

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE
CAMPINAS**

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHÃO MACHADO

**ANÁLISE DO RISCO CARDIOVASCULAR E DA
ESPESSURA DA CAMADA ÍNTIMA-MÉDIA DA
CARÓTIDA EM PACIENTES COM PSORÍASE**

CAMPINAS

2018

ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHÃO MACHADO

**ANÁLISE DO RISCO CARDIOVASCULAR E DA
ESPESSURA DA CAMADA ÍNTIMA-MÉDIA DA
CARÓTIDA EM PACIENTES COM PSORÍASE**

Dissertação apresentada como exigência para obtenção do Título de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Centro de Ciências da Vida, da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Orientador: Prof. Dr. José Alexandre Mendonça

PUC-CAMPINAS

2018

Ficha catalográfica elaborada por Marluce Barbosa CRB 8/7313
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

t616.526 Machado, Elaine Cristina Faria Abrahão.
M149a Análise do risco cardiovascular e da espessura da camada íntima-
médica da carótida em pacientes com psoríase / Elaine Cristina Faria
Abrahão Machado. - Campinas: PUC-Campinas, 2018.
68f.

Orientador: José Alexandre Mendonça.
Dissertação (mestrado) - Pontifícia Universidade Católica de Campi-
nas, Centro de Ciências da Vida, Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Inclui anexo e bibliografia.

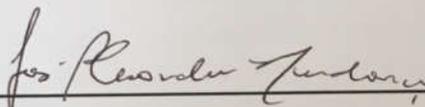
1. Psoríase. 2. Sistema cardiovascular - Doenças. 3. Agentes antineo-
plásicos. 4. Fator de necrose de tumor. I. Mendonça, José Alexandre. II.
Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Centro de Ciências da
Vida. Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD – 22. Ed. t616.526

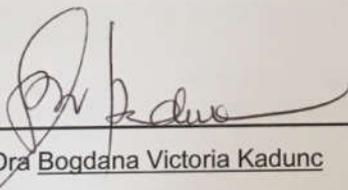
ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHÃO MACHADO

ANÁLISE DO RISCO CARDIOVASCULAR E DA
ESPESSURA DA CAMADA ÍNTIMA-MÉDIA DA
CARÓTIDA EM PACIENTES COM PSORÍASE

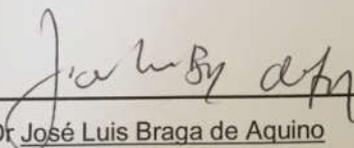
BANCA EXAMINADORA



Presidente Prof Dr José Alexandre Mendonça



Profa Dra Bogdana Victoria Kadunc



Prof Dr José Luis Braga de Aquino

PUC-CAMPINAS

2018

À minha família querida,
por ser meu exemplo de
amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Ao *Love of my life* João Paulo, pelo companheirismo e apoio incondicional.

Ao meu pai Eduardo, pelo incentivo de coração sempre aberto e permitir que tudo isto fosse possível.

À minha mãe Áurea, por estar ao meu lado em todas as situações, transmitindo sempre amor e ser a melhor amiga que eu poderia ter.

Aos meus irmãos Lucas e Eduarda, pelos incansáveis conselhos e por serem meus guias para tudo na vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Alexandre, pelos ensinamentos, atenção e amizade.

À Dra. Ana Carolina Bázan, pelos conhecimentos transmitidos e permitir que todo esse trabalho fosse concluído, desde a residência, TCC e especialização na psoríase.

À Dra. Elisa, por toda ajuda no ambulatório e amizade.

À Dra. Bogdana, pela confiança e me dar a oportunidade de fazer o que amo.

À Prof. Dra. Luciana, pelas aulas e inúmeras orientações estatísticas.

À memória do Prof. Dr. Lineu, que me abriu as portas ao meio científico e me orientou durante a faculdade.

Aos colegas e amigos do serviço de Dermatologia do Hospital da PUC-Campinas, pelos aprendizados diários.

Aos colegas do mestrado, por tornarem as terças mais divertidas e em especial, ao Marcel, amigo que posso contar a qualquer momento.

Aos pacientes, pela colaboração, paciência e tolerância, e por acreditarem nos propósitos da investigação científica.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil CAPES - Código de Financiamento 001.

“Só se vê bem com o coração.
O essencial é invisível aos olhos.”
O Pequeno Príncipe

RESUMO

ABRAHAO-MACHADO, Elaine Cristina Faria. *Análise do risco cardiovascular e da espessura da camada íntima-média da carótida em pacientes com psoríase*. 2018. 68f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2018.

Introdução: A psoríase (Ps) é uma doença inflamatória crônica e recorrente e está associada à aterosclerose e a um risco aumentado de doença cardiovascular (RCV). Atualmente, um novo software de ultrassom automatizado, baseado em radiofrequência, denominado tecnologia QIMT (*quantitative intima media thickness*), mostrou-se um método útil para avaliar a aterosclerose subclínica com a medida da espessura médio-intimal (IMT) nas artérias carótidas. **Objetivos:** Analisar os resultados ultrassonográficos do QIMT e escore de Framingham para pacientes com psoríase submetidos a dois tipos de tratamentos: metotrexato (MTX) e inibidor do fator de necrose tumoral (anti-TNF- α). **Métodos:** Foram selecionados 50 pacientes, com psoríase em placas, e divididos em 2 grupos, em uso de MTX e em uso de imunobiológicos anti-TNF- α (infliximabe e adalimumabe). Avaliamos a medida da circunferência abdominal, pressão arterial, índice de massa corporal (IMC) e presença de síndrome metabólica (SM). Além disso, foram avaliados quanto ao risco cardiovascular com o escore de Framingham e através da IMT das duas carótidas comuns, adotando um software automático (QIMT) e testes laboratoriais, incluindo glicemia de jejum e colesterol total, frações e triglicérides. A análise de dados foi feita pelo teste t-student, qui-quadrado e o teste de Mann-Whitney. Para avaliação do RCV, foram realizadas análises de regressão logística uni e multivariável. O nível de significância (α) adotado foi de 5%, sendo considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$. **Resultados:** Um total de 50 pacientes do estudo foram avaliados, 25 estavam em uso de MTX (grupo 1) e 25 em uso de anti-TNF- α (grupo 2). A média de idade foi de 54,8 ($\pm 12,5$) com discreto predomínio do sexo masculino (58%). O colesterol total, HDL, LDL e triglicérides estavam alterados em 50%, 76%, 30% e 42% dos pacientes, respectivamente. No geral, 84% dos pacientes apresentaram circunferência abdominal elevada e 82% estavam com IMC acima do ideal. Houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos para os resultados de síndrome metabólica (68% vs. 32%); 44% dos pacientes do grupo 1 apresentaram Escore de Framingham intermediário a alto e 28% do grupo 2 e em relação ao QIMT, 56% do grupo 1 e 72% do grupo 2 apresentaram mensuração maior que o esperado ($p > 0,05$). Para a correlação entre QIMT e Escore de Framingham, o coeficiente de correlação linear de Pearson (r) encontrado foi de 0,617 ($p < 0,001$), indicando uma associação positiva de moderada a forte. A análise transversal não fornece informação sobre causalidade e não sendo avaliado o efeito protetor ou não das terapias citadas em relação ao risco cardiovascular. **Conclusões:** Não houve diferença estatisticamente significativa entre o RCV e os grupos de medicamentos, portanto não se pode afirmar qual medicamento apresenta maior RCV. Os resultados mostram que pacientes com Ps apresentam altas taxas de síndrome metabólica e aterosclerose subclínica. Houve associação positiva correlacionando os valores do Escore de Framingham com a mensuração do QIMT, fornecendo evidências para utilização do ultrassom na prática clínica.

Palavras-chave: Psoríase. Risco Cardiovascular. Metotrexato. Fator de necrose tumoral alfa. Espessuramédio-intimal. Ultrassonografia.

ABSTRACT

ABRAHAO-MACHADO, Elaine Cristina Faria. *Analysis of cardiovascular risk and carotid intima-media thickness in patients with psoriasis*. 2018. 68f. Dissertation (Master in Health Science) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2018.

Background: Psoriasis (Ps) is a chronic and recurrent inflammatory disease and is associated with atherosclerosis and an increased risk of cardiovascular disease (CVR). Currently, a new automated ultrasound software, based on radio frequency, called QIMT (*quantitative intima media thickness*) technology, proved to be a useful method for assessing subclinical atherosclerosis with the measurement of the intima-media thickness (IMT) in carotid arteries. **Objective:** To analyze the ultrasound results of the QIMT and Framingham score for psoriasis patients submitted to two types of treatments: methotrexate (MTX) and tumor necrosis factor inhibitor (TNF- α). **Methods:** Fifty patients, with psoriasis in plaques, were divided into two groups, using MTX and using TNF- α (infliximab and adalimumab). We evaluated the measurement of abdominal circumference, blood pressure, body mass index (BMI) and presence of metabolic syndrome (SM). In addition, we evaluated cardiovascular risk with the Framingham score and IMT of the two common carotid arteries using automatic software (QIMT) and laboratory tests, including fasting glycemia and total cholesterol, fractions and triglycerides. Data were analyzed using the t-student, chi-square test and the Mann-Whitney test. For the evaluation of the CVR, univariate and multivariate logistic regression analyzes were performed. The level of significance (α) adopted was 5%, being considered statistically significant values of $p < 0.05$. **Results:** Total of 50 patients in the study, 25 were on MTX (group 1) and 25 were on anti-TNF- α (group 2). Mean age was 54.8 (\pm 12.5) with a slight male predominance (58%). Total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides were altered in 50%, 76%, 30% and 42% of patients, respectively. Overall, 84% of the patients had high waist circumference and 82% had a BMI above the ideal. There was a statistically significant difference ($p < 0.05$) between the groups for metabolic syndrome results (68% vs. 32%); 44% of the patients in group 1 presented Framingham score intermediate to high and 28% of group 2, and in relation to the QIMT, 56% of group 1 and 72% of group 2 showed higher than expected ($p > 0.05$). For the correlation between QIMT and Framingham Score, the Pearson (r) linear correlation coefficient found was 0.617 ($p < 0.001$), indicating a moderate to strong positive association. The cross-sectional analysis does not provide information on causality and the protective or non-protective effect of the aforementioned therapies in relation to cardiovascular risk was not evaluated. **Conclusions:** There was no statistically significant difference between the CVR and the drug groups, therefore it is not possible to state which drug has the highest CVR. The results show that patients with Ps have high rates of metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis. There was a positive association correlating the Framingham score values with the QIMT measurement, providing evidence for the use of ultrasound in clinical practice.

Keywords: Psoriasis. Cardiovascular risk. Methotrexate. Tumor necrosis factor inhibitor. Intima-media thickness. Ultrasonography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Critérios diagnósticos de síndrome metabólica	20
Figura 2: Escore de Risco para evento coronário de acordo com os resultados do Framingham Heart Study	28
Figura3: Classificação de risco global, segundo Escore de Framingham	28
Figura4: Modelo de relatório do exame QIMT.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características dos pacientes com psoríase, amostra total e de acordo com o tratamento realizado.....	33
Tabela 2: Prevalência de comorbidades dos pacientes com psoríase, de acordo com o tratamento.....	35
Tabela 3: Prevalência de risco cardiovascular segundo o escore de Framingham, ultrassonografia de carótidas por radiofrequência (QIMT) e presença de placas	36
Tabela 4: Risco cardiovascular segundo o Escore de Framingham e ultrassonografia de carótidas por radiofrequência (QIMT), de acordo com o tratamento.....	37
Tabela 5: Classificação de risco cardiovascular por ultrassonografia de carótidas por radiofrequência (QIMT), segundo o Escore de Framingham	38
Tabela 6: Risco cardiovascular segundo o Escore de Framingham para ultrassonografia de carótidas por radiofrequência (QIMT) alterada	38
Tabela 7: Associação do escore de Framingham com QIMT	39
Tabela 8: Prevalência de comorbidades dos pacientes com psoríase e alto risco cardiovascular, classificados pelo escore de Framingham e QIMT	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-tnf- α = Inibidor do fator de necrose tumoral alfa

AVC = Acidente vascular cerebral

DCV = Doença cardiovascular

DM = Diabetes Mellitus

FDA = *Food and Drug Administration*

HAS = Hipertensão arterial sistêmica

IAM = Infarto agudo do miocárdio

IMT = espessamento da camada íntima-média

MACE = *Major Adverse Cardiovascular Events*

MTX = Metotrexato

NCEP-ATP III = *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*

OMS = Organização Mundial da Saúde

PASI = Índice de gravidade de Psoríase por Área

Ps = Psoríase

QIMT = *Quantitative intima media thickness*

RCV = Risco de Doença cardiovascular

SM = Síndrome Metabólica

US = Ultrassonografia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Psoríase	14
1.2 Metotrexato	18
1.3 Fator de necrose tumoral alfa (Anti-TNF- α)	19
1.4 Psoríase, Síndrome metabólica e Risco Cardiovascular	20
1.5 Escore de risco de Framingham	24
1.6 Ultrassonografia das carótidas por radiofrequência	25
2 JUSTIFICATIVA	27
3 OBJETIVOS	28
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
4.1 População do estudo	29
4.2 Critérios de exclusão	29
4.3 Avaliação clínica	29
4.4 Avaliação laboratorial	31
4.5 Avaliação ultrassonográfica	31
4.6 Análises estatísticas	32
4.7 Aprovação pelo comitê de ética	33
5 RESULTADOS	34
6 DISCUSSÃO	43
7 CONCLUSÃO	49
8 REFERÊNCIAS	50
9 APÊNDICES	59
9.1 Apêndice A	59
9.2 Apêndice B	64
9.3. Apêndice C	67
10 ANEXO	69

1 INTRODUÇÃO

1.1 Psoríase

A psoríase (Ps) é uma doença inflamatória crônica, recorrente, não transmissível e associada a ampla gama de manifestações sistêmicas. Acomete igualmente ambos os sexos, podendo iniciar em qualquer faixa etária, principalmente entre os 20 e 30 anos e entre os 50 e 60 anos de idade (VAN DE KERLKHOF, 2003). Ainda não se sabe sua real prevalência, porém acomete cerca de 2 a 3% da população, com prevalência variável conforme raça e localização geográfica, desde 0,2% em japoneses, 0,97% em países sulamericanos a 1,5% no Reino Unido (GELFAND, 2007). A causa da Ps permanece desconhecida, no entanto complexas alterações no crescimento e diferenciação epidérmica e múltiplas anormalidades bioquímicas, imunológicas e vasculares estão envolvidas na etiopatogenia (GUDJONSSON, 2007). Há uma influência genética associada, porém o modo exato de herança ainda não está determinado. Fatores como o tabagismo, alcoolismo, estresse e medicamentos estão associados com a piora da doença (BARKER, 1991; ROMITI, 2013). A psoríase também está associada a comorbidades graves, como diabetes, síndrome metabólica, doença cardiovascular e artrite psoriásica (KIMBALL *et al*, 2008).

Avanços na compreensão da imunopatogênese e da genética da Ps estabeleceram que esta doença está associada a uma significativa morbidade e comprometimento da qualidade de vida (KURD *et al*, 2009). O impacto negativo na vida das pessoas pode ser muito significativo. A desfiguração e a incapacidade são aspectos comuns vivenciados pelos pacientes, que são, além disso, desafiados pelo ônus emocional e social causado pela estigmatização da Ps. Em 2014, o Conselho Executivo da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2013) tornou-se porta-voz de mais de 100 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo, aprovando uma resolução para aumentar a conscientização sobre a psoríase como um importante problema de saúde global.

O primeiro relato histórico da Ps se deve a Celsus (25 a.C.-45 d.C.). Hipócrates (460-375 a.C.) descreveu lesões de aspecto semelhante à Ps que classificou como "erupções escamosas"; denominando-as *lopoi* (de lepo, descamar). Foi Galeno (133-200 d. C.) quem cunhou a palavra psoríase, do

grego *psora*, prurido. No entanto, o acometimento palpebral associado a outras lesões psoriasiformes, bem como a presença de descamação e prurido nessa descrição original de Galeno, sugeriram a hipótese de que seu relato se referia, na verdade, ao eczema seborreico. Até o final do século XVIII, psoríase e hanseníase eram classificadas em conjunto e os doentes acometidos eram tratados com o mesmo preconceito e marginalização por parte da sociedade. Coube a Willan, no início do século XIX, a caracterização criteriosa e precisa da psoríase, bem como a descrição de suas diferentes variantes clínicas e somente em 1841, a psoríase foi definitivamente separada da hanseníase por Ferdinand von Hebra.

A imunopatogênese da Ps envolve interações entre os sistemas imune inato e adaptativo que levam a alterações na epiderme (MENTER *et al*, 2011). Após um gatilho inicial, a imunidade inata ativa as células dendríticas que secretam citocinas, como interferon-alfa e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), respectivamente (LOWES, 2007). Estudos clínicos iniciais de inibidores do TNF demonstraram o importante papel desta citocina na condução da doença psoriásica, levando os pesquisadores a considerar a Ps como sendo primariamente dirigida pela resposta Th1 (CHAUDHARI *et al*, 2001). No entanto, relatos recentes indicam que tanto as células Th17 quanto as células Th1 produtoras de interferon-gama desempenham papéis essenciais na patogênese da psoríase (MENTER *et al*, 2011).

Além de suas propriedades pró-inflamatórias bem documentadas, a sinalização TNF- α também promove a geração e proliferação de células Th17. A secreção de interleucina IL-17 e IL-22, mediada por células Th17, resulta na proliferação de queratinócitos, secreção de citocinas e quimiocinas e na produção alterada de peptídeos antimicrobianos. Na pele, células dendríticas mielóides produzem IL-12 e IL-23, que induzem a ativação das células Th1 e Th17, respectivamente (JOHNSON-HUANG *et al*, 2009; BREMBILLA, 2018).

As alterações inflamatórias na pele dos pacientes com psoríase apresentam-se como infiltrado na derme, com queratinócitos ativados, células dendríticas, macrófagos e células T. Além destas células, há uma série de proteínas da imunidade inata, citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas envolvidas na fisiopatologia da doença. As citocinas pró-inflamatórias mais importantes são

IL-36, IL-17 eTNF- α , dentre outras e todas estão associadas à Ps, à síndrome metabólica, disfunção hepática, artrite e doença psiquiátrica (NESTLE, 2009).

O conjunto de fatores de risco para doença cardiovascular (DCV), incluindo obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e intolerância à glicose, tem alta prevalência nos pacientes com Ps. A associação de tais fatores caracteriza a síndrome metabólica que eleva as taxas de morbimortalidade nessa população. Foi realizado estudo retrospectivo para determinar a prevalência das principais doenças concomitantes em doentes com Ps e revelou que as mais comuns foram hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares (PEARCE, 2005). Entre outras doenças que podem estar associadas destacam-se: doença de Crohn, retocolite ulcerativa, enfisema pulmonar, doenças hepáticas e renais, gota e depressão (CHRISTOPHERS, 2007).

A maioria dos pacientes acredita que o estresse ou as alterações psicológicas sejam um fator para a manifestação ou piora da psoríase (FORTUNE, 2005). Em um estudo na Noruega, foram envolvidos aproximadamente 6000 pacientes e mais de 60% dos pacientes examinados referiam exacerbações da Ps nas épocas de estresse. Os pacientes que responderam “reagentes de estresse” tinham maior probabilidade de ser do sexo feminino, ter história familiar positiva, maior gravidade da doença e um impacto negativo na qualidade de vida (ZACHARIAE *et al*, 2004). O sistema nervoso central exerce controle sobre o sistema imune nas situações de estresse através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. As evidências corroboram que uma reatividade inapropriada deste eixo leva a um aumento no número de linfócitos T circulantes, células *natural killers* e linfócitos T citotóxicos, e conseqüentemente pode ter um impacto na resposta individual contra doença física e estresse psicológico importante (RICHARDS, 2005).

A Ps apresenta várias manifestações cutâneas e algumas variantes morfológicas podem coexistir em um indivíduo, porém, as características das lesões psoriásicas são placas, com eritema, espessamento e descamação. As escamas podem ser prateadas e não aderidas, dispostas em lâminas superpostas (VAN DE KERLKHOF, 2003). A manifestação clínica mais comum é a forma em placas (vulgar), que são lesões eritematoescamosas, bem delimitadas, distribuídas simetricamente, com diâmetros variando de milímetros a centímetros,

ora apresentam um anel arredondado e esbranquiçado na borda da placa (anel de Woronoff), e localizadas comumente nos cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região sacra, observada em até 90% dos doentes. Outros tipos descritos são: forma em gotas, invertida, eritrodérmica, palmoplantar, pustulosa e ungueal (NALDI, 2007).

Em 1876, Heinrich Koebner descreveu o surgimento de lesões na pele não-envolvida em pacientes com Ps como consequência de trauma, sendo então denominado de fenômeno isomórfico de Koebner (MELSKI, 1983). Outra característica semiológica encontrada é o sinal de Auspitz, que é um achado específico da lesão eritematoescamosa, observado quando as escamas são retiradas mecanicamente com uma cureta (curetagem metódica de Brocq) e se desfazem em fragmentos que lembram o raspar de uma vela (Sinal da Vela) e sob as escamas ficam gotas de sangue sendo denominado de Sinal do Orvalho sangrante (SCHON, 2005).

O prurido é uma queixa frequente entre os pacientes com Ps. Em um estudo realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), com um total de 61 pacientes, mais de 70% referiam prurido moderado a intenso. Houve uma correlação significativa entre o número de mastócitos e a intensidade do prurido (ARAUJO, 2006). Em outro estudo, também foi observado prurido a um aumento de mastócitos, além de uma inervação mais rica na derme superficial e epiderme quando comparada a pele sem prurido (BAHALI, 2017).

O tratamento da Ps dependerá da gravidade da doença e da extensão do acometimento clínico, além de incluir o controle e manutenção a longo prazo de uma doença crônica. Existem diferentes métodos para a avaliação da gravidade da Ps, sendo o mais utilizado o *Psoriasis Area and Severity Index*– Índice de gravidade de Psoríase por Área (PASI). Leva em consideração o grau de eritema, de infiltração e de descamação de cada segmento corpóreo (cabeça, tronco, membros superiores e membros inferiores) multiplicando pela área do acometimento. A pontuação varia de 0 a 72, sendo menor que 8, Ps leve; entre 8 e 12, moderada; e acima de 12, grave (MIOT, 2010). Usualmente utiliza-se PASI maior que 10 para pacientes com psoríase moderada a grave e com provável indicação de terapia sistêmica.

A avaliação clínica geral e dermatológica e os aspectos psicossociais são de vital importância na abordagem do paciente com Ps, para controle da

enfermidade e melhora da qualidade de vida. Existem diversos tratamentos, e como se trata de uma doença crônica, deve-se levar em conta a necessidade do uso prolongado de medicamentos. A abordagem terapêutica deve ser individualizada, levando-se em consideração o tipo clínico e extensão da doença, idade, sexo, ocupação e comorbidades. A primeira opção de tratamento são os medicamentos tópicos, como emolientes, corticoides tópicos, coaltar, antralina, calcipotriol, imunomoduladores. Quanto à fototerapia, existe a UVB de banda larga e banda estreita e a PUVA, combinação da radiação UVA (320-400nm) com psoralênicos orais (Consenso Brasileiro de Psoríase, 2012).

As drogas sistêmicas, entre elas metotrexato, acitretina, ciclosporina e imunobiológicos, são usadas isoladamente ou combinadas com as outras modalidades de tratamento. A escolha da terapêutica mais apropriada para cada caso envolve uma análise da gravidade da doença juntamente com a presença ou não de comorbidades (KIM, 2017).

1.2 Metotrexato

O metotrexato (MTX) representa o tratamento sistêmico mais tradicional no manejo da Ps para o tratamento das formas moderadas e graves. Foi introduzido como agente antipsoriásico em 1958 e está aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) com essa indicação desde 1971. É um inibidor da enzima diidrofolatorredutase e antagonista do ácido fólico, sendo considerado quimioterápico específico da fase S (de síntese) do ciclo celular. Tem ação nas populações celulares em fase de crescimento, é antiinflamatório, diminui a quimiotaxia induzida e também apresenta propriedades imunomoduladoras (GULLIVER, 2016).

É usado como agente antiinflamatório, antiproliferativo e imunossupressor, e atualmente há também evidências de seu efeito anti-aterosclerótico. O efeito anti-aterosclerótico do MTX está associado ao mecanismo regulador do transporte reverso do colesterol das células gordurosas presentes nas placas ateroscleróticas para o fígado e ductos biliares. O segundo efeito anti-aterosclerótico é aumentar a atividade da enzima citocromo P-450 mitocondrial no fígado e macrófagos e esta pode atuar como um mecanismo de defesa que visa remover o colesterol dos macrófagos e células musculares lisas (OWCZARCZYK-SACZONEK, 2018).

Por outro lado, é importante lembrar o potencial pró-ateromatoso do MTX, que está associado ao aumento dos níveis de homocisteína durante o tratamento. A hiper-homocisteinemia > 15 µmol/l é um fator de risco para aterosclerose e doenças tromboembólicas. A administração de ácido fólico durante o tratamento com MTX reduz a concentração de homocisteína (MIERZECKI, 2015).

O MTX pode de ser administrado por via oral, é rapidamente absorvido e atinge picos de níveis séricos entre uma e duas horas e por injeção intramuscular, os picos plasmáticos são observados em trinta minutos a uma hora. Apesar de apresentar uma série de efeitos colaterais e contra-indicações, sua alta eficácia, posologia prática e baixo custo favorecem sua indicação (Consenso Brasileiro de Psoríase, 2012). A dose é normalmente administrada em três tomadas semanais de 12/12 horas, iniciando-se com 7,5mg/semana e aumentando 2,5mg/semana, após monitoramento dos exames laboratoriais (WEST, 2016).

1.3 Fator de necrose tumoral alfa (Anti-TNF-α)

Os imunobiológicos ou simplesmente biológicos interferem de maneira específica e pontual o sistema imune, bloqueando ou estimulando uma ou mais vias da resposta imunológica. Estão indicados em casos de Ps moderada a grave e três tipos estão aprovados para uso no tratamento da psoríase: citocinas humanas recombinantes, proteínas de fusão ou anticorpos monoclonais (Consenso Brasileiro de Psoríase, 2012).

O infliximabe é um anticorpo monoclonal murino quimérico, isotipo IgG1 humanizado (25% murino) com uma elevada afinidade de ligação, avidéz e especificidade por TNF-α. É capaz de neutralizar as atividades biológicas do TNF-α, por formar complexos estáveis com todas as formas de TNF-α, na sua porção solúvel e sua porção transmembrana, inibindo a ligação com receptor (REICH, 2005). É usado por via intravenosa na dose de 3 a 10 mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e então a cada 8 semanas. Podem ter efeitos adversos como reações à infusão, formação de anticorpos e aumento do risco de infecção como tuberculose (YIU, 2018).

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1, criado por engenharia genética, idêntico a imunoglobulina IgG humana. Representa um anticorpo monoclonal anti-TNF-α que contém sequências peptídicas exclusivamente humanas. Liga-se ao TNF-α com alta afinidade e especificidade e assim como o

infiximabe, pode ligar-se à forma solúvel e transmembranosa do TNF- α e a administração é feita por via subcutânea. A dose de indução é de 80mg na semana zero, 40mg na semana um e após, 40mg a cada 14 dias (MENTER *et al*, 2008).

Em um estudo prospectivo com 29 pacientes com Ps moderada a grave foi realizada avaliação da função endotelial e rigidez arterial da carótida medida pela velocidade de onda de pulso no início do tratamento com o anti-TNF- α adalimumabe (tempo zero) e no sexto mês. A terapia com adalimumabe resultou em melhora significativa da função endotelial e rigidez arterial (PINA, 2016).

Entretanto, é bem conhecido o alerta do FDA quanto ao uso de imunobiológicos em pacientes com insuficiência cardíaca grave. Nesses pacientes, os níveis de TNF- α estão aumentados e associados à gravidade dos sinais e sintomas clínicos, porém alguns ensaios clínicos constataram piora da insuficiência cardíaca com o uso desses medicamentos, podendo causar maior dano cardiovascular do que potenciais benefícios (LISTING, 2008).

A patogênese da Ps apresenta cada vez mais estudos e torna-se mais conhecida, com novas estratégias sendo desenvolvidas, de forma direcionada aos diferentes pontos da cascata de eventos que levam à doença. A terapia biológica foi desenvolvida a partir deste conhecimento, e representa atualmente uma alternativa no tratamento da Ps, principalmente para os pacientes nos quais já se esgotaram as indicações de terapia sistêmica (BOEHNCHKE *et al*, 2015).

1.4 Psoríase, Síndrome metabólica e Risco Cardiovascular

Revisões sistemáticas evidenciaram a associação da Ps ao aumento da prevalência e da incidência da síndrome metabólica (SM), como também dos seus componentes individuais: obesidade, dislipidemia, diabetes mellitus e hipertensão arterial e do aumento do risco cardiovascular (RCV) (GONZALEZ-GAY, 2007). Também demonstraram que pacientes com Ps grave comparados àqueles com a forma leve da doença apresentaram maiores chances para o desenvolvimento da SM. Portanto, a Ps tornou-se um fator de risco independente para eventos cardiovasculares (LANGAN, 2012).

A SM é uma entidade complexa representada por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade

abdominal, dislipidemia e intolerância à glicose, que, associadas, estão comprovadamente relacionadas à maior incidência de RCV (XAVIER, 2013).

A resposta inflamatória observada na Ps leva à resistência à insulina, estresse oxidativo, disfunção endotelial e desenvolvimento de aterosclerose que culmina com infarto agudo do miocárdio ou acidentes cardiovasculares (SANDA, 2017). Na Ps, os eventos inflamatórios que são perpetuados na circulação sanguínea provavelmente influenciam o aparecimento de lesões no endotélio vascular e o desenvolvimento de aterosclerose. Dessa mesma teoria, surge a hipótese de que, ao diminuir a carga inflamatória, diminuiria conseqüentemente o risco do aparecimento de doenças cardiovasculares (EDER, 2017).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os fatores de risco mais importantes para a morbimortalidade relacionada às doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) são: HAS, hipercolesterolemia, ingestão insuficiente de frutas, hortaliças e leguminosas, sobrepeso ou obesidade, inatividade física e tabagismo. Cinco desses fatores de risco estão relacionados à alimentação e à atividade física e três deles têm grande impacto no aparecimento da SM. Esta tem sido motivo de grande interesse e debate na literatura médica nos últimos anos, por sua associação ao risco elevado para diabetes mellitus tipo 2 (DM), doença coronariana precoce e altas taxas de mortalidade por causa cardiovascular.

Vários grupos têm desenvolvido critérios para o diagnóstico da SM, no entanto a definição do *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) é a mais utilizada e recomendada pela Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da SM. Através de uma investigação clínica e laboratorial, tem como objetivo confirmar o diagnóstico da SM e identificar fatores de risco cardiovascular associados. Sendo assim, é necessária a combinação de três dos cinco seguintes parâmetros: níveis de triglicérides $\geq 150\text{mg/dl}$; HDL $< 40\text{mg/dl}$ para homens e $< 50\text{mg/dl}$ para mulheres; circunferência abdominal $> 88\text{cm}$ para mulheres e $> 102\text{cm}$ para homens; glicemia de jejum $\geq 100\text{mg/dl}$ e pressão arterial elevada ($\text{PA} \geq 130 \times 85 \text{ mmHg}$). De acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (XAVIER, 2013), para o diagnóstico da SM, os valores da circunferência abdominal propostos são $\geq 80\text{cm}$ para mulheres brancas de origem européia, negras, sul-asiáticas, ameríndias e chinesas e $\geq 90\text{cm}$ para japonesas e para os homens $\geq 94\text{cm}$ para brancos de

origem europeia e negros, ≥ 90 cm para sul-asiáticos, ameríndios e chineses e ≥ 85 cm para japoneses (Figura 1).

Figura 1. Critérios diagnósticos de síndrome metabólica.

Critérios		Definição	
Obesidade abdominal	Homens	Branco de origem europeia e negros	≥ 94 cm
		Sul-asiáticos, ameríndios e chineses	≥ 90 cm
		Japoneses	≥ 85 cm
	Mulheres	Branca de origem europeia, negra, sul-asiática, ameríndia e chinesa	≥ 80 cm
		Japonesa	≥ 90 cm
Triglicérides		≥ 150 mg/dL	
HDL-colesterol	Homens	< 40 mg/dL	
	Mulheres	< 50 mg/dL	
Pressão arterial	Sistólica	≥ 130 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial	
	Diastólica	≥ 85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial	
Glicemia		Jejum ≥ 100 mg/dL	

Fonte: V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2013).

Sugerindo a associação entre Ps e SM, um estudo transversal contendo 244 pacientes com Ps e outros 163 de um grupo controle encontrou prevalência significativa de síndrome metabólica no grupo com Ps (45,1% versus 19,6%), independente da gravidade da doença (MILČIĆ *et al*, 2017) e uma revisão sistemática realizada com 41853 pacientes com Ps demonstrou que estes apresentam maior prevalência de SM e quanto mais grave a Ps maior probabilidade de SM comparados aos pacientes com psoríase mais leve (ARMSTRONG, 2013). Esta associação é resultado de vários fatores como os ambientais, as vias inflamatórias e relações genéticas que compartilhariam fenômenos fisiopatológicos similares na Ps e nas comorbidades metabólicas, como inflamação crônica, angiogênese e estresse oxidativo (CARVALHO *et al*, 2016).

Estudos atuais vêm corroborando afirmações feitas há mais de 40 anos, que relacionavam Ps e doença cardiovascular, tornando aquela um fator de risco independente para o aparecimento de comorbidades. Convém ressaltar que o compartilhamento de fatores de risco entre Ps, doença cardiovascular, consumo de álcool, tabagismo, medicamentos que alteram perfil lipídico e obesidade, desempenha um papel importante no estabelecimento destas associações.

Portanto, não se pode atribuir a associação apenas ao estado pró-inflamatório basal, à disfunção endotelial e à alteração no processo de angiogênese (VOICULESCU *et al*, 2014).

Quando analisada a ocorrência de efeitos adversos cardiovasculares, nos estudos de eficácia e segurança de imunobiológicos, é mais comumente incluído o termo MACEs (*Major Adverse Cardiovascular Events*), que são os eventos cardiovasculares graves, tais como infarto agudo do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e morte por doença cardiovascular (PAPP, 2012).

Um artigo publicado recentemente comparou, através de um banco de dados, diretamente o RCV, considerando MACEs entre pacientes tratados com MTX e anti-TNF- α , como evento cardiovascular maior. Foram selecionados 9148 usuários de anti-TNF- α e 8581 de MTX e concluíram que os inibidores do fator de necrose tumoral diminuem o risco de eventos cardiovasculares em comparação com o medicamento não-biológico. Além disso, a exposição cumulativa ao anti-TNF- α reduz ainda mais esse risco (WU *et al*, 2017).

Sabe-se que o TNF- α está envolvido na fisiopatologia tanto da psoríase quanto da obesidade, ambos associados a níveis mais elevados de inflamação crônica e este último apresenta um papel central no desenvolvimento da SM, parecendo preceder os demais componentes da síndrome (KIRBY, 2015).

A respeito do MTX, foi realizado um estudo no Reino Unido, através de um banco de dados com 133568 pacientes com Ps leve (não utilizavam terapia sistêmica), 3951 com Ps grave (usavam alguma terapia sistêmica, entre elas, metotrexato, fototerapia PUVA, azatioprina, ciclosporina, acitretina ou micofenolato) e 575433 pacientes do grupo controle. Foi concluído que a Ps grave está associada a um risco maior de mortalidade e que os pacientes que foram tratados com MTX parecem ter menor risco de mortalidade do que os pacientes que não foram tratados com essa medicação e que poderia ser resultado de um efeito protetor do MTX na mortalidade (GELFAND, 2007). Estudos anteriores indicaram que o tratamento de doenças inflamatórias, como artrite reumatóide, com uso de MTX, poderia diminuir o risco de mortalidade e de eventos cardiovasculares (KRAUSE, 2000; PRODANOVICH, 2005; CHOI, 2002).

O reconhecimento e o tratamento precoce da SM são fundamentais para redução da mortalidade precoce associada à Ps e ao risco de doenças cardiovasculares. No entanto, há escassos estudos sobre o papel definitivo dos

imunobiológicos e de outras terapias convencionais para Ps na SM (CARVALHO *et al*, 2016).

O conceito de Ps como doença sistêmica direcionou a comunidade científica para a investigação da influência das terapêuticas para Ps na evolução dessas comorbidades mais prevalentes.

1.5 Escore de risco de Framingham

Alguns escores permitem estimar o risco de eventos cardiovasculares futuros (doença coronariana, infarto fatal e não fatal, necessidade de revascularização do miocárdio, ataque transitório isquêmico, acidente vascular encefálico, doença arterial obstrutiva periférica, morte coronária e morte cardiovascular) através da somatória de pontos atribuídos à presença de fatores de risco cardiovascular. O escore de risco de Framingham oriundo da população americana tem sido o mais utilizado e é resultado de um grande estudo de coorte que avaliou variáveis importantes para a estimativa de RCV (BARROS *et al*, 2010).

Este escore foi desenvolvido em 1991 para predizer o risco de doença coronariana (infarto do miocárdio ou morte coronariana), no período de dez anos, em indivíduos com 20 anos ou mais que não apresentavam doença cardíaca ou diabetes. Além da idade e sexo, utiliza outros fatores de risco como o colesterol total, HDL colesterol, tabagismo e pressão arterial sistólica para a estimativa de RCV (ANDERSON *et al*, 1991). É derivado de dados da coorte americana dos anos 50, *The Framingham Heart Study*, mas apresenta baixa sensibilidade em indivíduos com risco intermediário, nos jovens e nas mulheres (XAVIER *et al*, 2013).

Para definir o RCV deve-se classificar o paciente segundo seus fatores de risco e o mesmo pertencerá a um dos três grupos abaixo:

- Se o paciente apresenta apenas um fator de risco (baixo ou intermediário), não há necessidade de calcular o RCV, pois já é considerado como baixo RCV e terá menos de 10% de chance de morrer por AVC ou IAM nos próximos 10 anos.

- Se apresentar ao menos um fator de risco alto, não há necessidade de calcular o RCV, pois já é considerado como alto RCV e terá chances maiores ou iguais a 20% de apresentar um AVC ou IAM nos próximos 10 anos.

- E por último, se tiver mais de um fator de risco baixo ou intermediário, há necessidade de calcular o RCV, porque esse paciente pode apresentar risco baixo, intermediário ou alto, dependendo das outras variáveis (BRASIL, 2011).

O RCV é estimado e são considerados como de risco baixo aqueles com probabilidade menor que 10% de ter um evento cardiovascular nos próximos 10 anos, de risco intermediário aqueles com probabilidade entre 10 e 20% e de risco alto aqueles com probabilidade maior do que 20%. Indivíduos portadores de diabetes são classificados como de alto risco (ANDERSON *et al*, 1991).

O escore de Framingham é o referencial teórico mais utilizado mundialmente e que evidencia relação causal com as DCV e justifica-se a estratificação adequada do RCV para ocorrência futura de DCV (XAVIER, 2013).

1.6 Ultrassonografia das carótidas por radiofrequência

A ultrassonografia de carótidas pode ser utilizada como um dos principais métodos de avaliação não invasiva no diagnóstico de doença aterosclerótica carotídea (BOTS, 1996). Caracteriza-se por ser um método de boa acurácia, dinâmico, livre de radiação e de baixo custo (Tyrrell *et al*, 2010; VAN SIJL, 2011).

A utilização do mesmo para cálculo da espessura íntima-média da carótida pela tecnologia de radiofrequência no ultrassom (QIMT – *quantitative intima media thickness*) é um importante parâmetro para identificar a doença aterosclerótica subclínica nos pacientes com ou sem fatores de risco. Diferentemente das outras técnicas de avaliação da espessura da artéria carótida, este método não é examinador-dependente, pois o resultado é dado por esse software e não medido manualmente (DI GESO *et al*, 2012).

A técnica do exame consiste na avaliação das artérias pelo QIMT, através de um aparelho de ultrassonografia de alta resolução, com sonda linear variando a frequência de 3,5-10 MHz e a imagem é obtida na artéria carótida comum, na fase diastólica final. A avaliação é realizada com a medida do espessamento da artéria e a detecção de placas ateromatosas (SECIL *et al*, 2005).

A disfunção endotelial dá início ao processo de desenvolvimento da aterosclerose, podendo ser avaliada pela medida da rigidez arterial. Em um estudo com 39 pacientes, mostrou-se uma correlação positiva entre rigidez arterial e tempo de duração da Ps, independente da gravidade do acometimento da pele dos pacientes (NIU *et al*, 2014).

O espessamento da camada íntima-média (IMT) é considerado normal quando seu valor está entre 0,4-0,65mm; alterado quando os valores estão entre 0,65-0,75mm; e muito alterado para os valores entre 0,75-1,5mm (MENDONÇA, 2016). O QIMT também calcula o valor esperado da camada íntima-media de acordo com a idade do paciente, deixando o exame mais fidedigno (DI GESO *et al*, 2012).

Sendo assim, a ecografia de radiofrequência é um forte instrumento para avaliação de doença aterosclerótica subclínica e, conseqüentemente, para avaliar o RCV.

2 JUSTIFICATIVA

A Ps está associada a um risco aumentado de doença cardiovascular e há raros estudos utilizando a ultrassonografia de carótidas por radiofrequência para pacientes com doenças dermatológicas.

O serviço de Dermatologia do Hospital da PUC-Campinas atende muitos pacientes portadores de Ps com indicação de tratamento sistêmico. Desta forma, foram avaliados pacientes com Ps em placas em uso de metotrexato e em uso de biológicos anti-TNF- α (infliximabe e adalimumabe) para comparação de risco de doença cardiovascular com ambos os tratamentos. Assim, poderá ser possível estabelecer a melhor terapêutica e reduzir eventos adversos maiores como infarto, acidente vascular cerebral e morte.

3 OBJETIVOS

Comparar os riscos de eventos cardiovasculares em pacientes com Ps submetidos a dois tipos de tratamentos: metotrexato e inibidor do fator de necrose tumoral (anti-TNF- α).

Analisar as características da população estudada relacionada ao RCV, as comorbidades e a síndrome metabólica.

Analisar os resultados ultrassonográficos do QIMT e do escore de Framingham para pacientes com Ps.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 População do estudo

Todos os pacientes foram provenientes do serviço de Dermatologia do Hospital da PUC-Campinas, voluntários, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), com diagnóstico de Ps em placas, moderada a grave (PASI \geq 10), de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 20 anos, divididos em dois grupos:

- Grupo 1: 25 pacientes em uso do metotrexato há mais de 6 meses;
- Grupo 2: 25 pacientes em uso de biológicos anti-TNF- α (infiximabe ou adalimumabe) há mais de 6 meses.

4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com outras formas de Ps, gravidez, lactação, HIV positivo e pacientes que apresentavam contra-indicação ao uso de anti-TNF- α ou MTX.

4.3 Avaliação clínica

Após seleção dos pacientes, durante as consultas de rotina foram realizados:

- Medida da circunferência da cintura abdominal;
- Peso e altura;
- Índice de Massa Corpórea (IMC);
- Medidas de pressão arterial;
- Índice PASI do início do tratamento;
- Cálculo do escore de Framingham.

O escore de Framingham é calculado através de informações sobre idade, colesterol LDL e HDL, pressão arterial, diabetes mellitus e tabagismo, para homens e mulheres. A partir da soma dos pontos de cada fator é estimado o RCV em 10 anos.

Figura 2. Escore de Risco para evento coronário de acordo com os resultados do *Framingham Heart Study*.

	Homens	Mulheres
Idade (anos)		
<34	-1	-9
35-39	0	-4
40-44	1	0
45-49	2	3
50-54	3	6
55-59	4	7
60-64	5	8
65-69	6	8
70-74	7	8
Colesterol total (mg/dL)		
<160	-3	-2
169-199	0	0
200-239	1	1
240-279	2	2
>280	3	3
HDL colesterol (mg/dL)		
<35	2	5
35-44	1	2
45-49	0	1
50-59	0	0
>60	-2	-3
Pressão arterial sistólica (mm Hg)		
< 120	0	0
120-129	1	1
130-139	2	2
140-159	3	3
>160		
Diabetes		
Não	0	0
Sim	2	4
Tabagismo		
Não	0	0
Sim	2	2

Fonte: Lotufo (2008)

Figura 3. Classificação de risco global, segundo Escore de Framingham.

Categoria	Evento cardiovascular maior (ECV)
Baixo	<10%/ 10 anos
Moderado	10 a 20%/ 10 anos
Alto	>20%/ 10 anos

Fonte: Ministério da Saúde (2011)

4.4 Avaliação laboratorial

Foram checados os exames laboratoriais já solicitados na rotina do ambulatório: perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL e triglicérides) e glicemia de jejum.

4.5 Avaliação ultrassonográfica

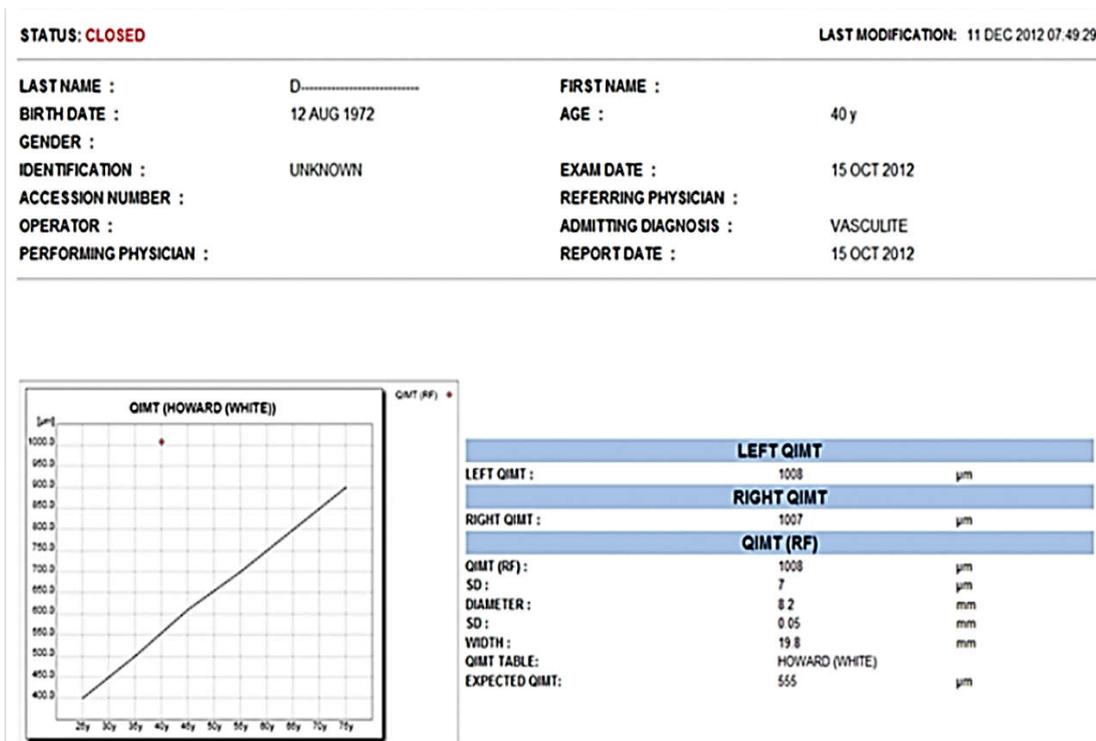
Foi realizado ultrassom (US) de carótidas utilizando a escala cinza ou modo-B (SG), na máquina EsaoteMylab 50, com uma sonda linear de alta resolução e frequência variando entre 3,5 a 10 MHz. A angulação para calcular a carótida comum da artéria foi inferior a 60 graus. A espessura da camada íntima-média da carótida (IMT) foi determinada usando software automatizado que avalia IMT pela radiofrequência (QIMT) (MENDONÇA, 2018).

Para obtenção do QIMT, foi utilizado software específico que faz a leitura semi-automática e cálculo da relação esperada para cada paciente.

A IMT foi medida na parede distal da artéria carótida comum, 10 mm da extremidade distal, apenas proximal à bifurcação.

Todos os exames foram realizados pelo mesmo médico com 10 anos de experiência em ultrassonografia. O paciente ficou em posição supina $\leq 45^\circ$ para o lado contralateral ao da carótida que está sendo estudada e foram avaliadas ambas as carótidas em escaneamento transversal e longitudinal.

Figura 4: Modelo de relatório do exame QIMT.



Fonte: Mendonça (2018).

4.6 Análises estatísticas

Trata-se de um estudo observacional transversal.

Foram realizadas análises estatísticas descritivas e analíticas de acordo com os objetivos propostos. Todas as análises foram realizadas com o auxílio do software SPSS Statistics, versão 17.0.

Para as variáveis quantitativas inicialmente foi avaliado se apresentavam distribuição Normal através de análise descritiva e do teste de normalidade de Shapiro-Wilk. A variável idade do paciente foi descrita pela média (\pm desvio-padrão), pois apresentou distribuição aproximadamente Normal e o tempo de uso do medicamento e os valores do PASI, com distribuições assimétricas, foram descritos pela mediana (intervalo interquartil). As variáveis categóricas foram descritas pelas frequências absolutas (n) e relativas (%).

Na análise de comparação entre os grupos foram realizados os testes t-Student para a variável idade do paciente, o teste de Mann-Whitney para o tempo de uso do medicamento e os valores do PASI. Para as demais variáveis, descritas de forma categórica, foram usados os testes Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher.

Para a avaliação do RCV de acordo com o tratamento e a associação entre as classificações de RCV, foram realizadas análises de regressão logística univariável e multivariável. Foram calculadas as razões de chance (OR – *OddsRatio*) brutas e ajustadas e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC_{95%}).

A concordância entre o RCV medido pelo escore de Framingham e pelo QIMT de forma categórica foi avaliada pelo coeficiente de Kappa e IC_{95%}. Os cálculos de sensibilidade, especificidade e acurácia também foram realizados. Além disso, foi feita a avaliação da associação do RCV medido de forma contínua pelo escore de Framingham e valores do QIMT através da análise de regressão linear simples e múltipla.

O nível de significância (α) adotado foi de 5%, sendo considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$.

4.7 Aprovação pelo comitê de ética

Todos os pacientes foram orientados sobre os riscos e benefícios envolvidos no estudo, leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice A), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (número do comprovante: 061354/2017 e número do parecer: 2.209.814) do hospital envolvido (ANEXO).

5 RESULTADOS

Foram avaliados 50 pacientes com Ps moderada a grave, 50% eram usuários de MTX (grupo 1) e 50% de Anti-TNF- α (grupo 2) que estavam de acordo com os critérios de inclusão do estudo.

As características da população estudada estão resumidas na Tabela 1. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (58%), da raça branca (88%) e com média de idade de 54,8 ($\pm 12,5$) anos. O tempo de uso das medicações foi descrito através da mediana (1^o-3^o quartis) com resultado de 36 (12-60) meses.

A média da idade dos pacientes do grupo em uso do MTX foi de 59,4 ($\pm 10,7$) anos e do grupo em uso de anti-TNF- α de 50,1 ($\pm 12,6$) anos. A mediana do tempo de uso do medicamento variou de 24 (12-60) meses para usuários de MTX a 48 (21-84) meses para o grupo do Anti-TNF- α .

Através do IMC, foram mostrados resultados preocupantes, já que 82% dos pacientes do estudo estavam acima do peso. Apenas 16% do grupo 1 e 20% do grupo 2 estavam com o peso ideal para altura. O índice PASI do início do tratamento foi maior que 10 para 60% dos pacientes, sendo que no grupo em uso do MTX esse percentual foi de 40% e no grupo do Anti-TNF- α foi de 80%. A média geral foi de 14,7 ($\pm 5,7$), com 11,8 ($\pm 3,0$) no grupo 1 e 17,5 ($\pm 6,8$) no grupo 2. Devido à não normalidade dos dados, a comparação do PASI entre os grupos foi feita através de teste não paramétrico, com a descrição das medianas (1^o-3^o quartis), indicando diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos pacientes com psoríase, amostra total e de acordo com o tratamento realizado.

Características*	Total (n=50)	MTX (n=25)	Anti-TNF-α (n=25)	p-valor
Idade (anos)	54,8(\pm 12,5)	59,4 (\pm 10,7)	50,1 (\pm 12,6)	0,007
Sexo				
Masculino	29 (58,0%)	12 (48,0%)	17 (68,0%)	0,252
Feminino	21 (42,0%)	13 (52,0%)	8 (32,0%)	
Raça/Cor da pele				
Branca	44 (88,0%)	24 (96,0%)	20 (80,0%)	0,189
Parda	1 (2,0%)	0 (0,0%)	1(4,0%)	
Negra	5 (10,0%)	1 (4,0%)	4 (16,0%)	
Tempo de uso do medicamento(meses)	36(12-60)	24(12-60)	48(21-84)	0,094
Estado Nutricional				
Eutrófico	9 (18,0%)	4 (16,0%)	5 (20,0%)	0,564
Sobrepeso	26 (52,0%)	15 (60,0%)	11 (44,0%)	
Obeso	15 (30,0%)	6 (24,0%)	9 (36,0%)	
PASI	12 (10-18)	10 (10-12)	16 (15-20)	<0,001
Moderado (=10)	20 (40,0%)	15 (60,0%)	5 (20,0%)	
Grave (>10)	30 (60,0%)	10 (40,0%)	20 (80,0%)	0,004

* Os dados são apresentados como média(\pm desvio padrão), frequência absoluta (%) ou mediana(1^o quartil–3^o quartil).

PASI: PsoriasisAreaSeverity Index

MTX: metotrexato Anti-TNF- α :infliximabe e adalimumabe

Na Tabela 2 encontram-se as comorbidades desses pacientes com Ps. Quase 40% dos pacientes apresentavam HAS diagnosticada, sendo presente em 48% do grupo 1 e 28% do grupo 2. DM2 em tratamento foi observada em 16% dos pacientes, com 20% dos usuários de MTX e 12% de Anti-TNF- α . Em relação ao tabagismo, 16% dos participantes do estudo fumavam, com o mesmo valor dentro dos grupos. O colesterol total, HDL e LDL estavam alterados em 50%, 76% e 30% dos pacientes, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Valores de triglicérides maiores ou iguais ≥ 150 mg/dl foram observados em 42% dos pacientes. A respeito de doença cardiovascular prévia, 14% dos pacientes já haviam apresentado algum quadro. No geral, 84% dos pacientes apresentaram circunferência abdominal elevada e 82% estavam com o peso acima do ideal em relação à altura, com 30% já considerados obesos, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Também foi analisada a presença ou não de SM nesses pacientes com Ps e em 50% deles ela estava presente, com um percentual mais elevado de pacientes usuários de MTX (68%) do que aqueles em tratamento com Anti-TNF- α (32%).

Tabela 2. Prevalência de comorbidades dos pacientes com psoríase, de acordo com o tratamento.

Comorbidades	Total n (%)	MTX n(%)	Anti-TNF-α n(%)	p- valor
HAS	19 (38,0%)	12 (48,0%)	7 (28,0%)	0,145*
Diabetes Mellitus Tipo 2	8 (16,0%)	5 (20,0%)	3 (12,0%)	0,702**
Tabagismo	8 (16,0%)	4 (16,0%)	4 (16,0%)	1,000**
Colesterol Total \geq 200mg/dl	25 (50,0%)	13 (52,0%)	12 (48,0%)	0,777*
HDL \leq 60mg/dl	38 (76,0%)	17 (68,0%)	21 (84,0%)	0,185*
LDL \geq 130mg/dl	15 (30,0%)	7 (28,0%)	8 (32,0%)	0,758*
Triglicérides \geq 150mg/dl	21 (42,0%)	10 (40,0%)	11 (44,0%)	0,774*
Doença Cardiovascular	7 (14,0%)	6 (24,0%)	1 (4,0%)	0,098**
Circunferência Abdominal elevada	42 (84,0%)	23 (92,0%)	19 (76,0%)	0,247**
Sobrepeso+Obesidade	41 (82,0%)	21 (84,0%)	20 (80,0%)	1,000**
Obesidade	15 (30,0%)	6 (24,0%)	9 (36,0%)	0,355*
Síndrome Metabólica	25 (50,0%)	17 (68,0%)	8 (32,0%)	0,011*

HAS: hipertensão arterial sistêmica

* Teste Qui-quadrado

** Teste Exato de Fisher

Considerando a prevalência do RCV segundo o escore de Framingham, quase um quarto dos pacientes apresentou risco alto (probabilidade maior que 20% de apresentar doença coronariana em 10 anos), com 28% do grupo 1 e 20% do grupo 2; e mais de 60% apresentaram baixo risco, com probabilidade menor que 10% de desenvolver algum evento cardiovascular em 10 anos, com 56% no grupo do MTX e 72% no grupo dos biológicos (Tabela 3).

Analisando o ultrassom de carótidas, o resultado foi preocupante, já que 64% dos pacientes apresentaram QIMT da carótida acima do limite superior dos valores ajustados pela idade, sinalizando doença cardiovascular subclínica. No grupo 1, 56% dos pacientes apresentaram espessamento da camada médio-intimal da carótida e 28% placas nas carótidas. No grupo 2, 72% dos pacientes tiveram resultados alterados de QIMT e 20% apresentaram placas carotídeas. No entanto, não foi detectada associação entre RCV, calculados através do escore de Framingham e US de carótidas por radiofrequência e os medicamentos estudados, ou seja, não houve diferença estatisticamente significativa de risco entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3. Prevalência de risco cardiovascular segundo o escore de Framingham, ultrassonografia de carótidas por radiofrequência (QIMT) e presença de placas.

	Total n (%)	MTX n (%)	Anti-TNF-α n (%)	p-valor
Escore de Framingham				
Baixo	32 (64,0%)	14 (56,0%)	18 (72,0%)	0,533**
Intermediário	6 (12,0%)	4 (16,0%)	2 (8,0%)	
Alto	12 (24,0%)	7 (28,0%)	5 (20,0%)	
QIMT				
Normal(< esperado)	18 (36,0%)	11 (44,0%)	7 (28,0%)	0,239*
Alterado	32 (64,0%)	14 (56,0%)	18 (72,0%)	
Presença de placas				
Sim	12 (24,0%)	7 (28,0%)	5 (20,0%)	0,508*
Não	38 (76,0%)	18 (72,0%)	20 (80,0%)	

* Teste Qui-quadrado

** Teste Exato de Fisher

A razão de chances (OR= *odds ratio*) de um paciente apresentar RCV, considerando o medicamento usado, foi calculada tanto por um modelo de regressão logística simples quanto multivariável - ajustada para a idade do paciente e tempo de uso do medicamento. A chance de RCV pelo escore de Framingham no grupo usuário do MTX é maior que a do grupo em uso do anti-TNF- α , entretanto este valor se inverte para o QIMT tanto na análise bruta quanto na ajustada. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o RCV (medido por Framingham e QIMT) em relação aos grupos de tratamento, portanto não se pode afirmar qual medicamento apresenta maior RCV (Tabela 4).

Tabela 4. Risco cardiovascular segundo o Escore de Framingham e ultrassonografia de carótidas por radiofrequência (QIMT), de acordo com o tratamento.

	Escore de Framingham		QIMT	
	OR (IC _{95%})			
	Bruto	Ajustado*	Bruto	Ajustado*
MTX	2,02 (0,62-6,56)	1,16 (0,27-4,99)	0,50 (0,15-1,61)	0,88 (0,21-3,58)
Anti-TNF- α	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.

OR = *Odds ratio* IC_{95%} = Intervalo de confiança de 95%

Ref. = Categoria de referência

* Ajustado por idade e tempo de uso do medicamento.

A Tabela 5 mostra a análise de concordância do RCV medido pelo escore de Framingham e pelo QIMT. Com um alto RCV pelo escore de Framingham, 75% apresentaram US com resultado alterado. No entanto, mesmo com risco baixo no cálculo do escore, mais de 62% dos indivíduos do estudo tiveram seus exames das carótidas alterados. A sensibilidade do QIMT, considerando como padrão ouro o escore de Framingham, que é o mais utilizado, foi de 37,5% (IC_{95%}: 22,9%-54,8%) e especificidade de 66,7% (IC_{95%}: 43,8%-83,7%), com acurácia de 48,0% (IC_{95%}:34,8%-61,5%). O coeficiente de concordância de Kappa foi de 0,036

(IC_{95%}: -0,201 a 0,272), portanto estes dados revelam baixa concordância entre os dois métodos e este resultado pode ser correspondente às alterações subclínicas que são encontradas na ultrassonografia.

Tabela 5. Classificação de risco cardiovascular por ultrassonografia de carótidas por radiofrequência (QIMT), segundo o Escore de Framingham.

QIMT	Escore de Framingham			
	Baixo	Médio+Alto	Médio	Alto
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal(< esperado)	12 (37,5%)	6 (33,3%)	3 (50,0%)	3 (25,0%)
Alterado	20 (62,5%)	12 (66,7%)	3 (50,0%)	9 (75,0%)
Total	32 (64,0%)	18 (36,0%)	6 (12,0%)	12 (24,0%)

Para verificar a chance de se ter um RCV alto pelo escore de Framingham nos pacientes com QIMT alterado, foram calculadas as OR bruta e ajustada através da análise de regressão logística. Foram encontradas chances mais elevadas para aqueles com QIMT alterado, porém sem significância estatística (Tabela 6).

Tabela 6. Risco cardiovascular segundo o Escore de Framingham para ultrassonografia de carótidas por radiofrequência (QIMT) alterada.

QIMT	Escore de Framingham Alto	
	OR (IC _{95%})	OR (IC _{95%})
	Bruto	Ajustado*
Normal(< esperado)	Ref.	Ref.
Alterado	1,20(0,36-4,04)	2,67 (0,63-11,3)

OR = *Oddsratio* IC_{95%} = Intervalo de Confiança de 95%

Ref. = Categoria de referência

* Ajustado por idade e IMC.

Dado que o QIMT ainda é pouco explorado em pacientes com Ps como um possível teste de rastreamento para avaliação de RCV, optamos por avaliar os valores encontrados nesse índice de forma contínua, correlacionando com os valores do escore de Framingham. O coeficiente de correlação linear de Pearson (r) encontrado foi de 0,617 ($p < 0,001$), indicando uma associação positiva de moderada a forte. A Tabela 7 descreve os coeficientes do modelo de regressão linear multivariável e no Apêndice A (Figura 1.A) o gráfico de dispersão dos valores de QIMT e Framingham.

Tabela 7. Associação do escore de Framingham x QIMT

Variáveis	βAjustado(IC_{95%})*	p-valor**
QIMT	8,77 (0,15, 17,39)	0,046
Idade (anos)	0,27 (0,17, 0,367)	<0,001

* Coeficientes de regressão linear ajustados

** Regressão linear múltipla ($R^2 = 0,601$)

IC_{95%} = Intervalo de Confiança de 95%

A associação entre as comorbidades dos pacientes com Ps e o RCV alto de acordo como escore de Framingham e o QIMT foi avaliada e está descrita no Apêndice A (Tabelas A.1 e A.2). A Tabela 8 resume os resultados encontrados, na qual podemos verificar associações estatisticamente significativas entre o escore de Framingham alto com HAS, DM tipo 2, triglicérides ≥ 150 mg/dl e doença cardiovascular. Entretanto, para valores elevados de QIMT a única associação estatisticamente significativa encontrada foi com o LDL ≥ 130 mg/dl.

Tabela 8. Prevalência de comorbidades dos pacientes com psoríase e alto risco cardiovascular, classificados pelo escore de Framingham e QIMT.

Comorbidades	Risco alto Framingham	Risco alto QIMT
HAS	11 (61,1%)*	14 (43,8%)
Diabetes Mellitus Tipo 2	7 (38,9%)*	6 (18,8%)
Tabagismo	5 (27,8%)	7 (21,9%)
Colesterol Total ≥ 200 mg/dl	8 (44,4%)	13 (40,6%)
HDL ≤ 60 mg/dl	15 (83,3%)	25 (78,1%)
LDL ≥ 130 mg/dl	5 (27,8%)	5 (15,6%)*
Triglicérides ≥ 150 mg/dl	11 (61,1%)*	13 (40,6%)
Doença Cardiovascular	6 (33,3%)*	6 (18,8%)
Circunferência Abdominal elevada	16 (88,9%)	28 (87,5%)
Sobrepeso+Obesidade	13 (72,2%)	28 (87,5%)
Obesidade	4 (22,2%)	11 (34,4%)
Síndrome Metabólica	12 (66,7%)	17 (53,1%)

HAS: hipertensão arterial sistêmica * p<0,05 (Teste Qui-quadrado)

6 DISCUSSÃO

A associação entre doença cardiovascular e Ps foi descrita há quase 50 anos, mas foi na última década que houve um aumento de investigação desta correlação (CARVALHO, 2016; REICH, 2012).

A resposta inflamatória na Ps leva à resistência à insulina, disfunção endotelial, estresse oxidativo e desenvolvimento de aterosclerose que culmina com infarto agudo do miocárdio ou acidentes cardiovasculares. Portanto, a Ps pode ser considerada fator de risco independente para eventos cardiovasculares (OGDIE, 2014).

Fernandes-Armenteros *et al.* (2018) publicaram este ano um estudo observacional, através de um banco de dados, com 398701 indivíduos, entre eles, 6868 casos registrados de Ps, sendo que 7,3% desses foram considerados Ps moderada a grave, a SM foi mais prevalente em pacientes com Ps (28,3% x 15,1%, OR 2,21). Outro estudo transversal contendo 244 pacientes com Ps e outros 163 de um grupo controle encontrou prevalência significativa de SM no grupo com Ps (45,1% versus 19,6%), independente da gravidade da doença (MILČIĆ *et al.*, 2017). Neste estudo, foram demonstrados 50% dos pacientes com SM, todos com Ps moderada a grave, comprovando a associação de Ps e SM.

Uma pesquisa realizada com 6549 norte americanos com idades entre 20 a 59 anos, mostrou que a prevalência de SM (de acordo com os critérios NCEP ATP III revisados) foi de 40% entre os indivíduos com Ps e 23% entre os sem Ps, novamente aproximando-se dos dados encontrados neste estudo com 50% dos pacientes com SM. E a característica da SM mais comum entre os pacientes foi obesidade, seguida de hipertrigliceridemia e após níveis baixos de colesterol HDL (LOVE, 2011).

As consequências das comorbidades da Ps, como maiores valores de SM, aterosclerose e RCV, levam a um aumento da mortalidade nessas pessoas. Gelfand *et al.* (2007) publicaram que homens com Ps grave morrem 3,5 anos mais cedo do que os homens sem Ps e mulheres com Ps grave morrem 4,4 anos mais cedo do que as sem Ps. Portanto, a modificação do fator de risco é necessária para reduzir o RCV.

Teoricamente, os eventos inflamatórios que estão presentes na circulação sanguínea dos indivíduos com Ps podem influenciar no aparecimento de lesões

do endotélio vascular e no desenvolvimento de aterosclerose. Então surge a hipótese de que, ao diminuir a carga inflamatória, diminuiria conseqüentemente o risco do aparecimento de doenças cardiovasculares (BATALLA, 2015; BISSONNETTE, 2017). Portanto, a medicação escolhida para o tratamento da Ps deve ser analisada não apenas para melhorar a doença da pele e sim a inflamação crônica e da microcirculação, prevenindo futuros danos ao indivíduo.

Além de usar o MTX na terapia da Ps como agente anti-inflamatório, antiproliferativo e imunossupressor, há evidências consideráveis de seu efeito anti-aterosclerótico. Um estudo que envolveu 1240 pacientes, observados por mais de 6 anos mostrou que tanto em pacientes com Ps quanto os com artrite reumatóide, o MTX reduziu o risco de doença cardíaca coronariana e também reduziu em 70% o risco de morte resultante de DCV, em comparação com os pacientes não tratados com MTX (CHOI, 2002).

Há um estudo avaliando os efeitos do MTX no desenvolvimento de aterosclerose em pacientes com Ps, que descreve seu impacto na função endotelial na microcirculação como um marcador precoce da aterosclerose. Após 8-10 semanas de tratamento, não foram observadas alterações significativas na microcirculação (GYLDENLOVE, 2015). Como o presente estudo foi do tipo transversal, ocorreu essa limitação para avaliar se o MTX ou anti-TNF- α reduziram o RCV após um determinado tempo de uso da medicação.

Várias publicações recentes têm sugerido que os inibidores de TNF- α também têm um impacto benéfico sobre o RCV (WU *et al*, 2017; GKALPAKIOTIS, 2017; BREZINSKI, 2014). Em uma meta-análise, Westlake *et al*. (2011) resumiram os potenciais efeitos dos anti-TNF- α em pacientes com artrite psoriásica sobre MACE e sobre o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular *de novo*. Os resultados mostraram um potencial efeito cardioprotetor dos anti-TNF- α , mas não tão eficaz quanto aquele observado com o uso de MTX.

Outro estudo com 2400 pacientes com Ps grave demonstrou que pacientes tratados com MTX ou imunobiológicos apresentaram baixas taxas de eventos cardiovasculares em comparação às outras terapias (AHLEHOFF, 2013).

Uma revisão sistemática e meta-análise mostrou a relação entre o uso dos anti-TNF- α , MTX, anti-inflamatórios não-esteroidais e corticosteróides e a presença de eventos cardiovasculares em 236.525 pacientes com artrite

reumatóide e 220.209 pacientes com artrite psoriásica e Ps. Na artrite reumatóide, foi encontrada associação benéfica do MTX com redução do risco cardiovascular (RR 0.72; IC 95% 0,57-0,91; p=0,007). Porém, o MTX não foi associado à diminuição do risco de AVC e MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*). Já o uso do anti-TNF- α foi associado à redução do RCV (RR 0.7; IC 95% 0,54-0,9; p<0,005), como infarto agudo do miocárdio, AVC e MACE. Na análise da artrite psoriásica e psoríase, os dados foram suficientes para avaliar o efeito de terapia sistêmica comparada com o não uso da mesma ou apenas medicação tópica. A terapêutica sistêmica foi associada à diminuição do RCV (RR 0.75; IC_{95%} 0,63-0,91; p=0,003) (ROUBILLE *et al*, 2015).

A ultrassonografia carotídea que mede a espessura médio-intimal é um método não invasivo para avaliar as alterações iniciais da parede vascular aterosclerótica. Quando esses valores estão aumentados, os mesmos refletem anormalidades locais que se correlacionam com aterosclerose histologicamente comprovada (LORENZ, 2007). A medição dessa espessura tem valor preditivo em termos de eventos cardiovasculares, independente dos fatores de risco tradicionais (POLAK, 2010).

Considerando o fato de que a US é a técnica de imagem mais dependente do operador e a US vascular requer experiência e especialização, um método que permita uma medição automatizada da IMT pode facilitar seu uso, como a avaliação automática de alta precisão e em tempo real por radiofrequência, através de um software, denominada QIMT. As medições manuais são influenciadas por parâmetros subjetivos, como a dificuldade do olho humano em diferenciar as interfaces das camadas e conseqüentemente o limiar da interface do eco do olho e a sensibilidade da mão do ultrassonografista no posicionamento dos paquímetros eletrônicos (SAMPAIO-BARROS, 2013). Pelo método QIMT não há essa influência pela qualidade da imagem do modo B, o que o torna menos dependente do operador (DI GESO *et al*, 2012).

Neste estudo alterações subclínicas consistentes com aterosclerose foram vistos com base em um QIMT médio aumentado. Um estudo prévio com 30 pacientes com Ps (n=15) e artrite psoriásica (n=15) demonstrou a relação entre tais distúrbios e um risco aumentado de aterosclerose subclínica e eventos cardiovasculares usando o método QIMT. Constatou-se com valores estatisticamente significativos que 60% dos pacientes com Ps e 80% com artrite

psoriásica tiveram maior mensuração do IMT do que o esperado (DIAS *et al*, 2015).

Os valores encontrados neste trabalho foram similares aos demais publicados na literatura, no qual 64% dos 50 pacientes com Ps apresentaram níveis alterados de QIMT (56% dos usuários de MTX e 72% dos indivíduos em uso de anti-TNF- α), enquanto apenas 36% apresentaram risco intermediário ou alto no Escore de Framingham (44% do grupo 1 e 28% do grupo 2). Isso mostra a utilidade da IMT para alerta de aterosclerose ainda não aparente clinicamente e na iniciativa de decisão terapêutica do paciente com uma doença inflamatória crônica como a Ps. A diferença entre os valores de mensuração do QIMT entre os dois grupos de medicamentos (56% dos usuários de MTX e 72% dos indivíduos em uso de anti-TNF- α) pode-se atribuir a um processo inflamatório mais importante nos pacientes do grupo de anti-TNF- α , que apresentaram 80% de PASI>10 e apenas 40% do grupo de MTX tiveram PASI>10. Lembrando que todos os pacientes apresentaram PASI iguais ou maiores que 10, sendo avaliados como Ps moderada a grave. Além disso, sabe-se que na prática clínica o anti-TNF- α é utilizado para pacientes com quadros mais graves de Ps ou falhas terapêuticas com outros medicamentos, ou seja, é um paciente provavelmente com maior tempo de doença e maior inflamação sistêmica, caracterizando um processo aterosclerótico mais evidenciado. No entanto, estudos longitudinais e com maior número de participantes devem ser realizados para confirmar estes dados.

Em uma revisão sistemática da literatura, para analisar a relação entre IMT e espondilite anquilosante, vinte e quatro artigos foram analisados (1120 doentes e 943 do grupo controle) e o tratamento com anti-TNF- α sugeriu uma melhora ou diminuição da progressão do processo da aterosclerose, enquanto doenças inflamatórias podem induzir o desenvolvimento de aterosclerose (YUAN *et al*, 2018; MENDONÇA *et al*, 2018).

Um estudo espanhol deste ano, prospectivo com 53 pacientes com Ps moderada a grave, também utilizou a QIMT carotídea, pelo método automatizado por radiofrequência, antes e após 8 meses de uso de terapia sistêmica. A QIMT dos usuários de imunobiológicos tendeu a diminuir, os níveis de insulina e glicemia reduziram com uso de anti-TNF- α e os pacientes submetidos ao tratamento com MTX apresentaram diminuição significativa na IMT, concluindo

que a espessura da carótida e suas consequências podem ser beneficiadas com o uso de medicamentos sistêmicos, como biológicos e MTX (MARTINEZ-LOPEZ *et al*, 2018). Estes resultados estão de acordo com estudos anteriores realizados em pacientes com artrite reumatóide (VANDHUICK *et al*, 2016; KIM *et al*, 2015) e reforçam que o tratamento com MTX serve como fator protetor durante o desenvolvimento de MACEs (GEORGIADIS *et al*, 2008; TURIEL *et al*, 2010).

Em um estudo-piloto, com 16 pacientes com Ps grave foi calculado a IMT da carótida, por método ultrassonográfico convencional, antes e após 6 meses de tratamento com anti-TNF- α . Foi detectada uma diminuição significativa do IMT, mostrando que a inibição efetiva do fator de necrose tumoral alfa diminui a IMT em pacientes psoriásicos, e também revelou IMT carotídeo alterado em 84% dos pacientes (JÓKAI, 2013).

Anteriormente, Di Minno *et al*. (2011) haviam apresentado um estudo transversal que comparou os níveis de IMT de pacientes submetidos a tratamento com anti-TNF- α e drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DMARDs) para artrite psoriásica e mostrou que pacientes que receberam o biológico tiveram uma diminuição nos valores de IMT.

Portanto, já está bem documentado que a IMT da artéria carótida comum mostra correlações positivas com a duração da inflamação, parâmetros laboratoriais, idade e fatores de risco tradicionais para DCV (RISTIĆ, 2015; TOUBOUL, 2005). As sociedades de cardiologia sugerem que a avaliação da IMT da artéria carótida comum deve fazer parte da avaliação médica de pacientes com RCV aumentado (STEIN, 2008), e as diretrizes de reumatologia sugerem que pacientes com artrite inflamatória devem ser submetidos à avaliação ultrassonográfica das carótidas (AGCA, 2017). No entanto, na área da dermatologia não há um posicionamento referente a esta avaliação de imagem, e sabidamente a Ps sendo uma doença inflamatória crônica e um fator de risco independente para DCV, este assunto deve ser abordado e orientado aos especialistas da área o mais rápido possível.

No presente estudo, houve uma associação positiva de moderada a forte após avaliação dos valores do QIMT correlacionado com os valores do escore de Framingham ($p < 0,001$) mostrando que o QIMT pode ser considerado um possível teste de rastreamento para avaliação de risco cardiovascular em pacientes com Ps. Mais de 70% dos pacientes do grupo 2 tiveram QIMT alterado, enquanto 56%

do grupo 1 apresentaram alterações, mostrando menor RCV em pacientes submetidos ao tratamento com MTX. No entanto, quando avaliados pelo escore de Framingham, o grupo 1 apresentou 28% de alto RCV e o grupo 2 20%, lembrando que a utilização da ultrassonografia pela tecnologia de radiofrequência deve ser pensada como instrumento para detecção precoce de aterosclerose, ainda sem sinais clínicos ou laboratoriais.

Existem algumas limitações neste estudo que incluem a heterogeneidade da idade e tempo de uso das medicações. Enquanto as descobertas do nosso estudo fornecem evidências de apoio, é importante salientar que a análise transversal não fornece informação sobre causalidade e não sendo avaliado o efeito protetor ou não das terapias citadas em relação ao RCV. Outro fator limitador dá-se pelo pequeno número de participantes, devido ao custo das medicações biológicas e por seguir critérios para introdução dessas medicações.

Nosso estudo é um dos poucos a apresentar novas variáveis ultrassonográficas, incluindo uma avaliação de medição automatizada da camada média e íntima da carótida por radiofrequência e a correlação com outras variáveis em pacientes com Ps. Todas as medições de ultrassom foram realizadas por médico com extensa experiência em ultrassonografia, e tem sido demonstrado que médicos que não são especialistas em ultrassonografia vascular podem realizar avaliações confiáveis de QIMT carotídea (MENDONÇA, 2018).

A avaliação dos possíveis danos aterogênicos ocasionados por um processo inflamatório como o decorrente da Ps e a identificação de doença cardiovascular subclínica devem ser feitos por todos os profissionais da área e alertar o paciente dos riscos de doenças cardiovasculares e se necessário encaminhar ao especialista para acompanhamento e terapia adequada das comorbidades.

O uso da ultrassonografia na dermatologia ainda é pouco comum, porém é um método não invasivo, de baixo custo e amplamente acessível. As técnicas estão evoluindo e o ultrassom com Doppler espectral usando a técnica QIMT é o mais apropriado para reações inflamatórias, permitindo a visualização de alterações ateroscleróticas na parede do vaso causada pela atividade inflamatória crônica que ocorre em algumas doenças dermatológicas, como a Ps.

7 CONCLUSÃO

Em relação à comparação do RCV nos dois grupos (MTX e anti-TNF- α), não houve diferença estatisticamente significativa entre o RCV (medido por Framingham e QIMT) em relação aos grupos de tratamento, portanto não se pode afirmar qual medicamento apresenta maior RCV.

Neste estudo, foi comprovada a associação de Ps e SM, além de resultados muito alterados para obesidade, circunferência abdominal e IMC.

Também foi encontrada uma associação positiva de moderada a forte correlacionando os valores do Escore de Framingham com a mensuração do QIMT, fornecendo evidências para utilização do ultrassom na prática clínica.

8 REFERÊNCIAS

AGCA, R. et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 1, p. 17-28, 2017. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>.

AHLEHOFF, O. et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. **J. Intern. Med**, v.273, p. 197-204, 2013.

ANDERSON, K.M.; WILSON, P.W.; ODELL P.M.; et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. **Circulation**, v.83, p.356-362, 1991.

ARAUJO, C.L.M.E. O prurido na psoríase: correlação clínica e histopatológica. Rio de Janeiro – UFRJ/Faculdade de Medicina. Orientadora: Sueli Coelho da Silva Carneiro e Tullia Cuzzi – Dissertação (Mestrado), 2006.

ARMSTRONG, E.J.; HARSKAMP, C.T.; ARMSTRONG, A.W. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Journal of the american heart association: Cardiovascular and Cerebrovascular disease**, v.2, ed.2, p.62, 2013.

BAHALI, A.G.; ONSUN, N.O.; SU, O.; et al. The relationship between pruritus and clinical variables in patients with psoriasis. **An. Bras. Dermatol**; vol.92 no.4 Rio de Janeiro, 2017.

BARKER, J.N. The pathophysiology of psoriasis. **Lancet**, v.338, n.8761, p.227-30, 1991.

BARROS, Z.M.; XIMENES, R.A.; MIRANDA-FILHO, D.B.; et al. Comparison between the Framingham and prospective cardiovascular of Munster scores for risk assessment of coronary heart disease in human immunodeficiency virus positive patients in Pernambuco, Brazil. **Metab Syndr Relat Disord**, v.8, p.489-497, 2010.

BATALLA, A.; González-Fernández, D.; González-Lara, L.; et al. Cardiovascular risk factors influence response to biological therapies in psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v.73, n.2, p.327-9, 2015.

BISSONNETTE, R.; HAREL, F.; KRUEGER, J.G.; et al. TNF- α Antagonist and Vascular Inflammation in Patients with Psoriasis Vulgaris: A Randomized Placebo-Controlled Study. **J Invest Dermatol**, v.137, n.8, p.1638-1645, 2017.

[BOEHNCKE, W.H.](#) Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. **Rheum Dis Clin North Am**; 41(4):665-75, 2015.

BOTS, M. L. et al. Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery: The Rotterdam Study. **Annals of Epidemiology**, v. 6, n. 2, p. 147-153, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acoes_enfrent_dcnt_2011.pdf>. Acesso em: 24 out 2018.

BREMBILLA, N.C.; SENRA, L.; BOEHNCKE, W.H. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17 and Beyond. **Frontiers in Immunology**, v.9, art.1682, 2018.

BREZINSKI, E.A.; FOLLANSBEE, M.R.; ARMSTRONG, E.J.; ARMSTRONG, A.W. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. **Curr Pharm Des**, v.20, n.4, p.513-28, 2014.

CARVALHO, A.V.C.; et al. Comorbidades da psoríase: complicações e benefícios do tratamento imunobiológico. **An Bras Dermatol**, v.91, n.6, 2016.

CARVALHO, M.H.C.; et al. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.84, 2005.

CHAUDHARI, U.; ROMANO, P.; MULCAHY, L.D.; et al. Eficácia e segurança da monoterapia com infliximabe na psoríase em placa: um estudo randomizado. **Lancet**; 357: 1842-1847, 2001.

CHOI, H.K. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. **Lancet**, v. 359, p. 1173-1177, 2002.

CHOI, H.K.; HERNAN, M.A.; SEEGER, J.D.; et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. **Lancet**; 359(9313):1173-1177, 2002.

CHRISTOPHERS, E. Comorbidities in psoriasis. **Clinics in dermatology**, v.25, p.529-34, 2007.

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2012. **Guias de avaliação e tratamento**. 2. ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012. Guias de avaliação e tratamento. Ed.2. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012.

Di GESO, L. et al. Comparison between conventional and automated software-guided ultrasound assessment of bilateral common carotids intima-media thickness in patients with rheumatic diseases. **Clinical Rheumatology**, v. 31, n. 5, p. 881-884, 2012. doi: 10.1007/s10067-011-1915-y.

Di MINNO, M. N. D. et al. CaRRDs study group. Carotid intima -media thickness in psoriatic arthritis: differences between tumor necrosis factor - α blockers and traditional disease -modifying antirheumatic drugs. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v. 31, p.705-712, 2011.

DIAS, M. A. et al. The Automated Software-Guided Ultrasound Assessment of Bilateral Common Carotids Intima-Media Thickness for Investigation of Cardiovascular Risk in Psoriasis: Comparison Between Patients with or without Arthritis. In: 2015 ACR/ARHP ANNUAL MEETING, 2015, San Francisco (CA). **Abstracts...** San Francisco (CA), 2015. **SessionType:** ACR PosterSession A, Abstract 173. Available from: <<https://acrabstracts.org/abstract/the-automated-software-guided-ultrasound-assessment-of-bilateral-common-carotids-intima-media-thickness-for-investigation-of-cardiovascular-risk-in-psoriasis-comparison-between-patients-with-or-without/>>. Cited: 20 Oct. 2018.

DIAS, M. A. The automated software-guided ultrasound assessment of bilateral common carotids intima-media thickness for investigation of cardiovascular risk in psoriasis: comparison between patients with or without arthritis. **Arthritis and Rheumatology**, v. 67, Suppl 10, p. 173 2015. doi: 10.1002/art.39448.

EDER, L.; et al. TNF- α inhibitors are associated with reduced indices of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. **Arthritis and Rheumatol**, 2017.

FERNÁNDEZ-ARMENTEROS, J. M. et al. Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors: a population-based study. [Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology](https://doi.org/10.1111/jdv.15159), 2018. <https://doi.org/10.1111/jdv.15159>.

FORTUNE, D.G.; RICHARDS, H.L.; GRIFFITHS, C.E. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. **Dermatolclin**; 23(4): 681-94, 2005.

GELFAND, J.M.; TROXEL, A.B.; LEWIS, J.D.; KURD, S.K.; SHIN, D.B.; WANG, X.; MARGOLIS, D.J.; et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population based study. **Arch Dermatol**. 143(12):1493-9, 2007.

GEORGIADIS, A. N. et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. **Seminars in Arthritis Rheumatism**, v. 38, p. 13-19, 2008.

GKALPAKIOTIS, S.; ARENBERGEROVA, M.; POTOCKOVA, J.; et al. Impact of adalimumab treatment on cardiovascular risk biomarkers in psoriasis: Results of a pilot study. **J Dermatol**, v.44, n.4, p.363-369, 2017.

GONZALEZ-GAY, M. A. et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheumatology**, v. 57, n. 1, p. 125-132, 2007. <https://doi.org/10.1002/art.22482>

GUDJONSSON, J.E.; ELDER, J.T. Psoriasis: epidemiology. **Clinics in dermatology**, v.25, p.535-46, 2007.

GULLIVER, W.P.; et al. Psoriasis patients treated with biologics and methotrexate have a reduced rate of myocardial infarction, **J Cut Med Surg**, v.20, n.6, 2016.

GYLDENLOVE, M. et al. Short-term treatment with methotrexate does not affect microvascular endothelial function in patients with psoriasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, p. 591-594, 2015.

JOHNSON-HUANG, L.M.; MCNUTT, N.S.; KRUEGER, J.G.; et al. Células dendríticas produtoras de citocinas na patogênese de doenças inflamatórias da pele. **J Clin Immunol**; 29: 247-256, 2009.

JÓKAI, H. et al. Impact of effective tumor necrosis factor- α inhibitor treatment on arterial intima-media thickness in psoriasis: results of a pilot study. **The Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 69, n. 4, p. 523-529, 2013.

KIM, H-J. et al. Effects of Methotrexate on Carotid Intima: media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. **Journal of Korean Medical Science**, v. 30, n. 11, p. 1589-1596, 2015.

KIM, W.B.; JEROME, D.; YEUNG, J. Diagnosis and management of psoriasis. **Can Fam Physician**; 63(4): 278–285, 2017.

KIMBALL, A.B.; GLADMAN, D.; GELFAND, J.M.; et al. Consenso clínico da National Psoriasis Foundation sobre comorbidades da psoríase e recomendações para o rastreamento. **J Am Acad Dermatol**, 58: 1031-1042, 2008.

KIRBY, B.; RYAN, C. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. **Dermatol Clin**, v.33, p.41-55, 2015.

KRAUSE, D.; SCHLEUSSER, B.; HERBORN, G.; et al. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**;43(1):14-21, 2000.

KURD, S.K.; GELFAND, J.M. A prevalência de psoríase previamente diagnosticada e não diagnosticada em adultos dos EUA: resultados do NHANES 2003-2004. **J Am Acad Dermatol**; 60: 218-224, 2009.

LANGAN, S.M.; et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A population-based study in the United Kingdom. **J Invest Dermatol**,v.132, p.556-62, 2012.

LISTING, J.; et al. Does tumor necrosis factor α inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? **Rheumatoid Arthritis Clinical Studies**, v.58, n.3, 2008.

LORENZ, M. W. et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide range. Prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). **Stroke**, v. 37, n. 1, p. 87-92, 2006 <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000196964.24024.ea>

LORENZ, M. W. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. **Circulation**, v. 115, n. 4, p. 459-467, 2007.

LOTUFO, P.A. O escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares. **Ver Med**, São Paulo, v.87, ed.4, p.232-7, 2008.

LOVE, T. J. et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Psoriasis Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. **Arch Dermatol**, v. 147, n. 4, p. 419-424, 2011.

LOWES, M.A.; BOWCOCK, A.M.; KRUEGER, J.G. Patogênese e terapia da psoríase. **Nature**; 445: 866-873, 2007.

MARTINEZ-LOPEZ, A. et al. Studying the effect of systemic and biological drugs on intima-media thickness in patients suffering from moderate and severe psoriasis. [Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology](#), v. 32, n. 9, p. 1492-1498, 2018.

MELSKI, J.W. et al. The Koebner (isomorphic) response in psoriasis. Associations with early age at onset and multiple previous therapies. [Archives of Dermatology](#), v.119, n.8, p.655-659, 1983.

MENDONÇA, J. A. et al. Spectral Doppler and automated software-guided ultrasound assessment of bilateral common carotid intima-media thickness in spondyloarthritis: is there a correlation with clinical findings? **Drugs in Context**, v. 7, p. 212538, 2018.

MENDONCA, J.A.; ANDRADE, B.B. O uso da ultrassonografia nas espondiloartrites e o perfil metabólico (abstract). **Rev Bras Reumatol**, 56(SUPL1):S1-S169, 2016.

MENTER, A.; KORMAN, N.J.; ELMETS, C.A.; et al. Diretrizes de cuidados para o manejo da psoríase e da artrite psoriática: seção 6. Diretrizes para o tratamento de psoríase e artrite psoriática: apresentações baseadas em casos e conclusões baseadas em evidências. **J Am Acad Dermatol**; 65: 137-174, 2011.

MENTER, A.; TYRING, S.K.; GORDON, K.; et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III Trial. **J Am Acad Dermatol**; 58: 106-115, 2008.

MIERZECKI, A. et al. Influence of folic acid supplementation on coagulation, inflammatory, lipid and kidney function parameters in subjects with low and moderate content of folic acid in the diet. **Kardiologia Polska**, v. 73, p. 280-286, 2015.

MILČIĆ, D.; et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based cross-sectional study. **An Bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v.92, n.1, p.46-51, 2017.

- MIOT, L.D.B.; MIOT, H.A. Índices de gravidade da Psoríase. *In: Romiti R, editor. Compêndio de Psoríase, Rio de Janeiro: Elsevier, p.119-28, 2010.*
- NALDI, L.; GAMBINI, D. The clinical spectrum of psoriasis. **Clinics in dermatology**, v.25, p.510-18, 2007.
- National Heart, Lung and Blood Institute. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **Jama**, v.285, p.2586-2497, 2001.
- NESTLE, F.O.; KAPLAN, D.H.; BARKER, J. Psoriasis. **N Engl J Med**, v.361, p.496-509, 2009.
- NIU, L.; ZHANG, Y.; MENG, L.; et al. Detection of subclinical atherosclerosis in asymptomatic subjects using ultrasound radiofrequency-tracking technology. **PlosOne**, v. 11, ed.9, 2014.
- OMS, Documento de Psoríase Mundial EB133.R2, Item 6.2 da Agenda. 30 de maio, 2013. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB133/B133_R2-en.pdf>. Acesso em: 20 out. 2018.
- OWCZARCZYK-SACZONEK, A. et al. The Effect of Subcutaneous Methotrexate on Markers of Metabolic Syndrome in Psoriatic Patients – Preliminary Report. **Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii**, v. 35, n. 1, p. 53-59, 2018.
- PAPP, K.A.; STROBER, B.; AUGUSTIN, M.; et al. PSOLAR: design, utility, and preliminary results of a prospective, international, disease-based registry of patients with psoriasis who are receiving, or are candidates for, conventional systemic treatments or biologic agents. **J Drugs Dermatol**, v.11, n.10, p.1210-7, 2012.
- PEARCE, D.J.; MORRISON, A.E.; HIGGINS, K.B.; et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. **J Dermatolog Treat**, v.16, n.5-6, p. 319-23, 2005.
- PINA, T. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study. **Journal of Dermatology**, v. 43, n. 11, p. 1267-1272, 2016. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13398>.
- POLAK, J. F. et al. Segment-specific association of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors. The Coronary Artery Risk development in Young Adult (CARDIA) Study. **Stroke**, v. 41, n. 2, p. 9-15, 2010. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.566596>.
- PRODANOVICH, S.; MA, F.; TAYLOR, J.R.; et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. **J Am Acad Dermatol**; 52(2):262-267, 2005.

REICH, K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v.2, p.3-11, 2012.

REICH, K., NESTLE, F.O.; PAPP, K.; et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. **Lancet**, v.366, p.1367-74, 2005.

ROUBILLE, C., et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. **Ann. Rheum. Dis**, v.74, p.480-489, 2015.

[RICHARDS, H.L.](#); [RAY, D.W.](#); [KIRBY, B.](#); et al. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. **Br J Dermatol.**;153(6):1114-20, 2005.

RISTIĆ, G. G. et al. subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis and low cardiovascular risk: the role of von Willebrand factor activity. **PLoS One**, v. 10, n. 8, p. e0130462, 2015.

ROMITI, R. *Compêndio de Psoríase*. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013, v.1.
SAMPAIO-BARROS, P. et al. Spondyloarthritis Commission of the Brazilian Society of Rheumatology: recommendations for the management and treatment of ankylosing spondylitis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 3, p. 242-257, 2013.

SANDA, G.E.; et al. Emerging associations between neutrophils, atherosclerosis and psoriasis. **Curr Atheroscler Rep**, v.19, n.53, p.52-60, 2017.

SATOR, P. [Safety and tolerability of adalimumab for the treatment of psoriasis: a review summarizing 15 years of real-life experience](#). **Ther Adv Chronic Dis**; 9(8):147-158, 2018.

SCHON, M.P.; BOEHNCKE, W.H. Psoriasis. **The New England Journal of Medicine**, v.352, p.1899-912, 2005.

SECIL, M. et al. Automated measurement of intima-media thickness of carotid arteries in ultrasonography by computer software. **Diagnostic and Interventional Radiology**, v. 11, n. 105-108, 2005.

STEIN, J. H. et al. 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. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 21, n. 2, p. 93-111, 2008.

TOUBOUL, P. J. et al. GENIC Investigators. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. **Stroke**, v. 36, n. 8, p. 1741-1745, 2005.

TURIEL, M. et al. Effects of long-term disease-modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis. **Cardiovascular Therapeutics**, v. 28, p. 53-64, 2010.

TYRRELL, P. N. et al. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 30, n. 5, p. 1014-1026, 2010.

VAN DE KERLKHOF, P.C.M. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (ed.). **Dermatology**. New York: Mosby (1): 125-49, 2003.

VAN SIJL, A. M. et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 40, n. 5, p. 389-397, 2011.

VANDHUICK, T. et al. Early phase clinical and biological markers associated with subclinical atherosclerosis measured at 7 years of evolution in an early inflammatory arthritis cohort. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 34, n. 1, p.58-67, 2016.

VOICULESCU, V.; LUPU, M.; PAPAGHEORGHE, L; et al. Psoriasis and Metabolic Syndrome – scientific evidence and therapeutic implications. **Journal of medicine and life**, v.7, ed.4, p.468-471, 2014.

WEST, J.; OGSTON, S.; FOERSTER, J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. [PLoS One](#); 11(5): e0153740, 2016.

WESTLAKE, A.N.; et al. Tumor necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. **Rheumatol**; v.50, p.518-531, 2011.

WU, J.J.; et al. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus methotrexate. **JAAD**, v.76, p.81-90, 2017.

XAVIER, H.T.; et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**, 101, 4SUPL3, p.1-22, 2013.

YIU, Z. Z. N. et al. [Infliximab is associated with an increased risk of serious infection in patients with psoriasis in the United Kingdom and Republic of Ireland: results from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register \(BADBIR\)](#). **British Journal of Dermatology**, (Epub ahead of print), 2018.

YUAN, Y.; YANG, J.; ZHANG, X.; et al. Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. **J AtherosclerThromb**, 2018.

ZACHARIAE, R. et al. Self-reported stress reactivity and psoriasis-related stress of Nordic psoriasis sufferers. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 18, n. 1, p. 27-36, 2004.

9 APÊNDICES

9.1 Apêndice A

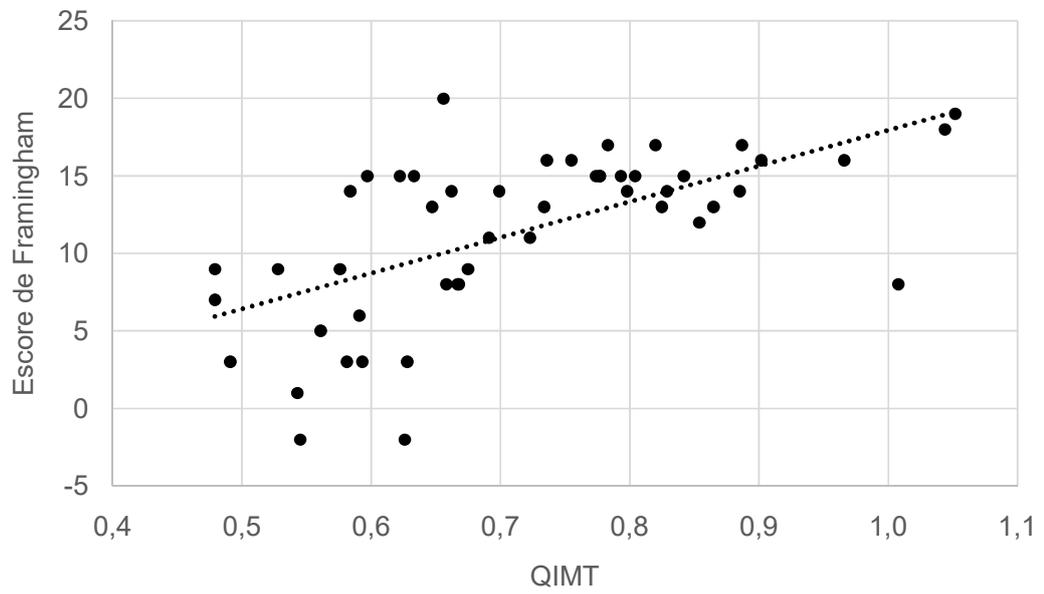


Figura 1.A. Gráfico de dispersão dos valores do Escore de Framingham e QIMT.

Tabela A-1. Prevalência de comorbidades dos pacientes com psoríase, de acordo com o risco cardiovascular classificado pelo escore de Framingham.

Comorbidades	Escore de Framingham		p-valor
	Risco médio+alto	Risco baixo	
HAS	11 (61,1%)	8 (25,0%)	0,012*
Diabetes Mellitus Tipo 2	7 (38,9%)	1 (3,1%)	0,001*
Tabagismo	5 (27,8%)	3 (9,4%)	0,088*
Colesterol Total ≥ 200 mg/dl	8 (44,4%)	17 (53,1%)	0,556*
HDL ≤ 60 mg/dl	15 (83,3%)	23 (71,9%)	0,362*
LDL ≥ 130 mg/dl	5 (27,8%)	10 (31,3%)	0,797*
Triglicérides ≥ 150 mg/dl	11 (61,1%)	10 (31,3%)	0,040*
Doença Cardiovascular	6 (33,3%)	1 (3,1%)	0,006**
Circunferência Abdominal elevada	16 (88,9%)	26 (81,3%)	0,479*
Sobrepeso+Obesidade	13 (72,2%)	28 (87,5%)	0,177*

Obesidade	4 (22,2%)	11 (34,4%)	0,368*
Síndrome Metabólica	12 (66,7%)	13 (40,6%)	0,077*

HAS: hipertensão arterial sistêmica

* Teste Qui-quadrado

** Teste Exato de Fisher

Tabela A-2. Prevalência de comorbidades dos pacientes com psoríase, de acordo com o risco cardiovascular classificado pelo QIMT.

Comorbidades	QIMT		p-valor
	Risco alto	Normal	
HAS	14 (43,8%)	5 (27,8%)	0,264*
Diabetes Mellitus Tipo 2	6 (18,8%)	2 (11,1%)	0,479*
Tabagismo	7 (21,9%)	1 (5,6%)	0,131*
Colesterol Total ≥ 200 mg/dl	13 (40,6%)	12 (66,7%)	0,077*
HDL ≤ 60 mg/dl	25 (78,1%)	13 (72,2%)	0,639*
LDL ≥ 130 mg/dl	5 (15,6%)	10 (55,6%)	0,003*
Triglicérides ≥ 150 mg/dl	13 (40,6%)	8 (44,4%)	0,793*
Doença Cardiovascular	6 (18,8%)	1 (5,6%)	0,246**
Circunferência Abdominal elevada	28 (87,5%)	14 (77,8%)	0,368*
Sobrepeso+Obesidade	28 (87,5%)	13 (72,2%)	0,177*

Obesidade	11 (34,4%)	4 (22,2%)	0,368*
Síndrome Metabólica	17 (53,1%)	8 (44,4%)	0,556*

HAS: hipertensão arterial sistêmica

* Teste Qui-quadrado

** Teste Exato de Fisher

9.2 Apêndice B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Análise do risco cardiovascular e da espessura da camada íntima-média da carótida em pacientes com psoríase

Pesquisadores responsáveis:

Orientador: Prof. José Alexandre Mendonça.

Aluna de Mestrado: Elaine Cristina Faria Abrahão Machado.

Centro de Pesquisa: Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Você está sendo convidado a participar de um estudo com duração esperada de 1 ano com 60 pacientes do ambulatório de Dermatologia. Antes de concordar, é importante que leia cuidadosamente e entenda toda a explicação contida neste termo. É importante que todas as dúvidas em relação ao estudo e seus procedimentos sejam esclarecidos, por isso não tenha medo de perguntar sobre qualquer ponto que não tenha entendido.

Sua participação é voluntária, ou seja, você não é obrigado a participar deste estudo, e, se achar necessário, converse com sua família, amigos ou com seu médico, e a decisão só dependerá de você.

Você está sendo convidado a participar deste estudo, porque tem idade igual ou acima de 20 anos e tem psoríase, doença inflamatória que pode estar associada à uma alteração vascular e comprometer o sistema circulatório.

O objetivo dessa pesquisa é comparar os riscos de eventos cardiovasculares em pacientes com psoríase submetidos a dois tipos de tratamentos: metotrexato e anti-TNF α , utilizando avaliação clínica, laboratorial e a ultrassonografia de carótidas, ainda pouco utilizada para doenças dermatológicas.

Se por algum motivo você não quiser mais participar do estudo, isto poderá ser feito a qualquer momento, sem nenhuma penalidade ou perda dos seus direitos e você poderá continuar o tratamento em qualquer serviço de saúde.

Se você decidir participar do estudo, somente você, seu médico e a equipe saberão de sua participação, garantindo assim a sua confiabilidade. Nos registros do estudo, você será identificado apenas pelas iniciais do seu nome.

Quando você estiver seguro dessas informações recebidas e se decidir participar deste estudo, deverá assinar o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

Após assinatura do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, você não terá riscos previsíveis em participar desse estudo, e será feita uma avaliação de sua história clínica, dos exames de sangue de rotina do ambulatório e o exame de ultrassom das carótidas, o qual é um método de imagem livre de irradiação e não invasivo. É utilizado gel de água sobre a pele do seu pescoço para ver se tem alguma alteração na sua artéria carótida. O benefício da sua participação nesse estudo, é a avaliação das alterações vasculares ocasionadas por um processo inflamatório como a psoríase, e depois, instituir uma terapia adequada e alertar sobre os riscos das doenças cardiovasculares. Não haverá nenhuma despesa ou compensação para participar desse estudo. Os exames laboratoriais e de ultrassom, serão realizados por dermatologista e reumatologista, gratuitamente por este mesmo serviço hospitalar.

O Comitê de Ética da Puc-Campinas e seus médicos do estudo terão acesso a todos os seus registros médicos originais, com a amplitude permitida pelas leis e regulamentações aplicáveis, sem a violação de sua confidencialidade. Serão mantidos confidenciais todos os relatos que possam te identificar e estes não serão publicamente disponibilizados.

Caso você tenha algum problema de saúde, deverá contatar o médico e sua equipe responsável por este estudo a qualquer momento, Prof. Dr. José Alexandre Mendonça ou Elaine Cristina Faria Abrahão Machado pelo telefone de contato: (19)3343-8600 / 981358322. Já o contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade da PUC-Campinas é Rod. Dom Pedro I, Km 136, Parque das Universidades, Campinas-SP, horário de funcionamento de segunda a sexta-feira das 08h00 às 17h00, telefone para contato (19)33436777, e-mail comitedeetica@puccampinas.edu.br e deverá ser contatado para esclarecimentos quanto questões éticas do projeto de estudo.

Você tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem nenhum prejuízo (como já foi dito).

Você receberá uma cópia do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, na íntegra e por você assinado.

Consentimento:

Eu li e entendi as informações acima. O investigador conversou pessoalmente comigo sobre a pesquisa e respondeu todas as minhas perguntas.

Entendo que os médicos deste estudo manterão confidencialidade sob minha identidade e sob os dados obtidos.

A minha participação é voluntária e incluem: questionário, coleta de dados clínicos, laboratoriais e ultrassom das minhas carótidas.

Eu concordo em participar deste estudo como paciente da pesquisa clínica.

NOME DO PACIENTE:

ASSINATURA:

NOME DO PESQUISADOR:

Elaine C. Faria Abrahão Machado.

José Alexandre Mendonça.

9.3. Apêndice C

COLETA DE DADOS - PSORÍASE

Nome _____

MV: _____

Avaliação dos dados antropométricos, como coleta:

- Idade: _____
- Sexo: _____
- Raça: _____
- Medicamento em uso para Psoríase:

() MTX () Adalimumabe () Infliximabe

- Há quanto tempo: _____
- Já fez uso para Psoríase: _____
- Medicamentos em uso: _____
- PASI (início da medicação): _____
- Pressão arterial: _____
- Altura: _____
- Peso: _____
- IMC: _____
- Cintura Abdominal: _____
- FUMA: sim (); não ()
- Faz tratamento para hipertensão: sim (); não ()
- Faz tratamento para DM: sim (); não ()
- História de doença cardíaca coronariana, ICC ou doença vascular periférica? : sim (); não ()
- Colesterol total: _____
- HDL: _____
- LDL: _____
- Triglicérides: _____
- GJ: _____

- Síndrome metabólica:

() Sim () Não

- Escore Framingham: _____

Risco de 10 anos de desenvolvimento de doença arterial coronariana: _____

➤ Ultrassonografia de carótidas:

		MÉDIAS - RF		
QIMT (RF) (mm)		QIMT (RF) - SD	QIMT ESPERADO (mm)	diâmetro da arterial - media (mm)

10 ANEXO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação do risco de eventos cardiovasculares em pacientes com psoríase submetidos a dois tipos de tratamentos: anti-TNF-alfa e metotrexato

Pesquisador: ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHAO MACHADO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 69393617.2.0000.5481

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Campinas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.209.814

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa de mestrado, onde os pesquisadores pretendem estudar pacientes com psoríase. Segundo os pesquisadores, a psoríase é uma doença inflamatória crônica e recorrente, que acomete aproximadamente 2% da população. Apresenta complexas alterações bioquímicas, imunológicas e vasculares na etiopatogenia e está associada a um risco aumentado de doença cardiovascular.

Trata-se de pesquisa de mestrado, onde os pesquisadores pretendem estudar pacientes com psoríase. Segundo os pesquisadores, a psoríase é uma doença inflamatória crônica e recorrente, que acomete aproximadamente 2% da população. Apresenta complexas alterações bioquímicas, imunológicas e vasculares na etiopatogenia e está associada a um risco aumentado de doença cardiovascular.

O objetivo deste estudo será comparar os riscos de eventos cardiovasculares em pacientes com psoríase submetidos a dois tipos de tratamentos: metotrexato e inibidor do fator de necrose tumoral (anti-TNF).

Serão selecionados 60 pacientes, com psoríase em placas, e divididos em 2 grupos, em uso de metotrexato e em uso de imunobiológicos anti-TNF (infiximabe e adalimumabe). Será realizada anamnese, avaliação clínica, exames laboratoriais, cálculo do escore de Framingham e de Síndrome Metabólica e ultrassonografia de radiofrequência das carótidas.

A análise de dados será feita pelo teste t-student e qui-quadrado.

Espera-se avaliar qual grupo de tratamento para pacientes com psoríase

apresentou menor risco de eventos cardiovasculares através da avaliação clínica e

Endereço: Rodovia Dom Pedro I, Km 136
Bairro: Parque das Universidades **CEP:** 13.086-900
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

Continuação do Parecer: 2.209.814

ultrassonográfica, comprovar a concordância de positividade do QIMT e escore de Framingham e identificar a porcentagem de pacientes com risco cardiovascular subclínico nos grupos estudados.

A presente pesquisa apresenta inovação na área de imagem, com promissor início de uma inédita e importante linha de pesquisa, baseada na ultrassonografia aplicada nas doenças dermatológicas.

Objetivo da Pesquisa:

Comparar os riscos de eventos cardiovasculares em pacientes com psoríase submetidos a dois tipos de tratamentos: metotrexato e inibidor do fator de necrose tumoral (anti-TNF), utilizando avaliação clínica e laboratorial para diagnóstico de síndrome metabólica e escore de Framingham, e também a ultrassonografia de carótidas, ainda pouco utilizada para doenças dermatológicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora refere que o paciente poderá apresentar mínimo risco como um pequeno desconforto na coleta dos exames laboratoriais de rotina ambulatorial, na coleta de dados (Anexo 2), na avaliação clínica e no exame de ultrassom, o qual é um método não invasivo e livre de irradiação. O benefício em participar desse estudo é a avaliação dos possíveis danos inflamatórios/aterogênicos ocasionados por um processo inflamatório como o decorrente da psoríase e da aterosclerose, identificar doença cardiovascular subclínica,

alertar o paciente dos riscos de doenças cardiovasculares e se necessário encaminhar ao especialista para acompanhamento e terapia adequada das comorbidades. A presente pesquisa apresenta inovação na área de imagem, com promissor

início de uma inédita e importante linha de pesquisa, baseada na ultrassonografia aplicada nas doenças dermatológicas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão adequados e foram todos devidamente anexados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Endereço: Rodovia Dom Pedro I, Km 136
Bairro: Parque das Universidades **CEP:** 13.086-900
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

Continuação do Parecer: 2.209.814

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Dessa forma, e considerando a Resolução CNS nº. 466/12, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, e, ainda que a documentação apresentada atende ao solicitado, emitiu-se o parecer para o presente projeto: Aprovado. Conforme a Resolução CNS nº. 466/12, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, é atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP PUC-Campinas os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_916304.pdf	10/07/2017 00:21:43		Aceito
Outros	autorizacao_reumatologia.pdf	10/07/2017 00:19:21	ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHAO MACHADO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	10/07/2017 00:18:13	ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHAO MACHADO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Mestrado_Elaine.pdf	01/06/2017 21:30:21	ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHAO MACHADO	Aceito
Outros	Coleta_de_dados.docx	01/06/2017 21:25:51	ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHAO MACHADO	Aceito
Outros	Declaracao_de_custos.pdf	01/06/2017 21:23:17	ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHAO MACHADO	Aceito
Outros	Declaracao_de_ciencia_coordenador_da_area.pdf	01/06/2017 21:22:08	ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHAO MACHADO	Aceito
Outros	Carta_ao_CEP.pdf	01/06/2017 21:19:37	ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHAO MACHADO	Aceito
Outros	Autorizacao_do_superintendente.pdf	01/06/2017	ELAINE CRISTINA	Aceito

Endereço: Rodovia Dom Pedro I, Km 136
 Bairro: Parque das Universidades CEP: 13.086-900
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3343-6777 Fax: (19)3343-6777 E-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br

Continuação do Parecer: 2.209.814

Outros	Autorizacao_do_superintendente.pdf	21:17:50	FARIA ABRAHAO MACHADO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_para_utilizacao_de_dados.pdf	01/06/2017 21:11:06	ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHAO MACHADO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_ciencia_da_instituicao.pdf	01/06/2017 21:10:21	ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHAO MACHADO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_infraestrutura.pdf	01/06/2017 21:06:39	ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHAO MACHADO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	01/06/2017 21:02:01	ELAINE CRISTINA FARIA ABRAHAO MACHADO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 09 de Agosto de 2017

Assinado por:
Alberto Benevenuto Drumond Frazão
(Coordenador)