 – Dactilite (um de a ou b)	a) Actual b) Passado	• Edema de todo o dedo • História de Dactilite observada no passado
5 – Evidência radiológica de formação óssea		• III – ossificações justa-articulares, excluindo formação de osteófitos, no raio x dos pés ou mãos
Especificidade 0.987 Sensibilidade 0.914 *Psoríase actual vale 2 pontos, e todos os outros itens valem 1		

Figura II

Adaptado de Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006;54:2665-73 [50]

2.2. Características clínicas

Devido à natureza heterogénea da AP, tem existido várias tentativas de criar subgrupos no que respeita às manifestações clinicas. Moll and Wrigth propuseram três subgrupos, sendo posteriormente alterado para cinco subgrupos[28,52](figura III), que têm sofrido pequenas modificações por diversos autores.

Os cinco subtipos propostos são **artrite distal** - caracterizada pelo envolvimento da articulação interfalângica distal, **oligoartrite assimétrica** – cinco ou menos articulações atingidas, **poliartrite simétrica** ou "**AR-like"** - similar e por vezes indistinguível da artrite reumatóide (AR), **artrite**

mutilante - caracterizada por deformação e destruição articular, e por fim **espondiloartropatia** que inclui espondilite, que pode ser anquilosante e sacroileite.

Subgrupos descritos por Moll and Wrigth (1973)

Subgrupos :
Atingimento da articulação interfalângica distal – 5 %
Oligoartrite assimétrica – 70%
Poliartrite – 15%
Espondilite – 5%
Artrite mutilante – 5 %

Figura III
Adaptado Moll JM, Wright V (1973) Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 3(1):55–78 [28]

Artrite distal e artrite mutilante são consideradas as características mais específicas da AP, contudo não são as mais frequentes[53,54], sendo mais frequente o envolvimento poliarticular seguido do oligoarticular. A forma distal pode estar associada a espondiloartropatia, sendo a única manifestação em menos de 20 %, por outro lado a artrite mutilante está associada a qualquer padrão. A espondiloartropatia raramente se manifesta isoladamente, estando mais associada ao padrão distal.

A maior dificuldade na divisão entre doença periférica e axial é o seu diagnóstico exacto e a definição de doença axial. O envolvimento axial na AP é difícil de estudar devido à paucidade de informação e investigação, sendo que a maioria das evidências são baseadas na espondilite anquilosante, podendo não ser clinicamente válidas, não existindo uma definição clara de envolvimento axial na AP. O diagnóstico baseia-se nas técnicas de imagem tradicionais – Raios X – que detecta alterações típicas nas articulações sacroilíaca e no esqueleto axial. Estas alterações podem demorar anos até se tornarem aparentes, e por isso com o passar dos anos verifica-se o aumento da prevalência de envolvimento axial [51].A ressonância magnética (RM) foi proposta como instrumento ideal para demonstrar a inflamação no envolvimento axial, no entanto tem as suas limitações, particularmente quando o grau de inflamação é pequeno. A doença axial pode ser aparente imagiologicamente e no entanto não se traduzir clinicamente [55]. Permanece incerto o

motivo pelo qual estas alterações imagiológicas ocorrem sem sintomas e se estas correspondem a um estadio avançado da doença, e se devem ser tratadas agressivamente. Dados retirados de estudo genéticos podem ajudar na identificação da doença axial. Apesar da AP ser considera uma espondiloartropatia, a frequência dos antigénios HLA varia entre os diferentes subgrupos. Estudos demonstraram uma associação consistente entre HLA-B27 e envolvimento axial [56,57](figura IV)

Associação entre HLA e subgrupos da AP

HLA	Espondilite	AR- like	Predomínio distal	Oligoartrite
B27	62	15	41	9
B38	0	12	0	5
CW6	50	15	18	23
DR4	25 - 40	61	53	18

Figura IV
Adaptado de "Classification and categorization of psoriatic arthritis" Clin Rheumatol (2008) 27:1211–1216 [51]

Na avaliação da doença periférica temos de considerar padrão oligoarticular, mais frequente na fase inicial da doença, e o padrão poliarticular. Estes padrões podem variar entre si no decurso natural da doença ou em consequência ao tratamento. Esta divisão é importante em termos da escolha do esquema terapêutico, que é completamente diferente. No que diz respeito ao tratamento, é possível fazer a divisão em subgrupos através da resposta aos fármacos utilizados. Contudo, com a recente introdução dos biológicos anti-TNFα, que demonstrou ser benéfico em todos os domínios, é sugerido que não vale a pena a distinção entre os diferentes subgrupos[58,59]. Existe um forte argumento para abandonar esta subdivisão[60], sendo suportado em parte pela teoria unificadora que atribui à entesite papel central no processo patofisiológico[51]. Contudo dados relativos ao estudo do HLA, apoiam esta distinção entre subgrupos axial e periférico.

2.2.1. Gerais

O diagnóstico de AP está dependente de manifestações clínicas e radiológicas, no entanto a presença de artrite num indivíduo com psoríase torna o diagnóstico mais concreto. No entanto a psoríase pode coexistir com outras formas de artrites inflamatórias como AR, osteoartrite(AO) e gota. Em geral a extensão das manifestações cutâneas não se correlaciona sempre com doença articular, e podem existir interacções imprevisíveis entre as diferentes manifestações da doença num mesmo individuo[43]. As articulações afectadas apresentam dor e rigidez matinal, que é acentuada pela imobilidade prolongada e aliviada por actividade física[61], observa-se hipersensibilidade articular e das estruturas circundantes, como tendões e ligamentos, características globais da artropatia do tipo inflamatório.

Na maioria dos casos, a tendência de envolvimento articular é ser oligoarticular e assimétrico mas pode evoluir, com o passar do tempo para atingimento poliarticular e simétrico, com dano e deformação articular[20,27,62,63].

A hipersensibilidade articular é menos severa quando comparada com outras artropatias inflamatórias, e consequentemente pode haver deformação articular sem artralgias significativas[62,64].

A fadiga é um das manifestações mais referidas pelos pacientes, sendo um dos domínios que beneficia, assim como dor e funcionalidade, do tratamento com biológicos [65].

Como acontece com outras formas de artrite inflamatória, ocorre inflamação ocular, que se manifesta como uveite, que pode manifestar-se de forma insidiosa com défice visual, ou por um episódio agudo causando dor e hiperémia conjuntival[61].

2.2.2. Específicas

Algumas características que distinguem a AP das outras artrites inflamatórias, incluem distribuição sem predilecção por sexos, envolvimento da articulação interfalângica distal(IFD), artrite mutilante, espondiloartropatia com tendência para a assimetria, dactilite, formação óssea, alta incidência de envolvimento ungueal característico [4] e evolução para erosão óssea (diferente da AR). A presença de sacroileite e sindesmófitos assimétricos que não envolvem as vértebras de modo contíguo, envolvendo mais frequentemente o esqueleto axial e cervical, e menos a zona lombar, são características que a distinguem da espondilite anquilosante. A contribuição da dactilite e entesite na qualidade de vida e no prognóstico são muitas vezes subestimadas, nomeadamente na mobilidade do dedo, capacidade de preensão, movimentos finos.

O atingimento articular tem uma distribuição circunferencial, atingindo preferencialmente as articulações do mesmo dedo, explicando em parte a tendência para assimetria mesmo quando existe atingimento poliarticular[4]. Uma das formas mais específicas de envolvimento articular é o atingimento da articulação IFD, que ocorre em mais de metade dos pacientes.

As lesões ungueais são muito comuns, ocorrendo em 80-90% dos pacientes com AP[66], e em 40-45% associada à psoríase[56,66,67]. As manifestações ungueais são diversas, incluindo "pitting ungueal", onicólise, hiperqueratose ungueal e hemorragias (Splinter hemorrhages), assim como leuconiquia[68]. O envolvimento ungueal correlaciona-se directamente com a extensão e severidade do atingimento cutâneo e articular, sendo mais comum com o padrão de artrite distal[66] , podendo ser úteis na identificação de pacientes de alto risco para desenvolvimento de artrite. "Pitting Ungueal" são pequenas depressões do tipo picada de alfinete, que ocorre em grande número e envolve várias unhas. A onicólise caracterizada por descolamento da unha do seu leito, pode envolver toda a unha ou apenas parte dela, e ocasionalmente tem de se fazer diagnóstico diferencial com infecção fúngica. A hiperqueratose está relacionada com envolvimento das articulações IFD e com artrite em geral. Envolvimento ungueal está associado à severidade global e ao número de articulações atingidas[68].

A entesite é uma característica típica das espondiloartropatias, caracterizada por inflamação dos tendões, ligamentos e cápsula articular [18]. Pode ser a única manifestação da AP e a causa de dor generalizada observada na AP. As áreas mais afectadas incluem a inserção do tendão de aquiles e fáscia plantar do calcâneo, inserções ligamentosas na pelve, tórax e esqueleto axial[18,65,69] . Ocorre em cerca de trinta a cinquenta por cento dos pacientes [70-72]. A tendinite subclínica do tendão de aquiles, detectada ecograficamente é mais comum nos indivíduos com psoríase, quando comparados com indivíduos saudáveis [73,74]. Clinicamente, a combinação de entesite aquiliana e dactilite é diagnóstica de AP[75]. A entesite, pode ajudar a diferenciar a AP da AR e OA, sendo esta bem evidente ao Raio X e RM, apresentando-se como periostite, neoformação óssea e erosões [76]. Contudo existem problemas na sua avaliação, e evidências demostram que existe um envolvimento das enteses mais severo a nível imagiológico mesmo quando associado a uma clinica "pobre"[5]. Num estudo foram detectadas 33 % de anormalidades na entese por ecografia, que não foram identificadas na pratica clinica [77], confirmando esta dissociação entre clinica e imagem, ressaltando o papel da ecografia na detecção precoce destas alterações.

A dactilite é também uma característica típica e precoce da AP, constituindo um paradigma na patofisiologia da doença, podendo ser essencialmente sinónimo de severidade da doença [27,75,78,79].

Consiste em inflamação e edema difuso dos tecidos moles dos dedos entre articulação metacarpofalângica e interfalângicas, representando uma combinação entre sinovite principalmente dos flexores, inflamação dos tendões, inserção dos ligamentos e edema[65,80,81]. Ocorre aproximadamente, em cerca de metade dos pacientes com AP, e está associada ao aumento do risco progressão para lesão articular [65,70,82].

Uma das características chave para o diagnóstico da AP é a espondilite, caracterizada pela heterogeneidade e evolução inconsistente. A prevalência varia entre 25 a 70%, variação esta devido à ausência de uma definição e por ser frequentemente assintomática, o que leva a uma subestimação e portanto os sintomas por si só não avaliam o envolvimento axial, que é comum entre pacientes com AP afectando quase toda a extensão da coluna[18]. Está presente em cerca de metade dos pacientes, sendo menos sintomática, menos limitante e com alterações radiológicas menos acentuadas do que na espondilite anquilosante[82,83]. As lesões incluem osteite, entesite, artrite da articulação sacroilíaca e das facetas articulares e sindesmófitos[18]. Esta característica não é tão avaliada em estudos clínicos devido a sua heterogeneidade de apresentação e a incerteza acerca da validade, confiança e capacidade discriminadora dos instrumentos desenvolvidos que são usados na abordagem da espondilite anquilosante e aplicados à AP [17].

Estudos recentes demonstraram uma característica interessante – edema da diáfise, até agora apenas descrita na AP[78,84,85] , em associação com artrite mutilante[84].

A artrite mutilante **é** uma das características mais específicas da AP, no entanto a sua frequência é baixa. Representa a consequência mais devastadora - destruição articular extensiva[75], sendo por isso de extrema importância identificar quais os pacientes que a vão desenvolver[75]. A definição desta entidade é um problema, visto não se saber que características são englobadas por esta consequência, e a tendência é obter uma definição e quais os parâmetros que contribuem para o diagnóstico preciso. Como parte do CASPAR[50], foi questionado aos clínicos que pacientes, na sua opinião, teriam artrite mutilante, sendo posteriormente elaborada uma tabela comparativa, entre a presença de artrite mutilante e a sua ausência. A partir desta comparação, deduziram os possíveis parâmetros que estão associados. Um ponto de interesse levantado com esta comparação, foi o facto de que o anticorpo anti-peptídio cíclico citrulinado (anti – CCP) estava associado, em elevada proporção ao grupo da artrite mutilante, sendo então considerado um potencial biomarcador deste subgrupo, sendo estes resultados consistentes com um estudo prévio[86]. Evidências demostram que pacientes com fenótipo erosivo e lesões líticas – artrite mutilante - apresentam precursores de osteoclastos activados em grande número, nas articulações atingidas[87].

2.3. Características Radiológicas

O dano estrutural da AP pode ser avaliado pelo Raio – X, sendo um importante instrumento de avaliação e monitorização do tratamento. A presença precoce de alterações radiológicas sugere que esta doença é muito agressiva ou com uma longa evolução. A característica mais marcante é a coexistência de erosões (destrutiva), com início na margem articular e com progressão para o centro, e formação óssea justarticular (proliferativa), lise óssea e periostite. As deformidades culminam com o encurtamento dos dedos, devido á lise óssea, podendo ocorrer fusão das articulações, que se traduzem radiograficamente por anquilose e dedos "pencil in cup"[88,89]. Até 20% desenvolvem uma forma de artrite muito agressiva e incapacitante[33]. A AP está associada à diminuição da densidade mineral óssea, que culmina com osteoporose e aumento do risco de fracturas [90].

A avaliação ecográfica das articulações e tendões é mandatória para revelar as manifestações imagiológicas, incluindo derrame articular, proliferação sinovial, ruptura dos tendões, entesite e erosão óssea[91,92], permitindo, não só uma avaliação detalhada da estrutura morfológica como das alterações da perfusão ao nível da pele, tendões, enteses e articulações, bem como o grau do seu envolvimento patológico[93,94]. Recentes estudos demonstraram que a avaliação ecográfica é mais sensível que o estudo radiográfico simples, na avaliação da inflamação ou alterações destrutivas.

No sistema ungueal normal a ecografia demonstra uma estrutura trilaminar, caracterizada por 2 camadas hiperecóicas com uma intermédia anecóica. No envolvimento ungueal verifica-se hipertrofia das camadas hiperecóicas e a perda da camada intermédia, que pode ser focal ou completa. Este envolvimento da unha é caracterizado pelo grau variável de hipertrofia associado ou não a um sinal dopller aumentado[91]. A presença de derrame articular e proliferação sinovial podem ser facilmente distinguidas pela ECO, mesmo quando presentes na articulação IFD, sendo o derrame mais facilmente compressível e movimentado quando se faz compressão com a sonda[91]. A ecografia permite detectar quantidades diminutas de fluido em articulações clinicamente assintomáticas[95,96], identificar os diferentes padrões de envolvimento dos tecidos moles, tenosinovite do flexor, sinovite da articulação IFD e metacarpofalângica e edema dos tecidos circundantes[97-99], assim como alterações erosivas e entesófitos[100,101]. Características indicadoras de envolvimento do tendão incluem edema fusiforme e desarranjo da ecoestrutura tendinosa, com ou

sem sinal Dopller aumentado. A avaliação das enteses, nomeadamente nos membros inferiores, através da ecografia demonstrou que este meio de diagnóstico é sensível mesmo quando há presença de envolvimento subclínico das enteses[74]. O tendão de aquiles, a fáscia plantar e o tendão rotuliano são os tendões sem bainha tendinosa mais afectados, sendo que um dos sinais mais precoces de envolvimento do tendão de aquiles é o edema hipoecoico da inserção tendinosa no calcâneo, aumento do fluxo sanguíneo detectado por Eco – Doppler e aumento da bursa retrocalcânea[102]. Uma das vantagens da ecografia é o seu papel como guia para biópsias ou injecções de corticóides directamente na articulação, sem expor o paciente a radiações[79].

O Eco Doppler permite avaliar a velocidade do fluxo sanguíneo, que em casos de inflamação se encontra diminuído e associado a hipervascularidade [103]. Esta técnica foi validada para o diagnóstico de sinovite e entesite[100,101]. Apesar de a RM ser mais sensível na avaliação da doença axial, o eco dopler detecta sacroileite com sensibilidade de 94% e especificidade de 86 %, correlacionando–se com os valores da RM[79]. Possui várias vantagens como a rapidez com que pode ser realizada, mais barata, não necessita de agentes de contraste e pode ser facilmente repetida com intuito de avaliar a progressão da doença e monitorizar a resposta ao tratamento[104]. Esta técnica poderá ter um papel importante no diagnóstico da AP [79].

O potencial diagnóstico da ressonância magnética, colocou esta técnica de imagem em destaque na avaliação de pacientes com AP subclínica[105], sendo esta técnica mais sensível que a radiografia convencional na detecção da inflamação articular, periarticular e tecidos moles[30,106] , assim como erosão e edema[105]. No contexto de sinovite, a RM demonstra espessamento da membrana sinovial na ponderação T1 e em T2 um sinal elevado que caracteriza sinovite e derrame[84]. No que diz respeito à dactilite e tenosinovite, foi descrito uma aparência de "Honeycomb" (colmeia) na ponderação T2[107]. A RM é muito sensível na detecção precoce de envolvimento axial - sacroileite e espondilite, na medida em que detecta as formas subclínicas. No contexto de atingimento ungueal, detecta espessamento da unha. Demonstra envolvimento de estruturas articulares e periarticulares, o que inclui sinovite, tenosinovite, edema dos tecidos moles, periostite, edema ósseo, doença ungueal, erosão e proliferação óssea, e alterações extra articulares, como por exemplo envolvimento da diáfise do osso[79]. A evidência de sacroileite na RM correlaciona-se com diminuição da mobilidade da coluna e doença de duração prolongada[55].

2.4. Características laboratoriais

Estudos laboratoriais podem ser efectuados, no entanto não existem testes específicos para a AP. Pode haver elevação da velocidade de sedimentação em 33% dos pacientes, reflectindo o mecanismo de resposta inflamatória não específica. A anemia observada pode ser devido a doença crónica ou ao uso prolongado de anti-inflamatórios.

O FR é positivo em 2 – 10% [4,61], e anticorpos antinucleares (ANA) com um baixo título (≥1/40), são observados em metade dos indivíduos, e alto título (≥1/80) em 14%. Tanto o FR quanto os ANA´s são observados em indivíduos com psoríase sem atingimento articular, podendo apenas reflectir o carácter imunológico da doença. Anticorpos anti-CCP, que são encontrados na AR, estão associados à AP em 8-16%, sendo mais frequentemente observados na doença erosiva e/ou poliarticular, estando também presentes na psoríase severa sem atingimento articular [108-110].

3. Mecanismos fisiopatológicos conhecidos

A etiologia da AP ainda não foi claramente identificada, contudo há evidências que apoiam a interligação entre factores genéticos, imunológicos e ambientais [111,112]. Não está claro que factores contribuem para a doença, certamente os eventos inflamatórios contribuem, contudo a sua influência sobre a actividade global da doença ainda é incerta [43].

A actual designação de doença psoriática unifica os termos psoríase, AP e doença ungueal psoriática[71,113], enquadrando-se nos distúrbios auto-imunes[72]. A heterogeneidade da apresentação da AP, torna difícil a conceptualização de uma base imunológica unificadora [29]. Os autoanticorpos representam um biomarcador importante para as doenças auto-imunes clássicas, e orientam-nos para os potenciais eventos iniciais[113].

O fenótipo da AP é dependente do sistema imune inato e do padrão inflamatório tecidual heterogéneo[113]. Outros modelos apoiam a hipótese de que factores teciduais específicos, são a chave para os eventos iniciais[114], ajudando a explicar em parte a heterogeneidade de fenótipos, entre doença cutânea e articular, com padrões temporais, severidade e extensão diferentes [113]. A desregulação da homeostasia dos diferentes tecidos culmina com activação do sistema imune inato, incluindo macrófagos, osteoclastos, neutrófilos, linfócitos NK, levantando a questão de quais serão os factores específicos que poderão ser relevantes para predizer artrite subsequente[113] . Factores teciduais específicos que participam na regulação do processo de reparação dos danos dos tecidos moles e ósseos, incluindo inflamação, angiogénese e cascatas moleculares, poderão ser importantes para o atingimento cutâneo e articular [115]. Tem sido sugerido a relação entre células NK e patogénese da AP, baseada em associações de genes envolvidos na funcionalidade destas, incluindo MHC Classe A (Complexo de Histocompatibilidade)[116] .

Um estudo (Wilson et al) demonstrou que lesões na região do escalpe e glútea tem risco de 4 e 2 vezes maior, respectivamente, de desenvolvimento de AP [23], não estando esclarecido o porquê de tal associação específica. O mesmo estudo demonstrou a associação entre atingimento ungueal e artrite subsequente[117]. A unha está intimamente ligada com a entese que a conecta directamente ao esqueleto[113], sendo assim possível que a distrofia Ungueal e a AP estejam anatomicamente relacionadas com entesopatia[118].

As enteses são locais de ancoragem dos ligamentos, tendões ou cápsula articular a estruturas ósseas, sendo então regiões de extremo stress, e consequente aumento da friabilidade e ruptura. Tais considerações levaram à proposta de que factores mecânicos nestes locais teriam papel central na patogénese[119]. A função básica das enteses é a ancoragem sólida das estruturas com o mínimo de

stress produzido[119]. Um conceito que advém da classificação da entese como órgão - Complexo sinovium-entese (CSE), põe em relevo a associação entre tecido pro - inflamatório e vascular (sinovium) e uma estrutura avascular (entese), tornando o conceito de autoinflamação mais importante que o fenómeno auto-imune, para o inicio e desenvolvimento da AP[119]. De extrema importância para o CSE é a evidência de microtrauma e reparo desta entidade. Estudos desde Moll and Wrigth preconizam a relação entre microtrauma e evolução para AP, e o envolvimento da articulação IFD relacionada com artrite mutilante nesse local[113,120]. Esta relação causa-efeito foi denominada como "resposta de Kobner profunda" (deep kobner response), sendo semelhante ao então fenómeno de Kobner, bem reconhecido na psoríase. Vários distúrbios do sistema imune inato, estão relacionados com o trauma[121,122], sugerindo que o microtrauma é um factor central (pivot) na origem AP[113].

Vários factores ambientais foram incriminados na patogénese da AP, incluindo infecções, quer bacterianas quanto virais[123]. Tem sido proposta a associação entre infecção por estreptococos e AP, mas ainda não foi comprovada, verificando-se um aumento da frequência de AP em pacientes com HIV [124], no entanto ainda não foi identificado o patogéneo especifico.

Como alternativa ao modelo de auto-imunidade clássico - desregulação do sistema imune adaptativo, nos órgãos linfóides primários e secundários – a demonstração do fenómeno de kobner profundo, fornece-nos evidências de que a AP, tem um mecanismo fisiopatológico diferente, onde microtrauma e o mecanismo de reparação despoletam reacção inflamatória no sinovium[119]. A inflamação, assim como factores locais regulam a activação do sistema imune, estando a doença articular relacionada com a perturbação do sistema imune inato, ao contrário da doença cutânea, que é fruto da interligação entre a desregulação do sistema imune inato e adaptativo[113].

Como existe overlap das diferentes manifestações clinicas, poderá haver overlap entre os genes envolvidos na expressão das diferentes formas de apresentação clinica, no entanto esta área requer investigação adicional [113].

4. Características de mau prognóstico

4.1. Definição de mau Prognóstico

Mau prognóstico é definido com base na necessidade de terapêutica com biológicos, progressão para artrite mutilante e "Espinha em Bambo" – doença axial terminal. Torna-se, portanto evidente a necessidade de reconhecer precocemente os possíveis factores de mau prognóstico para a introdução de tratamento eficaz.

Mau prognóstico está relacionado com a progressão da doença articular periférica e lesão articular, que inclui : número de articulações atingidas, sendo que o atingimento poliarticular tem pior prognóstico, aumento da velocidade de sedimentação, uso de altas doses de medicação, especialmente os corticóides, presença de dano ou lesão articular clinicamente presente ou documentado por exames auxiliares de diagnóstico, perda de funcionalidade e diminuição da qualidade de vida[4,17,26,43].

O sexo feminino está mais associado á progressão da doença e o dano actual é preditivo de lesão futura[4] .

Com a evolução das pesquisas e estudos acerca da AP, o desenvolvimento de novos esquemas terapêuticos e ferramentas diagnósticas tem evoluído rapidamente, no entanto é necessário que se mostrem benéficas e eficazes, e consequentemente a prática da medicina por vezes não acompanha esta rápida evolução[17], atrasando o desenvolvimento de esquemas terapêuticos eficazes.

Biomarcadores são definidos como factores que são medidos objectivamente e podem ser usados na detecção da doença, monitorização do estado de saúde, incluindo diagnóstico, estadiamento e classificação da extensão da doença, indicadores de prognóstico e monitorização da resposta á terapêutica[17,125,126], sendo muito importantes na prática clinica. Permitem uma apropriada selecção do esquema terapêutico e dosagem de modo a maximizar o custo-beneficio, minimizar efeitos laterais, monitorizar a evolução da doença sendo um dos alicerces da medicina baseada na evidência[126]. Podem ser divididos em três subgrupos sendo o Tipo 0 – biomarcadores da história natural que se correlacionam com a clinica, Tipo I – biomarcadores que avaliam o efeito de uma intervenção terapêutica de acordo com o seu mecanismo de acção, mesmo que não associado a efeitos clínicos, e o Tipo II – biomarcadores considerados (**surrogate endpoints),** porque a sua alteração prevê beneficio clinico[126].

Vários marcadores têm papel no diagnóstico, como factor reumatóide, HLA - B27, na avaliação da actividade da doença- PCR e VS; e no prognóstico das doenças reumáticas. Nas doenças

reumáticas, estes marcadores podem ser divididos em grupos - genéticos, solúveis, celulares, sinoviais e características radiológicas. Quando comparada com outras doenças reumáticas, na AP os biomarcadores de diagnóstico são pouco conhecidos, conduzindo a um difícil diagnóstico, sendo de extrema importância a identificação e validação dos biomarcadores. Biomarcadores para monitorização da actividade da doença necessitam estar aumentados na doença activa, correlacionar-se com a actividade e ser sensíveis às alterações, no entanto a maioria dos biomarcadores para a AP não preenchem estes parâmetros[126].

4.2. Factores de mau prognóstico

4.2.1. Clínicos

Factores clínicos preditivos de doença progressiva incluem envolvimento poliarticular, aumento de proteínas de fase aguda, evidência de incapacidade física, doença articular erosiva e ausência de resposta ao tratamento[43]. Subanálises da ADEPT- "The Adalimumab Effectiveness in PsA Trial" – é um dos estudos randomizados, duplamente cego, com grupo controle e placebo que usa antagonistas do TNF no tratamento da AP – sugerem que a progressão radiográfica está associada a diversos factores, incluindo aumento da proteína C-reactiva, o número de articulações edemaciadas e com hipersensibilidade[47]. **A**lguns estudos têm documentado possíveis factores de risco para desenvolvimento e progressão da AP, contudo pouco se sabe acerca das manifestações clinicas que estão associadas ao início da AP [8,9,127,128].

Em geral na psoríase severa existe um risco maior de AP[11], assim como número de lesões cutâneas maior que três, atingimento do escalpe, região interglútea e perianal[23]. O risco aumentado na psoríase severa, provavelmente deve-se ao facto de que lesões cutâneas extensas possam resultar em níveis de TNF -α aumentados[111,129], ou ao facto de que existe uma maior probabilidade de colonização por microrganismos capaz de despoletar uma resposta imune, explicando em parte o risco aumentado na presença de lesões do escalpe e região interglútea.

O padrão poliarticular é um importante predictor independente e variável de deformação e erosão óssea, observado quer clinicamente quer radiologicamente, a longo prazo[8,9,27,88].

4.2.2. Radiológicos

Meios de imagem especialmente a ressonância magnética, podem servir como biomarcadores da actividade da doença e resposta terapêutica. Características como edema ósseo, proliferação e erosões são maiores na artrite mutilante[130].

A espondilite cervical está associada a maior duração da doença, maior atingimento articular periférico e anquilose[83].

A Dactilite é um marcador de progressão para dedo ipsilateral adjacente [78], sendo considerado um factor preditivo de doença erosiva[70] e portanto um marcador de severidade [75].

Atingimento da articulação IFD, é muito frequente e está associado a pior prognóstico e tem impacto elevado na qualidade de vida e na capacidade funcional [43].

O atingimento ungueal com a distrofia [23], poderá servir como biomarcador do aumento da imunorreactividade, sendo útil aos clínicos como um factor indicativo de desenvolvimento e progressão da AP.

4.2.3. Laboratoriais

A velocidade de sedimentação (VS) correlaciona-se com o número de articulações atingidas, reflectindo a actividade da doença[131], sendo um factor predictor do dano clinico e radiológico no futuro[26]. Existe uma correlação entre este parâmetro e a resposta à terapêutica com anti-TNF[132] (N11). A velocidade de sedimentação baixa na altura do aparecimento das manifestações clinicas, parece ter um carácter protector .

A metaloproteinase da matriz (MMP-3) encontra-se aumentada em pacientes com AP activa, correlacionando-se com aumento dos parâmetros inflamatórios[133], enquanto a diminuição da MMP-2 e MMP-9 se correlaciona com melhoria clinica[134].

A proteína C-Reactiva (PCR) é um marcador que quantifica a inflamação sistémica, factor de risco independente predictor da progressão radiográfica, no entanto nem sempre está elevada em pacientes com artrite activa[8,22]. Recentemente, um estudo sugeriu que mesmo um nível PCR inferior a 5 mg/L poderá ser sinónimo de inflamação e um marcador de doença cardiovascular[135]. Testes altamente sensitivos para detectar valores inferiores a 5 mg/L foram desenvolvidos, e quando realizados na AP este valor encontra-se aumentado[136] , sendo este um marcador de AP em doentes com psoríase[137]. Como na VS, existe uma correlação entre este parâmetro e a resposta à terapêutica

com anti-TNF[132]. Fenómeno inflamatório articular activo é factor de risco de progressão para dano clinico nas avaliações subsequentes, sendo que para cada articulação atingida o risco de progressão para deformação subsequente é de 4%[88].

Os antigénios HLA estão também associados à progressão da doença. HLA-22 tem um efeito protector, ao contrário de HLA-B27 (na presença de HLA-DR7), HLA-B39 e o HLA-DQw3 (na ausência de HLA-DR7) são factores de risco para dano subsequente[138]. São considerados fortes factores de prognóstico[138]. O HLA-B39 está associado à progressão na doença inicial[138]. Presença de HLA- DR7 parece ter um carácter protector, predizendo progressão em menor extensão. HLA-Cw6 está relacionada com a presença de envolvimento da articulação IFD e dactilite[139].

Polimorfismos no factor de necrose tumoral (TNF) α e β, foram associados á progressão para doença erosiva e progressão de dano articular na AP inicial[140]. Polimorfismo do TNF-α pode ser útil como factor de prognóstico de dano futuro[140].

Estudo recente demonstrou que a Interleucina 6 (IL-6), quando comparada com VS e PCR, é melhor marcador de inflamação na AP, indicando que poderá ser um biomarcador da presença de AP[141].

Interleucina 2 (IL-2) **-** correlaciona-se com o desenvolvimento de doença erosiva[142].

Interleucina 12 e 23 (IL 12 e IL- 23) **-** estão presentes nas lesões cutâneas da psoríase em elevado número. A IL-23 é uma citoquina chave que estimula a proliferação e activação de linfócitos Th17, são importantes células inflamatórias que desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da AP[17].

IL-1RA (receptor antagonista) - correlaciona-se com o número de articulações atingidas, reflectindo assim a actividade da doença[131,142].

A proteína matriz cartilagínea oligomérica (COMP) é uma glicoproteina expressa maioritariamente na cartilagem, mas também está presente nos tendões, meniscos e membrana sinovial[143] , que se encontra aumentada na AP, correlacionando-se com parâmetros inflamatórios e com o número de articulações edemaciadas[143].

Os precursores dos osteoclastos (OCP) têm sido propostos como biomarcadores prognósticos, sendo detectada, pela primeira vez em 2003, uma frequência elevada em pacientes com AP. Estas células estão na origem de osteoclastos, estando valores elevados relacionados com doença mais severa – erosiva [87]. Após tratamento com anti-TNF, os seus níveis diminuem, podendo este ser usado como marcador na avaliação da resposta ao tratamento [87].

O CD16 origina maioritariamente osteoclastos, e níveis elevados estão associados a actividade erosiva intensa. Tem a potencial função de ser utilizada como marcador para os OCP e de dano articular estrutural[144].

Os anticorpos anti-CCP (Anticorpos Anti-Peptídeos Citrulinados Cíclicos) – são considerados indicadores de severidade, e portanto factor de mau prognóstico, que pode ser usado como potencial biomarcador da artrite mutilante[50].

Biomarcadores na AP

	Clinicos	Radiológicos	Laboratoriais
Psoriase severa	**X**		
Lesões cutâneas > 3	**X**		
Padrão poliarticular	**X**		
Atingimento cutâneo : Escalpe, região interglútea e perianal	**X**		
Espondilite cervical		**X**	
Dactilite		**X**	
Doença ungueal		**X**	
Atingimento da articulação IFD		**X**	
Erosão, edema e proliferação óssea		**X**	
Artrite mutilante	**X**	**X**	
VS			**X**
PCR			**X**
MMP - 3			**X**
Antigénios HLA			**X**
Polimorfismo TNF α e β			**X**
IL-6			**X**
IL-2			**X**
IL 12 e IL- 23			**X**
IL-1RA (receptor antagonista)			**X**
COMP			**X**
(OCP)			**X**
CD16			**X**
Anticorpo anti CCP			**X**

Figura V

IFD, interfalângica distal; VS, velocidade de sedimentação; PCR, Proteína C Reactiva; MMP-3, Metaloproteinase; HLA, human leucocyte antigen; TNF, tumor necrosis factor; IL, Interleucina;

COMP, proteína matriz cartilagínea oligomérica; OCP, Precursores dos osteoclastos; anti - CCP, Anticorpos Anti-Peptídeos Citrulinados Cíclicos

5. Implicações na terapêutica

Sempre que possível o tratamento deve ser coordenado entre reumatologistas e dermatologistas, uma vez que alguns fármacos usados para tratar artrite podem ter efeitos deletérios a nível cutâneo[145].

A abordagem inicial deve incluir avaliação da severidade da doença, referenciação de todos os doentes para terapia ocupacional e fisioterapia, educação e informação do paciente. A avaliação da severidade é muito importante, pois permite adequar esquema terapêutico a cada caso, e inclui parâmetros como artrite periférica, envolvimento cutâneo e ungueal, doença axial, entesite e dactilite[19,146], funcionalidade e o impacto na qualidade de vida. Com tratamento adequado e eficaz há diminuição da dor, fadiga e depressão, inibição do dano articular, com consequente aumento da funcionalidade e qualidade de vida do doente[17]. Neste contexto foram desenvolvidos pela GRAPPA critérios para definir a gravidade da doença como severa, moderada e leve, para cada domínio da AP[19,32](tabela VI). Para todos os doentes a manifestação mais severa dita o esquema terapêutico.

Devido à recente disponibilidade de tratamentos eficazes, com a limitação dos seus custos elevados, é necessário avaliar que subgrupos necessitam de tratamento agressivo e quais os fármacos mais indicados, de forma a equilibrar o seu custo-beneficio. Aqueles com doença poliarticular devem ser sinalizados para iniciar tratamento intensivo o mais precocemente possível, de modo a prevenir danos permanentes. No que diz respeito ao tratamento, é possível fazer a divisão em subgrupos através da resposta aos fármacos utilizados. Por exemplo, a sulfassalazina e o metrotrexato actuam de maneira diferente nas manifestações periférica e axial[147].

Apesar do tratamento com DMARD´S ((Disease-modifying antirheumatic drugs), as manifestações clinicas progridem com o evoluir do tempo, sendo que o número de articulações atingidas é função da duração da doença[148] .

Tabela dos critérios de definição de gravidade da doença (T)

	Leve	Moderada	Severa
Artrite periférica	▪ <5 articulações ▪ Sem dano ao raio x ▪ Sem perda de funcionalidade ▪ Impacto mínimo na Qualidade de vida ▪ Evolução leve	▪ ≥ 5 articulações ▪ Dano ao raio – x ▪ Resposta inadequada a tratamento ligeiro ▪ Perda de funcionalidade moderada ▪ Impacto moderado na qualidade de vida ▪ Evolução moderada	▪ ≥ 5 articulações ▪ Dano severo ao raio x ▪ Resposta inadequada a tratamento moderado ▪ Impacto severo na funcionalidade ▪ Impacto severo na qualidade de vida ▪ Evolução severa
Doença cutânea	▪ BSA <5, PASI <5 ▪ Assintomática	▪ PASI <10 ▪ Sem resposta a agentes tópicos	▪ BSA> 10, PASI> 10
Doença axial	▪ Dor moderada ▪ Sem perda de funcionalidade	▪ Perda de funcionalidade ou ▪ BASDAI> 4	▪ Falência de resposta ao tratamento
Entesite	▪ 1- 2 locais ▪ Sem perda de funcionalidade	▪ > 2 sítios ou ▪ BASDAI> 4	▪ Perda de funcionalidade ou ▪ > 2 locais e ▪ Falência de resposta ao tratamento
Dactilite	▪ Dor ausente a leve ▪ Funcionalidade normal	▪ Doença erosiva ou ▪ Perda de funcionalidade	▪ Falência de resposta ao tratamento
Tratamento	▪ AINE´s ▪ Corticóide intra - articular	▪ DMARD´s ou anti-TNF	▪ DMARD´s + anti-TNF

Figura VI

BASDAI, Bath Ankylosing Disease Activity Index; BSA, Body Surface Area; PASI, Psoriasis Area and Severity Index

Adaptado de Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. Ann Rheum Dis 2011

O tratamento óptimo implica o uso de monoterapia em que o fármaco tenha capacidade de actuar nos diferentes domínios da doença, ou esquemas múltiplos que actuem em diferentes domínios e que possam ser usados com segurança quando combinados[17].

O grupo GRAPPA desenvolveu critérios para definir actividade mínima da doença (figura VII). O desenvolvimento deste instrumento constitui um "passo em frente" no tratamento baseado em **"treatment to Target".**

Actividade mínima da doença
Deve conter 5 dos 7 items:
Hipersensibilidade articular ≤ 1
Edema articular ≤ 1
PASI ≤ 1 ou BSA ≤ 3
Dor: VAS ≤15
Funcionalidade global: VAS ≤ 20
HAQ ≤ 0,5
Hipersensibilidade entese ≤ 1

Figura VII

BSA, Body Surface Area; HAQ, Health Assessment Questionnaire; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; VAS, Visual Analogue Scale.

Adaptado de Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. Ann Rheum Dis 2011

Como a severidade da doença varia, o esquema terapêutico deve ser ajustado caso a caso, e a escolha do esquema terapêutico é influenciado também pela preferência do paciente no modo e frequência de administração, assim como os efeitos adversos, a relação custo-beneficio e os domínios envolvidos na doença[17] (tabela VIII).

Para a doença leve, podem ser usados como 1ª linha e com sucesso, os AINE´s e injecções intra-articulares com corticóides, e os DMARD´s são aplicados quando não há resposta aos anteriores. Metrotrexato, anti – TNF ou a combinação destes constituem a 1ª linha no tratamento da doença moderada a grave.

Foi demonstrado que os AINE`s actuam a nível axial, ao contrário do Metrotrexato, Sulfassalazina e Leflonamida que não têm efeitos a este nível, sugerindo que os anti-TNF são os fármacos de eleição quando não há resposta aos AINE´s (anti-inflamatórios não esteróides)[18]

Há poucas evidências dos efeitos dos DMARD´s a longo prazo na prevenção da lesão e dano irreversível[149](o).

Tratamento da AP

	Artrite periférica	Doença cutânea e ungueal	Doença axial	Dactilite	Entesite
AINE´s	**X**		**X**		
Corticóide intra-articular	**X**				
Agentes tópicos		**X**			
Psoraleno UVA/UVB		**X**			
DMARD´s (MTX, CsA, SSZ, Lef)	**X**	**X**			
Agentes biológicos (anti – FNT)	**X**	**X**	**X**	**X**	**X**
Fisioterapia			**X**		

Figura VIII

AINE`S, anti-inflamatórios não esteróides; DMARD´s, agentes biológicos modificadores de doença; MTX, Metrotrexato; CsA, ciclosporina; Lef, leflunomide; SSZ – Sulfassalazina, anti – FNT, inibidores do factor de necrose tumoral.

Adaptado de Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. Ann Rheum Dis 2011

5.1. Anti-inflamatórios não esteróides (AINE´S)

O tratamento da AP inicia-se com AINE´s[150,151], fazendo parte os não selectivos que incluem aspirina, ibuprofeno e naproxeno, e dos AINE´s selectivos, também conhecidos como inibidores da COX-2 (ciclooxigenase 2), que inclui o celecoxib, que tem eficácia semelhante aos anteriores, tem menos efeitos laterais a nível gastrointestinal, no entanto pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares. Como não existem estudos comparativos entre os AINE´s, a escolha depende da experiência individual de cada clinico, do paciente e suas comorbilidades.

Os AINE`S actuam no controlo da inflamação e no alívio da dor, sendo o seu efeito dependente da dose. São necessárias 2 a 4 semanas até que comece a fazer efeito, e se não houver melhoria sintomática, pode ser ajustada a dose ou então trocar o fármaco por outro da mesma família.

5.2. DMARD`S não biológicos

O **Metrotrexato** (MTX) é um dos fármacos imunosupressores mais usados na AP, apesar de haver poucas evidências acerca da sua eficácia[152,153]. Pode ser benéfico para artrite e envolvimento cutâneo, no entanto nos domínios da entesite, dactilite e dano estrutural ainda não existem evidências do seu efeito[18] .Considera-se que não tem efeito benéfico a nível axial[154]. Os esquemas de combinação de MTX e anti- TNF mostraram uma eficácia mais elevada que o MTX em monoterapia[18]. Os efeitos laterais mais marcantes incluem hepatotoxicidade, doença pulmonar intersticial e supressão do sistema imune, sendo que o risco de hepatoxicidade pode ser diminuído pela toma de ácido fólico ou ácido folinico[149].

Apesar da grande maioria de estudos usar a Sulfassalazina**,** agente modificador de doença, a sua utilidade permanece limitada por ausência de efeitos benéficos a nível cutâneo, evidências radiográficas, intolerância gastrointestinal[153,155] e existência de outros fármacos com maior eficácia comprovada[149]. Lúpus induzido por este fármaco e necrose da epiderme foram relatados[156,157], sendo importante uma anamnese que englobe a pesquisa de alergias a fármacos desta família.

A Lefluonamida**,** pertence ao grupo dos antagonistas das pirimidinas, demostrou ser eficaz em 40 % dos pacientes[149], a nível cutâneo e não se sabe ao certo se previne o dano articular. Está aprovado na Europa na dose de 20 mg/dia[153,155]. Os seus efeitos laterais mais marcantes são diarreia, alteração das enzimas hepáticas[149].

A ciclosporina**,** fármaco imunosupressor que atinge os seus efeitos em 3 a 4 meses, tem resultados benéficos a nível cutâneo, mas as evidências acerca da sua eficácia em termos músculo-esqueléticos são poucas, e o seu uso é limitado devido aos seus efeitos negativos a nível da tensão arterial – HTA- e a nível renal – insuficiência renal, mesmo em doses baixas [150,153,155]. A adição de ciclosporina ao MTX torna este esquema mais eficaz, quer a nível cutâneo e articular [158].

5.3. DMARD´s biológicos

Factor de necrose tumoral alfa é uma citoquina potente que está intimamente ligada a fenómenos inflamatórios e dano articular na AP, e a sua inibição reduz directamente a sua função e também a de outras citoquinas pró-inflamatórias. Os biológicos aprovados actualmente para tratamento de AP pertencem a grande família dos anti – TNF que inclui etanercept, infliximab, adalimumab e golimumab. Estes têm um início de acção rápida, 2 semanas, podem ser usados em monoterapia ou em esquemas com DMARD's, AINE´s e injecção intra-articular de corticóide. Devido ao seu custo

elevado, estão reservados para pacientes que não respondem aos DMARD´s ou que são intolerantes a altas doses de DMARD´s necessárias para controlo sintomático.

Apesar de haver poucas evidências, a experiência prática dos clínicos com os anti – TNF, sugere que quando se altera os fármacos, por não haver resposta ou por haver diminuição da eficácia ou por existência de efeitos adversos, uma percentagem substancial de pacientes responde favoravelmente à substituição de um fármaco por outro da mesma classe anti-TNF [18]. Estudos recentes demonstram que o uso de anti-TNF está correlacionado com a redução do espessamento da camada intima/média da artéria carótida e redução dos marcadores de inflamação, no entanto sem alteração do perfil lipídico [18].

O fármaco Etanercept está aprovado para o tratamento de AR e AP. Um estudo[155] demonstrou efeito benéfico a nível articular, inibindo o dano estrutural demonstrado imagiologicamente, a nível cutâneo, a nível funcional e na qualidade de vida. Um outro estudo – PRESTA[159], demonstrou a sua eficácia em relação à dactilite e entesite, e a nível cutâneo, sem vantagem com o uso de doses mais elevadas. Recentemente observou-se num estudo, que o resultado das biopsias mostrava uma diminuição de células Th17, talvez devido à diminuição da estimulação da IL-23 pelo TNF[160]. Observou-se grande efeito na diminuição do níveis de PCR, podendo então reduzir o risco e morbilidade cardiovascular [161].

A eficácia do Infliximab, que é um anticorpo monoclonal, na dose de 5 mg/kg por via intravenosa foi demonstrada num estudo[58], tendo também demonstrado eficácia em todos os domínios da doença, incluindo inibição de dano estrutural, tal como o etanercept. Um outro estudo demonstrou que em combinação com MTX a sua eficácia é maior[4].

O anticorpo anti- TNF α monoclonal de origem humana Adalimumab, demonstrou ser eficaz a nível articular, cutâneo, funcional, diminuição da fadiga, inibição do dano estrutural e aumento da qualidade de vida[162]. Está demonstrado que a combinação com MTX, tem eficácia superior a nível articular[18], no entanto a nível cutâneo a eficácia é semelhante quer para esquemas de monoterapia ou de associação.

Com base num estudo [163] o Golimumab**,** anticorpo anti- TNF α monoclonal de origem humana, foi aprovada numa dose de 50 mg mensalmente, demostrando eficácia a nível da entese, ungueal e funcional. Foi também demostrado a inibição da evolução de dano articular durante 1 ano após tratamento[18].

Este grande grupo de fármacos demostrou, em vários estudos clínicos, a sua elevada eficácia no tratamento da AP e seus domínios. A sua eficácia em termos articulares, inibição de dano estrutural,

e o progresso na funcionalidade e qualidade de vida, são semelhantes dependendo da dose utilizada [18]. Estes fármacos são tolerados, ajudando na integração e envolvimento dos doentes no processo, facilitando a administração do esquema terapêutico. No entanto, estão sempre presentes os conceitos de segurança e efeitos laterais, como o risco de infecção. Em pacientes com AP tratados com fármacos anti – TNF, os níveis de MMP-3 diminuíram no plasma correlacionando-se com a diminuição da PCR. Alguns estudos demostraram diminuição do edema ósseo a nível axial e periférico[164,165], levantando a hipótese de que a inflamação a nível ósseo é a característica mais responsiva a esta terapêutica. A influência positiva dos anti – TNF também se observa a nível da sinovite, havendo diminuição da inflamação a este nível, confirmado por RM [165].

5.4. Outros fármacos/ novas terapias/terapias experimentais

Alefacept, proteína de fusão de origem humana cuja função é bloquear a interacção entre LFA – 3 presente na APC – célula apresentadora de antigénio e o CD2 presente no linfócito T, através da quimiotaxia dos linfócitos NK, que posteriormente interagem com o CD2 e levam á apoptose dos clones dos linfócitos T. Está aprovado no tratamento da psoríase, contudo a sua eficácia moderada limitou o seu uso na AP, no entanto pode ser utilizado em pacientes sem resposta a outros fármacos ou com efeitos laterais[166,167].

Abatacept - proteína de fusão de origem humana, que faz a ligação entre CD80 e 86 numa APC, bloqueando o sinal de activação do CD28 presente no linfócito T. Um estudo demostrou que é bem tolerado e que tem uma taxa maior de infecção, quando comparado com outros biológicos[168].

Ustekinumab – anticorpo monoclonal humano inibidor da IL-12/IL-23, demostrou a sua eficácia na psoríase[169] e também na AP, havendo progressos a nível cutâneo, a nível da entese, melhorando assim a funcionalidade, sendo no geral bem tolerada [18].

ABT – 874 – inibidor da IL-12/IL-23 que demostrou ser eficaz a nível cutâneo, e será futuramente estudado para AP.

Rituximab – anti- CD20, que causa deplecção dos linfócitos B, usado no tratamento de linfomas e AR, demostrou eficácia moderada no tratamento articular da AP, principalmente no subgrupo de doentes que não tinham sido expostos a anti-TNF [18].

Apremilast – inibidor da fosfodiesterase-4, que suprime múltiplos mediadores e citoquinas pró-inflamatórias, foi testado e demostrou um eficácia moderada, estando a ser avaliado em estudos na fase III.

Tocilizumab – anticorpo monoclonal que inibe a IL-6, está aprovado para o tratamento da AR, e será testado para aplicação na AP.

Denosumab – fármaco cujo alvo não é a diminuir a inflamação, mas sim a redução das erosões ósseas, reduzindo a osteoclastogenese. Este concretamente, é inibidor do RANK, estando provada a sua eficácia na osteoporose e AR [18], mantêm -se expectativas do uso deste fármaco na AP, um vez que existe um excesso produção de osteoclastos e sua activação exagerada.

6. Conclusões

Um ponto-chave no diagnóstico precoce e no tratamento eficaz é a abordagem multidisciplinar, entre medicina geral e familiar, dermatologia e reumatologia.

A história natural da doença proporciona uma janela de oportunidade potencial para o diagnóstico precoce da AP e o início de tratamento agressivo e eficaz para evitar as consequências devastadoras da doença, como dano articular irreversível. No entanto este assunto levanta limitações pois a severidade real da inflamação ainda é subestimada.

Com o crescente potencial para intervenção precoces, para terapêuticas de longa duração e o uso de cada vez mais terapêuticas eficazes e agressivas, é muito importante podermos conseguir prever a evolução das manifestações reumáticas na AP, de modo a modificar o seu risco e o seu prognóstico.

A avaliação dos pacientes com AP inclui avaliação da inflamação articular, nomeadamente o número de articulações atingidas, avaliação do dano articular, quer clinico quer radiológico, contudo a AP apresenta-se como uma entidade pleomórfica, e consequentemente a relação entre alterações radiológicas – erosão, diminuição do espaço interarticular, anquilose e osteólise – e as alterações clinicas – deformação, limitação do movimento, anquilose – ainda continua desconhecida.

Detecção precoce da AP nos pacientes com doença subclínica é essencial, pois tem o potencial de influenciar positivamente o prognóstico e evolução da doença. Neste contexto a ecografia e a RM desempenham um papel fundamental, na medida que detectam com elevado grau de sensibilidade atingimento subclínico das articulações, tendões e enteses. A ressonância magnética pode avaliar e quantificar as alterações ósseas, podendo ser um exame sensível na avaliação da progressão, no entanto a diversidade de manifestações imagiológicas e a heterogeneidade de apresentação nos diferentes pacientes, constitui um desafio na avaliação da AP. Claramente na AP, a ECO pode definir com mais exactidão o padrão de envolvimento articular. Tanto a Eco como a RM demostraram o seu potencial no diagnóstico precoce de inflamação e monitorização da terapêutica.

Devido á paucidade de informação acerca da AP, estão a ser compilados esforços para desenvolver e validar instrumentos que permitam uma abordagem completa e precisa da AP, que possam desvendar a sus história natural, demonstrar o crescente impacto positivo dos novos esquemas terapêuticos na funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes. A maioria dos biomarcadores e ferramentas de avaliação para a AP advém de conhecimentos acerca da AR, o que implica uma semelhança na evolução e fenómeno fisiopatológico, contudo estudos recentes

demonstram a diferença na etiologia e patogenese entre as duas entidades e consequentemente este "copy paste" pode conduzir á escolha inapropriada de biomarcadores e instrumentos de diagnóstico e consequentemente a conclusões erróneas.

Verifica-se que na presença de deformação e erosão articular, os pacientes tem qualidade de vida diminuída significativamente, sendo por isso muito importante o uso de DMARD´s o mais precoce possível, particularmente em pacientes cuja manifestação inicial é o atingimento de padrão poliarticular, pois este grupo de pacientes tem um dano de base maior e por isso um risco elevado de dano futuro, sendo muito importante monitorizar este grupo muito de perto.

Bibliografia

1. Setty AR, Choi HK. Psoriatic arthritis epidemiology. Curr Rheumatol Rep 2007;9:449-54.

2. Mease P. Psoriatic arthritis update. Bull NYU Hosp Jt Dis 2006;64:25-31.
3. Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2005;7:R569-80.
4. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
5. Girolomoni G, Gisondi P. Psoriasis and systemic inflammation: underdiagnosed enthesopathy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23 Suppl 1:3-8.
6. McCarey D, McInnes IB. Psoriatic arthritis: current topics. Curr Rheumatol Rep 2007;9:442-8.
7. Palazzi C, Olivieri I, D'Amico E, et al. Hepatitis C virus infection in psoriatic arthritis. Arthritis Rheum 2005;53:223-5.
8. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Eguren T, Lopez-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:68-70.
9. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. J Rheumatol 1995;22:675-9.
10. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. J Rheumatol 2008;35:1354-8.
11. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. J Am Acad Dermatol 2005;53:573.
12. Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:683-91.
13. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. Br J Dermatol 2009;160:1040-7.
14. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. Br J Pharmacol 2010;160:810-20.
15. Qureshi AA, Dominguez P, Duffin KC, et al. Psoriatic arthritis screening tools. J Rheumatol 2008;35:1423-5.
16. Mumtaz A, FitzGerald O. Application of the GRAPPA psoriatic arthritis treatment recommendations in clinical practice. Curr Rheumatol Rep 2010;12:264-71.
17. Chandran V, Gladman DD. Update on biomarkers in psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2010;12:288-94.
18. Mease PJ. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. Ann Rheum Dis 2011;70 Suppl 1:i77-84.
19. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:1387-94.
20. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. Clin Dermatol 2006;24:438-47.
21. Nograles KE, Brasington RD, Bowcock AM. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2009;5:83-91.
22. 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:R113.
23. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. Arthritis Rheum 2009;61:233-9.
24. Ackermann C, Kavanaugh A. Economic burden of psoriatic arthritis. Pharmacoeconomics 2008;26:121-9.
25. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. Rheumatology (Oxford) 2003;42:778-83.
26. Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. Ann Rheum Dis 2007;66:370-6.

27. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. Rheumatology (Oxford) 2003;42:1460-8.
28. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973;3:55-78.
29. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. Q J Med 1987;62:127-41.
30. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. Arthritis Rheum 1999;42:1080-6.
31. Fournie B, Crognier L, Arnaud C, et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. Rev Rhum Engl Ed 1999;66:446-56.
32. Kavanaugh AF, Ritchlin CT. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. J Rheumatol 2006;33:1417-21.
33. Gladman DD. Psoriatic arthritis from Wright's era until today. J Rheumatol Suppl 2009;83:4-8.
34. 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.
35. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. Arthritis Rheum 1998;41:1103-10.
36. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. Curr Opin Rheumatol 2008;20:416-22.
37. Federman DG, Shelling M, Prodanovich S, Gunderson CG, Kirsner RS. Psoriasis: an opportunity to identify cardiovascular risk. Br J Dermatol 2009;160:1-7.
38. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA 2006;296:1735-41.
39. Wu Y, Mills D, Bala M. Psoriasis: cardiovascular risk factors and other disease comorbidities. J Drugs Dermatol 2008;7:373-7.
40. Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2006;33:2167-72.
41. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 2007;36:203-9.
42. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. Arthritis Rheum 2007;57:1074-80.
43. de Vlam K, Lories RJ. Remission in psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2008;10:297-302.
44. Gladman DD, Hing EN, Schentag CT, Cook RJ. Remission in psoriatic arthritis. J Rheumatol 2001;28:1045-8.
45. Lories RJ, Derese I, Luyten FP, de Vlam K. Activation of nuclear factor kappa B and mitogen activated protein kinases in psoriatic arthritis before and after etanercept treatment. Clin Exp Rheumatol 2008;26:96-102.
46. de Vlam K, Lories RJ. Efficacy, effectiveness and safety of etanercept in monotherapy for refractory psoriatic arthritis: a 26-week observational study. Rheumatology (Oxford) 2006;45:321-4.
47. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, 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.
48. Kavanaugh A, Fransen J. Defining remission in psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2006;24:S-83-7.
49. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991;34:1218-27.
50. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006;54:2665-73.
51. Coates LC, Helliwell PS. Classification and categorisation of psoriatic arthritis. Clin Rheumatol 2008;27:1211-6.
52. Wright V. Rheumatism and psoriasis: a re-evaluation. Am J Med 1959;27:454-62.

53. Gladman DD. Psoriatic arthritis. Baillieres Clin Rheumatol 1995;9:319-29.
54. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2002;14:361-6.
55. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, McNally E, Ostlere S, Wordsworth BP. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2004;43:85-8.
56. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. J Rheumatol 1986;13:586-92.
57. McHugh NJ, Laurent MR, Treadwell BL, Tweed JM, Dagger J. Psoriatic arthritis: clinical subgroups and histocompatibility antigens. Ann Rheum Dis 1987;46:184-8.
58. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. Ann Rheum Dis 2005;64:1150-7.
59. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. Lancet 2000;356:385-90.
60. Taylor WJ, Zmierczak HG, Helliwell PS. Problems with the definition of axial and peripheral disease patterns in psoriatic arthritis. J Rheumatol 2005;32:974-7.
61. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. 2010. (Accessed at
62. Gladman DD, Farewell V, Buskila D, et al. Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic arthritis. J Rheumatol 1990;17:62-4.
63. Oriente P, Biondi-Oriente C, Scarpa R. Psoriatic arthritis. Clinical manifestations. Baillieres Clin Rheumatol 1994;8:277-94.
64. Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, Urowitz S, Smythe HA. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. J Rheumatol 1992;19:1115-9.
65. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis 2005;64 Suppl 2:ii49-54.
66. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. J Rheumatol 1999;26:1752-6.
67. Eastmond CJ, Wright V. The nail dystrophy of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 1979;38:226-8.
68. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol 2007;34:123-9.
69. 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.
70. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? Ann Rheum Dis 2005;64:188-90.
71. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? J Rheumatol 2006;33:210-2.
72. Tassiulas I, Duncan SR, Centola M, Theofilopoulos AN, Boumpas DT. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. Hum Immunol 1999;60:479-91.
73. De Simone C, Guerriero C, Giampetruzzi AR, Costantini M, Di Gregorio F, Amerio P. Achilles tendinitis in psoriasis: clinical and sonographic findings. J Am Acad Dermatol 2003;49:217-22.
74. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. Ann Rheum Dis 2008;67:26-30.
75. Helliwell PS. Established psoriatic arthritis: clinical aspects. J Rheumatol Suppl 2009;83:21-3.
76. McGonagle D. Imaging the joint and enthesis: insights into pathogenesis of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64 Suppl 2:ii58-60.
77. De Filippis LG, Caliri A, Lo Gullo R, et al. Ultrasonography in the early diagnosis of psoriasis-associated enthesopathy. Int J Tissue React 2005;27:159-62.
78. Healy PJ, Groves C, Chandramohan M, Helliwell PS. MRI changes in psoriatic dactylitis--extent of pathology, relationship to tenderness and correlation with clinical indices. Rheumatology (Oxford) 2008;47:92-5.

79. Kane D. The role of ultrasound in the diagnosis and management of psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2005;7:319-24.
80. Olivieri I, Barozzi L, Favaro L, et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. Arthritis Rheum 1996;39:1524-8.
81. Olivieri I, Barozzi L, Pierro A, De Matteis M, Padula A, Pavlica P. Toe dactylitis in patients with spondyloarthropathy: assessment by magnetic resonance imaging. J Rheumatol 1997;24:926-30.
82. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell VT. Differences in the expression of spondyloarthropathy: a comparison between ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Clin Invest Med 1993;16:1-7.
83. Gladman DD. Axial disease in psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2007;9:455-60.
84. McQueen F, Lassere M, Ostergaard M. Magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis: a review of the literature. Arthritis Res Ther 2006;8:207.
85. McQueen FM, Dalbeth N, Doyle A. MRI in psoriatic arthritis: insights into pathogenesis and treatment response. Curr Rheumatol Rep 2008;10:303-10.
86. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2005;44:1056-60.
87. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. J Clin Invest 2003;111:821-31.
88. Siannis F, Farewell VT, Cook RJ, Schentag CT, Gladman DD. Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:478-81.
89. Ory PA. Radiography in the assessment of musculoskeletal conditions. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003;17:495-512.
90. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol 2001;28:138-43.
91. Filippucci E, De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Ultrasound, skin, and joints in psoriatic arthritis. J Rheumatol Suppl 2009;83:35-8.
92. Grassi W, Filippucci E, Farina A, Cervini C. Sonographic imaging of the distal phalanx. Semin Arthritis Rheum 2000;29:379-84.
93. de Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S, et al. Validity of enthesis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. Ann Rheum Dis 2009;68:169-74.
94. Frediani B, Falsetti P, Storri L, et al. Ultrasound and clinical evaluation of quadricipital tendon enthesitis in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2002;21:294-8.
95. Nazarian LN, Rawool NM, Martin CE, Schweitzer ME. Synovial fluid in the hindfoot and ankle: detection of amount and distribution with US. Radiology 1995;197:275-8.
96. Moss SG, Schweitzer ME, Jacobson JA, et al. Hip joint fluid: detection and distribution at MR imaging and US with cadaveric correlation. Radiology 1998;208:43-8.
97. Olivieri I, Scarano E, Padula A, Giasi V, Priolo F. Dactylitis, a term for different digit diseases. Scand J Rheumatol 2006;35:333-40.
98. Kane D, Greaney T, Bresnihan B, Gibney R, FitzGerald O. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. J Rheumatol 1999;26:1746-51.
99. Fournie B, Margarit-Coll N, Champetier de Ribes TL, et al. Extrasynovial ultrasound abnormalities in the psoriatic finger. Prospective comparative power-doppler study versus rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2006;73:527-31.
100. Balint PV, Sturrock RD. Inflamed retrocalcaneal bursa and Achilles tendonitis in psoriatic arthritis demonstrated by ultrasonography. Ann Rheum Dis 2000;59:931-3.
101. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. Arthritis Rheum 2003;48:523-33.
102. Grassi W, Salaffi F, Filippucci E. Ultrasound in rheumatology. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19:467-85.

103. Wakefield RJ, Brown AK, O'Connor PJ, Emery P. Power Doppler sonography: improving disease activity assessment in inflammatory musculoskeletal disease. Arthritis Rheum 2003;48:285-8.
104. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004;50:1107-16.
105. Soscia E, Scarpa R, Cimmino MA, et al. Magnetic resonance imaging of nail unit in psoriatic arthritis. J Rheumatol Suppl 2009;83:42-5.
106. Offidani A, Cellini A, Valeri G, Giovagnoni A. Subclinical joint involvement in psoriasis: magnetic resonance imaging and X-ray findings. Acta Derm Venereol 1998;78:463-5.
107. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study. Clin Exp Rheumatol 2001;19:291-6.
108. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scire CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. J Rheumatol 2005;32:511-5.
109. Vander Cruyssen B, Hoffman IE, Zmierczak H, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64:1145-9.
110. Alenius GM, Berglin E, Rantapaa Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. Ann Rheum Dis 2006;65:398-400.
111. Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2005;17:406-12.
112. gladman d. pathogenesis of psoriatic arthritis. 2010.
113. McGonagle D, Ash Z, Dickie L, McDermott M, Aydin SZ. The early phase of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70 Suppl 1:i71-6.
114. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. PLoS Med 2006;3:e297.
115. Lories RJ, Luyten FP. Bone morphogenetic protein signaling and arthritis. Cytokine Growth Factor Rev 2009;20:467-73.
116. Gonzalez S, Brautbar C, Martinez-Borra J, et al. Polymorphism in MICA rather than HLA-B/C genes is associated with psoriatic arthritis in the Jewish population. Hum Immunol 2001;62:632-8.
117. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. Br J Rheumatol 1984;23:246-50.
118. McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23 Suppl 1:9-13.
119. Benjamin M, McGonagle D. Basic concepts of enthesis biology and immunology. J Rheumatol Suppl 2009;83:12-3.
120. Mitchell JC. The Distribution Patterns of Psoriasis: Observations on the Koebner Response. Can Med Assoc J 1962;87:1271-4.
121. Tallon B, Corkill M. Peculiarities of PAPA syndrome. Rheumatology (Oxford) 2006;45:1140-3.
122. Wise CA, Bennett LB, Pascual V, Gillum JD, Bowcock AM. Localization of a gene for familial recurrent arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:2041-5.
123. Prinz JC. Psoriasis vulgaris--a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001;26:326-32.
124. Costello P, FitzGerald O. Disease mechanisms in psoriasis and psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2001;3:419-27.
125. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001;69:89-95.
126. de Vlam K, Gottlieb AB, Fitzgerald O. Biological biomarkers in psoriatic disease. A review. J Rheumatol 2008;35:1443-8.
127. Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, Silman AJ, Bruce IN. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. Ann Rheum Dis 2008;67:672-6.
128. Thumboo J, Uramoto K, Shbeeb MI, et al. Risk factors for the development of psoriatic arthritis: a population based nested case control study. J Rheumatol 2002;29:757-62.
129. Hueber AJ, McInnes IB. Immune regulation in psoriasis and psoriatic arthritis--recent developments. Immunol Lett 2007;114:59-65.

130. Tan YM, Ostergaard M, Doyle A, et al. MRI bone oedema scores are higher in the arthritis mutilans form of psoriatic arthritis and correlate with high radiographic scores for joint damage. Arthritis Res Ther 2009;11:R2.
131. Elkayam O, Yaron I, Shirazi I, Yaron M, Caspi D. Serum levels of IL-10, IL-6, IL-1ra, and sIL-2R in patients with psoriatic arthritis. Rheumatol Int 2000;19:101-5.
132. Gratacos J, Casado E, Real J, Torre-Alonso JC. Prediction of major clinical response (ACR50) to infliximab in psoriatic arthritis refractory to methotrexate. Ann Rheum Dis 2007;66:493-7.
133. Ribbens C, Martin y Porras M, Franchimont N, et al. Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment. Ann Rheum Dis 2002;61:161-6.
134. Cordiali-Fei P, Trento E, D'Agosto G, et al. Effective therapy with anti-TNF-alpha in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in the sera and skin lesions. Ann N Y Acad Sci 2007;1110:578-89.
135. Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. Cardiol Clin 2003;21:315-25.
136. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. Rheumatology (Oxford) 2008;47:718-23.
137. Strober B, Teller C, Yamauchi P, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. Br J Dermatol 2008;159:322-30.
138. Gladman DD, Farewell VT. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. Multivariate relative risk model. Arthritis Rheum 1995;38:845-50.
139. Olivieri I, Padula A, D'Angelo S, Cutro MS. Psoriatic arthritis sine psoriasis. J Rheumatol Suppl 2009;83:28-9.
140. Balding J, Kane D, Livingstone W, et al. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. Arthritis Rheum 2003;48:1408-13.
141. Alenius GM, Eriksson C, Rantapaa Dahlqvist S. Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis? Clin Exp Rheumatol 2009;27:120-3.
142. Macchioni P, Boiardi L, Cremonesi T, et al. The relationship between serum-soluble interleukin-2 receptor and radiological evolution in psoriatic arthritis patients treated with cyclosporin-A. Rheumatol Int 1998;18:27-33.
143. Skoumal M, Haberhauer G, Fink A, et al. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in patients with psoriasis vulgaris: a marker for unknown peripheral joint involvement? Clin Exp Rheumatol 2008;26:1087-90.
144. Chiu YG, Shao T, Feng C, et al. CD16 (FcRgammaIII) as a potential marker of osteoclast precursors in psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther 2010;12:R14.
145. Goodfield M. Skin lesions in psoriasis. Baillieres Clin Rheumatol 1994;8:295-316.
146. Gladman DD, Mease PJ, Strand V, et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. J Rheumatol 2007;34:1167-70.
147. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, 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.
148. Scarpa R, Atteno M, Costa L, et al. Early psoriatic arthritis. J Rheumatol Suppl 2009;83:26-7.
149. gladman d. Treatment of psoriatic arthritis.
150. Cuellar ML, Citera G, Espinoza LR. Treatment of psoriatic arthritis. Baillieres Clin Rheumatol 1994;8:483-98.
151. Bruce IN, Gladman DD. Psoriatic arthritis: recognition and management. BioDrugs 1998;9:271-8.
152. Mease P. Management of psoriatic arthritis: the therapeutic interface between rheumatology and dermatology. Curr Rheumatol Rep 2006;8:348-54.
153. Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. Curr Opin Rheumatol 2009;21:348-55.
154. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. J Rheumatol 2006;33:1431-4.
155. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. Ann Rheum Dis 2005;64 Suppl 2:ii74-7.

156. Veale DJ, Ho M, Morley KD. Sulphasalazine-induced lupus in psoriatic arthritis. Br J Rheumatol 1995;34:383-4.
157. Jullien D, Wolkenstein P, Roupie E, Roujeau JC, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis after sulfasalazine treatment of mild psoriatic arthritis: warning on the use of sulfasalazine for a new indication. Arthritis Rheum 1995;38:573.
158. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64:859-64.
159. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. BMJ 2010;340:c147.
160. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. J Exp Med 2007;204:3183-94.
161. Mease PJ. Assessment tools in psoriatic arthritis. J Rheumatol 2008;35:1426-30.
162. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005;52:3279-89.
163. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2009;60:976-86.
164. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Rhodes LA, et al. Efficacy of infliximab on MRI-determined bone oedema in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:778-81.
165. Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Sieper J, Braun J. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. Ann Rheum Dis 2005;64:1305-10.
166. Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2006;54:1638-45.
167. Mease PJ, Reich K. Alefacept with methotrexate for treatment of psoriatic arthritis: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol 2009;60:402-11.
168. Rodrigues CE, Vieira FJ, Callado MR, Gomes KW, de Andrade JE, Vieira WP. Use of the abatacept in a patient with psoriatic arthritis. Rev Bras Reumatol 2010;50:340-5.
169. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med 2007;356:580-92.