

## Infliximab no tratamento da artrite psoriásica grave\* *Infliximab in treatment of severe psoriatic arthritis\**

Adriano Jaime Consorte Loyola<sup>1</sup>  
 Sulamita Costa Wirth Chaibub<sup>3</sup>

Lia Cândida Miranda de Castro<sup>2</sup>  
 Antônio Carlos Ximenes<sup>4</sup>

**Resumo:** A artrite psoriásica tem sido reconhecida como doença imunomediada, em que há participação de células T produtoras de citocinas (fator de necrose tumoral-alfa). O infliximab é anticorpo monoclonal que se liga e inativa o fator de necrose tumoral-alfa. Relata-se um caso de artrite psoriásica grave, refratária a várias terapêuticas sistêmicas, tratado com infliximab 5mg/kg, em infusão venosa de três horas, nas semanas 0, 2, 6 e 14, associado com baixa dose de metotrexato, que apresentou excelente resposta terapêutica.

Palavras-chave: Artrite psoriásica; Fator de necrose tumoral; Psoríase

**Abstract:** *Psoriatic arthritis has been recognized as an auto-immune disease in which there is participation of the cytokine-producing T cells (tumor necrosis factor-alpha). Infliximab is a monoclonal antibody that binds to and inactivates tumor necrosis factor-alpha. Reported is a case of severe psoriatic arthritis which was unresponsive to multiple systemic therapies and treated with an intravenous infusion of infliximab, 5mg/Kg in three hours, in weeks 0,2,6 and 14, associated with a low dose of methotrexate, with an excellent therapeutical response.*

Keywords: Arthritis, psoriatic; Tumor necrosis factor; Psoriasis

A artrite psoriásica é artropatia inflamatória que se associa com lesões cutâneas da psoríase em percentual que varia de cinco a 39% dos casos.<sup>1</sup> Sua etiopatogenia é desconhecida. Estudos recentes sugerem herança multifatorial, implicando a ação de diversos genes, com fatores desencadeantes externos.<sup>2</sup>

Progressos na genética molecular permitiram identificar os *loci* de susceptibilidade genética para psoríase, nomeados Psors 1, 2, 3 e 4 nos cromossomos 6p,<sup>3</sup> 17q,<sup>3</sup> 4q<sup>3</sup> e 1q,<sup>3</sup> respectivamente. Outros loci de menor susceptibilidade têm sido encontrados nos cromossomos 16q e 20p.<sup>3</sup>

O estudo genético sugere que a psoríase é doença poligênica altamente influenciada por estímulos externos,<sup>3</sup> o que explicaria como a variabilidade genética influencia nas mais variadas respostas terapêuticas.<sup>4</sup>

Relata-se o caso de uma paciente de 20 anos,

com diagnóstico de artrite psoriásica há dois, tendo utilizado múltiplas terapias tópicas e sistêmicas para o controle da doença. Corticóide e calcitriol tópicos foram usados, sem eficácia. O tratamento oral com acitretina (1mg/kg/dia) combinado com Puva (Re-Puva) foi empregado, promovendo clareamento das lesões, mas foi descontinuado pela elevação dos triglicérides e pela ausência de resposta articular. Foram empregados outros tratamentos, com pouca resposta, que incluíram uso de metotrexato 15mg/sem, corticóide sistêmico, ciclosporina (5mg/kg/dia) e uso exclusivo de pentoxifilina (1200mg/dia) por dois meses.

Após 12 meses de abandono terapêutico, a paciente retornou ao serviço, com piora do quadro articular, não conseguindo deambular sem apoio e apresentando difusa exarcebação das lesões cutâneas (Figura 1),

Recebido em 18.02.2004.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 27.06.2005.

\* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital Geral de Goiânia (HGG) - Goiânia (GO), Brasil.

<sup>1</sup> Médico Especialista em Clínica Médica do Hospital Geral de Goiânia - Goiânia (GO), Brasil.

<sup>2</sup> Doutora em Dermatologia, Professora adjunta de Dermatologia, Departamento de Medicina Tropical, Saúde Coletiva e Dermatologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás - Goiânia (GO), Brasil.

<sup>3</sup> Médica Dermatologista do Hospital Geral de Goiânia - Goiânia (GO), Brasil.

<sup>4</sup> Doutor em Reumatologia pela Universidade São Paulo (USP), Chefe do Departamento de Clínica Médica do Hospital Geral de Goiânia - Goiânia (GO), Brasil.



FIGURA 1: Lesões cutâneas disseminadas antes do tratamento



FIGURA 2: Hiperpigmentação residual na 14ª semana de tratamento com infliximab

associada a intenso prurido. A paciente relatava agravamento do quadro cutâneo-articular após uso de corticóide intramuscular para o alívio da dor articular.

O acometimento articular grave levou à indicação do uso de infliximab, após rigorosa avaliação complementar, administrado na dose de 5mg/kg, em infusão venosa de três horas, com reavaliação dos sinais vitais do paciente de 30 em 30 minutos, até duas horas após a infusão, nas semanas 0, 2, 6 e 14. Associou-se metotrexato na dose de 5mg/sem.

Houve excelente resposta clínica com melhora do quadro cutâneo, redução do eritema, descamação e infiltração das lesões, já na quarta semana, com ausência de prurido. Havia discreta hiperpigmentação residual pós-inflamatória (Figura 2) na 14ª semana do tratamento. Paralelamente, houve resolução do quadro articular, avaliado pelo exame físico das articulações, sem dor à movimentação.

Os últimos 10-15 anos têm visto os maiores avanços no entendimento da patogenia da psoríase. A descoberta do importante papel do sistema imune tem permitido o desenvolvimento de novas terapias.<sup>3</sup>

As células T produtoras de citocinas podem ser divididas em células tipo 1, que produzem interleucina 2 (IL-2), gama-interferon e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), e células tipo 2, que produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13.<sup>5</sup> As do tipo 1 predominam nas placas psoriásicas. Primariamente secretado por macrófagos, monócitos e células T-tipo 1, o TNF-alfa aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias, fator de crescimento tumoral alfa<sup>5</sup> e a ativação da transcrição de fatores nucleares, como o fator NF-kb,<sup>7,8</sup> nas regiões adjacentes aos queratinócitos,<sup>5</sup> induzindo a adesão molecular, a infiltração leucocitária

com migração epidérmica e a maturação das células de Langerhans,<sup>5,6</sup> perpetuando o processo inflamatório na psoríase. Assim, sua inibição tem-se mostrado efetiva no controle dessa doença.<sup>8</sup>

O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico, humano-murino,<sup>8</sup> da classe IgG1, que se liga com alta afinidade a formas solúveis e transmembranares de TNF-alfa por células que as sintetizam.<sup>5</sup> O uso concomitante de metotrexato, em baixas doses, tem sido praticado para prevenir a formação de anticorpos antiinfliximab.<sup>9</sup>

Como o TNF-alfa modula a resposta imune celular, há risco de infecções oportunistas pela supressão do TNF-alfa endógeno. Deve-se avaliar o risco de tuberculose latente e outras infecções antes de ser iniciado o tratamento.<sup>8</sup> O desenvolvimento de linfomas tem sido descrito na literatura.<sup>8</sup>

Relata-se um caso de psoríase vulgar grave com acometimento articular, em que houve melhora rápida e substancial pelo tratamento com anticorpo anti-TNF-alfa. O uso do infliximab deve ser reservado àqueles doentes gravemente acometidos, nos quais houve intolerância ou refratariedade aos tratamentos convencionais. O papel do infliximab nas doenças mediadas pelo TNF-alfa parece ser muito promissor. A eficácia do tratamento relatado em vários estudos serve para corroborar a patogênese da doença, mas estudos de segurança a longo prazo são necessários, principalmente pelo fato de que a droga é um anticorpo monoclonal não totalmente humano, podendo induzir a formação de anticorpos contra o próprio infliximab.<sup>10</sup> □

## REFERÊNCIAS

1. O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994; 8: 245-61.
2. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia.* 2nd ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001.p. 170-9.
3. Kirby B, Griffiths CEM. Psoriasis: the future. *Br J Dermatol.* 2001; 144 :S37-43.
4. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature.* 2000; 405: 857-65.
5. Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R, Abdulghani A, Romano P, Chaudhari U, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 68-75.
6. Schopf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha, infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 886-91.
7. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Jonhson R, Woodworth T, Nylén P, Gottlieb AB. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggest a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med.* 1995; 1: 442-7.
8. O'Quinn RP, Miller JL. The Effectiveness of tumor necrosis factor-alpha antibody (Infliximab) in treating recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 644-8.
9. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: 1-16.
10. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Brookman T, et al. A short term study of chimeric monoclonal antibody (cA2) to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1029-35.

---

*ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:*

*Adriano Jaime Consorte Loyola*  
*Rua T-62 QD.142 LT.24 - Setor Bueno*  
*74223-180 - Goiânia - GO*  
*Tel.: (62) 541-6729*  
*E-mail: adrianoloyola@botmail.com*