



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

ANDREZA CECÍLIA DE OLIVEIRA BAHÉ

**AVALIAÇÃO DO PERFIL IMUNOFENOTÍPICO E SUA ASSOCIAÇÃO COM O  
TRATAMENTO E A ATIVIDADE DE DOENÇA NA ARTRITE PSORIÁSICA**

RECIFE

2024

ANDREZA CECILIA DE OLIVEIRA BAHÉ

**AVALIAÇÃO DO PERFIL IMUNOFENOTÍPICO E SUA ASSOCIAÇÃO COM O  
TRATAMENTO E A ATIVIDADE DE DOENÇA NA ARTRITE PSORIÁSICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do título de mestre em Inovação Terapêutica.

Área de concentração: Fármacos, Medicamentos e Insumos Essenciais para a Saúde.

**Orientadora:** Profa. Dra. Ângela Luzia Branco Pinto Duarte

**Co-orientadora:** Profa. Dra. Rafaela Silva Guimarães Gonçalves

RECIFE

2024

## FICHA CATALOGRÁFICA

### Catálogo de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Bahé, Andreza Cecília de Oliveira.

Avaliação do perfil imunofenotípico e sua associação com o tratamento e a atividade de doença na artrite psoriásica / Andreza Cecília de Oliveira Bahé. - Recife, 2024.

83f: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Programa de Pós Graduação em Inovação Terapêutica, 2024.

Orientação: Ângela Luzia Branco Pinto Duarte.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Artrite psoriásica; 2. Imunofenotipagem; 3. Medicamentos biológicos; 4. Metotrexato; 5. Inibidor de fator de necrose tumoral; 6. Anti-interleucina 17. I. Duarte, Ângela Luzia Branco Pinto. II. Título.

ANDREZA CECÍLIA DE OLIVEIRA BAHÉ

**AVALIAÇÃO DO PERFIL IMUNOFENOTÍPICO E SUA ASSOCIAÇÃO COM O  
TRATAMENTO E A ATIVIDADE DE DOENÇA NA ARTRITE PSORIÁSICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências como requisito para a obtenção do título de mestre em Inovação Terapêutica.

Área de concentração: Fármacos, Medicamentos e Insumos Essenciais para a Saúde.

Aprovado em: 02/10/2024

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dr Anderson Rodrigues de Almeida (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

---

Prof. Dr<sup>a</sup> Valéria Pereira Hernandes (Examinador Interno)  
Instituto Aggeu Magalhães

---

Prof. Dr<sup>a</sup> Jamile Taniele da Silva (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, por me conduzir e ajudar a superar todas as dificuldades encontradas durante o curso.

Aos meus pais, irmãos e tia Marieta que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam minha ausência enquanto eu me dedicava a realização deste trabalho.

A minha orientadora Dra Ângela, a quem admiro como profissional e ser humano, pela sua dedicação, paciência e por sempre ter acreditado e depositado sua confiança em mim.

A minha co-orientadora Dra Rafaela, por ter me ajudado a tornar esse sonho uma realidade.

Aos meus amigos do trabalho por toda força, compreensão e estarem comigo nessa longa jornada.

Aos profissionais do laboratório NUPIT, especialmente: Thacianna Costa, eterna gratidão por segurar na minha mão e ensinar toda parte de laboratório e citometria de fluxo; Jamile Taniele por me apoiar com as análises estatísticas e acreditar que eu conseguiria até mesmo quando perdia as esperanças e ao professor Moacyr Rego pela disponibilidade de corrigir minhas análises de citometria de fluxo e paciência durante todo meu processo de aprendizagem.

Aos examinadores da minha banca de qualificação e defesa de mestrado pelas sugestões e interesse em contribuir para o desenvolvimento desse projeto.

Aos pacientes que fizeram parte da minha amostra tornando possível a realização deste trabalho.

A uma pessoa querida, Amanda Azevedo por ter me ensinado todo passo a passo para submissão do Comitê de Ética.

## RESUMO

A artrite psoriásica (APs) é uma doença articular inflamatória associada à psoríase, com diferentes fenótipos clínicos, modulada principalmente pela ação de células imunes. Os avanços com as terapias biológicas contribuíram para melhoria nos resultados, porém aproximadamente 40% dos pacientes não alcançaram um controle satisfatório da doença. A heterogeneidade da doença e a ausência de terapia específica dificultam melhores desfechos clínicos. A medicina de precisão utilizando medicamentos anti-reumáticos com base na fenotipagem de células imunes periféricas foi recentemente demonstrada para o tratamento da artrite psoriásica. O objetivo do trabalho foi avaliar o perfil imunofenotípico das células T, B, NK, NKT, monócitos e células dendríticas e correlacionar à atividade da APs em pacientes tratados com DMARD biológico (DMARDb) e com DMARD sintético convencional (DMARDsc). Foi realizado um corte transversal analítico de base hospitalar, com amostra de conveniência, desenvolvido no ambulatório de APs do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e no Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas no período de setembro 2022 a abril 2024, aprovado pelo Comitê de Ética. Foram selecionados 68 pacientes, sendo 24 em uso de anti-TNF, 22 com anti-IL17, 17 com metotrexato (MTX) e sem tratamento (controle) cinco pacientes. As amostras coletadas do sangue periférico de todos os pacientes foram analisadas por citometria de fluxo multicolor para determinar a porcentagem das subpopulações celulares. Dentre as características clínico epidemiológicas, 73,5% dos indivíduos eram do sexo feminino com média de idade de 59,1 ( $\pm$  12,9) anos, tempo da psoríase de 16,40 ( $\pm$ 11,5) anos e da artrite psoriásica de 11,8 ( $\pm$ 7,8) anos. As comorbidades mais frequentes foram sedentarismo em 88%, hipertensão arterial 63,2%, dislipidemia 38,2% e diabetes mellitus em 27,9%. Podemos observar que 42,6% dos pacientes alcançaram a mínima atividade de doença pelo MDA e que 58,8% remissão/leve atividade pelo DAPSAc. Nossos resultados indicam um aumento na frequência de células T CD4+ no sangue periférico dos grupos de pacientes em uso de DMARDs ( $p=0,0078$ ), anti - IL 17 ( $p = 0,0009$ ) e anti-TNF ( $p=0,0109$ ) em comparação com o grupo controle sem medicação. Não houve alteração estatística nas frequências de células imunofenotipadas quando da associação entre os grupos de tratamento e atividade de doença pelo MDA e DAPSAc. Um aumento na média da subpopulação de linfócitos B CD19+ ( $P=0,040$ ) foi encontrado em pacientes que alcançaram a atividade mínima de doença pelo MDA. Pode-se ser observado também que o aumento na frequência das células T CD3+ ( $P=0,0108$ ) no grupo de indivíduos com moderada a alta atividade de doença pelo DAPSAc em uso de metotrexato em monoterapia. O estudo demonstrou aumento das células natural killers (NK) em pacientes tratados com metotrexato em monoterapia que alcançaram uma resposta clínica favorável. Foi possível concluir que estudar pacientes saudáveis para fazer análises comparativas são alternativas que podem aumentar a evidência dos achados inéditos das alterações imunofenotípicas celular do presente estudo, assim como analisar de forma mais detalhada os subtipos celulares do infiltrado inflamatório podem abrir caminho para novos estudos envolvendo alvos terapêuticos na artrite psoriásica. Nosso estudo contribuiu para a discussão do papel da caracterização da imunofenotipagem das

células na APs e definição de subconjuntos dentro da doença, que em conjunto com perfis clínicos dos pacientes, pode reforçar o conceito de medicina personalizada.

**Palavras-chave:** artrite psoriásica, imunofenotipagem, medicamentos biológicos, metotrexato, inibidor de Fator de Necrose Tumoral, anti-interleucina 17

## ABSTRACT

Psoriatic arthritis is an inflammatory joint disease associated with psoriasis, with different clinical phenotypes, modulated mainly by the action of immune cells. Advances in biological therapies have contributed to improved results, but approximately 40% of patients do not achieve satisfactory control of the disease. The heterogeneity of the disease and the lack of specific therapy make better clinical outcomes difficult. Precision medicine using antirheumatic drugs based on peripheral immune cell phenotyping has recently been demonstrated for treatment of psoriatic arthritis. The objective of the work was to evaluate the immunophenotypic profile of T, B, NK, NKT and monodendritic cells and correlate it with the activity/severity of Psoriatic Arthritis in patients treated with biological DMARD (DMARDb) and conventional synthetic DMARD (DMARDsc). A hospital-based analytical cross-section was carried out with a convenience sample developed at the Psoriatic Arthritis outpatient clinic at the Rheumatology Service of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco and in the Laboratory of Immunomodulation and New Therapeutic Approaches from September 2022 to April 2024 and approved by the Ethics Committee. 68 patients were selected, 24 using anti-TNF, 22 using anti-IL 17, 17 using methotrexate (MTX) and five patients without treatment (control). All samples collected from peripheral blood from all patients were examined by multicolor flow cytometry to determine the percentage of cell subpopulations. Among the clinical epidemiological characteristics, 73.5% of the individuals were female with a mean age of 59.1 ( $\pm$  12.9) years, duration of psoriasis of 16.40 ( $\pm$ 11.5) years and psoriatic arthritis 11.8 ( $\pm$ 7.8) years. The most frequent comorbidities were physical inactivity in 88%, high blood pressure in 63.2%, dyslipidemia in 38.2% and diabetes mellitus in 27.9%. We can observe that 42.6% of patients reached minimum disease activity by MDA and 58.8% remission/mild activity by DAPSAc. Our results indicate an increase in the frequency of CD4+ T cells in the peripheral blood of groups of patients using DMARDs ( $p=0.0078$ ), anti-IL 17 ( $p=0.0009$ ) and anti-TNF ( $p=0.0109$ ) compared to the control group without medication. There was no statistical change in the frequencies of immunophenotyped cells when associating the treatment groups and disease activity by MDA and DAPSAc. A mean increase in the CD19+ B lymphocyte subpopulation ( $P=0.040$ ) was found in patients who achieved minimal disease activity on MDA. It can also be observed that the increase in the frequency of CD3+ T cells ( $P=0.0108$ ) in the group of individuals with moderately high disease activity due to DAPSAc using methotrexate monotherapy. The study demonstrated an increase in natural killer (NK) cells in patients treated with methotrexate monotherapy who achieved a favorable clinical response. It was possible to conclude that studying healthy patients to perform comparative analyzes are alternatives that can increase the evidence of the unprecedented findings of cellular immunophenotypic changes in the present study, as well as analyzing in more detail the cellular subtypes of the inflammatory infiltrate can pave the way for new studies involving therapeutic targets in psoriatic arthritis. Our study contributed to the discussion of the role of characterizing cell immunophenotyping in PsA and defining subsets within the disease, which together with the clinical profile of patients, can reinforce the concept of personalized medicine.

**Keywords:** psoriatic arthritis, immunophenotyping, biological medications, methotrexate, Tumor Necrosis Factor inhibitor, anti-interleukin 17

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Processos patológicos na doença psoriásica	21
Figura 2	Painel TBNK na Artrite Psoriásica	43
Figura 3	Painel Monodendríticas na Artrite Psoriásica	43
Figura 4	Associações entre o tratamento e o perfil imunofenotípico das células T, B, NK, NKT, monócitos e dendríticas dos 68 pacientes com Artrite Psoriásica	47
Figura 5	Associação da atividade da doença pelo MDA em pacientes com artrite psoriásica que utilizaram apenas a monoterapia de metotrexato	49
Figura 6	Associação da atividade da doença pelo MDA nos 24 pacientes com artrite psoriásica que utilizaram anti-TNF	51
Figura 7	Associação da atividade da doença pelo MDA nos 22 pacientes com artrite psoriásica que utilizaram anti - IL 17	52
Figura 8	Diferenças nas médias de subpopulações segundo a atividade de doença pelo MDA na artrite psoriásica	53
Figura 9	Análise de correlação – DAPSAc por paciente com artrite psoriásica que utilizou DMARDs por subpopulação de células imunes	53
Figura 10	Análise de correlação – DAPSAc por paciente com artrite psoriásica que utilizou anti-TNF por subpopulação de células imunes	56
Figura 11	Análise de correlação – DAPSAc por paciente com artrite psoriásica que utilizou anti-IL 17 por subpopulação de células imunes	57

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Citocinas inflamatórias na patogênese da Artrite Psoriásica	29
Tabela 2	Critérios classificatórios para Artrite Psoriásica (Caspar, 2006).	33
Tabela 3	Escore da Atividade da Doença na Artrite Psoriásica (DAPSA)	34
Tabela 4	Critérios de Atividade Mínima da Doença (MDA) na Artrite Psoriásica	34
Tabela 5	Anticorpos utilizados para os Painéis de células TBNK e monodendríticas na Artrite Psoriásica	44
Tabela 6	Caracterização clínico-epidemiológica e comorbidades de 68 pacientes com Artrite Psoriásica	45
Tabela 7	Avaliação da atividade da doença pelo DAPSAc e MDA em 68 pacientes com Artrite Psoriásica	46
Tabela 8	Drogas utilizadas no tratamento de 68 pacientes com Artrite Psoriásica	46
Tabela 9	Valores de imunofenotipagem dos 68 pacientes com APs de acordo com o tratamento	47
Tabela 10	Associação da atividade da doença pelo MDA de 68 pacientes com artrite psoriásica de acordo com a medicação em uso, considerando que 5 pacientes não receberam nenhum tratamento	48
Tabela 11	Valores de imunofenotipagem dos 17 pacientes com artrite psoriásica do grupo MTX em monoterapia e avaliação de atividade da doença pelo MDA	48
Tabela 12	Valores de imunofenotipagem dos 24 pacientes com artrite psoriásica do grupo Anti-TNF e avaliação de atividade da doença pelo MDA	49
Tabela 13	Valores de imunofenotipagem dos 22 pacientes com artrite psoriásica do grupo Anti-IL 17 e avaliação de atividade da doença pelo MDA	50
Tabela 14	Coeficientes de correlação de Pearson (R) e valores de P para comparações entre as subpopulações e atividade de doença pelo MDA, em pacientes com artrite psoriásica	51

Tabela 15	Associação da atividade da doença pelo DAPSAc de 68 pacientes de acordo com a medicação em uso, considerando que 5 pacientes não receberam nenhum tratamento, com artrite psoriásica	53
Tabela 16	Valores de imunofenotipagem dos 17 pacientes com artrite psoriásica do grupo MTX em monoterapia e avaliação de atividade da doença pelo DAPSAc	54
Tabela 17	Valores de imunofenotipagem dos 24 pacientes com artrite psoriásica do grupo Anti-TNF e avaliação de atividade da doença pelo DAPSAc	55
Tabela 18	Valores de imunofenotipagem dos 22 pacientes com artrite psoriásica do grupo Anti-IL 17 e avaliação de atividade da doença pelo DAPSAc	56
Tabela 19	Coeficientes de correlação de Pearson (R) e valores de P para comparações entre as subpopulações e atividade de doença pelo DAPSAc na artrite psoriásica	57
Tabela 20	Valores de imunofenotipagem e avaliação da atividade de doença por DAPSAc e MDA	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APs	Artrite Psoriásica
ASC	Superfície Corporal
DAMPS	Padrão Molecular Associado a Danos
DAPSAc	Índice de Atividade da Doença para Artrite Psoriásica clínico
DC	Células Dendríticas
DPs	Doença Psoriásica
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos-Macrófagos
HAQ	Questionário de Avaliação de Saúde
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
ILC	Célula Linfóide Inata
IFN $\gamma$	Interferon $\gamma$
IL	Interleucina
LINAT	Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas
mDC	Células Dendríticas Mieloides
MHC	do inglês, Major Histocompatibility Complex
MTX	Metotrexato
MAIT	Célula T Invariante Associada à Mucosa
MDA	Atividade Mínima da Doença
NK	Natural Killer
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PASI	Índice de Gravidade da Área de Psoríase
PBMC	Células Mononucleares do Sangue Periférico
PCR	Proteína C Reativa
PDC	Células Dendríticas Plasmocitoides
SF	Líquido Sinovial
RRPs	Receptores de Reconhecimento de Padrões (RRPs)
T $\gamma\delta$	Células T gama-delta
TCR	do inglês, T-cell receptor
Th	Célula T auxiliar ou efetora

Th1	Células T auxiliares 1
Th17	Células T helper 17
TLR	do inglês, Toll Like Receptor
TNF	do inglês, Tumor Necrosis Factor
Treg	Células T reguladoras
VAS	Escala Visual Analógica

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	18
2	OBJETIVOS .....	20
2.1	GERAL.....	20
2.2	ESPECÍFICOS.....	20
3	REVISÃO DE LITERATURA .....	21
3.1	ARTRITE PSORIÁSICA.....	21
3.1.1	Conceito e Epidemiologia.....	21
3.1.2	Patogênese .....	22
3.1.3	Manifestações clínicas .....	31
3.1.4	Diagnóstico.....	32
3.1.5	Índices de atividade relacionados à doença psoriásica.....	34
3.1.6	Tratamento .....	36
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
4.1	TIPO DE ESTUDO.....	40
4.2	LOCAL DA PESQUISA .....	40
4.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	41
4.5.1	Pacientes.....	41
4.5.2	Controles.....	42
4.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	42
4.6.1	Pacientes.....	42
4.7	PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE AMOSTRAS .....	42
4.8	OBTENÇÃO DE CÉLULAS MONONUCLEARES DO SANGUE PERIFÉRICO E MARCAÇÃO PARA IMUNOFENOTIPAGEM.....	42
4.7.1	Painel de anticorpos .....	45
4.9	Análise estatística .....	45
5	RESULTADOS .....	46
6	DISCUSSÃO .....	59
7	CONCLUSÃO.....	64
	REFERÊNCIAS.....	65
	APÊNDICES.....	70

ANEXOS .....	77
--------------	----

## 1 INTRODUÇÃO

A artrite psoriásica (APs) é uma doença autoimune, inflamatória, heterogênea e sistêmica associada à psoríase. Apresenta um espectro dinâmico que muda com o tempo e acomete diferentes locais como a pele e unhas, articulações periféricas, esqueleto axial e enteses, além de outras estruturas extra-articulares e está associada a várias comorbidades. Essa variabilidade torna o manejo da APs complexo e ainda mais desafiador (Scrivo *et al.*, 2022).

Sua fisiopatologia está associada a mecanismos ainda não completamente definidos sustentado por uma patogênese complexa intimamente relacionada aos mecanismos subjacentes à psoríase que envolvem a desregulação de várias vias imunológicas juntamente com fatores genéticos ambientais levando a respostas imunológicas aberrantes (Carvalho; Hedrich, 2021).

As células imunológicas ativadas se infiltram em órgãos-alvo e estimulam a produção significativa de citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral (TNF) e algumas interleucinas levando a perpetuação da resposta inflamatória com danos à cartilagem e ossos (Silvagni *et al.*, 2021).

A evolução do conhecimento do papel do sistema imunológico na doença psoriásica teve um impacto significativo no desenvolvimento do tratamento. O enriquecimento do arsenal terapêutico tem como alvo as citocinas e as vias de sinalização. Não existem tratamentos atuais que visem especificamente as células que residem apenas no tecido inflamado (Lee; Moon, 2023).

Apesar das grandes melhorias com a disponibilidade de terapias atuais eficazes que suprimem as vias inflamatórias, muitos pacientes apresentam doença persistente com crises recorrentes. Aproximadamente 40% dos portadores da APs não alcançam controle da atividade da doença. O controle inadequado da doença pode levar a comprometimento funcional grave e redução da qualidade de vida (Sundanum; Orr; Veale, 2023). A fim de resolver essa lacuna, faz-se necessário abordagens personalizadas baseando-se no perfil do paciente, suas características clínicas, fatores de mau prognóstico e a estratificação de pacientes em subgrupos (fenótipos) para o desenvolvimento de terapias seletivas que podem melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida (Dorochow *et al.*, 2022).

O uso de drogas antirreumáticas biológicas modificadoras da doença tem sido estudado na avaliação do perfil de células imunológicas e estratificação de pacientes para prever resposta, favorecer terapias ideais imediatas, conduzir a uma melhoria na qualidade de vida e promover bons resultados no cenário clínico, porém ainda são incipientes e continua sendo um desafio (Miyagama; Tanaka, 2022).

A fenotipagem clínica ajudará a categorizar melhor o estado do paciente. A fenotipagem molecular de pacientes bem caracterizados e amostras biológicas associadas de líquidos e/ou tecidos são propostas como soluções, na tentativa de abordar essas importantes áreas de necessidades não atendidas nesta doença complexa (Jadon *et al.*, 2020).

Na última década, apesar dos avanços no entendimento do aparecimento da artrite psoriásica, incluindo as anormalidades funcionais e a contribuição de diferentes subtipos de células, ainda há controvérsia sobre o mecanismo de ação, a porcentagem relativa de cada fenótipo de células, as características fenotípicas e funcionais das subpopulações de células patogênicas do sangue periférico no contexto do estado de doença ativa ou em remissão em indivíduos em tratamento e sem uso de medicações.

As características fenotípicas das subpopulações de células do sangue periférico na APs no contexto do estado de doença ativa ou de remissão ainda são desconhecidas. Assim justifica-se a importância do estudo utilizando citometria de fluxo para analisar as alterações no perfil das subpopulações de células imunes e suas associações com as terapias utilizadas. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil imunofenotípico das células T, B, NK, NKT, monócitos e dendríticas e correlacionar à atividade da Artrite Psoriásica (AP) em pacientes tratados com DMARDs biológicos (DMARDb) e DMARD sintético convencional (DMARDsc).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 GERAL**

Avaliar o perfil imunofenotípico das células T, B, NK, NKT, monócitos e dendríticas e correlacionar à atividade da Artrite Psoriásica (APs) em pacientes tratados com DMARDs biológicos (DMARDb) e DMARD sintético convencional (DMARDsc).

### **2.2 ESPECÍFICOS**

1. Descrever o perfil clínico epidemiológico dos pacientes portadores de Artrite Psoriásica;
2. Caracterizar o perfil imunofenotípico dos linfócitos T, B, NK, NKT e monócitos e células dendríticas;
3. Correlacionar o perfil de atividade de doença obtidos com a expressão dos linfócitos T, B, NK, NKT, monócitos e células dendríticas;
4. Determinar o perfil imunofenotípico nos pacientes tratados com DMARD biológico (DMARDb) e com DMARD sintético convencional (DMARDsc).
5. Avaliar a atividade da doença em resposta aos tratamentos com Anti-IL-17, anti-TNF e MTX.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 ARTRITE PSORIÁSICA

##### 3.1.1 Conceito e Epidemiologia

A Artrite Psoriásica (APs) foi definida pela primeira vez por Moll e Wright na década de 1970 como 'uma artrite inflamatória em indivíduos com psoríase e ausência de fator reumatoide' (Hackett; Ogdie;Coates, 2022). É uma doença multifatorial que envolve uma genética de base complexa, alterações da imunidade inata e adaptativa determinando características fenotípicas diferentes (Dougados; Baeten, 2011). A inflamação sinovial é decorrente da ativação aberrante das vias imunes e autoinflamatórias na presença de gatilhos ambientais em indivíduos com risco genético, caracterizada por angiogênese disfuncional, ativação de fibroblastos sinoviais e infiltração de células imunes na entese e sinóvia (Azuaga; Ramírez;Cañete, 2023).

Sua prevalência é estimada em cerca de 0,1 a 1% da população mundial e acomete até 30% dos pacientes com psoríase. Não tem preferência por sexo e se manifesta entre uma média de idade variando entre os 30 e 50 anos (Bernardi *et al.*, 2024). Pode ocorrer simultaneamente ou após o aparecimento da psoríase em 82-87% dos casos e precede a doença de pele em 13-18% dos pacientes (Carneiro *et al.*; 2021).

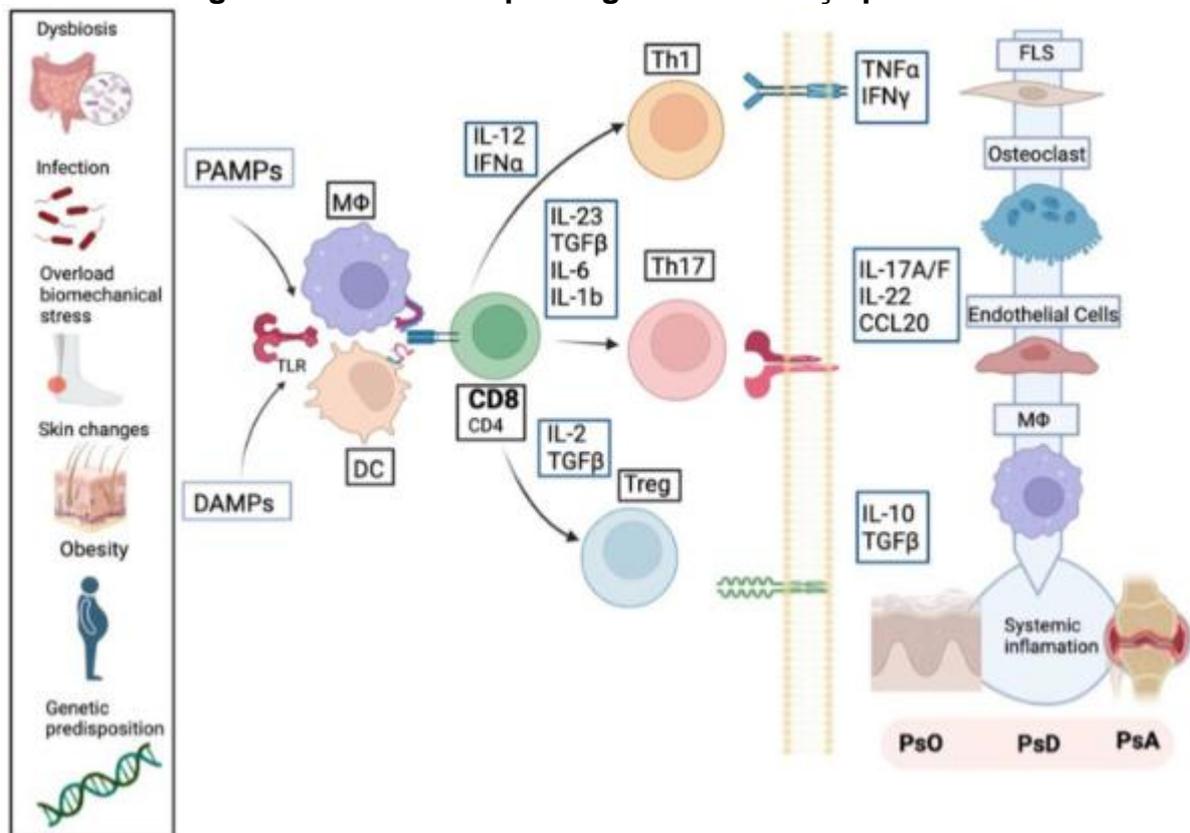
Por se tratar de uma doença sistêmica com prevalência crescente de multimorbidade, pode envolver diferentes órgãos simultânea ou sequencialmente com um amplo espectro de fenótipos incluindo artrite periférica, sacroileíte e/ou espondilite, entesite, dactilite, psoríase cutânea e/ou ungueal além de manifestações extra-articulares como uveíte e doença inflamatória intestinal (Gialouri; Evangelatos;Fragoulis, 2022).

A incidência de APs é menor na América Latina do que na América do Norte e na Europa. Durante um estudo foi observado que 13,7 % dos pacientes com espondiloartrite no Brasil apresentavam APs, o que pode ser considerado baixo quando comparado a outros países latinos, como a Argentina (Rossetto *et al.*, 2023).

### 3.1.2 Patogênese

A patogênese da APs é complexa e desencadeada pela interação entre fatores genéticos e ambientais. A tensão biomecânica nas enteses, a inflamação cutânea da psoríase e os fatores metabólicos e microbianos são fatores de risco importantes na iniciação da APs. A ativação imunológica aberrante que acomete pele, articulação e outros órgãos ocorrem com o recrutamento de grande número de células imunes anormais para as estruturas articulares e inflamação sustentada na sinóvia devido a secreção de citocinas pró-inflamatórias (Azuaga; Ramírez;Cañete, 2023). A integração de predisposição genética, gatilhos ambientais e citocinas pró-inflamatórias está representada na figura 1.

**Figura 1 - Processos patológicos na doença psoriásica**



DAMPs (padrão molecular associado a danos), PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos), DC (células dendríticas), MΦ (macrófagos), CD8 (linfócito T CD8), CD4 (linfócito T CD4), Th1 (células T auxiliares 1), Th17 (células T auxiliares 17), Treg (T regulador) e FLS (fibroblasto sinovial).

Fonte: Azuaga; Ramírez; Cañete, 2023.

### 3.1.2.1 Fatores genéticos

Fatores genéticos desempenham um papel significativo na suscetibilidade à doença psoriásica. A artrite psoriásica apresenta uma carga genética altamente hereditária. A associação genética melhor caracterizada para o risco de envolvimento articular tardio é descrita com o genótipo HLA (Antígeno Leucocitário Humano) classe I dentro do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) no cromossomo 6, em especial o HLA-C\*0602 (Soomro *et al.*, 2023).

Apesar da carga genética ser reconhecida na patogenia da artrite psoriásica, fatores que determinam se indivíduos com predisposição genética desenvolvem a doença ainda não estão bem esclarecidos. Alterações genéticas comuns podem contribuir com a expressão clínica da doença, em outros indivíduos não interferir ou evoluir para doença ou desenvolver outras condições inflamatórias (Carvalho; Hedrich, 2021).

### 3.1.2.2 Fatores imunológicos

As células do sistema imunológico inato como as células natural killer (NK), DCs, células T gama/delta, células linfoides inatas (ILC), neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) e monócitos/macrófagos são ativadas e, em seguida, as células da imunidade adaptativa, ou seja, as células T CD8+, CD4 + Th1, Th17, Th9 e Th22, são estimuladas, o que intensifica a resposta inflamatória na articulação resultando infiltrados inflamatórios composto principalmente de monócitos, células dendríticas (DCs), macrófagos, neutrófilos e linfócitos na entese e sinóvia (Szczerkowska-Dobosz *et al.*, 2020).

A doença psoriásica inicia com a ativação de células dendríticas (DCs) e macrófagos. Nos gânglios linfáticos e tecidos locais, estas as células, após o reconhecimento de quaisquer sinais de perigo, são estimuladas e liberam quimiocinas e citocinas, entre outras: fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL)-6 IL-12, IL-22 e IL-23. As células apresentadoras de antígenos (APC) após o reconhecimento de quaisquer sinais de perigo pelos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) são estimuladas e liberam quimiocinas e citocinas. A desregulação aberrante de citocinas pró-inflamatórias ativa os receptores dos

linfócitos T (principalmente CD8) via complexo de histocompatibilidade principal do tipo (MHC) através do receptor Toll-like (TLR) tipo 2 induzindo a diferenciação das células T virgens em subconjuntos de células T auxiliar tipos 1 (Th1) e 17 (Th17) e liberação local de citocinas, desencadeando uma resposta imune inata e adaptativa (Skougaard *et al.*, 2023).

As células tipo 1 (CD4 + T helper 1 (Th1) ou células T citotóxicas CD8 + (T citotóxica 1 (Tc1)) ou células tipo 17 (CD4 + T auxiliar 17 (Th17) ou CD8 + células T citotóxicas (T cytotoxic 17 (Tc17)) secretam mais citocinas (IFN $\gamma$ , IL-17, IL-22) que induzem, amplificam e sustentam o processo inflamatório da artrite psoriásica (Stober, 2021). As células T reg através de IL-2 e TGF $\beta$  promovem a regulação e a desativação da cascata inflamatória (Azuaga; Ramírez; Cañete, 2023).

As citocinas liberadas interagem com os receptores transmembrana, estimulando a liberação de mais citocinas além de ativar e atrair células residentes endoteliais, macrófagos, fibroblastos, queratinócitos, células dendríticas, células epiteliais, condrócitos, osteoclastos e osteoblastos. A ativação do sistema imunológico e a perpetuação da resposta inflamatória resulta em sinovite, entesite, erosões e lesões na cartilagem articular e na pele (Azuaga; Ramírez; Cañete, 2023).

A composição sinovial é modificada e caracterizada por angiogênese disfuncional, proliferação de sinoviócitos semelhantes a fibroblastos na camada de revestimento íntimo e infiltrados inflamatórios levando a um ambiente de hipóxia que estimula ainda mais a angiogênese e a infiltração de mais células imunes, induzindo a propagação da inflamação da entese. Os sinoviócitos proliferam e invadem os tecidos circundantes e, como consequência, o tecido sinovial aparece como uma entidade semelhante a um tumor (hiperplasia/hipertrofia sinovial) que é potencialmente capaz de destruir a cartilagem e o osso. A ativação do sistema imunológico leva a sinovite, entesite, erosões e lesões na cartilagem articular e na pele (Cafaro; McInnes, 2018).

### 3.1.2.3 Células imunológicas

As células do cenário imunológico da APs desempenham um papel fundamental na indução e manutenção da resposta imune. Inicialmente ocorre a

ativação da imunidade inata, ou seja, células natural killer (NK), células dendríticas (DCs), células T gama/delta, ILC, neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) e monócitos/ macrófagos e, em seguida, da imunidade adaptativa, com as células T CD8 +, CD4 + Th1, Th17, Th9 e Th22, amplificando a resposta inflamatória na articulação e a expressão da doença (Skougaard *et al.*, 2023).

O principal papel das células dendríticas (DCs) é orquestrar o sistema imunológico e ativar a resposta das células T. Essas células apresentam antígenos às células T e estimulam a resposta imune adaptativa e liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF, IFN- $\gamma$ , IL-12 e IL-23. A ativação e invasão de células T e macrófagos são fundamentais nos processos inflamatórios e destrutivos nas articulações (Hile; Kahlenberg; Gudjonsson, 2020). Consistem em dois subtipos: células dendríticas plasmocitoides e mieloides. As DCs mieloides são responsáveis por apresentar antígenos às células T. Células dendríticas plasmocitoides (pDCs) são uma população rara de DCs e produzem citocinas IFN- $\gamma$ , TNF, IL-12 e IL-23, que ativam e induzem a expansão de células T (Lee; Moon 2023). Indivíduos com APs apresentam uma proporção elevada de DCs mieloides imaturas em comparação com as plasmocitoides em seu líquido sinovial indicando uma predominância de um fenótipo imaturo entre essas células (Veale; Fearon, 2018).

Os mastócitos estão presentes nas reações alérgicas e doenças inflamatórias. Na sinóvia, estimulam angiogênese, multiplicação de fibroblastos sinoviais e atraem neutrófilos contribuindo ativamente para a doença inflamatória. Estas células são responsáveis pela maior produção de IL-17A, que podem aumentar a inflamação (Lee; Moon 2023).

Os neutrófilos são uma população heterogênea de células inatas que podem suprimir ou aumentar a resposta imune. Além disso, os neutrófilos liberam IL-17A que induzem a expressão de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (Sieminska; Pieniawska; Grzywa, 2024).

Os monócitos desempenham função de apresentação de antígenos, produção de citocinas e quimiocinas e atuam na atividade dos osteoclastos levando à erosão dos ossos na APs. Os monócitos são os precursores de macrófagos e osteoclastos, células importantes na patogênese da APs (Lin; Hsu; Li, 2024). Subconjuntos distintos de monócitos são identificados com base na expressão dos antígenos

marcadores de superfície CD14 e CD16. Os monócitos “clássicos”, que representam a maior população (cerca de 90%), apresentam alta expressão de CD14 e ausência de CD16 (CD14<sup>++</sup> CD16<sup>-</sup>), enquanto os “não clássicos”, referidos como pró-inflamatórios, expressam um baixo nível de CD14 junto com alto CD16 (CD14<sup>+</sup> CD16<sup>++</sup>). Já os monócitos intermediários apresentam altos níveis de expressão CD14 e baixa de CD16 (CD14<sup>++</sup> CD16<sup>+</sup>) e são considerados uma população de transição entre os subconjuntos de monócitos clássicos e não clássicos. Em pacientes com APs, além da frequência do subconjunto de monócitos, as características fenotípicas dos monócitos também estão alteradas com fenótipos pró-inflamatórios mais elevados, maiores quantidades de citocinas pró-inflamatórias e uma maior ativação de extravasamento de leucócitos vascular, fator de crescimento endotelial, Janus quinase/transdutor de sinal e ativador de proteína (Martínez-Ramos *et al.*, 2022).

A contribuição das células NK na patogênese de doenças com etiologia autoimune e autoinflamatória pode ser de predisposição ao surgimento da doença e como protetores, devido às suas funções alteradas e produções variáveis de citocinas (Kucuksezer *et al.*, 2021).

As células NK apresentam a capacidade de destruir as células anormais e produzir citocinas e quimiocinas podendo suprimir ou aumentar a autoimunidade, direta ou indiretamente. Os receptores ativadores e inibidores das células NK regulam a atividade NK e alguns dos genes relacionados aos receptores das células NK estão relacionados à autoimunidade. Os sinais inibitórios do receptor ocorrem quando há ligação das moléculas do MHC de classe I. Portanto, as funções desses receptores são especialmente propensas a serem afetadas em doenças relacionadas à molécula do MHC de classe I (patias do MHC-I). Os receptores ativadores KIR2DS1 e KIR2DS2 estão implicados na patogênese da doença psoriásica (Kucuksezer *et al.*, 2021).

As células NK assim como as NKT podem produzir citocinas pró-inflamatórias como IFN- $\gamma$ , TNF, IL-17 e IL-22 que são mediadores do processo inflamatório e podem ser encontradas em lesões psoriásicas e sangue periférico diminuídas após tratamento (Sato; Ogawa; Okuyama, 2020). As células NKT expressam ambos os receptores, de células NK e T. As células NK podem ser definidas fenotipicamente

pela presença de antígenos de superfície CD56<sup>+</sup> CD3<sup>-</sup> e contribuem para a doença psoriásica (Stansfield; Ingram, 2015).

Na APs, o número de células NK está reduzida no sangue periférico e aumentada na sinóvia, sugerindo seu recrutamento para sinóvia. Na sinóvia, estas células secretam fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos que promovem a diferenciação de monócitos em células dendríticas. A intensidade da expressão de CD56 diferencia subtipos de células NK. As células NK podem ser divididas em NK CD56 *brilhantes* e CD56 *não brilhantes*. As células NK CD56 *não brilhantes* apresentam citotoxicidade reduzida e aumento da produção de citocinas. Células NK *brilhantes* CD56 expressam receptores que direcionam as células para se infiltrar nos gânglios linfáticos ou articulações inflamadas contribuindo para a destruição óssea (Carvalho; Hedrich, 2021).

O papel das células B não está totalmente esclarecido, porém estas células foram observadas em maior quantidade na sinóvia de pacientes com APs. Os linfócitos B contribuem para a ativação das células T através da síntese de anticorpos e apresentação de antígenos, regulam a atividade imune inibindo a proliferação de células T produzindo citocinas pró-inflamatórias, como IFN- $\gamma$ , TNF e IL-17 (Zhou *et al.*, 2020).

Estudos mostram que a ativação de subconjuntos de células B CD19<sup>+</sup> pode ser importante em diferentes estágios patológicos da psoríase, o que se correlaciona com a gravidade clínica da doença. Enquanto as células B reguladoras podem regular negativamente as respostas imunes. O papel mecanicista das células B e dos autoanticorpos na regulação da inflamação psoriásica permanece desconhecido (Lu *et al.*, 2016).

As células B expressam MHC tipo II de superfície e moléculas coestimuladoras que fornecem características de células apresentadoras de antígenos com alterações fenotípicas na sinóvia psoriásica. As células B podem produzir citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e as B reguladoras produtoras de IL-10 (células B10) são um subconjunto de células anti-inflamatórias, que estão diminuídas na APs (Mavropoulos *et al.*, 2019).

O papel fundamental dos linfócitos T como células predominantes na pele e sinóvia e a expressão de citocinas inflamatórias de resposta (IFN $\gamma$ , interleucina (IL)-

17A, IL-2, IL-4 e TNF) provocam uma infiltração linfocítica nas células estromais articulares e órgãos acometidos. Atualmente, o novo foco tem sido nas células Th17 e nas citocinas relacionadas, IL-17 e IL-23, que modificam a imunidade inata e participam na imunopatogênese da APs (Sundanum; Orr; Veale, 2023).

Na APs, ocorre uma expansão clonal de células T CD8 + e T CD4 + no sangue periférico e tecido sinovial. O envolvimento patogênico de células T CD8+ é apoiado pela associação com alelos MHC de classe I do antígeno leucocitário humano (HLA) e expansão oligoclonal de células T CD8+. Esta alteração foi confirmada através da citometria de fluxo com um estudo que detectou uma expansão de três vezes mais das células T CD8+ de memória no líquido sinovial (SF) em comparação com o sangue periférico de pacientes com APs (Penkava *et al.*, 2020).

Pacientes com doença psoriásica demonstraram um nível aumentado de células circulantes T CD4+. As células T CD4+ especialmente são a principal fonte de IL-17, citocina chave na ativação desregulada da inflamação. Outras citocinas também orquestram as vias de sinalização (Schinocca *et al.*, 2021).

Uma pesquisa demonstrou o enriquecimento de células T polifuncionais CD4, CD8, Th1 e Th17 do tecido sinovial em comparação com as outras células circulatórias. Além disso, as células T polifuncionais do tecido sinovial na APs correlacionam-se significativamente com a atividade da doença e resposta à terapia, portanto, podem orientar as decisões de tratamento e o prognóstico (Wade *et al.*, 2019).

As interações complexas entre células do sistema imunológico inato e adaptativo levam à produção de citocinas, como IL-23, TNF, IL-17A e IL-22, que favorecem a inflamação e estimulam células na articulação e entese. Estas células, incluindo ossinoviócitos semelhantes a fibroblastos, condrócitos, osteoblastos e osteoclastos, causam dano da cartilagem, erosão óssea e destruição articular, fornecendo apoio para o conceito da patogênese da APs. Além disso, após ativação, essas células secretam mediadores pró-inflamatórios para atrair mais células imunológicas (Lee;Moon, 2023).

#### 3.1.2.4 Principais citocinas inflamatórias

Na APs, a inflamação dos tecidos é desencadeada por citocinas liberadas por células imunes ativadas. As citocinas secretadas ainda promovem o recrutamento adicional de mais células imunes inflamatórias para a sinóvia e tecidos articulares, resultando na deterioração da cartilagem e dos ossos. Citocinas inflamatórias, como TNF, IL-23 e IL-17 desempenham um papel fundamental tanto no início quanto na progressão da doença, conforme mostra a tabela 1 (Lee; Moon, 2023).

IL-17 é uma citocina que ativa o receptor de IL-17, ativando assim vias de sinalização pró-inflamatórias subsequentes. O TNF, uma citocina pró-inflamatória produzida por células como macrófagos, células T, monócitos e outras, está presente no desenvolvimento e persistência das reações inflamatórias da patogênese da doença psoriásica e na promoção da reabsorção óssea levando à destruição das articulações. O TNF se liga a receptores específicos nas células-alvo, ativando assim múltiplas vias de sinalização intracelular induzindo a produção de outras citocinas pró-inflamatórias e o recrutamento e ativação de células imunes (Lee; Moon, 2023).

**Tabela 1 – Citocinas inflamatórias na patogênese da Artrite Psoriásica**

Citocina	Principal fonte	Função na Artrite Psoriásica
TNF	Macrófagos, células T, células NK, mastócitos	Elevação nos níveis de citocinas Indução de osteoclastos para promover a degradação da cartilagem e do osso.
IL-23	Células dendríticas, macrófagos	Promoção da diferenciação de células Th17 e produção de GM-CSF
IL-12	Células dendríticas, macrófagos	Promoção da diferenciação de células Th1
IL-17A/F	Células Th17, células NK, células linfóides inatas tipo 3	Estimulação de sinoviócitos, condrócitos e osteoclastos semelhantes a fibroblastos Elevação nos níveis de citocinas pró-inflamatórias. Indução de recrutamento de neutrófilos
IL-21	Células T, células NK	Promoção da diferenciação de células T
IL-22	Células T, células linfóides inatas	Ativação de sinoviócitos semelhantes a fibroblastos Promoção de osteoclastos e degradação óssea
IL-32	Células NK, células T, monócitos, células epiteliais	Potenciação da inflamação através da ativação da sinalização do NF- $\kappa$ B e promoção da diferenciação dos osteoclastos
IL-33	Macrófagos, células dendríticas, mastócitos, células epiteliais	Ativação da inflamação mediada por Th1/Th17
IFN $\gamma$	Células Th1, células linfóide inata tipo 1, células NK	Ativação de macrófagos e células T Promoção da secreção de RANKL
GM-CSF	Macrófagos, células T, fibroblastos sinoviais	Recrutamento de várias células imunológicas
IL-9	Células Th9	Promoção da inflamação associada a Th17 e produção de IL-17A
IL-6	Macrófagos, células T, células endoteliais	Estimulação da sinalização STAT3 para aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias
IL-15	Macrófagos	Promoção da proliferação de células T; ativação de NK e produção de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ e IL-17
IL-1 $\alpha$	Macrófagos, células dendríticas	Indução da expressão de IL-17, IL-21 e IL-22 por células $\gamma$ T em combinação com IL-23

GMCSF: fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos; IFN: interferon; IL: interleucina; RANKL: ativador do receptor do ligante  $\kappa$ B de fatores nucleares; STAT: transdutor de sinal e ativador de transcrição; TNF: fator de necrose tumoral.

Fonte: Lee; Moon, 2023 (adaptado).

### 3.1.2.5 Fatores ambientais

Os fatores ambientais são cruciais para compreender a patogênese da doença. A autoinflamação da artrite psoriásica está associada ao estresse biomecânico, infecções, microbiota, obesidade e lesão traumática, a presença de citocinas pró-inflamatórias no sangue periférico e tecido sinovial dos processos celulares e as vias de sinalização (Scrivo *et al.*, 2022).

As infecções e a obesidade podem ativar vias imunoinflamatórias importantes no aparecimento da APs. A APs e a obesidade compartilham mecanismos patogênicos (angiogênese e o papel dos macrófagos pró-inflamatórios) além de apresentar um estresse biomecânico que predispõe à inflamação local (Azuaga; Ramírez;Cañete, 2023).

A lesão traumática pode desencadear uma resposta inflamatória em indivíduos geneticamente suscetíveis, levando à ativação do sistema imunológico inato e adaptativo, particularmente as células T, que podem produzir citocinas e contribuir ainda mais para o desenvolvimento da APs. O trauma pode ocasionar também a ativação biomecânica do sistema imunológico inato através da liberação de neuropeptídeos, como a substância P, das terminações nervosas em resposta ao trauma. A substância P liberada estimula a proliferação de sinoviócitos, resultando posteriormente na liberação de prostaglandinas e colagenase, que causa a cascata inflamatória (Olejnik-Wojciechowska *et al.*, 2024).

A relação disfuncional entre a microbiota do intestino e o sistema imunológico pode levar à alteração na função da barreira intestinal, ativação do sistema imunológico com liberação de citocinas e mudanças no microambiente gastrointestinal. A disbiose da homeostase intestinal fisiológica pode levar respostas imunes adaptativas e inatas causadas pela migração de bactérias e metabólitos bacterianos para a corrente sanguínea e para as articulações causando doenças inflamatórias articulares (Longo *et al.*, 2024).

### **3.1.3 Manifestações clínicas**

A APs apresenta uma diversidade clínica nos fenótipos com envolvimento de vários domínios clínicos (artrite periférica, doença axial, entesite, dactilite e manifestações cutâneas e ungueais), evolução mutável e respostas diferentes dos tecidos às terapias (Azuaga; Ramírez;Cañete, 2023).

A sinovite é a manifestação mais comum. Há cinco subtipos diferentes: artrite da articulação interfalângica distal, oligoartrite assimétrica, poliartrite, espondilite e artrite mutilante. Na maioria dos casos, esses padrões podem mudar ao longo do tempo, evoluindo de um padrão articular para outro, ou até mesmo torna-se

remitente-recorrente e progressivo resultando em erosão óssea, periostite e deformidade articular. A oligoartrite é a forma de apresentação mais comum, embora não sendo a clássica, correspondendo a pelo menos 60% dos casos de APs (Tiwari; Brent, 2023).

A doença começa de forma assimétrica com o subtipo oligoarticular podendo ao longo do tempo fazer a transição para o poliarticular simétrica. O subtipo distal, que afeta as articulações interfalângianas distais das mãos, pés, ou ambos, geralmente ocorre com outros subtipos, e isoladamente em apenas 5% dos pacientes. Artrite mutilante é um tipo mais raro e rapidamente destrutivo evoluindo para deformidades, especialmente nas mãos e pés, caracterizadas pelos dedos telescopados. O subtipo axial ou espondiloartrite envolve principalmente a coluna cervical e sacroilíaca podendo ocorrer com ou sem doença articular periférica (Ritchlin; Colber; Gladman, 2017).

A entesite (inflamação da inserção de tendões/ligamentos/cápsulas articulares) ocorre em 30 a 50% dos pacientes e envolve mais frequentemente a inserção da fáscia plantar e tendão de Aquiles, mas pode comprometer outras enteses tais como patela, crista ilíaca, epicôndilos e inserções supraespinhosas. Dactilite ocorre em 40 a 50% dos pacientes geralmente nos terceiro e quarto dedos e é na maioria das vezes associada a uma doença grave (Ritchlin; Colber; Gladman, 2017).

Os pacientes com APs têm maior risco de desenvolver comorbidades que podem interferir na eficácia do tratamento, na qualidade de vida, no alcance da remissão, favorecer eventos adversos, determinar maiores custos à saúde, além de danos psíquicos, econômicos e sociais. A doença cardiovascular (DCV), obesidade e síndrome metabólica, doença hepática, transtornos do humor (depressão/ansiedade), osteoporose e fibromialgia (FM) estão dentre as principais comorbidades (Campanholo *et al.*, 2023).

#### **3.1.4 Diagnóstico**

O diagnóstico de APs é estabelecido pelas características inflamatórias de articulações, enteses, tendões e/ou coluna vertebral em pacientes com psoríase cu -

tânea e/ou ungueal, na ausência de fator reumatoide (Fitz Gerald *et al.*, 2021).

A heterogeneidade das características da doença e a ausência de biomarcadores específicos dificulta o reconhecimento da doença e torna o diagnóstico complexo. Atrasos no diagnóstico contribuem para danos estruturais, deformidades e incapacidade funcional. Biomarcadores incluindo marcadores genéticos, celulares e outros marcadores moleculares torna a seleção inicial da terapia mais precisa (Sundanum; Orr; Veale, 2023).

Os critérios classificatórios servem para identificar grupo de pacientes com características homogêneas para distingui-la de outras condições, mas não com finalidade diagnóstica. Os critérios de classificação de Moll e Wright foram utilizados por muitos anos e definiram APs como uma artrite inflamatória na presença de psoríase e geralmente na ausência de fator reumatoide. Atualmente a falta de compreensão e a heterogeneidade da APs, torna ainda mais difícil o diagnóstico (Moll; Wright, 1973).

Desde 2006, os critérios de Classificação da Artrite Psoriásica (CASPAR) fornecem uma ferramenta de avaliação altamente específica para ajudar a diagnosticar pacientes com APs. Os critérios CASPAR melhoraram a sensibilidade na classificação da APs em comparação com os critérios de anteriores e apresentam alta sensibilidade (91,4%) e especificidade (98,7%) permitindo que pacientes com características específicas da doença articular inflamatória e psoríase associados à dactilite, ausência de fator reumatoide, distrofia ungueal psoriásica e neoformação óssea justa-articular sejam classificados com esta patologia (Leung *et al.*, 2018).

O critério de classificação de CASPAR (tabela 2) consiste em doença articular inflamatória confirmada (articulação, coluna vertebral ou enteseal) com pelo menos 3 pontos das seguintes características: psoríase atual ou história de psoríase ou história familiar de psoríase, dactilite, nova formação óssea justa articular (mãos ou pés), negatividade do fator reumatoide (FR) e distrofia ungueal psoriásica (Leung *et al.*, 2018).

**Tabela 2 - Critérios classificatórios para Artrite Psoriásica (Caspar, 2006).**

<b>CRITÉRIO DE ENTRADA OBRIGATÓRIO:</b> ( ) Evidência de doença inflamatória articular ( ) Periférica ( ) Axial ( ) Entesítica <b>E</b>
<b>CRITÉRIOS ADICIONAIS</b> ( ) Evidência de psoríase = Psoríase cutânea atual (2pts) OU História de psoríase (1pt) ou Hist. familiar de psoríase (pontua 1pt) ( ) Dactilite (1pt) ( ) Neoformação justa-articular (1pt) ( ) Fator reumatoide negativo (1pt) ( ) Distrofia ungueal (1pt)
O critério de classificação de CASPAR consiste no critério de entrada associado a pelo menos 3 pontos dos critérios adicionais.

Fonte: Leung *et al*, 2021(adaptado).

### 3.1.5 Índices de atividade relacionados à doença psoriásica

A diversidade de fenótipos torna a avaliação da atividade da doença desafiadora. Instrumentos validados com uma variedade de escores de base inflamatória e imunológica correlacionado com sistemas de pontuações de gravidade para determinar a atividade da doença estão atualmente em uso para direcionar e acompanhar o tratamento com precisão e confiabilidade. O índice de gravidade de psoríase (PASI), o Índice de Atividade da Doença para APs (DAPSA) e os critérios de Atividade Mínima da Doença (MDA) são as principais ferramentas atualmente utilizadas na prática diária para quantificar a atividade da doença (Tiwari; Brent, 2023).

O DAPSA foi recentemente desenvolvido e mostrou ter um excelente nível de validação. É uma escala que incorpora contagem de articulações edemaciadas, dolorosas, avaliação global do paciente da atividade de sua doença, avaliação da dor pelo paciente e o valor sérico de proteína C reativa (PCR). As classificações incluem:  $\leq 4$  (remissão),  $>4-\leq 14$  (LDA),  $>14-\leq 28$  (moderada atividade da doença) e  $>28$  (alta atividade da doença) (Scheeberger *et al.*, 2023).

Em um estudo realizado em 2020 por Gonçalves e vários autores, o DAPSA clínico (DAPSAC) é utilizado para avaliação imediata para diferenciação de atividade da doença utilizando os parâmetros do DAPSA convencional omitindo a PCR com limiares entre remissão (REM), baixa atividade da doença (LDA), atividade mínima da doença (MDA) e alta atividade da doença (HDA) de 4, 13 e 27, conforme apresentado na tabela 3.

**Tabela 3 - Escore da Atividade da Doença na Artrite Psoriásica (DAPSA)**

Níveis de atividade da doença	Pontos de corte
Remissão	0-3
Baixa	4-12
Moderada	13-26
Alta	> 27

Fonte: Gonçalves *et al*, 2020 (adaptado).

Os critérios de atividade mínima da doença (MDA) (tabela 4) é uma medida válida do estado da doença que avalia múltiplos domínios, o impacto das intervenções na atividade da doença AP e detecta alterações nos indivíduos e entre grupos. A pontuação MDA compreende 7 domínios relevantes relacionados à doença (contagem de articulações sensíveis/inchadas, pele, função física, dor, entese, avaliação geral baseada no paciente) e são recomendados para avaliar o alvo de terapia em APs.

Os pacientes são classificados como atingindo MDA se atenderem pelo menos 5 dos 7 critérios, enquanto aqueles que atingem os 7 indica atividade da doença muito baixa ou remissão, conforme tabela abaixo. A remissão pode ser uma meta de tratamento inatingível em pacientes com APs ativa. A baixa atividade da doença pode ser uma meta mais atingível (Zardin-Moraes *et al.*, 2020).

**Tabela 4 - Critérios de Atividade Mínima da Doença (MDA) na Artrite Psoriásica**

CRITÉRIOS	PONTUAÇÃO
Contagem de articulações dolorosas	≤ 1
Contagem de articulações edemaciadas	≤ 1
PASI ≤ 1 ou BSA	≤ 3
VAS para dor do paciente	≤ 15
VAS para atividade geral da doença do paciente	≤ 20
HAQ	≤ 0,5
Pontos de enteses doloridos	≤ 1

Fonte: Zardin-Moraes *et al.*, 2020 (adaptado)

### 3.1.6 Tratamento

As abordagens terapêuticas atuais visam cobrir todo o espectro clínico, desde o envolvimento das unhas e da pele até danos e inflamação nas articulações, tendões e enteses com o objetivo de atingir a remissão ou alternativamente, a atividade da doença baixa a mínima avaliada usando escores de Atividade da Doença na Artrite Psoriásica (DAPSA) ou doença inflamatória mínima avaliada usando o escore de atividade mínima da doença (MDA) (Schneeberger *et al.*, 2023).

Intervenções não farmacológicas e de estilo de vida como interrupção do tabagismo, controle de peso, fisioterapia, hidroterapia, podologia, terapia ocupacional e/ou psicologia clínica devem sempre ser recomendadas associadas com tratamento farmacológico (Harrison *et al.*, 2024).

O tratamento farmacológico segue uma abordagem empírica usando diversos medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) seguidos por DMARDs biológicos, caso os pacientes não respondam. Aproximadamente 50% dos pacientes necessitarão de terapia biológica. As taxas de resposta da doença para os inibidores de TNF e IL-17 são semelhantes, com 60% a 70% dos pacientes atingindo pelo menos uma resposta parcial (Ooms *et al.*, 2023).

As terapias disponíveis são os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), glicocorticoides, medicamentos antirreumáticos modificadores de doença sintéticos convencionais (csDMARDs) que inclui o metotrexato, sulfassalazina, leflunomida e ciclosporina, DMARDs biológicos (bDMARDs) como como os inibidores TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe), inibidores da interleucina IL17AR (ixekizumabe e secuquinumabe), inibidores de IL-23 (guselkumabe, risankizumabe e tildrakizumabe) e DMARDs sintéticos direcionados a alvos específicos (tsDMARDs) com os inibidores de Janus quinase (JAKi; tofacitinib e upadacitinib) e inibidores da fosfodiesterase 4 (apremilast) (Gialouri; Evangelatos;Fragoulis, 2022).

Com estratégias de tratamento em rápida evolução, as modalidades terapêuticas para os vários aspectos da APs visam bloquear seletivamente as citocinas pró-inflamatórias, uma vez que inibir a via inflamatória da doença resulta em melhores desfechos clínicos. Citocinas indutoras, intensificadoras e efetoras,

como IL-23, IL-17 e TNF, respectivamente, orquestram a inflamação da doença psoriásica e são os principais alvos terapêuticos. O bloqueio dessas citocinas com medicamentos biológicos tornou-se uma estratégia de tratamento com benefícios clínicos notáveis (Schett *et al.*, 2022).

As últimas atualizações das diretrizes de recomendação de tratamento desenvolvidas pelo Grupo de Pesquisa e Avaliação da Psoríase e Artrite Psoriásica (GRAPPA) em 2021 revisaram as evidências de diferentes classes de opções terapêuticas. A escolha da terapia é orientada de acordo com os domínios clínicos ativos predominantes e as comorbidades relevantes para APs (Sundanum;Orr;Veale, 2023).

Para a artrite periférica, medicamentos anti-inflamatórios modificadores de doenças sintéticas, inibidor da fosfodiesterase, medicamentos anti-reumáticos modificadores de doenças biológicas (DMARDs) (incluindo inibidores de TNF, IL-17 e IL-23) e inibidor da Janus quinase foram igualmente recomendados. Os DMARDs sintéticos ainda são fortemente recomendados devido à resposta observada em estudos observacionais, boa experiência de uso e acessibilidade universal. Para o domínio axial, os inibidores de TNF e IL-17 foram fortemente recomendados (Kao *et al.*, 2023).

Os inibidores do TNF (infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol e etanercepte) neutralizam o TNF, uma potente citocina importante na modulação do processo inflamatório articular e são eficazes na inibição da progressão radiográfica da doença. Os agentes anti-TNF demonstraram eficácia tanto em monoterapia quanto em combinação com medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) (Clunie *et al.*, 2018). Os inibidores da IL-17 (IL-17i), ao interagir com seu receptor, produz a quimioatração de neutrófilos, recrutamento de linfócitos T helper-17 e estimulação de macrófagos, células endoteliais e fibroblastos, perpetuando a resposta inflamatória. A IL-17A, a isoforma mais biologicamente ativa, é o principal alvo tanto para secuquinumabe quanto ixequizumabe. Os inibidores de JAK estão conquistando espaço como importantes opções de tratamento e tem mecanismo de ação na via JAK/STAT que regula a expressão de diferentes citocinas (Sunzini *et al.*, 2022).

A complexidade dos mecanismos imunopatogênicos e a variabilidade das estruturas acometidas tornam o manejo da doença desafiador. Indivíduos com APs podem ter vários domínios envolvidos e os medicamentos têm níveis de eficácia distintos em cada domínio com resultados díspares e divergentes. A desregulação imune, a expressão gênica modificada de citocinas e os variados fenótipos contribuem para a expressão da doença e justificam as diferenças na resposta às terapias biológicas (Carvalho; Hedrich, 2021).

Várias recomendações de tratamento foram publicadas na busca por uma terapia eficaz, no entanto carecem de detalhes de abordagem de tratamento até o alvo. Compreender a eficácia da terapia para os diferentes fenótipos pode contribuir para uma mudança em direção a escolha do tratamento mais adequado para cada indivíduo sem demora além de maximizar os resultados a longo prazo (Najm *et al.*, 2023).

Uma revisão sistemática mostrou que a atividade mínima da doença (MDA) é atingida apenas em 17% dos pacientes em uso de medicamentos anti-reumáticos sintéticos convencionais modificadores da doença (DMARDsc) e em apenas 57% daqueles em biológico (Zardin-Moraes *et al.*, 2020)

Em 2023, um artigo publicado por Kao e cols demonstrou que ao adotar uma estratégia de tratamento direcionada ao alvo, erosões ou danos articulares irreversíveis podem ter início retardados, diagnóstico precoce e tratamento adequado associado a melhores resultados.

Um estudo realizado demonstra que 27% dos pacientes apresentaram erosões radiográficas em média 10 meses após o início dos sintomas e 47% desenvolveram pelo menos uma erosão em 2 anos. Além disso, o atraso no diagnóstico e tratamento adequado da APs está associado a piores resultados e uma menor chance de remissão sem drogas (Kao *et al.*, 2023).

As abordagens de medicina de precisão envolvendo a estratificação dos pacientes e o uso de terapias direcionadas têm surgido recentemente para melhorar o diagnóstico e os resultados do tratamento de doenças molecular e clinicamente heterogêneas, como a APs. No entanto, a falta de biomarcadores para a estratificação do paciente e previsão de complicações dificulta a triagem, monitoramento e intervenção precoce. Apesar da desregulação imunológica comum

nos indivíduos, o imunofenótipo individual de cada paciente é único e a escolha do tratamento baseada na análise do espectro de fenótipos das células em sangue periférico por citometria de fluxo pode favorecer uma melhor resposta terapêutica.

A seleção de estratégias de tratamento ideais individualizada com a aplicação da fenotipagem de células imunes periféricas esclarece o estágio de diferenciação das células T (virgens ou de memória), as diferenças na linhagem ou funcionais das células T auxiliares (Th) 1 e Th2 ou células Th17 e o estado de ativação de moléculas de sinalização celular no processo patológico. Isto tem sido explorado para avaliação das características imunológicas e estratificação de pacientes para ajudar na terapia racionalizada e direcionada por meio da aplicação de medicina de precisão (Miyagama; Tanaka, 2022). No entanto, a prevenção ou a cura ainda parecem ser um desafio para os pesquisadores.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de corte transversal analítico de base hospitalar com amostra de conveniência.

### 4.2 LOCAL DA PESQUISA

O estudo foi desenvolvido no ambulatório de Artrite Psoriásica no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) e no Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas (LINAT), no período de setembro 2022 a abril 2024.

### 4.3 AMOSTRA DA PESQUISA

Foram incluídos neste estudo 68 pacientes com diagnóstico de Artrite Psoriásica estabelecido através do critério de classificação CASPAR (Anexo A). Para efeito comparativo da imunofenotipagem com as variáveis fizeram parte da amostra 24 pacientes em uso de anti-TNF, 22 com anti-IL 17, 17 indivíduos com DMARDsc e sem tratamento (controle) cinco pacientes.

O quadro clínico apresentado por cada paciente do estudo foi avaliado para classificá-los de acordo com as estruturas acometidas: (i) articular, (ii) cutâneo, (iii) articular, cutâneo e unhas e (iiii) articular e unha. Os pacientes, também foram caracterizados, baseado na apresentação clínica, e determinado os índices de atividade articular pelo DAPSAC e a atividade global da doença pelo MDA. O grupo controle foi pareado por sexo e idade.

Todos os indivíduos participantes do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), conforme exigência da referida resolução. Nenhuma coleta foi realizada sem a autorização prévia dos voluntários. As coletas de sangue não ocasionaram risco para o paciente e foram realizadas pela pesquisadora, profissional devidamente treinada, minimizando assim

o número de tentativas para a coleta e complicações, como hematoma (área arroxeadada na pele) local.

Após esclarecimento sobre o projeto de pesquisa, aqueles que concordaram com a participação no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, do qual receberam uma via e a segunda via com a equipe de pesquisadores. O TCLE foi aplicado nos grupos APs em tratamento e controle (sem uso de medicação).

Este projeto foi submetido à avaliação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Hospital das Clínicas da UFPE, de acordo com a resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (anexo B).

#### 4.4 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

Uma ficha clínica (Apêndice B) composta de dados demográficos, perfil de manifestações clínicas da doença, critérios classificatórios da Artrite Psoriásica, índices de atividade da doença como MDA (Anexo C) e DAPSAc (Anexo D) foram utilizados. Os dados complementares para caracterizar a amostra, relacionados a exames laboratoriais de imagem, provas de atividade inflamatória, comorbidades e medicações em uso foram coletados a partir dos prontuários eletrônicos disponibilizados pelo AGHU. As características clínicas da doença, a atividade da doença na artrite psoriásica (DAPSA), atividade mínima da doença (MDA) e o índice de gravidade da área da psoríase (PASI) foram recuperados do prontuário eletrônico para examinar associações com fenótipos celulares individuais.

#### 4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

##### 4.5.1 Pacientes

- a. Idade acima de 18 anos;
- b. Ser portador de artrite psoriásica pelos Critérios Classificatório de CASPAR.

#### **4.5.2 Controles**

- a. Idade acima de 18 anos;
- b. Pacientes portadores de APs e sem uso de drogas modificadoras da doença sintéticos convencionais e/ou biológico.

#### **4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

##### **4.6.1 Pacientes**

- a. Pacientes menores de 18 anos;
- b. Não consentimento em participar do estudo;
- c. História de outras doenças reumatológicas e inflamatórias concomitantes;
- d. Apresentar, no momento da coleta de dados, algum quadro infeccioso associado;
- e. Ter conhecimento de ser portador de imunodeficiências (congenitas ou adquiridas).

#### **4.7 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE AMOSTRAS**

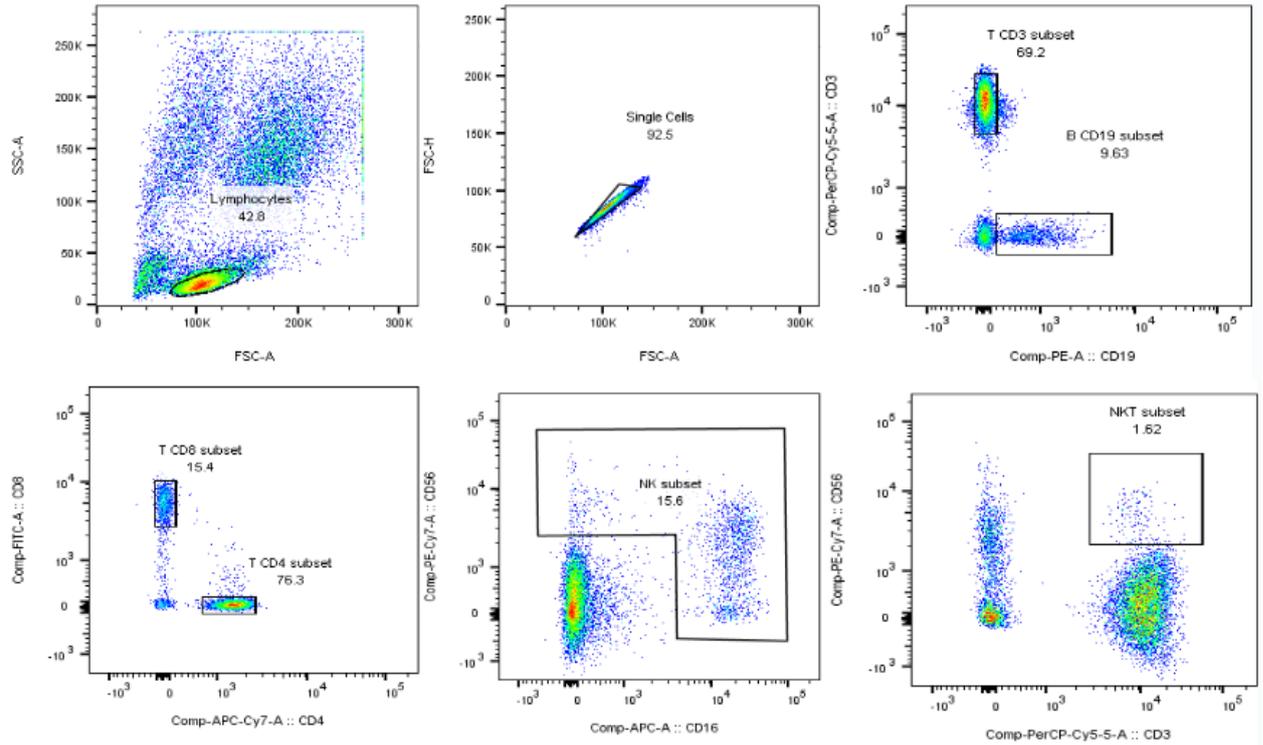
Após autorização prévia dos voluntários nos grupos controle e de pacientes em tratamento, foram coletadas 2mL de sangue em tubo com EDTA amostras de sangue para avaliação do perfil fenotípico das células e posterior análise. A imunofenotipagem das populações celulares de sangue periférico foi realizada pela metodologia de citometria de fluxo.

#### **4.8 OBTENÇÃO DE CÉLULAS MONONUCLEARES DO SANGUE PERIFÉRICO E MARCAÇÃO PARA IMUNOFENOTIPAGEM**

Alíquotas de 100 µL de sangue periférico foram adicionadas em tubo de poliestireno, e 2 mL de tampão de lise de hemácias (FACS® Lysing Buffer, Becton

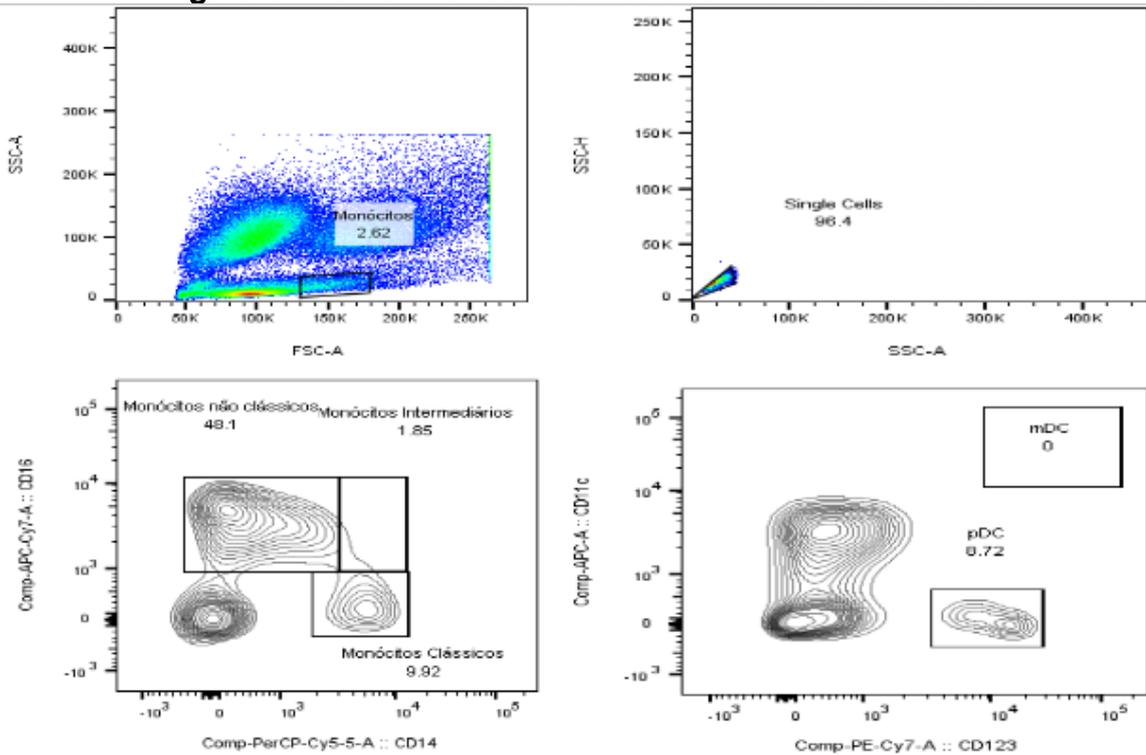
Dickinson, USA) foram adicionados em cada tubo, e as amostras foram então incubadas por 20 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, foram realizadas duas lavagens consecutivas que consistiram na adição de 2 mL de tampão salino-fosfato (PhosphateBuffered Saline - PBS) 1x concentrado (pH 7,4) seguida de centrifugação a 2000 rpm, freio 4 e aceleração de 6 por 5 min. Após a segunda lavagem, foi descartado o sobrenadante e as células foram marcadas com volume específico de anticorpo monoclonal conjugado a fluoróforos (BD Biosciences). Após a incubação, foi realizada uma última etapa de lavagem e aquisição no citômetro de fluxo FACSAria II (BD Biosciences, USA), no qual foram adquiridos 10.000 eventos celulares na região de linfócitos e 5.000 eventos na de monodendríticas. Foram adquiridas amostras marcadas e não marcadas para cada paciente e controle, de forma a excluir áreas de autofluorescência. Os dados obtidos foram analisados com o programa FlowJo (BD Biosciences, USA) e os resultados de linfócitos T, B, NK, NKT, monócitos e células dendríticas foram expressos em valores percentuais para geral cálculos estatísticos. A estratégia de *gating* (delimitação) foi estabelecida para selecionar as células do estudo. No painel de TBNK é demarcado o *gating* de linfócitos, seguido de singles cells e dentro destas últimas células é delimitado os linfócitos T CD3, B CD19+, NK e NKT. Dentro da delimitação (*gating*) de T CD3 é estabelecido o TCD4 e TCD8. Já no painel de monodendríticas, a delimitação teve início nos monócitos, em seguida os monócitos clássicos, intermediários e não clássicos, além das células dendríticas mieloides e plasmocitoides. Os resultados foram apresentados e analisados através de gráficos e tabelas.

**Figura 2 - Painel TBNK na Artrite Psoriásica**



Fonte: A autora, 2024

**Figura 3 - Painel Monodendríticas na Artrite Psoriásica**



Fonte: A autora, 2024.

#### 4.7.1 Painel de anticorpos

Os anticorpos foram adquiridos da BD Bioscience (San Jose, CA, EUA). Os painéis de anticorpos utilizados foram para células T, B, NK, NKT, monócitos e dendríticas, conforme tabela 5. Os anticorpos foram submetidos a ensaios de titulação prévia para definição do volume e o painel foi previamente compensado para minimizar a sobreposição dos espectros de emissão.

**Tabela 5 - Anticorpos utilizados para os Painéis de células TBNK e monodendríticas na Artrite Psoriásica**

Anticorpo	Fluorocromo	Clone
CD123	PE-Cy 7™ 7	7G3
CD16	APC-H7	3G8
CD14	PerCP-Cy 5.5	Não informado pelo fabricante
Lineage Cocktail 2 (Anti-CD3, CD14, CD19, CD20,CD56)	FITC	Não informado pelo fabricante
HLA-DR	PE	Não informado pelo fabricante
CD11c	APC	Não informado pelo fabricante
CD16	APC	B73.1
CD8	FITC	Não informado pelo fabricante
CD4	APC- H7	RPA-T4
CD56	PE - Cy™7	B159
CD19	PE	Não informado pelo fabricante
CD3	PerCP-Cy™5.5	UCHT1

Fonte: A autora, 2024.

#### 4.9 Análise estatística

Inicialmente foi realizada uma análise exploratória dos dados. Em seguida, os dados foram analisados quanto à normalidade através do teste de Shapiro-Wilk. Em dados paramétricos, as diferenças entre as médias foram analisadas através do teste T de *Student* ou ANOVA One-way com pós-teste de Tukey e os dados não paramétricos foram analisados com o teste de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. Para a análise de associação foram utilizados os testes de Chi-quadrado ou Teste Exato de Fisher. Para análise de correlação, foi utilizado o teste de correlação de Pearson ou de Spearman, a depender da normalidade dos dados. Todas as análises foram realizadas nos softwares IBM® SPSS® Statistics versão 25 e o GraphPadPrism versão 9.

## 5 RESULTADOS

As características clínico epidemiológicas estão descritas na tabela 6. Na nossa casuística, dos 68 pacientes com Artrite Psoriásica (APs), 73,5 % são do sexo feminino, a média de idade de 59,1 ( $\pm$  12,9), tempo da psoríase de 16,40 ( $\pm$ 11,5) e da APs de 11,8 ( $\pm$ 7,8). Dentre as comorbidades, as mais frequentes em ordem decrescente foram, sedentarismo em 88%, hipertensão arterial 63,2%, dislipidemia 38,2% e diabetes mellitus em 27,9%.

**Tabela 6 – Caracterização clínico-epidemiológica e comorbidades de 68 pacientes com Artrite Psoriásica**

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>N = 68 (%)</b>
<b>Idade</b>	
Média (DP)	59,1 ( $\pm$ 12,9)
Mediana (min-máx.)	62,0 (18-82)
<b>Tempo de doença (psoríase)</b>	
Média (DP)	16,4 ( $\pm$ 11,5)
Mediana (min-máx.)	15,0 (3-56)
<b>Tempo de doença (artrite psoriásica)</b>	
Média (DP)	11,8 ( $\pm$ 7,8)
Mediana (min-máx.)	10,0 (0-35)
<b>Sexo</b>	
Feminino	50 (73,5)
Masculino	18 (26,5)
<b>Comorbidades</b>	
Sedentarismo	60 (88,2)
Hipertensão arterial	43 (63,2)
Dislipidemia	26 (38,2)
Diabetes mellitus	19 (27,9)
Chikungunya prévia	11 (16,2)
Hipotireoidismo	7 (10,3)
Tabagismo	4 (6,0)
Etilismo	4 (6,0)
Fibromialgia	3 (4,4)
Tuberculose pulmonar	3 (4,4)
Doença cardiovascular	2 (2,9)
Hepatite B	2 (2,9)
Neoplasia	1 (1,5)
Osteoporose	0 (0,0)
Hepatite C	0 (0,0)
HIV	0 (0,0)
Doença renal crônica	0 (0,0)

Fonte: A autora, 2024.

Na tabela 7 estão os valores referentes à avaliação da doença pelos índices da DAPSAc e MDA. Podemos observar que 42,6% dos pacientes atingiram a mínima atividade de doença pelo MDA e 58,8% estavam em remissão/leve atividade pelo DAPSAc.

**Tabela 7 – Avaliação da atividade da doença pelo DAPSAc e MDA em 68 pacientes com Artrite Psoriásica**

ÍNDICE DE ATIVIDADE DE DOENÇA	N = 68 (%)
DAPSAc (Escore de Atividade de Doença clínico)	
Moderada e alta atividade (> 13)	28 (41,2)
Remissão e baixa atividade (≤ 13)	40 (58,8)
MDA (Mínima Atividade Doença)	
Não atingiu mínima atividade de doença (< 5)	39 (57,4)
Atingiu mínima atividade de doença (≥ 5)	29 (42,6)

Fonte: A autora, 2024.

As drogas utilizadas pelos pacientes no momento do estudo estão na tabela 8. Como mostra a figura, 35,3% dos pacientes estavam em uso de anti -TNF e 32,4% com anti-IL17, associado ou não ao metotrexato em ambos os grupos e 25% tratados com metotrexato em monoterapia.

**Tabela 8 – Drogas utilizadas no tratamento de 68 pacientes com Artrite Psoriásica**

Droga utilizada	N = 68 (%)
<b>Sem tratamento</b>	<b>5/68 (7,4)</b>
<b>Metotrexato (MTX) em monoterapia</b>	<b>17/68 (25,0)</b>
<b>Anti-TNF com ou sem MTX</b>	<b>24/68 (35,3)</b>
Adalimumabe	13 (19,1)
Certolizumabe	1 (1,5)
Etanercepte	5 (7,4)
Golimumabe	3 (4,4)
Infliximabe	2 (2,9)
<b>Anti-IL 17 com ou sem MTX</b>	<b>22/68 (32,4)</b>
Secuquinumabe	22 (32,4)

Fonte: A autora, 2024.

Na tabela 9 e figura 4 mostram os valores da fenotipagem das células imunológicas do sangue de acordo com o grupo de tratamento. Nossos resultados indicam um aumento na frequência de células T CD4+ no sangue periférico dos grupos de pacientes em uso de DMARDs ( $p=0,0078$ ), anti-IL 17 ( $p= 0,0009$ ) e com anti-TNF ( $p=0,0109$ ) em comparação com o grupo controle sem medicação.

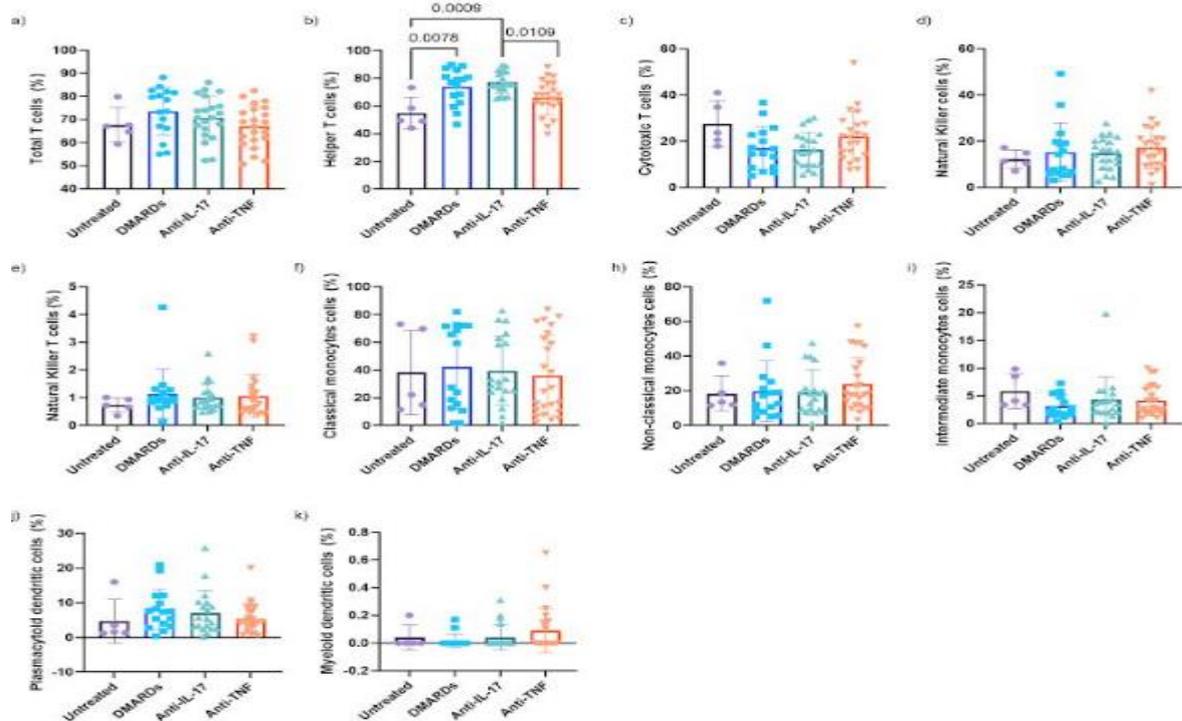
**Tabela 9 - Valores de imunofenotipagem dos 68 pacientes com APs de acordo com o tratamento**

	GRUPO							
	Sem tratamento		DMARDs		Anti-IL 17		Anti-TNF	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
T totais	67,74	7,53	73,59	10,48	70,81	9,35	67,09	9,11
T auxiliares	54,98	11,50	73,96	12,90	77,17	7,58	66,26	12,39
T citotóxicos	27,58	9,89	17,10	9,34	16,36	7,57	22,49	10,59
Natural Killers	12,22	3,93	15,30	12,58	14,89	6,87	17,34	9,32
NKT	0,74	0,26	1,14	0,89	1,01	0,51	1,07	0,77
Linfócitos B	11,17	4,84	9,63	6,17	8,38	5,25	12,33	5,68
Mon clássicos	38,34	30,50	41,30	29,54	36,91	25,46	36,31	28,87
Mon não clássicos	18,34	10,17	19,73	17,50	19,11	13,10	23,91	15,38
Mon intermediários	5,85	3,10	3,17	2,02	4,31	4,12	4,17	2,74
pDC	4,75	6,35	8,03	5,82	7,08	6,34	5,45	4,24
mDC	0,04	0,09	0,02	0,05	0,04	0,09	0,09	0,16

NKT: células T natural killers; pDC: células dendríticas plasmocitóides; mDC: células dendríticas mielóides

Fonte: A autora, 2024.

**Figura 4 - Associações entre o tratamento e o perfil imunofenotípico das células T, B, NK, NKT, monócitos e dendríticas dos 68 pacientes com Artrite Psoriásica**



Fonte: A autora, 2024.

Dos 68 pacientes tratados com anti-IL 17, anti-TNF ou a monoterapia com Metotrexato, 36,4%, 58,3%, 23,5% respectivamente alcançaram a mínima atividade da doença. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos de anti-IL 17 (P=0,602), anti-TNF (P= 0,074) ou a monoterapia com Metotrexato (P = 0,091), pelo teste exato de Fisher (Tabela 10). No entanto, as taxas de resposta de MDA foram mais altas entre os pacientes em uso de anti-TNF (58,3%).

**Tabela 10 – Associação da atividade da doença pelo MDA de 68 pacientes de acordo com a medicação em uso, considerando que 5 pacientes não receberam nenhum tratamento**

MDA/Droga		DMARDs Monoterapia MTX		Anti-IL 17		Anti TNF	
		N = 17 (%)		N = 22 (%)		N = 24 (%)	
		Não (%)	Sim (%)	Não (%)	Sim (%)	Não (%)	Sim (%)
MDA	(< 5)	26 (51,0)	13 (76,5)	25 (54,3)	14 (63,6)	29 (65,9)	10 (41,7)
	(≥ 5)	25 (49,0)	4 (23,5)	21 (45,7)	8 (36,4)	15 (34,1)	14 (58,3)
Valor de P*		0,091		0,602		0,074	

\* Teste exato de Fisher

Fonte: A autora, 2024.

Não houve associação entre a terapia utilizada pelo paciente e a classificação da atividade (Remissão/Leve e Moderada/Alta) da doença pelo DAPSAc (tabela 11).

**Tabela 11 - Associação da atividade da doença pelo DAPSAc de 68 pacientes de acordo com a medicação em uso, considerando que 5 pacientes não receberam nenhum tratamento**

DAPSAc/Droga		DMARDs Monoterapia MTX		Anti-IL 17		Anti TNF	
		N = 17 (%)		N = 22 (%)		N = 24 (%)	
		Não (%)	Sim (%)	Não (%)	Sim (%)	Não (%)	Sim (%)
DAPSAc	(≤ 13)	33 (64,7)	7 (41,2)	27 (58,7)	13 (59,1)	23 (52,3)	17 (70,8)
	(> 13)	18 (35,3)	10 (58,8)	19 (41,3)	9 (40,9)	21 (47,7)	7 (29,2)
Valor de P*		0,099		1,000		0,198	

\* Teste exato de Fisher

≤ 13 = Remissão ou baixa atividade da doença; > 13 = Moderada ou alta atividade da doença

Fonte: A autora, 2024.

As tabelas 12, 13 e 14 mostram os valores de fenotipagem nos pacientes em uso de MTX em monoterapia, anti-TNF e anti-IL 17 com ou sem metotrexato (MTX) respectivamente, segundo terem ou não alcançado a mínima atividade de doença

(MDA). Na tabela 12, não foi observada associação no grupo de indivíduos em uso de MTX em monoterapia com o controle da atividade de doença (MDA).

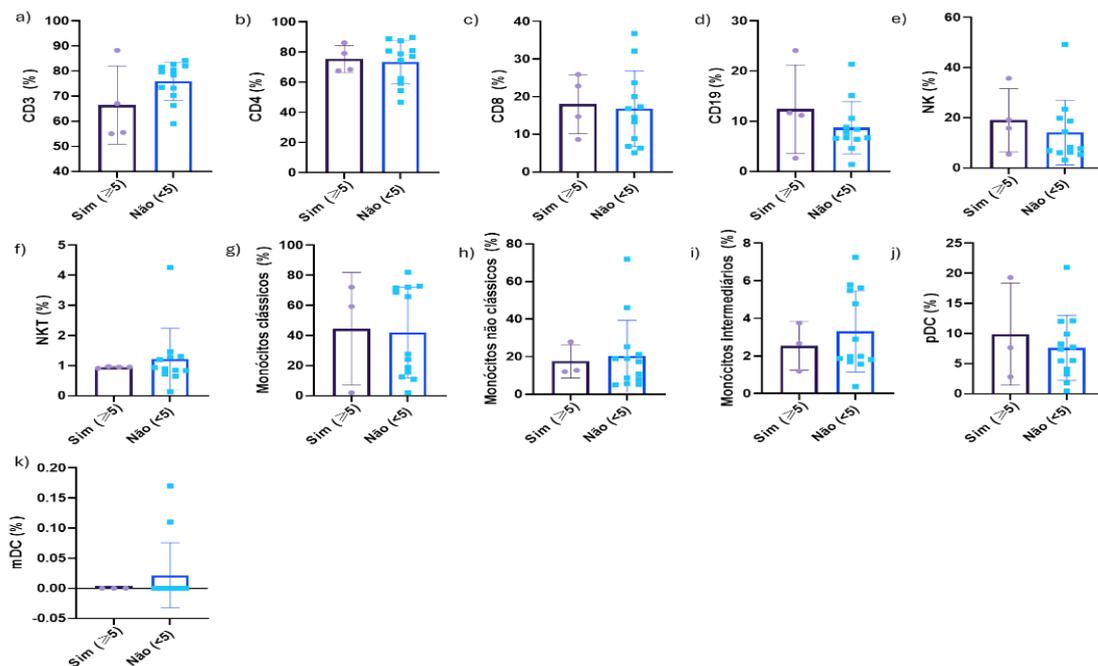
**Tabela 12 - Valores de imunofenotipagem dos 17 pacientes do grupo MTX em monoterapia e avaliação de atividade da doença pelo MDA**

Valores de fenotipagem do grupo MTX mono	MDA			Valor de P
		Sim ( $\geq 5$ )	Não ( $< 5$ )	
Linfócitos T totais	Média	66,48	75,96	0,1201
Linfócitos T CD4	Média	75,40	73,48	0,8068
Linfócitos T CD8	Média	18,01	16,79	0,8311
Linfócitos B	Média	12,41	8,703	0,3144
Natural Killers	Mediana	17,45	7,92	0,5209
Células NKT	Mediana	0,950	0,910	0,7522
Monócitos clássicos	Mediana	59,30	27,60	0,9000
Monócitos não clássicos	Mediana	12,70	17,30	0,7036
Monócitos intermediários	Média	2,537	3,315	0,5648
pDC	Média	9,907	7,600	0,5544
<b>mDC</b>	Mediana	0,00	0,00	>0,9999

O indivíduo atinge a atividade mínima da doença quando o MDA for maior ou igual a 5.

Fonte: A autora, 2024.

**Figura 5 - Associação da atividade da doença pelo MDA em pacientes com artrite psoriásica que utilizaram apenas metotrexato**



Fonte: A autora, 2024.

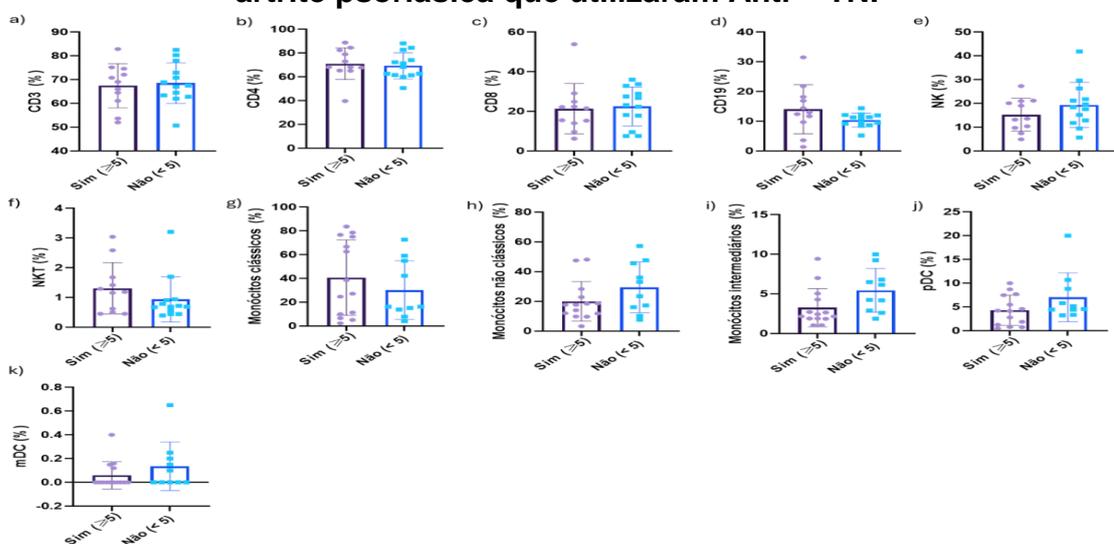
Na tabela 13 podemos observar que não houve associação entre os valores de fenotipagem no grupo anti-TNF e atividade da doença (figura 6). No entanto, o valor de  $P = 0,0512$  para os monócitos intermediários foi um achado importante para ser discutido, uma vez que mais estas células estão implicadas na inflamação da artrite psoriásica. Os dados demonstram frequências mais altas de monócitos intermediários mais pronunciados nos indivíduos em uso de anti-TNF que não atingiram atividade mínima da doença pelo MDA.

**Tabela 13 - Valores de imunofenotipagem dos 24 pacientes do grupo Anti -TNF e avaliação de atividade da doença pelo MDA**

Valores de fenotipagem do grupo anti-TNF	MDA			Valor de P
		Sim ( $\geq 5$ )	Não ( $< 5$ )	
Linfócitos T totais	Média	67,46	68,56	0,7667
Linfócitos T CD4	Média	71,15	69,27	0,7093
Linfócitos T CD8	Mediana	21,50	23,20	0,4585
Linfócitos B	Média	14,05	10,40	0,1410
Natural Killers	Média	15,26	19,34	0,2504
Células NKT	Mediana	1,190	0,690	0,2455
Monócitos clássicos	Média	40,66	30,21	0,3941
Monócitos não clássicos	Média	19,99	29,40	0,1427
<b>Monócitos intermediários</b>	<b>Média</b>	<b>3,262</b>	<b>5,451</b>	<b>0,0512</b>
pDC	Mediana	4,195	4,865	0,1375
mDC	Média	0,059	0,135	0,2592

Fonte: A autora, 2024.

**Figura 6 – Associação da atividade da doença pelo MDA nos 24 pacientes com artrite psoriásica que utilizaram Anti – TNF**



Fonte: A autora, 2024.

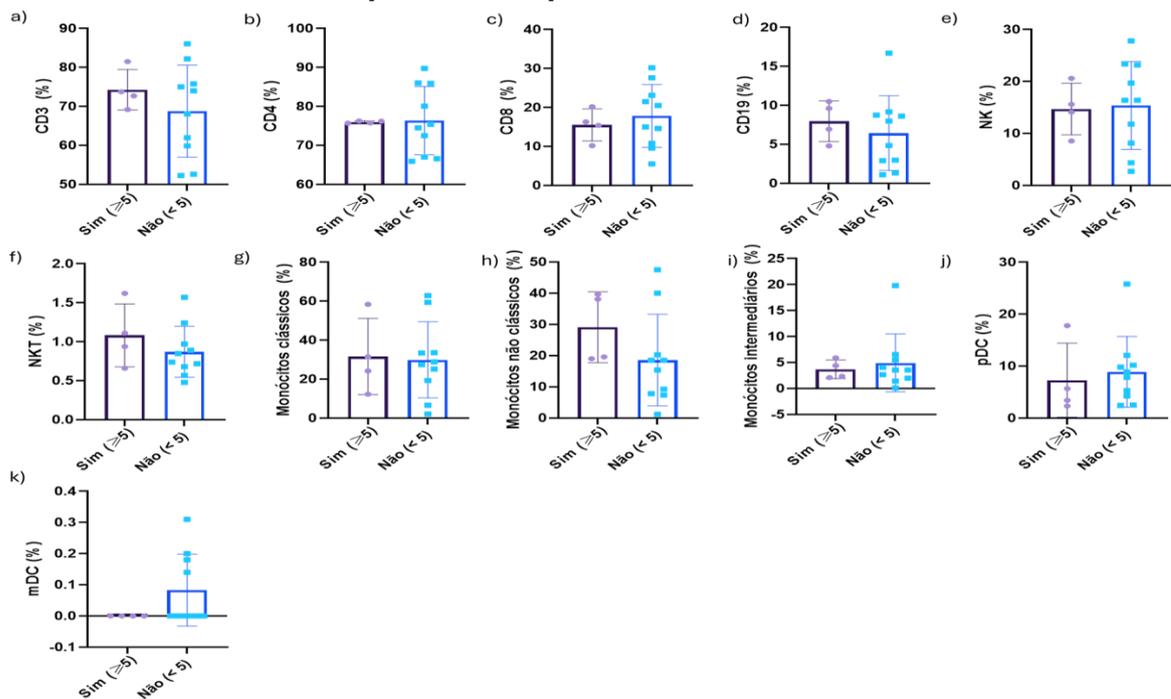
Os valores de imunofenotipagem no grupo Anti-IL 17 (tabela 14) não apresentaram associação estatística com a avaliação de atividade da doença pelo MDA (figura 7).

**Tabela 14 - Valores de imunofenotipagem dos 22 pacientes do grupo Anti-IL 17 e avaliação de atividade da doença pelo MDA**

Valores de fenotipagem do grupo anti-IL-17		MDA		Valor de P
		Sim ( $\geq 5$ )	Não ( $< 5$ )	
Linfócitos T totais	Média	74,30	68,80	0,3953
Linfócitos T CD4	Média	76,00	76,37	0,9356
Linfócitos T CD8	Média	15,53	17,84	0,6012
Linfócitos B	Média	7,975	6,443	0,5625
Natural Killers	Média	14,71	15,39	0,8845
Células NKT	Média	1,083	0,8710	0,3230
Monócitos clássicos	Média	31,60	29,90	0,8852
Monócitos não-clássicos	Média	29,10	18,58	0,2256
Monócitos intermediários	Média	3,69	4,92	0,6778
pDC	Mediana	4,56	8,37	0,5395
mDC	Mediana	0,000	0,000	0,2957

Fonte: A autora, 2024.

**Figura 7 – Associação da atividade da doença pelo MDA nos 22 pacientes com artrite psoriásica que utilizaram anti-IL 17**



Fonte: A autora, 2024.

A análise de correlação de Pearson mostrou que existe uma correlação positiva fraca ( $R = 0,29$ ) da subpopulação de linfócitos B CD19+ com a pontuação da atividade da doença na artrite psoriásica do MDA ( $p = 0,02$ ) (Tabela 15). Descobrimos uma diferença significativa na frequência de células B, a proporção de células B CD19 + encontradas foi maior em pacientes que atingiram a atividade mínima da doença pelo MDA. O valor de  $P = 0,05$  para os linfócitos T CD3 + pode ser um resultado que deve ser valorizado.

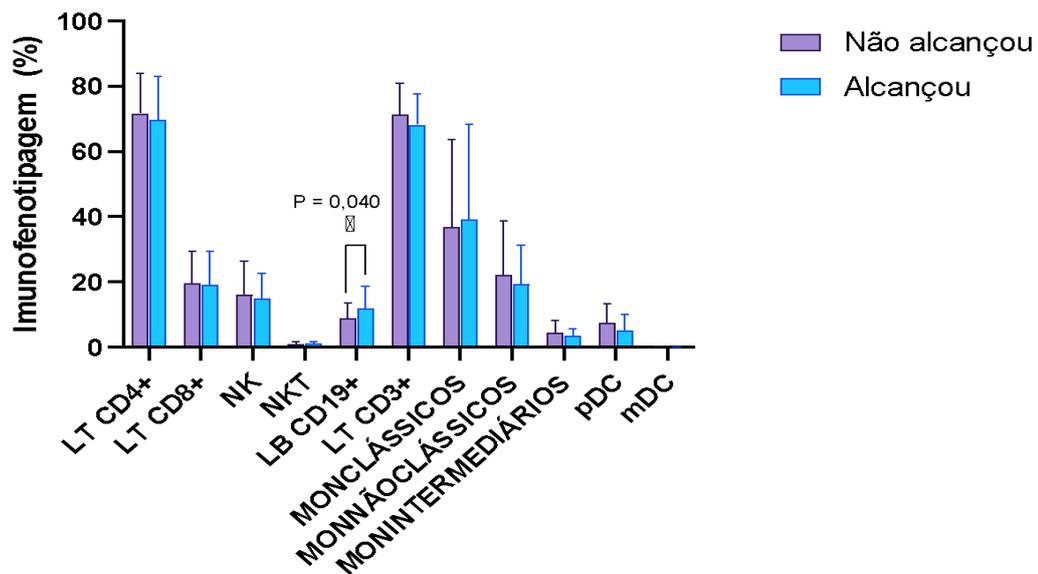
**Tabela 15 - Coeficientes de correlação de Pearson (R) e valores de P para comparações entre as subpopulações e atividade de doença pelo MDA**

Subpopulação	R	Valor de P
Linfócitos T totais	-0,24	0,05
Linfócitos T CD4	-0,04	0,74
Linfócitos T CD8	-0,04	0,78
Linfócitos B CD19+	0,29	0,02
Natural Killers	0,01	0,91
Células NKT	0,12	0,34
Monócitos clássicos	0,00	0,99
Monócitos não-clássicos	-0,03	0,82
Monócitos intermediários	-0,19	0,12
pDC	-0,16	0,21
mDC	0,01	0,93

Fonte: A autora, 2024.

A figura 8 demonstra que diferenças nas médias das células B CD19 + no sangue periférico de pacientes com artrite psoriásica entre os pacientes que alcançaram e que não atingiram a atividade mínima da doença. Houve um aumento na média da subpopulação de linfócitos B CD19 + (LB CD19 +) em pacientes que alcançaram o MDA ( $P = 0,040$ ).

**Figura 8 - Diferenças nas médias de subpopulações segundo a atividade de doença pelo MDA na artrite psoriásica**



Fonte: A autora, 2024.

A análise de células do sangue periféricas em pacientes com APs no grupo de pacientes em tratamento com MTX e suas relações com a atividade de doença identificou diferença estatística entre os valores de fenotipagem no grupo MTX em monoterapia e atividade da doença pelo DAPSAC, conforme apresentada na tabela 16 e figura 9. Encontramos um aumento das células T CD3 + ( $P = 0,0108$ ) em indivíduos que apresentaram moderada ou alta atividade da doença. Já os pacientes com aumento das natural killers (NK) alcançaram uma resposta clínica favorável pelo DAPSAC  $\leq 13$  (Tabela 16 e figura 9).

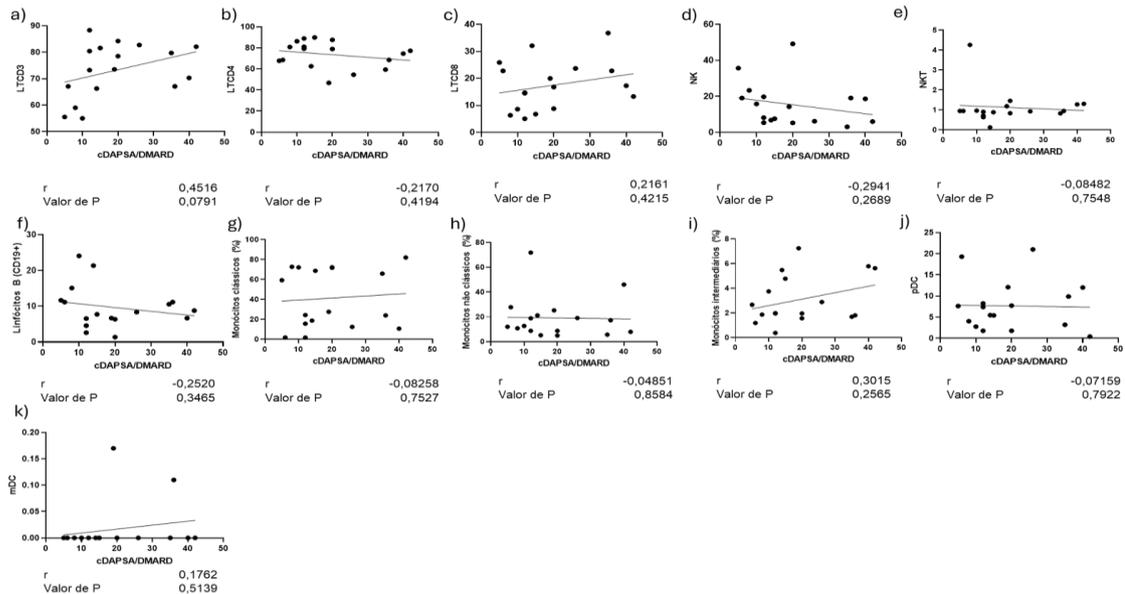
**Tabela 16 - Valores de imunofenotipagem dos 17 pacientes do grupo MTX em monoterapia e avaliação de atividade da doença pelo DAPSAC**

Valores de fenotipagem do grupo MTX mono		DAPSAC		Valor de P
		Sim ( $> 13$ )	Não ( $\leq 13$ )	
<b>Linfócitos T totais</b>	<b>Média</b>	<b>77,66</b>	<b>65,03</b>	<b>0,0108</b>
Linfócitos T CD4	Média	70,12	78,85	0,2245
Linfócitos T CD8	Média	19,51	13,88	0,2841
Linfócitos B	Mediana	7,77	11,45	0,3277
<b>Natural Killers</b>	<b>Mediana</b>	<b>6,85</b>	<b>19,45</b>	<b>0,0360</b>
Células NKT	Mediana	0,93	0,95	0,9317
Monócitos clássicos	Mediana	46,75	37,50	0,5622
Monócitos não-clássicos	Mediana	13,04	15,80	0,3132
Monócitos intermediários	Média	3,89	1,97	0,0637
pDC	Média	7,91	8,24	0,9165
mDC	Mediana	0,00	0,00	0,5000

$\leq 13$  = Remissão ou baixa atividade da doença;  $> 13$  = Moderada ou alta atividade da doença

Fonte: A autora, 2024.

**Figura 9 - Análise de correlação – DAPSAc por paciente com artrite psoriásica que utilizou DMARDs por subpopulação de células imunes**



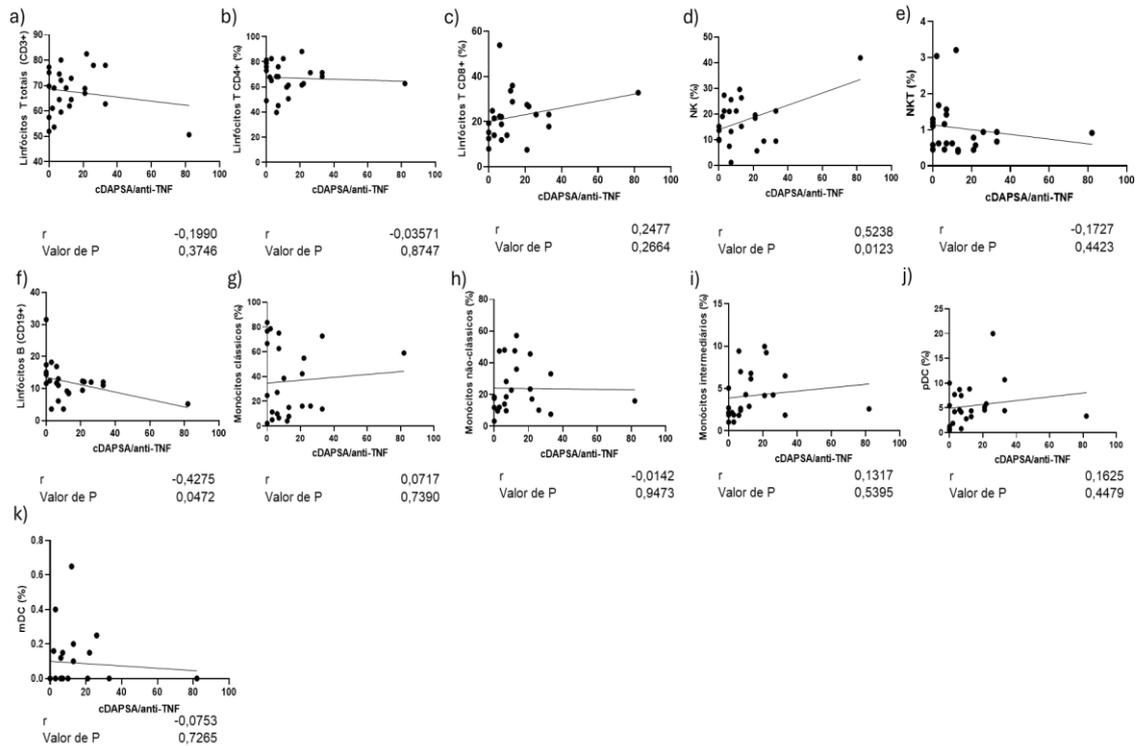
Na tabela 17, o estudo do perfil imunofenotípico nos pacientes do grupo anti-TNF não evidenciou nenhuma correlação com a atividade da doença pelo DAPSAc.

**Tabela 17- Valores de imunofenotipagem dos 24 pacientes do grupo anti – TNF e avaliação de atividade da doença pelo DAPSAc**

Valores de fenotipagem do grupo anti-TNF		DAPSAc		Valor de P
		Sim (> 13)	Não (≤ 13)	
Linfócitos T totais	Média	68,32	66,63	0,7080
Linfócitos T CD4	Média	69,12	65,19	0,5216
Linfócitos T CD8	Média	22,65	22,44	0,9674
Linfócitos B	Mediana	11,50	12,05	0,3749
Natural Killers	Média	19,36	16,59	0,5469
Células NKT	Mediana	0,72	1,13	0,3024
Monócitos clássicos	Mediana	42,30	24,70	0,5761
Monócitos não-clássicos	Média	21,89	24,74	0,6889
Monócitos intermediários	Média	5,52	3,62	0,1248
pDC	Média	7,72	4,52	0,0932
mDC	Mediana	0,06	0,10	0,5177

Fonte: A autora, 2024.

**Figura 10 - Análise de correlação – DAPSAc por paciente com artrite psoriásica que utilizou anti-TNF por subpopulação de células imunes**



Fonte: A autora, 2024

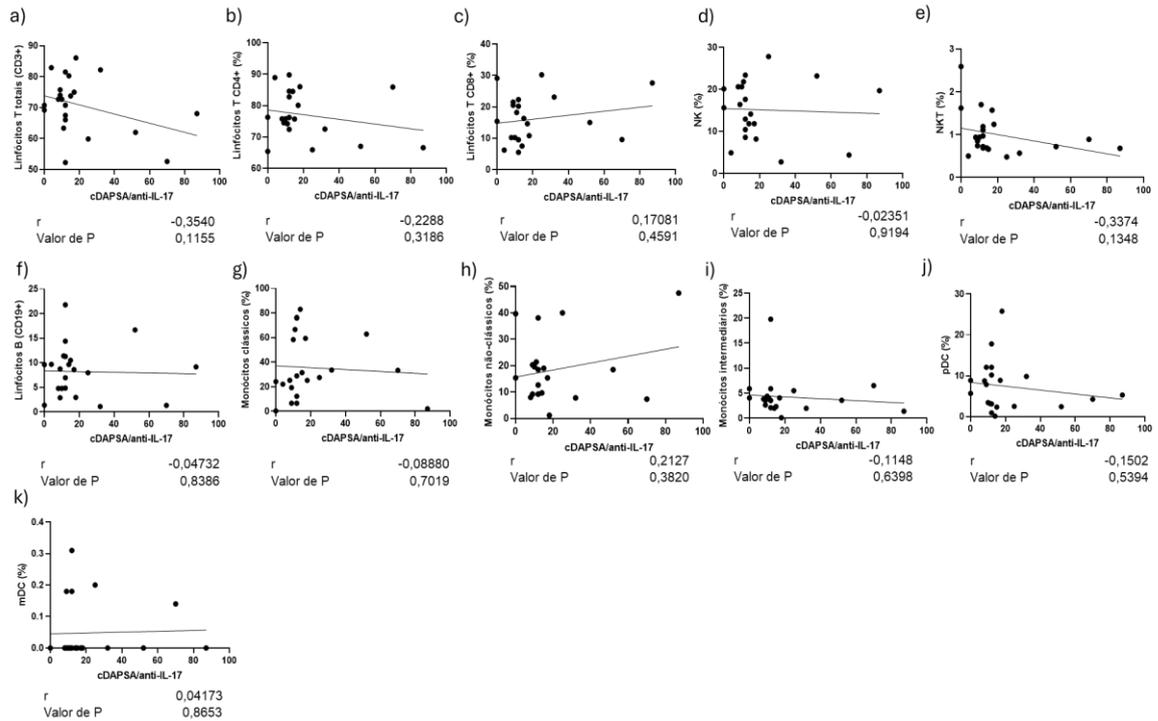
Não foi observada correlação estatística entre a atividade da doença pelo DAPSAc e os valores de fenotipagem em pacientes em uso a medicação anti-IL 17, conforme observado na tabela 18 e figura 11.

**Tabela 18 - Valores de imunofenotipagem dos 22 pacientes do grupo Anti-IL 17 e avaliação de atividade da doença pelo DAPSAc**

Valores de fenotipagem do grupo anti-IL 17		DAPSAc		Valor de P
		Sim (> 13)	Não (≤ 13)	
Linfócitos T totais	Média	71,11	70,58	0,9020
Linfócitos T CD4	Mediana	75,70	76,00	0,6511
Linfócitos T CD8	Média	17,19	15,69	0,6646
Linfócitos B	Média	7,56	8,99	0,5501
Natural Killers	Média	13,74	15,72	0,5259
Células NKT	Média	0,83	1,13	0,1869
Monócitos clássicos	Média	39,84	34,70	0,6587
Monócitos não-clássicos	Média	18,49	19,66	0,8522
Monócitos intermediários	Mediana	2,34	3,92	0,1823
pDC	Mediana	4,260	6,77	0,45
mDC	Mediana	0,00	0,00	>0,9999

Fonte: A autora, 2024.

**Figura 11 - Análise de correlação – DAPSAc por paciente com artrite psoriásica que utilizou anti-IL 17 por subpopulação de células imunes**



Fonte: A autora, 2024.

Não foi observada correlação (de Pearson) entre as subpopulações e a atividade da doença pelo DAPSAc, conforme estudo fenotípico celular observado na tabela 19.

**Tabela 19 - Coeficientes de correlação de Pearson (R) e valores de P para comparações entre as subpopulações e atividade de doença pelo DAPSAc**

Subpopulação	R	Valor de P
Linfócitos T totais	-0,06	0,63
Linfócitos T CD4	-0,03	0,84
Linfócitos T CD8	0,12	0,33
Linfócitos B	-0,24	0,06
Natural Killers	0,10	0,44
Células NKT	-0,17	0,18
Monócitos clássicos	0,04	0,97
Monócitos não-clássicos	0,03	0,74
Monócitos intermediários	0,03	0,79
pDC	-0,06	0,81
mDC	0,04	0,66

Fonte: A autora, 2024.

Os índices MDA e DAPSAc utilizados na prática clínica quando comparados apresentam os valores de P diferentes, conforme demonstrado na tabela 20.

**Tabela 20 - Valores de imunofenotipagem e avaliação da atividade de doença por DAPSAc e MDA**

	cDAPSA			MDA		
	≤ 13	>13	Valor P	≥ 5	< 5	Valor P
Linfócitos T totais	68.0 ± 9.0	72.9 ± 9.8	0.04	68.2 ± 9.5	71.3 ± 9.6	0.20
Linfócitos T CD4	71.0 ± 13.1	70.7 ± 12.2	0.92	69.7 ± 13.4	71.7 ± 12.2	0.54
Linfócitos T CD8	19.1 ± 10.3	20.2 ± 9.1	0.66	19.2 ± 10.2	19.7 ± 9.6	0.84
Natural Killers	16.3 ± 7.5	14.6 ± 11.4	0.46	15.0 ± 7.7	16.1 ± 10.3	0.63
Células NKT	1.2 ± 0.8	0.9 ± 0.3	0.05	1.1 ± 0.6	1.0 ± 0.8	0.59
Linfócitos B	11.1 ± 6.2	9.1 ± 4.9	0.18	12.0 ± 6.7	9.0 ± 4.6	0.05
Monócitos clássicos	36.4 ± 29.4	40.1 ± 25.2	0.59	39.2 ± 29.0	37.0 ± 26.7	0.75
Monócitos não-clássicos	22.5 ± 15.8	19.1 ± 13.5	0.38	19.3 ± 12.0	22.1 ± 16.5	0.46
Monócitos intermediários	4.0 ± 3.4	4.3 ± 2.7	0.72	3.4 ± 2.2	4.5 ± 3.6	0.16
pDC	5.7 ± 4.5	7.6 ± 6.5	0.15	5.2 ± 4.8	7.4 ± 5.8	0.11
mDC	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.28	0.0 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.40

> 13 Moderada e alta atividade; Remissão e baixa atividade (≤ 13); Não atingiu mínima atividade de doença (< 5); Atingiu mínima atividade de doença (≥ 5)

## 6 DISCUSSÃO

Neste trabalho foram estudados a imunocaracterização fenotípica das células T, B, NK, NKT, monócitos e células dendríticas, de forma inédita, no sangue periférico de pacientes portadores de Artrite Psoriásica e comparações com índices relacionados à atividade da doença em pacientes tratados com DMARD biológico (DMARDb) e com DMARD sintético convencional (DMARDsc).

No que se refere à caracterização da amostra, os dados podem ter sido influenciados devido às limitações quanto ao número pequeno de amostras e a amostragem ter sido por conveniência. No entanto, não existe diferença entre os sexos e se manifesta entre uma média de idade variando entre os 30 e 50 anos (Bernardi *et al.*, 2024). Acomete até 30% dos pacientes simultaneamente ou após o aparecimento da psoríase em 82-87% dos casos e precede a doença de pele em 13-18% dos pacientes (Carneiro *et al.*, 2021), corroborando com resultados do estudo. Várias comorbidades como doença cardiovascular, hipertensão, síndrome metabólica, doença hepática, obesidade, depressão e ansiedade estão associadas à APs e uma qualidade de vida comprometida (Walsh *et al.*, 2018).

Em nosso estudo, que teve como base o cenário de prática clínica, podemos observar que apenas 42,6% dos indivíduos atingiram mínima atividade de doença ou remissão pelo MDA e 58,8% pelo DAPSAc. Os valores de imunofenotipagem quando comparados com a avaliação da atividade de doença por DAPSAc e MDA apresentaram valores de P diferentes. Um estudo realizado em 2019 por Gonçalves e cols, ao comparar os índices MDA e DAPSAc e avaliar a viabilidade em pacientes ambulatoriais, concluiu que a MDA pode ser mais viável que o DAPSAc. O MDA inclui domínios articular, pele, enteses e questionário de qualidade de vida, enquanto o DAPSA estratifica a atividade da doença em remissão, baixa, moderada ou alta atividade da doença, e não avalia pele, entesite nem qualidade de vida. A única limitação do MDA é a realização do PCR.

Ao se avaliar a relação dos imunofenótipos de pacientes com Artrite Psoriásica com e sem uso de medicações, o aumento das células T CD4 + no grupo de indivíduos em tratamento com metotrexato, anti-IL 17 e anti-TNF em relação aos controles sem uso de medicação indica expansão geral das células T CD4+ em condições inflamatórias. Sabemos que os linfócitos T CD4 + contribuem para a

inflamação através da produção de citocinas como IL-17 e TNF. Esse aumento dos linfócitos T CD4+ pode ser reflexo do papel hierárquico dessas células derivadas do microambiente inflamatório das articulações inflamadas fazendo com que mais células T CD4+ sejam expressas e, conseqüentemente, encontradas em níveis aumentados no sangue periférico, o que reflete doença ativa.

As células Tregs particularmente aquelas que expressam um perfil imunossupressor (ou seja, CD4+CD45+ Foxp3+) também participam na patogênese da APs. Outra justificativa para uma resposta inflamatória intensa sustentada com maior expressão de TCD4+ citotóxicas se deve a redução na frequência das T regs ou um mecanismo de compensação, que não são capazes de inibir as vias de sinalização. Em um estudo de Wang et al., 2020 os pacientes com APs apresentaram frequências de Treg periféricas mais baixas em comparação com controles saudáveis, o que foi acompanhado por um aumento nas células Th17 e significativamente correlacionado negativamente com a atividade da doença APs (Lobão et al., 2024).

A doença psoriásica apresenta um curso crônico com períodos de recidiva e infrequentes de remissão. As vias imunoinflamatórias associadas à IL-17 e TNF são relevantes na APs, o que levou ao desenvolvimento de agentes terapêuticos direcionados a essas citocinas e vias de sinalização. Porém a variabilidade de resposta entre diferentes terapias que suprimem vias inflamatórias específicas ainda não é totalmente entendida (Lobão et al., 2024).

Esse achado, aumento de Th (CD4+), também pode inferir que os DMARDs convencionais (metotrexato), anti-IL 17 e anti-TNF parecem não ter sido capazes de reduzir células Th (CD4+), porém mais estudos são necessários para confirmar o papel das células T CD4 + no processo inflamatório da APs.

A análise de associação de Fisher mostrou que não houve significância estatística entre a atividade de doença na artrite psoriásica pelo MDA e DAPSAc e o tratamento utilizado. A ausência de significância estatística e de correlação em alguns achados era esperada, visto as limitações do “n” amostral que pode ter influenciado nesses resultados. No entanto, podemos perceber que o grupo que mais atingiu o controle eficaz da doença foi dos indivíduos em uso de anti-TNF.

No estudo também podemos observar que apesar de não haver associação entre os valores de fenotipagem no grupo anti-TNF e atividade da doença, o valor de  $P = 0,0512$  para os monócitos intermediários deve ser considerado. Os monócitos intermediários são conhecidos por produzir citocinas pró-inflamatórias, como TNF e estão frequentemente associados a um estado inflamatório ativo, característica chave da artrite psoriásica (Martínez-Ramos *et al.*, 2022).

O tratamento inicial da APs leve pode incluir terapias tópicas e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Já os pacientes com atividade psoriásica moderada a grave ou indicadores de prognóstico ruim são recomendados medicamentos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos (DMARDs) e DMARDs biológicos (Walsh *et al.*, 2018). De acordo com a literatura, um trabalho de revisão sistemática demonstrou que a atividade mínima da doença (MDA) foi atingida em apenas em 17% dos pacientes em uso de medicamentos antirreumáticos sintéticos convencionais modificadores da doença (DMARDsc) e 57% daqueles com biológicos (Zardin-Moraes *et al.*, 2020). Segundo Ooms *et al.*, 2023, aproximadamente 50% dos pacientes necessitarão de terapia biológica. O presente estudo fortaleceu as pesquisas anteriores.

Não houve alteração nos valores das células fenotipadas quando da associação com o tratamento e atividade de doença pelo MDA e DAPSAc. O estudo reforça a importância de estudos com fenotipagem de células como uma ferramenta interessante para ser usada no tratamento individualizado que melhore esses desfechos clínicos e proporcione melhor qualidade de vida.

De forma inédita, ao avaliar a diferença nas médias das subpopulações de células no sangue periférico de pacientes com Artrite Psoriásica encontramos um aumento na média na subpopulação de linfócitos B CD19+ em pacientes que alcançaram o MDA ( $P = 0,04$ ). Diferentemente dos nossos achados, um trabalho publicado em 2016 ao comparar as proporções de células B CD19+ em células mononucleares do sangue periférico de 157 pacientes com psoríase (65 pacientes com psoríase vulgar, 32 pacientes com psoríase eritrodérmica, 30 pacientes com psoríase artropática e 30 pacientes com psoríase pustulosa) e 35 controles saudáveis (HCs) correlacionando com o índice de gravidade PASI encontrou frequência de células B CD19+ em pacientes com psoríase vulgar e psoríase

artropática maiores em comparação com os controles saudáveis. Porém uma limitação desse estudo foi que não foi investigado se essas células fenotipadas mudam após o tratamento (Lu *et al.*, 2016). Os resultados indicaram que, semelhante às células T, a ativação das células B também pode desempenhar papéis importantes na patogênese da artrite psoriásica. Portanto, estudos adicionais são necessários para apoiar o mecanismo exato das células B na inflamação da doença psoriásica.

Encontramos aumento das células T CD3 + em indivíduos que apresentaram moderada ou alta atividade da doença pelo DAPSAc no grupo do metotrexato em monoterapia. Esse resultado pode inferir que talvez o metotrexato não foi capaz de inibir ou reduzir a atividade de CD3+ (células T), apesar de não ter havido resposta semelhante nas subpopulações CD4 e CD8, e talvez isso esteja implicado no fato desses pacientes estarem em doença ativa, moderada ou alta. Essa alteração pode ser explorada como biomarcador de resposta.

O metotrexato é uma droga eficaz e segura recomendada como primeira linha para o tratamento da artrite psoriásica. Dados os avanços recentes em terapias para APs nos últimos anos, as taxas de resposta para o MTX são inferiores às terapias biológicas e direcionadas (Coates *et al.*, 2020). De acordo com a literatura, um trabalho que teve objetivo comparar o MDA em pacientes após a introdução de adalimumabe com escalonamento de metotrexato em pacientes com artrite psoriásica demonstrou a superioridade de resposta terapêutica com a adição de adalimumabe em vez de metotrexato escalonado (Coates *et al.*, 2022).

O aumento das natural killers (NK) em pacientes tratados com metotrexato em monoterapia que alcançaram uma boa resposta clínica, ou seja, baixa atividade ou remissão pelo DAPSAc foi outra descoberta do estudo. Não encontramos trabalhos na literatura sobre o papel do metotrexato nas células NK. Sobre as células NK há resultados controversos, em alguns estudos há redução dessas células no sangue periférico, mas em outros não houve diferença da frequência entre portadores e indivíduos saudáveis (Kucuksezer *et al.*, 2021). Na APs, parece haver uma redução de células NK periféricas, mas a explicação seria no fato de haver recrutamento para os tecidos-alvo inflamados (sinóvia e pele) e apoptose alterada (Conigliaro *et al.*, 2014). Talvez isso explique o resultado que encontramos, uma vez que o paciente

com doença inflamatória controlada, propicie a devolução dessas células no sangue periférico, implicando nos achados do nosso estudo. Esse achado sugere até que as células NK podem ser utilizadas como biomarcadores, o que justificaria a realização de pesquisas mais aprofundadas (Kucuksezer *et al.*, 2021). Não foi investigado se essas células fenotipadas mudam após o tratamento (Lu *et al.*, 2016). Portanto, estudos adicionais são necessários para apoiar o mecanismo exato das células B na inflamação da doença psoriásica.

Estudar pacientes saudáveis para fazer análises comparativas são alternativas que podem aumentar a evidência dos achados inéditos das alterações imunofenotípicas celular do presente estudo.

Analisar de forma mais detalhada os subtipos celulares do infiltrado inflamatório podem abrir caminho para novos estudos envolvendo alvos terapêuticos na artrite psoriásica.

Aprofundar o conhecimento sobre a participação das células imunes no desenvolvimento da APs, suas correlações com marcadores clínicos e índices de atividade de doença é de fundamental importância, uma vez que, essas condições ainda apresentam mecanismos patogênicos ainda obscuros e multifatoriais.

Em resumo, nosso estudo contribuiu ainda mais para a discussão do papel da caracterização da imunofenotipagem das células na APs, definição de subconjuntos dentro da doença, que em conjunto com perfis clínicos dos pacientes, podem contribuir para melhorar o conceito de medicina personalizada.

## 7 CONCLUSÃO

- No nosso estudo, 73,5% eram do sexo feminino, média de idade de 59,1 ( $\pm$  12,9), tempo de psoríase de 16,40 ( $\pm$ 11,5), tempo de artrite psoriásica de 11,8 ( $\pm$ 7,8) anos. As comorbidades mais frequentes foram sedentarismo 88%, hipertensão arterial 63,2%, dislipidemia 38,2% e diabetes mellitus em 27,9%.
- Em relação à atividade de doença, 42,6% alcançaram a mínima atividade de doença pelo MDA e 58,8% em remissão/atividade leve pelo DAPSAc.
- Dentre as medicações utilizadas, 35,3% estavam em uso de anti-TNF, 32,4% com anti-IL17 associadas ou não ao metotrexato em ambos os grupos e 25% faziam metotrexato em monoterapia.
- Aumento com significância estatística nos valores de células T CD4 + no grupo de indivíduos em tratamento com metotrexato, anti-IL 17 e anti-TNF em comparação com o grupo controle sem medicação.
- Não houve alteração nos valores das células fenotipadas quando da associação com metotrexato em monoterapia, anti-TNF e anti-IL 17 em relação a atividade pelo MDA e DAPSAc.
- Aumento na subpopulação de linfócitos B CD19+ nos pacientes que alcançaram a atividade mínima de doença pelo MDA.
- Houve aumento das células T CD3+ em pacientes com moderada a alta atividade de doença pelo DAPSAc em uso de metotrexato em monoterapia.
- Aumento das natural killers (NK) em indivíduos com leve atividade ou remissão pelo DAPSAc tratados com metotrexato em monoterapia.

Nosso estudo contribuiu para a discussão do papel da caracterização da imunofenotipagem das células na APs e definição de subconjuntos dentro da doença, que em conjunto com perfis clínicos dos pacientes, podem contribuir para melhorar o conceito de medicina personalizada.

## REFERÊNCIAS

- AZUAGA, AB; RAMÍREZ, J.; CAÑETE, JD Artrite psoriásica: Patogênese e terapias direcionadas. **Jornal internacional de ciências moleculares**, v. 24, n. 5, 2023.
- BERNARDI, S. et al. Psoriatic arthritis involving TMJ: A review on pathogenesis and consideration on eventual gender differences. **Dentistry journal**, v. 12, n. 2, p. 31, 2024.
- CAFARO, G.; MCINNES, I. B. Psoriatic arthritis: tissue-directed inflammation? **Clinical rheumatology**, v. 37, n. 4, p. 859–868, 2018.
- CAMPANHOLO, C. B. et al. Management of Psoriatic Arthritis in patients with comorbidities: An updated literature review informing the 2021 GRAPPA treatment recommendations. **The journal of rheumatology**, v. 50, n. 3, p. 426–432, 2023.
- CARNEIRO, S. et al. Brazilian Society of Rheumatology 2020 guidelines for psoriatic arthritis. **Advances in rheumatology** (London, England), v. 61, n. 1, 2021.
- CARVALHO, A. L.; HEDRICH, C. M. The molecular pathophysiology of psoriatic arthritis-the complex interplay between genetic predisposition, epigenetics factors, and the microbiome. **Frontiers in molecular biosciences**, v. 8, p. 662047, 2021.
- CLUNIE, G. et al. Long-term effectiveness of tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitor treatment for psoriatic arthritis in the UK: a multicentre retrospective study. **Rheumatology advances in practice**, v. 2, n. 2, p. rky042, 2018.
- COATES, L. C. et al. Methotrexate in psoriasis and psoriatic arthritis. **The journal of rheumatology**, v. 96, p. 31–35, 2020.
- COATES, L. C. et al. Comparison between adalimumab introduction and methotrexate dose escalation in patients with inadequately controlled psoriatic arthritis (CONTROL): a randomised, open-label, two-part, phase 4 study. **The Lancet. Rheumatology**, v. 4, n. 4, p. e262–e273, 2022.
- CONIGLIARO, P. et al. Restoration of peripheral blood natural killer and B cell levels in patients affected by rheumatoid and psoriatic arthritis during etanercept treatment. **Clinical and experimental immunology**, v. 177, n. 1, p. 234–243, 2014.
- DOUGADOS, M. BAETEN, D. Spondyloarthritis. **Lancet**, v. 377, n. 9783, p. 2127–2137, 2011.
- DOROCHOW, E. et al. Metabolic profiling in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis: Elucidating pathogenesis, improving diagnosis, and monitoring disease activity. **Journal of personalized medicine**, v. 12, n. 6, p. 924, 2022.
- FITZGERALD, O. et al. Psoriatic arthritis. **Nature reviews. Disease primers**, v. 7, n. 1, p. 1–17, 2021.

FITZGERALD, O.; WINCHESTER, R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. **Arthritis research & therapy**, v. 11, n. 1, p. 214, 2009.

GIALOURI, C. G.; EVANGELATOS, G.; FRAGOULIS, G. E. Choosing the appropriate target for the treatment of psoriatic arthritis: TNF $\alpha$ , IL-17, IL-23 or JAK inhibitors? **Mediterranean Journal of Rheumatology**, v. 33, n. Suppl 1, p. 150–161, 2022.

GONÇALVES, R. S. G. et al. DAPSA versus cDAPSA: Do we need to use CRP? **Annals of the rheumatic diseases**, v. 79, n. 11, p. e142–e142, 2020.

HACKETT, S.; OGDIE, A.; COATES, L. C. Psoriatic arthritis: prospects for the future. **Therapeutic advances in musculoskeletal disease**, v. 14, 2022.

HARRISON, S. R. et al. Recent advances in the management of psoriatic arthritis: practical considerations. **PolskieArchiwumMedycynyWewnetrznej**, 2024.

HILE, G.KAHLENBERG, J. M.; GUDJONSSON, J. E. Recent genetic advances in innate immunity of psoriatic arthritis. **Clinical immunology** (Orlando, Fla.), v. 214, n. 108405, p. 108405, 2020.

JADON, D. R. et al. Applying precision medicine to unmet clinical needs in psoriatic disease. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 16, n. 11, p. 609–627, 2020.

KAO, P.-E. et al. Current treatment strategies and recommendations in psoriatic arthritis. **International journal of rheumatic diseases**, v. 26, n. 1, p. 8–10, 2023.

KUCUKSEZER, U. C. et al. The role of natural killer cells in autoimmune diseases. **Frontiers in immunology**, v. 12, 2021.

LEE, B.-W.; MOON, S.-J. Inflammatory cytokines in psoriatic arthritis: Understanding pathogenesis and implications for treatment. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 14, p. 11662, 2023.

LEUNG, Y. Y. et al. Classification and outcome measures for Psoriatic arthritis. **Frontiers in medicine**, v. 5, p. 246, 2018.

LIN, S.-H.; HSU, C.-Y.; LI, S.-C. Increased circulating CD14+ monocytes in patients with psoriatic arthritis presenting impaired apoptosis activity. **Biomedicines**, v. 12, n. 4, p. 775, 2024.

LOBÃO, B. et al. From PsO to PsA: the role of TRM and Tregs in psoriatic disease, a systematic review of the literature. **Frontiers in medicine**, v. 11, 2024.

LONGO, U. G. et al. Role of the gut Microbiota in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and spondylarthritis: An update on the gut–joint axis. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 6, p. 3242, 2024.

LU, J. et al. CD19+ B cell subsets in the peripheral blood and skin lesions of psoriasis patients and their correlations with disease severity. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 9, p. e5374, 2016.

MARTÍNEZ-RAMOS, S. et al. Monocytes and macrophages in spondyloarthritis: Functional roles and effects of current therapies. **Cells** (Basel, Switzerland), v. 11, n. 3, p. 515, 2022.

**MDA versus DAPSA: Applicability in a real world.** Disponível em: <<https://acrabstracts.org/abstract/mda-versus-dapsa-applicability-in-a-real-world/>>. Acesso em: 17 sep. 2024.

MAVROPOULOS, A. et al. Apremilast increases IL-10-producing regulatory B cells and decreases proinflammatory T cells and innate cells in psoriatic arthritis and psoriasis. **Rheumatology** (Oxford, England), v. 58, n. 12, p. 2240–2250, 2019.

MIYAGAWA, I.; TANAKA, Y. Dawn of precision medicine in psoriatic arthritis. **Frontiers in medicine**, v. 9, p. 851892, 2022.

MOLL JMH, WRIGHT, T. V. Psoriatic arthritis. **Semin Arthritis Rheum**, 3, p. 55-78, 1973.

NAJM, A. et al. Phenotypic heterogeneity in psoriatic arthritis: towards tissue pathology-based therapy. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 19, n. 3, p. 153–165, 2023.

OLEJNIK-WOJCIECHOWSKA, J. et al. The role of epigenetic factors in the pathogenesis of psoriasis. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 7, p. 3831, 2024.

OOMS, A. et al. Optimising psoriatic arthritis therapy with immunological methods to increase standard evaluation: the protocol of an open-label multicentre, parallel-group, two-arm randomised controlled study evaluation precision medicine approach in the treatment of psoriatic arthritis. **BMJ open**, v. 13, n. 9, p. e078539, 2023.

PENKAVA, F. et al. Single-cell sequencing reveals clonal expansions of pro-inflammatory synovial CD8 T cells expressing tissue-homing receptors in psoriatic arthritis. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2020.

QUEIRO, R. et al. Minimal disease activity (MDA) in patients with recent-onset psoriatic arthritis: predictive model based on machine learning. **Arthritis research & therapy**, v. 24, n. 1, 2022.

RITCHLIN, C. T.; COLBERT, R. A.; GLADMAN, D. D. Psoriatic arthritis. **The New England journal of medicine**, v. 376, n. 10, p. 957–970, 2017.

- ROSSETTO, C. N. et al. Epidemiological analysis of patients with psoriatic arthritis in follow-up at the Brazilian Unified Health System. **Advances in rheumatology** (London, England), v. 63, n. 1, 2023.
- SATO, Y.; OGAWA, E.; OKUYAMA, R. Role of innate immune cells in psoriasis. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 18, p. 6604, 2020.
- SCHETT, G. et al. Psoriatic arthritis from a mechanistic perspective. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 18, n. 6, p. 311–325, 2022.
- SCHINOCCA, C. et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: An overview. **Frontiers in immunology**, v. 12, 2021.
- SCHNEEBERGER, E. E. et al. Comparison of disease activity index for psoriatic arthritis (DAPSA) and minimal disease activity (MDA) targets for patients with psoriatic arthritis: A post hoc analysis of data from phase 3 tofacitinib studies. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 58, n. 152134, p. 152134, 2023.
- SCRIVO, R. et al. The conundrum of psoriatic arthritis: A pathogenetic and clinical pattern at the midpoint of autoinflammation and autoimmunity. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 65, n. 1, p. 72–85, 2022.
- SIEMINSKA, I.; PIENIAWSKA, M.; GRZYWA, T. M. The immunology of psoriasis—current concepts in pathogenesis. **Clinical reviews in allergy & immunology**, 2024.
- SILVAGNI, E. et al. From bed to bench and back: TNF- $\alpha$ , IL-23/IL-17A, and JAK-dependent inflammation in the pathogenesis of psoriatic synovitis. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, 2021.
- SKOUGAARD, M. et al. Four emerging immune cellular blood phenotypes associated with disease duration and activity established in Psoriatic Arthritis. **Arthritis research & therapy**, v. 24, n. 1, 2022.
- SKOUGAARD, M. et al. Cytokine signatures in Psoriatic Arthritis patients indicate different phenotypic traits comparing responders and non-responders of IL-17A and TNF $\alpha$  inhibitors. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 7, p. 6343, 2023.
- SOOMRO, M. et al. Genetic studies investigating susceptibility to psoriatic arthritis: A narrative review. **Clinical therapeutics**, v. 45, n. 9, p. 810–815, 2023.
- STANSFIELD, B. K.; INGRAM, D. A. Clinical significance of monocyte heterogeneity. **Clinical and translational medicine**, v. 4, n. 1, 2015.
- STOBER, C. Pathogenesis of psoriatic arthritis. Best practice & research. **Clinical rheumatology**, v. 35, n. 2, p. 101694, 2021.

SUNDANUM, S.; ORR, C.; VEALE, D. Targeted therapies in psoriatic arthritis-an update. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 7, 2023.

SUNZINI, F. et al. What's new and what's next for biological and targeted synthetic treatments in psoriatic arthritis? **Expert opinion on biological therapy**, v. 22, n. 12, p. 1545–1559, 2022.

SZCZERKOWSKA-DOBOSZ, A. et al. Pathogenesis of psoriasis in the “omic” era. Part IV. Epidemiology, genetics, immunopathogenesis, clinical manifestation and treatment of psoriatic arthritis. **Postepydermatologiiialergologii**, v. 37, n. 5, p. 625–634, 2020.

TIWARI, V.; BRENT, L. H. Psoriatic Arthritis. **StatPearlsPublishing**[Internet]. [s.l.], 2023.

VEALE, D. J.; FEARON, U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. **Lancet**, v. 391, n. 10136, p. 2273–2284, 2018.

WADE, S. M. et al. Association of synovial tissue polyfunctional T-cells with DAPSA in psoriatic arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 78, n. 3, p. 350–354, 2019.

WALSH, J. A. et al. Treatment patterns among patients with psoriatic arthritis treated with a biologic in the United States: Descriptive analyses from an administrative claims database. **Journal of managed care & specialty pharmacy**, v. 24, n. 7, p. 623–631, 2018.

ZARDIN-MORAES, M. et al. Prevalence of psoriatic arthritis patients achieving minimal disease activity in real-world studies and randomized clinical trials: Systematic review with metaanalysis. **The journal of rheumatology**, v. 47, n. 6, p. 839–846, 2020.

ZHOU, Y. et al. Transitional B cells involved in autoimmunity and their impact on neuroimmunological diseases. **Journaloftranslational medicine**, v. 18, n. 1, p. 131, 2020.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa PERFIL IMUNOFENOTÍPICO DAS CÉLULAS T PARA AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DE DOENÇA NA ARTRITE PSORIÁSICA, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) ANDREZA CECILIA DE OLIVEIRA BAHÉ, residente na Rua Adelino Frutuoso, 199, apto 402 A, Cordeiro, Recife –PE, CEP 047699064-55 – Cel 08199655-5253, e-mail andrezcbahe@hotmail.com. A pesquisadora está sob a orientação de: Profa.Dra. Angela Luzia Branco Pinto Duarte e da co-orientadora Profa.Dra. Rafaela Silva Guimarães Gonçalves Telefone: 08198705-7316, e-mail rafa\_sgg@hotmail.com

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

#### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

##### DESCRIÇÃO DA PESQUISA

A artrite psoriásica é uma doença inflamatória multissistêmica modulada pela ação de linfócitos T CD4+ e CD8+, na qual os mecanismos imunológicos são cruciais para o processo patogênico e tem sido associada a várias comorbidades, com considerável impacto na qualidade de vida dos pacientes. Na última década, apesar dos avanços no entendimento da patogenia da artrite psoriásica, incluindo as anormalidades funcionais e a contribuição de diferentes subtipos de células T no desenvolvimento de doença psoriásica, ainda há controvérsia sobre o mecanismo de ação, a porcentagem relativa de cada fenótipo de célula T e características das células T reguladoras e patogênicas principalmente após o uso de medicações convencionais e biológicas. No entanto, um conhecimento apurado do perfil fenotípico dos linfócitos T e das alterações imunológicas contribui para elucidação de possíveis fatores causais, avaliação prática da severidade/atividade da doença através de escores clínicos e colabora para o desenvolvimento do arsenal terapêutico. Embora esses agentes biológicos tenham revolucionado o tratamento da psoríase, as necessidades médicas ainda precisam ser satisfeitas para o controle dessa doença e de suas comorbidades associadas. Nosso objetivo será avaliar o perfil da resposta imune e fenotípica dos diferentes subconjuntos de células Thelper/T-reg e correlacionar à atividade/severidade da Artrite Psoriásica em pacientes com tratamento convencional e imunobiológicos. O estudo tem como objetivo geral avaliar o perfil da resposta imune e fenotípica dos diferentes subconjuntos de células Thelper/T-reg e correlacionar à atividade/severidade da Artrite Psoriásica em pacientes com tratamento convencional e imunobiológicos e como específicos, descrever o perfil clínico dos pacientes portadores de Artrite Psoriásica; caracterizar o perfil imunofenotípico dos linfócitos T; avaliar o índice de atividade da doença nos pacientes com artrite psoriásica através do CDAPSA e MDA; correlacionar o perfil clínico de acordo com o grau/severidade da doença obtidos pelo cDAPSA e MDA com a expressão dos linfócitos T; avaliar ativação de Linfócitos TCD4+ ou a expressão de fenótipo de T regulador e comparar o perfil imunofenotípico de pacientes tratados com imunobiológico e o grupo de indivíduos tratados com convencional. Quanto ao recrutamento de paciente: Serão selecionados 90 pacientes, com idade acima de 18 anos e com diagnóstico de Artrite Psoriásica estabelecido através do critério CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis) para o grupo com APso, sendo composto por 30 pacientes em tratamento com antiTNF, 30 pacientes com terapia anti-IL-17 e 30 indivíduos que não são tratados com medicações biológicas, atendidos pelo Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, com o diagnóstico de Artrite Psoriásica estabelecido através do critério CASPAR. Após esclarecimento sobre o projeto de pesquisa, aqueles que concordarem com a participação no estudo deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), do qual receberão uma via e a segunda via deverá ficar com a equipe de pesquisadores. O quadro clínico apresentado por cada paciente do estudo será avaliado para classificá-los de acordo com as estruturas acometidas: apenas articular, apenas cutâneo, articulação/pele (unhas podem estar comprometidas) e articulação/unha (sem comprometimento de nenhuma parte da pele). Após essa etapa, será caracterizado, baseado na apresentação clínica, o índice de atividade articular pelo cDAPSA e a atividade global da doença pelo MDA. Critérios de exclusão incluem pacientes menores de 18 anos, não consentimento em participar do estudo, outras doenças reumatológicas e inflamatórias concomitantes, apresentar, no momento da coleta de dados, algum quadro infeccioso

associado, apresentar imunodeficiências (congenitas ou adquiridas). Serão coletados 30ml de sangue periférico em tubo seco com gel separador e após centrifugado será armazenado em tubos eppendorf em freezer com temperatura de - 80°C no Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas (LINAT) para posterior realização dos testes. As coletas serão feitas por profissionais competentes e devidamente treinados para reduzir os riscos para o paciente. Nenhuma coleta será realizada sem autorização prévia dos voluntários. Para obtenção e isolamento de células mononucleares do sangue periférico, sangue total com heparina de sódio será coletado para extração de células mononucleares do sangue periférico (PBMC). O processo de isolamento do PBMC irá ocorrer em até 2 horas após a coleta para evitar a perda de células. Para isso, as células serão separadas do sangue total usando gradiente de densidade (Histopaque®) seguido de uma série de lavagens para se obter o menor número de resíduos durante seu isolamento. Após o isolamento, será calculado o número de células, seguindo da preservação em uma solução de congelamento contendo dimetilsulfóxido (DMSO) e soro bovino fetal. Essas amostras serão armazenadas em -80 e depois serão tratadas com pregabalina e duloxetine, nos D21, D28 e D128. Será realizada a imunofenotipagem utilizando a técnica de citometria de fluxo para determinar a porcentagem de linfócitos T a partir de células mononucleares do sangue periférico. Serão utilizados anticorpos monoclonais conjugados a fluorocromos (BD Biosciences), a leitura das amostras será realizada em Accuri C6 e os dados serão analisados utilizando-se o software FlowJo® Este projeto será submetido à avaliação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE, de acordo com a resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os indivíduos participantes do estudo deverão assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) conforme exigência da referida resolução. Os participantes serão previamente informados dos objetivos da pesquisa, bem como dos métodos a serem adotados e assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Nenhuma coleta será realizada sem a autorização prévia dos voluntários. Os possíveis riscos referentes ao desenvolvimento da pesquisa estão relacionados aos métodos de coleta dos exames bioquímicos devido ao risco de sofrer um hematoma (ficar roxo) no local da coleta. As coletas de sangue são realizadas por profissionais devidamente treinados para reduzir os riscos, minimizando assim o número de tentativas para coleta e complicações como hematoma (área arroxeadada na pele) no local, que desaparece totalmente após alguns dias sem necessidade de tratamento. Os principais benefícios da pesquisa serão concretizados na medida que os resultados servirão como meio de subsídio para planejamento terapêutico de intervenção para pacientes com artrite psoriásica. Todos os dados coletados serão armazenados em planilha eletrônica, sob a responsabilidade da pesquisadora Andreza Cecília de Oliveira Bahê. Devido a pandemia da COVID-19 será necessário seguir todos os protocolos de segurança do Ministério da Saúde, sendo obrigatório o uso da máscara (pesquisadores e participantes) durante todo o processo da coleta de dados. Todos os equipamentos e utensílios utilizados serão higienizados com álcool 70% antes e após a avaliação de cada participante. Além disso, o local da coleta será organizado de forma a evitar aglomerações e os participantes serão avaliados um de cada vez. O presente projeto será desenvolvido no Laboratório de Imunomodulação e Novas Abordagens Terapêuticas (LINAT) da UFPE, que dispõe de todos os reagentes necessários e possui a infraestrutura ideal para realização das metodologias descritas.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa como entrevistas ficarão armazenados em computador pessoal, sob a responsabilidade de Andreza Cecília de Oliveira Bahê, no endereço, pelo período de mínimo 5 anos.

O Sr./Sra. poderá solicitar, se assim quiser, o relatório final da pesquisa que fez parte. Também, cópias de todos os resultados dos exames complementares realizados nesta pesquisa poderão ser solicitadas ao pesquisador.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do HC/UFPE no endereço: (Avenida Prof. Moraes Rego s/n – 3º Andar- Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cepchufpe@gmail.com).

---

(assinatura do pesquisador)

**CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)**

<p><b>Impressão digital</b></p> <p><b>(opcional)</b></p>
----------------------------------------------------------

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo \_\_\_\_\_(colocar o nome completo da pesquisa)\_\_\_\_\_, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

APÊNDICE B – FICHA CLÍNICA PARA AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DE DOENÇA  
EM PACIENTES COM ARTRITE PSORIÁSICA

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
 Prontuário: \_\_\_\_\_ Telefone: ( ) \_\_\_\_\_  
 Início Psoríaseano: \_\_\_\_\_ Início APs (ano): \_\_\_\_\_

O(a)Sr.(a) \_\_\_\_\_

está em acompanhamento regular em consultório médico, é portadora (a) de:

- M07.0 Artropatia psoriásica interfalangiana distal  
 M07.2 Espondilite psoriásica  
 M07.3 Outras artropatiaspsoriásicas

A enfermidade teve início há aproximadamente \_\_\_\_\_ anos e foi diagnosticado com base nos critérios CASPAR assinalar abaixo:

CRITÉRIOS OBRIGATÓRIOS DO CASPAR (ClassificationCriteria for PsoriaticArthritis)

- Evidência de doença inflamatória articular ( ) Periférica ( ) Axial ( ) Entesítica  
 +  
 Evidência de psoríase = Psoríase cutânea atual (2pts) OU História de psoríase (1pt) ou Hist. familiar de psoríase (1pt)  
 Dactilite (1pt)  
 Neoformação justa-articular (1pt)  
 Fator reumatoide negativo (1pt)  
 Distrofia ungueal (1pt)

ALTERAÇÕES RADIOGRÁFICAS:

- anquilose       neoformação/periostites       erosões  
 Acometimento axial  sim  não  não investigado

Tipo de Psoríase:

### COMORBIDADES

HAS ( ); DLP ( ); DM ( ); DCV ( ); OP ( ); HBV ( ); HCV ( ); HIV ( ); FM ( );  
 DRC ( ); ESTEATOSE HEP ( ); HIPOTIREOIDISMO ( ); TB ( ); NEOPLASIA ( )  
 Hist de Chiku(. )

OUTRAS:

### HISTÓRIA FAMILIAR

( ) DCV                      ( . ) Psoríase                      ( . ) Artropatia                      ( . ) Outros: qual?

### HÁBITOS

TABAGISMO

ETILISMO

ATIVIDADE FÍSICA

Tempo:\_\_\_\_\_ Freqüência: Tipo:

Cigarros/semana:\_\_\_\_\_ Freqüência:\_\_\_\_

Inativo:\_\_\_\_\_

### AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE

MDA= MINIMAL DISEASE ACTIVITY

ARTICULAÇÕES DOLOROSAS:

ARTICULAÇÕES EDEMACIADAS:

VAS DOR:

VAS GLOBAL:

PASI E BSA:

HAQ:

ENTESE:

DAPSA=

ARTICULAÇÕES DOLOROSAS:

ARTICULAÇÕES EDEMACIADAS:

VAS DOR:

VAS GLOBAL:

PCR (MG/dL):

VAS: escala analógica visual; HAQ: Questionário de Avaliação de Saúde; PASI: Área de Psoríase e Índice de Gravidade.

Os pacientes são considerados com atividade mínima da doença quando satisfazem 5 dos seguintes 7 critérios.

A doença está persistente e em atividade, com contagem de \_\_\_\_ articulações dolorosas, \_\_\_\_ articulações inflamadas, \_\_\_\_ entesite e/ou \_\_\_\_ dactilite. Apresentando DAPSA: \_\_\_\_ ou não atingir 5 dos 7 critérios do MDA\* ( ).

Resultados de exames laboratoriais/imagem:

- ( ) Hemograma completo ( ) TGO e TGP ( ) Teste de gravidez ( ) PPD ( ) VHS
- ( ) Sorologia para hepatite B (HBsAg, antiHBc total, antiHBs) ( ) VHS ( ) PCR
- ( ) Sorologia hepatite C (HCV) ( ) Raio x tórax ( ) Radiografias de sacroilíacas
- ( ) Creatinina ( ) HLA B27

Tratamento específico em uso para controle de sua doença, com data de início, dos medicamentos abaixo assinalados em forma de mono ou terapia combinada:

- ( ) Corticóide: posologia
- ( ) Sulfasalazina 500mg: posologia
- ( ) Metotrexato: posologia
- ( ) Ciclosporina: posologia
- ( ) Leflunomida 20 mg
- ( ) Adalimumabe seringa 40mg – 01 seringa de 40mg para uso subcutâneo 2 vezes por mês.
- ( ) Etanercepte seringa de 50 mg subcutâneo uma vez por semana.
- ( ) Infliximabe frasco/ampola de 100mg/ml posologia
- ( ) Golimumabe: 50 mg, por via subcutânea, uma vez/mês
- ( ) Certolizumabepegol: 400 mg (duas injeções de 200 mg cada), por via subcutânea, nas semanas 0, 2 e 4; posteriormente, 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas
- ( ) Secuquinumabe posologia
- ( ) Ustequinumabe posologia
- ( ) JAK posologia

Justificativa para opção terapêutica e tempo de uso em anexo:

---

---

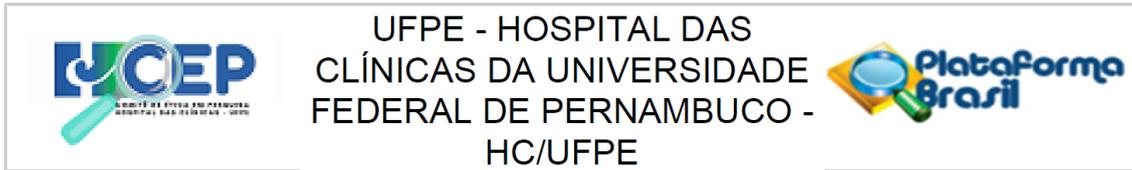
---

---

**ANEXOS****ANEXO A – CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS PARA ARTRITE PSORIÁTICA  
CASPAR**

<b>CRITÉRIO DE ENTRADA OBRIGATÓRIO:</b> ( ) Evidência de doença inflamatória articular ( ) Periférica ( ) Axial ( ) Entesítica+
<b>CRITÉRIOS ADICIONAIS</b>  ( ) Evidência de psoríase = Psoríase cutânea atual (2pts) OU História de psoríase (1pt) ou Hist. familiar de psoríase (pontua 1pt)  ( ) Dactilite (1pt) ( ) Neoformação justa-articular (1pt) ( ) Fator reumatoide negativo (1pt) ( ) Distrofia ungueal (1pt)
O critério de classificação de CASPAR consiste no critério de entrada associado a pelo menos 3 pontos dos critérios adicionais.

## ANEXO B – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA


**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**
**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** PERFIL IMUNOFENOTÍPICO DAS CÉLULAS T PARA AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DE DOENÇA NA ARTRITE PSORIÁSICA

**Pesquisador:** Andreza Cecília de Oliveira Bahé

**Área Temática:**

**Versão:**2

**CAAE:** 59082222.9.0000.8807

**Instituição Proponente:** EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSERH

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:**5.538.929

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um projeto de pesquisa de mestrado, da aluna Andreza Cecilia de Oliveira Bahe, discente do Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco e orientação da Profa. Dra. Ângela Luzia Branco Pinto Duarte. Objetiva-se realizar uma avaliação do perfil da resposta imune e fenotípica das células T relacionados a atividade/severidade da artrite psoriásica em pacientes com tratamento convencional e imunobiológicos para enfatizar o envolvimento de vários subconjuntos de células T. A população do estudo será composta de 90 pacientes, com idade acima de 18 anos e com diagnóstico de Artrite Psoriásica estabelecido através do critério CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis) para o grupo com APso, sendo composto por 30 pacientes em tratamento com anti- TNF, 30 pacientes com terapia anti-IL -17 e 30 indivíduos que não são tratados com medicações biológicas, atendidos pelo Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, com o diagnóstico de Artrite Psoriásica.

**Objetivo da Pesquisa:**

Geral

Avaliar o perfil da resposta imune e fenotípica dos diferentes subconjuntos de células Thelper/T-reg e correlacionar à atividade/severidade da Artrite Psoriásica em pacientes com tratamento convencional e imunobiológicos.

#### Específicos

- Descrever o perfil clínico dos pacientes portadores de Artrite Psoriásica; Caracterizar o perfil imunofenotípico dos linfócitos T;
- Avaliar o índice de atividade da doença nos pacientes com artrite psoriásica através do cDAPSA e MDA; Correlacionar o perfil clínico de acordo com o grau/severidade da doença obtidos pelo cDAPSA e MDA com a expressão dos linfócitos T;
- Avaliar ativação de Linfócitos TCD4+ ou a expressão de fenótipo de T regulador e comparar o perfil imunofenotípico de pacientes tratados com imunobiológico e o grupo de indivíduos tratados com convencional.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo a autora principal, os possíveis riscos referentes ao desenvolvimento da pesquisa estão relacionados aos métodos de coleta dos exames de sangue devido ao risco de sofrer um hematoma (ficar roxo) no local da coleta, assim como o constrangimento e cansaço ao responder as perguntas das entrevistas. As coletas de sangue serão realizadas por profissionais devidamente treinados para reduzir os riscos, minimizando assim o número de tentativas para coleta e complicações como hematoma (área arroxeadada na pele) no local, que desaparece totalmente após alguns dias sem necessidade de tratamento e a realização de entrevistas serão realizadas em local reservado. Caso haja algum tipo de desconforto durante a coleta de dados, será realizada suspensão imediata. Ainda segundo a autora principal, os principais benefícios da pesquisa serão concretizados na medida que os resultados servirão como meio de subsídio para planejamento terapêutico de intervenção para pacientes com artrite psoriásica. Todos os dados coletados serão armazenados em planilha eletrônica, sob a responsabilidade da pesquisadora.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A artrite psoriásica é uma doença inflamatória multissistêmica modulada pela ação de linfócitos T CD4+ e CD8+, na qual os mecanismos imunológicos são cruciais para o processo patogênico e tem sido associada a várias morbidades, com considerável impacto na qualidade de vida dos pacientes. Na última década, apesar dos avanços no entendimento da patogênese da artrite psoriásica, incluindo as anormalidades funcionais e a contribuição de diferentes subtipos de células T no desenvolvimento de doença psoriásica, ainda há controvérsia sobre o mecanismo de ação, a porcentagem relativa de cada fenótipo de célula T e características das células T reguladoras e patogênicas principalmente após o uso de medicações convencionais e biológicas. No entanto, um conhecimento apurado do perfil fenotípico dos linfócitos T e das alterações imunológicas contribui para elucidação de possíveis fatores causais, avaliação prática da severidade/atividade da doença através de escores clínicos e colabora para o desenvolvimento do arsenal terapêutico. Embora esses agentes biológicos tenham revolucionado o tratamento da psoríase, as necessidades médicas ainda precisam ser satisfeitas para o controle dessa doença e de suas morbidades associadas.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os documentos obrigatórios estão em conformidade com as exigências do CEP/CONEP.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Endereço:** Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81) 3426-2742 **E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A autora solicita uma emenda de antecipação da coleta de dados de setembro para julho de 2022, uma vez que tem que qualificar o projeto até outubro do presente ano e apresentar resultado parcial da coleta de dados.

Esse colegiado encontra-se ciente do pedido de emenda e da como deferido.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1974610_E1.pdf	01/07/2022 16:46:15		Aceito
Outros	EMENDA.pdf	01/07/2022 16:45:14	Andreza Cecília de Oliveira Bahé	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	01/07/2022 16:37:07	Andreza Cecília de Oliveira Bahé	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_DE_ATIVIDADES1.pdf	01/07/2022 16:35:00	Andreza Cecília de Oliveira Bahé	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_SCLARECIDO.pdf	27/05/2022 18:54:13	Andreza Cecília de Oliveira Bahé	Aceito
Outros	historico_mestrado.pdf	27/05/2022 18:42:43	Andreza Cecília de Oliveira Bahé	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	27/05/2022 18:09:21	Andreza Cecília de Oliveira Bahé	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_NUPIT.pdf	26/05/2022 21:22:54	Andreza Cecília de Oliveira Bahé	Aceito
Outros	CARTA_ANUENCIA_REUMATOLOGIA.Pdf	26/05/2022 11:34:46	Andreza Cecília de Oliveira Bahé	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	26/05/2022 11:07:59	Andreza Cecília de Oliveira Bahé	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_E_CONFIDENCIALIDADE.pdf	26/05/2022 10:58:32	Andreza Cecília de Oliveira Bahé	Aceito
Outros	PRONTUARIO_ELETRONICO1.pdf	26/05/2022 10:40:38	Andreza Cecília de Oliveira Bahé	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Andreza_Bahe.pdf	26/05/2022 10:32:43	Andreza Cecília de Oliveira Bahé	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Rafaela.pdf	26/05/2022 10:28:02	Andreza Cecília de Oliveira Bahé	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Angela_Duarte.pdf	26/05/2022	Andreza Cecília de	Aceito

		10:20:27	Oliveira Bahé	
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_ANUENCIA_INSTITUCIONAL.pDf	26/05/2022 09:39:17	Andreza Cecília de Oliveira Bahé	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 21 de Julho de 2022

**Assinado por: Ana Caetano (Coordenador(a))****Endereço:** Av. Professor Moraes Rego, 1235, Bloco C, 3º andar do prédio principal, Ala Norte, 1ª sala à esquerda do**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901**UF:** PE**M** RECIFE**Telefone:**

(81) 3426-2712

**E-mail:** cep.hcpe@ebserh.gov.br

## ANEXO C – CRITÉRIOS MDA PARA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA

Ao atender a pelo menos 5 dos 7 critérios	
1. Contagem de articulações dolorosas	$\leq 1$
2. Contagem de articulações inchadas	$\leq 1$
3. PASI $\leq 1$ ou BSA	$\leq 3$
4. EVA para dor do paciente	$\leq 15$
5. VAS para atividade geral do paciente	$\leq 20$
6. HAQ	$\leq 0,5$
7. Pontos problemáticos nas enteses	$\leq 1$

\* Pacientes que atendem a 7 dos 7 critérios são considerados com atividade inflamatória muito baixa e em remissão.

ANEXO D - CRITÉRIOS DAPSA<sup>c</sup> PARA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA

Domínio	Avaliação
EVA para dor articular do paciente	0 a 10
VAS para atividade geral do paciente	0 a 10
Contagem de articulações doloridas	0 a 68
Contagem de articulações edemaciadas	0 a 66