CID YAZIGI SABBAG

**Psoríase e aterosclerose subclínica avaliada pela espessura
médio-intimal nas artérias carótidas por meio da
ultrassonografia**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de: Ciências Médicas

Área de Concentração: Educação e
Saúde

Orientador: Prof. Dr. Paulo Andrade
Lotufo

São Paulo
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sabbag, Cid Yazigi

Psoríase e aterosclerose subclínica avaliada pela espessura médio-intimal nas artérias carótidas por meio da ultrassonografia / Cid Yazigi Sabbag. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de Concentração: Educação e Saúde.
Orientador: Paulo Andrade Lotufo.

Descritores: 1.Psoríase 2.Artrite psoriásica 3.Aterosclerose 4.Doenças cardiovasculares 5.Fatores de risco 6.Ultrassonografia 7.Doenças das artérias carótidas 8.Espessura intima-média carotídea 9.Estudos de casos e controles 10.Estudos transversais

USP/FM/DBD-223/16

*Dedico essa tese ao meu pai, Milton Sabbag, médico e professor,
que antes de ser psiquiatra, foi um humanista e incentivador de minha
carreira e inspiração até hoje.*

*Também a Max Campilongo e todos familiares que me motivam a
lutar pelos preceitos hipocráticos; em especial minha mãe Haifa Yazigi
Sabbag, jornalista que faz revisão e aprimoramento de todos livros, artigos
e claro, desta tese.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Professor Dr. Paulo Andrade Lotufo, pela volta à Academia e pelo grande incentivo ao desafio de um Doutorado em uma fase mais madura da vida.

Ao colega cardiologista Dr. Henrique Lane Staniak que acreditou no meu interesse em pesquisar a saúde das pessoas com psoríase e abrir as portas do HU-USP para esse importante estudo.

À equipe do Centro de Pesquisa do HU-USP pela paciência e apoio ao um novato pesquisador: Márcio Sommer Bittencourt, Itamar de Souza Santos, Rodolfo Sharovsky, Alessandra C. Goulart e Isabela M. Benseñor. Em especial, a Carlos Treff, companheiro de estudos pelas várias ajudas. Também a Roberta Mello, sonografista Danilo Meireles e equipe do Elsa-HU.

Aos amigos Professor Guilherme G. Artioli pelas sugestões e revisão do artigo a ser publicado e Dra. Marina Yazigi Solis pelo incentivo acadêmico.

Agradecimento ao apoio financeiro da FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Aos mestres Professor Dr. Silvio Alencar Marques que influenciou minha decisão pela Dermatologia na Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, Professor Dr. Mario Ceza⁷ Pires do Hospital Servidor Público Estadual e Professora Dra. Valeria Petri pelo apoio no Ambulatório de Psoríase na UNIFESP e Hospital Ipiranga.

Ao vereador Dr. Gilberto Natalini, Luciana Feldman, Sandra Pegorelli e equipe Ânggulo pela realização de um ideal, de levar informação gratuita e apoio às pessoas com psoríase e profissionais da saúde no Encontro Municipal de Psoríase e Vitiligo que realizamos desde 2003 na Câmara Municipal de São Paulo.

Um agradecimento especial à minha secretária Roseli Godo e a todos os pacientes do Centro Brasileiro de Estudos em Psoríase/Clínica Sabbag que participaram deste trabalho e aos muitos outros que sempre estarão dispostos ao voluntariado científico para ajudar a entender e quem sabe, encontrar a cura da psoríase.

A Deus por essa vida plena.

*Há 20 anos ouvi “Psoríase não mata mas destrói sonhos”,
Na última década escreveria:
“Psoríase mata - se não tratada - e destrói sonhos - se você permitir”.*

Cid Yazigi Sabbag

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	3
1.1 Psoríase	3
1.2 Fisiopatologia	4
1.3 Psoríase e aterosclerose	6
1.4 Avaliação do risco cardiovascular na psoríase	9
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo primário	13
2.2 Objetivo secundário	13
3 PACIENTES E MÉTODOS	17
3.1 Desenho do estudo	17
3.2 Critérios de elegibilidade	19
3.3 Intervenção	19
3.4 Análise do espessamento médio-intimal IMTc	20
4 RESULTADOS	
4.1 Características clínicas e demográficas da população estudada	25
4.2 Objetivo primário	26
4.2.1 Comparação IMTc	26
4.3 Objetivo secundário	27
4.4 Segurança	29
5 DISCUSSÃO	33
6 CONCLUSÃO	43
7 ANEXOS	47
7.1 Anexo A – Fotografia dos tipos de psoríase cutânea e artropática. Fonte: Clínica Sabbag (clínica do autor).	47
7.2 Anexo B – Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo	52

7.3 Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	55
7.4 Anexo D – Termo de Ciência do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	60
7.5 Anexo E – Relação das terapias sistêmicas, fototerapia ultravioleta ou falta da terapia no momento da avaliação para cada subgrupo	62
8 REFERENCIAS	65
9 APÊNDICE	
9 APÊNDICE A – Resumo do artigo referente à Tese submetido para publicação	

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CASPAR	<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DLQI	Índice de Qualidade de Vida na Dermatologia
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
ERK	Quinase Regulada por Sinal Extracelular
ESAF	Fator de Angiogênese Estimulante de Células Endoteliais
et al.	<i>et alii</i> ou "e outros"
ETS	Fator de Transcrição
FMD	Dilatação Medida por Fluxo
GRAPPA	<i>Group of Research and Assessment Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i>
HIF	Fator Induzido por Hipóxia
HU-FMUSP	Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAP	<i>International Atherosclerosis Project</i>
IC	Intervalo de Confiança
ICAM	Molécula de Adesão Intercelular-1
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMIDs	Doenças Inflamatórias Imuno-Mediadas, do inglês <i>Immune-Mediated Inflammatory Disease</i>
IMTc	do inglês, <i>Intima-Media Thickness</i> ou Espessura Médio-Intima das carótidas.
JNK	Quinase c-Jun N Terminal
LFA	Antígeno Funcional de Leucócitos
MAPK	Proteínas Quinase Ativadas por Mitógenos

MASES	<i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>
MESA	<i>The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
NDT	Dilatação Induzida por Nitroglicerina
NPF	<i>National Psoriasis Foundation</i> (EUA)
OR	<i>Odds Ratio</i>
PASI	Índice de Área e Gravidade da Psoríase (<i>Psoriasis Area Severity Index</i>)
PCR	Proteína C Reativa
PsA	Psoríase artropática
PsARC	<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
RQC	Relação Cintura-Quadril
SUS CONITEC	Sistema Único de Saúde-Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia
TGF	Fator Transformador de Crescimento
TIA	Ataque Isquêmico Transitório
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral alfa
TPA	<i>Total Plaque Area</i>
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
VCAM	Molécula de Adesão Leucocitária
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Evolução nos Tratamentos da Psoríase ao longo dos séculos. Do sulfito amarelo de arsênico aos medicamentos imunobiológicos.4
Figura 2	“Síndrome da Psoríase” mostrando a inter-relação entre fatores desencadeantes do meio ambiente, comorbidades psicológicas, base genética, toxicidade dos tratamentos e comorbidades metabólicas podendo levar a aterosclerose e doenças cardiovasculares.5
Figura 3	Marca de caneta correspondente ao bulbo da artéria carótida direita.21
Figura 4	<i>Print</i> da tela do computador no momento da realização das medidas.22
Figura 5	<i>Print</i> da tela do computador: local de realização da medida (imagem normal).....22
Figura 6	<i>Print</i> da tela do computador: local de realização da medida (imagem com espessamento).23
Figura 7	<i>Print</i> da tela do computador: local de realização da medida (imagem com placa no bulbo).....23
Figura 8	Organograma dos voluntários do grupo psoríase, do qual 221 realizaram a avaliação da espessura médio-intimal nas carótidas-IMTc. Erro! Indicador não definido.
Figura 9	Fluxograma da evolução dos 68 casos de psoríase leve após o encerramento do estudo39

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1	Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes de psoríase e grupo controle sem psoríase.....	25
Tabela 2	Médias IMT esquerdo e direito na Psoríase e Controle com Intervalo de confiança 95%, sem ajuste e com ajustes.	27
Tabela 3	Medidas do IMTc entre subgrupos de psoríase (leve, moderado/grave e psoríase artropática) e controle.	27
Quadro 1	Relação das publicações com avaliação IMT carótidas nos portadores de psoríase e psoríase artropática e grupo controle.....	34
Quadro 2	Comparação IMTc psoríase cutânea com psoríase artropática com e sem SM (síndrome metabólica).	36
Tabela 4	Relação dos medicamentos sistêmicos utilizados pelos pacientes de psoríase moderada/grave do Estudo.....	62
Tabela 5	Relação dos medicamentos sistêmicos utilizados pelos pacientes de psoríase artropática do Estudo.	62

RESUMO

Sabbag CY. *Psoríase e aterosclerose subclínica avaliada pela espessura médio-intimal nas artérias carótidas por meio da ultrassonografia* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: A psoríase é uma doença sistêmica crônica, inflamatória e imuno-mediada, que afeta a pele, vasos e sistema osteomuscular. A inflamação é um fator de risco importante para a aterosclerose, e a psoríase está associada com risco aumentado de dislipidemia, diabetes, hipertensão, obesidade e esteato-hepatite não alcoólica. No entanto, o impacto da inflamação crônica sistêmica sobre a saúde vascular e aterosclerose permanece mal compreendido. **Objetivos:** Analisar a associação entre psoríase e aterosclerose subclínica com uma medição não invasiva, avaliada no ramo das artérias carótidas, usando a espessura médio-intimal (IMTc). O objetivo secundário foi comparar a IMTc entre os subgrupos psoríase: leve, moderada à psoríase/grave e artropática, com o grupo controle. **Métodos:** Neste estudo caso-controle transversal, 221 pacientes com psoríase (31,2% psoríase leve, 41,6% psoríase moderada/grave e 31,2% psoríase artropática) foram comparados com um grupo de 5.061 controles existentes recrutados a partir de um inquérito anterior (ELSA-Brasil HU-USP). Os critérios de inclusão compreendem os seguintes fatores: acima de 40 anos de idade para mulheres e 35 anos para homens; psoríase diagnosticada e clinicamente ativa, pelo menos há dois anos. Os critérios de exclusão foram: gravidez, presença de neoplasia, gota, artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico. Todos os participantes foram submetidos a exame médico, exame clínico e dados antropométricos recolhidos, bem como amostras de sangue para análise laboratorial. Em seguida, foram realizados exame de ultrassonografia das artérias carótidas direita e esquerda a fim de determinar IMTc. Ambos os lados analisados com média dos valores; quando aumentados foram utilizadas como um indicador da aterosclerose subclínica. **Resultados:** No grupo psoríase, o tempo médio de doença foi de 16 ($\pm$ 13) anos. Em relação ao IMT da carótida (média dos lados direito e esquerdo), não observamos valores aumentados no grupo de psoríase, em comparação com o grupo controle, com os dados crus ($P = 0,24$ e $P = 0,83$, IMT esquerda e IMT direita, respectivamente). No entanto, quando o ajuste por sexo e idade ($P = 0,038$ e $P < 0,0001$, IMT para a esquerda e direita, respectivamente) e um ajuste multivariado para o risco cardiovascular, uma diferença significativa é encontrada ($P = 0,028$ e $P < 0,0001$, IMT esquerda e IMT direita, respectivamente) com valores mais elevados da carótida IMT no grupo de psoríase do que no grupo controle. Na comparação do IMT médio entre os subgrupos psoríase leve, moderada/grave, psoríase artropática e grupo controle não houve diferença significativa ($P = 0,50$ e $P = 0,52$, respectivamente). Hipertensão, IMC, relação cintura-quadril e

PCR foram maiores nos pacientes com psoríase, em comparação com os controles (ambos $p < 0,001$). **Conclusões:** Na coorte brasileira, pacientes com psoríase apresentaram um perfil mais grave de fatores de risco cardiovascular do que os controles, em função do aumento da espessura da parede da artéria carótida encontrada nesses pacientes. O papel preciso da inflamação sistêmica crônica e outros fatores sobre a progressão da doença e comorbidades devem ainda ser elucidados.

Descritores: psoríase; artrite psoriásica; aterosclerose; doenças cardiovasculares; fatores de risco; ultrassonografia; doenças das artérias carótidas; espessura intima-media carotídea; estudos de casos e controles; estudos transversais.

.

ABSTRACT

Sabbag CY. *Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis assessed by measuring intima-media thickness of the carotid arteries by ultrasound*. [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Introduction: Psoriasis is a chronic systemic immune-mediated inflammatory disease affecting skin, vessels and osteomuscular system. Inflammation is an important risk-factor for atherosclerosis and psoriasis is associated with increased risk for dislipidemia, diabetes, hypertension, obesity and non-alcoholic steatohepatitis. However, the impact of chronic systemic inflammation on vascular health and atherosclerosis remains poorly understood. **Objectives:** To examine the association between psoriasis and subclinical atherosclerosis assessed at the carotid artery branch using a non-invasive measurement of the intima-media thickness (IMTc). The secondary objective was to compare the IMTc between psoriasis subgroups: mild, moderate / severe psoriasis and arthropathica with control group. **Methods:** In this cross-sectional case-control study, 221 psoriasis patients (31.2% mild psoriasis, 41.6% moderate-severe psoriasis and 31.2% arthritic psoriasis) were compared with a group of 5,061 existing controls recruited from a previous investigation (ELSA-Brasil HU-USP). Inclusion criteria were: 40 y of age for women and 35 y of age for men; psoriasis diagnosed and clinically active for at least 2 years. Exclusion criteria were: pregnancy, neoplasia, gout, rheumatic arthritis and systemic lupus erythematosus. All participants were submitted to medical screening, clinical examination and had anthropometric data collected as well as blood samples for laboratorial analysis. Then, they undertook an ultrasound scan of the right and left carotid arteries in order to determine IMTc. Both sides were averaged and increased values were used as an indicator of subclinical atherosclerosis. **Results:** The psoriasis group the mean disease time was 16 ± 13 years. In relation to the carotid IMT (right and left sides averaged), we did not observe increased values in the psoriasis group as compared to the control group, with crude data ($P = 0,24$ and $P = 0,83$, IMT left and IMT right respectively). However, when adjusting by sex, age ($P = 0,038$ and $P < 0,0001$, IMT left and IMT right respectively) and a multivariate adjustment for cardiovascular risk, a significant difference is found ($P = 0,028$ and $P < 0.0001$, IMT left and IMT right respectively) with higher carotid IMT values in the psoriasis group than in the control group. In line with this, no differences were observed in the IMT between mild, moderate-severe, psoriatic arthritis sub-groups and control group ($P = 0.50$ e $P = 0.52$, respectively). Hypertension, Hs CRP, BMI, were higher in psoriasis patients as compared to controls (both $p < 0.001$). **Conclusions:** In the Brazilian cohort, psoriasis patients presented a more severe profile of cardiovascular risk factors than controls, with increased carotid arterial wall thickness being found in these patients. The

precise role of chronic systemic inflammation and other factors on disease progression and comorbidities are yet to be elucidated.

Descriptors: psoriasis; arthritis, psoriatic; atherosclerosis; cardiovascular diseases; risk factors; ultrasonography; carotid artery diseases; carotid intima-media thickness; case-control studies; cross-sectional studies.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Psoríase

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória, imumomediada¹, de ocorrência universal e com prevalência aproximada de 2%.² Possui base genética³ e poderia ser considerada uma síndrome que, além da pele e articulações, possui várias comorbidades como uveíte, doença de Chron, esteatose não-alcóolica, depressão¹.

Na antiguidade a psoríase foi confundida com a lepra tanto pela aparência clínica quanto pela terminologia, então classificadas em *Leprosa Graecorum* para uma clínica mais escamativa e *Psora Leprosa* para quadros eruptivos, termos cunhados pelos dermatologistas ingleses Robert Willian e Thomas Bateman no século XVIII.⁴ A nomenclatura atual da psoríase foi proposta em 1841, por Ferdinand Von Hebra. A psoríase artropática, ou artrite psoriásica, confirmou o acometimento extra-cutâneo da psoríase e foi muito estudada segundo Franssen, citado por Kerkhof,⁴ tornando-se conhecida como “*psoriasis arthritique*”, nome atribuído pelo médico francês Pierre Bazin, em 1860. A prevalência da psoríase artropática é de aproximadamente 30% dos portadores da psoríase cutânea.²

A psoríase cutânea classifica-se conforme o tipo: psoríase vulgar em placas; gutata; palmo-plantar; eritrodérmica e pustulosa.⁴ No anexo A encontram-se fotografias dos tipos e de psoríase cutânea e artropática. Algoritmos para tratamento da psoríase⁵ incluem medicamentos tópicos (calcipotriol, calcipotriol com betametasona e corticoides que não são específicos); para formas leves da psoríase e para as formas moderadas ou graves estão indicados tratamentos com a fototerapia ultravioleta (PUVA ou UVB banda estreita) ou os medicamentos sistêmicos clássicos (acitretina, metotrexato e ciclosporina) e imunobiológicos (infliximabe, adalimumabe, etanercepte, ustekinumabe e secukinumabe). Para tratar a psoríase artropática utilizam-se as drogas modificadoras da doença reumática (metotrexato, levoflunomida) e os imunobiológicos (infliximabe, adalimumabe, etanercepte e golimumabe).⁶

As tentativas de controle clínico e tratamentos médicos para psoríase mostram uma mudança mais representativa no conceito da doença, que passou do sulfito amarelo

de arsênico, indicado por Hipócrates (460-377 a.C), para os medicamentos sistêmicos imunobiológicos com os anticorpos monoclonais, proteínas recombinantes e as proteínas de fusão provenientes das pesquisas de engenharia genética. Provavelmente, em pouco tempo, será jocoso o fato de que, durante séculos, a psoríase foi tratada somente com medicamentos tópicos.

Fonte: Copyright©. Sabbag CY. Psoríase Descobertas Além da Pele: Yendis Editora, 2010.

Figura 1 - Evolução nos Tratamentos da Psoríase ao longo dos séculos. Do sulfito amarelo de arsênio aos medicamentos imunobiológicos.⁷

1.2 Fisiopatologia

Uma revolução aconteceu com o entendimento da psoríase nas últimas décadas; ela deixou de ser considerada apenas uma doença da pele e articulações. No relatório do SUS – CONITEC 13 de 2012, do Ministério da Saúde, existe a definição “A psoríase é uma doença crônica, sistêmica e inflamatória que afeta a pele, semi-mucosas e, em alguns casos, as articulações. Apresenta origem imunológica e predisposição genética,

porém a influência de múltiplos fatores ambientais pode levar ao desenvolvimento ou à piora da doença”.⁸ Em outro trecho conclui: “Há uma série de comorbidades associadas à psoríase, entre elas alcoolismo, depressão, obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica, colite e artrite psoriásica”.⁸

O estilo de vida dos pacientes com as formas mais graves da psoríase geralmente inclui sedentarismo, agravado pelo constrangimento de frequentar academias e locais públicos, obesidade, abuso de bebidas alcoólicas, tabagismo, ansiedade e depressão.⁹ Os portadores de psoríase no Brasil, além de sofrerem da doença, sofrem pelo constante e alto custo dos tratamentos, muitas vezes bancados pelo próprio paciente, afetando o orçamento familiar e a qualidade de vida.

Poderíamos entender a psoríase como uma síndrome⁷ em que ocorrem interações entre genes e meio ambiente em indivíduos suscetíveis.

Fonte: Copyright©. Sabbag CY. Psoríase Descobertas Além da Pele: Yendis Editora, 2010

Figura 2 - “Síndrome da Psoríase” mostrando a inter-relação entre fatores desencadeantes do meio ambiente, comorbidades psicológicas, base genética, toxicidade dos tratamentos e comorbidades metabólicas podendo levar a aterosclerose e doenças cardiovasculares.

Projetos com genomas estão em andamento em centros de pesquisa de vários países, como aquele coordenado pelo *International Psoriasis Council*, que identificou mais de 20 genes de suscetibilidade associados à psoríase, por meio de estudos de análise de ligação, estudos de associação e, especialmente, associação pangenômica¹⁰.

Investiga-se mutações de genes responsáveis pela função da barreira epidérmica (LCE e beta defensina) e genes que participam da inflamação, angiogênese e diferenciação epidérmica (NfκB e IL23)¹⁰. Onoufriadis *et al.*¹¹ identificaram mutações de IL-36RN/IL-1f5 nas formas graves da psoríase pustulosa generalizada. Os estudos do DNA e do RNA e a sua utilização para prever a resposta a medicamentos permitirão conhecer os marcadores farmacogenômicos individuais do metabolismo de medicamentos, aumentando a eficácia do tratamento para cada paciente de psoríase. Todo esse conhecimento possibilitará um controle melhor das lesões cutâneas, alterações muscoesqueléticas e provavelmente, comorbidades.

1.3 Psoríase e aterosclerose

Acredita-se que a causa da psoríase se relacionava apenas a defeitos nas células da pele, os queratinócitos que, desregulados na proliferação e diferenciação, provocavam hiperplasia epidérmica.

Em 1958, importante estudo de Braun-Falco¹² demonstrou que o infiltrado inflamatório mononuclear precedia o aparecimento das lesões da psoríase. Mais tarde foram identificados os linfócitos T e macrófagos como predominantes no infiltrado dérmico por pesquisas como de Bjerke e Krogh¹³ em 1978. Nessa época, a confirmação da eficácia da ciclosporina A para tratamento da psoríase por Mueller e Herman¹⁴, em 1979, estimulou diversas pesquisas no sistema imunológico da pele e certamente inspirou a busca por medicamentos imunobiológicos uma realidade atual.

No início da década de 1980, a imuno-histoquímica identificou as células dendríticas (DCs), macrófagos e linfócitos T CD4+ e CD8+ por meio de pesquisas como de Bos *et al.*¹⁵ (1983) e Austin *et al.*¹⁶ (1999), que revelam a presença das citocinas epidérmicas, por exemplo, o fator de necrose tumoral alfa, interferon gama, interleucina-2. Modelos com camundongos transgênicos com reprodução da lesão de psoríase utilizando fatores de crescimento como VEGF, também contribuíram para novas descobertas como as realizadas por Xia *et al.*¹⁷ (2003).

Nos últimos anos, alguns modelos propõem mecanismos patogênicos comuns da inflamação entre a psoríase e a aterosclerose. No modelo de Späh¹⁸ (2008) existe semelhanças imunológicas entre a placa psoriásica e a formação da placa

aterosclerótica: 1. Células apresentadora de antígeno (APCs) ativam células T *naive* dentro do linfonodo para aumentar a expressão do antígeno funcional de leucócitos 1 (LFA-1); 2. Células T ativadas migram para vasos sanguíneos e aderem ao endotélio; 3. Células T e macrófagos ativados são coletados no endotélio e ocorre extravasamento mediado por LFA-1 e molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1); 4. Células T ativadas interagem com os macrófagos, células dendríticas e células musculares lisas / queratinócitos; 5. Células T e macrófagos reativadas segregam quimiocinas e citocinas, que contribuem para o ambiente inflamatório, resultando na formação da placa psoriásica ou da placa aterosclerótica; 6. Na aterosclerose os macrófagos são transformados em células espumosas carregadas de lipídeos por absorção de LDL oxidado e formação de "estrias gordurosas" no subendotélio e, eventualmente, placas ateroscleróticas.

Modelo de Späh¹⁸: Base imunológica da (a) placa psoriásica e (b) a formação da placa aterosclerótica.

Outro modelo é o de Armstrong *et al.*¹⁹ (2011) que revelam mecanismos angiogênicos e oxidativos semelhantes como base da fisiopatologia tanto da psoríase como da aterosclerose, explicando parte do risco cardiovascular nos portadores de psoríase. Em ambas condições e em determinado momento, estímulos como uma lesão/injúria ou um estado de hipóxia local promovem a liberação de várias substâncias pró-angiogênicas como a interleucina 8 (IL-8), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator induzido por hipóxia-1 (HIF-1), fator de transcrição-1 (ETS-1) e fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF). Todos esses fatores estimulam a formação de novos ramos capilares frágeis, de paredes finas e o aumento da permeabilidade, os quais incentivam a transmigração de leucócitos em áreas de inflamação via o aumento da expressão das moléculas de adesão celular como E-selectina, molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e molécula de adesão leucocitária-1 (VCAM-1) na pele ou na parede do vaso. Células inflamatórias como macrófagos e linfócitos T infiltrados na pele ou parede dos vasos através dos capilares neoformados, produzem citocinas pró-inflamatórias como IL-8, IL-17 e TNF alfa. Assim, o VEGF é o fator pró-angiogênico comum na psoríase e aterosclerose, atuando no queratinócito e também na parede endotelial, sendo que o aumento sérico pode ser correlacionado tanto com a gravidade da psoríase, como a eventos cardíacos. Ainda segundo esse estudo, além da angiogênese, a psoríase e aterosclerose também compartilham fontes enzimáticas de espécies reativas de oxigênio (ROS) que sinalizam vários caminhos envolvidos na patogênese de ambas as doenças. Os ROS atuam como mensageiros secundários que modulam fatores de transcrição nas vias de sinalização inflamatórias, incluindo a psoríase, influem nas tirosinas quinases como na sinalização de JAK-STAT (janus quinase que atua sobre o ativador da transcrição e transdutor de sinal STAT) e nas proteínas quinases como o MAPK (proteínas quinase ativadas por mitógenos). Estas últimas incluem padrões ERK (quinase regulada por sinal extracelular), JNK1 (quinase c-Jun N-terminal). ROS são capazes de induzir a via ERK numa variedade de células, incluindo células epiteliais, endoteliais, de cardiomiócitos, hepatócitos e linfócitos T. Na lesão da psoríase há aumento da expressão de ERK. Outra substância importante na inflamação, proliferação celular; imunidade é o fator nuclear NF-kB, aumentado na psoríase.

Resumindo, a psoríase e aterosclerose possuem processos angiogênicos e oxidativos semelhantes, onde fontes enzimáticas ROS são comuns como a

ciclooxigenase, lipoxigenase, NADPH-oxidases e mieloperoxidases, assim como as vias de sinalização JAK-STAT, NF- κ B e MAPK. Novos entendimentos são fundamentais para explicar a relação entre a psoríase e eventos cardiovasculares, permitindo assim o controle de ambas condições.

1.4 Avaliação do risco cardiovascular na psoríase

Desde início da década de 1960, estudos são publicados que relacionam efeitos sistêmicos vascular da psoríase.²⁰ No entanto, ainda há controvérsias em que estudos não confirmam o risco cardiovascular da psoríase e psoríase artropática^{21,22} e nem o aumento do risco do escore de Framingham entre grupo psoríase e controle em algumas publicações,^{21,24} Porém algumas revisões sistemáticas associam a psoríase a diabetes melito,²⁵ dislipidemia,²⁶ hipertensão²⁷, obesidade²⁸, eventos cardiovasculares.^{1,23,29-37} Algumas dessas publicações, associou risco CV com formas graves da psoríase^{34,35,36} e na psoríase artropática quando comparada com psoríase cutânea⁴⁸. O aumento da mortalidade nas pessoas com psoríase foi confirmado por alguns estudos.³³⁻³⁸

Outras análises focando a aterosclerose subclínica nos pacientes de psoríase e psoríase artropática estão sendo realizadas com angiotomografia coronária. Nosso grupo mostrou que a psoríase está associada com valores mais elevados do escore de cálcio da artéria coronária (CAC), principalmente em indivíduos com psoríase grave. Quando o CAC > 400 foi usado como parâmetro, a OR foi de 2,45 (95% IC: 1,26-4,75) para os indivíduos com psoríase grave quando comparados aos controles, enquanto que os indivíduos com psoríase leve tinham OR de IC 1,05 (95%: 0,31 - 3,53) quando comparados aos controles.²³; também houve associação positiva nos estudos de Ludwig *et al.*³⁹, Yiu *et al.*⁴⁰ e na metanálise de Shaharyar *et al.*⁴¹ (2013)

Um ponto importante a ser investigado é a associação com outros marcadores de aterosclerose subclínica como o espessamento médio-intimal das artérias carótidas - IMTc (do inglês, *Intima-Media Thickness*) pela ultrassonografia. Valores elevados se correlacionam com a presença de fatores de risco cardiovasculares e aterosclerose. Em vários países foram realizados estudos com IMTc nos portadores de psoríase e artrite psoriásica, por diversos autores como Gonzales-Juanatey *et al.*⁴² (2007), Kimhi *et al.*⁴³ (2007), Balci *et al.*⁴⁴ (2009), Tam *et al.*^{45,46} (2008), Eder *et al.*^{47,48} (2008 e 2013), El

Mongy *et al.*⁴⁹ (2009), Troitzsch *et al.*⁵⁰ (2012), Yiu *et al.*^{40,51} (2011 e 2013), Enany *et al.*⁵² (2012), Arias-Santiago *et al.*⁵³ (2012), Perrota *et al.*⁵⁴ (2013), Eder *et al.*⁵⁵ (2013), Dowlatshahi *et al.*²² (2013), Antonucci *et al.*⁵⁶ (2014), Elsheikh *et al.*⁵⁷ (2014), Evensen *et al.*⁵⁸ (2014), Tartar *et al.*⁵⁹ (2014), Biswas *et al.*⁶⁰ (2015) e Lin *et al.*⁶¹ (2014). Desses estudos, apenas o efetuado em Rotterdam de Dowlatshah²² não encontrou diferenças significativas entre grupo de psoríase e controle, afirmando que a psoríase não está associada com aterosclerose e incidência aumentada de eventos cardiovasculares, contribuindo para mais controvérsias nesse tema.

As últimas publicações sobre o risco cardiovascular independente da psoríase e psoríase artropática não chegaram a conclusões definitivas e nosso estudo, contribui para esclarecimentos em uma amostra brasileira.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a presença da aterosclerose subclínica de forma não-invasiva, indolor, no ramo arterial carotídeo, calculado pelo exame de ultrassonografia para espessura da camada médio-intimal – IMTc, ou seja, um marcador de aterosclerose subclínica, em grupo de pessoas com psoríase e em grupo-controle sem a doença, após ajustes referentes a sexo, idade e fatores de risco cardiovasculares.

2.2 Objetivo secundário

Comparar o IMTc entre os subgrupos de psoríase: leve, moderado/grave e psoríase artropática com grupo controle.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo foi realizado em hospital público universitário e com apoio financeiro estatal, do tipo transversal duplo-cego e controlado, realizado no período de 2011-2012 com 5.282 participantes, sendo 221 portadores de psoríase [69 (31,2%) psoríase leve, 92 (41,6%) moderado/grave, 60 (27,1%) psoríase artropática] e 5.061 sem psoríase, do grupo controle, provenientes do estudo de coorte ELSA-Brasil (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto) do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. O ELSA-Brasil é um estudo de coorte, em curso, com o objetivo de avaliar os fatores associados à doença cardiovascular e diabetes em uma amostra multicêntrica de seis locais no Brasil, com 15.105 participantes.⁶²

No grupo doença, inicialmente foram recrutadas 291 pessoas, avaliados pelo mesmo médico dermatologista que utilizou critérios de gravidade da psoríase específicos e também o índice PASI, registrando a ausência ou uso de medicamentos tópicos ou sistêmicos específicos para psoríase cutânea e articular e tratamento com fototerapia ultravioleta. O PASI avalia a quantidade das lesões de psoríase, utilizando os parâmetros de eritema, escamação e espessamento em cada segmento do corpo e a soma das pontuações pode variar de zero (nenhuma lesão presente) até 70 (lesões disseminadas no corpo todo).

Seguem as categorias para análise:

1) Psoríase leve: foram incluídos pacientes que só utilizaram medicamentos tópicos e nunca medicamentos sistêmicos ou que foram submetidos à fototerapia ultravioleta; não ter artrite da psoríase; ao exame clínico possuir o índice PASI menor que 7 pontos. Totalizaram 69 (31,2%) sujeitos de pesquisa.

2) Psoríase moderado/grave: foram incluídos portadores de psoríase que fizeram/fazem uso de tratamentos com medicamentos sistêmicos para a forma cutânea, ou fototerapia ultravioleta, totalizando 92 (41,6%) sujeitos de pesquisa.

3) Psoríase artropática: com diagnóstico confirmado por médico reumatologista antes do estudo, pacientes que fizeram/fazem uso de medicamentos sistêmicos modificadores da doença reumatológica ou terapia biológica, totalizando 60 (27,1%) pessoas.

Essa classificação de psoríase leve e moderada/grave é utilizada pela grande maioria dos trabalhos científicos aqui referendados.^{22,40,44,49 51-53,56-60}

O anexo E relaciona as terapias sistêmicas, fototerapia ultravioleta ou falta de terapia no momento da avaliação para cada subgrupo.

Figura 8 - Organograma dos voluntários do grupo psoríase, do qual 221 realizaram a avaliação da espessura médio-intimal nas carótidas-IMTc.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo CEP-HU/USP 1085/11 (Anexo B), conduzido de acordo com a emenda da Declaração de Helsinki, aderindo às boas práticas clínicas do manual tripartite da Conferência Internacional de Harmonização.

A FAPESP foi a financiadora, registro FAPESP/2011-07601-4, enquanto o Elsa-Brasil obteve recursos do Ministério da Saúde (Departamento de Ciência e Tecnologia), em Brasília-DF, Brasil.

3.2 Critérios de elegibilidade

Os pacientes foram recrutados em clínica privada (clínica do autor) na cidade de São Paulo, referência em psoríase.

Para serem elegíveis, os pacientes precisavam preencher os seguintes critérios de inclusão:

- a) Diagnóstico de psoríase superior a dois anos e em atividade clínica.
- b) Idade igual ou maior de 40 anos para mulheres e 35 anos para homens

Critérios de exclusão:

- a) A não concordância do paciente em participar do estudo
- b) Mulheres com gravidez comprovada
- c) Neoplasias.
- d) Gota, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico.

3.3 Intervenção

Todos os sujeitos de pesquisa foram submetidos ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (Anexo C).

Todos os sujeitos da pesquisa responderam um questionário padronizado, coleta de sangue para análises laboratoriais, medidas antropométricas e questionário sobre história pregressa e familiar de hipertensão, diabetes, dislipidemia, doença cardíaca coronária, angina, infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização e angioplastia, história ocupacional, nível socioeconômico, escolaridade, tabagismo, atividade física e distúrbios psiquiátricos.⁶² Registraram-se todas as medicações em uso no período de 15

dias antes, classificadas de acordo com as diretrizes da Organização Mundial de Saúde para código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical),⁶³ como medicações anti-hipertensivas (códigos de C02, C03, C07, C08 e C09), hipoglicêmicas (código A10) e anti-lipêmicas (código C10).

Realizaram medições como parâmetros antropométricos (peso, altura, circunferência da cintura e quadril), taxa da pressão arterial em repouso e frequência cardíaca foram medidas três vezes na posição sentada e após cinco minutos de repouso. A pressão arterial calculada no estudo resultou da média da segunda e terceira medidas. Amostras de sangue coletadas após 12 horas de jejum noturno. Seguem os métodos empregados para todos os exames laboratoriais: glicose estimada por um método hexokinase ADVIA Química- Siemens ® em dois momentos - a glicose plasmática em jejum e uma de glicose no plasma 120 minutos após uma sobrecarga de 75 g de glicose (teste de tolerância oral à glicose - TOTG); colesterol total e colesterol HDL por meio de um ensaio colorimétrico enzimático ADVIA Chemistry - Siemens ®; triglicérides por ensaio colorimétrico enzimático (peroxidase fosfato de glicerol) ADVIA Química - Siemens ®; LDL- colesterol calculado pela equação de Friedewald, exceto nos participantes com triglicérides maior que 400 mg/dl, em que LDL-colesterol foi estimado por um ensaio colorimétrico enzimático ADVIA Química - Siemens ®; Proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) por imunoquímica (nefelometria), Dade Bhering - Siemens ®.

3.4 Análise do espessamento médio-intimal IMTc

O espessamento médio-intimal carotídeo (IMTc) é usado na prática clínica como marcador de ateromatose subclínica e preditor de eventos cardiovasculares.^{64,65} Seu uso clínico compõe o escore de risco para evento coronariano proposto em 2002 pela *American Heart Association e American College of Cardiology*.⁶⁶ Pacientes situados numa faixa intermediária desse escore e que apresentam $IMT > 0,90$ mm podem receber uma abordagem mais agressiva na prevenção de eventos isquêmicos⁶⁷. A análise foi realizada com a média dos valores da espessura médio-intimal das carótidas direita e esquerda, cujos valores aumentados indicarão a presença de aterosclerose subclínica.^{68,69}

Todos os 5.282 sujeitos realizaram avaliação de forma padronizada para definir a espessura médio-intimal carotídea, utilizando-se o protocolo de ultrassonografia, realizado por técnico com experiência no método por meio de aparelho de ultrassonografia *Aplio XG* (Toshiba), de transdutor linear com frequência de 7,5 MHz e resolução de 0,1 mm. Os pacientes foram examinados em posição supina e as artérias carótidas avaliadas em cortes longitudinais e transversais, durante três ciclos cardíacos, determinando a interface lúmen – intima e médio – adventícia, e definindo o IMTc. A coleta da imagem das carótidas comuns foi ao longo de um centímetro, iniciando-se um centímetro abaixo da bifurcação. A mensuração das imagens do IMTc foi realizada em *Workstation* com software *Image Arena - Tom Tec*® e *Carotid Analyser for Research – Medical Imaging Applications* (MIA) (*Toshiba announces FDA clearance of auto-IMT ultrasound software* [Access in 2011 Nov 12]).

Figura 3 - Marca de caneta correspondente ao bulbo da artéria carótida direita.

Fonte: Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

Figura 4 - Print da tela do computador no momento da realização das medidas.

Figura 5 - Print da tela do computador: local de realização da medida (imagem normal)

Figura 6 - Print da tela do computador: local de realização da medida (imagem com espessamento).

Figura 7 - Print da tela do computador: local de realização da medida (imagem com placa no bulbo).

3.5 Análise estatística

As estatísticas iniciais estão resumidas na Tabela 1, que inclui a prevalência de dados demográficos de todos os doentes e todas as covariáveis do grupo psoríase e do grupo controle. As variáveis categóricas serão apresentadas por número de indivíduos e

proporções e as variáveis contínuas serão apresentadas como média e desvio padrão ($M \pm SD$). O teste T foi utilizado para comparar as médias de duas amostras. Foi utilizado teste qui-quadrado para verificar a homogeneidade das proporções. Para a comparação entre os grupos com a doença e controle utilizou-se o teste ANOVA, e para o teste de múltiplas comparações foi usado Tukey. A fim de avaliar as diferenças entre as médias dos grupos controles, psoríase leve, moderada, grave e artropática, a técnica utilizada foi de UniANOVA, com a comparação múltipla de Bonferroni. O valor de P menor que 0.05 foi considerado significativo. Utilizou-se Programa IBM SPSS Statistics 21.0® para as análises estatísticas.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Características clínicas e demográficas da população estudada

As características clínicas e demográficas foram comparáveis entre os grupos de tratamento (Tabela 1).

Tabela 1 - Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes de psoríase e grupo controle sem psoríase.

	psoríase	controle	P
	N=221	N=5061	
idade (anos)	55,7 ($\pm$ 8,9)	51,6 ($\pm$ 9,0)	0,60
sexo (feminino) N(%)	105 (47,5%)	2728 (53,9%)	0,62
duração psoríase (anos)	16,2 ($\pm$ 12,4)		
cor da pele N(%)			
Branco	174 (78,7%)	2964 (59,4%)	<0,0001
Pardo	23 (10,4%)	1073 (21,5%)	
Negro	2 (0,9%)	684 (13,7%)	
Outros	13 (5,9%)	241 (4,3%)	
consumo álcool (%)	119 (66,9%)	3429 (77,0%)	0,002
tabagismo atual (%)			
Nunca	186 (87,3%)	2666 (52,7%)	<0,0001
ex tabagista	27 (12,7%)	1571 (31,0%)	
Atual	0 (0,0%)	824 (16,8%)	
uso anti-hipertensivos	68(30,8%)	1320 (26,1%)	0,124
uso hipolipemiantes	39 (17,6%)	694 (13,7%)	0,098
uso antidepressivos	10 (4,5%)	128 (2,5%)	0,042
hipertensão N(%)	105 (47,5%)	1646 (32,5%)	<0,0001
diabetes N(%)	51 (23,0%)	1055 (20,8%)	0,425
glicemia jejum (mg/dl)	106,1 ($\pm$ 34,4)	111,9 ($\pm$ 30,2)	0,006
glicemia pós carga (mg/dl)	138,7 ($\pm$ 62,4)	133,6 ($\pm$ 42,7)	0,124
colesterol HDL (mg/dL)	48,6 ($\pm$ 13,4)	56,0 ($\pm$ 14,2)	<0,0001
colesterol LDL (mg/dL)	118,2 ($\pm$ 31,9)	129,9 ($\pm$ 34,4)	<0,0001
triglicerídeos (mg/dL)	145,1 ($\pm$ 85,0)	137,4 ($\pm$ 100,8)	0,111
IMC (Kg/m ²)	29,74 ($\pm$ 6,03)	27,39 ($\pm$ 4,89)	<0,0001
relação cintura-quadril	0,91 ($\pm$ 0,12)	0,89 ($\pm$ 0,8)	<0,0001
PCR (mg/dL) M $\pm$ SD	4,2 ($\pm$ 5,2)	2,8 ($\pm$ 4,4)	<0,0001

Abreviações: M $\pm$ SD, média mais ou menos desvio padrão, mmHg, milímetro de mercúrio, HLD lipoproteína de alta densidade, mmHg milimoles por decilitro, IMC índice de massa corpórea, PCR proteína C ultrasensível.

Definições: Hipertensão foi definida pela história médica, uso medicamento anti-hipertensivo ou pressão arterial sistólica ≥ 140 mm Hg ou diastólica ≥ 90 mm Hg. Diabetes foi definida pela história médica, uso medicamento hipoglicemiante ou insulina ou glicemia de jejum no plasma ≥ 120 mg/dl ou teste de tolerância a glicose ≥ 200 mg/dl.

Valor p calculado com T-test para variáveis contínuas e teste qui quadrado para proporções.

O grupo psoríase teve média de idade um (pouco) maior (55,7 vs. 51,6) e uma menor proporção de mulheres em comparação ao grupo controle. Em relação à cor da pele, na psoríase foi maior a proporção de branca (78,7% vs. 59,4%, $P < 0,0001$) e menor para parda e negra, refletindo que a doença é mais comum em brancos.

No grupo psoríase, a duração média da doença é de 16,4 ($\pm 12,7$) anos. A hipertensão foi mais frequente em pacientes com psoríase do que nos controles (47,5% vs. 32,5%, $p < 0,001$). O IMC, relação cintura-quadril e a proteína-C reativa ultrasensível e foram mais elevados em pacientes com psoríase, em comparação com os controles (todos com $p < 0,001$). As frações do colesterol HDL e LDL foram significativamente maiores em nos controles em comparação aos pacientes com psoríase, ($p < 0,001$). No grupo psoríase o triglicérides foi maior em relação ao grupo controle sem a doença, mas sem diferenças significativas. Antecedentes do uso de medicações hipolipemiantes (17,6% vs. 13,7%, $P = 0,098$) e antidepressivos (4,5% vs. 2,5%, $P = 0,042$) não tiveram diferenças significativas entre os grupos doença e controle, assim como demais parâmetros avaliados na Tabela 1.

4.2 Objetivo primário

4.2.1 Comparação IMTc

Na comparação do IMTc médios direitos e esquerdos não houve diferença significativas entre os grupos com os dados crus (sem ajuste) ($P = 0,832$ e $P = 0,240$, respectivamente). Porém, ao se ajustar sexo e idade ($P < 0,0001$ e $P = 0,038$) e ajuste multivariado ($P < 0,0001$ e $P = 0,028$) para risco cardiovascular, encontram-se diferenças, sendo IMTc maiores no grupo da psoríase comparado com controle, apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 - IMTc médios esquerdo e direito na Psoríase e Controle com Intervalo de confiança 95%, sem ajuste e com ajustes.

IMT Esquerdo	Sem ajuste	p valor	Ajustado sexo e idade	p valor	Ajuste Multivariado*	p valor
Controle	0,627 (0,609 - 0,651)	0,24	0,599 (0,590 - 0,618)	0,038	0,583 (0,562 - 0,604)	0,028
Psoríase	0,616 (0,612 - 0,621)		0,620 (0,616 - 0,623)		0,607 (0,603 - 0,611)	
IMT Direito	Sem ajuste	p valor	Ajustado sexo e idade	p valor	Ajuste Multivariado*	p valor
Controle	0,608 (0,588 - 0,627)	0,832	0,575 (0,558 - 0,593)	<0,0001	0,561 (0,541 - 0,580)	<0,0001
Psoríase	0,605 (0,601 - 609)		0,607 (0,603 - 0,610)		0,596 (0,593 - 0,600)	

*Váriaveis de Ajuste Multivariado: Idade, sexo, raça, glicose, glicose pós, colesterol, triglicerídeos, hipertensão Arterial, PCR e IMC.

4.3 Objetivo secundário

A Tabela 3 demonstra que não houve diferença do espessamento médio-intimal - IMTc médio direito e esquerdo entre os subgrupos de psoríase leve N= 69 (31,2%), moderada/grave N= 92 (41,6%), psoríase artropática N= 60 (27,1%) e o grupo controle N= 5061 (P = 0,50 e P = 0,52, respectivamente).

Tabela 3 - Medidas do IMTc entre subgrupos de psoríase (leve, moderado/grave e psoríase artropática) e controle.

	Psoríase leve	Psoríase mod/grave	Psoríase artropática	Controle	P valor
IMT esquerdo médio mm/M±SD	0,67±0,17	0,63±0,13	0,65±0,18	0,66±0,16	0,50
IMT direito médio mm/M±SD	0,63 ±0,01	0,62 ±0,15	0,61±0,17	0,63±0,14	0,52

Resumindo, os valores IMTc médios foram semelhantes entre os subgrupos de pacientes com psoríase e não influenciados pela gravidade da doença quando os dados brutos são usados. No entanto, quando os dados IMTc foram ajustados por sexo, idade e risco cardiovascular, pacientes com psoríase apresentaram valores de espessa significativamente mais elevados do que os seus controles.

4.4 Segurança

Não houve nenhuma reação adversa nos exames realizados.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A psoríase já está definida como doença sistêmica inflamatória, imunomediada, mas ainda há dúvidas sobre seu papel como risco cardiovascular independente, especialmente em relação à aterosclerose do ramo arterial carotídeo. Alguns mecanismos são comuns, podendo contribuir para o dano vascular precoce, como aumento dos mediadores da inflamação (citiquinas, quimioquinas e moléculas de adesão), anticorpos contra células endoteliais, alterações de linfócitos T, polimorfismos genéticos, estresse oxidativo e fatores iatrogênicos.⁵⁴

O escore de risco Framingham para doenças cardiovasculares que avalia faixa etária, sexo, hipertensão, diabetes, valores da razão entre o colesterol total e a fração HDL e tabagismo, permite estabelecer o risco de infarto do miocárdio e angina do peito em dez anos. Pode ser útil na comparação entre populações, mas traz pouca utilidade na prática clínica,⁶⁵ e não leva em consideração o potencial efeito da inflamação de muitos anos de uma doença como psoríase e psoríase artropática, com resultados muitas vezes subestimados. Não houve aumento do risco do escore de Framingham entre grupo psoríase e controle em algumas publicações.^{21,22,24} Nesse contexto, a avaliação de aterosclerose subclínica torna-se importante para estratificar o risco desses pacientes para desenvolverem doenças cardiovasculares.

Nossos resultados mostram aumento dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais nos pacientes com psoríase em relação ao controle, em sintonia com resultados das últimas publicações a respeito, assim como em relação à espessura médio-intimal nas carótidas, IMTc, que apresentou aumento somente após ajustes multivariados (Tabela 4).

Na última década, vários estudos com IMTc foram realizados nos pacientes de psoríase cutânea e psoríase artropática, utilizando amostras de países diferentes, com resultados semelhantes e mostrando aterosclerose subclínica associada a psoríase, conforme Tabela 5.

Quadro 1 - Relação das publicações com avaliação IMT carótidas nos portadores de psoríase e psoríase artropática e grupo controle.

autor/ano	IMTc médio psoríase	IMTc médio controle	P	tipo psoríase	N pso
Gonzalez ⁴² Espanha 2006	0,69 mm ($\pm 0,16$)	0,64 mm ($\pm 0,11$)	0,031	artropática	59
Kimhi ⁴³ Israel 2007	0,76 mm ($\pm 0,11$)	0,64 mm ($\pm 0,27$)	<0,001	artropática	47
Balci ⁴⁴ Turquia 2008	0,60 mm ($\pm 0,14$)	0,52 mm ($\pm 0,10$)	0,003	cutânea	43
Tam ^{45,46} China 2008	0,74 mm ($\pm 0,12$)	0,62 mm ($\pm 0,07$)	<0,001	artropática	82
Eder ^{47,48} Israel 2008	1,04 mm ($\pm 0,35$)	0,88 mm ($\pm 0,29$)	0,03	artropática	40
El Mongy ⁴⁹ Egito 2009	0,9 mm ($\pm 0,2$)	0,7 mm ($\pm 0,1$)	<0,001	cutânea	100
Antonucci ⁵⁶ Itália 2012	1,46 mm (0,52)	0,89 mm ($\pm 0,26$)	<0,001	cutânea	40
Troitzsch ⁵⁰ Alemanha 2012	0,73 mm (0,67-0,86)	0,69 mm (0,63-0,78)	0,001	cutânea	72
Yiu ^{40,51} China 2012	0,73 mm ($\pm 0,12$)	0,67 mm ($\pm 0,08$)	0,08	cutânea	70
Enany ⁵² Egito 2012	0,97 mm ($\pm 0,26$) LCCA	0,75 mm ($\pm 0,14$) 0,76 mm ($\pm 0,14$)	<0,05	cutânea	50
Arias ⁵³ Espanha 2012	0,72 mm LCCA	0,65 mm 0,64 mm	0,042 0,013	cutânea	72
Perrota ⁵⁴ Itália 2013	0,70 mm (0,5-0,8)	0,54 mm (0,5-0,6)	<0,01	artropática	28
Dowlatsahi ²² Holanda 2013	1,02 mm ($\pm 0,18$)	1,02 mm ($\pm 0,16$)	0,47	cutânea	262
Evensena ⁵⁸ Noruega 2014	0,71 mm ($\pm 0,17$)	0,59 mm ($\pm 0,08$)	0,001	cutânea	62
Elsheikh ⁵⁷ Egito 2014	0,70 mm ($\pm 0,20$)	0,50 mm ($\pm 0,10$)	0,001	cutânea	60
Tartar ⁵⁹ Turquia 2014	0,95 mm ($\pm 0,12$)	0,54 mm ($\pm 0,07$)	0,001	cutânea	27

Abreviações: IMTc, espessura médio-intimal das carótidas; LCCA, artéria carótida comum esquerda; RCCA, artéria carótida comum direita.

As publicações da Tabela 5 do IMTc na psoríase cutânea empregaram o PASI para determinar a gravidade da psoríase^{22,40,44,49,51-53,57-59} e uma publicação não fez referência a nenhum índice.⁵⁰ O nosso estudo e dois deles da tabela 5,^{22,57} utilizaram além do PASI a classificação psoríase leve, moderada e grave, que consideramos mais adequada pois o PASI, que é um parâmetro estático no dia do exame e que pode estar com valor baixo pelo uso de algum medicamento sistêmico ou da fototerapia ultravioleta. Esses diferentes desenhos de estudo talvez explique a correlação positiva do IMTc com o PASI^{49,53,60} ou negativa.^{22,59} O nosso estudo não encontrou diferenças no IMTc entre os subgrupos de psoríase leve N= 69 (31,2%), moderada/grave N= 92 (41,6%), psoríase artropática N= 60 (27,1%) e o grupo controle N= 5061.

Nos estudos registrados na tabela 5 observamos apenas um caso, Dowlatsahi *et al.*,²² em que não houve aumento médio-intimal das artérias carótidas pelo IMTc e com amostra grande de pacientes de psoríase (262 e 8009 controles), semelhante ao nosso estudo (233 e 5061 controles). Nos restantes, as amostras são pequenas (de 27 até 100 participantes com psoríase) e provenientes de estudos casos-controle ou observacionais, cuja amostras são de serviços terciários com casos mais graves e recalcitrantes, o que não representa a população geral dos portadores de psoríase. No estudo de Dowlatsahi e no nosso, todos os sujeitos tiveram os mesmos examinadores, com avaliações simultâneas das artérias carótidas (IMTc), coronárias (CAC) e demais avaliações de risco cardiovascular, diminuindo viés de erros de diagnóstico tanto da gravidade da psoríase como da presença da aterosclerose subclínica.

A literatura descreve que mais de 10% dos pacientes de psoríase cutânea desenvolvem artrite da psoríase (psoríase artropática),³¹ que geralmente tem diagnóstico e início de tratamento tardios podendo levar a um incremento da inflamação sistêmica. Os níveis de inflamação sistêmica (ESR e PCR) podem estar correlacionados com aumento do IMTc,⁴⁸ mas sem relação com índices de atividade da psoríase artropática, avaliados por alguns autores.^{42,48,54}

Estudos de psoríase artropática relacionados na Tabela 5, utilizaram diferentes classificações, como critérios de Moll e Wright^{42,43} e critérios de Caspar.^{47,54} Muitos omitiram a gravidade da psoríase cutânea, pelo índice PASI ou qualquer outro índice e não fizeram referência da duração da psoríase cutânea.^{42,46,47,54} A maioria descreveu o uso do medicamentos utilizados para tratar a psoríase artropática e corticosteroide sistêmico para os casos graves de artrite, o qual tem efeito pro-aterogênico^{42,43,45-48} não

relacionou nenhum medicamento em uso para psoríase artropática.⁵⁴ A maioria recrutou pacientes de psoríase artropática de serviços terciários de saúde, que são geralmente casos mais graves.

Importante estudo de Lin *et al.*⁶¹ (2014) comparou o IMTc na psoríase cutânea com psoríase artropática, sendo mais espessa na psoríase artropática, conforme Tabela 5. Um ano antes, os pesquisadores Eder *et al.*⁴⁸ (2013) realizaram um estudo transversal para comparar a área total da placa (TPA) nas carótidas, sendo mais prevalente na psoríase artropática do que na cutânea, porém sem diferença estatística (67% vs. 56%, $p=0,08$). Também não houve diferença estatística entre IMTc na psoríase cutânea e psoríase artropática $0,655 \text{ mm} \pm 0,135$ versus $0,627 \text{ mm} \pm 0,131$, $p=0,09$, mas os pacientes com artrite tiveram maior placa de ateroma comparados com pacientes apenas de psoríase cutânea [TPA (raiz quadrada da área em mm^2) $3,33 \pm 3,34$ vs. $2,43 \pm 2,72$, $p=0,03$] que se manteve após ajuste para fatores de risco cardiovascular, detalhado na Tabela 5. Nosso estudo não encontrou essas diferenças do IMTc entre subgrupos da psoríase cutânea e psoríase artropática.

Quadro 2 - Comparação IMTc psoríase cutânea com psoríase artropática com e sem SM (síndrome metabólica).

autor/ano	IMTc pso cutanea sem SM	IMTc pso cutânea com SM	IMTc pso artrop. sem SM	IMTc pso artrop. sem SM	p
Lin ⁶¹	0,88 mm	1,05 mm	0,98 mm	1,13 mm	<0,001
EUA 2014	(0,75-1,06)	(0,9-1,19)	(0,88-1,25)	(0,92-1,31)	
N	83	34	55	43	
Eder ⁴⁸	0,62 $\pm$ 0,13 mm			0,65 $\pm$ 0,13 mm	0,09
Canadá 2013					
N	114			125	

Abreviações: IMTc espessura médio-intimal das carótidas. SM síndrome metabólica. Pso psoríase. Artrop artropática.

Numerosas publicações científicas com pessoas com psoríase e psoríase artropática foram realizados para definir o real risco para doenças cardíacas e cerebrovasculares, mas não chegaram a um consenso. Vários são os problemas nos estudos publicados que tornam difíceis as comparações entre eles, explicando em parte os resultados muito diversos, confundindo a comunidade médica, pacientes e familiares.

A psoríase e psoríase artropática têm diversas formas e mesmo em uma única forma, por exemplo, psoríase vulgar em placas, há diversos graus de gravidade dificultando a classificação e separação em grupos leve, moderado e grave, a qual não deveria se restringir ao momento do estudo e sim ao quadro clínico mais comum na vida do indivíduo. Ressaltamos a falha da grande maioria dos estudos em ainda usar somente o PASI como índice de gravidade e que não representa a realidade da doença, podendo estar baixo porque faz uso de medicação no momento da avaliação. O PASI não é indicado para formas palmo-plantares, nem para psoríase invertida e eritrodérmica (100% do tegumento). Ou para psoríase restrita somente às unhas.

Alguns portadores podem ter formas ativas da psoríase esporadicamente e outras formas intermitentes, graves e por longos períodos na vida, levando a diferentes processos inflamatórios sistêmicos. É inadequado incluir amostras com pacientes que pouco trataram com os que tiveram anos de tratamentos adequados e eficazes. Importante relacionar os medicamentos em uso na época da triagem do estudo, como no anexo E, incluindo 33,5% e 18,3% dos pacientes sem tratamentos da psoríase moderada/grave e psoríase artropática, respectivamente. Há medicamentos que podem ter efeitos cardioprotetores, como o metotrexato, e outros que podem aumentar o risco como a acitretina e ciclosporina¹. Publicações recentes^{58,71} concluem que os medicamentos anti-TNF α (infliximabe, adalimumabe e etanercepte) reduziram o IMTC nos pacientes de psoríase sem placas irreversíveis em um estudo piloto durante seis meses.

Sub-tratamentos das formas moderadas e graves da psoríase cutânea com apenas medicamentos tópicos infelizmente são muito comum,⁹ assim como a falta de tratamentos específicos para a artrite da psoríase, sendo que muitos pacientes já chegam ao reumatologista com deformidade óssea permanente. Esses casos podem ter um status inflamatório distinto daqueles que tratam adequadamente. O mesmo pode ser válido para pacientes de psoríase que não identificam e tratam adequadamente as comorbidades como dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial e obesidade que podem levar a outras alterações metabólicas e risco cardiovascular distintos.

Desenhos de estudos muito diferentes podem levar a resultados conflitantes. A maioria deles é retrospectivo e com informações obtidas por códigos no banco de dados que geralmente são imprecisos (pacientes de hospitais provavelmente têm formas mais graves e recalcitrantes do que aqueles que frequentam apenas ambulatorios de

dermatologia ou que estão sem tratamentos por falta de acesso a assistência médica), errôneas (muitos não tem psoríase, mas tiveram apenas a hipótese diagnóstica e consequente classificação como psoríase) ou incompletas como a falta da identificações como presença da artrite, tempo da doença (psoríase e psoríase artropática), medicações em uso para psoríase ou fototerapia ultravioleta, nenhuma informação sobre sedentarismo (diminuição das atividades físicas decorrentes de incapacidades causadas pela artrite e fatores iatrogênicos, como uso prolongado de drogas anti-inflamatórias podem aumentar o risco cardiovascular), depressão, índice de massa corpórea, tabagismo e abuso de bebidas alcoólicas, por exemplo.

Amostras de estudos em países e povos diferentes, onde o risco cardiovascular é maior ou menor, por exemplo, EUA e China (que tem uma menor prevalência de calcificação coronariana em comparação com caucasianos, respectivamente, segundo o Estudo Multiétnico da Aterosclerose (MESA),^{51,72} podem levar a erros na comparação dos resultados.

Todos esses problemas podem ser importantes vieses para erros de interpretação nas publicações sobre o possível risco cardiovascular, independente da psoríase e psoríase artropática. Publicação de Santos *et al.*⁷³ (2015) conclui que mais de 60% do IMTc não pode ser explicado pelos dados demográficos e fatores de risco cardiovascular tradicionais e que novos fatores precisam ser incorporados, como razão das lipoproteínas de alta e baixa densidade e circunferência do pescoço.

O estudo por nós realizado, avaliando cada um dos 5.282 participantes com a mesma equipe e equipamentos, procurou diminuir várias dessas falhas dos estudos já publicados e, ainda assim, teve limitações como não reavaliar o IMTc nos grupos anos depois. Porém, reavaliamos (clinicamente e contato via telefone uma vez ao ano e coleta dos exames realizados que foram solicitados por cardiologistas) os pacientes classificados como portadores de psoríase leve, mostrando que a psoríase é uma doença dinâmica, sendo que dos 69 casos de psoríase leve após o encerramento do estudo: 58,8% permaneceram com grau leve da psoríase, 33,8% tiveram piora clínica, alguns desenvolveram artrite ou comorbidades (1 infarto do miocárdio, 1 implante *stent* coronário, 1 arritmia, 1 acidente vascular cerebral isquêmico, 2 dislipidemia, 3 esteatose hepática), necessitando pela primeira vez na vida de medicamentos sistêmicos para psoríase e psoríase artropática ou fototerapia ultravioleta (12 metotrexato, 2

ciclosporina, 2 acitretina, 2 fototerapia ultravioleta, 1 infliximabe, 1 adalimumabe); 40 (58,8%) permaneceram casos leves e 5 (7,3%) perderam seguimento médico.

Na amostra com 62 portadores de psoríase leve ocorreu a seguinte evolução:

Figura 8 - Fluxograma da evolução dos 68 casos de psoríase leve após o encerramento do estudo: 58,8% permaneceram com grau leve da psoríase, 33,8% tiveram piora clínica, alguns desenvolveram artrite ou comorbidades, necessitando pela primeira vez na vida de medicamentos sistêmicos para psoríase e psoríase artropática ou fototerapia ultravioleta.

Nesse estudo houve a informação médica adequada e orientação nos cuidados à saúde aos sujeitos de pesquisa, realizada por clínica especializada em psoríase, diferenciando os portadores da grande maioria sem assistência médica. Talvez isso explique em parte porque não havia tabagistas no grupo da psoríase e sim no grupo controle; porém isso não ocorreu em relação ao consumo atual de bebidas alcóolicas. A conduta médica adequada talvez explique também o controle da dislipidemia, não havendo diferenças entre grupo psoríase e controle. Após o encerramento do estudo em 12/12/2012 e de forma espontânea, os sujeitos de pesquisa procuraram avaliações, submetendo-se aos exames: oito pacientes realizaram teste ergométrico e teste de esforço; cinco cintilografias de perfusão do miocárdio associada a teste ergométrico; 10 ecodopplercardiogramas; uma ultrassonografia das carótidas; três cineangiocoronariografias; dois MAPA - monitorização ambulatorial de pressão arterial. As nossas limitações referem-se a média de idade que foi alta (55,6 anos); estudo Gelfand et al. (2008) (média idade 45,7), mostrou risco relativo para infarto maior em jovens (30 a 40 anos) com psoríase grave. Não avaliação das placas de ateroma no ramo carotídeo dos 5.262 participantes devido à falta de recursos financeiros e técnicos. Não

informamos o número de plaquetas que pode contribuir para alto risco cardiovascular, como fizeram Kimhi⁴³ e Tam⁴⁵ Também não pesquisamos ApoA1 e ApoB, preditores de eventos cardiovasculares, como fez Tam,⁴⁵ nem velocidade de hemossedimentação, como fizeram Gonzalez⁴² e Perrotta.⁴⁵ Tivemos a limitação de um estudo transversal na análise de causalidade. Não pudemos repetir a avaliação alguns anos depois.

O acesso aos tratamentos para psoríase e psoríase artropática no Brasil é limitado como em qualquer doença crônica. O Sistema Único de Saúde – SUS- oferece poucos medicamentos tópicos, geralmente corticoides, não específicos para psoríase e cujo emprego inadequado pode levar a vários efeitos adversos cutâneos e sistêmicos. Em relação à dispensação dos medicamentos sistêmicos, o SUS disponibiliza os chamados medicamentos clássicos como acitretina, ciclosporina e metotrexato; no caso dos imunobiológicos de alto custo, criou-se uma situação política paradoxal nos últimos anos com a distribuição quase exclusiva para os portadores da psoríase artropática, sendo muito difícil a dispensação para portadores da psoríase cutânea. Vale reafirmar que a doença é a psoríase - a artropatia é uma comorbidade. É possível que, ao tratar corretamente a psoríase cutânea, isso retarde ou impeça o acometimento articular e comorbidades. A fototerapia (ultravioleta B de banda estreita e fotoquimioterapia (PUVA) raramente se aplica tanto na saúde pública quanto na suplementar e, assim mesmo, apenas ocorre nos grandes centros urbanos.⁷ Lamentável, pois ela se mostrou uma excelente relação custo-benefício, mais barata do que qualquer tratamento sistêmico para psoríase cutânea, podendo atuar nos casos moderados, graves e até palmo-plantar da psoríase.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Os resultados na amostragem brasileira sugerem um perfil de fatores de risco para doença cardiovascular mais grave nos pacientes com psoríase em relação a seus controles. Quanto à espessura médio-intimal das artérias carótidas IMTc, essas mostraram diferenças significativas quando ajustados os fatores sexo, idade e fatores de risco cardiovasculares. Não houve diferenças do IMTc nos subgrupos de psoríase leve, moderada/grave e psoríase artropática.

Conclui-se que novos estudos multicêntricos e multiprofissionais devem ser padronizados na comunidade científica, adotando os mesmos critérios de classificação, desenho e recursos, para permitir ações de prevenção das doenças cardíacas e cerebrovasculares e tratamentos adequados da psoríase e das comorbidades ao longo da vida dos pacientes. Seria interessante incluir pesquisa de novos marcadores da função lipídica, citocinas, e resistência a insulina, assim como biópsias da pele e do tecido adiposo. Fica ainda sem resposta se as comorbidades podem ser consequência do processo inflamatório crônico, suscetibilidade genética comum ou de fatores desconhecidos.

7 ANEXOS

7.1 Anexo A – Fotografia dos tipos de psoríase cutânea e artropática. Fonte: Clínica Sabbag (clínica do autor).

1. Psoríase vulgar em placas, leve, em cotovelos; no tronco observa-se estrias pelo mal-uso do corticoide tópico

2. Psoríase vulgar em placas, moderada, com lesões disseminadas no tronco e membros.

3. Psoríase vulgar em placas, grave, nesse caso chamada eritrodérmica.

4. Psoríase genital e interglúteo.

5. Psoríase ungueal.

6. Psoríase gutata.

7. Psoríase pustulosa leve e pustulosa von zumbush.

8. Psoríase palmo-plantar.

9. Psoríase artropática.

10. Psoríase índio Xavante, irmãos gêmeos

7.2 Anexo B – Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

CADASTRO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

REGISTRO (uso reservado à Comissão de Ensino e Pesquisa)			
Nº de Registro HU: 1085/11		Data de Entrada: 06/05/2011.	
1. Título do Projeto de Pesquisa (não abreviar):			
"Relação entre Psoríase e Aterosclerose Subclínica avaliada pela Angiotomografia Coronária"			
2. Início do Trabalho: 01/12/2011			
Data final do Trabalho: / /			
3. Sujeitos de Pesquisa			
Nº de Sujeitos no Centro: 738			
Nº de Sujeitos Total: 984			
Placebo: ☐ SIM ☒ NÃO			
Wash-out: ☐ SIM ☒ NÃO			
Banco de Materiais Biológicos: ☐ SIM ☐ NÃO			
4. Pesquisador Responsável			
Nome completo: Paulo Andrade Lotufo (Fone 11 30313900 email: palotufo@hu.usp.br)			
Maior Titulação: Doutor			
Área de Especialização: Professor Titular de Clínica Médica Faculdade de Medicina da USP			
Vínculo: Orientador do Doutorado/ Professor Titular de Clínica Médica			
5. Equipe de Trabalho: (deverá ser a mesma citada no Projeto descrito na Plataforma Brasil - Item Equipe de Pesquisa)	Telefone	E-mail	Instituição
Cid Yazigi Sabbag- Pesquisador Executante	1132846662	cidsabbag@usp.br	Centro Pesquisa HU USP
Henrique Lane Staniak	11994289155	henriquestaniak@ig.com.br	Centro Pesquisa HU USP
Rodolfo Sharovsky	11996943704	sharovsk@hotmail.com	Centro Pesquisa HU USP
Itamar de Souza Santos		itamarss@gmail.com	Centro Pesquisa HU USP
Rodrigo Dias Olmoz			Centro Pesquisa HU USP
Alessandra Carvalho Goulart			Centro Pesquisa HU USP
Debora Sitnik			Centro Pesquisa HU USP
Isabela Judith M Bensñor	1130919300	isabensenor@hu.usp.br	Centro Pesquisa HU USP

6. Finalidade da Pesquisa:			
☐ Iniciação Científica	☐ TCC	☐ Mestrado	☒ [x]
Doutorado			
☐ Pós-Doutorado	☐ Pesquisa Científica Regular		☐ []
Aplicação Tecnológica			
7. Instituições envolvidas (especificar):			
☒ [x] Área do HU/USP envolvida no estudo:			
☐ [] Outros Serviços/Divisões do HU/USP envolvidos no estudo:			
☐ [] Outras Instituições:			
☐ [] Participação Estrangeira:			
8. Pesquisa:			
☒ [x] Seres Humanos			
☐ [] Outros (amostra de material, dieta, especificar):			
9. Materiais:			
☒ [x] Laboratorial		☐ [] Prontuários de pacientes	
☐ [] Peças anatômicas e cadáveres orgânicos		☐ [] Tecidos, órgãos, fluidos	
☒ [x] Entrevistas e questionários		☐ [] Técnicas operatórias	
☐ [] Nenhum deles			
10. A pesquisa envolve (preencher mais de um se necessário):			
☐ [] Isótopo radioativo, dispositivo gerador de radiação ionizantes			
☐ [] Micro-organismo patogênico			
☐ [] Ácidos nucleares recombinantes			
☒ [x] Nenhum deles			
11. Existe algum risco ambiental e/ou biológico com o descarte dos subprodutos e/ou reagentes de sua pesquisa?			
☐ [] SIM		☒ [x] NÃO	
12. Delineamento da pesquisa:			
☐ [] Avaliação de serviço			
☒ [x] Estudo observacional (transversal, caso-controle, coorte)			
☐ [] Ensaio Clínico			
☐ [] Estudo antropológico			
☐ [] Outros (especificar):			
13. Pesquisa em áreas temáticas especiais:			
☐ [] Genética humana			
☐ [] Reprodução humana			
☐ [] Equipamentos, insumos e dispositivos para a saúde novos, ou não registrados no país			
☐ [] Novos procedimentos ainda não consagrados na literatura			
☐ [] Populações indígenas			
☐ [] Projetos que envolvam aspectos de biossegurança			
☐ [] Pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira			
☐ [] Pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior			
☐ [] Novos Fármacos, Vacinas e Testes Diagnósticos			
☒ [x] Nenhum deles			

14. Patrocínio (CASO TENHA FINANCIAMENTO DE AGÊNCIA DE FOMENTO À PESQUISA JÁ APROVADO E/OU APROVAÇÃO POR COMISSÃO EXAMINADORA DE QUALIFICAÇÃO - NÍVEIS MESTRADO OU DOUTORADO, ANEXAR A DOCUMENTAÇÃO COMPROBATÓRIA): ☐ CAPES ☐ CNPq ☐ FINEP ☒ FAPESP ☐ OUTROS (especificar):	
15. Utilizará a infraestrutura e recursos humanos do Hospital Universitário para o desenvolvimento da pesquisa? ☐ Não ☒ Sim (especificar): equipamentos tomografia e ultrassonografia	
16. Necessitará de exames complementares e/ou outros procedimentos fora da rotina, bem como, de permanência hospitalar? (especificar): ☒ Não ☐ Sim (especificar):	
17. Pesquisador Responsável: Data ____/____/2014 _____. Responsável _____ Assinatura do Pesquisador	

7.3 Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

USP Universidade de São Paulo
Hospital Universitário da USP
Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 Cidade Universitária
05508-000 São Paulo SP
elsa@usp.br
+55 11 3091-9271 3812-8004 (fax)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Relação entre Psoríase e Aterosclerose Subclínica Avaliada pela Angiotomografia Coronariana

Apresentação do estudo:

O projeto “Relação entre Psoríase e Aterosclerose Coronariana Avaliada por Angiotomografia Coronariana” é um estudo que irá estudar as artérias que irrigam o coração (artérias coronárias) e correlacionar com a gravidade da doença de pele e/ou articulações, denominada psoríase.

Para este estudo serão convidados os pacientes com diagnóstico de psoríase com lesão de pele e/ou articulações, acompanhados no consultório do Dr. Cid Yazigi Sabbag ou no hospital Ipiranga. Todos os participantes irão realizar uma pesquisa da presença de cálcio nas artérias coronárias por meio de tomografia computadorizada, e receberão contraste para realizar uma avaliação da presença de placas ateroscleróticas (placas de gordura) na parede destas artérias para que seja possível avaliar se alguma destas artérias apresenta obstrução.

O Sr (a) também será submetido (a) à coleta de sangue para estudo de alterações sanguíneas relacionadas ao entupimento de artérias coronárias como glicose, colesterol entre outros; assim como será submetido a ultrassonografia de membros inferiores, artérias do pescoço, artérias carótidas para avaliar obstruções devido deposição de gordura nessas artérias.

Objetivos do estudo:

O objetivo deste estudo é avaliar o grau de calcificação das artérias coronárias dos pesquisados e a quantidade de placas de gordura nas artérias coronárias. Através deste estudo iremos investigar se a presença de cálcio e a obstrução das artérias coronárias é maior na população com psoríase comparada com a população sem psoríase, e desta forma, portanto, sugerir medidas mais eficazes de prevenção ou tratamento dos pacientes com psoríase.

Instituições envolvidas no estudo:

O estudo “Relação entre Psoríase e Aterosclerose Coronariana Avaliada por Angiotomografia Coronariana” será realizado no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo com coleta de sangue, tomografia de artérias coronárias, ultrassonografia de artérias carótidas e ultrassonografia de membros inferiores.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do estudo “Relação entre Psoríase e Aterosclerose Coronariana Avaliada por Angiotomografia Coronariana”, que irá incluir participantes acompanhados pelo dermatologista, com diagnóstico de psoríase com acometimento de pele e ou articulações.

A participação neste estudo incluirá coleta de sangue, pesquisa de entupimento de artérias de membros inferiores e artérias do pescoço (Artérias carótidas) através de ultrassonografia e a realização da tomografia computadorizada cardíaca para avaliação do cálcio e entupimento de gordura nas artérias do coração (Artérias carótidas).

Para o exame com contraste das artérias do coração, um médico irá avaliar se não existe nenhum problema (contra indicação) para que você realize este exame. Caso exista algum problema, o exame não será realizado. Alguns problemas que podem não permitir a realização do exame são: alergia ao contraste e insuficiência renal (doença nos rins). Outros problemas que possam interferir serão avaliados pelo médico que irá realizar seu exame, caso necessário.

Durante todo o período do exame todos os procedimentos e rotinas serão realizados conforme padronização prévia, por pessoal capacitado e treinado para este fim, supervisionados por profissional qualificado que poderá orientá-lo/a no caso de dúvida, ou alguma outra eventualidade.

Além disso, você também é convidado a realizar três exames: uma amostra de sangue, uma amostra de saliva e um exame do coração chamado variabilidade da frequência cardíaca. O primeiro exame servirá para examinar a quantidade de uma substância chamada “BDNF” que você tem no seu corpo, e também para saber qual é o seu tipo de gene que “fabrica” este BDNF. Em pessoas com psoríase, o BDNF pode ficar muito baixo e o gene costuma ser um “polimorfismo”, ou seja, ele fica um pouco diferente. Quando a pessoa melhora da depressão, é possível que o BDNF aumente, por isso gostaríamos de dosar seu sangue, para ver se ele realmente aumenta. O segundo exame feito na saliva é para ver se o hormônio cortisol que se associa ao estresse está aumentado ou não durante todo o dia. É provável que a psoríase leve a um aumento desse hormônio. O outro exame é para ver a variabilidade da frequência cardíaca e é igual ao eletrocardiograma só que demora mais tempo. Em pessoas com psoríase, a variação da frequência cardíaca também pode ser menor. O objetivo do estudo é ver se a alteração de todos esses exames realmente acontece nas pessoas com psoríase em relação as que não tem a doença.

Exame de tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) é um exame que utiliza radiação para avaliar os órgãos do corpo. Neste estudo ela será utilizada para avaliar as artérias que levam sangue até o coração. Isso será realizado através da medição da quantidade de cálcio nas coronárias e da injeção de contraste dentro das artérias para observar se há alguma obstrução.

O exame dura cerca de 15 minutos. No entanto, como é necessário preparo para sua realização, o tempo total de espera pode chegar a duas horas. Durante o exame os batimentos do coração serão medidos. Para pacientes com batimentos muito rápidos pode ser necessário o uso de medicação para reduzir os batimentos (beta bloqueadores) e permitir a realização do exame. O uso de beta bloqueador em dose única para a realização de exame tomográfico não se mostrou um fator de risco para a descompensa de quadro clínico estável de psoríase. Para a realização do exame com contraste também será utilizada uma medicação chamada dinitrato de isossorbida, na forma sublingual, para aumentar o tamanho das artérias coronárias e melhorar a qualidade do exame.

Durante o exame você ficará deitado em uma maca, receberá orientações de como deve respirar e atravessará o tubo de raio X várias vezes para realizar a imagem. Em uma destas vezes você receberá o contraste.

Outros exames

O sangue será coletado da veia, como um exame de sangue normal. A coleta da saliva vai ser feita na sua casa e são dez amostras no total colhidas em vários horários do dia. Você terá que mastigar um algodão que será guardado dentro de um tubo de plástico. O exame da variabilidade da frequência cardíaca é feito quase da mesma maneira que um ECG (eletrocardiograma normal, porém por mais tempo (dez minutos)).

Riscos dos exames

A tomografia computadorizada cardíaca é um exame de baixo risco. No entanto, em casos raros algumas complicações podem acontecer:

- Alguns pacientes podem apresentar alergia ao contraste, que será prontamente tratada pela equipe médica no local, caso ela ocorra.
- Em casos muito raros podem ocorrer problemas na injeção do contraste, causando inchaço no braço, no local da injeção. Este problema é temporário e não apresenta maior risco.
- Em casos raros o contraste pode causar problemas nos rins. Para diminuir estes riscos, pacientes com problema nos rins não irão receber contraste.
- As medicações utilizadas no exame (beta-bloqueadores e nitratos) podem diminuir a pressão e causar tontura. Caso isso ocorra, o médico irá tratá-lo na hora do exame.

A coleta de sangue da veia também tem risco mínimo, igual a de um exame de sangue comum. A coleta da saliva não tem nenhum risco, mas pode atrapalhar a sua rotina. A variabilidade da frequência cardíaca também tem risco mínimo, igual a um exame de eletrocardiograma comum.

Caso você tenha alguma outra dúvida na hora da realização do exame, um médico estará sempre disponível para orientá-lo.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária, sendo fundamental que ocorra em todas as etapas do estudo. Entretanto, se quiser, poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, solicitar a substituição do/a entrevistador/a, ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

Não será feito qualquer pagamento pela sua participação e todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Os participantes poderão ter acesso aos resultados das análises realizadas no estudo com consulta de retorno com Dr. Cid Yazigi Sabbag, no consultório ou Hospital Ipiranga.

Os exames e medidas realizados no estudo não têm por objetivo fazer o diagnóstico médico de qualquer doença. Entretanto, como eles podem contribuir para o/a Sr/a. conhecer melhor sua saúde, os resultados destes exames e medidas lhe serão entregues e o/a Sr/a. será orientado a procurar o médico que o acompanha ou outro serviço de saúde de sua preferência, quando eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais. Se durante a sua permanência no CI-SP forem identificados problemas que requeiram atenção de urgência/emergência, o/a Sr/a. será atendido/a no próprio Hospital Universitário - USP.

Todas as informações obtidas serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto. Com a finalidade exclusiva de controle de qualidade, sua entrevista será gravada e poderá ser revista pela supervisão do projeto. A gravação será destruída posteriormente. Como nos demais aspectos do projeto, serão adotados procedimentos para garantir a confidencialidade das informações gravadas. Em nenhuma hipótese será permitido o acesso a informações individualizadas a qualquer pessoa, incluindo empregadores, superiores hierárquicos e seguradoras.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar os coordenadores do estudo, Professor Paulo Andrade Lotufo ou Professora Isabela Benseñor, no Hospital Universitário – USP, Av. Lineu Prestes, 2565; telefone (11) 3091-9271.

Ainda, para o estudo “Relação entre Psoríase e Aterosclerose Coronariana avaliada por Angiotomografia Coronariana”. O pesquisador responsável, Dr. Henrique Lane Staniak encontra-se disponível para quaisquer dúvidas, no mesmo endereço e telefone.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP pode ser contatado pelo seguinte telefone: (11) 3091-9457.

Sua assinatura a seguir significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa “Relação entre Psoríase e Aterosclerose Coronariana avaliada por Angiotomografia Coronariana

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do participante _____

Documento de Identidade _____

Data de nascimento _____

Endereço _____

Telefone para contato _____

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Autorizo os pesquisadores do estudo “Relação entre Psoríase e Aterosclerose Coronariana avaliada por Angiotomografia Coronariana”, a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao Hospital Universitário - USP e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do estudo, devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura do Participante _____

Data: ____/____/____

Pesquisador Responsável **RG**

7.4 Anexo D – Termo de Ciência do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

São Paulo, 10 de julho de 2012.

Ilmo. Sr.
Henrique Lane Staniak
Divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** "Relação entre Psoríase e Aterosclerose subclínica avaliada pela angiotomografia coronariana" - **Pesquisador(a) Responsável:** Henrique Lane Staniak - **Equipe de trabalho:** Marcio Sommer Bittencourt, Rodolfo Sharowsky, Cid Yazigi Sabbag, Itamar de Souza Santos, Rodrigo Diaz Olmos, Alessandra Carvalho Goulart, Débora Sitnik, Isabela Judith Martins Benseñor, Paulo Andrade Lotufo - **CEP-HU/USP:** 1085/11 - **Registro CAAE:** 0001.0.198.000-11.

Prezado Senhor

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 06 de julho de 2012, APROVOU a solicitação feita por V.Sa., através do documento datado de 04 de junho de 2012, referente ao Subprojeto "*Relação entre fatores genéticos, bioquímicos e comportamentais de estresse com a psoríase e a aterosclerose coronariana*" e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, versão 01.06.2012, como adendo ao Projeto de Pesquisa supracitado.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Speckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

*Relatório 8 milis
24/07/2012
CFC*

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA USP
Avenida Professor Lineu Prestes, 2245 - Cidade Universitária - 05508-900 São Paulo - SP
Tel.: 3093-9487 - Fax: 3093-9479 - Email: cep@hsp.usp.br

ANEXO VII**TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR**

REFERENTE: "Relação entre psoríase e aterosclerose subclínica avaliada pela angiotomografia coronariana"

Ao
Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

Eu, Cid Yazigi Sabbag CPF nº 075233308-94, declaro que participarei da equipe de trabalho do Projeto de Pesquisa acima mencionado, sob responsabilidade do Pesquisador Henrique Lane Staniak.

Confirmo ter conhecimento do conteúdo do Protocolo de Pesquisa e estou ciente e assumo o compromisso de cumprir os termos da Resolução CNS nº 196/96 e suas resoluções complementares.

São Paulo, 25 de novembro de 2010.

Nome: Cid Yazigi Sabbag CRM 69894

Assinatura:

7.5 Anexo E – Relação das terapias sistêmicas, fototerapia ultravioleta ou falta da terapia no momento da avaliação para cada subgrupo

Tabela 4 - Relação dos medicamentos sistêmicos utilizados pelos pacientes de psoríase moderada/grave do Estudo.

Medicamentos para psoríase cutânea	psoríase moderada/grave (N=92) (41,6%)	controle (N=5.061)
Tratamento sistêmico convencional		
Metotrexato	26 (28,2%)	0
Ciclosporina	8 (8,6%)	0
Acitretina	6 (6,5%)	0
Terapia Biológica		
Etanercepte	4 (4,3%)	0
Infliximabe	3 (3,2%)	0
Adalimumabe	2 (2,1%)	0
Ustekinumabe	3 (3,2%)	0
Fototerapia UVB	7 (7,6%)	0

Dos pacientes de psoríase moderada/grave, 33 (35,8%) estavam sem tratamento no momento da avaliação (falta de acesso à assistência médica; troca de medicamento; sem necessidade de tratamento).

No grupo de psoríase artropática 60 (27,1%), foram relacionados os seguintes medicamentos específicos para tratamento da artrite no momento do estudo:

Tabela 5 - Relação dos medicamentos sistêmicos utilizados pelos pacientes de psoríase artropática do Estudo.

Medicamentos para psoríase artropática	psoríase artropática (N=60) (27,1%)	controle (N=5.061)
DMARCs		
metotrexato	17 (28,3%)	0
sulfasalazina	2 (3,3%)	0
ciclosporina	1 (1,6%)	0
acitretina	1 (1,6%)	0
Terapia Biológica		
etanercepte	12 (20,0%)	0
adalimumabe	8 (13,3%)	0
infliximabe	4 (6,6%)	0
secukinumabe	4 (6,6%)	0

Dos pacientes com psoríase artropática, 11 (18,3%) estavam sem tratamento no momento da avaliação (falta de acesso à assistência médica; troca de medicamento; sem necessidade de tratamento).

8 REFERÊNCIAS

8 REFERENCIAS

1. Boehncke WH, Sterry W. Psoriasis - a systemic inflammatory disorder: clinic, pathogenesis and therapeutic perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009Nov;7(11):946-52.
2. Marques SL. Epidemiologia, genética e imunopatogênese. *Cons Bras Psoríase Soc Bras Dermatol.* 2005(1):17-9.
3. Elder JT. Genoma-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun.* 2009;10(3):201-09.
4. Kerkhof, PV. *Textbook of psoriasis*, Blackwell Science, 1999.
5. Pardasani AG, Feldman SR, Clark AR. Treatment of psoriasis: an algorithm based approach for primary care physicians. *Am Fam Physician.* 2000;61(3):725-33.
6. Coates LC, Kavanaugh AF, Mease PJ, Ritchlin CT. GRAPPA Treatment Recommendations: An Update from the GRAPPA 2014 Annual Meeting and GRAPPA Meeting Adjacent to the 2014 ACR Meeting. *J Rheumatol.* 2015;42(6):1052-5.
7. Sabbag CY. *Psoríase descobertas além da pele*: Yendis Editora, 2010.
8. Ministério da Saúde. *Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS-CONITEC 13*. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2012.
9. Sabbag CY. Brazilian survey with patients with psoriasis. *Rev Latin Psoriasis Arthritis Psoriásica.* 2011;3:7-14.
10. Capon F, Barker NJ. The quest for psoriasis susceptibility genes in the post-GWAS era: charting the road ahead 2012. *Br J Dermatol.* 2012 166(6):1173-5.
11. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, Pullabhatla V, Knight J, Spain SL, Nestle FO, Burden AD, Capon F, Trembath RC, Barker JN. Mutations in IL-36RN/IL-1f5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2010;89(3):432-7.
12. Fraun-Falco O. The histochemistry of psoriasis. *Ann New York Acad Sci.* 1958;73(Nov):936-76.
13. Bjerke JR, Krogh HK, Matre R. Characterization of mononuclear cell infiltrates in psoriatic lesions. *J Invest Dermatol.* 1978;71(5):340-3.

14. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med*. 1979;301(10):555.
15. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. *Arch Dermatol Research*. 1983;275(3):181-9.
16. Austin L, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (Cytotoxic T Lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol*. 1999;113(5):752-9.
17. Xia YP, Li B, Hylton D, Detmar M, Yancopoulos GD, Rudge JS. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood*. 2003;102(1):161-8.
18. Späth F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159(Suppl 2):10-7.
19. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fullerton EN, Rutledge JC. Angiogenesis and oxidative stress: Common mechanisms linking psoriasis with atherosclerosis. *J Dermatol Sci*. 2011;63(1):1-9.
20. Reed WB, Becker SW. Psoriasis and arthritis; a clinicopathologic study. *Arch Dermatol*. 1961;62:597.
21. Wakke M, Herings RMC, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol*. 2010;130(4):962-7.
22. Dowlathshahi EA, Kavousi M, Nijsten T, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, Wakke M. Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(10):2347-54.
23. Staniak HL, Bittencourt MS, Santos IS, Sharovsky R, Sabbag CY, Goulart AC, Lotufo PA, Benseñor IM. Association between psoriasis and coronary calcium score. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):847-52.
24. Eder L, Chandra V, Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov; 73(11):1990-6.
25. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013 Jan;149(1):84-91.
26. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and dyslipidemia: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):486-95.

27. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013;31(3):433-43.
28. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diab*. 2012;2:e54.
29. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med*. 1973;288(17), 912.
30. McDonald C, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *British J Dermatol*. 1978;99(5):469-75.
31. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.
32. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Puig L, Emery P, Barker JN, van de Kerkhof P, Stähle M, Nestle FO, Girolomoni G, Krueger JG. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and comorbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;130(7):1785-96.
33. Boehncke WH, Gladman DD, Chandran V. Cardiovascular comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis: pathogenesis, consequences for patient management, and future research agenda; a report from the GRAPPA 2009 annual meeting. *J Rheumatol*. 2011;38(3):567-71.
35. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Marcolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296(14),1735-41.
36. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, Troxel AB. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(10):2411-8.
37. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Brit J Dermatol* 2009;160(5):1048-1056.
38. Patel RV, Shelling ML, Prodanovich S, Federman DG, Kirsner RS. Psoriasis and vascular disease-risk factors and outcomes: a systematic review of the literature. *J gen Intern Med* 2010;26(9):1036-49.
39. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, Kaufmann R, Vogl TJ, Boehncke WH. Psoriasis: a possible risk factor for development of artery calcification. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):271-6.
40. Yiu KH, Weung CK, Zhao CT, Chan JC, Siu CW, Tam S, Wong CS, Yan GH, Yue WS, Khong PL, Chan HH, Tse HF. Prevalence and extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *J Intern Med* 2013;273(3): 273-282

41. Shaharyar S, Warraich H, McEvoy JW, Oni E, Ali SS, Karim A, Jamal O, Blaha MJ, Blumenthal RS, Fialkow J, Cury R, Budoff MJ, Agatston AA, Nasir K. Subclinical cardiovascular disease in plaque psoriasis: association or cause link? *J Atherosclerosis* 2014;232(1):72-8.
42. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E., Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):1074-80.
43. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y, Comaneshter D, Paran D, Wigler I, Levartovsky D, Berliner S, Elkayam O. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(4):203-9.
44. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Yalcin F, Seyfeli E, Inandi T, Egilmez E. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(1):1-6.
45. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, Li TK, Yu T, Zhu YE, Wong KC, Kun EW, Li EK. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls-the role of inflammation. *Rheumatol* 2008;47(5):718-23.
46. Tam LS, Shang Q, Li EK, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, Wong KC, Li TK, Yu T, Zhu TY, Kun EW, Yip GW, Yu CM. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2008;59(9):1322-31.
47. Eder L, Zisman D, Barzilai M, Laor A, Rahat M, Rozenbaum M, Bitterman H, Feld J, Rimar D, Rosner I. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol* 2008;35(5):877-82.
48. Eder L, Jayakar J, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Pereira D, Chandran V, Rosen C, Gladman DD. The burden of carotid artery plaques is higher in patients with psoriatic arthritis compared with those with psoriasis alone. *Ann Rheum Dis* 2013;72(5):715-20.
49. El Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, Omran E, George S, Neseem N, El-Nour N. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eup Acad Dermatol.* 2009;24(6):661-6.
50. Troitzsch P, Paulista Markus MR, Dörr M, Felix SB, Jünger M, Schminke U, Schmidt CO, Völzke H, Baumeister SE, Arnold A. Psoriasis is associated with increased intima-media thickness - The Study of Health in Pomerania (SHIP). *Atherosclerosis.* 2012;225(2):486-90
51. Yiu KH, Tse HF, Mok MY, Lau CS. Ethnic differences in cardiovascular risk in rheumatic disease: focus on Asians. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(10):609-18.

52. Enany B, El Zohiery AK, Elhilaly R, Badr T. Carotid intima-media thickness and serum leptin in psoriasis. *Herz Aug* 2012;37(5):527-33.
53. Arias-Santaigo S, Orgaz_Molina J, Castellote-Caballero L, Arrabal-Polo MÁ, García-Rodríguez S, Perandrés-López R, Ruiz JC, Naranjo-Sintes R, Zubiaur M, Sancho J, Buendía-Eisman A. Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2012;22(3):337-44
54. Perrota FM, Scarno A, Carboni A. Intima-media thickness in patients with psoriatic arthritis: a case-control study. *Rev Latin Psoriasis Arthritis*. 2013;7:16-24.
55. Jókai H, Szakonyi J, Kontár O, Marschalkó M, Szalai K, Kárpáti S, Holló P. Impact of effective tumor necrosis factor alfa inhibitor treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):523-9.
56. Antonucci VA, Tengattini V, Balestri R, Patrizi A, Filippini M, Bardazzi F. Intima-media thickness in an Italian psoriatic population: correlation with lipidic serum levels. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Apr;28(4):512-5.
57. Elsheikh RG, Amin TES, El-Ashmawy AA, Abdalla SIAE. Evaluation of subclinical atherosclerosis in egyptian psoriatic patients. *J Saudi Heart Assoc Ap*. 2014;26(2):63-71.
58. Evensena K, Slevolden E, Skagen K, Rønning OM, Brunborg C, Krogstad AL, Russell D. Increased subclinical atherosclerosis in patients with chronic plaque psoriasis. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):499-503.
59. Tatar IG, Çeltikçi P, Ergun O, Kurmuş G, Gönül M, Hekimoğlu B. Can we use carotid artery intima-media thickness measurement as an early marker for subclinical atherosclerosis in psoriasis patients. *J Cardiovasc Surg*. 2014;2(4):51-4.
60. Biswas AK, Bala S, Sen S, Bandyopadhyay A, Chakraborty S, Choudhury S, Jain A, Majumdar B, Chatterjee G. Psoriasis and subclinical atherosclerosis: a significant association. *J Pakistan Assoc Dermatol*. 2015;25(1):4-8.
61. Lin YC, Dalal D, Churton S, Brennan DM, Korman NJ, Kim ES, Husni ME. Relationship between metabolic syndrome and carotid intima-media thickness: cross-sectional comparison between psoriasis and psoriatic arthritis. *Art Care Resear*. 2014;66(1):97-103.
62. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina Mdel C, Mota EL, Passos VM, Schmidt MI, Szklo M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):315-24.
63. Lotufo PA. O escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares. *Rev Med (São Paulo)*. 2008;87(4):232-7.

64. Roelke LH, Rodrigues SL; Paulo Andrade Lotufo PA, Mil JG. Correlação da espessura médio-intimal das carótidas primitivas proximal e distal. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3):211-6.
65. Mill JG, PintoII K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, Maestri MK, Ribeiro AL, Andreão RV, Dantas EM, Oliveira I, Fuchs SC, Cunha RS, Bensenor IS. Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do Elsa-Brasil. *Rev Saúde Pública* 2013;47(2):54-62.
66. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(4):93-111.
67. Santos RD, Nasir K. Insights into atherosclerosis from invasive and non-invasive imaging studies: should we treat subclinical atherosclerosis? *Atherosclerosis.* 2009;205(2):349-56.
68. Xavier HT, Izar MT, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Santos RD. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4):1-20.
69. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, Lasthein S, Gniadecki R, Dam TN, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs. *J Intern Med.* 2013;273(2):197-204.
70. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Roux AVD, Folsom AR, Greenland P, Jacobs Jr DR, Kronmal R, Liu K, Nelson JC, O'Leary D, Saad MF, Shea S, Szklo M, Tracy RP. Multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA): objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2002;156(9):871-81.
71. Santos IS, Alencar AP, Rundek T, Goulart AC, Barreto SM, Pereira AC, Benseñor IM, Lotufo PA. Low impact of traditional risk factors on carotid intima-media thickness. The ELSA-Brasil cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(9):2054-9.

9 APÊNDICES

APÊNDICE

APÊNDICE A – Resumo do artigo referente à Tese submetido para publicação.

Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis assessed by measuring intima-media thickness of the carotid arteries by ultrasound in large Brazilian sample.

Article Type: Original Research Article

Background: Psoriasis is a chronic systemic immune-mediated inflammatory disease. However, the impact of chronic systemic inflammation on vascular health and atherosclerosis remains poorly understood. **Aims:** To examine the association between psoriasis and subclinical atherosclerosis assessed at the carotid artery using the intima-media thickness (IMT) and compare psoriasis subgroups with control group. **Methods:** In this cross-sectional case-control study, 221 psoriasis patients were compared with a group of 5,061 controls. All perform ultrasound of the right and left carotid arteries to determine IMT. **Results:** In relation to the carotid IMT (right and left sides averaged), we did not observe increased values in the psoriasis group as compared to the control group, with crude data ($P = 0,24$ and $P = 0,83$, IMT left and IMT right respectively). However, when adjusting by sex, age ($P = 0,038$ and $P < 0,0001$, IMT left and IMT right respectively) and a multivariate adjustment for cardiovascular risk, a significant difference is found ($P = 0,028$ and $P < 0.0001$, IMT left and IMT right respectively) with higher carotid IMT values in the psoriasis group than in the control group. In line with this, no differences were observed in the IMT between mild, moderate-severe, psoriatic arthritis sub-groups and control group ($P = 0.50$ e $P = 0.52$, respectively). Hypertension, Hs CRP and BMI were higher in psoriasis patients as compared to controls (both $p < 0.001$). **Conclusion:** In the Brazilian cohort, psoriasis patients presented a more severe profile of cardiovascular risk factors than controls, with increased carotid arterial wall thickness being found in these patients.