Michelle dos Santos Diniz

AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL, DOS NÍVEIS DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E DE PROTEÍNAS DO SISTEMA OSTEOPROTEGERINA-RANKL EM PACIENTES COM PSORÍASE E CONTROLES

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós Graduação em Saúde do Adulto
Belo Horizonte – MG
2015

Michelle dos Santos Diniz

AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL, DOS NÍVEIS DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E DE PROTEÍNAS DO SISTEMA OSTEOPROTEGERINA-RANKL EM PACIENTES COM PSORÍASE E CONTROLES

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof[a]. Maria Marta Sarquis Soares
Universidade Federal de Minas Gerais

Co-orientador: Prof. Jackson Machado-Pinto
Santa Casa de Belo Horizonte

Belo Horizonte
2015

Diniz, Michelle dos Santos.
D585a Avaliação da composição corporal, dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e de proteínas do sistema osteoprotegerina-Rankl em pacientes com psoríase e controles [manuscrito]. / Michelle dos Santos Diniz. - - Belo Horizonte: 2015.
137f.: il.
Orientador: Maria Marta Sarquis Soares.
Coorientador: Jackson Machado-Pinto.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Psoríase. 2. Osteoporose. 3. Densitometria. 4. Citocinas. 5. Composição Corporal. 6. Obesidade. 7. Circunferência Abdominal. 8. Dissertações Acadêmicas. I. Soares, Maria Marta Sarquis. II. Machado-Pinto, Jackson. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.
NLM: WR 205
Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Prof[a]. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor da Pós-graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof[a].Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenador

Prof[a]. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Sub-Coordenador

Prof. Paulo Caramelli

Colegiado

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Prof[a]. Gilda Aparecida Ferreira

Prof[a]. Rosângela Teixeira

Prof[a]. Valéria Maria Azeredo Passos

Andréa de Lima Bastos (Disc. titular)

Para minha família:

Meus amados pais, Eleusa e Marco, essa conquista é para vocês.

Minha querida irmã Lorena obrigada pela torcida.

Mário, obrigada pelo apoio ao longo de todos esses anos.

Meus filhos queridos, Arthur e Pedro, sentido da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Á Deus pela inteligência e perseverança.

Ao Prof. Jackson pela confiança e oportunidades.

Á Profa. Marta Sarquis pela confiança de aceitar o projeto mesmo antes de me conhecer e pelos valiosos ensinamentos sobre pesquisa.

Á Profa. Adriana Kakehasi pela enorme ajuda não só na realização das densitometrias mas também na correção dos trabalhos.

Ao Prof. Antonio Lucio Teixeira que viabilizou a realização dos exames no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica.

Á Érica responsável pela execução das dosagens de citocinas no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica.

Á Nádia Bavoso, Nayara e Sofia pela ajuda fundamental na coleta dos dados.

Á Tina, enfermeira da dermatologia da Santa Casa, pela coleta de sangue dos pacientes.

Á equipe de dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte pela fundamental contribuição na minha formação.

A todos os amigos que me acompanharam, apoiaram e torceram pelo meu sucesso.

Ao Laboratório Janssen e à FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais) que viabilizaram recursos para execução do trabalho.

“Sábio é aquele que conhece os limites da própria ignorância.”

(Sócrates)

RESUMO

Introdução: A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele que ocorre em cerca de 1,5-2% da população mundial. Diversas doenças já foram comprovadamente associadas à psoríase como doenças cardiovasculares, diabete melito e dislipidemia. Essa associação está relacionada ao processo inflamatório crônico. Avanços atuais na patogênese da osteoporose têm observado a participação de citocinas como IFN-γ, IL-6 e TNF-α que também participam da patogênese da psoríase. Questiona-se se a psoríase não poderia comprometer a densidade mineral óssea (DMO).

Objetivos: Avaliar a frequência de adiposidade através do índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA) e absorciometria por dupla emissão de raios-x (DXA) nos pacientes com psoríase e controles e determinar a concordância entre essas diferentes medidas de adiposidade. Avaliar e comparar a composição corporal nos pacientes com psoríase e controles. Determinar os níveis séricos das citocinas inflamatórias (TNF-α, INF-γ, IL-2, IL-4, IL-12, IL-23, IL-10, IL-17A e IL-6) e dos marcadores do metabolismo ósseo CTx (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno), do ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL), da osteoprotegerina (OPG) nos pacientes com psoríase e nos controles. Correlacionar os valores das citocinas pró-inflamatórias e dos marcadores ósseos com a DMO e com o conteúdo mineral ósseo (CMO) nos pacientes estudados.

Métodos: De maio a novembro de 2012 foram incluídos 42 pacientes portadores de psoríase e 41 controles pareados por sexo e idade. Os pacientes foram submetidos ao exame clínico com avaliação do IMC e CA, à DXA, e a dosagens séricas de marcadores ósseos e de citocinas inflamatórias. Na comparação entre os casos e controles foram utilizados os testes de Pearson, exato de Fisher e de Mann-Whitney. A diferença entre os diferentes métodos de avaliação da obesidade foi avaliada por meio do teste de McNemar. Para testar o nível de concordância entre as variáveis, foi utilizado o kappa ponderado. Após análise univariada procedeu-se à análise multivariada para se identificar os fatores associados à DMO e CMO nos pacientes. Em todas as análises considerou-se um nível de significância de 5%. Foi utilizado o software SPSS 15.0.

Resultados: Os pacientes com psoríase apresentaram mediana de idade de 47 anos, sendo 59,5% do sexo masculino. O tempo mediano de doença relatado foi de dez anos. Trinta e sete pacientes (88%) apresentaram psoríase classificada como leve. Os controles apresentaram mediana de idade de 38 anos e 53,7% eram do sexo masculino. Não houve diferença entre os grupos em relação ao sexo ($p=0,590$) e idade ($p=0,090$). Não houve diferença na prevalência de obesidade entre casos e controles pelos diferentes métodos. Tanto o IMC e a CA tiveram baixa concordância com as medidas de gordura corporal avaliada pela DXA. Os casos apresentaram uma tendência de menor CMO ($p = 0,059$). A análise estratificada por sexo mostrou que os pacientes do sexo masculino apresentaram menor CMO ($p =0,007$) e menor DMO ($p = 0,027$) em relação aos controles do mesmo sexo. Não foi encontrada diferença entre os grupos em relação a outros índices de composição corporal. Pacientes com psoríase apresentaram níveis mais elevados de OPG, IL-12, IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2 ($p<0,05$) em relação aos controles. Não se observou diferença entre os grupos para as dosagens de IL-23, RANK-L, CTX, IL-17A, IFN-γ e TNF-α. Pacientes com psoríase em tratamento sistêmico apresentaram níveis de TNF-α menores do que pacientes apenas em

tratamento tópico. Nos pacientes com psoríase observou-se correlação inversa da OPG, IL-6, IL-17A e IL-23 com as variáveis de DMO e CMO.

Conclusão: A DXA teve maior capacidade de identificar obesidade em comparação com o IMC e CA, tanto nos pacientes com psoríase e os controles. Pacientes do sexo masculino com psoríase apresentaram menor CMO que controles. Pacientes com psoríase apresentam níveis mais elevados de importantes citocinas inflamatórias na patogênese da psoríase e também de OPG, provavelmente uma resposta compensatória ao maior estímulo à osteoclastogênese que poderia ocorrer nesses pacientes. A correlação inversa da DMO e do CMO com importantes citocinas da patogênese da psoríase sinaliza a possibilidade da influência negativa dessas citocinas no metabolismo ósseo.

Descritores: psoríase; densitometria; osteoporose; citocina; composição corporal; índice de massa corporal; obesidade; circunferência abdominal.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that occurs in about 1.5-2% of the world population. Several diseases have been associated with psoriasis as cardiovascular diseases, diabetes mellitus and dyslipidemia. This association is related to the chronic inflammatory process. Current advances in the pathogenesis of osteoporosis have observed the participation of cytokines such as IFN-γ, IL-6 and TNF-α that are also involved in the pathogenesis of psoriasis. It has been questioned if psoriasis could compromise bone mineral density (BMD).

Objectives: Assess the frequency of adiposity through the body mass index (BMI), waist circumference (WC) and absorptiometry dual energy x-ray (DXA) in psoriasis patients and controls and determine the correlation between these different measures of adiposity. Assess and compare the body composition of patients with psoriasis and controls. To determine the serum levels of pro-inflammatory cytokines (TNF-α, INF- γ, IL-2, IL-4, IL-12, IL-23, IL-10, IL-17A and IL-6) and bone metabolism markers such as CTx (carboxyterminal telopeptide of collagen), the binding of the activator of nuclear factor kappa B (RANKL), osteoprotegerin (OPG) in patients with psoriasis and controls. Correlate the values of these pro-inflammatory cytokines and bone markers with BMD and bone mineral content (BMC) in the patients studied.

Methods: From May to November 2012, 42 patients with psoriasis and 41 controls matched for sex and age were included in the study. All of them underwent clinical examination with assessment of BMI and WC, the DXA, and dosage of serum bone markers and inflammatory cytokines. In the comparison between cases and controls, Pearson's, Fisher's exact and Mann-Whitney tests were used. The agreement between the different methods of assessing obesity was evaluated using the weighted kappa coefficient and the difference between these methods was evaluated using the McNemar test. After univariate analysis proceeded to the multivariate analysis to identify the factors associated with BMD and BMC in patients. In all analyzes we considered a significance level of 5%. SPSS 15.0 software was used.

Results: Patients with psoriasis had a median age of 47 years, 59.5% male. The median time of psoriasis reported was ten years. Thirty-seven patients (88%) were classified as mild psoriasis. The controls had a median age of 38 years and 53.7% were male. There was no difference in the prevalence of obesity among cases and controls by different methods. Both BMI and the WC had poor agreement with the body fat measures assessed by DXA. The cases showed a trend toward lower total BMC ($p = 0.059$). Stratified analysis by gender showed that male patients had lower BMC ($p=0.007$) and lower BMD ($p = 0.027$) compared to controls of the same gender. No difference between groups was found in relation to other indices of body composition. Patients with psoriasis had higher levels of OPG, IL-12, IL-10, IL-6, IL-4 and IL-2 ($p <0.05$) compared to controls. There was no difference between groups for the dosages of IL-23, RANK-L, CTX, IL-17A, IFN-γ and TNF-α. Patients with psoriasis under systemic treatment had lower levels of TNF-α than patients only under topical treatment.Psoriatic patients showed an inverse correlation of OPG, IL-6, IL-17 and IL-23 with the variables related to DMO and CMO.

Conclusion: DXA was more effective in identifying obesity compared with the CA and BMI, both in psoriasis patients and controls. Male patients with psoriasis had lower BMC than controls. Psoriasis patients have higher levels of inflammatory cytokines that are important in the pathogenesis of psoriasis as well as OPG, probably a compensatory response to increased osteoclastogenesis that may be present in these patients. The inverse correlation between BMD and BMC with important cytokines in the pathogenesis of psoriasis signals the possibility of a negative influence of these cytokines on bone metabolism.

Keywords: psoriasis; densitometry; osteoporosis; cytokine; body composition; body mass index; obesity; abdominal circumference.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CONSIDERAÇÕES INICIAIS:

QUADRO 1- Critérios CASPAR para a classificação de artrite psoriásica 22

FIGURA 1- Algoritmo de tratamento da psoríase moderada a grave segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia..... 30

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1:

TABELA 1- Pontos de corte da porcentagem de gordura corporal para homens e mulheres 39

TABELA 2- Características clínicas e demográficas dos pacientes com psoríase (n = 42) e controles (n = 41)..... 40

TABELA 3- Comparação das classificações de obesidade pelo IMC e pela porcentagem de gordura corporal pela DXA..... 41

TABELA 4- Concordância pelo coeficiente kappa entre as diferentes classificações de obesidade (IMC, CA e DXA)..... 42

ARTIGO 2:

TABELA 1- Body composition of the patients with psoriasis (*n* = 36) and controls (*n* = 37) stratified by sex …… 55

TABELA 2- Body composition of the patients with psoriasis stratified by the presence of systemic treatment …… 56

TABELA 3- Multivariate logistic regression model for bone mineral content (n = 73 patients, R^2 = 0.509) 56

TABELA 5- Multivariate logistic regression model for bone mineral density (*n* = 73 patients, R^2=0.171) …… 57

ARTIGO 3:

TABELA 1- Comparison of serum concentrations of cytokines between cases (n = 34) and controls (n = 35)…… 70

TABELA 2- Comparison of serum cytokines in psoriatic patients under systemic therapy (n = 18) and patients only in topical treatment (n = 16).…… 71

TABELA 3- Multivariate analysis of factors associated with spine BMD, total femur BMD, femoral neck BMD and CMO in patients with psoriasis and controls…… 72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT-	Alanina Aminotransferase (do inglês, *alanine aminotransferase)*
AST-	Aspartato Aminotransferase (do inglês, *aspartate aminotransferase*)
β-HCG-	Gonadotrofina Coriônica Humana fração β
BSA-	Superfície de Área Corporal (do inglês, *body surface área*)
CA-	Circunferência Aabdominal
CASPAR-	Critérios Classificatórios para Artrite Psoriásica (do inglês, *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*)
CBA-	Citometria de fluxo (do inglês, *cytometric beads array*)
CMO-	Conteúdo Mineral Ósseo
M-CSF-	Fator Estimulador de Colônia mielóide (do inglês, *myeloid colony stimulating factor*)
CTx-	Telopeptídeo Carboxiterminal do Colágeno tipo 1
DLQI-	Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (do inglês, *dermatology life quality index*)
DMO-	Densidade Mineral Óssea
DXA-	Absorciometria por Dupla Emissão de Raios-x (do inglês, *Dual-energy X-ray absorptiometry*)
ELISA-	Ensaio Imunoenzimático (do inglês, e*nzyme-linked immunosorbent assay)*
ESR-	Velocidade de Hemossedimentação (do inglês, *erythrocyte sedimentation rate)*
GH-	Hormônio do Crescimento (do inglês, growth hormone)
GGT-	Gama Glutamil Transferase (do inglês, *gammaglutamyltranspeptidase*)
HDL-	Lipoproteína de Alta Densidade (do inglês, high density lipoprotein)
HIV-	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA-	Antígeno Leucocitário Humano
IDF-	Federacão Internacional de Diabetes (do inglês, *International Diabetes Federation*)
IL-	Interleucina
IMC-	Índice de Massa Corpórea

IFN-	Interferon
LDL-	Lipoproteína de Baixa Densidade (do inglês, low density lipoprotein)
M-CSF-	Fator Estimulador de Colônia Mielóide (do inglês, *colony stimulating fator myeloid*)
MHC-	Complexo de Histocompatibilidde Principal
MTX-	Metotrexate
NF-κB-	Fator Nuclear kappa B
NHANES-	Pesquisa Nacional para Análise de Saúde e Nutrição (do inglês, *national health and nutrition examination survey)*
OMS-	Organização Mundial da Saúde
OPG-	Osteoprotegerina
PASI-	Índice de Área e Gravidade da Psoríase (do inglês, *psoriasis area and severity index).*
PCR-	Proteína C Reativa
PUVA-	Psoraleno+Ultravioleta A
PTH-	Paratormônio (do inglês, *paratormon*)
RANK-	Receptor ativador do fator nuclear kappa-B
RANKL-	Ligante do Receptor ativador do fator nuclear kappa-B
SPSS-	Pacote Estatístico para as Ciências Sociais (do inglês, *statistical package for social sciences)*
TSH-	Hormônio Tireoestimulante (do inglês, *thyroid stimulating hormone*)
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral-alfa
UVA-	Ultravioleta A
UVB-NB-	Ultravioleta B- Banda Estreita
WHO-	Organização Mundial da Saúde (do inglês, *world health organization)*

SUMÁRIO

1-CONSIDERAÇÕES INICIAIS 16
1.1-FISIOPATOLOGIA DA PSORÍASE 16
1.1.1-Genética..... 17
1.1.2-Citocinas 18
1.2- FORMAS CLÍNICAS 20
1.3-PSORÍASE E COMORBIDADES..... 22
1.4-TRATAMENTO..... 27
2-OBJETIVOS..... 32
3- ARTIGO 1..... 33
Resumo 35
Abstract 36
Introdução 37
Metodologia..... 37
Resultados 39
Discussão 42
Conclusão 45
Referências 45
4- ARTIGO 2..... 48
Abstract..... 49
Introduction..... 50
Methods..... 51
Results..... 53
Discussion..... 57
Conclusion 60
References 60
5- ARTIGO 3..... 63
Abstract..... 64
Introduction..... 65
Methods..... 66
Results..... 69
Discussion..... 72

Conclusion..... 75
References 75
6-CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 79
7-CONCLUSÃO 82
8-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 83
APÊNDICES..... 89
APÊNDICE A- Projeto de pesquisa 89
APÊNDICE B- Termos de consentimento livre e esclarecido final..... 102
APÊNDICE C- Descrição da técnica utilizada para as dosagens especiais..... 105
APÊNDICE D- Ficha clínica usada na coleta dos dados..... 107
APÊNDICE E- Diagnóstico dermatológico dos controles..... 108
APÊNDICE F- Pacientes com psoríase de acordo com tratamento tópico isolado ou sistêmico..... 109
APÊNDICE G - Artigo de revisão publicado sobre o tema..... 110
ANEXOS..... 130
ANEXO A- PASI- *Psoriasis Area and Severity Index*…….. 130
ANEXO B- Aprovação dos comitês de ética 131
ANEXO C – Ata do exame de qualificação..... 135
ANEXO D – Ata da defesa de tese da aluna 136
ANEXO E- Folha de aprovação..... 137

1- CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, imunomediada, de base genética (GUPTA *et al*., 2014.). Trata-se de uma doença conhecida desde a antiguidade e que durante muitos anos foi confundida com a hanseníase o que originou o isolamento de muitos de seus portadores na Idade Média. Lesões típicas da psoríase foram descritas em corpos mumificados, no início da Era Cristã (CRISSEY & PARISH, 1998).

A psoríase afeta cerca de 1 a 3 % da população mundial. No Brasil não há estudos populacionais que determinem a real prevalência de psoríase no nosso meio (DUARTE, *et al.,* 2015; MENEGON, *et al*., 2014). Estudo retrospectivo realizado no norte do país encontrou uma prevalência de 2,33% de psoríase dentre os 56024 pacientes atendidos em um período de sete anos (RAPOSO *et al.*, 2011). Não apresenta predileção por sexo e a maioria dos indivíduos desenvolve a doença antes dos 40 anos de idade apesar de existirem dois picos principais de surgimento entre 15-20 anos e 55-60 anos de idade (ROMITI, 2013; GUDJONSSON *et al.*, 2007). Apresenta uma grande diversidade de apresentações clínicas com curso crônico e recorrências frequentes (GUDJONSSON & ELDER, 2007). Não existem critérios diagnósticos bem estabelecidos para psoríase cutânea. Na maioria dos casos o diagnóstico depende do reconhecimento de padrões clínicos das lesões cutâneas e articulares. O exame anatomo-patológico pode ser útil em alguns casos (RAYCHAUDHURI, 2014).

A psoríase apresenta um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e é associada a uma série de comorbidades (GUPTA *et al.*, 2014.; OLIVEIRA *et al.,* 2015). A etiologia exata dessa doença ainda não é totalmente conhecida. Sabe-se que tanto fatores genéticos quanto ambientais participam do desencadeamento e manutenção das lesões (GUPTA *et al*., 2014.; PRIETO-PÉREZ *et al.,* 2013).

1.1 - Fisiopatologia da Psoríase

Os conhecimentos sobre a genética e imunopatogênese da psoríase aumentaram significativamente desde os anos 90. A interação entre vários genes, fatores

ambientais e distúrbios psíquicos gera desregulação do sistema imunológico (GUPTA *et al*., 2014.; ROMITI, 2013).

Existem diversas evidências de que a psoríase é imunologicamente mediada, como a resposta a medicações imunossupressoras, desenvolvimento da doença em receptores de medula óssea de doadores com psoríase e presença de receptores clonais de células T na pele com lesões. Entretanto, os eventos moleculares responsáveis pelo desencadeamento desse estado de ativação imunológica não são completamente conhecidos (GUDJONSSON & ELDER, 2007; GUPTA *et al*., 2014).

Os fatores ambientais que parecem influenciar a evolução e susceptibilidade à psoríase incluem infecções, estresse, drogas (beta-bloqueadores, lítio, antimaláricos e interferon), trauma cutâneo, tabagismo, etilismo e obesidade (PRIETO-PÉREZ *et al*., 2003).

1.1.1- Genética

A base genética da psoríase já era reconhecida há muitos anos a partir de observações de maior ocorrência da doença entre familiares (18-36%) e incidências diferentes entre etnias (GUDJONSSON& ELDER, 2007; GUPTA *et al*., 2014.; ROMITI, 2013). A concordância da ocorrência da psoríase entre gêmeos monozigóticos nos estudos varia de 35 a 73%, número três vezes maior que a concordância entre gêmeos fraternos (GUDJONSSON & ELDER, 2007). Considera-se a herança poligênica e multifatorial com expressão variável dos diferentes genes envolvidos (ROMITI, 2013).

Atualmente mais de 200 genes não-HLA (antígeno leucocitário humano) já foram associados à psoríase. O PSORS1, gene relacionado ao MHC (complexo de histocompatibilidade principal), é o maior determinante genético da psoríase, responsável por 50% da herdabilidade da doença e se localiza no MHC na região de classe I, na posição 6p21.3 (GUPTA *et al*., 2014.). Essa região do MHC contém os genes HLA e mais de outros 200 genes. Diversos *loci* do HLA e alelos

estão associados à psoríase, incluindo HLA-Cw6, HLA-B13, HLA-B27, HLA-B46, HLA-B57, HLA-Cw1, HLA-DR7 e HLA-DQ9. O HLA-Cw6 é o principal marcador de risco de psoríase na população branca e associa-se ao início precoce da doença. Apesar do HLA-Cw6 ser o principal alelo na psoríase, apenas 10% dos portadores desenvolvem psoríase e ele é responsável por menos de 50% dos casos familiares de psoríase, o que significa que existem outros genes envolvidos (GUDJONSSON & ELDER, 2007). Vários outros *loci*, que foram chamados de PSORS 2 a 9, estão também associados à psoríase. São genes envolvidos na produção de citocinas e diferenciação celular (VALDIMARSSON, 2007).

1.1.2-Citocinas

As citocinas são pequenos peptídeos sinalizadores produzidos por quaisquer células nucleadas ativadas por estímulos inflamatórios. Na pele, são produzidas pelas células residentes como os queratinócitos, células de Langerhans, melanócitos, mastócitos, macrófagos e também por células recrutadas pelo processo inflamatório como linfócitos, neutrófilos e eosinófilos (NEDOSZYTKO *et al*., 2014).

As citocinas são sintetizadas à medida que ocorre ativação celular e incluem linfocinas, monocinas, interleucinas, interferons, fatores de crescimento e quimiocinas. De forma geral, apresentam ações autócrinas e parácrinas, entretanto, no caso de processo inflamatório intenso a produção pode ser excessiva e passam a agir à distância de forma endócrina (NEDOSZYTKO *et al*., 2014).

As citocinas agem nas células em receptores específicos e participam de todas as fases do processo inflamatório e regulam tanto a imunidade inata quanto a resposta imune específica humoral e celular. De acordo com a sua atividade *in vivo* podem ser divididas em pró-inflamatórias, anti-inflamatórias, mitogênicas, hematopoiéticas e quimiotáticas (NEDOSZYTKO *et al*., 2014).

Na psoríase, linfócitos T CD4 produtores de citocinas Th1, Th17, Th22 e linfócitos T CD8 são fundamentais na patogênese. Essas células migram para a

pele e desencadeiam inflamação através da sua ativação e interação mediada por citocinas com outras células da pele. Na psoríase observa-se aumento da expressão das seguintes citocinas pró-inflamatórias: TNF-α (fator de necrose tumoral), IFN-γ (interferon), IL-6 (interleucina), IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-20, IL-22, IL-23 e diminuição das citocinas anti-inflamatórias IL-10 e IL-4. A IL-17 e o IFN-γ estimulam os queratinócitos a sintetizar IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α (NEDOSZYTKO *et al*., 2014; CROXFORD *et al*., 2014).

Na psoríase o recrutamento de leucócitos para a pele é mediado por quimiocinas e por uma rede de citocinas quimiotáticas das quais as mais importantes são IL-8 (CXCL8), fractalina (CX3CL1), CCL5 (RANTES), CCL2 (MCP-1), CCL20 (MIP-3 α), CCL26 (eotaxin2), CCL-27 (CTACK), e CXCL10 (NEDOSZYTKO *et al.,* 2014).

Estudos recentes tem demonstrado o papel específico de cada citocina. A IL-22 parece ser responsável principalmente pela hiperplasia e perda da diferenciação epidérmica enquanto IL-1a, IL-17A e TNF-α estão mais envolvidos na ativação da imunidade inata (RABEONY *et al.,* 2014). Tanto IL-22 quanto IL-17A e TNF-α induzem IL-20 nos queratinócitos (WOLK *et al.,* 2009).

Dentre todas as citocinas, TNF-α é considerado o mais importante mediador na patogênese da psoríase. Níveis elevados dessa citocina são observados no sangue e pele dos pacientes com psoríase. Medicamentos anti-TNF-α tem papel importante no tratamento da psoríase. O TNF-α é considerado o principal regulador da produção de citocinas pro-inflamatórias (MOORCHUNG *et al.,* 2014). O TNF-α juntamente com IFN-γ induzem uma grande variedade de respostas: ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB), migração de leucócitos para áreas inflamadas, vasodilatação, ativação de queratinócitos que produzem outras citocinas (VERGHESE *et al.,* 2011).

As principais citocinas Th1 envolvidas na psoríase além do TNF-α são IL-2, IL-6, IL-8. A IL-6 é responsável pela ativação de células T, estímulo de proliferação de queratinócitos e pelo início do processo inflamatório (VERGHESE *et al.*, 2011).

1.2 -Formas Clínicas

A psoríase apresenta uma série de fenótipos clínicos. A forma clássica também conhecida como psoríase vulgar ou em placas é a mais comum correspondendo a cerca de 70 a 80% dos casos. Em geral, ela pode ser facilmente reconhecida clinicamente como placas eritemato-escamosas localizadas principalmente no couro cabeludo e superfícies extensoras como cotovelos, joelhos, sulco interglúteo e região lombossacra. Quando as lesões ocorrem nas áreas de dobras como axilas, região inguinal, inframamária a psoríase é chamada de invertida. Outras manifestações fenotípicas incluem psoríase gotada, eritrodérmica, palmo-plantar, pustulosa e que podem associar-se à forma clássica em placas (LOWES *et al.,* 2014).

A psoríase em gotas caracteriza-se pelo surgimento geralmente abrupto de pápulas eritematosas, levemente descamativas no tronco e extremidades. Frequentemente as lesões são auto-limitadas e desaparecem em 12 semanas, entretanto, 2-30% dos casos progridem para a forma clássica em placas. É bem mais frequente em crianças e adultos jovens e pode se seguir a uma infecção estreptocócica e/ou eventos estressantes (FREIMAN & BARANKIN, 2013).

A psoríase pustulosa é outra forma clínica bem menos frequente e potencialmente grave. Caracteriza-se clinicamente por pústulas não foliculares, estéreis que podem surgir sobre placas de psoríase ou pele sã mais frequentemente. Acredita-se que 20% dos pacientes com psoríase em placas podem apresentar lesões pustulosas durante a evolução da doença. A psoríase pustulosa generalizada (von Zumbuch) é a forma mais grave, com início abrupto de eritema e edema na pele precedendo o surgimento das pústulas. Observa-se sinais e sintomas sistêmicos, astenia, anorexia, náuseas, tremores, febre, leucocitose e elevação do VHS (velocidade de hemossedimentação) e os pacientes pode apresentar complicações como infecção bacteriana, distúrbios metabólicos, choque séptico, hipovolêmico e óbito. Os fatores implicados no seu desencadeamento incluem infecções, drogas, retirada de corticoides sistêmicos, gestação e hipocalcemia. Esses pacientes devem ser prontamente identificados e tratados. Outras variantes da psoríase pustulosa tendem a ser mais localizadas e menos graves. Incluem a forma anular,

com lesões anulares ou circinadas subagudas ou crônicas, a forma localizada, com o surgimento de pústulas na periferia ou sobre placas de psoríase vulgar, a acrodermatite contínua de Hallopeau que compromete os dedos e principalmente o leito ungueal. Além dessas variantes existem também a psoríase palmo-plantar, caracterizada pela presença pústulas nas palmas e plantas sobre base eritematosa e o impetigo herpetiforme, forma de psoríase pustulosa que surge durante a gravidez (RAYCHAUDHURI *et al*., 2014; ROMITI, 2013).

A forma eritrodérmica caracteriza-se por eritema e descamação envolvendo a maior parte da superfície corpórea. Geralmente surge após alguns fatores como retirada abrupta de medicações sistêmicas principalmente corticosteroides, infecções e reações a medicamentos como lítio (RAYCHAUDHURI *et al*., 2014).

O acometimento ungueal na psoríase é bastante frequente, sendo observado em 50% dos pacientes com psoríase e em 90% daqueles com artrite psoriásica. Pode ser um marcador de gravidade da doença. As manifestações mais comuns são onicólise e *pitting* ungueal. Outras manifestações incluem mancha de óleo, hiperqueratose subungueal e hemorragias em estilhaço. As alterações não tratadas podem progredir para grave comprometimento do aparato ungueal e dano funcional (SCHONS *et al.,* 2014; TAN, 2012).

O comprometimento articular na psoríase é observado em 5-25% dos pacientes. A grande maioria dos casos (50-75%) surge após as manifestações cutâneas facilitando o diagnóstico. Em 10 a 37% dos pacientes as manifestações articulares surgem simultaneamente ao quadro cutâneo e em apenas 6-18 % a artrite pode preceder a psoríase cutânea (DHIR & AGGARWAL, 2013).

A artrite psoriásica pode comprometer tanto as articulações periféricas quanto a coluna. De acordo com a classificação de Moll e Wright, a artrite psoriásica pode ser dividida em cinco subtipos: comprometimento predominante das articulações interfalangenas distais, poliartrite simétrica, oligo ou monoartrite assimétrica, acometimento axial (espondilite) e artrite mutilante. Nos pacientes com artrite psoriásica, pode-se observar entesite em 25-53% dos casos e dactilite em 32-48% dos pacientes (MEASE & ARMSTRONG, 2014; DHIR & AGGARWAL ,2013) .

O critério mais utilizado atualmente para o diagnóstico da artrite psoriásica é o critério CASPAR (Critérios Classificatórios para Artrite Psoriásica) (INDRIDASON *et al*., 2005.)

QUADRO 1. Critérios CASPAR para a classificação de artrite psoriásica*§

Presença de doença articular inflamatória (articular, coluna vertebral ou êntese) com ≥ 3 pontos dos seguintes critérios:
1. Psoríase atual, história pessoal de psoríase ou história familiar de psoríase.
2. Distrofia ungueal típica de psoríase incluindo oniólise, *pitting* e hiperqueratose ao exame clínico atual.
3. Fator reumatoide negativo (exceto pelo método de látex).
4. História ou presença atual de dactlite documentada por reumatologista.
5. Evidência radiográfica de neoformação óssea justarticular aparecendo como ossificação mal delimitada próxima às bordas articulares (excluindo-se osteófitos) nas radiografias das mãos ou dos pés.

*Especificidade de 98,7% e sensibilidade de 91,4%
§Psoríase atual corresponde a 2 pontos e os demais critérios correspondem a 1 ponto.

1.3- Psoríase e Comorbidades

O processo inflamatório na psoríase ocorre sistemicamente e pode envolver diversos órgãos e sistemas. Várias comorbidades já foram associadas à psoríase como hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, obesidade, síndrome metabólica, etilismo, tabagismo, doença inflamatória intestinal. Estudos recentes têm identificado novas comorbidades como baixa massa óssea, apnéia do sono e doença pulmonar obstrutiva crônica. (KELLER *et al.,* 2013; DREIHER *et al.,* 2008; CHIANG *et al*., 2012; KARACA *et al.*, 2013). Acredita-se que 73% dos pacientes com psoríase apresentem pelo menos uma comorbidade (SANZ, 2007).

Existe uma associação da psoríase com fatores de risco cardiovascular. As células inflamatórias e as citocinas pró-inflamatórias contribuem para o desenvolvimento das lesões de psoríase e para a formação de placas ateroscleróticas. Tanto a

psoríase quanto a aterosclerose apresentam citocinas padrão Th1 e Th17, ativação de células T e expressão local e sistêmica de moléculas de adesão e endotelinas. TNF-α é responsável pela proliferação dos queratinócitos, pela quimiotaxia de neutrófilos, produção de citocinas e quimiocinas pelos macrófagos e produção de superóxidos responsáveis pela inflamação e disfunção endotelial (NI *et al*., 2014). Atualmente, acredita-se que a própria psoríase seja um fator de risco cardiovascular como consequência desse processo inflamatório crônico (ONUMAH & KIRCIK, 2012).

A síndrome metabólica envolve a obesidade, resistência à insulina, hipertensão, intolerância a glicose ou *diabetes mellitus*, hiperinsulinemia e dislipidemia com elevação de triglicérides e redução do HDL colesterol (SANZ, 2007). Os pacientes com psoríase têm maior chance de apresentarem síndrome metabólica e também cada componente da síndrome individualmente (ONUMAH & KIRCIK, 2012).

A associação da psoríase com a obesidade foi inicialmente relatada em estudos realizados na Europa (HENSELER & CHRISTOPHERS, 1995). Em 1986, estudo escandinavo revelou uma maior prevalência de obesidade em mulheres com psoríase em relação a mulheres sem essa doença (LINDEGARD, 1986). Posteriormente surgiram trabalhos nos Estados Unidos demonstrando uma prevalência de 34% de obesidade nos pacientes com psoríase em comparação a 18% naqueles sem a doença (HERON *et al*., 2005). Além disso, o risco de obesidade parece ser maior nos pacientes com psoríase grave (NEIMANN *et al*., 2006).

A obesidade é considerada atualmente uma doença inflamatória de baixo grau caracterizada pela elevação de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α, IL-6 e proteínas de fase aguda como a proteína C reativa (PCR) (DAS, 2001). Essas mesmas citocinas estão envolvidas na fisiopatologia da psoríase (FARIAS *et al*., 2011). Além disso, o tecido adiposo é capaz de produzir adipocinas que apresentam propriedades pró-inflamatórias, trombóticas e vasoativas (SCHERER, 2006). As adipocinas mais envolidas são TNF-α, inibidor do ativador do plasminogênio-1, IL-6 e leptina. Observa-se também uma redução nos níveis da

adiponectina, citocina com atividade anti-inflamatória (ECKEL *et al*., 2005). As citocinas liberadas pelo tecido adiposo induzem a produção de proteínas inflamatórias pelo fígado estabelecendo o estado inflamatório observado na obesidade (STOLAR, 2007). As citocinas também induzem lipólise e liberação de ácidos graxos livres que aumentam o estresse oxidativo e o ambiente inflamatório (TRIPATHY *et al.*,2003).

A incidência de doença inflamatória intestinal é sete vezes maior nos pacientes com psoríase do que na população geral. Essas doenças apresentam mecanismos imunogenéticos em comum sugerida pela eficácia dos anti-TNF-α e pela presença de genes responsáveis pela codificação do receptor de IL-23 e IL-12 em ambas as doenças. Níveis elevados de IL-12 e IL-23 foram encontrados na lâmina própria na doença de Crohn e no soro e pele dos pacientes com psoríase. A associação da psoríase com retocolite ulcerativa não é tão forte quanto a associação com a doença de Crohn mas ainda é estatisticamente significativa (ONUMAH & KIRCIK, 2012; SANZ, 2007).

A psoríase tem também grande impacto na qualidade de vida. Estudos demonstram que 25-62% dos pacientes com psoríase apresentam sintomatologia depressiva. Pacientes mais graves podem até apresentar ideação suicida (7,2%). Além do impacto psicológico da doença, níveis elevados de TNF-α e IL-1 podem favorecer a depressão e fadiga crônica (SANZ, 2007).

O etilismo e tabagismo também são mais frequentes nesse grupo de pacientes. Estudo encontrou etilismo em 18% dos pacientes com psoríase em comparação a 2% dos pacientes com outras condições dermatológicas (MROWIETZ *et al*., 2006) O tabagismo também é mais frequente nos pacientes com psoríase principalmente psoríase pustulosa (SANZ, 2007).

Outras doenças têm sido recentemente estudadas em relação a sua possível associação com a psoríase como a osteoporose, a doença pulmonar obstrutiva crônica, a apnéia do sono e as alterações gestacionais (KELLER *et al.,* 2013; DREIHER *et al.,* 2008; CHIANG *et al*., 2012; KARACA *et al.* , 2013).

A osteoporose é definida pela redução da massa óssea e alteração da micro-arquitetura do osso resultando em diminuição da força óssea com maior risco de fratura. A organização mundial de saúde define osteoporose quando a densidade mineral óssea (DMO), em mulheres na pós-menopausa, está abaixo ou igual a 2,5 desvios-padrão da média dos indivíduos jovens saudáveis do mesmo sexo (T-score < -2,5), e baixa massa óssea quando o T-score estiver entre -2,5 e -1 desvios-padrão (LESLIE & SCHOUSBOE, 2011; KANIS *et al*., 1994). Ela ocorre mais frequentemente em mulheres do que em homens, particularmente após a menopausa e é mais comum com o aumento da idade (DREIHER *et al*., 2009). Quando avaliamos mulheres no período pré-menopausa ou homens entre 20 e 50 anos, o Z-score deve ser analisado. Z-Score de -2.0 ou inferior é definido como "abaixo da faixa esperada para a idade" e um Z-Score acima de -2.0 deve ser classificado como "dentro dos limites esperados para a idade". Nessa faixa etária o termo osteoporose pode ser utilizado para pacientes com baixa massa óssea associado a fatores de risco para fratura ou causas secundárias de osteoporose (por exemplo, hiperparatireoidismo ou uso de glicocorticoide) (UPTODATE, 2012).

Vários fatores influenciam o pico de massa óssea que é atingido na terceira década de vida que é um importante determinante da massa óssea nos anos subseqüentes. Fatores nutricionais, incluindo a ingestão de cálcio e níveis de vitamina D, perfil hormonal e atividade física influenciam no pico de massa óssea. Outros fatores interferentes incluem o tabagismo, etilismo, doenças inflamatórias crônicas, estados de mal-absorção, doenças endócrinas, hipogonadismo, doença hepática grave, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, malignidades hematológicas, sarcoidose, amiloidose, doença pulmonar obstrutiva crônica, esclerose múltipla e outras doenças (DREIHER *et al.*, 2009; MILLARD *et al.,* 2001).

Avanços atuais na patogênese da osteoporose têm observado a participação de citocinas como IFN-γ, IL-6 e TNF-α. Como já citado, essas citocinas também participam da patogênese da psoríase e da artrite psoriásica o que sugere que os pacientes poderiam estar mais sujeitos ao desenvolvimento de osteoporose que indivíduos normais apesar dos trabalhos que associam a psoríase à redução da DMO serem ainda controversos e limitados (MILLARD *et al.*, 2001; BORMAN

et al., 2008; BALATO *et al.,* 2012; KELLER *et al.,* 2013, KASTELAN *et al.,* 2006).

Os osteoclastos são formados a partir de células precursoras de osteoclastos derivadas das células hematopoiéticas. Eles expressam M-CSF (fator estimulador de colônia mielóide) e RANK (receptor ativador do fator nuclear kappa-B) e se ligam a células do estroma/osteoblastos que expressam o M-CSF ligado à membrana e solúvel, o RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B) ligado à membrana e osteoprotegerina (OPG) sob a influência de estímulos que resultam na reabsorção óssea (paratormônio, 1,25-vitamina D, TNF-α, IL-6, IL-11 ou prostaglandinas). Se as células osteoblásticas produzem mais RANKL que OPG, ocorre a formação e ativação de osteoclastos que aumentam a reabsorção óssea. Durante estados inflamatórios, linfócitos T são ativados e produzem RANKL solúvel e ligado à membrana o que pode estimular a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. As citocinas IL-1 e TNF-α podem aumentar os efeitos do RANKL e M-CSF resultando em reabsorção óssea através do estímulo direto dos precursores de osteoclastos e dos osteoclastos maduros. A OPG é um inibidor da osteoclastogênese. Ela é um receptor solúvel para o RANKL que se liga a ele e evita a interação do RANKL com o seu receptor RANK e consequente estímulo para a reabsorção óssea (ATTIA *et al.,*2011; WALSH & GRAVALLESE, 2004; MELMED *et al.,* 2011). Tem sido proposto que a expressão relativa do RANKL e o seu antagonista natural OPG controlam a osteoclastogênese (STOLINA *et al.,* 2005; RITCHLIN *et al.,* 2003).

A participação fundamental do TNF-α e da IL-6 no remodelamento ósseo já foi demonstrada em outras situações como nas crianças que apresentam osteoporose idiopática e apresentam níveis elevados de IL-6 além do tratamento com drogas anti-TNF-α exercer um efeito benéfico no metabolismo ósseo dos pacientes com artrite reumatóide (KASTELAN *et al.,* 2006).

Além da OPG e do RANKL, existem outros marcadores séricos que indicam a formação e reabsorção óssea. Essa última pode ser estimada com a determinação do telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (CTx) que é gerado após a

quebra do colágeno, principal proteína óssea, e pode predizer mudanças na DMO e no risco de fraturas (INDRIDASON *et al.,* 2005).

Diversos mecanismos estão implicados na associação da psoríase com a osteoporose, como a elevação de citocinas inflamatórias como já citado, uso de drogas no tratamento da psoríase e imobilização articular devido a disfunção e dor articular secundária a artrite psoriásica (D'EPIRO *et al.,* 2014).

1.4- Tratamento

O tratamento da psoríase pode ser feito com medicações tópicas e/ou sistêmicas. Alguns fatores devem ser considerados na escolha do tratamento como extensão da doença, idade, sexo e o comprometimento na qualidade de vida.

As medicações tópicas são a primeira linha de tratamento na maioria dos pacientes com psoríase. Nos pacientes em tratamento sistêmico, o tratamento tópico é indicado nas lesões resistentes. Corticosteroides tópicos de média ou alta potência associados ou não aos análogos de vitamina D (calcipotriol) são a primeira escolha para o tratamento de lesões no couro cabeludo, tronco e membros. Os análogos da vitamina D diminuem a proliferação epidérmica e favorecem a diferenciação dos queratinócitos. Os corticosteroides agem através de sua ação anti-inflamatória e imunossupressora. Os inibidores da calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus) e corticosteroides de baixa potência são indicados para lesões na face, genitais e flexuras. Além dessas medicações emolientes e ceratolíticos como cremes com uréia e ácido salicílico também podem ser empregados. A grande limitação do tratamento tópico é a aderência do paciente (VAN DE KERKHOF, 2015).

A fototerapia é uma excelente opção de tratamento nos pacientes com psoríase moderada ou grave ou naqueles que não responderam ao tratamento tópico. O tratamento pode ser feito com radiação UVB-NB (ultravioleta B- banda estreita) (311nm) ou com a radiação UVA (ultravioleta A) (320-400nm) associada ao psoraleno (PUVA). A fototerapia age através da inibição da proliferação de queratinócitos, indução da apoptose de queratinócitos, células dendríticas, células

T e inibição das vias Th1 e Th17 e ativação da resposta Th2. A melhora dos pacientes já é observada após cinco a oito semanas de tratamento. A fototerapia pode ser associada aos tratamentos tópicos e a outros tratamentos sistêmicos como acitretina e metotrexate. Mais de 200 sessões de PUVA têm sido associadas a um maior risco de câncer de pele não melanoma (RACZ & PRENS, 2015).

Casos graves definidos pela presença de lesões extensas (comprometimento da superfície corpórea acima de 10%), grave comprometimento na qualidade de vida (DLQI- *Dermatology Life Quality Index* acima de 10) ou PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) acima de 10 (ANEXO A) têm indicação de fototerapia (UVB-NB ou PUVA) ou tratamento sistêmico (SBD, 2012).

O tratamento sistêmico da psoríase é dividido em tratamento sistêmico clássico e imunobiológicos. O tratamento sistêmico clássico disponível no Brasil inclui o uso de metotrexate, acitretina e ciclosporina.

A acitretina é uma medicação do grupo dos retinoides e apresenta o melhor perfil de segurança no tratamento da psoríase por não se tratar de medicação imunossupressora. É capaz de reduzir a taxa de proliferação das células epidérmicas, promover a diferenciação terminal dos queratinócitos, regular a descamação dos corneócitos e diminuir a espessura do estrato córneo e inflamação da epiderme e derme. Parece apresentar também efeito imunomodulatório e anti-angiogênico (DOGRA & YADAV, 2014). O tratamento com retinoides tem sido associado a uma série de alterações esqueléticas como a síndrome da hiperostose esquelética idiopática, calcificação de ligamentos, osteoporose e fechamento prematuro de epífises. Entretanto, o uso da acitretina na psoríase é feito em baixas doses e mesmo que a longo prazo os dados sugerem que a frequência de alterações esqueléticas nesses pacientes é muito baixa (HALVERSTAM *et al.*, 2006).

O metotrexate (MTX) é derivado da aminopterina, um análago e antimetabólico do ácido fólico. Age através da inibição da dihidrofolato redutase e consequentemente na ativação do ácido fólico levando à inibição da atividade da timidilato sintetase que é necessária na síntese das purinas e pirimidinas.

Apresenta propriedades anti-inflamatórias, anti-proliferativas e imunossupressoras. Está indicado para todas as formas de psoríase moderada a grave, incluindo artrite psoriásica. O uso prolongado pode-se associar principalmente à toxicidade hepática (CZARNECKA-OPERACZ & SADOWSKA-PRZYTOCKA, 2014). Revisão sistemática da literatura demonstrou que o tratamento com MTX e drogas anti-TNF-α não apresentam nenhum efeito adverso na DMO dos pacientes com doença inflamatória (RICCIARDI *et al.,* 2013).

A ciclosporina faz parte do grupo dos inibidores da calcineurina e é considerada dentre as medicações sistêmicas clássicas a mais efetiva, sendo responsável por uma rápida melhora das lesões. A ciclosporina age inibindo a liberação de citocinas inclusive pelos queratinócitos e a ativação de linfócitos. Não suprime a medula óssea e não apresenta teratogenicidade (BRESSAN *et al.,* 2010). Entretanto, a nefrotoxicidade, hipertensão e numerosas interações medicamentosas podem limitar o seu uso. Dessa forma, recomenda-se que essa medicação seja prescrita por tempo limitado (cerca de um ano) (CATHER & CROWLEY, 2014). Estudos em pacientes transplantados demonstraram que a ciclosporina pode aumentar o remodelamento ósseo como consequência da elevação da osteocalcina e da $1,25(OH)_2D_3$ e da diminuição da testosterona (CIPRIANI & FARIAS, 2005). Entretanto, pacientes recebendo ciclosporina após transplante renal sem uso de glicocorticoides orais não apresentaram perda óssea (EBELING, 2009). Vale destacar que nos pacientes com psoríase a ciclosporina por ser usada por curto período de tempo, diminui ainda mais a possibilidade de comprometimento da DMO pela medicação.

Os tratamentos sistêmicos tradicionais para psoríase muitas vezes não atingem os objetivos desejados e estão frequentemente associados à toxicidade ao longo prazo. O maior conhecimento da fisiopatologia da psoríase incluindo a participação das citocinas levou ao desenvolvimento dos medicamentos biológicos anti-TNF-α, anti IL- 12/23 e mais recentemente anti-IL-17A (THAÇI *et al*., 2015; CATHER & CROWLEY, 2014). Essas drogas agem bloqueando citocinas que participam ativamente do processo inflamatório na psoríase e são responsáveis por um bom controle clínico das lesões em cerca de 60 a 72% dos

pacientes. Os biológicos aprovados no Brasil para uso na psoríase incluem infliximabe, etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe (SBD, 2012). Os principais riscos associados ao uso dessas medicações incluem as infecções incluindo a reativação da tuberculose. Como já descrito acima drogas anti- TNF-α não estão associadas ao comprometimento da DMO (RICCIARDI *et al.,* 2013). Não há estudos até o momento sobre a ação das medicações anti IL-12/23 e anti-IL-17A no metabolismo ósseo.

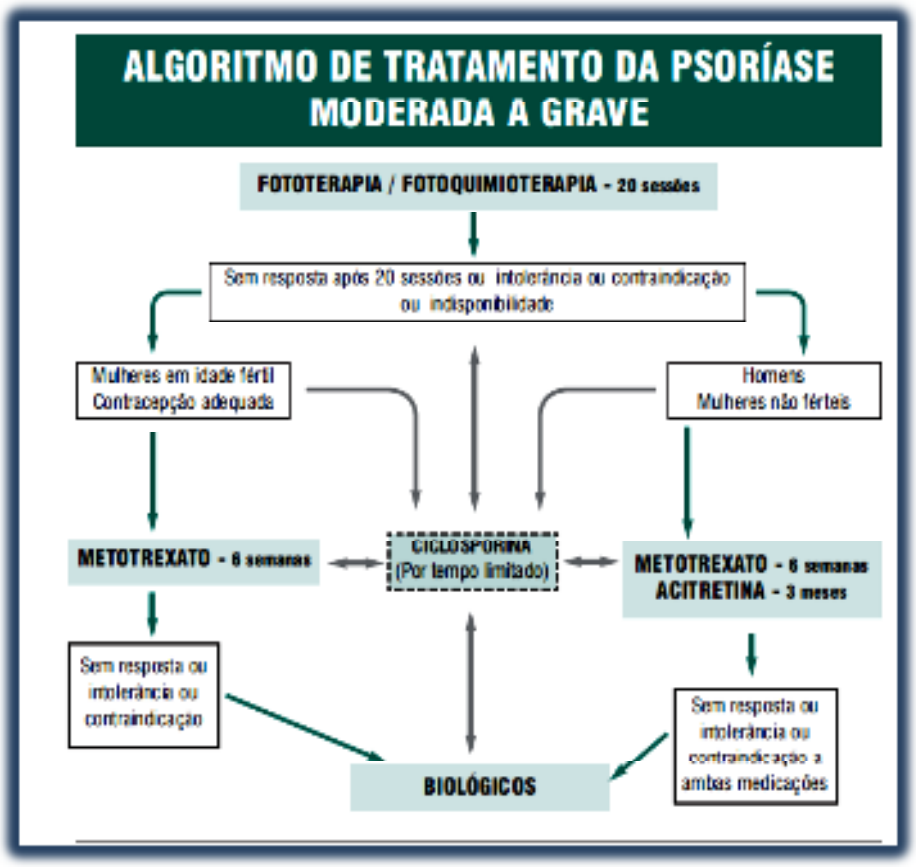


FIGURA 1. Algoritmo de tratamento da psoríase moderada a grave da Sociedade Brasileira de Dermatologia.

1.5- Contribuições do presente estudo

O presente estudo buscou avaliar a prevalência de obesidade nos pacientes com psoríase através de diferentes métodos, IMC (índice de massa corpórea), circunferência abdominal (CA) e DXA (absorciometria por dupla emissão de raios-X) e avaliou a concordância entre as diferentes classificações. Sabe-se que nem sempre o método mais sensível está à disposição para o uso rotineiro, o que torna o entendimento da correlação entre os diferentes métodos importante.

A DXA também permitiu avaliar a composição corporal desses pacientes determinando a massa gorda, massa magra e o conteúdo mineral ósseo (CMO). Trata-se de avaliação inédita nesse grupo de pacientes através da DXA principalmente devido à comparação com controles pareados por sexo e idade.

Esse trabalho também estudou os níveis de várias citocinas envolvidas na fisiopatologia da psoríase que fazem parte das respostas Th1 e Th17 e de marcadores do metabolismo ósseo como CTx, RANKL, OPG e vitamina D. Vale destacar que essas dosagens foram correlacionadas com os dados de CMO e DMO. Essa ampla abordagem da correlação das citocinas inflamatórias com os marcadores do metabolismo ósseo e com a massa óssea dos pacientes também não foi ainda descrita na literatura.

Essa tese será apresentada na forma de artigos científicos e foram elaborados três artigos originais (um aceito e dois prontos para serem submetidos) e um artigo de revisão relacionado ao tema estudado (artigo aceito) (Apêndice G).

2- OBJETIVOS

Objetivos Artigo 1

- Determinar a prevalência de adiposidade nos pacientes com psoríase e controles através do IMC, CA e DXA;
- Correlacionar as diferentes medidas de avaliação de adiposidade nos pacientes com psoríase e controles;
- Determinar a concordância entre as diferentes medidas de avaliação de adiposidade nos pacientes com psoríase e controles.

Objetivos Artigo 2

- Determinar e comparar a composição corporal dos pacientes com psoríase e controles;
- Avaliar a influência da gravidade, duração da doença e do uso de tratamento sistêmico na composição corporal dos pacientes com psoríase.

Objetivos Artigo 3

- Determinar os níveis séricos das citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17-A, IL-23, INF-γ e TNF-α nos pacientes com psoríase e nos controles;
- Determinar os valores séricos do CTx , RANKL, da OPG e da relação OPG/RANKL nos pacientes com psoríase e nos controles;
- Correlacionar os valores das citocinas pró-inflamatórias, de RANKL, da OPG e da relação OPG/RANKL com a DMO e com o CMO nos pacientes com psoríase e controles.

3- ARTIGO 1

Avaliação da adiposidade nos pacientes com psoríase através da absorciometria com raios-X de dupla energia comparada aos métodos convencionais.

Assessment of adiposity in psoriatic patients by dual energy X-ray absorptiometry compared to conventional methods.

- ***Aceito*** nos Anais Brasileiros de Dermatologia (artigo número 4082) em 02/06/2015.

Michelle dos Santos Diniz: Mestre em Saúde Pública pela UFMG; Doutoranda em Saúde do Adulto pela UFMG. - Dermatologista membro da SBD; Preceptora da residência de dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte.
Abreviatura: Diniz, MS
E-mail: michellesdmi@yahoo.com.br

Nádia Couto Bavoso: Mestre em Saúde do Adulto pela UFMG. - Dermatologista membro da SBD
Abreviatura: Bavoso, NC
E-mail: nadiabavoso@hotmail.com

Adriana Maria Kakehasi: Doutorado e Mestrado em Medicina (Gastroenterologia) pela Universidade Federal de Minas Gerais. - Professora do Departamento do Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina da UFMG. Título de Especialista em Reumatologia.
Abreviatura: Kakehasi, AM
E-mail: amkakehasi@gmail.com

Márcio Weissheimer Lauria: Mestrado em Clínica Médica pela UFMG e doutorado em Saude do Adulto pela UFMG. - Professor adjunto do Departamento de Clínica Médica da UFMG; Preceptor da residencia médica em endocrinologia do Hospital Felício Rocho.
Abreviatura: Lauria, MW
E-mail: marciowlauria@gmail.com

Maria Marta Sarquis Soares: Mestrado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Minas Gerais, Doutorado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de - Professora associada no departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais.
Abreviatura: Soares, MMS
E-mail: martasarquis@gmail.com

Jackson Machado-Pinto: Mestrado em Dermatologia e doutorado em Clínica Médica e Biomedicina - Chefe da Clínica Dermatológica - Santa Casa de Belo Horizonte, dermatologista e professor coordenador da disciplina de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas
Abreviatura: Machado-Pinto, J
E-mail: jmsdermatologica@terra.com.br

Resumo

Fundamentos: A obesidade é considerada uma doença inflamatória crônica de baixo grau que compartilha mediadores inflamatórios, tais como TNF-α e IL-6 com a psoríase. A relação entre essas duas condições envolve fatores como a predisposição e a resposta à terapia, além da associação com a doença cardiovascular.

Objetivo: Investigar a frequência de adiposidade, através do IMC, CA e DXA em pacientes com psoríase e controles.

Métodos: O IMC, a CA e a composição corporal pela DXA foram medidos em 42 pacientes com psoríase sem queixas articulares e em 41 controles usando procedimentos padrão. Na comparação entre os casos e controles, foi utilizado o teste de Pearson X2 ou teste exato de Fisher e o teste não paramétrico de Mann-Whitney. A diferença entre os diferentes métodos de avaliação da obesidade foi avaliada por meio do teste de McNemar. Para testar o nível de concordância entre as variáveis, foi utilizado o kappa ponderado.

Resultados: Não houve diferença na frequência de obesidade entre casos e controles. Tanto o IMC e a CA tiveram baixa concordância com as medidas de gordura corporal avaliada por DXA.

Conclusão: A DXA foi teve maior capacidade de identificar obesidade em comparação com o IMC e CA, tanto nos pacientes com psoríase e os controles.

Palavras-Chave: psoríase; densitometria; índice de massa corporal; obesidade; circunferência abdominal.

Abstract

Background: Obesity is considered a chronic low-grade inflammatory disease that shares mediators of inflammation such as TNF-α and IL-6 with psoriasis. The relationship between these two conditions involves factors such as predisposition and response to therapy, in addition to an association with cardiovascular disease.

Objectives: The aim of the present study was to investigate the frequency of adiposity as determined by BMI, WC, and DXA evaluation in patients with psoriasis. Methods BMI, WC and body composition by DXA were measured in 42 psoriatic patients without joint complaints and in 41 controls using standard procedures. In the comparison between cases and controls, we used Pearson's X2 test or Fisher's exact test, and the nonparametric Mann-Whitney test. The difference between the different classification methods for obesity was evaluated using McNemar's test. To test the level of agreement between those variables, we used the weighted kappa coefficient.

Results: There was no difference in the frequency of obesity among cases and controls. Both the BMI and the WC had low agreement with the measures of body fat evaluated by DXA.

Conclusion: Dual energy X-ray absorptiometry was more capable of identifying obesity compared to the BMI and WC both in the psoriasis patients and the controls.

Keywords: psoriasis; densitometry; body mass index; obesity; waist circumference

Introdução

A psoríase é uma doença inflamatória crônica imunomediada que afeta 1-3% da população mundial. Diversos trabalhos já demonstraram uma associação da psoríase com a obesidade e síndrome metabólica.[1-3] A obesidade é considerada uma doença inflamatória crônica de baixo grau que compartilha mediadores inflamatórios com a psoríase, como TNF-α e IL-6.[2,4] As implicações entre as duas entidades incluem predisposição e resposta terapêutica, além da associação com doenças cardiovasculares.

De forma geral, utiliza-se o índice de massa corpórea (IMC) para classificar os pacientes em baixo peso, peso normal, sobrepeso e obesidade. A medida da circunferência abdominal (CA) também é uma ferramenta útil já que a gordura abdominal se correlaciona com aumento do risco cardiovascular.[5]

A absorciometria com raios-X de dupla energia (DXA) é um método não invasivo capaz de avaliar com acurácia e reprodutibilidade a composição corporal (massa magra e massa gorda) com baixa exposição à radiação, permitindo diagnóstico de obesidade incluindo a avaliação da região abdominal.[6-8] A técnica da DXA assume que o corpo é formado por três compartimentos, sendo eles a gordura, o osso e a massa magra, que são distinguíveis pela propriedade de atenuação do raio-X.[9,10] Trata-se de método relativamente novo para determinar a composição corporal, sendo capaz de determinar a adiposidade corporal com uma pequena margem de erro.[8,11]

O objetivo desse trabalho é avaliar a prevalência de adiposidade determinada pela determinação do IMC, CA e avaliação por DXA em pacientes com psoríase.

Metodologia

Foram estudados pacientes adultos com diagnóstico clínico e/ou histológico de psoríase cutânea, sem queixas articulares, atendidos no ambulatório de Dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte. Todos pacientes foram avaliados por profissional experiente no diagnóstico e tratamento da psoríase. Os critérios de exclusão foram mulheres pós-menopausa, homens acima de 70 anos, tabagismo, etilismo, presença de outras doenças inflamatórias crônicas, relato ou diagnóstico conhecido de neoplasia ou infecção pelo HIV, uso de retinoide sistêmico nos últimos 12 meses, uso atual de glicocorticoide

sistêmico, insulina, estatina, hormônio de crescimento (GH), agente anabólico, terapia de reposição hormonal, gravidez ou lactação, e intoxicação por vitamina D.

O grupo controle incluiu pacientes voluntários, sem psoríase, pareados por sexo e idade, atendidos no ambulatório de dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte e sem doenças inflamatórias.

Dados demográficos e antropométricos foram obtidos por entrevista e exame físico dos participantes, sendo todos esses procedimentos realizados por um dos pesquisadores. Foram também coletadas informações quanto à presença de comorbidades e uso de medicamentos.

Os sujeitos foram pesados com roupas leves sem calçados, em balança Filizola 1-200 Kg com erro de precisão de 50g, exclusiva para pesar pessoas. A medida da altura foi feita em balança mecânica com régua antropométrica, sem calçados. O cálculo do índice de massa corporal (IMC) foi realizado segundo a fórmula: IMC = peso (kg) /(altura (m))2 e os parâmetros utilizados foram os preconizados pela Organização Mundial da Saúde.[12]

A circunferência abdominal foi medida com participante em posição ortostática, no final da expiração, com uma fita métrica flexível colocada horizontalmente no ponto médio entre a borda inferior da costela e a crista ilíaca. Foram considerados alterados os valores superiores a 88 cm na mulher e 102 cm no homem.[13]

A avaliação da composição corporal foi obtida pela DXA no aparelho DXA modelo Discovery W (Hologic Bedford, MA, USA), versão de software 3.3.01 e interpretados por apenas um pesquisador habilitado. As medidas foram realizadas após a remoção de todos os acessórios de metal na posição supina, após um jejum de 12 horas, inclusive de água. A porcentagem de gordura total foi calculada pela relação da massa de gordura total com a massa corporal total. A classificação de obesidade considerando-se a porcentagem de gordura corporal pela DXA foi feita de acordo com os seguintes critérios (Tabela 1).

Foi feita análise descritiva das variáveis do estudo. Foi realizado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov para testar a normalidade das variáveis contínuas e todas tiveram distribuição assimétrica. Para comparação entre os casos e controles foram

utilizados o teste Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher na comparação de variáveis categóricas e o teste não-paramétrico de Mann-Whitney na análise de variáveis numéricas. A diferença entre os diferentes métodos usados para a classificação de obesidade, IMC, CA e percentual de gordura pela DXA, foi avaliada através do teste de McNemar. Para avaliar o grau de concordância entre essas variáveis foi utilizado o coeficiente Kappa ponderado[14,15]. Em todas as análises considerou-se um nível de significância de 5%. Foi utilizado o software SPSS versão 15.0.

Tabela 1. Pontos de corte da porcentagem de gordura corporal para homens e mulheres[11]

	Mulheres (% de gordura corporal)				**Homens (% de gordura corporal)**			
Idade (anos)	Baixo Peso	Peso Normal	Sobrepeso	Obeso	Baixo Peso	Peso Normal	Sobrepeso	Obeso
20-39	<21	21-32	33-38	39+	<8	8-20	21-25	26+
40-59	<23	23-34	35-40	41+	<11	11-22	23-28	29+
60-79	<25	25-37	36-42	43+	<13	13-24	25-30	31+

Esse trabalho foi aprovado no Comitê de Ética da Instituição e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

No período de maio a novembro de 2012 foram incluídos no estudo 42 pacientes portadores de psoríase sem queixas articulares com mediana de idade de 47 anos, sendo 25 (59,5%) do sexo masculino. O tempo mediano de doença relatado foi de 10,00 anos (amplitude interquartilica de 5,00-20,00 anos). Trinta e sete pacientes (88%) apresentaram psoríase classificada como leve através do PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Foram incluídos 41 controles com mediana de idade de 38 anos e 53,7% do sexo masculino. Não houve diferença entre os grupos em relação ao sexo (p=0,590) e idade (p=0,090).

Os valores medianos de IMC, CA e percentual de gordura pelo DXA para os grupos psoríase e controle foram 26,7 e 26,7 (p=0,913), 96,0 cm e 95,0 cm (p=0,956) e 33,6% e 33,7% (p=0,774), respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2. Características clínicas e demográficas dos pacientes com psoríase (n = 42) e controles (n = 41).

Variáveis	Psoríase	Controle	Valor p
Sexo masculino (%)	25 (59,5)	22 (53,7)	0,590
Idade em anos*	47,0 (33,8-54,3)	38,0(29,5-49,0)	0,090
IMC Kg/m^2*	26,7 (23,8-30,7)	26,7(24,5-28,7)	0,913
Circunferência abdominal em cm*	96,0 (85,5-103,0)	95,0 (88,3-101,5)	0,956
Porcentagem de gordura corporal pela DXA (%)*#	33,6 (29,5-38,9)	33,7 (29,8-39,3)	0,774

* mediana e intervalo interquartil; # n=36 casos e 37 controles.

De acordo com o IMC, 14 (38,9%) pacientes com psoríase apresentaram valores normais, 13 (36,1%) sobrepeso e nove (25%) foram classificados como obesos. De acordo com os resultados da análise da composição corporal por DXA, seis (16,7%) pacientes foram classificados como peso normal, 14 (38,9%) como sobrepeso e 16 pacientes (44,4%) como obesos. Houve uma diferença significativa entre as duas classificações (p=0,004).

Em relação aos controles, através do IMC, havia um (2,7%) paciente baixo peso, 11 (29,7%) pacientes apresentaram peso normal, 17 (45,9%) indivíduos sobrepeso e oito (21,6%) eram obesos. Já pela DXA, 3 (8,1%) pacientes desse grupo foram classificados com peso normal, 13 (35,1%) como sobrepeso e 21 (56,8%) como obesos. Nesse grupo também se observou diferença estatisticamente significativa entre as duas classificações de obesidade (p<0,001). A classificação de obesidade para o grupo psoríase e controle pode ser observada na tabela 3.

Ao se agrupar os pacientes com sobrepeso e obesos em um mesmo grupo observamos que, de acordo com o IMC, 22 (61,1%) pacientes apresentavam excesso de peso, enquanto que, se seguirmos a classificação pela DXA, o número de pacientes sobe para 30 (83,3%) (p=0,021), ou seja, mais de 20% dos pacientes foram classificados como peso normal e eram pacientes com sobrepeso e obesos. A concordância entre as duas classificações foi de apenas 0,348 ou 34,8% demonstrada através do índice kappa (Tabela 4). Ao se estratificar o grupo por sexo, observa-se uma concordância muito baixa no caso do sexo masculino (k=0,087 ou 8,7%) e moderada nos pacientes do sexo feminino (k=0,587 ou 58,7%). O grupo controle também apresentou uma concordância ruim entre as duas classificações (k=0,311 ou 31,1%) (Tabela 4). Pelo IMC, 25 (67,6%) controles apresentaram excesso de peso enquanto que pela DXA essa porcentagem

subiu para 34 (91,9%) sujeitos (p=0,004). A análise estratificada por sexo demonstrou uma concordância de 0,273 (ou 27,3%) nos pacientes do sexo masculino e 0,32 (ou 32%) naqueles do sexo feminino entre os controles (Tabela 4).

Tabela 3. Comparação das classificações de obesidade pelo IMC e pela porcentagem de gordura corporal pela DXA.

IMC	**Porcentagem de gordura pela DXA**							
	Peso normal		Sobrepeso		Obeso		Total	
	PSO*	Controle[&]	PSO*	Controle[&]	PSO*	Controle[&]	PSO*	Controle[&]
Baixo Peso	0	1	0	0	0	0	0	1
Peso Normal	5	2	6	6	3	3	14	11
Sobrepeso	1	0	6	6	6	11	13	17
Obeso	0	0	2	1	7	7	9	8
Total	6	3	14	13	16	21	36	37

* n=36; [&] n=37; PSO: psoríase; IMC: índice de massa corporal; DXA: densitometria óssea.

Ao se analisar a circunferência abdominal, 17 (48,6%) pacientes com psoríase apresentaram alteração da circunferência abdominal. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa na prevalência de obesidade em relação à classificação pela DXA (p<0,001). A concordância entre a medida alterada da circunferência abdominal e a classificação de excesso de peso (sobrepeso/obesidade) pela DXA foi baixa (kappa de 0,327) (Tabela 4). A análise por sexo mostra uma concordância de 0,122 (12,2%) nos pacientes do sexo masculino e de 0,706 (70,6%) nos pacientes do sexo feminino demonstrando uma boa concordância nesse grupo. No grupo controle 19 (51,4%) pacientes apresentaram alteração da circunferência abdominal, enquanto que pela DXA 34 (91,9%) dos pacientes desse grupo apresentaram excesso de peso (p<0,001). A concordância das duas medidas foi de apenas 17% determinada pelo kappa (0,17). A análise por sexo mostra uma concordância de 0,055 (5,5%) nos pacientes do sexo masculino e (0,485) 48,5% nos pacientes do sexo feminino.

Como se observa a partir dos dados acima tanto o IMC quanto a CA apresentaram baixa concordância com as medidas de gordura corporal avaliadas pela DXA. Entretanto, não se observou diferença entre as classificações de obesidade pelo IMC e

CA tanto em casos (p=0,180) e controles (p=0,077). A concordância das duas classificações através do kappa nos pacientes com psoríase foi moderada (0,575). Ao se estratificar por sexo, os pacientes femininos apresentaram boa concordância (0,881) e os do sexo masculino baixa concordância (0,394). No grupo controle a concordância global (0,226) e nos pacientes femininos (0,231) e masculinos (0,288) foram baixas.

Tabela 4. Concordância pelo coeficiente kappa entre as diferentes classificações de obesidade (IMC, CA e DXA).

	IMC x DXA		**CA x DXA**		**CA x IMC**	
	Coeficiente Kappa	Valor p	Coeficiente Kappa	Valor p	Coeficiente Kappa	Valor p
Caso *						
Masculino	0,087	0,599	0,122	0,243	0,394	0,027
Feminino	0,587	0,013	0,706	0,004	0,881	<0,001
Total	0,348	0,014	0,304	0,011	0,575	<0,001
Controle &						
Masculino	0,273	0,076	0,055	0,452	0,288	0,054
Feminino	0,320	0,072	0,485	0,020	0,231	0,311
Total	0,311	0,009	0,170	0,063	0,226	0,116

* n=36; & n=37; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; DXA: densitometria óssea.

Discussão

Nesse estudo, a prevalência de sobrepeso e obesidade segundo o IMC, tanto no grupo de pacientes com psoríase (61,1%) como no grupo controle (67,5%), foi maior do que os dados da organização mundial de saúde (OMS), que mostraram 46% dos adultos com sobrepeso e obesidade.[16] A prevalência de sobrepeso e obesidade encontrada foi superior aos dados do estudo Vigitel.[17] De acordo com esse estudo, pesquisa desenvolvida em 27 cidades brasileiras, a prevalência de sobrepeso e obesidade (IMC≥25 Kg/m2) na cidade de Belo Horizonte, onde o estudo foi conduzido, foi de 48,1%. Entretanto, algumas considerações são necessárias: a prevalência de

sobrepeso/obesidade aumenta com a idade, atingindo cerca de 60% nos pacientes entre 35-55 anos que é a média de idade da população do nosso estudo, e também aumenta com a diminuição do nível de educação (< 8 anos de estudo). A população do nosso estudo é de baixo nível sócio-econômico e de baixo nível de educação, dessa forma, os nossos achados não perecem ser tão superiores em relação aos dados da população geral de mesmas idade e escolaridade. Estudos em psoríase mostram prevalência de sobrepeso e obesidade pelo IMC de 51,8%. [18]

Ao contrário de estudos que demonstraram uma maior prevalência de obesidade em pacientes com psoríase em relação à população geral, o presente estudo não demonstrou diferença nas diferentes classificações de obesidade (IMC, CA e porcentagem de gordura corporal avaliada pela DXA) entre pacientes e controles. [5,19-22] Entretanto, estudos mais recentes como o de Kim & Lee, corroboram o nosso resultado ao não encontrar diferença significativa do IMC entre pacientes com psoríase e controles.[18]

A porcentagem de pacientes com psoríase com alteração na medida da circunferência abdominal (48,6%) foi inferior ao encontrado em uma grande coorte (62,9%).[23] Já os controles apresentaram valor semelhante ao estudo NHANES *(National Health and Nutrition Examination Survey)* no qual a circunferência abdominal alterada foi identificada em 47,9% dos controles.[23]

As classificações de obesidade pelo IMC e pela CA não demonstraram diferença significativa assim como demonstrado por Lauria et al. Entretanto, ambas demonstraram baixa concordância com as medidas de gordura corporal avaliadas pela DXA. Flegal et al. também demonstraram que o IMC e a CA apresentam melhor correlação entre si do que do que entre a porcentagem de gordura pela DXA e que estes índices fornecem uma medida inadequada da porcentagem de gordura corpórea de um indivíduo quando comparados à DXA.[24,25]

Durante muitas décadas o IMC foi o índice dominante usado na avaliação da obesidade devido a sua simplicidade e baixo custo. Entretanto, trata-se de um método que não considera diversos fatores relacionados à obesidade, como massa muscular, estrutura óssea, idade, sexo e etnia.[4,11,26] Embora a CA forneça uma medida simples da gordura central, que pode ser mais preditiva de eventos adversos cardiovasculares, também não se mostrou uma medida fidedigna de obesidade quando comparamos com a DXA.

A DXA é considerada como método superior na avaliação da composição corporal, sendo sua reprodutibilidade das medidas da composição dos tecidos moles de aproximadamente 99%.[11,22,26,27] Através desse método a prevalência de sobrepeso e obesidade nos pacientes com psoríase foi de 83,3%, evidenciando de forma mais marcante a necessidade de intervenção sobre esse parâmetro metabólico. A psoríase é considerada atualmente uma doença inflamatória multisistêmica que compartilha características imunológicas com outras doenças como obesidade, hipertensão, diabetes, depressão, doença inflamatória intestinal.[1,5,28-31]

Com relação à obesidade, parece existir uma associação mútua com a psoríase.[20] O excesso de tecido adiposo provoca um estado pró-inflamatório crônico com elevação de citocinas, como proteína C reativa, TNF-α e IL-6, intimamente envolvidas na fisiopatologia da psoríase favorecendo não só o desenvolvimento das lesões cutâneas como também prejudicando a resposta aos tratamentos sistêmicos.[19,29,30,32] Por outro lado, a psoríase com a desregulação metabólica aliada ao comprometimento na qualidade de vida, sedentarismo e hábitos alimentares precários favorece o ganho de peso.[32,33]

Devido à elevada prevalência de comorbidades incluindo-se a obesidade, nos pacientes com psoríase recomenda-se uma abordagem multissistêmica com vigilância dos fatores de risco cardiovascular. Diversos autores já demonstraram risco aumentado de aterosclerose, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico nesse grupo de paciente.[34-36] Um dos objetivos do tratamento dos pacientes com psoríase deve ser a redução da obesidade e consequentemente do processo inflamatório sistêmico.[31,33] A maior capacidade da DXA de identificar pacientes com excesso de gordura corpórea e consequentemente maior risco cardiovascular como demostrado nesse trabalho ressalta a sua importância e utilidade nesses pacientes.

Nosso estudo tem limitações. O tamanho da amostra que não permite a generalização dos resultados para a população geral, mas permite contribuir para o esclarecimento das relações entre os diferentes métodos de avaliação metabólica na psoríase. Vale ressaltar que se trata do primeiro estudo que compara diferentes métodos para avaliar obesidade incluindo DXA nos pacientes com psoríase. Além disso, não existe, até o momento, parâmetros brasileiros de classificação de porcentagem de gordura pela DXA, dessa forma foi utilizada a classificação proposta internacionalmente.

Conclusão

A DXA demonstrou maior prevalência de obesidade quando comparada ao IMC e CA tanto nos pacientes com psoríase quanto nos controles. A CA alterada apresentou uma boa concordância com o diagnóstico de obesidade apenas nas pacientes com psoríase do sexo feminino. Não houve diferença na prevalência de obesidade entre os pacientes com psoríase e controles.

A incorporação da avaliação da obesidade através de técnicas mais acuradas como a DXA nos pacientes, em especial em grupos particularmente mais susceptíveis a eventos cardiovasculares, é um desafio para as próximas décadas.

Referências Bibliográficas

1. Wells JCK, Fewtrell MS. Measuring body composition. Arch Dis. 2006; 9:612-7.

2. Farias MM, Serrano V, de la Cruz C. Psoriasis y obesidade: revisión y recomendaciones práticas. Actas Dermosifilogr. 2011;102:505-9.

3. Alsufyani MA, Golant AK, Lebwohl. Psoriasis and the metabolic syndrome. Dermatol Ther. 201;23:137-43.

4. Sterry W, Strober BE, Menter. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. Br J Dermatol. 2007;157:649-55.

5. Hercogová J, Ricceri F, Tripo L, Lotti T, Prignano F. Psoriasis and body mass index. Dermatol Ther. 2010; 23:152-4.

6. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2008;11:566-72.

7. Heymsfield SB. Development of imaging methods to assess adiposity and metabolism. Int J Obesity. 2008;32:S76-82.

8. Woodrow G. Body composition analisys techniques in the aged adult: indications and limitations. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 200;12:8-14.

9. Albanese CV, Diessel E, Genant H. Clinical applications of body composition measurements using DXA. J Clin Densito. 2003;6:75-85.

10. Plank LD. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 200.8:305-9.

11. Kennedy AP, Shea JL, Sun G. Comparison of the classification of obesity by BMI vs. Dual-energy X-ray Absorptiometry in the Newfoundland population. Obesity. 2009;17:2094-9.

12. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253.

13. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995; 854:1-452.

14. Ladis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics.1977;33:159-174.

15. Pagano M, Gauvreau K. Princípios de bioestatística. São Paulo:Thomson,2004.

16. World Health Organization. Obesity and overweight: fact sheet No.311.2011 [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html]

17. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria em Saúde, Departamento de Vigilância e agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde: Vigitel Brasil 2012: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/vigitel_2012.pdf]

18. Kim CR, Lee JH. An observational study on the obesity and metabolic status of psoriasis patients. Ann Dermatol. 2013;25:440-4.

19. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N et al. Obesidad y psoriasis: natureza inflamatória de la obesidad, relación entre psoriasis y obesidade e implicaciones terapêuticas. Actas Dermo-Sif. In Press.

20. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingard E, Stahle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. Acta Derm Venereol. 2009;89:492-7.

21. Takahashi H, Ilzuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. J Dermatol. 2012; 39:212-8.

22. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. Clin Lab Invest. 2007;157:68-73.

23.Love TJ, Queshi AA, Karlson EW, Gelfan JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis. Arch Dermatol. 2011;147: 419-24.

24. Lauria MW, Moreira LM, Machado-Coelho GL, Neto RM, Soares MM, Ramos AV. Ability of body mass index to predict abnormal waist circumference: receiving operating characteristics analysis. Diabetol Metab Syndr. 2013;5:74-83.

25. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, Graubard BI, Borrud LG, Ogden CL et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. Am J Clin Nutr. 2009;89:500-8.

26. Pietrobelli A, Tato L. Body composition measurements: from the past to the future. Acta Paediatr Suppl 2005; 94 (Suppl 448):8-13.

27. Lukaski HC. Soft tissue composition and bone mineral status: evaluation by dual-energy X-ray absorptiometry. J Nutr 1993, 123(Suppl 2):438-43.

28. Kumar P, Thomas J. Comorbid conditions in psoriasis- Higher frequency in females: A prevalence study. Indian Dermatol Online J. 2012;3:105-8.

29. Davidovici BB, Sattar N, Jorg PC, Puig L, Emery P et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. J Invest Dermatol. 2010;130:1785-96.

30. Takahashi H, IIzuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. J Dermato. 2012; 39:212-8.

31. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Nutr Diabetes. 2012;2:1-6.

32. Duarte GV, Cavalheiro CMA,Oliveira MFSP, Follador I, Silva TS. Psoríase e obesidade: revisão de literatura e recomendações no manejo. An Bras Dermatol 2010;85:355-60.

33. Solis. MY, Melo NS; Macedo MEM, Carneiro FP, Sabbag CY, Junior AHL, et al. Nutricional status and food intake of patients with systemic psoriasis and psoriatic arthritis associated. Einstein. 2012;10:44-52.

34. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, et al.Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. Br J Dermatol. 2007;156:271-6.

35. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel A. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006; 296:1735-41.

36. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. J Invest Dermatol. 2009; 129:2411-8.

4- ARTIGO 2

DXA-Assessed Body Composition in Psoriatic Patients

Michelle dos Santos Diniz[*1]; Nádia Couto Bavoso[1]; Adriana Maria Kakehasi[2]; Jackson Machado-Pinto[1]; Maria Marta Sarquis Soares[2].

[1]Santa Casa de Belo Horizonte, Brazil; [2]Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

[*]Correspondenting author:
michellesdmi@yahoo.com.br
Phone number: +553188091836
Fax number: +553132225559

`

Abstract

Background: Psoriasis is an immune-mediated inflammatory disease associated with a variety of comorbidities. Recently, low bone mineral content (BMC) has been linked to psoriasis. However, studies that investigated the association of BMC with psoriasis are mainly of population-based what difficult to establish causal associations and controversial.

Objective: The aim of the present study was to assess and compare body composition of young patients with psoriasis, but without any known psoriatic arthritis, and controls. Evaluate the influence of disease severity, the duration of disease and the presence of systemic treatment on body composition of patients with psoriasis.

Methods: Body composition by DXA was measured in psoriatic patients and controls. Initially, we performed a descriptive analysis of the study variables. For comparisons between cases and controls, we used Pearson's X^2 test or Fisher's exact test for categorical variables and the nonparametric Mann-Whitney test for quantitative variables. In the group with psoriasis, the variables related to body composition were compared through Pearson's X2 test or Fisher's exact to the severity of the disease by PASI and use of systemic medications. The disease duration of psoriatic patients was correlated through Spearman's coefficient to body composition variables.The factors associated with BMC and BMD were analyzed. We conducted a univariate analysis using Spearman's coefficient of correlation for the quantitative explanatory variables and the Mann-Whitney test for the categorical explanatory variables. In the multivariate analysis, we used the multiple linear regression model. BMC and BMD were considered response variables. The criterion for entry of variables into the multivariate model was a cut-off *P*-value < 0.25 in the univariate analysis. The final model retained only the variables that were statistically significant at the 5% level of significance. Separate analyses were performed for cases and controls, and we also analyzed the whole sample population considering the presence of psoriasis as a covariate.

Results: 36 psoriatic patients and 37 controls were enrolled. Twenty-one (58.3%) psoriatic patients were male and the average age was 45.8 ± 14.4 years. Among the 37 controls, 54.1% were men and the mean age was 40.3 ± 12.1 years. The analysis stratified by sex showed that the male patients had lower BMC ($P = 0.007$) and lower total BMD ($P = .027$) relative to controls. The body composition analysis of patients with psoriasis showed that patients with severe psoriasis (PASI ≥10) had higher levels of android/gynoid ratio (P = .020) and trunk fat/limb fat ratio (P = 0.013).

Limitations: Sample size does not allow generalization of the results for the general population.

Conclusion: Psoriasis may influence in the BMC of male patients. The identification of low total BMC as a new comorbidity related to psoriasis has implications in the follow-up and treatment of these patients

Keywords: Psoriasis; Densitometry; Osteoporosis; Cytokine; Body Composition

Introduction

Psoriasis is an immune-mediated inflammatory disease associated with a variety of comorbidities such as systemic arterial hypertension, *diabetes mellitus*, obesity, inflammatory bowel disease. Recently, a number of other diseases have been linked to psoriasis, such as chronic obstructive pulmonary disease, sleep apnea, and low bone mineral content (BMC)[1-6]. However, studies that investigated the association of BMC with psoriasis are mainly of population-based studies what difficult to establish causal associations. Besides that, some studies included postmenopausal women in which the hormonal influence on BMC is predominant[6-8].

In addition to traditional factors, chronic inflammatory diseases have a bearing on BMC[9]. In the case of psoriasis, the linking pathophysiological mechanism with low BMD is systemic and persistent inflammation, with elevated levels of several cytokines. Elevated serum levels of TNF-α and other proinflammatory cytokines such as IL-6 and IL-17A, and TNF- α, present on psoriatic patients, can increase the population of osteoclast precursor cells, stimulating bone resorption which could propitiate bone loss[10,11]. Patients with psoriasis and psoriatic arthritis are likely to have higher levels of bone resorption markers. Some authors believe that the same keratinocyte hyperproliferation that occurs in the skin could take place in the bone tissue, with increased numbers of the cells responsible for bone resorption[6]. Decreased BMC with impaired bone resistance affecting young individuals could bring devastating consequences over the long term as increased fracture rate and commitment of quality of life

The aim of the present study was to asses and compare body composition of young patients with psoriasis, but without any known psoriatic arthritis, and controls.Besides that, evaluate the influence of disease severity, the duration of disease and the presence of systemic treatment on body composition of patients with psoriasis.

Methods

Study Population and Data Collection

We studied adult patients with clinical and/or histological diagnosis of psoriasis without joint complaints who were seen in an outpatient clinic in a tertiary hospital. The present study was approved by the Ethics Committee and all patients provided written informed consent before study procedures. All patients were evaluated by a dermatologist experienced in psoriasis management.

The exclusion criteria were postmenopausal women, men older than 70 years of age, smoking, alcohol dependence, presence of other chronic inflammatory diseases, presence of psoriatic arthritis according to Caspar criteria[12] a report or confirmed diagnosis of neoplasia or HIV infection, use of systemic retinoids in the previous 12 months, current use of systemic glucocorticosteroids, ciclosporin, insulin, statins, growth hormone (GH), anabolic agents, or hormone replacement therapy, pregnancy or lactation, and vitamin D intoxication.

The control group included voluntary patients without psoriasis or other inflammatory diseases, matched for sex and age, treated at the same Outpatient Clinic.

Sample size estimation was based on the difference between the *T*-score means of the densitometric measures of the spine/femur in the groups with psoriasis without arthritis and control[5]. Considering the difference between the groups (mean femur *T*-score) for a level of significance of 5% and statistical power of 90%, we estimated a minimal sample size of 30 individuals per group.

The data were collected during a routine visit for psoriasis follow-up at the Dermatology Outpatient Clinic. The demographic and anthropometric data were obtained from interviews and medical examinations. Patients with psoriasis were asked about the use of systemic medications and disease duration. The Psoriasis Area and Severity Index (PASI)[13] was assessed as to the extent of the disease. Patients with PASI greater than ten were considered with a severe disease. Assessments were performed by the same professional during the study.

The subjects were weighed wearing light clothing and no shoes on a Filizola human weighing scale with 200-kg capacity and 0.05-kg accuracy. The participants' height (without shoes) was determined using a mechanical scale-mounted stadiometer. We calculated the BMI by the formula BMI = weight (kg) / (height [m])^2 and used the cut-off values established by the WHO[14].

Body composition was assessed by DXA scanning on a Discovery W model scanner (Hologic, Bedford, MA, USA), software version 3.3.01. Scans were interpreted by a single trained investigator. The scans were performed after a 12 h of fasting (i.e., no food or liquids) with the subject in the supine position after all his or her metal clothing accessories had been removed.

BMD was measured in the right femur (neck and total) and lumbar spine (L1-L4). Body composition included total BMC and the percentage of lean and fat mass. Total body fat percentage was calculated by the total fat mass/total body mass ratio. Other indices of body composition were also calculated:

Android percent fat: percentage of fat measured in the area corresponding to 20% of the distance from the iliac crest to the chin;
Gynoid percent fat: percentage of fat measured in the region corresponding to 1.5 times the height of the android region below the pelvic cut line, being 2 times the height of the android region;
Android/gynoid ratio: relation between the percentages of android and gynoid fat;
Ratio of percentage of trunk fat/ percentage of limb fat;
Lean mass index: relation between total lean mass and body height squared (in meters);
Appendicular lean mass index: relation between the lean mass of the limbs and body height squared (in meters).

Statistical Analysis

Initially, we performed a descriptive analysis of the study variables. For comparisons between cases and controls, we used Pearson's X^2 test or Fisher's exact test for

categorical variables and the nonparametric Mann-Whitney test for quantitative variables.

In the group with psoriasis, the variables related to body composition were compared through Pearson's X2 test or Fisher's exact to the severity of the disease by PASI and use of systemic medications. The disease duration of psoriatic patients was correlated through Spearman's coefficient to body composition variables.

The factors associated with BMC and BMD were analyzed. We conducted a univariate analysis using Spearman's coefficient of correlation for the quantitative explanatory variables and the Mann-Whitney test for the categorical explanatory variables. In the multivariate analysis, we used the multiple linear regression model. BMC and BMD were considered response variables. The criterion for entry of variables into the multivariate model was a cut-off *P*-value < 0.25 in the univariate analysis. The final model retained only the variables that were statistically significant at the 5% level of significance. Separate analyses were performed for cases and controls, and we also analyzed the whole sample population considering the presence of psoriasis as a covariate.

Results

In the period of May through November 2012, the study included 36 patients with psoriasis without joint complaints. The patients' mean age was 45.8 ± 14.4 years; 21 (58.3%) of the patients were male. The mean reported duration of disease was 12.6 ± 9 years. Twenty-two (61.1%) patients were receiving systemic treatment (phototherapy PUVA – two patients; phototherapy UVB-NB – two patients; methotrexate – 12 patients; TNF-α blockers – six patients) and three (8.6%) patients had PASI ≥10. The most prevalent clinical presentation was plaque psoriasis, in 33 (91.7%) patients. Two (6%) patients had palmoplantar psoriasis and one (3%), inverse psoriasis. The control group comprised 37 participants with a mean age of 40.3 ± 12.1 years; 20 (54.1%) of these were male. There was no difference between the groups with respect to sex (*P* = .815) and age (*P* = .088). The values of BMI for the psoriasis and control groups were 27.2 ± 4.1 kg/m^2 and 27.2 ± 4.8 kg/m^2 (*P* = 0.921), respectively.

The cases exhibited a trend toward lower total BMC (P = .059). The analysis stratified by sex showed that the male patients had lower total BMC (P = .007) and lower BMD (P = .027) relative to the controls. Total BMC and BMD among the female patients with psoriasis were not inferior to that of controls. No differences were found between groups regarding lean mass and fat mass variables (Table 1).

The body composition analysis of patients with psoriasis stratified by severity according to PASI classification showed that patients with severe psoriasis (PASI $\geq$10) had higher levels of android/gynoid ratio (P = .020) and trunk fat/limb fat ratio (P = .013). There was no difference in other variables related to body composition. The correlation analysis of PASI as a continuous variable showed a statistically significant inverse correlation of disease severity with BMD of the spine. The body composition analysis comparing patients with psoriasis receiving any systemic treatment comparing to those under only topical therapy showed no difference between the groups (Table 2) as well as the analysis stratified by gender for these variables (PASI and systemic treatment). The disease duration did not correlate significantly with any variable.

Multivariate Analysis

The variables retained in the final multivariate model that were associated with total BMC (n = 73 patients) were age, control group, BMI, and DXA-determined percentage of fat (Table 3). The variables selected for the final model related to total BMC for the group of cases were age, BMI, and percentage of fat assessed by DXA. The variables included in the final model associated with total BMC for the control group were sex, age, and BMI. The age and DXA-determined percentage of fat were negatively associated with the BMC. Control patients, male patients and patients with higher BMI had elevated BMC in multivariate analysis.

Table 1. Body composition of the patients with psoriasis (*n* = 36) and controls (*n* = 37) stratified by sex

	Psoriasis Male (*n* = 21)		**Control Male (*n* = 20)**		***P*-value**	**Psoriasis Female (n=15)**		**Control Female (n=17)**		***P*-value**
	Mean	**SD(±)**	**Mean**	**SD(±)**		**Mean**	**SD(±)**	**Mean**	**SD(±)**	
Total BMC (g)*	2196.44	384.02	2502.06	320.02	**.007**	2060.53	316.46	2106.99	428.95	.970
Whole body BMD* (g/cm^2)	1.097	0.224	1.124	0.080	**.027**	1.148	0.245	1.089	0.109	.852
Femoral neck BMD* (g/cm^2)	0.785	0.161	0.849	0.106	.192	0.842	0.129	0.877	0.177	.806
Total femur BMD* (g/cm^2)	0.994	0.206	1.010	0.091	.540	0.976	0.122	0.982	0.180	.895
Spine BMD (g/cm^2)	0.977	0.115	0.969	0.098	.886	1.065	0.109	1.034	0.142	.375
Total *Z*-score	-0.8	1.0	-0.9	0.9	.070	0.0	1.2	-0.1	1.1	.920
Total body fat mass (g)	22,892.3	6909.8	24,309.0	7128.1	.389	26,486.79	8664.36	27,843.10	8460.88	.655
Total body fat percentage (%)	30.3	6.2	29.7	4.8	.835	38.4	6.2	39.5	5.4	.455
Android Percent fat (%)	36.6	8.9	36.3	7.4	.958	40.2	8.7	41.5	6.9	.628
Gynoid Percent fat (%)	30.4	6.0	30.2	5.2	.794	40.8	4.8	42.9	5.1	.246
Android/ Gynoid ratio	1.2	0.2	2.1	3.9	.620	0.9	0.2	0.9	0.1	.766
Trunk fat /limb fat ratio	1.2	0.2	1.2	0.2	.481	0.9	0.2	0.9	0.2	.882
Total lean mass (g)	49,813.3	7697.1	53,895.1	9092.4	.175	39,002.18	5112.94	39,711.10	8595.58	1.000
Lean mass index (Kg/m^2)	17.9	2.2	17.7	2.0	.639	15.4	1.6	15.3	3.1	.455
Appendicular lean mass index	8.5	1.2	8.5	1.1	.896	7.1	0.8	7.1	1.5	.710

SD = standard deviation; BMC = bone mineral content; BMD = bone mineral density

Table 2. Body composition of the patients with psoriasis stratified by the presence of systemic treatment

	No Treatment (n=14)	**Systemic**	**Systemic Treatment (n=22)**		***P*-value**
	Mean	**SD(±)**	**Mean**	**SD(±)**	
Total BMC (g)*					
Whole body BMD* (g/cm^2)	1.142	0.243	1.041	0.081	0.191
Femoral neck BMD* (g/cm^2)	0.808	0.184	0.803	0.116	0.766
Total femur BMD* (g/cm^2)	0.971	0.155	0.961	0.119	0.904
Spine BMD(g/cm^2)	1.004	0.126	1.015	0.115	0.632
Total *Z*-score	-0.4	1.5	-0.4	0.9	0.901
Total body fat mass (g)	22881.34	7086.92	25870.39	8527.54	0.262
Total body fat percentage (%)	31.5	6.3	35.5	8.0	0.137
Android Percent fat (%)	35.9	8.4	40.1	9.3	0.209
Gynoid Percent fat (%)	32.4	6.6	36.5	7.9	0.106
Android/ Gynoid ratio	1.1	0.2	1.1	0,2	0.655
Trunk fat /limb fat ratio	1.1	0.2	1.1	0,2	0.717
Total lean mass (g)	46977.81	7104.49	44255.91	9731.24	0.176
Lean mass index (Kg/m^2)	17.3	2.0	16.7	2.5	0.306
Appendicular lean mass index	8.1	1.15	7.7	1.3	0.322

SD = standard deviation; BMC = bone mineral content; BMD = bone mineral density

Table 3. Multivariate linear regression model for bone mineral content (n = 73 patients, R^2 = 0.509)

Variable	**B Coefficient**	**95% CI**	***P*-value**
Age	-0.278	[-13.88, -2.54]	0.005
Control group	0.200	[21.38, 295.92]	.024
BMI	0.738	[48.38, 83.83]	< .001
% total fat by DXA	-0.630	[-46.38, -23.61]	< .001

CI: confidence interval; OR: odds ratio; DXA: dual-energy X-ray absorptiometry
Variables with a *P*-value < .25 in the univariate analysis were included in the multivariate model. Variables with *P* < .05 in the multivariate analysis were retained in the model.

For the analysis of the variable BMD considering the case/control group as a covariate (n = 73 patients), the variables retained in the final model were age, BMI, and DXA-assessed

percentage of fat. Age and DXA-determined percentage of fat were negatively associated with the BMD and the higher the BMI the greater the BMD in multivariate analysis (Table 4).

Table 4. Multivariate linear regression model for bone mineral density
(n = 73 patients, R^2=0.171)

Variable	B Coefficient	95% CI	*P*-value
Age	-0.371	[-0.01, -0.00]	0.003
BMI	0.462	[0.01, 0.02]	< .001
% of total fat by DXA	-0.294	[-0.01, -0.00]	< .028

CI: confidence interval; OR: odds ratio; BMI: Body mass index; DXA: dual-energy X-ray absorptiometry. Variables with a *P*-value < .25 in the univariate analysis were included in the multivariate model. Variables with $P < .05$ in the multivariate analysis were retained in the model.

No variable was retained in the final model of the multivariate analysis of BMD when cases and controls were analyzed separately.

Discussion

The present study identified a reduction in BMC and total BMD only in the male patients with psoriasis in comparison to the controls.

Since the same cytokines seem to be active in the pathogenesis of psoriasis and osteoporosis, research has been developed over the past decade seeking to explore the association between these two diseases[7]. However, studies relating psoriasis to reduced BMD are still controversial and limited[15,16]. The most prominent studies that have demonstrated that association refer mainly to patients with psoriatic arthritis; even in those cases, some studies failed to evidence such relationship[17,18].

The largest study investigating the association between psoriasis and osteoporosis was a population-based case-control study conducted in Israel, in which 7,936 cases of psoriasis and 14,835 controls were analyzed. After adjusting for confounders, the authors found that psoriasis was statistically associated with osteoporosis in men (OR = 1.70). According to the authors, the predilection for males could be a result of the difference in the etiology of osteoporosis between sexes. Osteoporosis in women is related to estrogen deficiency, with

menopause being a more important risk factor than psoriasis, while osteoporosis in men is typically secondary to chronic diseases[19]. Similarly to the findings of Dreiher (2009), the present study detected decreased BMC in the male patients with psoriasis relative to the control group. However, in an attempt to exclude estrogen deficiency as a likely risk factor, we did not include pos-menopausal patients in our study; regardless of this, total BMC among female patients with psoriasis was not inferior to that of controls. It is worth noting that the mean age in Dreiher's study (2009) (65 years) was much higher than that in our study (40–45 years), which makes the results more interesting, as even in a relatively young population we were able to observe lower BMC in men with psoriasis compared to controls.

By contrast, other studies with patients who had plaque psoriasis—the most frequent type, which was also found in our study—did not show BMD alterations in the psoriasis group compared to controls[15]. A study with 102 patients with psoriasis, 26 of whom had arthritis, found reduced mineralization in the young male patients with arthritis alone[16]. A Brazilian study with patients who had psoriasis and psoriatic arthritis, only showed greater prevalence of osteoporotic fractures with no BMD reduction compared to controls[6]. It should be noted that there was no report of osteoporotic fractures in the group of patients of the present study—probably because our study population was younger.

Increased release of IL-1, IL-2, TNF-α, and INF-γ is associated with the loss of lean mass in patients with a variety of chronic diseases such as AIDS, cancer, chronic obstructive pulmonary disease, renal insufficiency, and rheumatoid arthritis. Those inflammatory cytokines, which are also elevated in psoriasis patients, stimulate the secretion of cortisol and catecholamines, thereby inducing lipolysis and β-oxidation, as well as enhanced synthesis of very low density lipoprotein (VLDL) and triglycerides, and an increase in fat mass[6]. In our study, there was no difference in the body composition parameters related to fat mass and lean mass between cases and controls. The groups were markedly homogeneous in relation to BMI and body fat percentage, presumably because obesity is highly prevalent in our population, and this has a greater impact on BMD não seria body composition than psoriasis. It should be noted that many studies have already demonstrated the association of psoriasis with obesity[20,21]. Nevertheless, when we sorted the psoriatic patients by the disease severity with PASI classification we did find a greater number of central obesity in the more severe group characterized by elevated android / gynoid ratio and trunk fat / limb fat ratio in these group.

Patients with psoriasis under systemic treatment can be considered more severely ill patients and demonstrated lower mean lean mass markers as the total lean mass, lean mass index and appendicular lean mass index. Despite the difference was not significant probably due to the limited number of patients analyzed it is already an indication of what may be occurring in these patients secondary to the inflammatory process.

The multivariate analysis demonstrated that increasing age was related to a reduction in both total BMC and BMD, and that higher BMI was associated with increased BMC and BMD. The BMC of an individual is influenced by a number of factors such as genetics, sex, race, dietary habits, physical activity, hormone alterations, body composition, comorbidities, and medications[22]. Age also has a marked effect on BMD. Over the years, osteoblast efficiency in bone formation is reduced, resulting in cortical and cancellous bone loss[23]. The effects of body composition on BMD are well known, but it is not clear if fat mass or lean mass has a greater influence on BMD[24]. Increased body weight and BMI have been positively associated with increased BMD and reduced fracture risk. A BMI of 20 Kg/m^2 is associated with a twofold increase in the risk of hip fractures comparing to a BMI of 25 kg/m^2 [25]. A greater conversion of androgen to estrogen resulting in the improvement of bone mass in both men and women can occur in obese patients [26,27]. It also appears that greater body mass could be responsible for greater mechanical overload on the bone with resulting increase in BMD, although this explanation has been questioned by some authors[22,28]. Lean body mass is formed mainly by skeletal muscles. It is believed that the skeletal muscle contraction may generate deformations and consequently not only stimulate osteoblasts but also the synthesis and expression of genes related to osteoblasts resulting in increased bone mass[24].

Body fat percentage as determined by DXA correlated negatively with BMD and BMC in the present study. A Chinese study with 502 healthy men aged 20–89 years also demonstrated a negative association of body fat percentage and BMC[29]. Another study with Chinese men and women identified the same relationship in young patients[28]. It is worth noting that our study population was relatively young, which is in agreement with the data found in the literature.

The multivariate analysis of total BMC showed a difference between cases and controls. In that analysis, control patients showed greater BMC than the cases, with no difference between the sexes. Psoriasis is characterized by an immune response pattern with high levels of IL-2,

IL-6, IFN-γ, and TNF-α [10], which are proinflammatory cytokines found to be elevated in several diseases. Of these, IL-6 is considered a multi-function cytokine that regulates the immune system and is increased in several diseases other than psoriasis, such as osteoporosis[30]. Given that the same cytokines seem to be implicated in the pathogenesis of both psoriasis and osteoporosis, we can expect lower total BMC in patients with psoriasis.

One limitation of this study is the cross-sectional analysis of data that does not allow the establishment of causal relationship of psoriasis with BMD and BMC. In addition, the population studied is relatively young and changes in bone metabolism usually occur over years.

Conclusion

Lower BMC was found in the male patients with psoriasis in comparison to the controls. The multivariate analysis for total BMC revealed lower values in the cases compared to the controls. Patients with more severe conditions had more central obesity and probably a greater cardiovascular risk than patients with PASI<10. The identification of low total BMC as a new comorbidity related to psoriasis has implications in the follow-up and treatment of these patients. Other studies are necessary in order to recommend DXA as a screening tool in psoriasis patients.

References

1. Onumah N, Kircik LH. Psoriasis and its comorbidities. J Drugs Dermatol.2012;11:S5-10.

2. Sanz LP. Psoriasis, a Systemic Disease? Actas Dermosifiliogr. 2007;98:396-402.

3. Chiang YY, Lin HW. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in Taiwan. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26:59-65.

4. Karaca S, Fidan F, Erkan F, Nural S, Pinarcı T, Gunay E, et al. Might psoriasis be a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome? Sleep Breath. 2013; 17: 275-280.

5. Attia EAS, Khafagy A, Abdel-Raheem S, Fathi S, Saad AA. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. Int J Dermatol.2011;50:30-35.

6. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. Arth Res Ther.2011;13:R16.

7. Keller JJ, Kang JH, Lin HC. Association between osteoporosis and psoriasis: results from the Longitudinal Health Insurance Database in Taiwan. Osteoporos Int. 2013;24:1835-1841.

8. Dreiher J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? J Inv Dermatol. 2009; 129: 1643-1649.

9. Poole KES, Compston JE Osteoporosis and its management. Br Med J. 2006;333:1251–1256.

10. Kastelan D, Kastelan M, Massari LP, Korsic M. Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-α and IL-6 concentrations. Med Hypothese.2006;67: 1403-1405.

11. Ritchlin CT, Haas-Smith AS, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-α and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. J Clin Invest. 2003;111:821-831.

12. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study Arthritis Rheum. 2006;54:2665-73.
.

13. Martins GA, Arruda L, Mugnaini ASB. Validation of life quality questionnaires for psoriasis patients. An Bras Dermatol. 2004;79:521-35.

14. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894:1-253.

15. Millard TP, Antoniades L, Evans AV, Smith HR, Spector TD, Barber JNWN.Bone Mineral density of patients with chronic plaque psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2001; 26: 446-448.

16. Balato N, Balato A, Gallo L, Napolitano M, Patruno C, Ayala F. Psoriasis and osteoporosis: data from a Southern Italian population. Arch Osteoporos. 2012;7:321-323.

17. Grazio S, Cvijetić S, Vlak T, Grubišić F, Matijević V, Nemčić T, et al. Wien Klin Wochenschr. Osteoporosis in psoriatic arthritis: is there any? 2011; 123:743-750.

18. Harrison BJ, Hutchinson CE, Adams J, Bruce IN, Herrick AL. Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2002;61:1007–1011.

19. Dreiher J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? J Inv Dermatol. 2009; 129: 1643-1649.

20. Farias MM, Serrano V, de la Cruz C. Psoriasis y obesidade: revisión y recomendaciones práticas. Actas Dermosifilograficas. 2011; 102:505-509.

21. Alsufyani MA, Golant AK, Lebwohl M. Psoriasis and the metabolic syndrome. Dermatologic Therapy. 2010;23:137-143.

22. Cynthia MA, Brandão, José Gilberto H. Vieira. Fatores Envolvidos no Pico de Massa Óssea. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999;43: 401-408.

23. Costa-Paiva L, Horovitz AP, Santos AO, Fonsechi-Carvasan GA, Pinto-Neto AM. Prevalência de Osteoporose em Mulheres na Pós-menopausa e Associação com Fatores Clínicos e Reprodutivos. Rev. Bras. Ginicol. Obstet. 2003;25: 507-512.

24. Jiang Y, Zhang Y, Jin M, Gu Z, Pei Y, Meng P.Aged-Related Changes in Body Composition and Association between Body Composition with Bone Mass Density by Body Mass Index in Chinese Han Men over 50-year-old.PLoS One. 2015;10:e0130400.

25. De Laet C, Kanis JA, Odé n A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as apredictor of fracture risk: A meta-analysis. Osteoporos Int. 2005;16:1330–1338.

26. Napoli N, Faccio R, Shrestha V, Bucchieri S, Rini GB, Armamento-Villareal R Estrogen metabolism modulates bone density in men. Calcif Tissue Int. 2007; 80: 227–232.

27. Ichikawa S, Koller DL, Peacock M, Johnson ML, Lai D, Hui SL, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor beta (ESR2) gene are associated with bone mineral density in Caucasian men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:5921–5927.

28. Cheng Q, Zhu YX, Zhang MX, Li LH, Du PY, Zhu MH. Age and sex effects on the association between body composition and bone mineral density in healthy Chinese men and women. Menopause. 2012;19:448-455.

29. Kang D, Liu Z, Wang Y, Zhang H, Feng X, Cao W, et al. Relationship of body composition with bone mineral density in northern Chinese men by body mass index levels. J Endocrinol Invest. 2014;37:359-367.

30. Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. Cytokine Growth Factor Rev. 2002;13:357-368.

5- ARTIGO 3

Levels of pro- inflammatory cytokines and proteins of the osteoprotegerin-RANKL system and its correlation with bone mineral density and bone mineral contente in patients with psoriasis and controls.

Michelle dos Santos Diniz[*1]; Érica Leandro Marciano Vieira[2]; Adriana Maria Kakehasi[2]; Antônio Lúcio Teixeira[2]; Jackson Machado-Pinto[1]; Maria Marta Sarquis Soares[2].

[1]Santa Casa de Belo Horizonte, Brazil; [2]Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

[*]Correspondenting author:
michellesdmi@yahoo.com.br
Phone number: +553188091836
Fax number: +553132225559
`

Abstract

Introduction: Psoriasis is a chronic inflammatory disease with increased expression of several cytokines. In the pathogenesis of osteoporosis is noted involvement of IFN-γ, IL-6 and TNF-α which are also present in psoriasis suggesting that these patients may be susceptible to development of osteoporosis.

Objective: To determine serum levels of pro-inflammatory cytokines and markers of bone turnover in patients with psoriasis and controls and to correlate these measurements with the density and bone mineral content.

Methods: We studied 34 patients with psoriasis and 35 controls matched for sex and age. The patients underwent clinical evaluation, bone densitometry, cytokines and bone metabolism markers (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-23, INF -γ, TNF-α, OPG, CTX, RANKL) dosage. In all statistical analyzes used SPSS 15.0. It was considered significant $p < 0.05$.

Results: Of 34 patients with psoriasis 61.8% were men and the mean age was 46.2 ± 14.6 years. Among the 35 controls, 54.3% were men and the mean age was 40.6 ± 12.1 years. Patients with psoriasis were statistically higher levels of OPG, IL-12, IL-10, IL-6, IL-4 and IL-2. Patients with psoriasis under systemic treatment had lower levels of TNF-α than patients only under topical treatment. The dosages of OPG, IL-6, IL-17A and IL-23 correlated negatively with bone evaluation measures.

Conclusion: Psoriasis is a chronic inflammatory disease and that inflammation seems to be able to influence other systems such as bone metabolism. Patients on systemic treatment, present greater potential for bone change.

Keywords: psoriasis; osteoporosis; cytokine; densitometry

Introduction

Psoriasis is a chronic inflammatory, immune-mediated, genetic based disease that affects from 1 to 3% of global population. In psoriasis, T CD4 lymphocytes, producers of profile Th1, Th17, Th22 cytokines, and T CD8 lymphocytes are fundamental in its pathogenesis. These cells migrate to the skin and cause an inflammation by its activation and interaction mediated by cytokines and other skin cells. In psoriasis, we observe the increase in the expression of the following cytokines: TNF-α (tumor necrosis factor), IFN-γ (interferon- gamma), IL (interleukin)-6, IL-8, IL-12, IL-17A, IL-18, IL-20, IL-22, IL-23 and the decrease of others, such as IL-10 and IL-4[1,2].

TNF-α is considered one of the most important mediator of the psoriasis pathogenesis and the main regulator of the production of pro-inflammatory cytokine[3]. Along with IFN-γ, TNF-α induces a large variety of responses: migration of leukocytes to the inflamed area, vasodilatation and activation of keratinocytes, which, in turn, produce other cytokines[4].

The chronic inflammatory process in psoriasis occurs systematically and is responsible for the involvement of many organs and systems[5]. It is believed that 73% of patients with psoriasis present, at least, one comorbidity. The comorbidities already associated to psoriasis include systemic arterial hypertension, *diabetes mellitus*, obesity, metabolic syndrome, intestinal inflammatory disease, in addition to smoking and alcoholism. In turn, current advances in osteoporosis pathogenesis also observe the participation of cytokines IFN-γ, IL-6 and TNF-α. The participation of TNF-α and IL-6 in bone remodeling was already demonstrated, for example, in children presenting idiopathic osteoporosis, showing elevated levels of IL-6; in addition to treatment with anti-TNF-α drugs exerting beneficial effect over bone metabolism of patients with rheumatoid arthritis[6]. In addition, during the condition of chronic inflammation, such as occurs in psoriasis, T lymphocytes are activated and produce soluble RANKL linked to the membrane, which can stimulate bone resorption mediated by the osteoclasts. Cytokines IL-1β and TNF-α can increase the effects of the RANKL and M-CSF (myeloid colony stimulating factor), resulting in bone resorption by means of direct stimulation of osteoclasts and mature osteoclasts precursors. It has been proposed that the relative expression of RANKL and its natural antagonist, osteoprotegerin (OPG), control osteoclastogenesis[7,8]. OPG is a soluble receptor for RANKL that connects to it and avoids the

interaction between RANKL and its receptor, RANK, and, consequently, the stimulation for bone resorption[9-11].

The association of psoriasis with the reduction of bone mineral density (BMD) and osteoporosis is yet controversial, and the studies, limited[12,13]. Many mechanisms are potentially implicated in this association, such as the increase in inflammatory cytokines, drug use, such as retinoids in the treatment of psoriasis, and articulate immobilization, due to dysfunction and pain secondary to psoriatic arthritis[14]. Population study in Taiwan demonstrated that subjects with osteoporosis presented higher prevalence of psoriasis (OR=1,65)[15]. Recent study in Italy associated osteoporosis with psoriasis patients for many years[14]. On the other hand, work conducted in Brazil demonstrated that, despite not presenting decrease in BMD in psoriasis patients, including those with psoriasis arthritis, there was an increase in the frequency of osteoporosis fractures in this population in relation to the controls[6,16-18].

The objective of this study was to determine the serum levels of pro-inflammatory cytokines, of proteins from the osteoprotegerin/RANKL system and of the bone resorption marker, the carboxi-terminal telopeptide of collagen type I (CTx) correlating these dosages with BMD and with the bone mineral content (BMC) in patients with psoriasis and controls.

We highlight that, in literature, there are no studies regarding patients with psoriasis that include dosages of cytokines, bone metabolism markers and bone densitometry at the same moment.

Methods

We studied adult patients with diagnosis of skin psoriasis, with no joint complaints, seen at the dermatology clinic of the Santa Casa of Belo Horizonte. All patients were evaluated by a professional experienced in the diagnosis and treatment of psoriasis. The exclusion criteria were post-menopausal women, men above 70 years of age, smoking, alcoholism, the presence of other chronic inflammatory diseases, acute or chronic infection, previous report or diagnosis of neoplasia or HIV infection, use of systemic retinoid in the last 12 months, current

use of systemic glucocorticoid, insulin, statin, cyclosporine, growth hormone (GH), anabolic agent, hormonal replacement therapy, pregnancy or lactation, and intoxication by vitamin D.

The control group included voluntary patients, with no psoriasis, paired by sex and age, seen at the dermatology clinic of the Santa Casa of Belo Horizonte and with no inflammatory diseases, non-smokers and non-alcoholics.

The calculation of the sample size was based on the difference between the means of the T score of the densitometric measures of spine/femur between the groups with psoriasis with no arthritis and control[18]. Considering the smallest difference between the groups (mean of the T score femur) for a level of significance of 5% and power of 90%, we estimated a sample of 30 patients per group.

Demographic and anthropometric data were obtained by means of interview and physical exam of the participants, procedures performed by one of the researchers. The patients with psoriasis were classified according to severity using the PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Values above ten are considered severe psoriasis.

The subjects were weighed with light clothing and no shoes in Filizola 1-200 kg scale, with precision error of 50 g. Height was measured in mechanical scale with anthropometric ruler, with no shoes. The calculation of the body mass index (BMI) was performed according to the formula: BMI = weight (kg) / height (m^2), and the parameters used were developed by the World Health Organization (WHO)[19].

The waist circumference (WC) was measured with the participant in orthostatic position, at the end of exhalation, with a flexible measuring tape placed horizontally at the medium point between the inferior edge of the rib and the iliac crest. We considered altered the values superior to 88 cm on women and 102 cm on men[20].

The evaluation of the measurements of total BMD, spine BMD, femoral neck BMD, total femur BMD, BMC and body fat were obtained by the DXA on the DXA device model Discovery W (Hologic Bedford, MA, USA), software version 3.3.01, and interpreted by a qualified researcher blind to the clinical state of the participants. The measurements were

taken at a supine position after the removal of all metal accessories, and after 12 hour fasting, including of water. The BMC corresponds to all the bone mass in the body (grams) and the BMD is the BMC of the segment divided by the bone area of the studied segment ($g.cm^2$). The percentage of total fat was calculated by the relation of total fat mass with total body mass. The classification of obesity, considering the proportion of body fat by the DXA, was done according to criteria proposed by Kennedy (2009)[21].

Serums for cytokine dosing were collected in fasting of, at least, four hours in the morning period of the same day of clinical evaluation, and stored at -70°C for posterior analysis by means of the ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) and flow cytometry (CBA) according to recommendation of the kit manufacturer. We performed dosing of cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-23, INF-γ, TNF-α and of bone metabolism markers OPG, CTX, RANKL. All dosages were performed at the same moment by a collaborator blind to the clinical study of the subjects.

Initially, we tested the normality of the analyzed cytokines by means of the Kolmogorov-Smirnov Test. For the comparison of the cytokines per group (psoriasis and controls) and per disease severity, we used the Mann-Whitney test for all cytokines, given that they presented asymmetrical distribution, with the exception of the OPG, which had normal distribution and, therefore, considered the t-Student test. In the cytokine correlation analysis with the results from the densitometry, we considered the Spearman coefficient of correlation.

In the analyzes of the factors associated to the BMD and BMC, for the construction of multivariate models, we considered the variables that presented p value below or equal to 0.10 in the univariate analysis and variables that are known to influence the bone metabolism . In addition, we evaluated the collinearity between variables BMI, WC and percentage (%) of body fat by DXA.

In the multivariate analysis, we constructed linear regression models. We used the backward criteria to remove the variables in the model and, for permanence of the variables in the final model we adopted a level of 5% of significance. After adjusting the final model, we evaluated the adjustment by means of estimating the coefficient of determination (R^2) and diagnosis graphs. In all analysis, we used the SPSS statistical software version 15.0.

This paper was approved in the Institution's Ethics Committee and all patients signed consent form.

Results

During the period from May to November of 2012, we included 34 patients into the study with psoriasis, with no joint complaints, with average age of 46.2±14.6 years, being 21 (61.8%) of the male sex. The average time of disease reported was of 12.5±9.2 years. We included 35 controls with average age of 40.6±12.1 years and 54.3% of the male sex. There was no difference between the groups regarding sex (p=0.628) and age (p=0.099). Sixteen psoriatic patients were under topical treatment, four patients were receiving TNF-α blocker, three patients have been treated with phototherapy (two PUVA and one UVB-NB) and eleven with methotrexate.

The control patients had the following diagnoses: tinea (8), vitiligo (5), mild acne (3), seborrheic keratosis (4), melasma (3), contact dermatitis (2), actinic keratosis (2), solar leucoderma (2) melanocytic nevus (1) lichen planus (1), rosacea (1), granuloma annulare (1), basal cell carcinoma (1), androgenetic alopecia (1).

The patients with psoriasis presented higher levels of cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 and OPG ($p<0.05$). Cytokine IL-12 was non-detectible in the large majority of the samples from both groups. The percentage of undetectable samples in the group of the patients was slightly lower (78.4% against 95% in the controls) and the average values found in the group with psoriasis were higher (1.289pg/ml) in relation to the controls (0.099 pg/ml), justifying the statistically significant difference found (Table 1). Excluding the four cases on anti-TNF medication, there was no change in the analysis. The disease duration was positively related to the IL-2 levels (p=0.048).

In the group of psoriatic patients, we compared the levels of cytokines between severe (PASI≥10) and mild patients. Of the 34 patients with psoriasis, 30 (88.2%) presented PASI below ten, that is, a mild psoriasis at the moment of evaluation. There was no difference in the levels of cytokines when comparing the groups of patients with PASI<10 and PASI≥10.

Table 1. Comparison of serum concentrations of cytokines between cases (n = 34) and controls (n = 35).

	Cases		**Controls**		**P value**
	Median	Interquartile Range	Median	Interquartile Range	
IL2	1.285	1.245-1.306	1.231	1.192-1.285	**0.008**
IL4	1.442	1.417-1.491	1.399	1.351-1.417	**0.001**
IL6	1.317	1.207-1.632	1.196	1.048-1.422	**0.003**
IL-10	0.903	0.871-0.956	0.812	0.746-0.939	**0.006**
IL-12[#]	0.000	0.000-0.193	0.000	0.000-0.000	**0.031**
IL-17A	0.868	0.711-1.080	0.840	0.711-1.173	0.796
IL-23[#]	10.272	7.928-15.510	10.532	7.928-11.839	0.340
IFN-γ	0.614	0.597-0.669	0.614	0.551-0.727	0.722
TNF-α	1.203	1.118-1.250	1.098	1.013-1.315	0.061
CTX[#]	1.127	0.000-0.348	0.052	0.000-0.295	0.441
RANK-L[#]	0.000	0.000-0.056	0.028	0.000-0.142	0.303
OPG[*]	2408.828	±760.438	1565. 976	±649.915	**<0.001**

[#] pg/ml. *Average±SD. (IL interleukin; RANKL: activator of nuclear factor kappa B; OPG: osteoprotegerin; CTX: carboxi-terminal telopeptide of collagen type I; IFN-γ: interferon gamma, TNF-α: tumor necrosis factor alfa; SD- standard deviation).

When comparing the group of patients with psoriasis under systemic treatment (18 patients) with the group in topical treatment (16 patients), we observed that the patients under topical treatment presented higher average values of TNF-α (p=0.016) in relation to those in topical treatment (Table 2).

There was no statistically significant difference between the groups for the variables BMD and BMC. In both groups, the higher the age, the lower the BMD and BMC were. However, we observed a statistically significant correlation of age with the bone variables in the group of the patients with psoriasis for BMD in the femoral neck and total BMD. Regarding the BMI, the higher its value, the higher the BMD and BMC of the controls were. In the group with psoriasis, we observed a significant correlation only in the total femur BMD group (p=0.027). The percentage of fat by DXA presented no significant correlation with the variables referring to BMD and BMC.

Table 2. Comparison of serum cytokines in psoriatic patients under systemic therapy (n = 18) and patients only in topical treatment (n = 16).

	Systemic Treatment		**Topical Treatment**		**P value**
	Median	Interquartile Range	Median	Interquartile Range	
IL2	1.285	1.238-1.292	1.285	1.245-1.356	0.381
IL4	1.432	1.417-1.478	1.460	1.417-1.503	0.505
IL6	1.347	1.187-1.945	1.291	1.207-1.456	0.583
IL-10	0.888	0.871-0.956	0.918	0.871-0.956	0.819
IL-12[#]	0.000	0.000-0.387	0.000	0.000- 0.000	0.896
IL-17A	0.787	0.787-1.010	0.923	0.711-1.080	0.676
IL-23[#]	12.362	8.188-15.116	10.011	7.928-19.201	0.940
IFN-γ	0.614	0.597-0,651	0.666	0.597-0.701	0.340
TNF-α	1.151	1.087-1.216	1.243	1.189-1.134	**0.006**
CTX[#]	0.213	0.043-0.516	0.052	0.000-0.342	0.171
RANK-L[#]	0.000	0.000-0.102	0.000	0.000-0.041	0.470
OPG[*]	2484.677	± 623.799	2220.056	± 876.603	0.299

[#] pg/ml. *Average±SD. (IL interleukin; RANKL: activator of nuclear factor kappa B; OPG: osteoprotegerin; CTX: carboxi-terminal telopeptide of collagen type I; IFN-γ: interferon gamma, TNF-α: tumor necrosis factor alfa; SD- standard deviation).

The correlation analysis of the cytokine levels with the variables referring to the BMD (total BMD, femoral neck BMD, total femur BMD, spine BMD) and BMC presented a few significant inverse correlations. In psoriatic patients, we observed correlation of the OPG and IL-6 with the spine BMD. The total femur BMD was correlated with IL-17A and IL-23, and total BMD with IL-23, OPG and IL-6. Total BMC was lower the higher the doses of OPG and IL-23. In the control group, we observed no significant correlation.

The multivariate analysis included the variables related to cytokines that presented value of $p \leq 0.10$ in the univariate analysis, in addition to variables that are known to influence BMD, such as sex, age, BMI, severe patients (PASI≥10). Due to the multicollinearity between variables BMI, WC and percentage of fat by DXA, we opted for maintaining only the BMI in the model, considering the statistical significance of the univariate analysis.

In the final model of the multivariate analysis of the variable spine BMD, cytokines IL-6 (inverse relation) and IFN-γ (direct relation) remained in the group of patients with psoriasis, and BMI in the control group (direct relation). In the analysis referent to femoral neck BMD, variables age (inverse relation) and BMI (direct relation) remained in the final model of cases and controls. Considering the total femur BMD, only the BMI (direct relation) remained in

the final model in both groups. In the multivariate analysis of the total BMD, no variable presented statistical significance in the group with psoriasis, and only the BMI (direct relation) remained in the control group. In the final model of the BMC as a response variable, the variables, sex (male), age (inverse relation) and BMI (direct relation) remained. In the group with psoriasis, the OPG was also maintained in the model (inverse relation) (Table 3).

Table 3. Multivariate analysis of factors associated with spine BMD, total femur BMD, femoral neck BMD and CMO in patients with psoriasis and controls.

Response Variable	Group	Explanatory Variable	CI 95%	P value
Spine BMD	Cases	IL-6	-0.028; -0.001	0.037
		IFN-γ	0.017; 1.117	0.044
	Controls	BMI	0.006; 0.021	0.001
Femoral neck BMD	Cases	Age	-0.007;0.000	0.027
		BMI	0.001;0.023	0.041
		OPG	0.000;0.000	0.032
	Controls	Age	-0.006;0.000	0.032
		BMI	0.015;0.030	<0.001
Total femur BMD	Cases	BMI	0.001;0.023	0.027
	Controls	BMI	0.015;0.029	<0.001
Total BMD	Cases	OPG	0.000;0.000	0.043
	Controls	BMI	0.007;0.018	<0.001
BMC	Cases	Sex (man)	-697.597;-138.922	0.005
		Age	-20.702;-1.930	0.020
		BMI	3.758;54.371	0.026
		OPG	-0.357;-0.079	0.003
	Controls	Sex (man)	-611.929;-194.802	<0.001
		BMI	25.529-68.899	<0.001

BMD: bone mineral density; BMI: body mass index; OPG: osteoprotegerin; IL: interleukin; IFN-γ: interferon-gamma; CI: confidence interval.

Discussion

Cytokines play an important role in the pathophysiology of psoriasis. Our findings of elevated levels of cytokines in these group of patients corroborate what other authors have already demonstrated[22-27]. Arican *et al*. (2005), when studying the association of the levels of some pro-inflammatory cytokines (IFN-γ, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17A and IL-18) on patients

with psoriasis and controls, also found more elevated levels of all cytokines, with the exception of IL-17A, in patients with psoriasis[28].

The elevation of IL-2 occurs by stimulation of the TNF-α, especially the one connected to the cellular membrane, justifying the elevated levels found in this study[29]. In addition to stimulating several inflammatory cytokines, the TNF-α is capable of favoring the synthesis of regulating factors and cytokines, such as IL-10, as a form of inhibiting the transcription and consequent increase of the TNF-α[29,30]. This can explain the more elevated levels of IL-10 found in the group with psoriasis in relation to the controls. In addition, it has already been demonstrated that patients under treatment with anti-psoriatic drugs present a higher expression of the mRNA of IL-10 on mononucleated cells of peripheral blood, suggesting that IL-10 might present anti-psoriatic properties[31].

IL-4 has an important role in the change of response Th-1 to Th-2, as well as it is capable of inhibiting the production of IFN-γ. Some authors have already even proposed psoriasis treatment with IL-4[32,33]. The finding of more elevated levels of IL-4 in the group with psoriasis contradicts the expected for this group of patients however it can be understood as a compensatory response.

OPG is secreted by cells of the bone stroma and by strains of osteoblast cell, and inhibits osteoclastogenesis while avoiding the interaction of the RANKL with its activated nuclear receptor (RANK). Its increase seems to be a compensatory mechanism against the stimulation of osteoclastic bone resorption, which can be present in this group of psoriatic patients secondary to the chronic inflammatory process related to the disease, including cytokines TNF-α, IL-2, IL-6 and IL-12. Attia *et al.* (2011) also found more elevated levels of OPG in patients with psoriasis when compared to the controls[9]. OPG, expressed by the osteoclasts, can have an auto-regulatory role in the late phase of osteoclastogenesis[34].

We observed no difference between the groups considering RANKL and the OPG/RANKL relation, despite knowing the capacity of activated T lymphocytes in producing soluble RANKL and RANKL connected to the membrane. This increase in RANKL seems to occur especially in patients with psoriasis arthritis, but our study included only patients with

psoriasis with no joint compromising, which seems to explain the absence of difference between the groups[7,35].

We observed no difference in the group of severe patients classified by PASI score (PASI≥10) in relation to patients with mild disease, probably due to the small number of patients in the first group. In the analysis regarding the type of treatment (topical X systemic), the patients in topical treatment presented more elevated levels of TNF-α probably because the systemic treatment is able to better control the inflammatory response in relation to topical treatment.

Despite not occurring statistically significant difference between the groups in relation to the variables referring to BMD and BMC, we note a tendency for smaller BMC in patients with psoriasis. We must highlight that the studied population is relatively young, with low prevalence of osteoporosis/osteopenia, according to literature. In this way, a long-term follow up is necessary to verify if the maintenance of the chronic inflammatory process present in psoriasis will be capable of impacting bone mass in a more significant manner.

Many factors are known as capable of influencing the peak of bone mass reached up until the third decade of life: nutritional factors, including intake of calcium and vitamin D, hormonal profile and physical activity. With the increase in age, from the third decade of life, there is a reduction in BMD. Literature is controversy considering body fat. Traditionally, it was accepted that the increase in body fat would be protecting for osteoporosis, however, the increase in mechanic load can cause damage to the bone structure[36]. In this study, we found that the higher the BMI and age, the higher BMD and BMC will be, corroborating the data found in literature. In addition, both case and controls of the male sex presented higher BMC values. Nutritional factors and physical activity were not evaluated.

In patients with psoriasis, we observed inverse and significant correlation of OPG and of cytokines IL-6, IL-17 and IL-23, with variables referring to BMD. The increase of OPG resulting in lower BMD, as previously explained, was probably compensatory response of the OPG to the increase in osteoclastic activity and consequent reduction of the BMD. IL-6, cytokine that participates of psoriasis pathophysiology, is produced by the osteoblasts and cells of the bone marrow, and participates in the catabolic process of the bone, which justifies

its negative correlation to the BMD[37]. Elevated levels of IL-6 were already associated to osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis and mastocytosis[38,39].IL-17A and IL-23 are cytokines fundamental in psoriasis physiopathology, and seem to influence the BMD. The cytokines produces by Th-17 cells, including IL-17A and IL-23, are important immune-modulators of osteoclastic activity[40].

We can highlight as limitation of this study, the difficulty in studying the cytokines. These proteins generally act in very low concentrations and present very short half-life, in addition to exerting their effects locally, therefore serologic levels to often not correspond to the occurred event[41]. The transversal analysis of the patients does not allow us to evaluate the long-term effect of the inflammatory process in bone metabolism.

Conclusion

Patients with psoriasis presented higher levels of cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 and OPG compared to controls. The chronic inflammatory process associated to psoriasis seems to be capable of influencing other systems, such as bone metabolism, which can be explained by the negative correlation of cytokines involved in the pathogenesis of psoriasis (IL-6, IL-17A and IL-23) with BMD variables.

The study of these immunologic mechanisms involved in psoriasis contributes for the better treatment of these patients and permits the precocious identification of comorbidities.

References

1. Nedoszytko B, Sokołowska-Wojdyło M, Ruckemann-Dziurdzińska K, Roszkiewicz J, Nowicki RJ (2014) Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis. Postepy Dermatol Alergol 31:84-91.

2. Croxford AL, KuliG P, Becher B (2014) IL-12-and IL-23 in health and disease. Cytokine Growth Factor Rev 25:415-21.

3. Moorchung N, Vasudevan B, Mani NS, Verma R (2014) Expression of tumor necrosis factor-α and nuclear factor-kappaB/RelA and the pathogenesis of psoriasis. Indian J Pathol Microbiol 57:205-208.

4. Verghese B, Sonu Bhatnagar S, Tanwar R, Bhattacharjee J (2011) Serum Cytokine Profile in Psoriasis-A Case–Control Study in a Tertiary Care Hospital from Northern India. J Clin Biochem 26:373-377.

5. Romiti R (2013). Compêndio de psoríase. 2 ed. Elsevier, Rio de Janeiro.

6. Kastelan D, Kastelan M, Massari LP, Korsic M (2006) Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-α and IL-6 concentrations. Med Hypothese 67: 1403-1405.

7. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM (2003) Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. J Clin Invest 111:821–831.

8. Stolina M, Adamu S, Ominsky M, Dwyer D, Asuncion F, Geng Z *et al* (2005). RANKL is a Marker and Mediator of Local and Systemic Bone Loss in Two Rat Models of Inflammatory Arthritis. J Bone Miner Res 20:1756-1765.

9. Attia EAS, Khafagy A, Abdel-Raheem S, Fathi S, Saad AA (2011) Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. Int J Dermatol 50:30-35.

10. Walsh NC, Gravallese EM (2004) Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. Curr Opin Rheumatol 16:419-427.

11. Melmed S, eds (2011) Williams Textbook of Endocrinology. Elsevier.

12. Sanz LA (2007) Psoriasis, a systemic disease? Actas Dermosifiliogr 98: 396-402.

13. Dreiher J, Weitzman D, Shapiro J, Davidovici B, Cohen AD (2008) Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case–control study. Br J Dematol 159:956-960.

14. D'Epiro S, Marocco C, Salvi M, Mattozzi C, Luci C, Macaluso L, *et al* (2014) Psoriasis and bone mineral density: Implications for longterm patients. J Dermatol 41:783-787.

15. Keller JJ, Kang JH, Lin HC (2013) Association between osteoporosis and psoriasis: results from the Longitudinal Health Insurance Database in Taiwan. Osteoporos Int 24:1835-1841.

16. Millard TP, Antoniades L, Evans AV, Smith HR, Spector TD, Barker JN (2001) Bone Mineral density of patients with chronic plaque psoriasis. Clin Exp Dermatol 26: 446-448.

17. Balato N, Balato A, Gallo L, Napolitano M, Patruno C, Ayala F (2012) Psoriasis and osteoporosis: data from a Southern Italian population. Arch Osteoporos 7:321-323.

18. Borman P, Babaoğlu S, Gur G, Bingol S, Bodur H (2008) Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. Clin Rhematol 27:443-447.

19. World Health Organization (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 894:1-253.i-xii.

20. World Health Organization (1995) Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 854:1-452.

21. Kennedy AP, Shea JL, Sun G (2009) Comparison of the classification of obesity by BMI vs. Dual-energy X-ray Absorptiometry in the Newfoundland population. Obesity 17: 2094-2099.

22. Abanmi A, Al Harthi F, Al Agla R, Khan HA, Tariq M (2005) Serum levels of proinflammatory cytokines in psoriasis patients from Saudi Arabia. Int J Dermatol 44:82–83.

23. Mussi A, Bonifati C, Carducci M, D'Agosto G, Pimpinelli F, D'Urso D *et al* (1997) Serum TNFalpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. J Biol Regul Homeost Agents 11:115–118.

24. Chodorowska G (1998). Plasma concentrations of IFNgamma and TNF-alpha in psoriatic patients before and after local treatment with dithranol ointment. J Eur Acad Dermatol Venereol 10:147–151.

25. Mizutani H, Ohmoto Y, Mizutani T, Murata M,Shimizu M (1997) Role of increased production of monocytesTNF-α, IL-1β and IL-6 in psoriasis: relationto focal infection, disease activity and responses totreatments. J Dermatol Sci 14:145–153.

26. Okubo Y, Koga M (1998) Peripheral blood monocytes in psoriatic patients overproduce cytokines. J Dermatol Sci 17:223–232.

27. Szepietowski JC, Bielicka E, Nockowski P, Noworolska A, Wasik F (2000) Increased interleukin-7 levels in the sera of psoriatic patients: lack of correlations with interleukin-6 levels and disease intensity. Clin Exp 25:643-647.

28. Arican O, Aral M, Ciragil SSP (2005) Serum levels of TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. Mediators Inflamm 2005:273-279.

29. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP (2008). Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Therap 117:244-279.

30. Lima EA, Lima MA (2011) Imunopatogênese da psoríase: revisando conceitos. An Bras Dermatol 86:1151-1158.

31. Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, Jasulaitis D, Leupold M, Audring H, *et al* (1998) IL-10 Is a Key Cytokine in Psoriasis Proof of Principle by IL-10 Therapy: A New Therapeutic Approach. J Clin Invest 101:783–794.

32. Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, Dugas M, Mailhammer R, van Eden W, *et al* (2003) Interleukin-4 therapyof psoriasis induces Th2 responses and improves humanautoimmune disease. Nat Med 9:40-6.

33. Weigert C, Röcken M, Ghoreschi K (2008) Interleukin 4 as a potential drug candidate for psoriasis. Expert Opin Drug Discov 3:357-68.

34. Kang JH, Ko HM, Moon JS, Yoo HI, Jung JY, Kim MS*, et al* (2004) Osteoprotegerin expressed by osteoclasts: an autoregulator of osteoclastogenesis. J Dent Res 93:1116-1123.

35. Assmann G, Pfoehler C, Simon P, Pfreundschuh M, Tilgen W, Wieczorek S (2011) Genetic variations in the genes encoding receptor activator nuclear factor Îº B(RANK), receptor activator nuclear factor Îº B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a case-control study. J Dermatol 38:519-523.

36. Reuter C, Stein CE, Vargas DM (2012) Massa óssea e composição corporal em estudantes universitários. Rev Assoc Med Bras 58:328-334.

37. Serakides R, Nunes VA, Silva CM, Ocarino NM Ribeiro AFC (2003) A Osteoporose e os Distúrbios Endócrinos da Tireóide e das Gônadas. Arq Bras Endocrinol Metab 47:228-236.

38. Edwards CJ, Williams E (2010). The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. Osteoporos Int 21:1287-1293.

39. Theoharides TC, Boucher W, Spear K (2002). Serum interleukin-6 reflects disease severity and osteoporosis in mastocytosis patients. Int Arch Allergy Immunol 128:344-50.

40. Gillespie MT (2007). Impact of cytokines and T lymphocytes upon osteoclast differentiation and function. Arthritis Res Ther 99-103.

41. Varella PPV, Forte WCN (2001) Citokines: a review. Rev Bras Alerg Imunopatol 24:146-154.

6-CONSIDERAÇÕES FINAIS

A psoríase há algumas décadas era considerada uma doença limitada à pele, entretanto, atualmente sabe-se que se trata de uma doença inflamatória sistêmica com várias comorbidades já bem estabelecidas e outras emergentes (DONIGAN, 2015).

Resultados desse estudo demonstraram uma alta prevalência de obesidade nos pacientes com e sem psoríase principalmente quando se utilizou a porcentagem de gordura pela DXA para se classificar a obesidade. Sabe-se que a obesidade é uma comorbidade já classicamente associada à psoríase, entretanto, nesse estudo não se observou diferença em relação ao grupo controle. A prevalência de sobrepeso/obesidade encontrada no grupo estudado utilizando-se a classificação pelo IMC (61,1%) estão de acordo com o encontrado no estudo de Baeta *et al.* (2014) (64,4%) realizado na mesma cidade em população com idade e perfil sócio-econômico semelhantes. Vale destacar que ao utilizarmos um grupo controle com o mesmo nível sócio-econômico, sexo e idade que os pacientes estudados demonstramos que apesar da psoríase poder estar associada à obesidade, existem também outros fatores como o baixo nível sócio-econômico que podem influenciar na prevalência de obesidade da população (BAETA *et al*., 2014). Contrariando o demonstrado, pesquisa realizada na região sul do país encontrou diferença na prevalência de obesidade entre pacientes com psoríase (79,1%) e controles (56,6%) (MENEGON *et al.,* 2014).

A DXA parece ser o melhor método na avaliação da composição corporal. Entretanto, nesse estudo não foi demonstrada uma boa correlação do diagnóstico de obesidade pela DXA em comparação ao diagnóstico pelo IMC e CA. Estudos recentes demonstraram que os parâmetros da DXA que melhor se correlacionariam com o IMC e CA seriam a massa de gordura total e do tronco (em Kg) ao invés da porcentagem de gordura corporal (KIM *et al*., 2014). Novos estudos são necessários para se verificar se nos pacientes com psoríase essa associação se aplica. Além disso, ainda não é bem estabelecido se justificaria a utilização rotineira da DXA na avaliação exclusiva da obesidade desse grupo de pacientes. Sabe-se que a importância da DXA nesses pacientes vai além do diagnóstico de obesidade ao fornecer valiosas informações sobre o conteúdo mineral ósseo (CMO).

A análise do CMO demonstrou uma tendência de menor CMO no grupo com psoríase apesar de não ter sido identificada diferença estatisticamente significativa. Já a análise estratificada

por sexo mostrou que os pacientes do sexo masculino apresentaram menor CMO (p =0,007) e menor DMO (p = 0,027) em relação aos controles. O processo inflamatório presente na psoríase é responsável pela liberação de citocinas pró-inflamatórias que apresentam não só ação local na pele mas também efeitos sistêmicos. Dentre as citocinas destacam-se o RANKL e o TNF-α produzidos em maior quantidade pelos linfócitos T e B nos pacientes com psoríase. O efeito dessas citocinas na reabsorção óssea já é bem conhecido, entretanto, a associação da psoríase com a DMO continua controversa e a maioria dos estudos ainda demonstra essa associação apenas nos pacientes com artrite psoriásica (KINCSE *et al*., 2015; KOCIJAN *et al*., 2015). O menor CMO identificado apenas nos pacientes com psoríase do sexo masculino em relação aos controles favorece a hipótese de que fatores hormonais também poderiam interferir no CMO desses pacientes. Sabe-se que nas mulheres a deficiência de estrogênio é um fator preponderante na ocorrência de osteopenia/osteoporose e que os homens somente vão apresentar um risco aumentado para baixa massa óssea após 70 anos de idade. Vale ressaltar que a população do nosso estudo apresentava média de idade bem mais baixa (em torno de 40 anos de idade) e que homens acima de 70 anos foram excluídos do estudo. Os mecanismos envolvidos no comprometimento mais relevante nos pacientes do sexo masculino como também demonstrado por Dreiher *et al*. (2009) ainda precisa ser melhor estudado.

A vitamina D participa do processo de crescimento e diferenciação dos queratinócitos além de influenciar na função imune das células dendríticas e linfócitos T sendo capaz de inibir a produção de IL-6, citocina elevada nos pacientes com psoríase (SCHWALFENBERG, 2011). Nesse trabalho não foi demonstrada diferença entre os grupos para os níveis de vitamina D. Apesar da produção dessa vitamina poder estar comprometida pela presença das lesões na pele, os pacientes com psoríase frequentemente são instruídos a se exporem ao sol para o tratamento das lesões. Na literatura também não há ainda consenso dessa associação.

Esse trabalho foi o pioneiro na avaliação simultânea da DMO, dos marcadores do metabolismo ósseo e das principais citocinas envolvidas na fisiopatologia da psoríase. A psoríase é uma doença inflamatória imune-mediada com a participação de linfócitos T-helper, Th1, Th17 e Th22. Estudos clínicos já demonstraram elevação das citocinas TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-17A, IL-22, IL-26 na psoríase (MICHALAK-STOMA *et al.,* 2011). O estudo das citocinas é bastante delicado já que muitas apresentam meia-vida curta e exercem seus efeitos localmente, portanto seus níveis sorológicos podem não corresponder ao evento ocorrido. Além disso, atuam em concentrações muito baixas e sua síntese ocorre após estimulação

antígena (VARELLA & FORTE, 2011). Vale destacar também que as citocinas podem apresentar inicialmente níveis mais elevados como forma compensatória ao processo inflamatório. Encontramos nesse trabalho como descrito na literatura níveis mais elevados nos paciente com psoríase das citocinas IL-2, TNF-α, IL-6, IL-12, além de níveis mais altos de IL-4, citocina aumentada predominantemente em respostas Th2, mas também, pode ser estimulada em menor grau pela resposta Th1, e IL-10, responsável pela regulação do processo inflamatório. Outras citocinas, IL-23, IL-17A e IFN-γ, entretanto, envolvidas na fisiopatologia da psoríase não se mostraram elevadas. Alguns autores justificam que o IFN-γ e a IL-17A detectados nas lesões de psoríase são produzidos localmente e não originados do sangue periférico. Dessa forma, os dados da literatura sobre a elevação dos níveis séricos de IFN-γ e IL-17A na psoríase são controversos (MICHALAK-STOMA *et al.,* 2011).

O eixo RANK-RANKL-OPG corresponde a um outro grupo de biomarcadores na psoríase. Os estudos realizados até o momento confirmam o papel do RANKL no estímulo à osteoclastogênese na artrite psoriásica. Nos pacientes com psoríase sem artrite os dados ainda são conflitantes. O aumento do risco de desenvolver osteoporose por um pacientes com psoríase está relacionado ao processo inflamatório crônico. A correlação entre o sistema imune e o metabolismo ósseo é bem estabelecida e OPG e RANKL tem papel na ativação de células T, inflamação crônica e reabsorção óssea. De acordo com o demostrado por Bartosińska *et al.* (2015) e Attia *et al.* (2011) os pacientes com psoríase desse estudo também apresentaram níveis significativamente mais elevados de OPG.

Nos pacientes com psoríase observou-se correlação inversa da OPG, IL-6, IL-17A e IL-23 com as variáveis de DMO e CMO demonstrando a interação do sistema imune com o metabolismo ósseo nesse grupo de pacientes.

Por se tratar de estudo desenvolvido em uma população específica de um único centro não é possível fazermos generalizações para todo o grupo de pacientes com psoríase mas é de grande importância na construção do conhecimento de uma nova comorbidade associada à doença. A partir desses dados deve-se considerar a realização de DXA nos pacientes com psoríase principalmente naqueles com mais fatores de risco para osteopenia/osteoporose como tabagismo, por exemplo, incluindo os pacientes do sexo masculino que podem estar sob maior risco de comprometimento da mineralização óssea como observado nesse trabalho.

Por se tratar de análise transversal, a relação causal da psoríase com a baixa massa óssea não pode ser definitivamente estabelecida. Estudos prospectivos são necessários para que essa relação possa ser melhor estabelecida.

7- CONCLUSÃO

A partir do estudo de 42 pacientes portadores de psoríase sem comprometimento articular e 41 controles pareados por sexo e idade, conclui-se:

1. A DXA demonstrou maior prevalência de obesidade quando comparada ao IMC e CA tanto nos pacientes com psoríase quanto nos controles.
2. A CA alterada apresentou uma boa concordância com o diagnóstico de obesidade pela DXA apenas nas pacientes com psoríase do sexo feminino.
3. Não houve diferença na prevalência de obesidade entre os pacientes com psoríase e controles.
4. Pacientes do sexo masculino com psoríase apresentaram menor CMO que controles do mesmo sexo.
5. Pacientes com psoríase apresentam níveis mais elevados de importantes citocinas inflamatórias (IL-12, IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2) e também de OPG, provavelmente uma resposta compensatória ao maior estímulo à osteoclastogênese que poderia ocorrer nesses pacientes.
6. As dosagens de OPG, IL-6, IL-17A e IL-23 correlacionaram-se negativamente com as medidas de avaliação da DMO.
7. Não houve diferença nos níveis de citocinas inflamatórias nos pacientes com psoríase grave e não grave de acordo com o PASI.
8. Pacientes em tratamento sistêmico tiveram menores valores medianos de TNF-α em relação àqueles apenas com tratamento tópico.

8-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATTIA, E.A.S., *et al. Assessment* of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity**. Int J Dermatol,** v. 50 n. 1, p. 30-5, Jan. 2011.

BAETA, I.G.; BITTENCOURT, F.V.; GONTIJO. B.; GOULART, E.M. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. **An Bras Dermatol,** v.89 n.5, p. 735-744, Set./Oct. 2014.

BALATO, N., *et al.* Psoriasis and osteoporosis: data from a Southern Italian population. **Arch Osteoporos,** v.7 n.1-2, p.321-323, Dec. 2012.

BARTOSINSKA, J. *et al.* The Assessment of Selected Bone and Cartilage Biomarkers in Psoriatic Patients from Poland. **Mediators Inflamm, 2015 <** http://dx.doi.org/10.1155/2015/194535>.

BORMAN, P., *et al.* Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. **Clin Rhematol,** v.27 n. 4, p. 443-447, Abr. 2008.

BRESSAN, A.L.; SILVA, RS; FONTENELLE, E.; GRIPP, A.C. Imunossupressores na Dermatologia. **An Bras Dermatol,** v.85 n.1, Jan./Feb. 2010.

CATHER, J.C. CROWLEY, JJ. Use of Biologic Agents in Combination with Other Therapies for the Treatment of Psoriasis. **Am J Clin Dermatol,** v.15 n.6, p. 467-478, Nov. 2014.

CHIANG, Y.Y.; LIN, H.W. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a population based-study in Taiwan. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 26 n.1, p.59-65, Jan. 2012.

CIPRIANI, R.; FARIAS, M.L.F. Osteoporose após transplante de órgãos sólidos. **Arq Bras Endocrinol Metab,** v.49 n.3, p. 369-377, Jun. 2005.

CRISSEY, J.T.; PARISH, L.C. Two hundred years of dermatology. **J Am Acad Dermatol,** v. 39 n.6, p. 1002-1006, Dec. 1998.

CROXFORD, A.L.; KULIG, P.; BECHER, B. IL-12-and IL-23 in health and disease. **Cytokine Growth Factor Rev**, v.25 n.4, p. 415-421, Aug. 2014.

CZARNECKA-OPERACZ, M.; SADOWSKA-PRZYTOCKA, A. The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis - the updated knowledge. **Postepy Dermatol Alergol**, v.31 n.6, p.392-400, Dec. 2014.

DAS U. Is obesity an inflammatory condition? **Nutrition,** v.17 n.11-12, p.953-966, Nov/Dec. 2001.

D'EPIRO, S., *et al.* Psoriasis and bone mineral density: Implications for longterm patients. **J Dermatol,** v.41 n.9, p.783-787, Sep. 2014.

DHIR, V.; AGGARWAL, A. Psoriatic arthritis: a critical review. **Clin Rev Allergy Immunol,** v.44 n.2, p. 141-148, Apr. 2013.

DOGRA, S.; YADAV, S. Acitretin in psoriasis: an evolving scenario. **Int J Dermatol**, v. 53 n.5, p. 525-538, May 2014.

DONIGAN, J.M. Psoriasis-related topics included targeted therapies, safety of biologies, comorbidities. **J Clin Aesthet Dermatol,** v.8 n.7, p. 8-16, Jul. 2015.

DREIHER,J., *et al*. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case–control study. **Br J Dematol,** v.159 n.4, p.956-960, Sept. 2008.

DREIHER, J.; WEITZMAN, D.; COHEN, A.D. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? **J Inv Dermatol,** v. 129 n. 7, p. 1643-1649, Jul. 2009.

DUARTE, V.G.; PORTO-SILVA, L.; OLIVEIRA, M.F.P. Epidemiology and treatment of psoriasis: a Brazilian perspective. **Psoriasis: Targets and Therapy**, v.5 s.n., p. 55-64, Apr. 2015.

EBELING, P.R. Approach to the Patient with Transplantation-Related Bone Loss. **J Clin Endocrinol Metab,** v.94 n.5, p.1483–1490, May 2009.

ECKEL, R.; GRUNDY, S.; ZIMMET, P. The metabolic syndrome. **Lancet,** v.365 n.9468, p. 1415-1428, Apr. 2005.

FARÍAS, M.M.; SERRANO, V.; de la CRUZ, C. Psoriasis and Obesity: A Review and Practical Recommendations M.M. **Actas Dermosifiliogr,** v.102 n.7, p. 505-509, Sep. 2011.

FREIMAN, A.; BARANKIN, B. Psoriasis. **CMAJ**, v.185 n.3, p. E174, Feb 2013.

GUDJONSSON, J.E.; ELDER, J.T. Psoriasis: epidemiology. **Clin Dermatol**, v.25 n.6, p.535-546, Nov-Dec. 2007.

GUPTA, R.; DEBBANEH, M.G.; LIAO, W. Genetic Epidemiology of Psoriasis**. Curr Dermatol Rep,** v.3 n.1, p. 61-78, Mar. 2014.

HALVERSTAM, C.P.; ZEICHNER, J.; LEBWOHL, M. Lack of significant skeletal changes after long-term, low-dose retinoid therapy: case report and review of the literature. **J Cutan Med Surg,** v. 10 n. 6, p. 291-299, Nov./Dec. 2006.

HENSELER, T.; CHRISTOPHERS, E. Disease concomitance in psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 32 n.6, p. 982-986, Jun. 1995.

HERON, M.,*et al*. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. **Arch Dermatol**, v. 141 n.12, p. 1527-1534, Dec. 2005.

INDRIDASON, O.S.; FRANZSON, L.; SIGURDSSON, G. Serum osteoprotegerin and its relationship with bone mineral density and markers of bone turnover**Osteoporos Int**, v. 16 n. 4, p. 417-23, Abr. 2005.

KANIS, J.A., *et al.* The diagnosis of osteoporosis. **J Bone Miner Res,** v. 9, n. 8, p. 1137-1140, Ago.1994.

KARACA, S., *et al.* Might psoriasis be a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome? **Sleep Breath**, v.17 n.1, p.275-280, Mar. 2013.

KASTELAN, D., *et al.* Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-α and IL-6 concentrations. **Med Hypotheses**, v.67 n.6, p. 1403-5, Dec. 2006.

KELLER, J.J., *et al.* Association between osteoporosis and psoriasis: results from the Longitudinal Health Insurance Database in Taiwan. **Osteoporos Int**, v.24 n.6, p.1835–1841, Jun. 2013.

KIM, S.G. *et al.* Relationship between indices of obesity obtained by anthropometry and dual-energy X-ray absorptiometry: The Fourth and Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV and V, 2008-2011). **Obes Res Clin Pract**, Dec. 2014 [Epub ahead of print].

KINCSE, G. Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. **Dermatol,** v.42 n.7, P.679-684, Jul. 2015.

KOCIJAM, R. *et al*. Quantitative and Qualitative Changes of Bone in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients. **J Bone Miner Res,** Mar. 2015. [Epub ahead of print]

LESLIE, W.D.; SCHOUSBOE, J.T. A review of osteoporosis diagnosis and treatment options in new anda recently updated guidelines on case finding around the world. **Curr Osteoporos Rep**, v. 9 n. 3, Sep. 2011.

LINDERGARD B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. **Dermatologica,** v. 172 n.6, p.298-304, Nov/Dec. 1986.

LOWES, M.A.; SUÁREZ-FARIÑAS, M.; KRUEGER J.G. Immunology of psoriasis. **Annu Rev Immunol,** v.32 s.n., p. 227-255, Mar.2014.

MEASE, P.J., ARMSTRONG, A.W. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis.**Drugs,** v.74 n.4, p.423-441, Mar.2014.

MELMED, S., *et al*. eds. **Williams Textbook of Endocrinology**. 12 ed., S.L.: Elsevier, 2011.1920 p.

MENEGON, D.; PEREIRA, A.G.; CAMERIN, A.C.; CESTARI, T.B. Psoriasis and comorbidities in a southern Brazilian population: a case-control study. **Int J Dermatol,** v. 53 n. 11, p. e518-e525, Nov. 2014.

MICHALAK-STOMA, A. *et al.* Cytokine network in psoriasis revisited. **Eur Cytokine Netw,** v.22 n.4, p.160-168, Dec. 2011.

MILLARD, T.P., *et al.*Bone Mineral density of patients with chronic plaque psoriasis. **Clin Exp Dermatol.,** v. 26 n. 5, p. 446-448, Jul. 2001.

MOORCHUNG, N.,*et al* .Expression of tumor necrosis factor-α and nuclear factor-kappaB/RelA and the pathogenesis of psoriasis. **Indian J Pathol Microbiol,** v.57 n.2, p.205-208, Apr-Jun. 2014.

MROWIETZ, U.; ELDER, J.T.; BARKER, J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients**. Arch Dermatol Res,** v. 298 n.7., p.309-319, Dec. 2007.

NEDOSZYTKO, B., *et al.* Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis. **Postepy Dermatol Alergol**, v.31 n.2, p.84-91, May 2014.

NEIMANN, A.; SHIN, D.; WANG, X.; MARGOLIS, D.; TROXEL, A.; GELFAND M. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. **J Am Acad Dermatol,** v.55 s.n., p. 829-835, Nov. 2006.

NI, C.; CHIU, M.W. Psoriasis and comorbidities: links and risks. **Clin Cosmet Investig Dermatol,** v.7 s.n., p.119–132, Apr. 2014.

OLIVEIRA, M.F.S.P.; ROCHA, B.O.; DUARTE, G.V. **An Bras Dermatol**, v. 90 n.1, p.9-19, Jan/Feb. 2015.

ONUMAH, N.; KIRCIK, L.H. Psoriasis and its comorbidities. **J Drugs Dermatol,** v.11 n. s.n., p. S5-10, May 2012.

PRIETO-PÉREZ, R., *et al*. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs. **Autoimmune Dis,** v.2013 s.n., p.13086, Aug. 2003.

RABEONY H., *et al.* Inhibition of keratinocyte differentiation by the synergistic effect of IL-17A, IL-22, IL-1α, TNFα and oncostatin M. **PLoS One,** v.9 n.7, p. e101937, Jul. 2014.

RACZ, E.; PRENS, E.P.. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. **Dermatol Clin,** v.33 n.1, p. 79-89, Jan. 2015.

RAPOSO, A.A.; SCHETTINI, A.P.M.; SARDINHA, J.C.G.; PEDROSA, V.L. Nosological profile in a dermatology referral center in the state of Amazonas – Brazil. **An Bras Dermatol,** v. 86 n.3, p. 463-468, May/Jun. 2011.

RAYCHAUDHURI, S.K.; MAVERAKIS, E.; RAYCHAUDHURI, S.P. Diagnosis and classification of psoriasis. **Autoimmun Rev,** v.13 n.3-4, p. 490-495, Apr/May 2014.

RICCIARDI, B.F.; PAUL, J.; KIM, A..; RUSSELL, L.A.; LAN, J.M. Osteoporosis drug therapy strategies in the setting of disease-modifying agents for autoimmune disease. **Osteoporos Int,** v.24 n.2, p.423-432, Feb. 2013.

RITCHLIN, C.T. *et al.* Mechanisms of TNF-α– and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. **J Clin Invest**, v. 111 n. 6, p. 821-831, Mar. 2003.

ROMITI, R. **Compêndio de psoríase**. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 432 p.

SANZ, L.A. Psoriasis, a systemic disease? **Actas Dermosifiliogr,** v. 98 n.6, p.396-402, Jul-Aug. 2007.

SCHERER, P. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. **Diabetes,** v.55 n.6,1537-1545, Jun. 2006.

SCHONS, K.R., *et al.* Nail psoriasis: a review of the literature. **An Bras Dermatol,** v. 89 n.2, p.312-317, Mar-Apr. 2014.

SCHWALFENBERG, G.K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. **Mol Nutr Food Res**, v. 55 n.1, p. 96-108. Jan. 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Consenso Brasileiro de Psoríase.** 2 ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012. 172 p.

STOLAR, M. Metabolic syndrome: controversial but useful. **Cleve Clin J Med,** v. 74 n.3, p. 205-208, Mar. 2007.

STOLINA, M., *et al.* J **Bone Miner Res,** v. 20 n.10, p. 175617-65, Jun. 2005.

TAN, E.S.; CHONG, W.S.; TEY, H.L. Nail psoriasis: a review. **Am J Clin Dermatol,** v. 13 n.6, p. 375-388, Dec. 2012.

THAÇI, D. *et al*. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. **J Am Acad Dermatol,** v.73 n.3, p. 400-409, Sep. 2015.

TRIPATHY, D., *et al*. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. **Diabetes,** v.52 n.12, p. 2882-2887, Dec. 2003.

UPTODATE. Evaluation and treatment of premenopausal osteoporosis. 2012.

VALDIMARSSON, H. The genetic basis of psoriasis. **Clin Dermatol**, v.25 n.6, p.563-567, Nov-Dec. 2007.

VAN DE KERKHOF, P.C. An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. **Dermatol Clin,** v.33 n.1, Jan. 2015.

VARELLA, P.P.V., FORTE, W.C.N. Citokines: a review. **Rev Bras Alerg Imunopatol,** v.24 n.4, p. 146-154, Jul./Ago. 2001.

VERGHESE B., *et al.* Serum Cytokine Profile in Psoriasis-A Case–Control Study in a Tertiary Care Hospital from Northern India. **J Clin Biochem,** v. 26 n.4,p.373-377, Oct-Dec. 2011.

WALSH, N.C.; GRAVALLESE, E.M. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. **Curr Opin Rheumatol**, v. 16 n. 4, p. 419-427, Jul. 2004.

WOLK, K., *et al.* The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis. **Eur J Immunol**, v. 39 n.12, p. 3570-3581, Dec. 2009.

APÊNDICES

APÊNDICE A- Projeto de Pesquisa

PROTOCOLO DE PESQUISA

I.1. TÍTULO DO PROJETO:

Avaliação da densidade mineral óssea comparada aos níveis de citocinas pró-inflamatórias e do sistema osteoprotegerina-RANKL em pacientes com psoríase e artrite psoriásica.

I.2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL*

Nome: Maria Marta Sarquis Soares (orientadora)
Identidade: M3225197 CPF: 74237748634
Endereço: Rua Martim de Carvalho 395/500
Correspondência: o mesmo
Telefone: 92822405 Fax: 32954019
Correio eletrônico: martasarquis@gmail.com

Nome: Jackson Machado-Pinto (co-orientador)
Identidade: 1892 CPF: 175498336-72
Endereço: Av. Francisco Sales, 1463 - 1207/1208
Correspondência: o mesmo
Telefone: 32414046 Correio eletrônico: jmsdermatologica@terra.com.br

Nome: Michelle dos Santos Diniz (orientanda)
Identidade: MG6077224 CPF: 01350720690
Endereço: Alameda da Serra 858/1101 B- Vila da Serra- Nova Lima
Correspondência: Rua Padre Rolim 769/ 1002-1003 CEP: 30130090
Telefone: (31)88091836 Fax: 32225559
(31)32225559 Correio eletrônico: michellesdmi@yahoo.com.br

I.3. INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL:

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
SANTA CASA DE BELO HORIZONTE

I.4. PROJETO APROVADO EM

Diretor da Unidade

Chefe do Departamento

Recebido na Comissão de Ética da UFMG em

Para o relator em

Parecer avaliado em reunião de

Aprovado:
Diligência/pendências:
Não aprovado:

II. TÍTULO DO PROJETO

Avaliação da densidade mineral óssea comparada aos níveis de citocinas pró-inflamatórias e do sistema osteoprotegerina-RANKL em pacientes com psoríase e artrite psoriásica.

III. SUMÁRIO DO PROJETO (NÃO EXCEDA O ESPAÇO ABAIXO)

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele que ocorre em cerca de 1,5-2% da população mundial. Diversas doenças já foram comprovadamente associadas à psoríase como doenças cardiovasculares, diabetes e dislipidemia. Essa associação está relacionada ao processo inflamatório crônico. Avanços atuais na patogênese da osteoporose têm observado a participação de citocinas como IFN-γ, IL-6 e TNF-α que também participam da patogênese da psoríase.

Esse projeto tem por objetivo avaliar a prevalência de osteoporose em pacientes com psoríase e artrite psoriásica, comparados a controles e determinar os níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-12, IL-23, IL-10, IL-17a e IL-6) do CTx-I (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I), do ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL), da osteoprotegerina (OPG) e da relação OPG/RANKL nos pacientes com psoríase e nos controles. A osteoprotegerina é um inibidor da osteoclastogênese. Ela é um receptor solúvel para o RANKL que se liga a ele e evita a interação do RANKL com o seu receptor RANK e conseqüente estímulo para a reabsorção óssea.

Serão incluídos cinqüenta pacientes portadores de psoríase, cinqüenta pacientes portadores de artrite psoriásica e cinqüenta controles pareados por sexo e idade com os pacientes portadores de psoríase. Esses pacientes serão submetidos à densitometria óssea e dosagens séricas laboratoriais.

A identificação da osteoporose como uma nova comorbidade associada à psoríase tem grandes implicações no seguimento e tratamento desses pacientes. Atualmente devido ao desconhecimento dessa associação não se recomenda triagem diferenciada para osteoporose nos pacientes com psoríase ou artrite psoriásica tão pouco se justifica a suplementação com cálcio e vitamina D para a prevenção da osteoporose. A identificação do maior risco de osteoporose nesses pacientes psoriáticos pode modificar a abordagem desses pacientes e com

o objetivo de diminuir o risco de osteoporose e suas consequências como fraturas e limitações futuras desses pacientes.

Palavras-chave: Psoríase; artrite psoriásica; osteoporose; osteoprotegerina; citocinas; marcadores biológicos.

Data prevista para o início do projeto: 01/03/2012
Data prevista para o encerramento: 01/03/2014

Declaração de apoio institucional

Eu confirmo ter lido este protocolo e, se a proposta for financiada, o trabalho será realizado e administrado pelo Departamento/Instituição, de acordo com as condições gerais do edital e das normas do Conselho Nacional de Saúde. Eu também confirmo que o Pesquisador Principal é funcionário desta instituição.

Nome: Data:

Cargo:

IV. DESCRIÇÃO DA PESQUISA

IV.1. Objetivos da pesquisa / Hipóteses a testar

Os objetivos dessa pesquisa são:

1. Avaliar a prevalência de osteoporose em pacientes com psoríase e artrite psoriásica comparados a controles;
2. Determinar os níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias TNF-α, IL-12, IL-23, IL-10, IL-17a e IL-6 nos pacientes com psoríase, artrite psoriásica e nos controles;
3. Determinar os valores séricos do CTx-I (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I), do ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL), da osteoprotegerina (OPG) e da relação OPG/RANKL nos pacientes com psoríase, artrite psoriásica e nos controles;
4. Correlacionar os valores das citocinas pró-inflamatórias, de RANKL, da osteoprotegerina (OPG) e da relação OPG/RANKL com a densidade mineral óssea nos pacientes estudados.

Através dessa pesquisa busca-se testar a hipótese de que pacientes com psoríase com ou sem artrite apresentam uma maior prevalência de osteoporose e que essa maior prevalência possa estar relacionada aos níveis de citocinas inflamatórias.

IV.2. Antecedentes científicos, relevância e justificativa da pesquisa.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

A psoríase e a atrite psoriásica são doenças inflamatórias crônicas da pele e das articulações que ocorrem em cerca de 1,5-2% da população mundial. A psoríase é uma

desordem mediada por células T na qual a ativação sistêmica das células T resulta no acúmulo de linfócitos T CD4+ na derme e ativação de linfócitos CD8+ na epiderme das lesões de psoríase. Ela se caracteriza por um padrão de citocinas Th1 com produção predominante de IL-2, IL-6, INF-γ e TNF-α. Essas citocinas são capazes de induzir a hiperproliferação dos queratinócitos característica da psoríase (1). A artrite psoriásica caracteriza-se por quadro de artrite e entesite podendo ocorrer em até um terço dos pacientes com psoríase (2).

Na patogênese da psoríase participa também o sistema Th17 que corresponde a uma linhagem de células T descrita a partir do ano de 2000 que por estímulo de citocinas como TGF-β, IL-6, IL-21 e IL-23 são capazes de secretar outras citocinas IL 17 A a F, IL-6, IL-21, IL22, IL-26, INF-γ e TNF-α e induzir o surgimento de lesões de psoríase (2).

Além dessas citocinas, outros estudos já demonstraram níveis significativamente mais elevados de IL-8, responsável pela quimiotaxia de neutrófilos, e IL-12, ligada também à resposta Th1, nos pacientes com psoríase em relação aos controles (3).

Diversas doenças já foram comprovadamente associadas à psoríase como doenças cardiovasculares, diabetes e dislipidemia. Essa associação está relacionada ao processo inflamatório crônico (2,4).

A osteoporose é definida pela redução da massa óssea e alteração da micro-arquitetura do osso resultando em diminuição da força óssea com maior risco de fratura. A organização mundial de saúde define osteoporose quando a densidade mineral óssea, em mulheres na pós menopausa, está abaixo ou igual a 2,5 desvios-padrão da média dos indivíduos jovens saudáveis do mesmo sexo (T-score $\leq$ -2,5), e baixa massa óssea quando o T-score estiver entre -2,5 e -1 desvios-padrão (5,6). Ela ocorre mais frequentemente em mulheres do que em homens, particularmente após a menopausa e é mais comum com o aumento da idade (4). Quando avaliamos mulheres no período pré menopausa ou homens entre 20 e 50 anos, o Z-score deve ser analisado. Z-Score de -2.0 ou inferior é definido como “abaixo da faixa esperada para a idade" e um Z-Score acima de -2.0 deve ser classificado como “dentro dos limites esperados para a idade”. Nessa faixa etária o termo osteoporose pode ser utilizado para pacientes com baixa massa óssea associado a fatores de risco para fratura ou causas secundárias de osteoporose (por exemplo, hiperparatireoidismo ou uso de glicocorticóide) (7).

Vários fatores influenciam no pico de massa óssea que é atingido na terceira década de vida que é um importante determinante da massa óssea nos anos subseqüentes. Fatores nutricionais, incluindo a ingestão de cálcio e níveis de vitamina D, perfil hormonal e atividade física influenciam no pico de massa óssea. Outros fatores interferentes incluem o tabagismo, etilismo, doenças inflamatórias crônicas, estados de mal-absorção, doenças endócrinas, hipogonadismo, doença hepática grave, artrite reumatóide, espondilite anquilosante, malignidades hematológicas, sarcoidose, amiloidose, doença pulmonar obstrutiva crônica, esclerose múltipla e outras doenças (4,8).

Avanços atuais na patogênese da osteoporose têm observado a participação de citocinas como IFN-γ, IL-6 e TNF-α. Como já citado, essas citocinas também participam da patogênese da psoríase e da artrite psoriásica o que sugere que os pacientes poderiam estar mais sujeitos ao desenvolvimento de osteoporose que indivíduos normais (1) apesar dos trabalhos que associam a psoríase à redução da densidade mineral óssea serem ainda controversos e limitados (8,9).

Os osteoclastos são formados a partir de células precursoras de ostoclastos derivadas das células hematopoiéticas. Eles expressam C-FMS (receptor para M-CSF) e RANK e se ligam a células do estroma/osteoblastos que expressam o M-CSF ligado a membrana e solúvel, o RANKL ligado a membrana e osteoprotegerina sob a influência de estímulos que resultam na reabsorção óssea (paratormônio, 1,25-vitamina D, TNF, IL-6, IL-11 ou prostaglandinas). Se as células osteoblásticas produzem mais RANKL que osteoprotegerina, ocorre a formação e ativação de osteoclastos que aumentam a reabsorção óssea. Durante

estados inflamatórios, linfócitos T são ativados e produzem RANKL solúvel e ligado à membrana o que pode estimular a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. As citocinas IL-1 e TNF podem aumentar os efeitos do RANKL e M-CSF resultando e, reabsorção óssea através do estímulo direto dos precursores de osteoclastos e dos osteoclastos maduros. A osteoprotegerina é um inibidor da osteoclastogênese. Ela é um receptor solúvel para o RANKL que se liga a ele e evita a interação do RANKL com o seu receptor RANK e conseqüente estímulo para a reabsorção óssea (10, 11,12). Tem sido proposto que a expressão relativa do RANKL e o seu antagonista natural OPG controlam a osteoclastogênese (13,14).

A participação fundamental do TNF-α e da IL-6 no remodelamento ósseo já foi demonstrada em outras situações como nas crianças que apresentam osteoporose idiopática e apresentam níveis elevados de IL-6 além do tratamento com drogas anti-TNF-α exercer um efeito benéfico no metabolismo ósseo dos pacientes com artrite reumatóide (1).

Além da osteoprotegerina e do RANKL, existem outros marcadores séricos que indicam a formação e reabsorção óssea, essa última pode ser estimada com a determinação do telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (CTx) que é gerado após a quebra do colágeno, principal proteína óssea, e pode predizer mudanças na densidade mineral óssea e o risco de fraturas (15).

JUSTIFICATIVA

A psoríase é uma doença comum que atinge cerca de 1,5-2% da população mundial. Por se tratar de uma doença inflamatória crônica que cursa com elevados níveis séricos de TNF-α e de outras citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-17 outros órgãos e tecidos podem ser afetados por esse estado inflamatório crônico.

Acredita-se que o TNF- α pode aumentar os níveis de precursores de osteoclastos o que poderia favorecer o surgimento de osteopenia e osteoporose.

A identificação da osteoporose como uma nova co-morbidade associada à psoríase e à artrite psoriásica tem grandes implicações no seguimento e tratamento desses pacientes. Atualmente devido ao desconhecimento dessa associação não se recomenda triagem diferenciada para osteoporose nesses pacientes tão pouco se recomenda a suplementação com cálcio e vitamina D para a prevenção da osteoporose. Além disso, faltam dados brasileiros a respeito da possível associação da psoríase com a osteoporose.

IV.3. Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística).

METODOLOGIA

Trata-se de estudo observacional transversal com grupo controle.

População do Estudo

Serão avaliados cinquenta pacientes consecutivos com psoríase vulgar com ou sem artrite psoriásica e cinquenta pacientes controles atendidos no ambulatório de Dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte. Além disso, serão incluídos também cinquenta pacientes portadores de artrite psoriásica atendidos no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na diferença entre as médias do T score coluna/fêmur entre os grupos com psoríase sem artrite, com artrite psoriásica e controle (9). Considerando a menor diferença entre os grupos (média do T score fêmur) para um nível de significância de 5% e poder de 90%, estima-se uma amostra de aproximadamente 30 pessoas

por grupo. Optou-se por incluir um número maior de pacientes em cada grupo para aumentar a confiabilidade dos resultados e para que não haja prejuízo na análise no caso de exclusão de pacientes durante o estudo.

Critérios de Inclusão:
- Pacientes adultos (acima de 18 anos) atendidos no ambulatório de Dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte portadores de psoríase diagnosticados clinicamente pela presença de lesões típicas que apresentem ou não artrite psoriásica definida pelos critérios de CASPAR (Anexo1);
- Paciente adultos (acima de 18 anos) atendidos no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas/UFMG portadores de artrite psoriásica definida pelos critérios de CASPAR (Anexo 1).

Critérios de Exclusão:
- Mulheres pós-menopausa;
- Pacientes tabagistas, etilistas, portadores de outras doenças inflamatórias, câncer ou infecção ativa pelo HIV;
- Pacientes que receberam retinóides sistêmicos nos últimos 12 meses;
- Pacientes em uso de corticoterapia, insulina, ciclosporina, estatinas, GH (hormônio de crescimento), agentes anabólicos, terapia de reposição hormonal, agentes anti-TNF;
- Mulheres grávidas ou lactantes;
- Pacientes com intoxicação por vitamina D.

O grupo controle será de 50 pacientes voluntários, não psoriásicos, pareados por sexo e idade com os pacientes portadores de psoríase atendidos no ambulatório de dermatologia da Santa Casa e que não apresentem doenças inflamatórias que possam interferir nas dosagens realizadas.

IV.4. Plano de coleta e análise dos dados

Coleta de Dados

Os pacientes portadores de psoríase e os controles serão avaliados durante uma consulta habitual de sua doença no Ambulatório de Dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte e os pacientes portadores de artrite psoriásica serão avaliados durante consulta habitual no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Os pacientes serão consecutivamente convidados a participar do estudo, serão esclarecidos sobre os propósitos da pesquisa e assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os dados demográficos e antropométricos serão obtidos por entrevista e exame físico dos pacientes e controles. Serão anotados os dados referentes à extensão da psoríase avaliada através do PASI (Anexo 2) e BSA (Body Surface Area), presença de comorbidades e uso de medicamentos. Além disso, será feita a medida da pressão arterial, cintura abdominal, peso e altura para o posterior cálculo do IMC.

Os pacientes serão solicitados a responder um questionário auto-aplicável de avaliação de qualidade de vida- DLQI (Anexo 3).

Exames Laboratoriais

Serão solicitados exames laboratoriais de rotina para avaliação do estado geral dos pacientes assim como para a exclusão de comorbidades que possam interferir no risco de

osteoporose dos pacientes. Os seguintes exames serão solicitados: Hemograma; Glicemia de jejum, VHS; TGO; TGP; FA; GGT; Uréia; Creatinina; TSH; Cálcio; Fósforo; Paratormônio; Vitamina D; Colesterol total e frações; Triglicérides; β-HCG (mulheres).
Esses exames serão realizados no laboratório da Santa Casa de Belo Horizonte e no Laboratório Geral do Hospital das Clínicas da UFMG dependendo da procedência do sujeito da pesquisa.

- **Dosagens Especiais**

O soro para a dosagem do CTx (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, do RANKL (ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B), e da osteoprotegerina dos pacientes e controles serão coletados em jejum e estocados a -70°C para posterior análise através do método ELISA.

As dosagens das citocinas TNF-α, IL-6 IL-12, IL-17a, IL-23, IL-10 serão feitas através da técnica de citometria de fluxo.

Todas as dosagens serão realizadas no Laboratório de Imunofarmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Densitometria Óssea

Todos os pacientes serão submetidos ao exame de densitometria óssea, realizados e interpretados por apenas um pesquisador habilitado. A densitometria óssea é um exame rápido (15 minutos), sem necessidade de contraste ou preparo, e cuja exposição à radiação é mínima, não havendo necessidade de proteção adicional ao paciente. A densidade mineral óssea será avaliada no direito fêmur (colo e total) e na coluna lombar (L1-L4). Será avaliada, no mesmo exame, a composição corporal, que inclui o conteúdo mineral ósseo total, e os percentuais de massa magra e gorda. Todos os exames serão realizados no densitômetro ósseo modelo Discovery Wi no Hospital das Clínicas da UFMG.

Um formulário com os resultados dos exames e dados clínico-epidemiológicos de todos os pacientes incluindo o tempo de doença, história de tabagismo e etilismo, uso de medicações, será preenchido.

Análise Estatística

Os dados numéricos serão descritos como média e desvio-padrão, mediana e porcentagem.

As variáveis antropométricas, demográficas e os resultados dos questionários de avaliação de qualidade de vida serão comparados entre os pacientes e controles assim como os níveis séricos dos exames laboratoriais e os resultados das densitometrias ósseas.

Os testes estatísticos utilizados serão considerados significantes quando $p<0,05$. As análises estatísticas serão realizadas no Programa SPSS Windows, versão 19.0 (SSPC, Chicago, IL).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KASTELAN, D.; KASTELAN, M.; MASSARI, L.P.; KORSIC, M. Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-α and IL-6 concentrations. *Med Hypotheses*, s.l. v.67*,* n.6, p. 1403-5, Dez. 2006.

2. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA.*Consenso Brasileiro de Psoríase 2009*.1 ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009. 116 p.
3. ARICAN, O; ARAL, M.; SASMAZ, S.; CIRAGIL, P. Serum levels of TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators of Inflammation.* Kahramannaras, v. 5, s.n., p. 273-9, Out. 2005.
4. DREIHER, J.; WEITZMAN, D.; COHEN, A.D. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? *J Inv Dermatol*.,Negev, v. 129, n. 7, p. 1643-9, Jul.2009.
5. LESLIE, W.D.; SCHOUSBOE, J.T. A review of osteoporosis diagnosis and treatment options in new anda recently updated guidelines on case finding around the world. *Curr Osteoporos Rep.* Winnipeg, v. 9, n. 3, Set. 2011.
6. KANIS, J.A.; MELTON, L.J.; CHRISTIANSEN, C.; JOHNSTON, C.C. KHALTAEV, N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*., Sheffield, v. 9, n. 8, p. 1137-40, Ago.1994
7. UPTODATE. Evaluation and treatment of premenopausal osteoporosis. 2012.
8. MILLARD, T.P.; ANTONIADES, L. EVANS, A.V.; SMITH, H.R.; SPECTOR, T.D.; BARBER, J.N.W.N.Bone Mineral density of patients with chronic plaque psoriasis*. Clin Exp Dermatol*., London, v. 26, n. 5, p. 446-8, Jul. 2001.
9. BORMAN, P.; BABAOGLU, S.; GUR, G.; BINGOL, S.; BODUR, H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rhematol.*, Ankara, v.27, n. 4, p. 443-7, Abr. 2008.
10. ATTIA, E.A.S.; KHAFAGY, A.; ABDEL-RAHEEM, S.; FATHI, S.; SAAD, A.A. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. *Int J Dermatol*., Cairo, v. 50, n. 1, p. 30-5, Jan. 2011.
11. WALSH, N.C.; GRAVALLESE, E.M. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. *Curr Opin Rheumatol*, Boston, v. 16, n. 4, p. 419-27, Jul. 2004.
12. MELMED, S.; POLONSKY, K.S.; LARSEN, P.R.; KRONENBERG, H.M. eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12 ed., S.L.: Elsevier, 2011.1920 p.
13. STOLINA, M.; ADAMU, S.; OMINSKY, M.; DWYER, D.; ASUNCION, F.; GENG, Z. Et al. *J Bone Miner Res.,*Thousand Oaks, v. 20, n.10, p. 1756-65, Jun, 2005.
14. RITCHLIN, C.T.; HAAS-SMITH, S.A.; PING LI; HICKS, D.G.; SCHWARTZ, E.M. *J. Clin. Invest*., New York, v. 111, n. 6, p. 821-31, Mar. 2003.
15. INDRIDASON, O.S.; FRANZSON, L.; SIGURDSSON, G. *Osteoporos Int*., Reykjavik, v. 16, n. 4, p. 417-23, Abr. 2005.
16. TAYLOR, W.; GLADMAN, D.; HELLIWELL ,P.; MARCHESONI, A.; MEASE, P.; MIELANTS, H. Classification criteria for psoriatic arthritis. *Arth & Rheum*. Wellington, v. 54, n. 8, p. 2665-73, Ago. 2006.

IV.5. Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios

Os resultados desse projeto podem trazer benefícios não só para os sujeitos diretamente envolvidos na pesquisa através do diagnóstico precoce de osteoporose, mas também para todos os pacientes com psoríase e artrite psoriásica, uma vez que a identificação de possível associação dessas patologias com osteoporose pode modificar a abordagem e condução clínica desses grupos de pacientes.

Uma vez que a possibilidade de gravidez será afastada nas mulheres não se identificam riscos relacionados à realização dos exames propostos nesse projeto.

IV.6. Plano de divulgação dos resultados

Os resultados serão divulgados no meio acadêmico através da tese de doutorado e através de publicações de manuscritos em periódicos nacionais e internacionais de referência nas áreas de dermatologia, endocrinologia e reumatologia.

IV.7. Explicitação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

Não estão previstos motivos para interrupção da pesquisa.

IV.8. Local da pesquisa (detalhar as instalações dos serviços, centros, comunidades e instituições nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa; Demonstrativo da existência de infraestrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender os eventuais problemas dela resultantes):

Os sujeitos envolvidos na pesquisa são pacientes atendidos no ambulatório de Dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte ou no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. O Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte apresenta um ambulatório específico de psoríase no qual já existem cerca de cem pacientes cadastrados. Os controles serão pacientes atendidos nesse mesmo hospital no setor da dermatologia nos diversos ambulatórios que apresentam um atendimento diário de cerca de cem pacientes. Os pacientes portadores de artrite psoriásica serão selecionados a partir dos pacientes atendidos no ambulatório de Reumatologia do HC/UFMG no ambulatório de espondiloartropatias.

Os exames laboratoriais de rotina serão realizados no próprio laboratório de análises clínicas da Santa Casa de Belo Horizonte. A densitometria óssea será realizada no Hospital das Clínicas da UFMG sob responsabilidade da Dra. Adriana Maria Kakehasi. Os exames laboratoriais especiais (TNF-alfa, IL6, IL-12, Il17a, IL-23, IL-10, osteoprotegerina, RANKL, CTX-I) serão realizados no laboratório de Imunofarmacologia do ICB/UFMG sob responsabilidade do Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior.

IV.9. Orçamento financeiro detalhado (recursos, fontes e destinação, bem como a forma e o valor da remuneração do pesquisador) - preencher as folhas específicas

ORÇAMENTO FINANCEIRO

	Valor (R$)
Kits para dosagem de Osteoprotegerina	7800,00
Kits para dosagem de RANKL	8322,00
Kits para dosagem de CTX	6480,00
Kits para dosagem de citocinas	8049,00
Densitometria Óssea	9000,00
Impressão e Material de Escritório	349,00
Total	**40000,00**

Não haverá remuneração de nenhum pesquisador ou colaborador envolvido nesse projeto.

Esse projeto está atualmente sendo submetido à FAPEMIG na tentativa de obter financiamento.

IV.10. Explicitação de existência ou não de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas (demonstrando a inexistência de qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública dos resultados, a menos que se trate de caso de obtenção de patenteamento; neste caso, os resultados devem se tornar públicos tão logo se encerre a etapa de patenteamento).

Se houver acordo ou contrato, incluí-lo.

Nesse projeto não existe acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas.

IV.12. Declaração que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

Os resultados da pesquisa serão tornados públicos tão logo estejam disponíveis uma vez que os interesses da pesquisa são apenas acadêmicos.

IV.13. Declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados

Os materiais coletados serão utilizados apenas para a realização dos exames propostos nesse projeto e posteriormente descartados. Os dados coletados serão utilizados para elaboração do artigo final e a confidencialidade das informações será assegurada.

V. INFORMAÇÕES RELATIVAS AOS SUJEITOS DA PESQUISA

V.1. Descrição das características da população a estudar (tamanho, faixa etária, sexo, cor (classificação do IBGE), estado geral de saúde, classes e grupos sociais, etc. Caso se trate de pesquisa em grupos vulneráveis, justificar as razões para o envolvimento destes grupos).

Nesse projeto serão incluídos cem pacientes adultos de ambos os sexos sendo cinquenta desses portadores de psoríase, cinquenta pacientes portadores de outras doenças dermatológicas que serão utilizados como controles e 50 pacientes portadores de artrite psoriásica. As mulheres que já estiverem na menopausa serão excluídas para não gerar fatores de confusão na análise.

V.2. Descrição dos métodos que possam afetar diretamente os sujeitos da pesquisa

Todos os pacientes serão submetidos ao exame de densitometria óssea que é um exame que utiliza radiação ionizante. Entretanto, a quantidade de radiação é muito pequena sendo 200 vezes menor que a radiação utilizada para a realização de uma radiografia de tórax.

V.3. Identificação das fontes de material para a pesquisa (tais como espécimens, registros e dados a serem obtidos de seres humanos), com indicações se esse material será usado especificamente para os propósitos da pesquisa ou se será usado para outros fins.

Será realizada a coleta de sangue dos sujeitos da pesquisa exclusivamente para a realização dos exames laboratoriais propostos nesse projeto. Após as referidas dosagens o material deverá ser descartado.

V.4. Descrição do plano de recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos

Serão selecionados cinqüenta pacientes consecutivos portadores de psoríase, e que preencham os critérios de inclusão e exclusão dessa pesquisa, atendidos no ambulatório de psoríase da Santa Casa de Belo Horizonte. Os controles serão cinqüenta pacientes consecutivos, pareados por sexo e idade com os casos, atendidos nesse mesmo hospital que atendam aos critérios de exclusão. Os cinquenta pacientes portadores de artrite psoriásica serão selecionados a partir do ambulatório de reumatologia do HC/UFMG.

V.5. Anexar o formulário de consentimento livre e esclarecido (de acordo com o item IV da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde), específico para a pesquisa, para a apresentação do Comitê de Ética em Pesquisa, com informações sobre as circunstâncias nas quais o consentimento será obtido, quem irá tratar de obtê-lo e a natureza das informações a serem fornecidas aos sujeitos da pesquisa

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Avaliação da densidade mineral óssea comparada aos níveis de citocinas pró-inflamatórias e do sistema osteoprotegerina-RANKL em pacientes com psoríase e artrite psoriásica.
Pesquisadores Responsáveis: Dra. Michelle dos Santos Diniz; Dr. Jackson Machado-Pinto e Dra. Maria Marta Sarquis Soares.
Instituição a que pertence os Pesquisadores Responsáveis: Santa Casa de Belo Horizonte e Universidade Federal de Minas Gerais.
Telefones para contato: 32812971/ 88091836/3409-9532

O Sr. (ª) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa "Avaliação da densidade mineral óssea comparada aos níveis de citocinas pró-inflamatórias e do sistema osteoprotegerina-RANKL em pacientes com psoríase e artrite psoriásica".

Esse projeto tem como objetivo avaliar a presença de osteoporose em pacientes portadores de psoríase assim como a presença de algumas alterações no sangue que podem ocorrer nessa doença.

Será realizada uma avaliação clínica habitual (exame médico) e serão solicitados alguns exames de sangue e o exame de densitometria óssea durante uma consulta de acompanhamento do paciente. A densitometria óssea trata-se de um exame de imagem não invasivo que avalia os ossos e é utilizado no diagnóstico de osteoporose. A única contra-indicação é a gravidez devido ao uso de radiação ionizante durante o exame. A dose de radiação usada é 200 vezes menor que a radiação usada para uma radiografia de tórax

convencional. Para os exames de sangue será coletada uma quantidade de sangue equivalente a duas colheres de sopa de sangue e o único incômodo será o da punção venosa. A única finalidade desses exames é a coleta de dados para essa pesquisa.

Será solicitado também que o paciente responda a um questionário para avaliação da qualidade de vida.

A identificação precoce da doença osteoporose é importante para que o tratamento adequado possa ser instituído e se evite complicações futuras como fraturas ósseas.

A participação é *voluntária* e este consentimento poderá ser retirado a qualquer tempo, sem prejuízos à continuidade do tratamento. Se você tiver alguma dúvida poderá entrar em contato com a Dra. Michelle dos Santos Diniz, pelo telefone 31 32812971 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa no endereço Av. Antônio Carlos, 6627- Unidade Administrativa II- 2 andar- Sala 2005- Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG- Brasil. CEP: 31270-091 ou pelo telefone 31 3409-4592.

Todas as informações geradas são de caráter confidencial.

Eu, _____, RG nº _____ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Nome e assinatura do paciente

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

_____

_____

Testemunha

Testemunha

V.6. Descrição de quaisquer riscos, com avaliação de sua possibilidade e gravidade

O procedimento que poderia envolver maior risco aos sujeitos da pesquisa seria a realização de densitometria óssea em mulher grávida devido à radiação ionizante. Esse risco será contornado através da realização do teste de gravidez antes da realização da densitometria óssea nas mulheres.

V.7. Descrição das medidas para proteção ou minimização de quaisquer riscos eventuais (quando apropriado, descrever as medidas para assegurar os necessários cuidados à saúde, no caso de danos aos indivíduos; e os procedimentos para monitoramento de coleta de dados para prover a segurança dos indivíduos, incluindo as medidas de proteção a confidencialidade das informações obtidas)

Os dados da pesquisa serão arquivados sob responsabilidade do pesquisador principal afim de garantir a sua confidencialidade.

V.8. Explicitar se há previsão de ressarcimento de gastos (quais) aos sujeitos da pesquisa (a importância referente não poderá ser de tal monta que possa interferir na decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa)

Não haverá nenhum custo adicional aos sujeitos da pesquisa uma vez que os seus recrutamento e acompanhamento serão feitos nas consultas habituais ao ambulatório. Não há, portanto, previsão de ressarcimento de gastos.

APÊNDICE B- Termos de Consentimento Livre e Esclarecido Final

Grupo Psoríase

Título do Projeto: Avaliação da densidade mineral óssea comparada aos níveis de citocinas pró-inflamatórias e do sistema osteoprotegerina-RANKL em pacientes com psoríase e artrite psoriásica.
Pesquisadores Responsáveis: Dra. Michelle dos Santos Diniz; Dr. Jackson Machado-Pinto e Dra. Maria Marta Sarquis Soares.
Instituição dos Pesquisadores Responsáveis: Santa Casa de Belo Horizonte e Universidade Federal de Minas Gerais.
Telefones para contato: 32812971/ 88091836/3409-9532

O Sr. (ª) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa "Avaliação da densidade mineral óssea comparada aos níveis de citocinas pró-inflamatórias e do sistema osteoprotegerina-RANKL em pacientes com psoríase e artrite psoriásica".

Esse projeto tem como objetivo avaliar a presença de osteoporose em pacientes portadores de psoríase assim como a presença de algumas alterações no sangue que podem ocorrer nessa doença.

Será realizada uma avaliação clínica habitual (exame médico) e serão solicitados alguns exames de sangue e o exame de densitometria óssea durante uma consulta de acompanhamento do paciente. A densitometria óssea trata-se de um exame de imagem não invasivo que avalia os ossos e é utilizado no diagnóstico de osteoporose. A única contra-indicação é a gravidez devido ao uso de radiação ionizante durante o exame. A dose de radiação usada é 200 vezes menor que a radiação usada para uma radiografia de tórax convencional. Para os exames de sangue será coletada uma quantidade de sangue equivalente a duas colheres de sopa de sangue e o único incômodo será o da punção venosa. A única finalidade desses exames é a coleta de dados para essa pesquisa. Não haverá nenhum custo aos participantes para a realização dos exames.

Será solicitado também que o paciente responda a um questionário para avaliação da qualidade de vida em dermatologia.

A identificação precoce da doença osteoporose é importante para que o tratamento adequado possa ser instituído e se evite complicações futuras como fraturas ósseas. No caso de identificação de osteoporose o Sr (a) será encaminhado ao serviço de endocrinologia no ambulatório Borges da Costa em nome da Dra. Marta Sarquis para avaliação e tratamento apropriados.

A participação é *voluntária* e não há nenhuma remuneração aos participantes da pesquisa.

Esse consentimento poderá ser retirado a qualquer tempo, sem prejuízos à continuidade do tratamento. Se você tiver alguma dúvida poderá entrar em contato com a Dra. Michelle dos Santos Diniz, pelo telefone 31 32812971 ou com a Dra Maria Marta Sarquis, pelo telefone 3409-9532.

Em casos de dúvidas envolvendo os aspectos éticos da pesquisa, o Comitê de Ética em Pesquisa no endereço Av. Antônio Carlos, 6627- Unidade Admnistrativa II- 2 andar- Sala 2005- Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG- Brasil. CEP: 31270-091 ou pelo telefone 31 3409-4592 poderá ser consultado.

Todas as informações geradas são de caráter confidencial.

Eu, _____, RG nº _____
declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Nome e assinatura do paciente Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha Testemunha

Grupo Controle

Título do Projeto: Avaliação da densidade mineral óssea comparada aos níveis de citocinas pró-inflamatórias e do sistema osteoprotegerina-RANKL em pacientes com psoríase e artrite psoriásica.
Pesquisadores Responsáveis: Dra. Michelle dos Santos Diniz; Dr. Jackson Machado-Pinto e Dra. Maria Marta Sarquis Soares.
Instituição dos Pesquisadores Responsáveis: Santa Casa de Belo Horizonte e Universidade Federal de Minas Gerais.
Telefones para contato: 32812971/ 88091836/3409-9532

O Sr. (ª) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa "Avaliação da densidade mineral óssea comparada aos níveis de citocinas pró-inflamatórias e do sistema osteoprotegerina-RANKL em pacientes com psoríase e artrite psoriásica".

Esse projeto tem como objetivo avaliar a presença de osteoporose em pacientes portadores de psoríase assim como a presença de algumas alterações no sangue que podem ocorrer nessa doença. O Sr.(a) **não** apresenta a doença estudada (psoríase) e está sendo convidado para que os seus exames possam ser comparados aos exames dos pacientes com essa doença (**grupo controle**).

Será realizada uma avaliação clínica habitual (exame médico) e serão solicitados alguns exames de sangue e o exame de densitometria óssea durante uma consulta de acompanhamento do paciente. A densitometria óssea trata-se de um exame de imagem não invasivo que avalia os ossos e é utilizado no diagnóstico de osteoporose. A única contra-indicação é a gravidez devido ao uso de radiação ionizante durante o exame. A dose de radiação usada é 200 vezes menor que a radiação usada para uma radiografia de tórax convencional. Para os exames de sangue será coletada uma quantidade de sangue equivalente a duas colheres de sopa de sangue e o único incômodo será o da punção venosa. A única finalidade desses exames é a coleta de dados para essa pesquisa. Não haverá nenhum custo aos participantes para a realização dos exames.

Será solicitado também que o paciente responda a um questionário para avaliação da qualidade de vida em dermatologia.

A identificação precoce da doença osteoporose nos pacientes com psoríase é importante para que o tratamento adequado possa ser instituído e se evite complicações futuras como fraturas ósseas. No seu caso (controle) não haverá nenhum benefício direto a pesquisa. No caso de identificação de osteoporose o Sr (a) será encaminhado ao serviço de endocrinologia no ambulatório Borges da Costa em nome da Dra. Marta Sarquis para avaliação e tratamento apropriados.

A participação é *voluntária* e não há nenhuma remuneração aos participantes da pesquisa.

Esse consentimento poderá ser retirado a qualquer tempo, sem prejuízos à continuidade do tratamento. Se você tiver alguma dúvida poderá entrar em contato com a Dra. Michelle dos Santos Diniz, pelo telefone 31 32812971 ou com a Dra Maria Marta Sarquis, pelo telefone 3409-9532.

Em casos de dúvidas envolvendo os aspectos éticos da pesquisa, o Comitê de Ética em Pesquisa no endereço Av. Antônio Carlos, 6627- Unidade Admnistrativa II- 2 andar- Sala 2005- Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG- Brasil. CEP: 31270-091 ou pelo telefone 31 3409-4592 poderá ser consultado.

Todas as informações geradas são de caráter confidencial.

Eu, _____, RG nº _____ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Nome e assinatura do paciente

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha

APÊNDICE C- Descrição da Técnica Utilizada para as Dosagens Especiais

1. Técnica ELISA: Dosagem de OPG, RANKL, CTX, IL-12 e IL-23

A cada poço da placa de ELISA foram adicionados 100 µL de solução contendo anticorpo monoclonal contra a citocina ou proteína de interesse diluídos em solução de PBS (tampão fosfato-salino) (anticorpo de captura). As placas foram incubadas por, pelo menos, 12 horas a 4º C. Os anticorpos não aderidos nas placas foram descartados por inversão e lavagem em PBS–Tween 0,1%. Em seguida, as placas foram bloqueadas com uma solução contendo albumina de soro bovino (BSA) 1%, durante 2 horas à temperatura ambiente (200 µL/poço). Após nova lavagem das placas (PBS–Tween 0,1%), em cada poço foram adicionados 100 µL da amostra (indivíduos controle ou pacientes com psoríase) ou da proteína padrão. As placas foram novamente incubadas por pelo menos 12 horas a 4ºC e em seguida lavadas (PBS–Tween 0,1%). Após a lavagem, as placas foram incubadas com anticorpos conjugados com biotina e diluídos em BSA 0,1%, por duas horas à temperatura ambiente.

Em seguida, após nova lavagem (PBS–Tween 0,1%), acrescentaram-se 100 µL/poço de estreptavidina conjugada com peroxidase às placas, que foram incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, após nova lavagem (PBS–Tween 0,1%), adicionou-se o cromógeno Ø-fenileno-diamina (OPD) às placas, na ausência de luz. A reação foi interrompida com solução contendo ácido sulfúrico 1M. A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA no λ de 490 nM (SOFTmax Pro – versão 2.2.1). Essa análise foi realizada no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica LIIM- Faculdade de Medicina/UFMG.

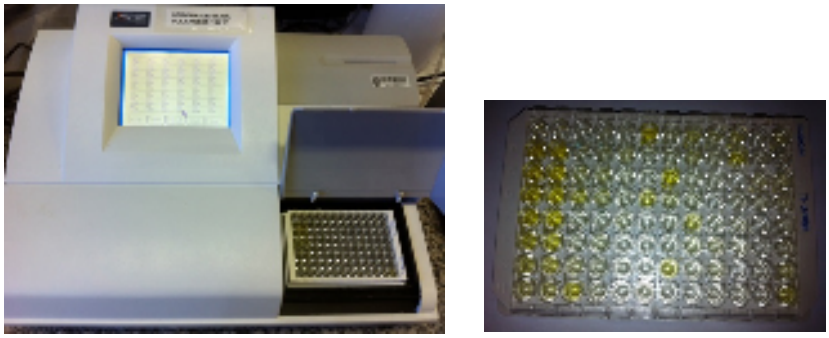


Figura. Aparelho para leitura e placa de ELISA.

2. Técnica CBA: kit humano Th1 / Th2 / Th17 (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN-γ, IL-17A).

Foi utilizado o kit humano para dosagem de citocinas Th1 / Th2 / Th17 através da técnica de citometria de fluxo (Becton & Dickinson, San Jose, CA, EUA). O kit CBA (citometria de fluxo) é composto por uma única população de partículas do mesmo tamanho, as quais possuem intensidade de fluorescência distinta conforme a citocina a ser mensurada. Além da fluorescência, cada partícula é revestida por anticorpos específicos para cada citocina. A detecção das citocinas é realizada através da adição de anticorpos específicos conjugados com fluorescência. A quantificação em pg/mg de cada citocina é baseada em uma curva padrão, realizada com diluições conhecidas, o que possibilita a construção de gráficos de intensidade. A equação gerada a partir desse gráfico possibilita o cálculo da concentração das citocinas nas amostras.

Para as dosagens foram seguidas as recomendações do fabricante. Resumidamente, os padrões liofilizados foram reconstituídos (15 minutos à temperatura ambiente), diluídos em série e misturados suavemente. As partículas de captura misturadas foram centrifugadas (200g por 5 minutos) e resuspendidas no vortex completamente. As partículas de captura foram incubadas à temperatura ambiente por 30 minutos protegidas da luz. Para o ensaio, a partículas de captura foram misturadas e foi adicionado 50 μL da diluição padrão das citocinas a todos os tubos de ensaio (casos e controles). Foram adicionados 50 μL do reagente de detecção PE humano a todas as amostras de plasma. Após esse procedimento, os tubos de ensaio foram incubados por 3 horas à temperatura ambiente protegidos da luz. Solução de lavagem (1 ml) foi adicionada a cada tubo de ensaio que foram novamente centrifugados a 200g por 5 minutos. O sobrenadante de cada tubo foi cuidadosamente aspirado e descartado de cada tubo de ensaio. Finalmente, 300 μL da solução de lavagem foram adicionados a cada tubo de ensaio para resuspender as partículas do sedimento. Todas as amostras foram colocadas no citômetro de fluxo. As citocinas foram analisadas usando o software FCAP (Becton & Dickinson, San Jose, CA, USA).

APÊNDICE D- Ficha clínica usada na coleta dos dados

"Avaliação da densidade mineral óssea comparada aos níveis de citocinas pró-inflamatórias e do sistema osteoprotegerina-RANKL em pacientes com psoríase e artrite psoriásica"
Data
DADOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS
Nome Registro
Sexo Data de Nascimento
Menopausa Sim Não Não se Aplica
Comorbidades
Uso de medicamentos
Tabagismo Sim Não Etilismo Sim Não
Uso de retinóides sistêmicos, cálcio e/ou vitamina D nos últimos 12 meses Sim Não
Pressão Arterial Cintura abdominal
Peso Altura IMC
PSORÍASE
Tempo de doença
Lesões Cutâneas Sim Não
Artrite psoriásica Sim Não
PASI BSA DLQI
Tratamentos prévios
Tratamento atual
EXAMES LABORATORIAIS
- Hemograma - Glicemia de jejum - VHS - β-HCG - TGO - TGP - FA - GGT - Uréia - Creatinina - TSH - Cálcio - Fósforo - Paratormônio - Vitamina D - Colesterol total e frações - Triglicérides - TNF-α - IL-6 - OPG - RANKL - IL-12 - IL-17a - IL-23 - IL-10 - CTX
DENSITOMETRIA ÓSSEA

	Área analisada	BMC	T-score	Z-score
L1L4*				
Colo (neck)				
Fêmur (total)				
Corpo inteiro				

BMC: conteúdo mineral ósseo

*Ou seguimento com menor conteúdo mineral ósseo, em caso de exclusão de vértebras

APÊNDICE E- Diagnóstico Dermatológico dos Controles

Tabela-Diagnóstico dermatológico dos controles (n=41)

Diagnóstico Dermatológico	Número de Pacientes (%)
Tinha (corpo, ungueal, pés)	9 (21,95)
Vitiligo localizado	6 (14,63)
Acne leve	4 (9,76)
Ceratose Seborreica	4 (9,76)
Melasma	3 (7,32)
Dermatite de Contato	2 (4,88)
Ceratose/Queilite Actínica	2 (4,88)
Leucodermia Solar	2 (4,88)
Nevo melanocitico	1 (2,44)
Paroníquia	1(2,44)
Líquen plano	1(2,44)
Rosácea	1(2,44)
Granuloma anular	1(2,44)
Lupus cutâneo crônico	1(2,44)
Verruga Viral	1(2,44)
Carcinoma Basocelular	1(2,44)
Alopécia Androgenética	1(2,44)

APÊNDICE F-Pacientes com psoríase de acordo com tratamento tópico isolado ou sistêmico

Tabela. Pacientes com psoríase (n=42) de acordo com tratamento tópico isolado ou sistêmico

Tratamento	Número de pacientes
Tratamento tópico isolado[#]	20
Tratamento sistêmico	
Fototerapia[*]	4
MTX	12
Anti- TNF-α[&]	6

[#]Corticoide tópico; corticoide tópico+ácido salicílico; corticoide tópico+ calcipotriol; emolientes.
* PUVA: n=2; UVB-NB: n=2/ [&]Adalimumabe: n=3; Etanercepte: n=3

APÊNDICE G- Artigo de Revisão publicado sobre o tema

Anais Brasileiros de Dermatologia

Submetido em 31/10/2012- Aceito em 08/12/2014

Educação Médica Continuada

Código de fluxo 4169 (Anais Brasileiros de Dermatologia (Brazilian Annals of Dermatology))

Psoríase: novas comorbidades

Psoriasis: new comorbidities

Autores

Jackson Machado-Pinto: Doutorado em Clínica Médica e Biomedicina - Santa Casa de Belo Horizonte (2001) - Chefe da Clínica Dermatológica - Santa Casa de Belo Horizonte, Dermatologista - Clínica Particular em Dermatologia e Professor Coordenador da disciplina de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médica
Abreviatura: Pinto JM
E-mail: jmsdermatologica@terra.com.br

Michelle dos Santos Diniz: Mestre em Saúde Pública; Doutoranda em Saúde do Adulto (UFMG) - Preceptora da Residência em Dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte; Dermatologista membro da Sociedade Brasileira de Dermatologia.
Abreviatura: Diniz MS
E-mail: michellesdmi@yahoo.com.br

Nádia Couto Bavoso: Mestre em Saúde do Adulto pela UFMG (2014) - Dermatologista membro da Sociedade Brasileira de Dermatologia
Abreviatura: Bavoso NC
E-mail: nadiabavoso@hotmail.com

Descritores (Palavras-chave)

Psoríase; Osteoporose; Doenças Ósseas Metabólicas; Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Síndromes da Apneia do Sono; Apneia do Sono Tipo Obstrutiva

Keywords

Psoriasis; Osteoporosis; Bone Diseases, Metabolic; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Sleep Apnea Syndromes; Sleep Apnea, Obstructive

Resumo

A psoríase é uma doença inflamatória crônica associada a diversas comorbidades. Há algumas décadas, era considerada uma doença exclusiva da pele mas hoje é considerada uma doença multissistêmica. Acredita-se que 73% dos pacientes com psoríase apresentem pelo menos uma

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory disease associated with several comorbidities. A few decades ago, it was considered an exclusive skin disease but today it is considered a multisystem disease. It is believed that 73% of psoriasis patients have at least one comorbidity. Studies have

comorbidade. Estudos já demonstraram associação da psoríase com doença inflamatória intestinal, uveíte, distúrbios psiquiátricos, síndrome metabólica e seus componentes e doenças cardiovasculares. O estado inflamatório sistêmico parece ser o denominador comum entre todas essas comorbidades. Esse trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão da literatura atual sobre algumas novas comorbidades que estão sendo associadas à psoríase como a osteoporose, a apnéia obstrutiva do sono (AOS) e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Apesar de ainda haver controvérsia, muitos estudos já sinalizam para um possível comprometimento ósseo nos pacientes com psoríase em especial no grupo do sexo masculino, geralmente menos acometido pela osteoporose. A psoríase e a DPOC apresentam alguns fatores de risco em comum como obesidade, tabagismo e sedentarismo, além de ambas as doenças estarem associadas à síndrome metabólica. Esses fatores poderiam ser possíveis fatores de confusão na associação dessas duas doenças. Novos estudos prospectivos com controle desses possíveis fatores de confusão devem ser elaborados na tentativa de se estabelecer o nexo causal. Os dados existentes na literatura sugerem haver uma associação entre AOS e psoríase, porém os estudos realizados até o momento envolveram poucos pacientes ou fizeram um seguimento por curto período. É precoce, portanto, afirmar que de fato exista uma correlação entre essas duas enfermidades.

demonstrated the association of psoriasis with inflammatory bowel disease, uveitis, psychiatric disorders, metabolic syndrome and its components and cardiovascular diseases. The systemic inflammatory state seems to be the common denominator for all these comorbidities. This work aims at presenting a review of the current literature on some new comorbidities that are associated with psoriasis as osteoporosis, obstructive sleep apnea (OSA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). While there is still controversy, many studies already point to a possible bone involvement in patients with psoriasis, especially in the male group, generally less affected by osteoporosis. Psoriasis and COPD present some risk factors in common as obesity, smoking and physical inactivity. Besides, both diseases are associated with the metabolic syndrome. These factors could be potential confounders in the association of the two diseases. Further prospective studies with control of those potential confounders should be developed in an attempt to establish causality. Existing data in the literature suggest that there is an association between OSA and psoriasis, but studies performed until now have involved few patients and had a short follow-up period. It is, therefore, premature to assert that there is indeed a correlation between these two diseases.

Trabalho submetido em 31/10/2014 18:54:02

Instituição: Santa Casa de Belo Horizonte

Correspondência: Av. Francisco Sales, 1111 - Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, 30150-221

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica que acomete a pele e articulações. É imunologicamente mediada, e potencialmente associada a diversas comorbidades e afeta cerca de 2% da população na Europa e Estados Unidos[1]. Há algumas décadas, era considerada uma doença exclusiva da pele, e o objetivo primordial do tratamento era deixar o paciente livre de lesões cutâneas[2]. Entretanto, o conhecimento a respeito dessa doença dermatológica evoluiu bastante nas últimas décadas, e a psoríase atualmente é reconhecidamente uma doença multisistêmica[3,4].

Várias comorbidades estão associadas à psoríase[4-7]. Acredita-se que 73% dos pacientes com psoríase apresentem pelo menos uma comorbidade[8]. Doença inflamatória intestinal, uveíte e distúrbios psiquiátricos já são conhecidos há algum tempo. Posteriormente, as pesquisas se concentraram no estudo da associação da síndrome metabólica e seus componentes, como a obesidade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares na evolução da psoríase[5,9]. O estado inflamatório sistêmico é o provável elo entre todas essas comorbidades[7,9]. Diversas citocinas inflamatórias vêm sendo estudadas como possíveis coadjuvantes desse processo, porém os resultados ainda não são totalmente esclarecedores. Aparentemente as lesões cutâneas produzem uma diversa gama de produtos da inflamação, que, em dependência da extensão do acometimento da pele, podem ser liberados na circulação sistêmica, podendo influenciar no surgimento ou na piora de outras doenças imunologicamente mediadas[10]. O tratamento adequado da psoríase reduz os níveis séricos de algumas citocinas como TNF-alfa (fator de necrose tumoral-afa) e IL (interlucina)-1, que são fatores de risco reconhecidos para doenças cardiovasculares[11]. Além disso, doenças de caráter inflamatório como a síndrome metabólica levam à liberação sistêmica de mediadores da inflamação, que, por sua vez, contribuem para o surgimento ou piora da psoríase.

Recentemente, novas comorbidades associadas à psoríase estão sendo estudadas[1,3]. Esse trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão da literatura atual sobre algumas novas comorbidades que estão sendo associadas à psoríase como a osteoporose, a apnéia obstrutiva do sono (AOS) e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

METODOLOGIA

Em setembro de 2014 realizou-se revisão da literatura na base de dados *Pubmed/Medline* em busca de artigos publicados nos últimos dez anos (2004-2014) sobre três novas comorbidades que possivelmente estão associadas à psoríase: osteoporose/osteopenia, doença pulmonar obstrutiva crônica e apnéia obstrutiva do sono.

Para a pesquisa utilizaram-se os termos "*Osteporosis and Psoriasis*" (osteoporose e psoríase), "*Ostepenia and Psoriasis*" (osteopenia e psoríase), "*Bone Density and Psoriasis*" (densidade óssea e psoríase), *"Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Psoriasis"* (doença pulmonar obstrutiva crônica e psoríase) e *"Sleep Apnea Syndromes or Sleep Apnea and Psoriasis"* (síndromes da apnéia obstrutiva do sono ou apnéia do sono e psoríase). Em todas as pesquisas os termos foram pesquisados como assunto (*Mesh*) e também como palavras encontradas em todos os campos (*all fields*) na

tentativa de abranger o maior número possível de referências bibliográficas sobre os temas de interesse.

A pesquisa *"Osteporosis and Psoriasis"* (osteoporose e psoríase) resultou em 98 referências bibliográficas, a pesquisa *"Osteopenia and Psoriasis"* (osteopenia e psoríase) em 66 referências e a pesquisa *"Bone Density and Psoriasis"* (densidade óssea e psoríase) gerou 20 referências bibliográficas. A partir daí procedeu-se à leitura desses resumos e foram selecionados 27, 13 e 11 artigos, respectivamente. Foram excluídos artigos que não estivessem na língua inglesa ou espanhola. Alguns desses artigos apareceram em mais de uma pesquisa já que os termos são relacionados. Após exclusão dos artigos repetidos procedeu-se a leitura de 26 referências bibliográficas sobre o tema (Figura 1).

A pesquisa *"Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Psoriasis"* (doença pulmonar obstrutiva crônica e psoríase) e *"Sleep Apnea Syndromes or Sleep Apnea and Psoriasis"* (síndromes da apnéia obstrutiva do sono ou apnéia do sono e psoríase) resultaram em 53 e 12 referências bibliográficas, respectivamente. A partir daí procedeu-se à leitura desses resumos e foram selecionados 16 e 8 artigos, respectivamente. Foram excluídos artigos que não estivessem na língua inglesa ou espanhola e no total procedeu-se a leitura de 11 artigos referentes ao DPOC e 8 artigos sobre apnéia do sono (Figura 2).

Além desses, foram selecionados alguns artigos importantes para a introdução do tema em estudo.

NOVAS COMORBIDADES

Osteoporose/Osteopenia

A osteoporose é definida pela redução da massa óssea e alteração da micro-arquitetura do osso, resultando em diminuição da força óssea com maior risco de fratura. A organização mundial de saúde define osteoporose quando a densidade mineral óssea, em mulheres na pós menopausa, está abaixo ou igual a 2,5 desvios-padrão da média dos indivíduos jovens saudáveis do mesmo sexo (T-score < -2,5), e baixa massa óssea quando o T-score estiver entre -2,5 e -1 desvios-padrão[12,13]. Ela ocorre mais frequentemente em mulheres do que em homens, particularmente após a menopausa e é mais comum com o aumento da idade[14]. Quando são avaliadas mulheres no período pré menopausa ou homens entre 20 e 50 anos, o Z-score deve ser analisado. O Z-score compara a massa óssea do paciente com a média para a mesma idade. O resultado não é de osteopenia ou osteoporose e sim dentro da média ou abaixo da média para a idade. Z-score de -2.0 ou inferior é definido como "abaixo da faixa esperada para a idade" e um Z-Score acima de -2.0 deve ser classificado como "dentro dos limites esperados para a idade". Nessa faixa etária, o termo osteoporose pode ser utilizado para pacientes com baixa massa óssea associado a fatores de risco para fratura ou causas secundárias de osteoporose, por exemplo, hiperparatireoidismo ou uso de glicocorticóide[15].

O pico de massa óssea atingido na terceira década de vida é um importante determinante da massa óssea nos anos subsequentes e sofre influência de vários fatores. Fatores nutricionais, incluindo a ingestão de cálcio e níveis de vitamina D, perfil hormonal e atividade física influenciam no pico de massa óssea. Outros fatores interferentes incluem

o tabagismo, etilismo, doenças inflamatórias crônicas, estados de má-absorção, doenças endócrinas, hipogonadismo, doença hepática grave, artrite reumatóide, espondilite anquilosante, malignidades hematológicas, sarcoidose, amiloidose, doença pulmonar obstrutiva crônica, esclerose múltipla e outras doenças[14,16].

Avanços atuais na patogênese da osteoporose têm observado a participação de citocinas como IFN-γ (interferon-gama), IL-6 e TNF-α. Essas citocinas também participam da patogênese da psoríase e da artrite psoriásica, o que sugere que os pacientes poderiam estar mais sujeitos ao desenvolvimento de osteoporose que indivíduos normais apesar dos trabalhos que associam a psoríase à redução da densidade mineral óssea serem ainda controversos e limitados[16-20].

Os osteoclastos são formados a partir de células precursoras de osteoclastos derivadas das células hematopoiéticas. Eles expressam C-FMS (receptor para M-CSF) e RANK e se ligam a células do estroma/osteoblastos que expressam o M-CSF ligado a membrana e solúvel, o RANKL ligado a membrana e osteoprotegerina (OPG) sob a influência de estímulos que resultam na reabsorção óssea (paratormônio, 1,25-vitamina D, TNF, IL-6, IL-11 ou prostaglandinas). Se as células osteoblásticas produzem mais RANKL que osteoprotegerina, ocorre a formação e ativação de osteoclastos que aumentam a reabsorção óssea. Durante estados inflamatórios, linfócitos T são ativados e produzem RANKL solúvel e ligado à membrana o que pode estimular a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. As citocinas IL-1 e TNF podem aumentar os efeitos do RANKL e M-CSF resultando e, reabsorção óssea através do estímulo direto dos precursores de osteoclastos e dos osteoclastos maduros. A osteoprotegerina é um inibidor da osteoclastogênese. Ela é um receptor solúvel para o RANKL que se liga a ele e evita a interação do mesmo com o seu receptor RANK e conseqüente estímulo para a reabsorção óssea[21-23]. Tem sido proposto que a expressão relativa do RANKL e o seu antagonista natural OPG controlam a osteoclastogênese[24,25].

A participação fundamental do TNF-α e da IL-6 no remodelamento ósseo já foi demonstrada em outras situações como nas crianças que apresentam osteoporose idiopática e apresentam níveis elevados de IL-6 além do tratamento com drogas anti-TNF-α exercer um efeito benéfico no metabolismo ósseo dos pacientes com artrite reumatoide[17]. Novas citocinas proinflamatórias como IL-20 estão sendo estudadas. Trata-se uma citocina da família da IL-10 que participa da patogênese da psoríase e que é capaz de aumentar a expressão do RANK e RANKL induzindo ao aumento da osteoclastogênese[26].

Além da osteoprotegerina e do RANKL, existem outros marcadores séricos que indicam a formação e reabsorção óssea, essa última pode ser estimada com a determinação do telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (CTx) que é gerado após a quebra do colágeno, principal proteína óssea, e pode predizer mudanças na densidade mineral óssea e o risco de fraturas[27].

Diversos mecanismos estão implicados na associação da psoríase com a osteoporose, como a elevação de citocinas inflamatórias como já citado, uso de drogas no tratamento da psoríase e imobilização articular devido a disfunção e dor articular secundária a artrite psoriásica[6].

Na artrite psoriásica (PsA), o acometimento ósseo é complexo porque envolve tanto mecanismos de perda quando de formação óssea[28-30]. Acredita-se que na PsA exista não só uma perda óssea local mas também sistêmica. Alguns autores já conseguiram demonstrar essa associação da PsA com a ostopenia/osteoporose. Teichmann (2009), demonstrou que 57,3% dos pacientes com PsA estudados apresentavam redução da densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar[31]. Um estudo com 2212 pacientes com PsA encontrou que pacientes com erosão óssea têm a DMO da coluna lombar menor que os pacientes sem erosão óssea, mesmo após ajuste dos fatores de confusão[32]. Um estudo transversal com 116 pacientes com PsA encontrou osteopenia em 1/3 das mulheres e homens enquanto que a osteoporose foi bem mais prevalente nos homens (10,2%) do que nas mulheres (1,75%). Vale ressaltar que a média de idade dos homens desse estudo foi de 49 anos, idade na qual não se espera encontrar tal frequência de osteoporose em homens[33]. Xue (2012) encontrou uma concentração de RANKL significativamente mais elevada que nos pacientes com psoríase e controles, assim como uma concentração mais baixa de OPG/RANKL nesse grupo, evidenciando uma maior osteoclastogênese nos pacientes com PsA[29]. Entretanto, alguns estudos não encontraram diferença na DMO da coluna e fêmur entre os pacientes com PsA e controles[34-35], enquanto Osmancevic (2008), encontrou maior DMO na coluna e quadril de mulheres com psoríase após a menopausa[36]. Esse autor atribui a maior DMO ao maior peso e índice de massa corpórea (IMC) desse grupo, à atividade física e à exposição ao UVB. Borman (2008) também não encontrou diferença significativa na DMO dos pacientes com psoríase com e sem artrite apesar dos pacientes com artrite psoriásica com maior duração da doença articular estarem sob risco de osteoporose[18].

A associação da psoríase sem comprometimento articular com a osteoporose é ainda mais controversa. Estudo recente que incluiu tanto pacientes com psoríase quanto PsA, não encontrou maior prevalência de osteoporose que na população geral assim como não houve associação entre reabsorção óssea e gravidade do envolvimento cutâneo avaliada através do PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Observou-se que a probabilidade de um paciente com psoríase desenvolver osteopenia/osteoporose correlaciona-se diretamente com o número de anos com a doença[6]. Pereira (2011) demonstrou que mulheres após a menopausa com psoríase e PsA não apresentam menor massa óssea, entretanto, esse grupo parece ter maior chance de fraturas osteoporóticas[37]. Por outro lado, Keller (2013), incluiu no seu estudo de base populacional 17507 casos de osteoporose e 52521 controles sem osteoporose e encontrou que os sujeitos com osteoporose tinham uma maior prevalência de psoríase diagnosticada previamente (OR 1,65; IC 1,42-1,94)[19]. Outro grande estudo caso-controle com 7936 casos de psoríase e 14835 controles demonstrou uma associação da osteoporose em homens com psoríase o que não pode ser demonstrado com as mulheres após análise multivariada e controle dos fatores de confusão[15]. Estudo desenvolvido pelos autores desse artigo também demonstrou que pacientes do sexo masculino têm menores massa óssea e densidade mineral óssea que controles (dados ainda não publicados). Já Attia (2011), demonstrou maior prevalência de osteoporose apenas no grupo com PsA apesar de níveis elevados de OPG terem sido notados tanto nos pacientes com psoríase quanto controles[21].

Apesar de ainda haver controvérsia nessa associação, muitos estudos já sinalizam para um possível comprometimento ósseo nos pacientes com psoríase em especial no grupo do sexo masculino geralmente menos acometido pela osteoporose/osteopenia. Deve-se estar atento nesse sentido durante o atendimento do paciente com psoríase e considerar

individualmente avaliação laboratorial do metabolismo ósseo (dosagem de vitamina D, cálcio, fósforo, paratormônio) e também através da densitometria óssea principalmente em pacientes mais velhos, com mais tempo de doença e com outros fatores de risco para perda de massa óssea.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A DPOC afeta cerca de 10% da população e engloba a bronquite crônica obstrutiva e o enfisema. Caracteriza-se por uma limitação persistente e progressiva do fluxo de ar[38]. O principal fator associado ao DPOC é o tabagismo, seguido pela inflamação pulmonar que é responsável pelo espessamento de pequenas vias aéreas e destruição alveolar. Existem evidências que a DPOC parece ser uma doença mais complexa do que apenas uma obstrução das vias aéreas[39]. O processo inflamatório parece ser a ligação entre a DPOC e várias outras doenças como a síndrome metabólica e a psoríase[40].

Uma resposta inflamatória crônica anormal associada à alteração do sistema imune pode agravar ou desencadear uma série de doenças inflamatórias. Na psoríase observa-se uma desregulação de células Th-1 e Th-17 com elevação de IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-α além de elevação de marcadores de inflamação sistêmica como a proteína C reativa (PCR). No DPOC tanto essas citocinas quanto o PCR estão elevados e associam-se à gravidade da doença. Além disso, níveis elevados de neutrófilos, TNF-α, IL-6 e IL-8 foram encontrados no escarro e lavado broncoalveolar dos pacientes com DPOC[40]. A IL-17, já sabidamente associada à psoríase através da resposta Th-17, foi recentemente relacionada a doenças pulmonares, dentre elas a DPOC. Nesses pacientes, observou-se um aumento da expressão dessa citocina na submucosa brônquica e neutrófilos IL-17+ estão presentes no escarro de pacientes com DPOC[41]. Essas duas doenças compartilham também marcadores inflamatórios como o receptor de quimiocina CXCR2 que é essencial no recrutamento de neutrófilos e angiogênese nos locais de inflamação aguda e crônica e aumento da expressão de IL-8 e seus receptores[42,43].

Um outro ponto fisiopatológico em comum trata-se da fração expirada do óxido nítrico (FeNO). Sabe-se que na DPOC os níveis da FeNO estão associados ao tabagismo e à gravidade da doença estando aumentados nas exacerbações da doença. A psoríase parece estar relacionada a níveis mais elevados de FeNo e potencialmente maior risco de DPOC. A identificação de pacientes com FeNo elevada pode sinalizar um envolvimento pulmonar[38].

Estudo de base populacional com 2096 casos de psoríase e 8384 controles encontrou que o risco de desenvolver DPOC pelos pacientes com psoríase foi 2,35 vezes maior que os controles após 18 meses de seguimento. Esse estudo destacou também que pacientes acima de 50 anos de idade e do sexo masculino eram mais susceptíveis a DPOC. Segundo os autores os fatores de confusão foram controlados nesse trabalho[40]. Outro grande estudo caso-controle que incluiu 12502 casos de psoríase e 24287 controles encontrou que a prevalência de DPOC foi significativamente maior nos pacientes com psoríase que nos controles, 5,7 x 3,6%, respectivamente ($p<0,001$). Essa diferença se manteve mesmo após controle dos fatores de confusão[39]. Dados de uma coorte realizada nos Estados Unidos (*National Health and Wellness Survey*) encontrou maior prevalência de uma série de comorbidades nos pacientes acometidos por psoríase, dentre elas a DPOC (OR 1,68, IC 1,03- 2,78)[5]. Al-Mutai (2010) encontrou maior prevalência de

DPOC nos pacientes com psoríase entretanto a diferença não foi estatisticamente significativa em relação aos controles[9]. Estudo que incluiu apenas pacientes com artrite psoriásica, a DPOC foi a quinta comorbidade mais frequentemente encontrada perdendo apenas para a hipertensão, obesidade, diabetes, doenças renais[1].

Apesar de ambas as doenças apresentarem etiologia multifatorial, o risco de pacientes com psoríase desenvolver DPOC deve ser destacado. Ações preventivas e terapêuticas, seja no controle dos fatores de risco como interrupção do tabagismo ou no tratamento do processo inflamatório, devem ser observadas na tentativa de prevenir o surgimento de DPOC nos pacientes com psoríase[40].

Ressalta-se que a psoríase e a DPOC apresentam alguns fatores de risco em comum como obesidade, tabagismo e sedentarismo, além de ambas as doenças estarem associadas à síndrome metabólica. Esses fatores poderiam ser possíveis fatores de confusão na associação dessas duas doenças[40]. A grande maioria dos estudos não são prospectivos o que não permite o estabelecimento de relação causal. Novos estudos prospectivos com controle desses possíveis fatores de confusão devem ser elaborados na tentativa de se estabelecer o nexo causal.

Apnéia Obstrutiva do Sono

A AOS é uma forma comum de desordem do sono que acomete 2 a 4% da população geral e é caracterizada por episódios repetitivos de obstrução parcial ou completa das vias respiratórias superiores durante o sono, resultando em despertares recorrentes e hipóxia intermitente, além de sintomas diurnos decorrentes de sonolência excessiva[44,45]. Evidências científicas têm mostrado que pacientes com AOS têm risco aumentado de várias comorbidades, como risco cardiovascular, acidente vascular cerebral (AVC), resistência insulínica, diabetes mellitus tipo 2, obesidade e síndrome metabólica[46–49].

Pacientes com AOS apresentam inflamação das vias aéreas superiores, assim como aumento do estresse oxidativo e inflamação sistêmica indicados por níveis elevados de TNF-α, IL- 6 e proteína C reativa[50].

Interessante notar que como obesidade tem sua prevalência aumentada tanto na AOS quanto na psoríase, é natural antecipar que alguma associação possa existir entre as duas últimas[51].

Buslau *et al.* publicaram um estudo em 1999 no qual tinham como objetivo determinar a prevalência de AOS nos pacientes com psoríase. Foram avaliados 25 adultos com psoríase e 19 controles com bronquite pareados por idade e sexo. Observou-se que não somente a prevalência de AOS é elevada nos pacientes com psoríase como esses pacientes possuem maior índice de apnéia[52]. Em 2011, Ya-Wen Yang e colaboradores avaliaram 2.258 pacientes com diagnóstico de AOS por 3 anos, e chegaram à conclusão que pacientes portadores dessa comorbidade tem o risco duas vezes mais alto de desenvolver psoríase e artrite psoriática que a população geral[53].

Em outro estudo publicado em 2013, os autores avaliaram 33 pacientes com diagnóstico de psoríase e concluíram que a frequência de AOS foi bem mais elevada dentre os pacientes do estudo do que na população geral. Além disso, concluíram também que

AOS pode representar um fator de risco para o surgimento de psoríase. Entretanto esse estudo não apresentou grupo controle, e também não realizou ajustes estatísticos para a coexistência de obesidade e síndrome metabólica nos pacientes[54].

Os dados existentes na literatura sugerem haver uma associação entre AOS e psoríase, porém os estudos realizados até o momento envolveram poucos pacientes ou fizeram um seguimento por curto período. É precoce, portanto, afirmar que de fato exista uma correlação entre essas duas enfermidades. Seria interessante a realização de estudos prospectivos que envolvessem um grande número de participantes e, além disso, fizessem ajustes estatísticos para possíveis confundidores como hábitos de vida, comorbidades e tratamentos realizados [55-57].

CONCLUSÃO

As comorbidades são bastante frequentes nos pacientes com psoríase e a sua presença têm importantes implicações práticas na abordagem clínica dos pacientes. Esses devem ser sempre orientados a adotar um estilo de vida mais saudável, incluindo, dieta, exercício físico, evitar o tabagismo e etilismo. O papel do dermatologista é fundamental nesse processo pois será muitas vezes o primeiro médico a ser procurado pelos pacientes. A identificação das comorbidades e a colaboração de médicos de outras especialidades são essenciais no bom tratamento desses doentes. Ressalta-se a dificuldade de comprovação da associação das comorbidades com a psoríase. Muitos estudos usam bancos de dados não desenhados para esse fim e devido à baixa prevalência de algumas doenças há a necessidade de grandes populações para a comprovação das associações.

Questões

1. Sobre o conceito atual da psoríase é correto afirmar, exceto:

a. Trata-se de doença imunologicamente mediada.

b. É reconhecida como doença multissistêmica.

c. O tratamento objetiva apenas melhora das lesões cutâneas.

d. Pode comprometer a pele e/ou articulações.

2. Marque a alternativa correta sobre as comorbidades na psoríase:

a. São encontradas em até 20% dos pacientes.

b. Doença inflamatória intestinal e distúrbios psiquiátricos já foram associados à psoríase.

c. Dos componentes da síndrome metabólica apenas a obesidade não foi associada à psoríase.

d. Nas últimas décadas não surgiram muitos estudos sobre novas comorbidades.

3. Do ponto de vista fisiopatológico a associação da psoríase com outras doenças se justifica pelos seguintes fatores, exceto:

a. As lesões cutâneas produzem uma diversa gama de produtos da inflamação que podem ser liberados na circulação sanguínea.

b. O tratamento da psoríase reduz os níveis séricos de algumas citocinas que são fatores de risco para outras doenças.

c. O estresse psicológico da psoríase aumenta o risco cardiovascular.

d. Doenças de caráter inflamatório como a síndrome metabólica levam à liberação sistêmica de mediadores da inflamação podendo piorar a psoríase.

4. São fatores que influenciam no pico de massa óssea, exceto:

a. Tabagismo e etilismo.

b. Doenças inflamatórias crônicas.

c. Atividade física.

d. Acne.

5. São citocinas que participam da fisiopatologia da psoríase e da osteoporose, exceto:

a. IL-3.

b. IL-6.

c. TNF-α.

d. INF-γ.

6. Sobre a avaliação óssea pela densitometria óssea pode-se afirmar, exceto:

a. A organização mundial de saúde define osteoporose quando a densidade mineral óssea, em mulheres na pós menopausa, está abaixo ou igual a 2,5 desvios-padrão da média dos indivíduos jovens saudáveis do mesmo sexo (T-score < -2,5).

b. A osteoporose ocorre mais frequentemente em homens do que em mulheres e é mais comum com o aumento da idade.

c. Para a avaliação óssea de mulheres no período pré menopausa ou homens entre 20 e 50 anos, o Z-score deve ser analisado.

d. O termo osteoporose na pré-menopausa pode ser utilizado para pacientes com baixa

massa óssea associado a fatores de risco para fratura ou causas secundárias de osteoporose.

7. A osteoclastogênese é inibida na seguinte situação:

a. Aumento da osteoprotegerina.

b. Aumento do RANK.

c. Redução da IL-6.

d. Redução do TNF.

8. São fatores que favorecem a associação da psoríase com a osteoporose, exceto:

a. Aumento de citocinas inflamatórias.

b. Uso de drogas no tratamento da psoríase como os retinóides.

c. Imobilização articular secundária à disfunção das articulações.

d. Tratamento com fototerapia UVB-NB.

9. Sobre a artrite psoriásica e a osteoporose está incorreto afirmar:

a. Na artrite psoriásica observa-se apenas reabsorção óssea.

b. Alguns trabalhos demonstram associação dessas duas doenças.

c. O índice de massa corpórea pode interferir nessa associação.

d. Esperam-se níveis baixos da relação OPG/RANKL.

10. Na abordagem do paciente com psoríase é correto afirmar em relação metabolismo ósseo:

a. Não existe indício de associação da psoríase com osteoporose então essa comorbidade não necessita de atenção.

b. Pacientes com psoríase raramente tem deficiência de vitamina D devido à fototerapia.

c. Considerar a realização de densitometria óssea em pacientes mais velhos, com longo tempo de doença.

d. Nos pacientes do sexo masculino não há necessidade de se preocupar com a osteoporose.

11. Sobre a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica é incorreto afirmar:

a. A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) afeta cerca de 10% da população.

b. A DPOC engloba a bronquite crônica obstrutiva e o enfisema.

c. Caracteriza-se por uma limitação transitória e progressiva do fluxo de ar.

d. Existem evidências que a DPOC parece ser uma doença mais complexa do que apenas uma obstrução das vias aéreas.

12. Sobre a DPOC e a psoríase escolha a alternativa correta:

a. A DPOC é uma doença exclusivamente ligada ao tabagismo.

b. Os níveis de citocinas inflamatórias podem se correlacionar com a gravidade da doença.

c. As duas doenças compartilham resposta Th1 e não Th17.

d. A associação das duas doenças ocorre somente pelo tabagismo.

13. São fatores de risco em comum da psoríase com a DPOC, exceto:

a. Obesidade.

b. Tabagismo.

c. Sedentarismo.

d. Deficiência de α-1 anti-tripsina.

14. Sobre os estudos que correlacionam a psoríase e a DPOC é correto afirmar, exceto:

a. Parece existir um risco maior de DPOC nos pacientes com psoríase.

b. Pacientes psoriásicos mais velhos e do sexo masculino parecem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento do DPOC.

c. Não existem estudos no sexo feminino.

d. Nos casos de artrite psoriásica também pode haver maior prevalência de DPOC.

15. A apnéia obstrutiva do sono (AOS) é uma desordem do sono caracterizada por episódios repetitivos de obstrução parcial ou completa das vias respiratórias superiores durante o sono, resultando em despertares recorrentes e hipóxia intermitente. Sobre comorbidadas associadas a essa doença, exceto:

a. Diabetes mellitus

b. Anorexia

c. Acidente vascular encefálico

d. Síndrome Metabólica.

16. Todos os marcadores inflamatórios podem ser encontrados tanto na psoríase quando na apnéia do sono, exceto:

a. IL-17

b. TNF-α

c. Proteína C Reativa

d. IL-6

17. Sobre a associação da psoríase com a apnéia do sono, é correto afirmar:

a. Alguns estudos já demonstraram essa associação.

b. Não parece haver influência de fatores de risco como a obesidade.

c. Os pacientes com artrite psoriásica não apresentam risco maior de apnéia do sono apenas aqueles sem artrite.

d. Não há necessidade de estudos prospectivos já que essa associação já está bem estabelecida.

18. Sobre a literatura atual sobre a apnéia obstrutiva do sono (AOS) e sua associação com a psoríase está incorreto:

a. A grande maioria dos estudos são prospectivos o que permite se estabelecer nexo causal.

b. Poucos trabalhos apresentaram número satisfatório de pacientes.

c. Alguns trabalham destacam fatores de confusão que poderiam interferir nessa associação.

d. Acredita-se que não somente a prevalência de AOS é elevada nos pacientes com psoríase como esses pacientes possuem maior índice de apnéia do sono.

19. Sobre a abordagem atual da psoríase é correto afirmar, exceto:

a. Todo paciente deve ser avaliado em relação às comorbidades.

b. Orientações sobre estilo de vida devem fazer parte da consulta dermatológica.

c. Os pacientes devem ser orientados a evitar o tabagismo e etilismo.

d. O dermatologista deve evitar sempre encaminhar o paciente para outro especialista para não comprometer a relação médico-paciente.

20. Atualmente sabe-se que muitas comorbidades podem estar presentes nos pacientes com psoríase. Dessa forma, fazem parte da consulta dermatológica do pacientes com psoríase:

a. Questionar sobre dor e edema nas articulações.

b. Questionar sobre hábitos de vida e atividade física.

c. Determinar o índice de massa corpórea e auferir a pressão arterial.

d. Todos os itens anteriores.

Gabarito:

1. C/ 2. B/ 3.C/ 4. D/ 5. A/ 6. B/ 7. B/ 8.D/ 9. A/ 10. C/ 11. C /12. B /13. D/ 14. C/ 15. B/ 16. A/ 17. A/ 18.A /19. D 20. D

Referências

1. Khraishi M, MacDonald D, Rampakakis E, Vaillancourt J, Sampalis JS. Prevalence of patient-reported comorbidities in early and established psoriatic arthritis cohorts. Clin Rheumatol. 2011;30:877-85.

2. Furst DE, Mandell B, Calabrese LH, Cather JC, Clauw DJ, Deodhar A et al. Proceedings of the 5th annual perspectives in rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum. 2013;43:416-9.

3. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. Semin Cutan Med Surg. 2010;29:10-5.

4. Lotti T, Hercogova J, Prignano F. The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? Dermatol Ther. 2010;23:119-22.

5. Wu Y, Mills D, Bala M. Psoriasis: cardiovascular risk factors and other disease comorbidities. J Drugs Dermatol. 2008;7:373-7.

6. D'Epiro S, Marocco C, Salvi M, Mattozzi C, Luci C, Macaluso L et al. Psoriasis and bone mineral density: implications for long-term patients. J Dermatol. 2014;41:783-7.
7. Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. J Invest Dermatol. 2009;129:1601-3.

8. Sanz LP. Psoriasis, a systemic disease? Actas Dermosifiliogr. 2007;98:396-402.

9. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. J Dermatol. 2010;37:146-55.

10. Li X, Fan X, Zhang K, Yin G, Liu Y. Influence of psoriatic peripheral blood CD4+ T and CD8+ T lymphocytes on C-myc, Bcl-xL and Ki67 gene expression in keratinocytes. Eur J Dermatol. 2007;17:392-6.

11. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Suárez Fariñas M et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. J Exp Med. 2007;204:3183-94.

12. Leslie WD, Schousboe JT. A review of osteoporosis diagnosis and treatment options in new and a recently updated guidelines on case finding around the world. Curr Osteoporos Rep Winnipeg. 2011; 9:129-40.

13. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994; 9:1137-40.

14. Dreiher J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? J Invest Dermatol. 2009;129:1643-9.

15. Uptodate. Evaluation and treatment of premenopausal osteoporosis. 2012.

16. Millard TP, Antoniades L, Evans AV, Smith HR, Spector TD, Barber JNWN. Bone Mineral density of patients with chronic plaque psoriasis. Clin Exp Dermatol.2001;26:446-8.

17. Kastelan D, Kastelan M, Massari LP, Korsic, M. Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-alpha and IL-6 concentrations. Med Hypotheses. 2006;67(6):1403-5.

18. Borman P, Babaoğlu S, Gur G, Bingol S, Bodur H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. Clin Rheumatol. 2008;27:443-7.

19. Keller JJ, Kang JH, Lin HC. Association between osteoporosis and psoriasis: results from the Longitudinal Health Insurance Database in Taiwan. Int. Osteoporos. 2013;24:1835-41.

20. Balato N, Balato A, Gallo L, Napolitano M, Patruno C, Ayala F. Psoriasis and osteoporosis: data from a Southern Italian population. Osteoporos Int.2013;24:1835-41.

21. Attia EA, Khafagy A, Abdel-Raheem S, Fathi S, Saad AA. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. Int J Dermatol. 2011;50:30-5.

22. Walsh NC, Gravallese EM. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. Curr Opin Rheumatol. 2004;16:419-27.

23. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 12 ed. S.L.: Elsevier; 2011.

24. Stolina M, Adamu S, Ominsky M, Dwyer D, Asuncion F, Geng Z et al. J Bone Miner Res. 2005;20: 1756-65.

25. Ritchin CT, Haas-Smith SA, Ping LI, Hicks DG, Schwartz EM. J. Clin. Invest.2003;111:821-31.

26. Hsu YH, Chen WY, Chan CH, Wu CH, Sun ZJ, Chang MS. J Exp Med. Anti-IL-20 monoclonal antibody inhibits the differentiation of osteoclasts and protects against osteoporotic bone loss.2011;208:1849-61.

27. Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G.. Osteoporos Int. 2005;16:417-23.

28. Esposito C, Bertolini N, Foglia F, Costa L, Scarpa R. Osteoporosis and psoriatic arthritis. J Rheumatol Suppl. 2012;89:36-8.

29. Xue Y, Jiang L, Cheng Q, Chen H, Yu Y, Lin Y et al. Adipokines in psoriatic arthritis patients: the correlations with osteoclast precursors and bone erosions. PLoS One. 2012;7:e46740.

30. Husni ME, Mease PJ. Managing comorbid disease in patients with psoriatic arthritis.Curr Rheumatol Rep. 2010;12:281-7.

31. Teichmann J, Voglau MJ, Lange U. Antibodies to human tissue ransglutaminase and alterations of vitamin D metabolism in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Rheumatol Int. 2010;30:1559-63.

32. Anandarajah AP, El-Taha M, Peng C, Reed G, Greenberg JD, Ritchlin CT. Association between focal erosions and generalised bone loss in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70:1345-7.

33. Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2006;45:1218-22.

34. Riesco M, Manzano F, Font P, Garcãa A, Nolla JM. Osteoporosis in psoriatic arthritis: an assessment of densitometry and fragility fractures.Clin Rheumatol. 2013;32:1799-804.

35. Grazio S, Cvijetić S, Vlak T, Grubisić F, Matijević V, Nemčić T, et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: is there any? Wien Klin Wochenschr. 2011;123:743-50.

36. Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, Mellström D, Wennberg AM, Hulthén L, et al. Risk factors for osteoporosis and bone status in postmenopausal women with psoriasis treated with UVB therapy. Acta Derm Venereol. 2008;88:240-6.

37. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis.Arthritis Res Ther. 2011;13:R16.

38. Malerba M, Radaeli A, Olivini A, Damiani G, Ragnoli B, Montuschi P, Ricciardolo FL. Exhaled nitric oxide as a biomarker in COPD and related comorbidities. Biomed Res Int. 2014;2014:271918.

39. Dreiher J, Weitzman D, Shapiro J, Davidovici B, Cohen AD. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. Br J Dermatol. 2008;159:956-60.

40. Chiang YY, Lin HW. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in Taiwan. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26:59-65.

41. Tan HL, Rosenthal M. IL-17 in lung disease: friend or foe? Thorax. 2013;68:788-90.

42. Ha H, Neamati N. Pyrimidine-based compounds modulate CXCR2-mediated signaling and receptor turnover. Mol Pharm. 2014;11:2431-41.

43. Qazi BS, Tang K, Qazi A. Recent advances in underlying pathologies provide insight into interleukin-8 expression-mediated inflammation and angiogenesis. Int J Inflam. 2011;2011:908468.

44. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Annu Rev Med. 1976;27:465-84.

45. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993;17:1230-5.

46. Bagai K. Obstructive sleep apnea, stroke, and cardiovascular diseases. The Neurologist. 2010;16:329-39.

47. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. Chest. 2008;133:496-506.

48. Ip MSM, Lam B, Ng MMT, Lam WK, Tsang KWT, Lam KSL. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:670-6.

49. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. Semin Cutan Med Surg. 2010;29:10-5.

50. Maari C, Bolduc C, Nigen S, Marchessault P, Bissonnette R. Effect of adalimumab on sleep parameters in patients with psoriasis and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. J Dermatol Treat. 2014;25:57-60.

51. Thorburn PT, Riha RL. Skin disorders and sleep in adults: where is the evidence? Sleep Med Rev. 2010;14:351-8.

52. Buslau M, Benotmane K. Cardiovascular complications of psoriasis: does obstructive sleep apnoea play a role? Acta Derm Venereol. 1999;79:234.

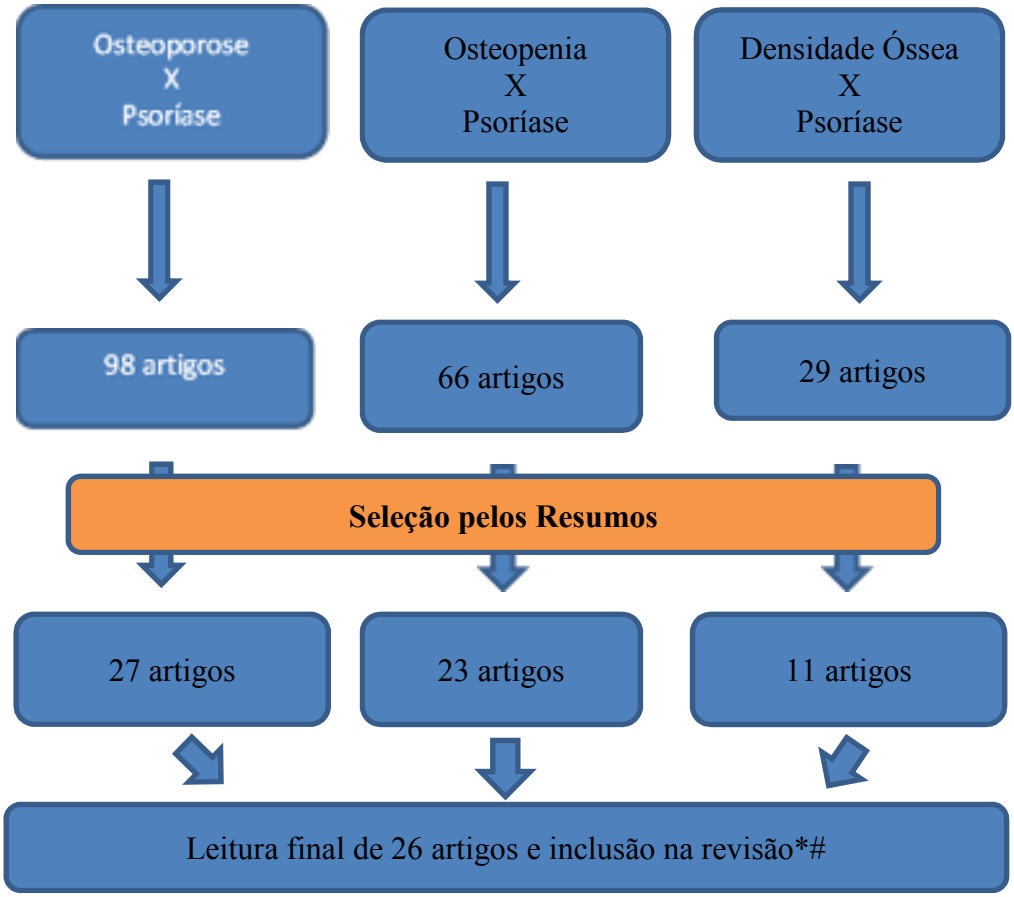
53. Yang Y-W, Kang J-H, Lin H-C. Increased risk of psoriasis following obstructive sleep apnea: a longitudinal population-based study. Sleep Med. 2012;13:285-9.

54. Karaca S, Fidan F, Erkan F, Nural S, Pinarcı T, Gunay E, et al. Might psoriasis be a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome? Sleep Breath Schlaf Atm. 2013;17:275-80.

55. Dalamaga M, Papadavid E, Vlami K. Unmasking the Janus face of the association between psoriasis, metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. Sleep Breath Schlaf Atm. 2013;17:449-50.

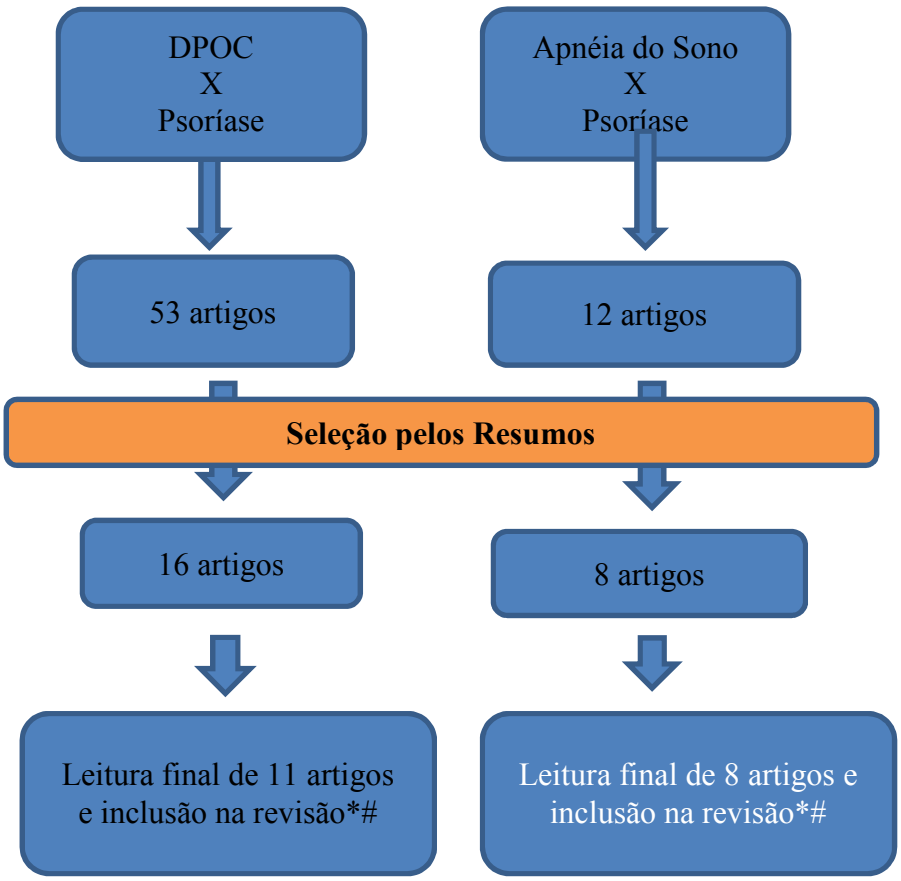
56. Papadavid E, Vlami K, Dalamaga M, Giatrakou S, Theodoropoulos K, Gyftopoulos S, et al. Sleep apnea as a comorbidity in obese psoriasis patients: a cross-sectional study. Do psoriasis characteristics and metabolic parameters play a role? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:820-6.

57. Gowda S, Goldblum OM, McCall WV, Feldman SR. Factors affecting sleep quality in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2010;63:114-23.



* Excluídos artigos que não estavam na língua inglesa ou espanhola e que não eram relacionados ao tema.
# Foram encontrados artigos em comum com o uso dos diferentes descritores.
** Pesquisa realizada no PubMed/Medline utilizando-se os termos como assunto (Mesh)e/ou todos os campos (all fields) no período de 2004 a 2014.

Figura 1. Metodologia para a seleção dos artigos referentes à pesquisa osteoporose/osteopenia/densidade óssea e psoríase



* Excluídos artigos que não estavam na língua inglesa ou espanhola e que não eram relacionados ao tema.
#Pesquisa realizada no PubMed/Medline utilizando-se os termos como assunto (Mesh)e/ou todos os campos (all fields) no período de 2004 a 2014.
DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

Figura 2. Metodologia para a seleção dos artigos referentes à pesquisa DPOC e psoríase e Apnéia do Sono e psoríase

ANEXOS

ANEXO A- PASI- *Psoriasis area and severity index*

O PASI corresponde a um instrumento de avaliação da gravidade da psoríase que utiliza parâmetros clínicos como o eritema, a infiltração e a descamação e a extensão corporal acometida. Para cada um destes, define-se um valor, e para cada segmento corporal, designa-se uma constante utilizada para calcular área de superfície corpórea do paciente.

Os valores do PASI variam de 0 a 72. Valores acima de 10 classificam a psoríase como moderada a grave.

UNIDADE	Eritema	Infiltração	Desçamação	Soma	x área % C	Produto	X Constante	Total
Cabeça	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,1	
Tronco	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,3	
MMSS	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,2	
MMII	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,4	
TOTAL								PASI = 0 a 72

Escala de avaliação de eritema, infiltração e descamação

0 = Ausente
1 = Leve
2 = Moderado
3 = Grave
4= Muito grave

Escala de avaliação de área:

1- <10%
2- >10 e <30%
3- >30 e <50%
4- >50 e <70%
5- >70 e <90%
6- >90%

Consenso Brasileiro de Psoríase, 2012.

ANEXO B- Aprovação dos Comitês de Ética

GRUPO
SANTA CASA
DE BELO HORIZONTE

Comitê de Ética em Pesquisa

Registro CEP: 091/2011 (Este número deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Belo Horizonte, 11 de novembro de 2011.

Ilma.sra.
Dra. Michelle dos Santos Diniz
Pesquisadora Responsável

Parecer:

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, em reunião do dia 04 de novembro de 2011, analisou e **APROVOU** o protocolo de pesquisa **"Avaliação da densidade mineral óssea comparada aos níveis de citocinas pró-inflamatórias e do sistema osteoprotegerina-RANKL em pacientes com psoríase e artrite psoriásica."**, registrado neste CEP sob número 091/2011, no qual V. Sa. figura como pesquisadora responsável.

Atenciosamente,

Dr. Francisco das Chagas Lima e Silva
Coordenador do CEP

OBS.:
Após o início da pesquisa, o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP relatórios semestrais e final, nos seguintes prazos: para o primeiro semestre, até 31 de julho; para o segundo semestre, até 31 de dezembro.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da densidade mineral óssea comparada aos níveis de citocinas pró-inflamatórias e do sistema osteoprotegerina-RANKL em pacientes com psoríase e artrite psoriásica.

Pesquisador: Maria Marta Sarquis Soares

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02495712.2.0000.5149

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 155.496

Data da Relatoria: 28/11/2012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo transversal a ser realizado no Ambulatório de Reumatologia do HC da UFMG, no Laboratório de Imunofarmacologia do ICB da UFMG e no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte. A amostragem engloba 150 indivíduos adultos, divididos nos seguintes grupos: (1) sujeitos normais (n=50); (2) pacientes com psoríase sem artrite (n=50); (2) pacientes com artrite psoriásica (n=50). O método de recrutamento e os critérios de inclusão e exclusão estão claros. A partir de análise dos prontuários hospitalares, serão coletados dados clínicos e laboratoriais de rotina. Será realizada a coleta de sangue para determinação dos agentes pró-inflamatórios alvos do estudo. Estas determinações serão realizadas por citometria de fluxo no Laboratório de Imunofarmacologia do ICB da UFMG. Além disso, todos os sujeitos serão submetidos à Densitometria Óssea para determinação da presença ou da ausência de osteoporose. O desfecho primário esperado desse projeto é a identificação de uma maior prevalência de redução na densidade mineral óssea e osteoporose nos pacientes com psoríase e artrite psoriásica em relação aos controles. Pelo exposto, o projeto é bem claro.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos:

1. Avaliar a prevalência de osteoporose em pacientes com psoríase e artrite psoriásica comparados

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

a controles;

2. Determinar os níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa, IL-12, IL-23, IL-10, IL-17a e IL-6 nos pacientes com psoríase, artrite psoriásica e nos controles;

3. Determinar os valores séricos do CTx-I (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I), do ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL), da osteoprotegerina (OPG) e da relação OPG/RANKL nos pacientes com psoríase, artrite psoriásica e nos controles;

4. Correlacionar os valores das citocinas pró-inflamatórias, de RANKL, da osteoprotegerina (OPG) e da relação OPG/RANKL com a densidade mineral óssea nos pacientes estudados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto é claro quanto aos riscos e benefícios aos sujeitos. O compromisso dos autores quanto ao sigilo e à divulgação dos resultados está bem explicitado, bem como os critérios para a interrupção/suspensão da pesquisa. O projeto tem custo de R$ 40.000,00 e será financiado por entidades de fomento à pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto visa basicamente avaliar a frequência de osteoporose em pacientes com psoríase e os mecanismos inflamatórios relacionados. O projeto tem grande relevância para o avanço do conhecimento em Ciências da Saúde.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

DOCUMENTAÇAO APRESENTADA CORRETAMENTE: Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do CONEP; Protocolo de Pesquisa; Parecer consubstanciado do Departamento Aparelho Locomotor da Faculdade de Medicina da UFMG; Anuência do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG; Parecer consubstanciado da Unidade Funcional Bias Fortes e Borges da Costa/Jenny Faria; Parecer favorável do CEP do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte; Anuência do Laboratório de Imunofarmacologia do ICB da UFMG.

TCLE: está adequado à Resolução 196 do CNS.

Recomendações:

SMJ, somos pela aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Não há mais pendências ou inadequações, após atendidas as solicitações de diligência.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2ª Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: 3134-0945 Fax: 3134-0945 E-mail: coep@prpq.ufmg.br; coep@reitoria.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 27 de Novembro de 2012

Assinador por:
Maria Teresa Marques Amaral
(Coordenador)

ANEXO C- Ata do Exame de Qualificação

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

UFMG

ATA DO EXAME DE QUALIFICAÇÃO DA ALUNA
MICHELLE DOS SANTOS DINIZ

Realizou-se, no dia 19 de dezembro de 2014, às 14:00 horas, sala 171, 1º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a apresentação do exame de qualificação da aluna **MICHELLE DOS SANTOS DINIZ**, número de registro 2012655968, intitulado **AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA COMPARADA AOS NÍVEIS DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E DE PROTEÍNAS DO SISTEMA OSTEOPROTEGERINA-RANKL EM PACIENTES COM PSORÍASE E CONTROLES**, perante a Comissão Examinadora composta pelos professores: Maria Marta Sarquis Soares - Orientadora (UFMG), Jackson Machado Pinto - Coorientador (SCBH), Flávia Vasques Bittencourt (UFMG), Marcio Weissheimer Lauria (UFMG), Bárbara Campolina Carvalho Silva (UNI-BH). Terminada a apresentação, foi considerada:

(X) aprovada ( ) reprovada

e, para constar, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 19 de dezembro de 2014.

Profª. Maria Marta Sarquis Soares (Doutora)

Prof. Jackson Machado Pinto (Doutor)

Profª. Flávia Vasques Bittencourt (Doutora)

Prof. Marcio Weissheimer Lauria (Doutor)

Profª. Bárbara Campolina Carvalho Silva (Doutora)

ANEXO D- Ata da defesa de tese da aluna

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA
MICHELLE DOS SANTOS DINIZ

Realizou-se, no dia 29 de setembro de 2015, às 14:00 horas, Sala 340, 3º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada **AVALIAÇÃO DA COMPOSICÃO CORPORAL E DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA COMPARADA AOS NÍVEIS DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E DE PROTEÍNAS DO SISTEMA OSTEOPROTEGERINA-RANKL EM PACIENTES COM PSORÍASE E CONTROLES**, apresentada por **MICHELLE DOS SANTOS DINIZ**, número de registro 2012655968, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Profª. Maria Marta Sarquis Soares - Orientadora (UFMG), Prof(a). Jackson Machado Pinto - Coorientador (SCBH), Prof. Marcio Weissheimer Lauria (UFMG), Profª. Gilda Aparecida Ferreira (UFMG), Prof. Geraldo Magela Magalhães (UFOP), Prof. Ricardo Romiti (USP).

A Comissão considerou a tese:

(X) Aprovada

( ) Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 29 de setembro de 2015.

Profª. Maria Marta Sarquis Soares (Doutora)

Prof. Jackson Machado Pinto (Doutor)

Prof. Marcio Weissheimer Lauria (Doutor)

Profª. Gilda Aparecida Ferreira (Doutora)

Prof. Geraldo Magela Magalhães (Doutor)

Prof. Ricardo Romiti (Doutor)

ANEXO E- Folha de Aprovação

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DA COMPOSICÃO CORPORAL E DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA COMPARADA AOS NÍVEIS DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E DE PROTEÍNAS DO SISTEMA OSTEOPROTEGERINA-RANKL EM PACIENTES COM PSORÍASE E CONTROLES

MICHELLE DOS SANTOS DINIZ

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 29 de setembro de 2015, pela banca constituída pelos membros:

Profª. Maria Marta Sarquis Soares - Orientadora
UFMG

Prof. Jackson Machado Pinto - Coorientador
SCBH

Prof. Marcio Weissheimer Lauria
UFMG

Profª. Gilda Aparecida Ferreira
UFMG

Prof. Geraldo Magela Magalhães
UFOP

Prof. Ricardo Romiti
USP

Belo Horizonte, 29 de setembro de 2015.