

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PSORÍASE E OBESIDADE: ASSOCIAÇÃO MÚTUA?

NÁDIA COUTO BAVOSO

Orientadora: Profa. Maria Marta Sarquis Soares

Belo Horizonte
2014

Nádia Couto Bavoso

PSORÍASE E OBESIDADE: ASSOCIAÇÃO MÚTUA?

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientador: Maria Marta Sarquis Soares

Co-orientador: Jackson Machado Pinto

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2014

B355p Bavoso, Nádia Couto.
 Psoríase e obesidade [manuscrito]: associação mútua? / Nádia Couto
Bavoso. - - Belo Horizonte: 2014.
 93f.: il.
 Orientador: Maria Marta Sarquis Soares.
 Co-Orientador: Jackson Machado Pinto.
 Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
 Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Psoríase/etiologia. 2. Obesidade/complicações. 3.
Obesidade/epidemiologia. 4. Leptina/sangue. 5. Adiponectina/sangue. 6.
Estudos de Casos e Controles. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Soares,
Maria Marta Sarquis. II. Pinto, Jackson Machado. III. Universidade Federal
de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WR 205



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA NADIA COUTO BAVOSO

Realizou-se, no dia 06 de agosto de 2014, às 08:00 horas, Sala 029, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **PSORÍASE E OBESIDADE: ASSOCIAÇÃO MÚTUA?**, apresentada por **NADIA COUTO BAVOSO**, número de registro 2012738839, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof^ª. Maria Marta Sarquis Soares - Orientadora (UFMG), Prof. Jackson Machado Pinto - Coorientador(SCBH), Prof^ª. Flávia Vasques Bittencourt (UFMG), Prof^ª. Adriana Aparecida Bosco (IEP-SCBH).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 06 de agosto de 2014.

Maria Marta Sarquis Soares

Prof^ª. Maria Marta Sarquis Soares (Doutora)

Jackson Machado Pinto

Prof. Jackson Machado Pinto (Doutor)

Flávia Vasques Bittencourt

Prof^ª. Flávia Vasques Bittencourt (Doutora)

Adriana Aparecida Bosco

Prof^ª. Adriana Aparecida Bosco (Doutora)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitora de Pesquisa

Profa. Adelina Martha dos Reis

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Coordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Ana Cristina Côrtes Gama

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. Ricardo de Menezes Macedo

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Prof. Paulo Caramelli

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Profa. Valéria Maria Azeredo Passos

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Rosângela Teixeira

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

DECLARAÇÃO DE DEFESA

(Espaço Reservado)

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho ao meu marido Thadeu e meus filhos Rita e Raul.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à professora Maria Marta pela oportunidade de me guiar como orientadora durante todo esse tempo. Sua experiência e disponibilidade foram fundamentais.

Ao professor Jackson Machado pelo otimismo em relação à minha pessoa e ao meu trabalho. Sua figura de mestre foi muito importante para minha formação profissional desde a época da residência. Com você aprendi além do esperado, e hoje minha prática clínica é norteadada pelas lembranças de suas aulas. Obrigada por me inspirar a seguir a vida acadêmica. À professora Maria Sílvia Laborne por ser exemplo profissional a ser seguido.

À colega e maior incentivadora desse projeto: Michelle Diniz. Sem ela não teria chegado nem na metade dessa grande empreitada. Sou muito grata pela mão sempre estendida, pelas sugestões, pelas avaliações, pelas tantas vezes que leu e discutiu comigo meu projeto. Meu muitíssimo obrigada.

À todos os preceptores da Clínica dermatológica da Santa Casa de Belo Horizonte, em especial Geraldo Magela Magalhães e Luiz Maurício Almeida pelo incentivo e solidariedade.

Aos residentes e ex-residentes da Clínica Dermatológica da Santa Casa de Belo Horizonte. Em especial Marina, Érika, Hugo, Aline, Jaqueline, Mariana, Joana e Marcelo pela ajuda na captação de pacientes.

Aos funcionários do Centro de Especialidades Médicas (CEM), pela acolhida e dedicação na coleta do material biológico, em especial à Tina.

Aos pacientes pela alegria e disponibilidade demonstradas em participar do estudo. Pelas horas de espera para responder aos questionários e pelo sacrifício da coleta do material biológico.

À Nayara, na época acadêmica e agora já médica, pela participação intensiva na coleta de dados.

À equipe de neurociências do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMF, em especial ao Professor Antônio Lúcio Teixeira pela dosagem das citocinas inflamatórias.

À Flávia Bittencourt e Isabela Baeta, colegas que me ajudaram bastante compartilhando projetos já realizados que me serviram como guia.

Aos colegas do mestrado que como eu dedicavam horas às aulas em detrimento de outras atividades.

Aos queridos Isabela Gomide, Renato Santos e Rogéria Werneck pelo apoio de todas as horas e amizade verdadeira. A todos os demais amigos, meu muito obrigada por fazerem parte de minha vida.

Ao amigo Vinicius Pietra por ter me incentivado a ingressar no mestrado quando essa idéia era apenas um embrião em minha mente.

Ao meu marido, Thadeu, qualquer agradecimento que eu fizesse seria muito pouco se levasse em consideração todo o apoio afetivo, operacional, intelectual e familiar prestados desde o início. A admiração e o amor que tenho por você são imensos.

Aos meus filhos, Rita e Raul, pela paciência nas horas de ausência. Espero que eu e o papai sejamos sempre um exemplo de persistência nos estudos, de seriedade pessoal e profissional.

À minha mãe, Marilda, e minha irmã, Natália, por sempre estarem

dispostas a me ajudar com as crianças, mesmo que isso significasse abrir mão de algum projeto pessoal. Em especial à minha mãe por ser exemplo de mulher que valoriza o intelecto e o crescimento pessoal femininos, e que sempre me incentivou a ser uma pessoa independente em todos os sentidos. À minha irmã agradeço especialmente por ser compreensiva e dedicada a mim e à minha família. Especialmente pela paciência com o Raul nas horas de bagunça. Ao meu pai, Luiz, pelas tantas ajudas oferecidas. À Mariléia e ao Felipe, pelo apoio.

Aos meus sogros, José Ricardo e Cristina, pela ajuda com as crianças e pelo carinho conosco.

Por fim, agradeço a Deus por ter tornado esse sonho possível.

“Sou o que sou porque vivo da minha maneira...
Você procurando respostas, olhando pro espaço, e eu
tão ocupado vivendo... Eu não me pergunto, eu
faço!”

Raul Seixas

RESUMO:

INTRODUÇÃO: A psoríase é uma doença dermatológica com alta prevalência. Apresenta base genética, porém sofre forte influência ambiental. Acredita-se que esteja ligada a uma resposta inflamatória sistêmica de baixo grau, e que as lesões cutâneas também apresentem níveis de citocinas pró-inflamatórias aumentadas. A prevalência de obesidade se mostrou elevada nos pacientes com psoríase. Essas duas entidades possivelmente compartilham uma via comum, um *status* inflamatório alterado. Há evidências científicas de que algumas citocinas estejam envolvidas nesse processo.

OBJETIVOS: Comparar os níveis de leptina e adiponectina de pacientes com psoríase com pacientes controles voluntários. Determinar a prevalência de obesidade e sobrepeso nos pacientes com psoríase. Avaliar se a hiperleptinemia e a hipoadiponectinemia estão associadas à psoríase independente da concomitância ou não de obesidade. Avaliar se os níveis de leptina e adiponectina e o grau de obesidade se

MÉTODOS: Foi realizado um estudo caso controle, com avaliação de 113 casos com psoríase e 41 controles com outras queixas dermatológicas de abril a novembro de 2012. Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica da gravidade da psoríase e foram tomadas medidas antropométricas. Todos os pacientes responderam a questionários sobre qualidade de vida e foram orientados a preencher formulário sobre história clínica. Foi coletado sangue para dosagem de citocinas. Na análise univariada, 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. Na análise multivariada foi utilizado o modelo de regressão logística binária. Após ajuste do modelo final, foi avaliada a estimativa do *odds ratio* (OR) ajustado com respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%). Todas as análises foram estratificadas entre casos e controles.

RESULTADOS: A média de idade entre os casos foi de 55,3 anos e entre os controles foi de 39,9 anos. Dentre os casos, 56,6% foram do sexo feminino e 43,4% do sexo masculino. Dentre os controles, 46,3% foram do sexo feminino e 53,7% do sexo masculino. A prevalência de obesidade entre os casos foi de 33% e entre os controles 21,9%. Todas as comorbidades avaliadas foram mais prevalentes entre os casos. As comorbidades foram também mais prevalentes entre os pacientes com excesso de peso, quando avaliados os grupos separadamente. Não foi observada correlação entre excesso de peso ($p=0,25$) ou leptina ($p=0,18$) e adiponectina ($p=0,762$) à gravidade da psoríase. Quando comparou-se casos e controles com excesso de peso encontramos diferença nos valores de adiponectina ($p=0,04$). Os casos com excesso de peso tiveram valores menores que os controles com excesso de peso. Não encontramos diferenças nas dosagens de leptina de casos e controles. Nos casos, os pacientes com excesso de peso tiveram dosagem de leptina maior que os casos sem excesso de peso ($p<0,001$).

CONCLUSÕES: A prevalência de obesidade encontrada entre os pacientes com psoríase (33%) foi maior que a da população geral (17,4%). Não encontramos correlação entre gravidade da doença e citocinas inflamatórias ou excesso de peso. Os pacientes casos com psoríase e excesso de peso tiveram menores valores de adiponectina que os pacientes controles com excesso de peso. Parece, portanto, haver uma relação entre adiponectina e psoríase, porém essa relação é dependente da presença de obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: Adiponectina, leptina, obesidade, psoríase.

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Psoriasis is a highly prevalent dermatological disease. Although it is genetically based, it is substantially influenced by environmental factors. It is believed to be somewhat related to a low grade systemic inflammatory response. Cutaneous lesions show high levels of inflammatory cytokines as well. The prevalence of obesity has been shown to be elevated in patients with psoriasis and there are data showing that inflammatory cytokines are involved in the process. **OBJECTIVES:** To determine leptin and adiponectin levels in psoriasis patients as compared with those in control patients. To determine the prevalence of obesity and overweight in patients with psoriasis. To evaluate if high levels of leptin and low levels of adiponectin are related to psoriasis independently of the concomitance of obesity. To assess if the levels of leptin and adiponectin and the obesity grade are related to psoriasis severity. **METHODS:** A case control study was performed, and 113 psoriasis patients and 41 controls with other dermatologic diseases were evaluated between April 2012 and November 2012. The subjects were evaluated for severity of psoriasis and anthropometric measures were taken. All patients involved answered life quality questionnaires and filled out a form with the clinical history. Blood samples for dosage of cytokines were collected. For the univariate analyses we used the χ^2 test and the Mann-Whitney test. For the multivariate analysis, we used the binary logistic regression model. After the final model adjustments, the (OR) logistic (IC95%) was calculated. All the analyses were stratified between cases and controls. **RESULTS:** In this sample, the mean age was 55.3 years in cases and 39.9 years in controls. Among cases we found 56.6% females and 43.4% males. In the control group, 46.3% were females and 53.7% were males. The prevalence of obesity was 33% in cases and 21.9% in controls. The prevalences of all the comorbidities evaluated were higher in cases. When stratified by weight, the comorbidities were more frequent in overweight patients. We have not found any correlation between being overweight ($p=0.25$) and leptin ($p=0.18$) and adiponectin ($p=0.762$) levels and psoriasis severity. When overweight cases and controls were compared, we found differences in the adiponectin values ($p=0.04$). The overweight cases had lower adiponectin levels when compared to overweight controls. We could not observe differences in the leptin dosage of cases and controls. The overweight cases had higher leptin values than the normal weight cases ($p<0.001$). **CONCLUSIONS:** The prevalence of obesity among psoriasis cases (33%) was higher than in the general population (17.4%). We did not find any correlation between severity of psoriasis and inflammatory cytokines and the fact of being overweight. The overweight cases had lower values of adiponectin than the overweight controls. It seems, therefore, that there is a relationship between adiponectin and psoriasis, but this relationship depends on the presence of obesity.

KEY WORDS: adiponectin, leptin, obesity psoriasis

Lista de abreviaturas e siglas

BSA – *Body surface area*

CD - *Cluster of differentiation* (Grupamento de diferenciação)

CEM – Centro de Especialidades Médicas

COEP – Comitê de ética em pesquisa

DCV – Doença cardiovascular

DLQI – *Dermatology Quality Life Index*

ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EUA – Estados Unidos da América

FA – Fosfatase alcalina

GGT - Gamaglutamiltransferase

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

IBECS - Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde

ICB – Instituto de Ciências Biológicas

IL – Interleucina (com seu número correspondente em seguida)

IMC – Índice de massa corporal

IMID - *Immune-mediated inflammatory disease*

IFN - Interferon

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MHC – *Major histocompatibility complex* (Complexo maior de histocompatibilidade)

NK – *Natural killer*

OB – *Obese gene*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*

PGA – *Physician's Global Assessment*

PUVA - *Psoralen combined with ultraviolet A*

SBD – Sociedade Brasileira de Dermatologia

SISVAN - Sistema de vigilância Alimentar Nutricional

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TGO – Transaminase glutâmico oxalacética

TGP – Transaminase glutâmico pirúvica

TNF – Fator de necrose tumoral

TH – Linfócito T *Helper* (com seu número correspondente em seguida)

TSH - *Thyroid-stimulating hormone*

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

UVB-NB – *Ultraviolet B narrow band*

VHS – Velocidade de hemossedimentação

VIGITEL - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

Sumário

1- INTRODUÇÃO	20
1.1- Justificativa.....	21
2- REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1- Psoríase.....	22
2.2- Psoríase e comorbidades	26
2.3- Obesidade	26
2.4- Psoríase e obesidade.....	27
2.5- Psoríase, obesidade e medicações sistêmicas.....	32
2.6- Psoríase, obesidade e citocinas inflamatórias.....	34
3- OBJETIVOS	40
3.1- Objetivo geral.....	40
3.2- Objetivos específicos.....	40
4- MATERIAIS E MÉTODOS	41
4.1- Desenho do estudo.....	41
4.2- População do estudo.....	41
4.3- Critérios de inclusão e exclusão.....	42
4.3.1- Inclusão dos casos.....	42
4.3.2- Exclusão dos casos	42
4.3.3- Inclusão controles.....	42
4.3.4- Exclusão controles.....	42
4.4- Considerações éticas.....	43
4.5- Coleta de dados.....	43
4.6- Exames laboratoriais.....	45
4.7- Dosagens especiais.....	46
4.8- Pesquisa bibliográfica.....	46
4.9- Análise estatística.....	47
5- RESULTADOS	48
5.1- Características gerais dos pacientes.....	49
5.1.1- Análise descritiva dos casos.....	49
5.1.2- Análise descritiva de casos e controles	50
5.2- Análise univariada.....	55
5.2.2- Comparação entre casos	55
5.2.3- Comparação entre controles	56
5.2.4- Excesso de peso entre casos	57
5.2.5- Comparação das citocinas entre os grupos separados	58
5.2.6- Comparação das citocinas entre casos e controles.....	59
5.2.7- Comparação das citocinas independente de peso	63
5.3- Associação das citocinas e gravidade da psoríase.....	63
5.4- Coeficiente de correlação entre citocinas e IMC.....	64
5.5- Influência do tratamento sistêmico nos resultados.....	65
5.6- Análise multivariada.....	67
6- DISCUSSÃO	68
6.1- Introdução.....	68
6.2- Limitações do estudo.....	68
6.3- Características da população estudada.....	70
6.4- Dosagem das citocinas.....	72
6.5- Citocinas e IMC.....	73
6.6- Citocinas e gravidade da psoríase.....	74
6.7- Citocinas e tratamento sistêmico.....	75
6.8- Análise multivariada.....	76

7- CONCLUSÃO	76
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
9- APÊNDICES	83
9.1- PASI.....	83
9.2- DLQI.....	84
9.3- IMC.....	86
9.4- Protocolo.....	87
9.5- TCLE.....	88
10- ANEXOS	89
10.1- Protocolo para ELISA (R&D systems).....	89
10.2- Aprovação COEP Santa Casa	91
10.3- Aprovação departamento de clínica médica UFMG.....	92
10.4- Aceitação plataforma Brasil	93

Lista de quadros:

QUADRO 1.....	31
Estudos demonstrando a associação entre obesidade e psoríase	
QUADRO 2.....	33
Estudos demonstrando a associação entre psoríase, obesidade e medicações sistêmicas	
QUADRO 3.....	38
Estudos demonstrando a associação entre psoríase, obesidade e citocinas inflamatórias	

Lista de tabelas:

TABELA 1.....	49
Distribuição de frequências das variáveis sociodemográficas e clínicas categorizadas para os casos	
TABELA 2.....	50
Comparação das variáveis sociodemográficas e clínicas entre casos e controles	
TABELA 3.....	55
Análise univariada das variáveis sociodemográficas e clínicas associadas ao excesso de peso após estratificação por grupo (casos)	
TABELA 4.....	56
Análise univariada das variáveis sociodemográficas e clínicas associadas ao excesso de peso após estratificação por grupo (controles)	
TABELA 5.....	57
Análise univariada avaliando características da psoríase associadas ao excesso de peso (casos)	
TABELA 6.....	58
Análise univariada dos resultados das citocinas associadas ao excesso de peso (casos)	
TABELA 7.....	58
Análise univariada dos resultados das citocinas associadas ao excesso de peso (controles)	
TABELA 8.....	59
Comparação entre casos e controles com excesso de peso	
TABELA 9.....	60
Comparação entre casos e controles sem excesso de peso	
TABELA 10.....	63
Comparação de adiponectina e leptina entre casos e controles	
TABELA 11.....	63
Correlação entre adiponectina e leptina e os resultados da escala PASI entre os casos	
TABELA 12.....	64
Coefficiente de correlação entre IMC, adiponectina e leptina	
TABELA 13.....	65
Comparação de adiponectina e leptina entre casos que realizaram ou não tratamento sistêmico atualmente	
TABELA 14.....	66
Coefficiente de correlação entre PASI e citocinas dos pacientes casos com e sem tratamento atual sistêmico	

Lista de Figuras:

FIGURA 1.....	51
Gráfico <i>box-plot</i> comparando idade entre casos e controles	
FIGURA 2.....	52
Gráfico de barras para comparação de gêneros entre casos e controles	
FIGURA 3.....	53
Gráfico de barras para comparação de excesso de peso entre casos e controles	
FIGURA 4.....	53
Gráfico de barras para comparação de HAS entre casos e controles	
FIGURA 5.....	54
Gráfico de barras para comparação de DM entre casos e controles	
FIGURA 6.....	54
Gráfico de barras para comparação de dislipidemia entre casos e controles	
FIGURA 7.....	61
Gráfico de tendência comparando valores de adiponectina com valores de IMC de todos os pacientes	
FIGURA 8.....	62
Gráfico de tendência comparando valores de leptina com valores de IMC de todos os pacientes	

1- INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença dermatológica com alta prevalência. Apresenta base genética, porém sofre forte influência ambiental. As lesões de psoríase apresentam níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, e atualmente acredita-se que a doença esteja ligada a uma resposta inflamatória sistêmica de baixo grau. É o protótipo de doença inflamatória de resposta T *helper* (TH1, TH17 e TH22). Caracteriza-se pela ativação dessas células (TH1, TH17 e TH22) e produção de citocinas inflamatórias como interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL1, IL-6, IL-17 e IL-22) na pele. Além dessas citocinas, aparentemente várias outras são produzidas e liberadas na circulação sistêmica dependendo da quantidade e gravidade das lesões cutâneas. Essas citocinas circulantes podem estar implicadas na gênese ou agravamento de doenças como obesidade, *diabetes mellitus* e doença cardiovascular (DCV). Existem possíveis interações entre os produtos inflamatórios sintetizados pelas lesões cutâneas e o tecido adiposo (1,2).

A obesidade também é uma doença que envolve uma resposta inflamatória sistêmica de baixo grau. O tecido adiposo, além de armazenar energia, funciona como órgão endócrino, autócrino e parácrino ativo produtor de citocinas inflamatórias. Destacam-se o TNF- α , a IL-6 e as adipoquinas leptina e adiponectina. Esse estado inflamatório nos indivíduos obesos, por sua vez, poderia contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da psoríase (3–5).

Há evidências científicas da associação entre obesidade e psoríase (6). Estudos mostram um aumento importante da prevalência de obesidade entre os pacientes com psoríase (6–8). Além disso, o grau de obesidade parece se correlacionar positivamente com a gravidade da

psoríase (9). Acredita-se que as duas entidades estejam relacionadas por meio de uma via comum, um *status* inflamatório alterado. Diversas pesquisas científicas têm sido conduzidas para melhor esclarecer a via exata pela qual obesidade e psoríase estariam ligadas, e os resultados sugerem que as adipoquinas podem exercer um papel fundamental.

1.1- Justificativa

A literatura existente até o momento reforça a conexão entre psoríase e obesidade, com ênfase na influência das citocinas inflamatórias. Aparentemente, as mesmas citocinas envolvidas na obesidade também estão envolvidas na fisiopatologia da psoríase. Ainda não se sabe se esse envolvimento é de fato relevante ou como ele se manifesta.

Grande parte dos estudos publicados enfatiza a dosagem de substâncias inflamatórias como TNF- α , PCR e IL-6. Poucos trabalhos fizeram análise das citocinas inflamatórias envolvidas na obesidade, como leptina e adiponectina.

Estudos que esclareçam se há relação concreta entre psoríase e obesidade são importantes pois permitem ao profissional da saúde uma abordagem unificada e direcionada à inflamação sistêmica, ao invés de uma abordagem compartimentada e muitas vezes incompleta.

A associação de psoríase com obesidade, apesar de já descrita, necessita ser avaliada de forma mais profunda na tentativa de se entender quais os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesse processo.

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1 - Psoríase

A psoríase é uma doença crônica, de caráter inflamatório, imunomediada e com base genética que acomete a pele e as articulações. Com alta prevalência, acomete cerca de 2-3% da população mundial. Não existem estudos sobre sua prevalência no Brasil, mas estima-se que acometa cerca de 1% da população, com distribuição igual entre os sexos (1,10). A doença possui pico de incidência bimodal entre a segunda e a quinta décadas de vida. Os casos de início na infância se mostram mais graves e com maior ligação familiar. Embora não seja, na maioria dos casos, doença que ameaça a vida, seu curso pode afetar de forma dramática o bem estar físico e psicossocial dos pacientes acometidos. Tanto fatores genéticos como ambientais parecem exercer influência para o desenvolvimento de psoríase (11).

A variante mais comum de psoríase é a vulgar, ou em placas. Manifesta-se por lesões eritemato-descamativas majoritariamente numulares, por vezes pruriginosas, que se localizam em regiões expostas a traumas frequentes, como cotovelos, joelhos, região pré-tibial, couro cabeludo e região sacral. Outras formas são: invertida, do couro cabeludo, em gotas, eritrodérmica, pustulosa, ungueal e artropática (11).

O diagnóstico da psoríase é baseado no exame clínico e na história do paciente. Ao exame físico são observadas lesões sugestivas: placas bem delimitadas eritemato descamativas. É realizada a raspagem de

uma ou mais dessas lesões: a curetagem metódica de *Brocq*, que por sua vez pode produzir o sinal do orvalho sangrante (gotículas de sangue localizadas sob o local raspado) e sinal da vela (ao se curetar as lesões, destacam-se escamas parecidas com as produzidas pela raspagem de uma vela) . Nos casos mais atípicos, é realizada a biópsia de pele para que o exame histopatológico auxilie o diagnóstico. À histopatologia pode-se encontrar paraceratose, acantose, dilatação digitiforme da papila dérmica, microabscessos de *Munro* e pústulas espongiiformes de *Kogoj* (11).

A gravidade da psoríase pode ser mensurada por meio de alguns instrumentos clínicos. O mais utilizado é o *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), que possui alta reprodutibilidade interobservador (12) . O PASI considera a intensidade do eritema, a infiltração e a descamação presentes nas lesões, além da área corporal acometida. Para cada um dos parâmetros clínicos define-se um valor, e para cada segmento corporal designa-se uma constante, semelhante à regra dos nove utilizada para calcular a área corporal acometida em pacientes queimados. Os valores do PASI variam de zero a 72. A maioria das publicações define o PASI superior a 10 como critério para rotular de moderado a grave o quadro clínico da psoríase (APÊNDICE 1).

Outro instrumento muito utilizado para avaliar a gravidade da doença é o questionário sobre qualidade de vida *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Esse questionário é formulado com perguntas a respeito do cotidiano do paciente e baseia-se na última semana de vida do mesmo. São realizadas perguntas a respeito das atividades diárias, lazer, trabalho/escola, relações interpessoais e tratamento. Cada pergunta tem um valor, e ao final é produzida uma nota que vai de zero a 30 (13). Um valor maior que 10 significa um efeito importante na qualidade de vida do paciente (APÊNDICE 2).

Outros instrumentos utilizados para avaliação clínica da psoríase são o *Body Surface Area* (BSA) e o *Physician Global Assesment* (PGA). O primeiro considera apenas a área corporal acometida, enquanto que o segundo leva em conta a impressão do examinador sobre a gravidade da doença (12).

Vários fatores podem atuar como desencadeantes e agravantes nos pacientes predispostos geneticamente. Dentre eles, o tabagismo e o sobrepeso/obesidade parecem ser muito importantes. O trauma é um dos mais comuns, e são descritos casos em que as lesões se iniciam sobre cicatrizes cirúrgicas (11). O sol geralmente melhora a psoríase, mas a mesma pode ser agravada caso haja uma exposição solar intensa e agressiva. Infecção estreptocócica de orofaringe está associada à doença aguda, eruptiva, conhecida como psoríase gotada. Aumento da atividade em pacientes HIV positivos é frequentemente observada (14).

Algumas drogas podem agravar o quadro clínico, dentre elas o lítio e os betabloqueadores são as mais comuns. Há clara influência dos estados psicológicos na evolução da doença, com piora clínica importante em eventos traumáticos ou estressantes. Além do tabagismo, o alcoolismo funciona como agravante, principalmente nos pacientes com psoríase em placas, tornando o controle da doença mais difícil. Fatores endócrinos também parecem ser importantes, pois a intensidade da psoríase pode flutuar com as alterações hormonais. Como exemplo pode ser citada a piora clínica que ocorre na puberdade e na menopausa (11).

A imunopatogênese da psoríase é complexa, envolvendo alterações do sistema imunológico inato (principalmente células dendríticas e

queratinócitos) e adquirido (linfócitos T). O passo inicial é a ativação das células dendríticas da epiderme, que possuem vários receptores de membrana e atuam como células apresentadoras de antígenos aos linfócitos T. Vários fatores ambientais como trauma mecânico, medicamentos, infecções e estresse emocional podem atuar no desencadeamento desse processo. Uma vez ativadas, as células dendríticas migram para o linfonodo regional, onde os apresentam aos linfócitos T via complexo maior de histocompatibilidade (MHC) classe I (CD8) ou classe II (CD4), ativando-os. Esse processo de ativação das células T é complexo e envolve diversos mecanismos coestimulatórios. Os linfócitos T ativados migram para a pele e interagem novamente com as células dendríticas e macrófagos, o que leva à produção de inúmeras citocinas, mantendo e amplificando o processo inflamatório.

Os linfócitos T ativados diferenciam-se, preferencialmente, em linfócitos Th1 (produtores de IL 2, de interferon gama [IFN- γ], TNF- α) e linfócitos T citotóxicos (Tc) 1 (produtores de IFN- γ , TNF- α , perforinas e granzima B). As principais citocinas envolvidas são: IL 2, IFN- γ , TNF- α , padrão conhecido como reposta imune celular do tipo Th1. Estas citocinas promovem um efeito cascata que culmina na secreção de inúmeras outras citocinas, como IL-8 e IL-1, resultando na hiperproliferação da epiderme e neovascularização. Dentre todas as citocinas, o TNF- α destaca-se na patogênese da psoríase por ser uma das citocinas mais precocemente secretadas por um grande número de células, mediando direta ou indiretamente esse processo inflamatório característico.

Recentemente vem sendo discutida a importância de novas populações celulares na imunopatogênese da psoríase. As células *natural killer* T (NKT) são subpopulações de linfócitos T distintas

das células *natural killer* (NK) por expressarem o receptor de linfócitos T. Elas são capazes de secretar grandes quantidades de IFN- γ e IL-4, contribuindo para a resposta imune. As células Th17 representam subpopulações de linfócitos T que podem ser ativadas pela IL-23, produzindo preferencialmente IL-17, TNF- α , IL-6 e IL-22. Outras populações celulares que podem estar envolvidas na patogênese da psoríase são as células T regulatórias, além dos neutrófilos, macrófagos e até mesmo mastócitos (15).

2.2 – Psoríase e comorbidades

Há algumas doenças classicamente relacionadas com a psoríase: doença de Crohn, uveíte, distúrbios psiquiátricos/psicossociais, síndrome metabólica. Quanto à síndrome metabólica, podem estar envolvidos um ou mais de seus componentes: hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus* tipo II, dislipidemia ou obesidade (16–18). É importante também mencionar que a psoríase vem sendo estudada como fator isolado para aumento do risco cardiovascular (19).

2.3 – Obesidade

A obesidade é definida por um acúmulo excessivo de gordura corporal. Em sua patogênese, estão envolvidos fatores genéticos, endócrinos e ambientais (20).

Em estudos epidemiológicos, o diagnóstico do estado nutricional de adultos é feito a partir do Índice de Massa Corporal (IMC), obtido pela divisão do peso, medido em quilogramas, pela altura ao quadrado, medida em metros (kg/m²) (20). O excesso de peso é diagnosticado

quando o IMC alcança valor igual ou superior a 25 kg/m², enquanto que a obesidade é diagnosticada com valores de IMC superiores a 30 kg/m² (APÊNDICE 3).

Dados de 2012 da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) mostram uma prevalência de obesidade no Brasil de 17,4% na população geral, 16,5% em homens e 18,2% em mulheres nesse período. Quanto ao excesso de peso, foi demonstrada prevalência de 51% na população geral, 54,5% em homens e 48,1% em mulheres no ano de 2012.

Em pesquisa junto à Organização Mundial de Saúde (OMS), os últimos dados disponíveis com relação a prevalência de obesidade no Brasil são de 2008. Prevalência de 18,8% em ambos os sexos, sendo 16% em homens e 21,4% em mulheres (21). Os dados mundiais já mostram uma realidade um pouco pior, com uma prevalência mundial de obesidade em torno de 35% da população, com frequências bem maiores em alguns países, a exemplo dos Estados Unidos (11).

2.4 – Psoríase e obesidade

Recentemente tem sido demonstrada uma forte relação entre obesidade e psoríase, com estudos que mostram que a prevalência de obesidade está aumentada em pacientes psoriáticos (22,23). Esses dados são interessantes pois nos levam a pensar se essa relação é recíproca e se essas comorbidades se afetam mutuamente.

A melhora da obesidade leva a maior eficácia e segurança do tratamento, melhora no prognóstico e até mesmo induz remissão da psoríase.

Parece que um baixo grau de inflamação sistêmica é a conexão entre essas duas entidades. Vários estudos tem sido realizados na tentativa de melhor elucidar as vias inflamatórias pelas quais a obesidade e a psoríase estariam interligadas (24–27).

O tecido adiposo, além da função de armazenamento de gordura, também funciona como órgão endócrino independente, produtor de hormônios e de citocinas inflamatórias que, além de influenciar no balanço energético do organismo, pode influenciar no controle inflamatório (3,28).

A produção de citocinas inflamatórias como a leptina e a adiponectina estão sabidamente envolvidas na fisiopatologia da obesidade, e parecem também estar envolvidas na psoríase, de forma independente.

Em 2004, Higa-Sansone *et al.* relataram o caso de um paciente masculino, 55 anos, com IMC de 41 Kg/m², que tinha diagnóstico de psoríase há 15 anos. Foi submetido a *bypass* gástrico em Y-de-Roux e houve perda de 39 Kg. O paciente teve remissão da psoríase após o procedimento, e permaneceu os dois anos de acompanhamento pós cirúrgico sem novas lesões, apesar de não usar nenhum tipo de medicamento para psoríase (24).

Em 2005, Herron *et al.* observaram que a prevalência de obesidade entre os pacientes com psoríase era praticamente o dobro da prevalência da doença na população geral em Utah, EUA. Os autores encontraram uma prevalência de obesidade de 34% dentre os pacientes psoriáticos, enquanto a prevalência na população geral estava em torno de 18% para esse estado dos EUA (29).

Em 2006, Ettinger *et al.* relataram um caso no Brasil de remissão da

psoríase em paciente submetido a cirurgia bariátrica. Foi realizado *bypass* gástrico em Y-de-Roux em um paciente com IMC de 46,9 Kg/m² com histórico de psoríase há 39 anos. Após quatro meses de seguimento, o paciente perdeu 23 Kg e permaneceu sem nenhuma lesão de psoríase, mesmo sem o uso de qualquer medicamento tópico ou sistêmico (25).

Em 2006, Neimann *et al.*, a partir de um estudo transversal no Reino Unido, também encontraram associação entre psoríase e obesidade, sendo que a diferença estatística se manteve significativa na comparação entre os pacientes com psoríase grave e moderada (20,6% e 15,7% respectivamente) (23).

Em 2008, Kaye *et al.* realizaram outra coorte a partir de 44.164 pacientes portadores de psoríase, encontraram um risco aumentado de obesidade de 1,18 vezes na população psoriásica (30).

Em 2009, Murray *et al.* estudaram a relação entre obesidade e psoríase utilizando irmãos do mesmo sexo como controles. Esse estudo correlacionou IMC e gravidade da psoríase, que foi medida por meio do BSA e PGA. Foram avaliados 88 casos em tratamento ambulatorial para psoríase. Foi encontrada associação positiva entre gravidade da psoríase e IMC. Uma diferença significativa entre IMC de casos e controles da mesma família somente foi encontrada para mulheres (22).

Em 2009, Wolk *et al.* realizaram um estudo caso controle envolvendo 373 pacientes de psoríase em placas com surgimento nos últimos 12 meses e 373 controles saudáveis pareados com cada caso. A obesidade (IMC > 30 kg/m²) prévia foi associada a um risco duas vezes maior de

início da psoríase. Além disso, um alto IMC foi associado a um início de psoríase mais grave. O tabagismo foi associado a um risco de 70% de início de psoríase, porém não se correlacionou com o PASI (31).

Em 2011, Zhang *et al.* realizou na China um estudo com 4452 casos de psoríase e 1166 controles. Foi encontrada uma prevalência de obesidade e sobrepeso muito maior nos casos (4,02%) que dentre os controles (2,57%). Além disso, observou-se também que a gravidade da psoríase medida pelo instrumento PASI se correlacionou positivamente com um maior IMC (32).

Em 2012, Duarte *et al.*, em um estudo realizado na Bahia, Brasil, demonstraram associação entre obesidade e gravidade da psoríase. Esse estudo avaliou 296 pacientes com psoríase. Foram comparados IMC e circunferência abdominal com a gravidade da psoríase medida pelo instrumento PASI. Tanto IMC quanto circunferência abdominal se correlacionaram positivamente com a gravidade da psoríase. Foi encontrada uma prevalência de obesidade de 24% dentre os pacientes menores de 40 anos e de 31,6% dentre os pacientes maiores de 40 anos. Essa prevalência se mostrou muito mais elevada do que a prevalência de obesidade no estado da Bahia, estimada em 5% da população geral pelo Ministério da Saúde (33).

Quadro 1 - Estudos demonstrando a associação entre obesidade e psoríase

Autor (Ano)	Local	Tipo de estudo	Número de pacientes	Resultados	Valor p
Herron <i>et al.</i> (2005)	Utah, EUA.	Caso controle	500	OR 0,56 IC 95% (0,38-0,81)	$P = 0,002$
Neimann <i>et al.</i> (2006)	Reino unido	Transversal	131560	Psoríase grave OR 1,16 IC95% (1,14-1,18) * Psoríase moderada OR 1,25 IC95% (1,13-1,39)*	$< 0,001$
Kaye <i>et al.</i> (2008)	Reino unido	Coorte	44164	RR 1,18 IC95% (1,14-1,23)	$< 0,0001$
Cohen <i>et al.</i> (2008)	Israel	Transversal	16851	OR 1,7 IC95% (1,5-1,9)*	$< 0,0001$
Murray <i>et al.</i> (2009)	Texas, EUA.	Caso controle	88	RR = 0,29	$P = 0,007$
Wolk <i>et al.</i> (2009)	Suécia	Caso controle	746	OR = 1,09 IC 95% (1,04-1,16)	$P = 0,001$
Schimtt <i>et al.</i> (2010)	Alemanha	Caso controle	3147	OR 1,63 IC 95% (1,39-1,90)	$< 0,001$
Zang <i>et al.</i> (2011)	China	Caso controle	5618	RR = 0,184	$P < 0,01$
Duarte <i>et al.</i> (2012)	Brasil	Transversal	296	RR = 0,0154	$P = 0,01$

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo. *Análise multivariada.

2.5 – Psoríase, obesidade e medicações sistêmicas

Alguns medicamentos utilizados no tratamento da psoríase, como metotrexate e ciclosporina, dependem de uma boa função hepática e renal, respectivamente, para serem administrados de maneira segura e eficaz. A esteato hepatite não alcoólica, que frequentemente acompanha a obesidade, torna o uso do metotrexate mais arriscado, pela chance de uma subsequente cirrose induzida pela medicação. O uso da ciclosporina também é mais arriscado em pacientes obesos, uma vez que a obesidade frequentemente é acompanhada por dislipidemias e HAS (34).

Medicamentos imunobiológicos como infliximabe, adalimumabe, etanercepte e ustekinumabe já são uma realidade no tratamento da psoríase, e vem cada vez mais sendo utilizados com excelente resposta. É recomendado seu uso em pacientes com psoríase moderada a grave (PASI, BSA ou DLQI >10) que tenham apresentado falha terapêutica, contra-indicação ou intolerância às terapias sistêmicas tradicionais como metotrexate, *psoralen combined with ultraviolet A* (PUVA) ou ciclosporina. É interessante notar que nos pacientes obesos, a dose normalmente deve ser aumentada para se obter a resposta terapêutica esperada (26).

Alguns estudos mostram que a perda de peso moderada e induzida por cirurgia bariátrica podem melhorar a psoríase e a resposta aos tratamentos sistêmicos.

Em 2008, Gisondi *et al.*, em um estudo italiano, mostraram que perda moderada de peso (5-10% do peso corporal) aumenta a resposta terapêutica a uma dose baixa de ciclosporina em pacientes obesos com psoríase crônica em placas moderada a grave, sugerindo que

modificações no estilo de vida, incluindo uma dieta com baixo índice calórico, podem complementar o tratamento farmacológico oferecido a esses pacientes. Esse estudo também sugeriu que há uma influência clara do aumento do IMC previamente ao desenvolvimento de psoríase (35).

Em 2008, Naldi *et al.*, desenvolveram o chamado projeto PSOCARE, *coorte* nacional que avaliou o efeito do IMC em pacientes que estavam recebendo algum tipo de medicação sistêmica pela primeira vez na vida. Foram avaliados 2368 pacientes, avaliados em oito e 16 semanas. Comparados com pacientes de peso normal, os obesos tiveram menores chances de melhora em oito e em 16 semanas após o início do tratamento, com diversas medicações. Interessante o fato de que não foi encontrada relação entre IMC e PASI nesse estudo (36).

Quadro 2 - Estudos demonstrando a associação entre psoríase, obesidade e medicações sistêmicas

Autor (Ano)	Local	Tipo de estudo	Número de pacientes	Resultados	Valor p
Gisondi <i>et al.</i> , (2008)	Itália	Ensaio clínico	61	Redução no peso corporal 7,0% (±3,5)	P < 0,001
Naldi <i>et al.</i> , (2008)	Itália	Coorte	2368	OR 0,73 (IC 95% = 0,58–0,93) em 8 semanas OR 0,62 (IC 95% = 0,49–0,79) em 16 semanas	P < 0,001

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

2.6 – Psoríase, obesidade e citocinas inflamatórias

Estudos epidemiológicos mostram maior risco de desenvolvimento de alterações metabólicas nos pacientes com psoríase, entre as quais se destaca a obesidade. A obesidade e a psoríase estariam envolvidas por um mecanismo fisiopatológico comum: uma inflamação crônica de baixo grau. Isso se explica pela atividade pró-inflamatória própria dos adipócitos (37,38).

O tecido adiposo tem outras funções além de armazenamento de energia e síntese lipídica; é também um órgão endócrino ativo, capaz de produzir hormônios derivados de adipócitos (adipoquinas). As adipoquinas parecem ter um importante papel na patogênese da resistência insulínica, e estão associadas com complicações metabólicas como dislipidemia, HAS e CVD prematura (28). São conhecidas diversas adipoquinas, e várias vêm sendo estudadas. Nosso estudo enfatiza adiponectina e leptina.

A leptina é uma proteína com peso molecular de 16-KDa. Foi descoberta em 1994 e é um produto do gene OB (*obese*). É um hormônio pró-inflamatório derivado dos adipócitos, e seus níveis circulantes se correlacionam diretamente com a massa de gordura corporal. Sua dosagem reflete a porcentagem de massa de gordura presente em um organismo.

Além de ser uma reguladora hipofisária da ingesta alimentar, peso corporal e estoques de gordura, essa proteína exerce um papel importante nos processos inflamatórios por meio da regulação da expressão de citocinas que modulam o balanço de células Th 1 e 2. Seus receptores estão expressos em vários tecidos, inclusive em queratinócitos doentes dos pacientes com psoríase. Há um estímulo

para a proliferação dos queratinócitos doentes e da angiogênese.

Nas células endoteliais, a leptina aumenta a expressão de moléculas de adesão e induz um estresse oxidativo. Além disso, a leptina exerce um duplo papel na inflamação: ativa monócitos e macrófagos e potencializa a produção de outras citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL6 e IL9), dessa forma direcionando a resposta inflamatória para um fenótipo Th1 (39).

Leptina tem sido implicada na fisiopatologia de diversas *Immune-Mediated Inflammatory Diseases* (IMIDs), como *diabetes mellitus* tipo 1, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e psoríase (40,41).

Postula-se, portanto, que os altos níveis de leptina em pacientes obesos podem agravar a psoríase pela liberação de mediadores da inflamação que atuam diretamente nas lesões cutâneas. Além disso, um aumento da inflamação sistêmica pode piorar a condição geral do paciente, que habitualmente já conta com várias outras comorbidades inflamatórias associadas à psoríase. Esse fato poderia contribuir ainda mais para o aumento do risco cardiovascular observado nesses pacientes (19,42).

Foi proposto recentemente que hiperleptinemia pode estar associada à psoríase independente de sexo e outros fatores de risco cardiovasculares convencionais, como a obesidade (4).

Além disso, hiperleptinemia foi associada com psoríase independentemente de sexo feminino ou presença de obesidade. A hiperleptinemia da psoríase pode contribuir para a prevalência aumentada de síndrome metabólica nesses pacientes (43).

Em pacientes com psoríase grave, leptina e seus receptores estavam significativamente mais elevados do que em pacientes controles com doença moderada. Uma correlação positiva entre níveis séricos de leptina e seus receptores aumentados foi encontrada também para duração da psoríase (44,45).

Foi realizada uma metanálise em 2013 por ZHU *et al.*, na qual não se conseguiu comprovar a associação clara entre níveis de adiponectina e IMC, e além disso não se conseguiu comprovar a relação entre níveis de adiponectina e gravidade da psoríase pelos estudos já realizados (46).

Esse mesmo autor realizou outra metanálise em 2013 para avaliar a relação entre leptina e psoríase. Foram incluídos 11 estudos, com um total de 773 pacientes com psoríase e 570 controles. Na análise estratificada, diferenças significativas nos níveis de leptina entre pacientes e controles foi observada apenas em amostras de soro e não em amostras de plasma. Os níveis de leptina em pacientes com psoríase se mostraram mais elevados do que em pacientes controle (47).

Em 2008, Chen *et al.* conduziram um estudo com 77 pacientes com diagnóstico de psoríase para 81 controles pareados por sexo e idade. Obesidade e hipertensão foram significativamente mais prevalentes em psoriáticos. Na análise multivariada, hiperleptinemia foi encontrada em pacientes com psoríase independentemente da concomitância de obesidade (48).

Em 2013, Xue *et al.* demonstraram que a leptina induziu a secreção de citocinas inflamatórias por queratinócitos humanos *in vitro* (39).

A adiponectina, por sua vez, é uma proteína produzida em níveis inversamente proporcionais ao IMC e à relação cintura-quadril. Ela induz a liberação de citocinas anti-inflamatórias IL-1 e IL-10, além de inibir as citocinas IL-6 e TNF- α . Esse último atua inibindo a liberação de adiponectina.

A obesidade, principalmente visceral, promove estado de hipoadiponectinemia, o que resultaria em maior risco cardiovascular (28,40,49). O nível de adiponectina plasmática em pacientes com psoríase parece estar diminuído, o que contribui para a piora das lesões de pele. Aparentemente a adiponectina e o TNF- α se correlacionam negativamente.

Foi sugerido que o tratamento com medicamentos anti TNF- α seria capaz de aumentar os níveis de adiponectina circulantes (50,51).

Em 2012, Ozdemir *et al.* realizaram um estudo caso-controle na Turquia com 26 casos e 26 controles onde foi demonstrado que os níveis de adiponectina circulantes foram maiores nos pacientes com psoríase que haviam sido tratados com ciclosporina (52).

Em 2013, Takahashi *et al.* realizaram um estudo no qual demonstraram que os níveis de adiponectina aumentaram e os de leptina e TNF- α diminuíram em consequência do tratamento com medicações sistêmicas para psoríase. Não observaram diferença no IMC dos pacientes antes e após o tratamento. Foram avaliados 37 pacientes com psoríase grave, antes e depois do tratamento sistêmico com diferentes medicações (adalimumabe, ustekinumabe, infliximabe, UVB-NB) (51).

Quadro 3 (Parte 1): Estudos demonstrando a associação entre psoríase, obesidade e citocinas inflamatórias

Autor (Ano)	Local	Tipo de estudo	Número de pacientes	Citocinas	Resultados	Valor p
Kaur <i>et al.</i> 2008	Estônia	Caso-controle	60 x 44	Citocinas x IMC	Leptina x IMC RR= 0,506	P = 0,005
					Adiponectina x IMC RR = -0,426	P < 0,005
Chen <i>et al.</i> 2008	Taiwan	Caso-controle	77 x 81	Leptina x Psoríase	OR, 4,57	P = 0,009
Coimbra <i>et al.</i> 2010	Portugal	Caso-controle	66 x 37	Citocinas X IMC	Leptina RR = 0,314 Adiponectina RR = - 0,379	P = 0,010 P = 0,002)
Gerdes <i>et al.</i> 2011	Alemanha	Caso-controle	79 x 80	Citocinas X Circunferência abdominal, IMC e PASI	Leptina x CA RR0,38 IC 95% (0,06 a 0,62)	P < 0,001
					x IMC RR 0,69 IC95% (0,47 a 0,82)	P < 0,001
					x PASI RR0,20 IC95% (0,14 a 0,50)	P = 0,234
					Adiponectina xCA RR-0,21IC95% (-0,41 a 0,02)	P= 0,069
					x IMC RR-0,29 IC95% (-0,49 a -0,08)	P= 0,008
x PASI RR0,02 IC 95% (-0,22 a 0,25)	P= 0,882					
Ozdemir <i>et al.</i> 2012	Turquia	Caso-controle	26 X 26	Citocinas após tratamento com ciclosporina	Adiponectina antes(116,12 pg/ml) após(1494,54 pg/ml) o tto.	P=0,02

Quadro 3 (Parte 2): Estudos demonstrando a associação entre psoríase, obesidade e citocinas inflamatórias						
Ke Xue <i>et al.</i> 2013	China	Transversal	99	Leptina x IMC e PASI	IMC RR= 0,5156 PASI RR = 0,5760	P < 0,0001 P = 0,0079
G.Ali <i>et al.</i> 2013	Egito	Caso-controle	40 X 20	Leptina x IMC e PASI	IMC RR =0,5 PASI RR = -0,3	P= 0,001 P= 0,1
Takahashi <i>et al.</i> 2013	Japão	Coorte	37	Leptina Adiponectina	DP 1,85 (semana zero) X DP 1,6 (Semana 24) DP 19,3 (semana zero) x 22,3 (semana 24)	P < 0,05 P < 0,05

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; DP: desvio-padrão; CA: circunferência abdominal; IMC: índice de massa corporal; PASI: psoriasis area and severity index.

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo Geral

- Comparar os níveis de hormônios leptina e adiponectina de pacientes com psoríase com pacientes controles de ambos os sexos com peso normal e excesso de peso do ambulatório de dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte.

3.2- Objetivos específicos

- Determinar a prevalência de obesidade e sobrepeso nos pacientes do ambulatório de psoríase.
- Avaliar se os níveis de leptina se associam à psoríase independente da concomitância ou não de obesidade.
- Avaliar se os níveis de adiponectina se associam à psoríase independente da concomitância ou não de obesidade.
- Avaliar se os níveis de leptina e adiponectina e o grau de obesidade se correlacionam com a gravidade da psoríase.

4- MATERIAIS E MÉTODOS

4.1- Desenho do Estudo

Trata-se de estudo do tipo caso-controle envolvendo pacientes portadores de psoríase e controles com outras queixas dermatológicas atendidos na Clínica Dermatológica da Santa Casa de Belo Horizonte no período de abril a novembro de 2012.

4.2- População do Estudo

Foram selecionados 113 pacientes consecutivos com diagnóstico de psoríase, atendidos no ambulatório de psoríase da Clínica Dermatológica da Santa Casa de Belo Horizonte de abril a novembro de 2012. Atualmente estão cadastrados cerca de 140 pacientes no ambulatório adulto de psoríase.

Dos 113 casos entrevistados, 111 colheram sangue para dosagem de citocinas. Isso ocorreu pois dois pacientes apresentaram dificuldades para punção venosa no dia da inclusão no estudo, e não retornaram no dia marcado para nova tentativa. Como esses dois pacientes foram entrevistados e completaram o formulário da pesquisa (APÊNDICES 2 e 4), eles foram incluídos na análise final.

Paralelamente, foram selecionados 41 controles com outras queixas dermatológicas atendidos no ambulatório geral de adultos da Clínica Dermatológica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte de abril a novembro de 2012.

O grupo controle incluiu pacientes voluntários, não-psoriásicos, que não apresentaram doenças inflamatórias que pudessem interferir nas dosagens realizadas. Os pacientes não eram tabagistas ou etilistas e além disso foram excluídas todas as mulheres na menopausa.

4.3- Critérios de inclusão e exclusão

4.3.1- Inclusão casos:

- 1- Pacientes portadores de psoríase atendidos no ambulatório de psoríase da Clínica Dermatológica da Santa Casa de Belo Horizonte;
- 2- Idade superior a 18 anos;
- 3- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 5).

4.3.2 - Exclusão casos:

- 1- Não concordância em participar do estudo.
- 2- Mulheres grávidas ou lactantes.

4.3.3 - Inclusão controles:

1. Pacientes voluntários, não-psoriásicos, pareados por peso 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.

4.3.4 - Exclusão controles:

1. Mulheres pós-menopausa
2. Pacientes tabagistas, etilistas, portadores de outras doenças inflamatórias.
3. Mulheres grávidas ou lactantes.

4.4- Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa (COEP) da Santa Casa de Misericórdia antes de ser implementado (ANEXO 2), e foi aprovado pelo COEP da UFMG por meio da Plataforma Brasil posteriormente (ANEXO 4).

4.5- Coleta de dados

Os pacientes casos foram convidados a participar do estudo durante uma consulta habitual ao ambulatório de psoríase, feita pela equipe de dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Minas Gerais.

O paciente foi orientado a respeito dos objetivos da pesquisa, incluindo seus riscos e benefícios e foi assinado o TCLE (APÊNDICE 5). Ainda durante a consulta de rotina, foi avaliada a gravidade da psoríase por meio dos instrumentos PASI e BSA pelo médico responsável pelo ambulatório. O paciente então foi encaminhado para avaliação do pesquisador. Foi considerado quadro de psoríase grave o paciente que apresentava o PASI>10 e/ou DLQI>10 conforme a “regra dos 10” de Finlay (53).

Foram tomadas medidas antropométricas de peso (Kg), altura (m) e circunferência abdominal (cm). A pesagem foi realizada sempre por único examinador, com roupas e sem sapatos.

A balança utilizada foi da marca BRIÃO®, com capacidade para 200 kg e acurácia de 0,05Kg. O estadiômetro utilizado foi mecânico, da marca BRIÃO®.

O IMC foi calculado pela aplicação da fórmula convencional: $IMC = \text{Peso(kg)}/\text{Altura(m)}^2$. Seguimos a padronização estabelecida pela OMS para as categorias: normal = 18,5 a 24,9 kg/m²; sobrepeso = 25 a 29,9kg/m² ; obesidade grau I = 30 a 34,9kg/m² ; obesidade grau II = 35 a 39,9 kg/m² e obesidade grau III ≥ 40 kg/m² (20).

A circunferência abdominal foi medida em um ponto médio entre a costela mais inferior e a crista ilíaca com fita métrica. As medidas foram tomadas por único examinador, e foi tirada uma média de três aferições. Conforme critérios estabelecidos pela OMS, consideramos o ponto de corte para alto risco cardiovascular a circunferência abdominal ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres, e as medidas de ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres foram consideradas como risco substancialmente aumentado para doenças cardiovasculares (54).

Foi considerado uso de medicações sistêmicas para tratamento da psoríase o paciente em uso dos seguintes medicamentos: metotrexate, prednisona, acitretina, etanercepte, adalimumabe e PUVA.

A seguir foi realizado o questionário e formulário da pesquisa (APÊNDICES 2 e 4) em sala própria, sendo que as perguntas foram lidas pausadamente por único examinador e respondidas oralmente pelo paciente. Foi permitida a presença de um acompanhante.

Após término do questionário, foi realizada a coleta de sangue. O

sangue foi coletado com quatro horas de jejum, e a coleta foi realizada pela equipe de enfermagem do Centro de Especialidades Médicas (CEM) de Belo Horizonte, que participou do estudo de forma voluntária.

As amostras foram armazenadas em tubo de ensaio de oito mL com heparina durante o período de coleta de cada dia. Foi respeitado um tempo de no máximo três horas entre a coleta da primeira amostra de sangue do dia e o processamento desse sangue para sua armazenagem, evitando-se assim a perda do material.

O sangue coletado foi levado para o Instituto de Ciências Biológicas (ICB) e processado no laboratório de neurociências no mesmo dia, sendo estocado em freezer com temperatura de -80°C . Obtivemos o apoio da equipe de neurociências do ICB para dosagem de nossas citocinas.

Os pacientes controles seguiram o mesmo protocolo, com a diferença de que foram abordados no ambulatório geral de adultos e que não foram realizados testes ou questionários sobre gravidade da doença.

4.6 - Exames laboratoriais

Foram solicitados exames laboratoriais de rotina do ambulatório para avaliação do estado geral dos pacientes assim como para a melhor elucidação de comorbidades possivelmente presentes. Os pacientes realizaram esses exames com jejum prévio de oito horas em um momento diferente ao da inclusão no estudo. O sangue foi coletado e processado pelo laboratório da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.

Os seguintes exames foram solicitados: hemograma completo, função hepática (transaminase glutâmico oxalacética - TGO, transaminase glutâmico pirúvica, - TGP, fosfatase alcalina - FA, gamaglutamiltransferase - GGT), função renal (uréia e creatinina), glicemia de jejum, ácido úrico, triglicérides, colesterol total e frações, *thyroid-stimulating hormone* (TSH) , velocidade de hemossedimentação (VHS).

Definimos DM, HAS E Dislipidemia pelo relato do paciente ou pelo uso de medicamentos específicos para essas comorbidades.

4.7 - Dosagens Especiais

Amostras coletadas em frascos à vácuo com heparina 8 mL.

Frascos colocados na centrífuga por 10 minutos a 3000rpm a 4°C.

Logo após a separação do plasma, este foi pipetado e dividido em quatro pequenos tubos (eppendorfs 1,5 mL) dentro do fluxo laminar estéril. O material foi guardado em freezer a -80 °C até a realização das dosagens. As dosagens especiais de leptina e adiponectina foram realizadas no Laboratório de neurociências do ICB-UFMG pela sua equipe, juntamente com o pesquisador (ANEXO 1). As dosagens não foram realizadas em duplicata.

4.8 - Pesquisa bibliográfica

O levantamento bibliográfico compreendeu o período de 2004 a 2014 e foi realizado por meio das bases de dados MEDLINE (via PubMed), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), IBECs (Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde) e Biblioteca Cochrane. Trabalhos anteriores a 2004, bem como artigos não indexados, foram obtidos por busca direta.

As citações no texto foram indicadas por números arábicos sobrescritos, de forma consecutiva, e as referências bibliográficas foram organizadas no final de acordo com a ordem de aparecimento no texto, seguindo as regras estabelecidas pelo estilo *Vancouver*.

4.9- Análise estatística

Inicialmente os valores de IMC foram classificados em dois grupos:

- Sem excesso de peso = baixo peso + eutrófico ($IMC < 25$)
- Com excesso peso = sobrepeso + obeso ($IMC \geq 25$)

Em seguida, na análise univariada para avaliação dos fatores associados ao excesso de peso 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.

Optou-se por testes não-paramétricos devido ao caráter assimétrico das variáveis analisadas.

Foram realizados gráficos de tendência para as variáveis relevantes.

Na análise multivariada foi utilizado o modelo de regressão logística binária. Para entrada das variáveis preditoras no modelo foi considerado um valor-p menor que 0,20 na análise univariada. Utilizou-se o critério *forward* para entrada das variáveis no modelo e para permanência das variáveis no modelo final foi adotado um nível de 5% de significância.

Após ajuste do modelo final, foi avaliada a estimativa do *odds ratio* (OR) ajustado com respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%). O ajuste do modelo foi avaliado por meio da estatística de *Hosmer & Lemeshow*.

Todas as análises foram estratificadas entre casos e controles. Considerou-se um nível de significância de 5%. Foi utilizado o *software* SPSS versão 15.0.

5- RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 113 casos portadores de psoríase e 41 controles com outras queixas dermatológicas atendidos na Clínica Dermatológica da Santa Casa de Belo Horizonte no período de abril a novembro de 2012.

5.1- Características gerais dos pacientes

5.1.1- Análise descritiva dos casos

TABELA 1: Distribuição de frequências das variáveis sociodemográficas e clínicas categorizadas para os casos (n=113)

	n	%
Sexo		
Masculino	49	43,4
Feminino	64	56,6
Tipo de psoríase		
Placas	108	95,6
Outras	5	4,42
Tratamento prévio		
Não	53	46,9
Sim	60	53,1
Tratamento atual sistêmico		
Não	50	45
Sim	61	54,9
Comorbidades		
Não	30	26,5
Sim	83	73,5
Psoriasis Area Severity Index		
Grave (PASI \geq 10)	12	10,6
Não grave (PASI < 10)	101	89,4
Área corpórea comprometida		
Grave	35	31,0
Não grave	78	69,0
Circunferência abdominal		
Valor acima da referência	63	56,3
Outras respostas	49	43,7
Dermatology life quality		
sem efeito na qualidade de vida	40	35,4
pequeno efeito na qualidade de vida	38	33,6
efeito moderado na qualidade de vida	20	17,7
grande efeito na qualidade de vida	11	9,7
extremo efeito na qualidade de vida	4	13,54
IMC		
baixo peso	2	1,8
normal	41	36,6
sobrepeso	32	28,6
obeso	37	33,0

5.1.2- Análise descritiva de casos e controles

TABELA 2: Comparação das variáveis sociodemográficas e clínicas entre casos e controles

	Casos (n=113)	Controles (n=41)	Valor-p
Sexo			
Masculino	49 43,4%	22 53,7%	0,257*
Feminino	64 56,6%	19 46,3%	
Excesso de peso (IMC \geq 25 Kg/m²)			
Não	43 38,4%	11 26,8%	0,185*
Sim	69 61,6%	30 73,2%	
Comorbidades			
HAS			
Não	58 51,3%	30 73,2%	0,015*
Sim	55 48,7%	11 26,8%	
DM			
Não	91 80,5%	40 97,6%	0,009*
Sim	22 19,5%	1 2,4%	
Dislipidemia			
Não	85 75,2%	40 97,6%	0,002*
Sim	28 24,8%	1 2,4%	

*Teste Qui-quadrado

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 2 foram analisados um total de 113 casos e 41 controles. Esses grupos tiveram diferença significativa com relação à prevalência das comorbidades avaliadas (HAS, DM e dislipidemia). A prevalência das três comorbidades foi mais elevada entre os casos se comparados aos controles.

Além disso, entre os casos, observou-se prevalência de tabagismo de 15,6% e de etilismo de 10%. Ressalta-se que esses dados não foram observados entre os controles.

5.1.3- Idade

A média de idade entre os casos foi de 55,3 anos, variando de 18 a 87 anos.

A média de idade entre os controles foi de 39,9 anos, variando de 19 a 65 anos.

Observou-se uma diferença significativa entre casos e controles com relação à idade. Os controles eram mais jovens que os casos ($p < 0,001$).

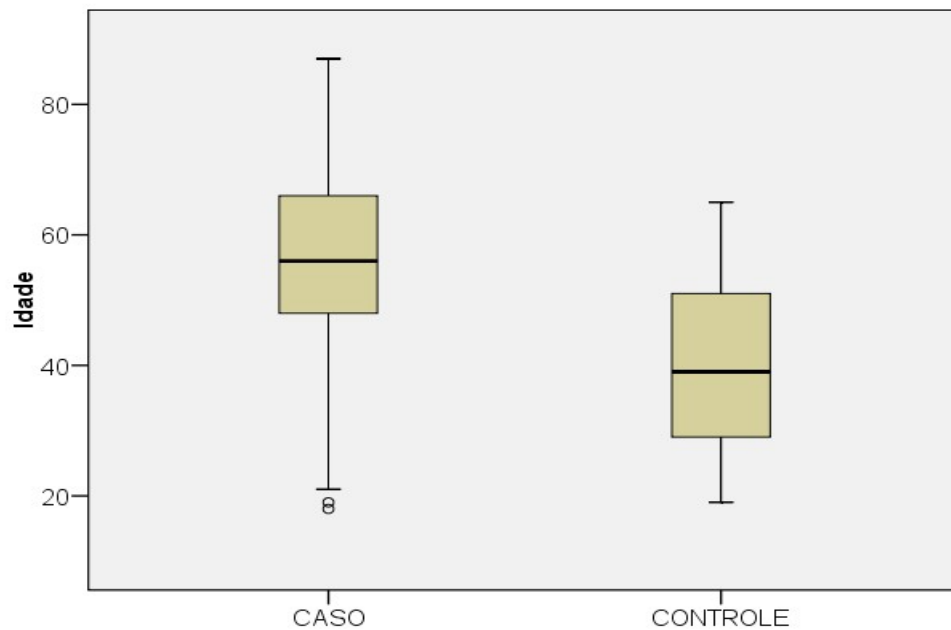


FIGURA 1: Gráfico *box-plot* comparando idade entre casos e controles.

5.1.4- Gênero

Dentre os casos, 56,6% foram do sexo feminino e 43,4% do sexo

masculino.

Dentre os controles, 46,3% foram do sexo feminino e 53,7% do sexo masculino.

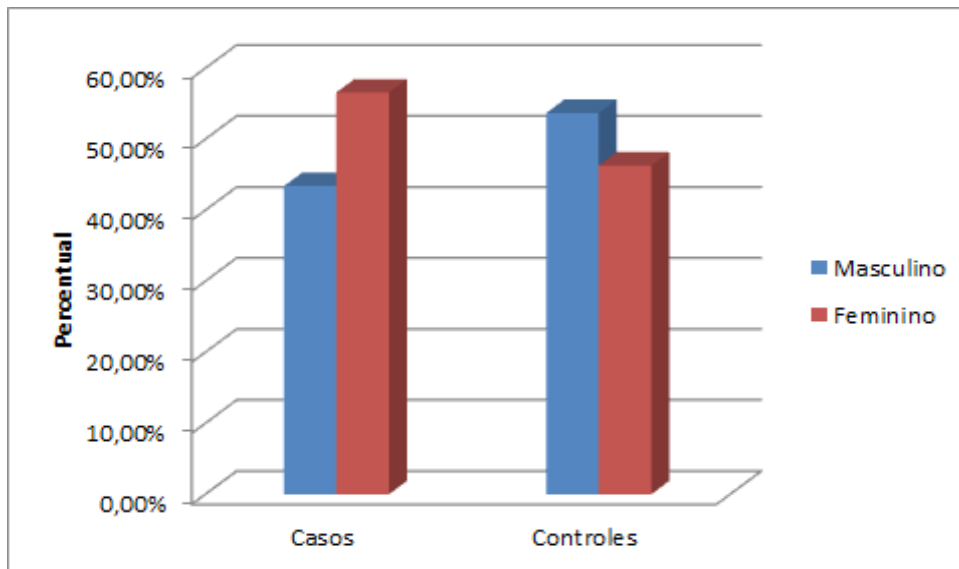


FIGURA 2: Gráfico de barras para comparação de gêneros entre casos e controles.

5.1.5- Presença de excesso de peso e obesidade

Dos 113 pacientes avaliados como casos, 61,6% apresentaram excesso de peso e 33% apresentaram obesidade. IMC máximo de 45 Kg/m² e mínimo de 17,1 Kg/m². Média de IMC dos casos = 28,2 Kg/m² ($\pm 5,7$). Dos 41 controles avaliados, 73,2% apresentaram excesso de peso e 21,9% apresentaram obesidade. IMC máximo de 44,2 Kg/m² e mínimo de 17,8 Kg/m². Média de IMC dos controles = 27,2 Kg/m² ($\pm 4,3$).

Observou-se portanto que os casos apresentaram mais obesidade que os controles.

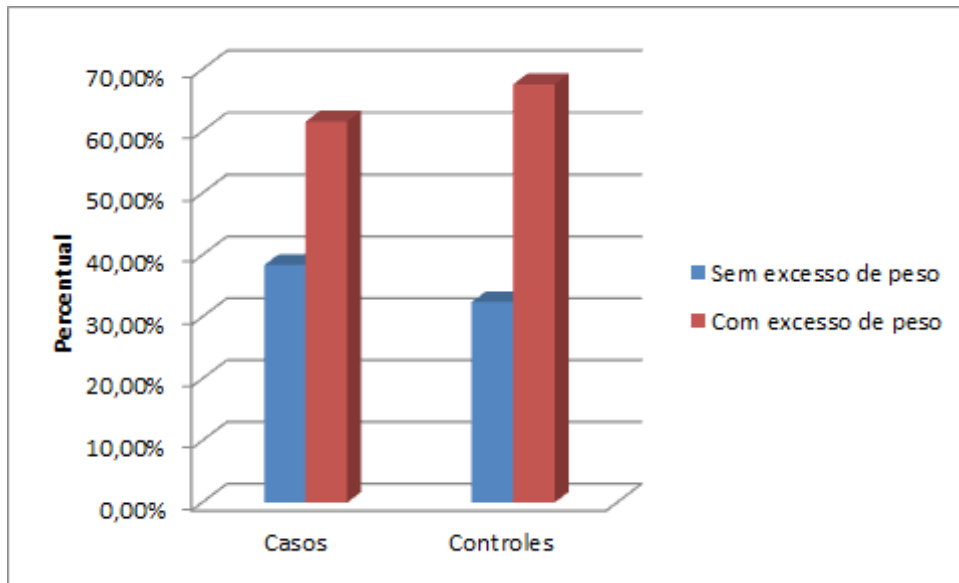


FIGURA 3: Gráfico de barras para comparação de excesso de peso entre casos e controles

5.1.6- Comorbidades

Hipertensão arterial sistêmica

HAS foi encontrada em 48,7% entre casos e 26,8% entre controles ($p < 0,015$).

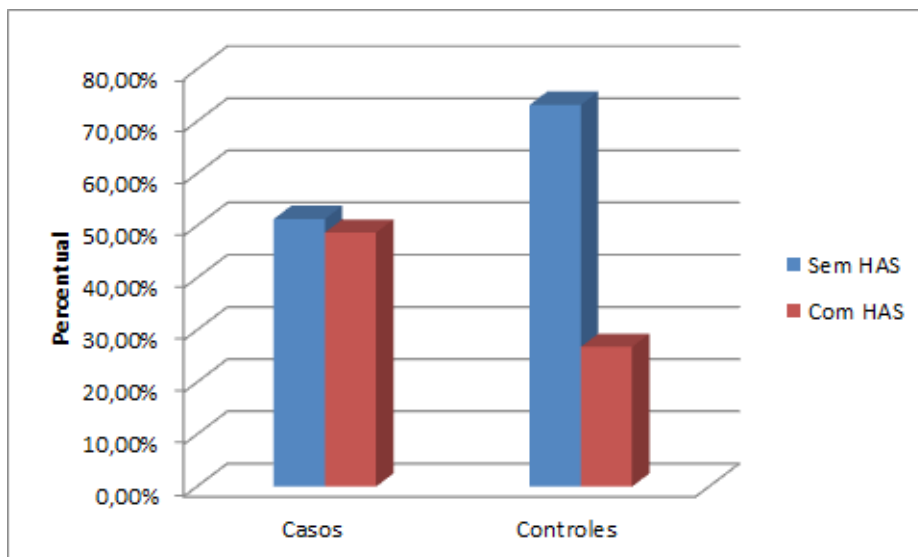


FIGURA 4: Gráfico de barras para comparação de HAS entre casos e controles.

Diabetes mellitus

DM foi encontrada em 19,5% entre casos e 2,4% entre controles ($p < 0,009$).

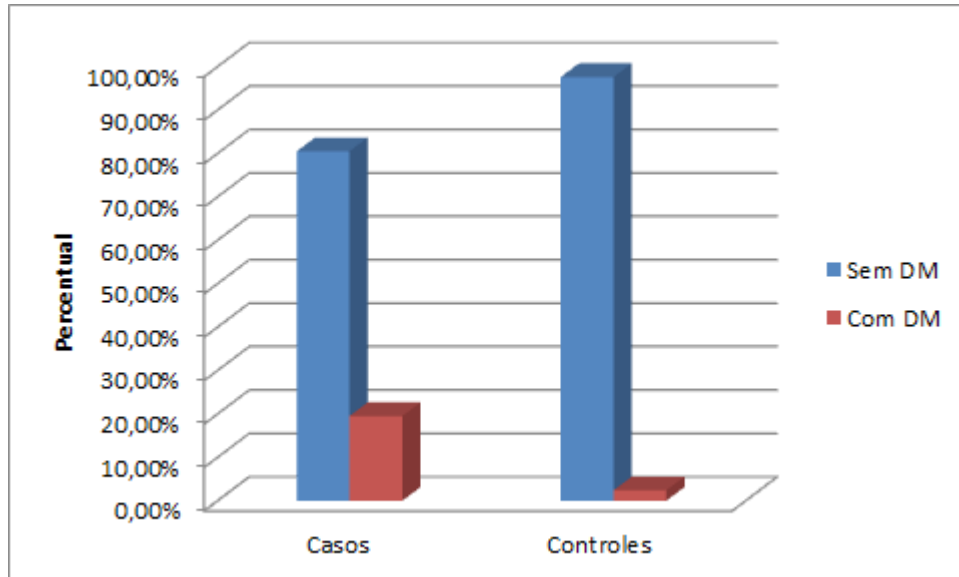


FIGURA 5: Gráfico de barras para comparação de DM entre casos e controles.

Dislipidemia

Dislipidemia foi encontrada em 24,8% entre casos e 2,4% entre controles ($p < 0,002$).

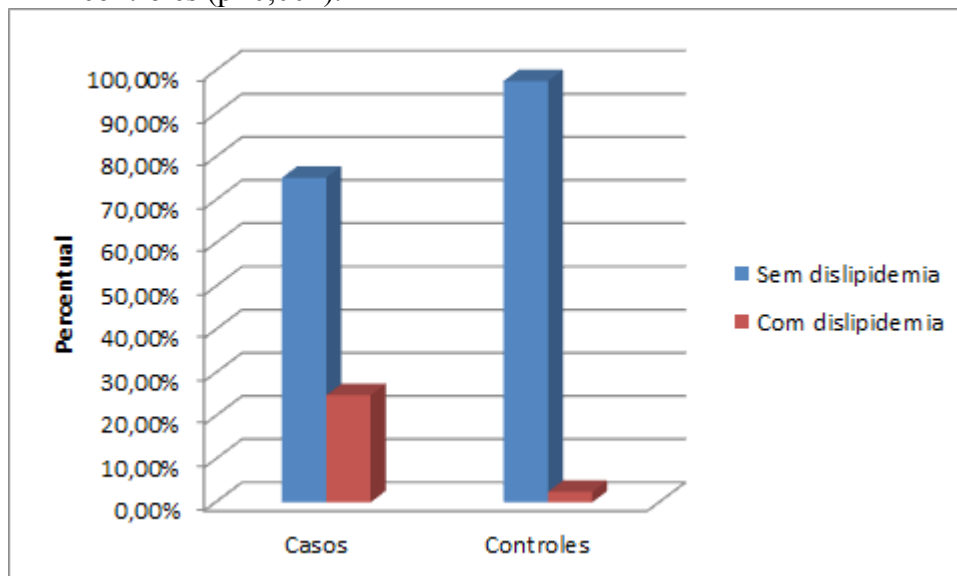


FIGURA 6: Gráfico de barras para comparação de dislipidemia entre casos e controles.

5.2- ANÁLISE UNIVARIADA

5.2.2 Comparação entre casos

TABELA 3: Análise univariada das variáveis sociodemográficas e clínicas associadas ao excesso de peso após estratificação por grupo (casos)

	Casos		Valor-p
	Sem excesso de peso (IMC < 25 Kg/m ²)	Com excesso de peso (IMC ≥ 25 Kg/m ²)	
Sexo			
Masculino	19 44,2%	30 43,5%	0,941*
Feminino	24 55,8%	39 56,5%	
Comorbidades			
HAS			
Não	28 65,1%	30 43,5%	0,026*
Sim	15 34,9%	39 56,5%	
DM			
Não	35 81,4%	55 79,7%	0,827*
Sim	8 18,6%	14 20,3%	
Dislipidemia			
Não	34 79,1%	50 72,5%	0,432*
Sim	9 20,9%	19 27,5%	
Tabagismo			
Não	25 69,4%	51 94,4%	0,001*
Sim	11 30,6%	3 5,6%	
Etilismo			
Não	30 83,3%	51 94,4%	0,148*
Sim	6 16,7%	3 5,6%	

*Teste Qui-quadrado

5.2.3 Comparação entre controles

TABELA 4: Análise univariada das variáveis sociodemográficas e clínicas associadas ao excesso de peso após estratificação por grupo (controles)

Controles			
	Sem excesso de peso (IMC < 25 Kg/m²)	Com excesso de peso (IMC ≥ 25 Kg/m²)	Valor-p
Sexo			
Masculino	4 36,40%	18 60,0%	0,179*
Feminino	7 63,60%	12 40,0%	
Comorbidades			
HAS			
Não	11 100,00%	19 63,30%	0,020**
Sim	0 0,00%	10 36,70%	
DM			
Não	11 100,00%	29 96,70%	0,999**
Sim	0 0,00%	1 3,30%	
Dislipidemia			
Não	11 100,0%	29 96,70%	0,999**
Sim	0 ,0%	1 3,30%	

**Teste de Fisher

Dos dados apresentados na tabela 3, entre os casos observou-se associação significativa entre o excesso de peso e HAS e tabagismo. Nesse grupo, houve maior prevalência de HAS entre os pacientes com excesso. No que se refere ao consumo de tabaco, a prevalência foi maior entre os indivíduos sem excesso de peso.

No grupo dos controles (tabela 4), HAS mostrou associação significativa com excesso de peso ($p=0,020$), indicando também maior prevalência de hipertensão entre os indivíduos com excesso de peso.

5.2.4 Associação do excesso de peso entre os casos

TABELA 5: Análise univariada avaliando características da psoríase associadas ao excesso de peso (casos)

Casos		Tempo de diagnóstico	PASI	BSA	DLQI
	n	43	43	43	53
Sem excesso de peso (IMC < 25 Kg/m²)	Média	13,3	5,1	11,4	3,8
	Desvio-padrão	10,5	9,0	20,5	4,6
	Percentil 50	10,0	2,4	4,0	2,0
	n	69	69	69	98
Com excesso de peso (IMC ≥ 25 Kg/m²)	Média	10,7	4,8	10,6	4,1
	Desvio-padrão	8,7	6,0	14,8	4,9
	Percentil 50	10,0	3,1	5,0	3,0
Valor-p***		0,287	0,250	0,500	0,434

***Teste Mann-Whitney

Nenhuma variável analisada na Tabela 5 mostrou associação significativa com excesso de peso ($p > 0,05$). Os casos com excesso de peso não se mostraram mais graves ou com maior impacto da doença na qualidade de vida quando comparados aos casos sem excesso de peso.

5.2.5 Comparação das citocinas entre casos e entre controles

TABELA 6: Análise univariada dos resultados das citocinas associadas ao excesso de peso (casos)

Casos		Adiponectina (pg/mL)	Leptina (pg/mL)
	n	42	42
Sem excesso de peso (IMC < 25 Kg/m²)	Média	44089,0	1466,6
	Desvio-padrão	6837,9	625,9
	Percentil 50	43891,7	1745,6
	n	68	68
Com excesso de peso (IMC ≥ 25 Kg/m²)	Média	43041,5	1863,5
	Desvio-padrão	5027,6	362,0
	Percentil 50	42992,0	1930,5
Valor-p***		0,433	<0,001

***Teste Mann-Whitney

Entre os casos, os pacientes com excesso de peso tiveram leptina mais alta que os pacientes sem excesso de peso ($p < 0,001$). Já a adiponectina dos pacientes com excesso de peso foi menor do que a dos pacientes sem excesso de peso, porém essa relação não teve significância estatística comprovada ($p 0,433$).

TABELA 7: Análise univariada dos resultados das citocinas associadas ao excesso de peso (controles)

Controles		Adiponectina (pg/mL)	Leptina (pg/mL)
	n	9	9
Sem excesso de peso (IMC < 25 Kg/m ²)	Média	42813,7	1595,31
	Desvio-padrão	4154,2	625,33
	Percentil 50	42274,4	1951,9
	n	29	29
Com excesso de peso (IMC ≥ 25 Kg/m ²)	Média	45034,7	1693,78
	Desvio-padrão	4708,4	469,56
	Percentil 50	43963,2	1896,8
Valor-p***		0,23	0,96

***Teste Mann-Whitney

Nos controles não encontramos relação estatisticamente significativa entre as citocinas dos pacientes com excesso de peso e dos sem excesso de peso.

5.2.6 Comparação das citocinas entre casos e controles

TABELA 8: Comparação entre casos e controles com excesso de peso

Casos x controles		Adiponectina (pg/mL)	Leptina (pg/mL)
	n	29	29
Controle com excesso de peso (IMC ≥ 25 Kg/m ²)	Média	45034,7	1693,78
	Desvio-padrão	4708,4	469,56
	Percentil 50	43963,2	1896,8
	n	68	68
Caso com excesso de peso (IMC ≥ 25 Kg/m ²)	Média	43041,5	1863,5
	Desvio-padrão	5027,6	362
	Percentil 50	42992,0	1930,5
Valor-p		0,04	0,11

***Teste Mann-Whitney

A tabela 8 mostra a comparação das citocinas entre casos e controles com excesso de peso. Os valores de adiponectina dos casos com excesso de peso foram significativamente menores que os dos controles com excesso de peso ($p = 0,04$). A leptina dos pacientes casos foi maior que a leptina dos controles com excesso de peso, mas essa relação não teve relevância estatística.

TABELA 9: Comparação entre casos e controles sem excesso de peso

		Adiponectina (pg/mL)	Leptina (pg/mL)
	n	9	9
Controle sem excesso de peso (IMC < 25 Kg/m²)	Média	42813.7	1595.31
	Desvio-padrão	4154.2	625.33
	Percentil 50	42274.4	1951.9
	n	42	42
Caso sem excesso de peso (IMC < 25 Kg/m²)	Média	44089,0	1466,6
	Desvio-padrão	6837,9	625,9
	Percentil 50	43891,7	1745,6
Valor-p		0,7	0,36

***Teste Mann-Whitney

A tabela nove mostra a comparação das citocinas entre casos e controles sem excesso de peso. Os valores de adiponectina e leptina dos casos e controles sem excesso de peso não foram diferentes estatisticamente.

Os gráficos a seguir são gráficos de tendência, e mostram as diferenças das citocinas entre casos e controles:

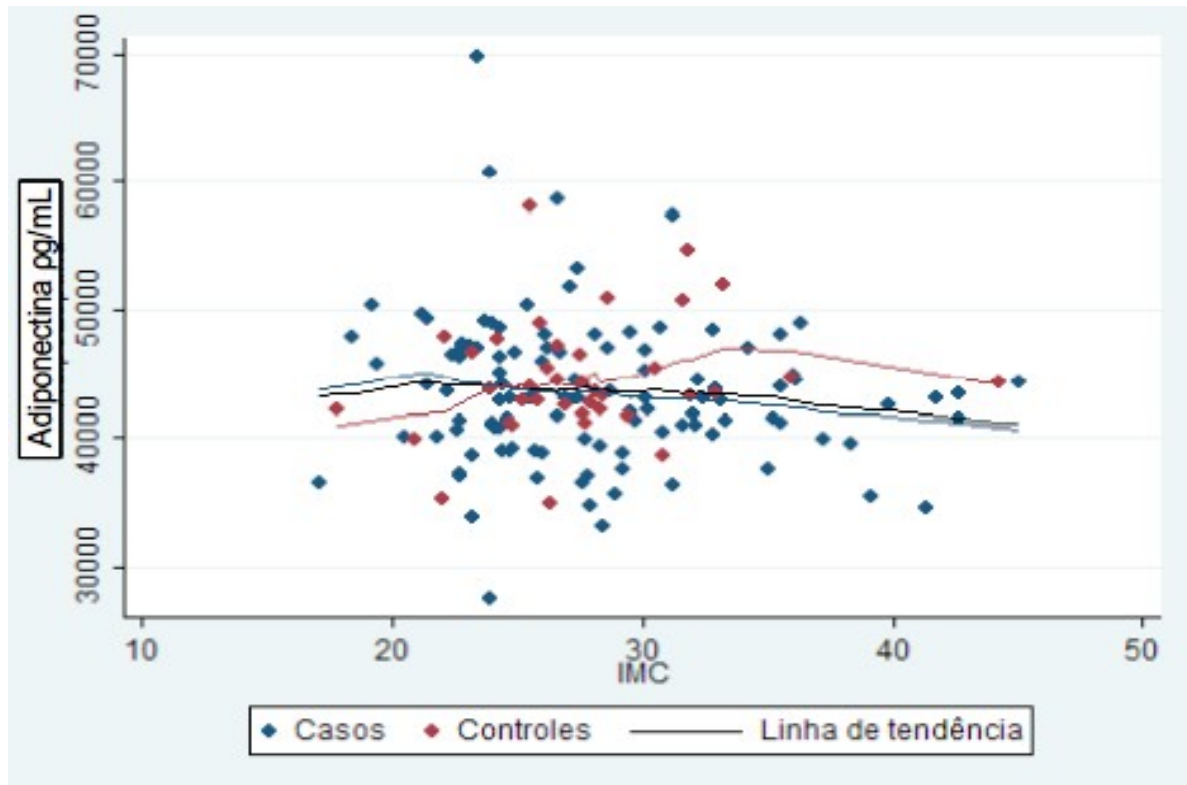


FIGURA 7: Gráfico de tendência comparando valores de adiponectina com valores de IMC de todos os pacientes.

Esse gráfico compara os valores absolutos de adiponectina com os valores de IMC de todos os pacientes. Entre os casos observamos uma tendência de diminuição da adiponectina à medida que o IMC aumenta. Já nos controles parece não haver uma relação palpável entre essas duas variáveis.

Interessante notar que quando o IMC ultrapassa 25 Kg/m² (sobrepeso), parece que a adiponectina dos controles está sempre mais alta que a adiponectina dos casos. Ressalta-se que esse gráfico apresenta apenas linhas de tendência.

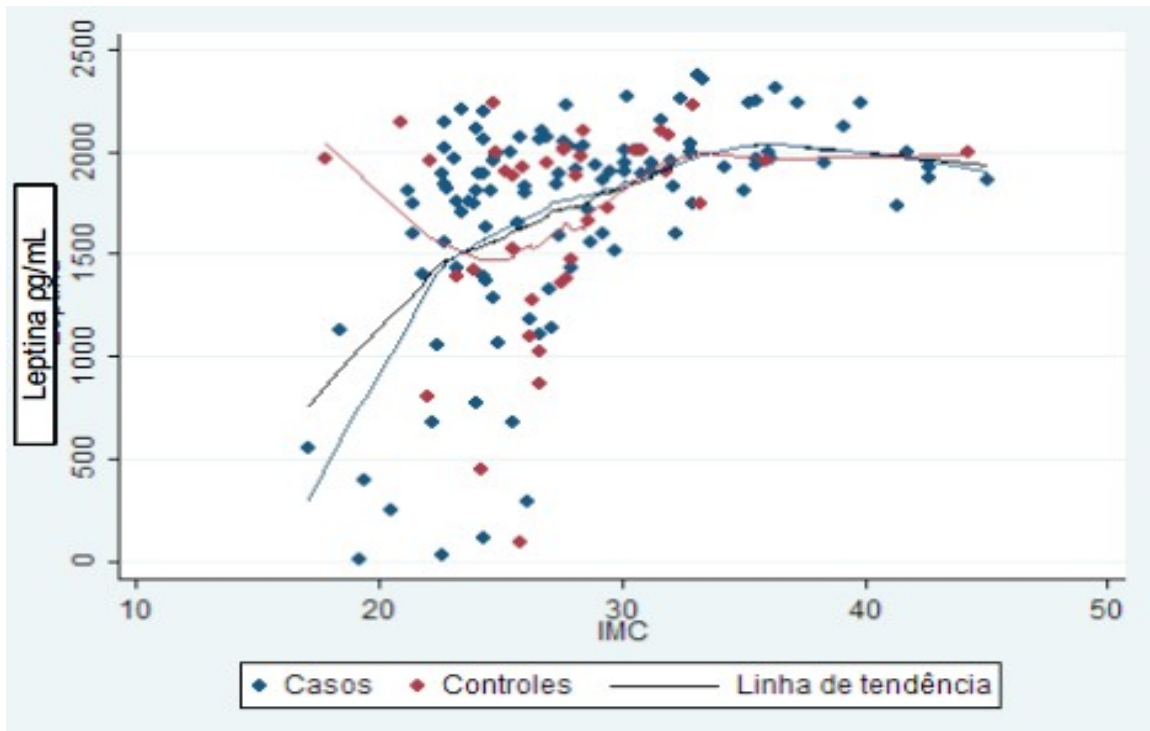


FIGURA 8: Gráfico de tendência comparando valores de leptina com valores de IMC de todos os pacientes

Importante notar nesse gráfico que quando o IMC é abaixo de 30 Kg/m^2 (não obeso), os valores de leptina foram bastante variáveis. Já quando o valor de IMC ultrapassou 30 Kg/m^2 (obesidade), os valores de leptina seguiram uma tendência. Quanto maior o IMC maiores os valores de leptina, tanto nos casos como nos controles. Nos casos, parece que há uma tendência linear crescente independente da presença ou ausência de obesidade. Já nos controles, essa relação parece não existir com IMC's mais baixos. Acrescenta-se que há poucos controles com $\text{IMC} < 25 \text{ Kg/m}^2$.

5.2.7 Comparação das citocinas entre Casos e Controles, independente de peso

Comparamos a população de casos (com psoríase) com a população de controles (sem psoríase) no que diz respeito às citocinas. Os resultados estão evidentes na tabela a seguir:

TABELA 10: Comparação de adiponectina e leptina entre casos e controles

	Adiponectina (pg/mL)	Leptina (pg/mL)
Casos		
n	111	111
Média	43437,7	1713,1
Desvio-padrão	5751,9	513,0
Percentil 50	43058,3	1886,8
Controles		
n	38	38
Média	44508,7	1670,5
Desvio-padrão	4628,6	503,2
Percentil 50	43678,5	1900,3
Valor-p***	0,176	0,754

***Teste Mann-Whitney

Observou-se que não houve diferença estatisticamente relevante entre os valores das citocinas de casos e controles quando não se leva em consideração o peso. Aqui consideramos apenas a presença ou ausência de psoríase.

5.3- Associação das citocinas e gravidade da psoríase

TABELA 11: Correlação entre adiponectina e leptina e os resultados da escala PASI entre os casos

PASI versus	Coefficiente*	Valor-p
Adiponectina	0,029	0,762
Leptina	-0,128	0,180

*Correlação de Spearman

Não foi observada correlação significativa entre as citocinas e os resultados da escala PASI ($p > 0,05$).

5.4- Coeficiente de correlação entre citocinas e IMC

TABELA 12: Coeficiente de correlação entre IMC, adiponectina e leptina

Casos:

	IMC	Adiponectina	Leptina
IMC	1		
Adiponectina	110 -0,1155* 0,2295	1	
Leptina	110 0,4964* <0,001	111 -0,2009* 0,0345	1

Controles:

	IMC	Adiponectina	Leptina
IMC	1		
Adiponectina	38 0,1952* 0,2401	1	
Leptina	38 0,3045* 0,0630	38 -0,1857* 0,2643	1

Todos os pacientes:

	IMC	Adiponectina	Leptina
IMC	1		
Adiponectina	148 -0,05320* 0,5208	1	
Leptina	148 0,4384* <0,001	149 -0,1987* 0,0151	1

*Correlação de Spearman

Observamos que temos uma mesma tendência quando avaliamos somente os casos e posteriormente todos os pacientes juntos. Nos casos, quanto maior o IMC maiores os valores de leptina (*spearman* positivo) , ao mesmo tempo que quanto maior o IMC menores os valores de adiponectina (*spearman* negativo) e quanto maior a leptina menores os valores de adiponectina (*spearman* negativo). Nos controles não comprovamos associações estatisticamente significativas. Já quando avaliamos todos os pacientes juntos, os

resultados são semelhantes àqueles de quando avaliamos somente os casos.

5.5 Influência do tratamento sistêmico nos resultados

TABELA 13: Comparação de adiponectina e leptina entre casos que realizaram ou não tratamento sistêmico atualmente

Tratamento atual sistêmico		Adiponectina (pg/mL)	Leptina (pg/mL)
	n	50	50
Não	Média	43336,6	1696,1
	Desvio-padrão	5127,1	430,3
	Percentil 50	43058,3	1890,0
	n	61	61
Sim	Média	43520,5	1727,0
	Desvio-padrão	6258,7	575,1
	Percentil 50	43019,3	1863,7
Valor-p***		0,806	0,269

***Teste Mann-Whitney

Não foi observada associação significativa entre as citocinas e a realização de tratamento sistêmico ($p < 0,001$).

TABELA 14: Coeficiente de correlação entre PASI e citocinas dos pacientes casos com e sem tratamento atual sistêmico.

Sem Tratamento Atual:			
	PASI	Adiponectina	Leptina
PASI	1		
Adiponectina	50 0,0235* 0,8715	1	
Leptina	50 -0,2241* 0,1176	50 -0,2075* 0,1482	1

Com Tratamento Atual:			
	PASI	Adiponectina	Leptina
PASI	1		
Adiponectina	61 0,0534* 0,6826	1	
Leptina	61 -0,0556* 0,6706	61 -0,1874* 0,1482	1

TODOS JUNTOS			
	PASI	Adiponectina	Leptina
PASI	1		
Adiponectina	111 0,0290* 0,7623	1	
Leptina	111 -0,1282* 0,1800	149 -0,1987* 0,0151	1

*Correlação de Spearman

Não encontramos relação entre PASI e as citocinas avaliadas nos grupos de pacientes com tratamento e sem tratamento atual sistêmico. A única correlação encontrada foi a de leptina e adiponectina (*spearman* negativo) quando avaliamos todos os pacientes em conjunto.

5.6- Análise Multivariada

Todas as variáveis com valor-p menor que 0,20 na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado e permaneceram no modelo final. Nas análises multivariadas não encontramos correlação entre as citocinas e as demais variáveis.

6- DISCUSSÃO

6.1- Introdução

A associação entre obesidade e psoríase tem sido descrita recentemente por meio de estudos epidemiológicos em diversas populações. Além disso, durante o acompanhamento ambulatorial dos pacientes com psoríase, observa-se uma evidente relação entre essas duas entidades.

O paciente acometido por psoríase que também é obeso, é frequente, e seu manejo, no geral, é mais difícil do que o manejo nos pacientes sem obesidade. Não está claro o mecanismo pelo qual se dá essa relação. Estudos recentes têm sugerido uma ligação entre essas duas entidades baseada na resposta inflamatória, porém ainda não foram obtidos resultados concretos e relevantes.

Acredita-se que as citocinas leptina e adiponectina, sabidamente envolvidas na obesidade, estejam também relacionadas à psoríase. Os estudos realizados até o momento sugerem que há uma relação entre presença e gravidade da psoríase com altos níveis de leptina e baixos níveis de adiponectina. Parece, inclusive, que essas citocinas se encontram alteradas nos pacientes com psoríase independentemente da presença ou ausência de obesidade.

6.2 Limitações do estudo

A amostra referencial para nosso estudo foi a de pacientes atendidos na Clínica Dermatológica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, que é um centro de referência estadual em dermatologia.

Os serviços de referência habitualmente reúnem os casos mais graves das doenças, e dificilmente podem ser utilizados de forma fidedigna para representar ou generalizar a população geral daquela determinada doença.

Apesar desse viés de seleção, consideramos os dados válidos e de certa forma enriquecedores da literatura. Acrescentamos que estudos como o nosso servem de base para que sejam realizados outros futuros, até mesmo multicêntricos, com maior abrangência.

Trata-se de estudo caso-controle realizado utilizando-se de casos e controles com diferentes critérios de inclusão e exclusão. Os grupos não eram comparáveis com relação a algumas variáveis na análise univariada, principalmente com relação à idade e comorbidades. Essa limitação, entretanto, foi corrigida com análise multivariada.

Vários fatores de confusão contribuem direta ou indiretamente para a ocorrência de obesidade no paciente com psoríase. O paciente psoriático frequentemente tem problemas psicossociais concomitantes, se torna mais retraído socialmente e tende a ter uma pior alimentação por ser ansioso e a realizar menos atividades físicas. As lesões de pele são muito evidentes em alguns pacientes, e isso faz com que eles evitem ambientes desportivos pela exposição física. Além disso, o paciente com psoríase tende a apresentar humor deprimido e isolamento social, o que contribui de forma possivelmente importante para a presença de obesidade e demais comorbidades, além de etilismo e tabagismo.

Outro ponto importante a ser considerado é o uso de medicações sistêmicas anti-inflamatórias por grande parte de nossos pacientes. Estudos recentes mostram que pacientes em uso de medicações

sistêmicas apresentam alterações significativas nas dosagens de citocinas inflamatórias. Parece que o uso de diversos medicamentos para tratamento da psoríase diminuem os níveis de leptina e aumentam os níveis de adiponectina nos pacientes em uso. No nosso estudo encontramos pacientes em uso de metotrexate (38 pacientes), acitretina (12 pacientes), prednisona (dois pacientes), PUVA (dois pacientes), adalimumabe (três pacientes) e etanercepte (quatro pacientes).

Acrescenta-se que como parcela importante de nossos pacientes psoriáticos está em uso de medicações sistêmicas (54,9%), o PASI desses pacientes se encontra mais baixo do que estaria se o paciente não estivesse utilizando medicamentos sistêmicos. Isso contribui para não ter sido observada relação entre as citocinas dosadas e a gravidade da psoríase.

As citocinas foram dosadas somente uma vez. O número de pacientes envolvidos nesse trabalho dificultou financeiramente a dupla dosagem. O grande número de indivíduos, porém, permitiu que pudéssemos comparar as amostras com mais segurança. Além disso o método ELISA tem alta sensibilidade e um rígido controle de qualidade.

6.3 Características da população estudada

A média de idade dos casos foi de 55,3 anos, variando de 18 a 87 anos. A média de idade entre os controles foi de 39,9 anos, variando de 19 a 65 anos. Os controles eram mais jovens que os casos ($p < 0,001$). Importante salientar que não avaliamos pacientes menores de 18 anos em nosso estudo, e que, considerando que a psoríase tem um pico de incidência bimodal, deixamos de avaliar boa parcela da

população acometida. Como excluímos os pacientes em menopausa dos controles, esse fato justifica a diferença de idade encontrada entre os dois grupos. Excluímos também pacientes tabagistas e etilistas dos controles. Considerando que a população mais jovem fuma menos que a população mais velha, esse fato também pode ter sido responsável pela diferença de idade encontrada entre os dois grupos.

Quanto ao gênero, o grupo de casos apresentou mais mulheres do que homens, e o grupo de controles mais homens. Dentre os casos, 56,6% foram do sexo feminino e 43,4% do sexo masculino. Dentre os controles, 46,3% foram do sexo feminino e 53,7% do sexo masculino.

Tendo em vista que a psoríase acomete igualmente os gêneros, o fato de o grupo de casos ter mais mulheres do que homens pode representar o fenômeno de que mais mulheres buscam atendimento médico na enfermidade do que homens.

Já no grupo de controles, como foram excluídas as mulheres na menopausa, a relação inversa se justifica.

Com relação ao excesso de peso e obesidade, observamos em nosso trabalho que o grupo dos casos apresentou maior proporção de pacientes com obesidade do que o grupo dos controles. A prevalência de obesidade foi de 33% entre os casos e 21,9% entre os controles. Já o grupo dos controles apresentou maior proporção de pacientes com sobrepeso quando comparado ao grupo dos casos. A prevalência de sobrepeso foi de 73,2% entre os controles e 61,6% entre os casos.

Segundo dados do VIGITEL, a prevalência de obesidade na população brasileira em 2012 foi de 17,4%. Já o excesso de peso foi demonstrado em 51% da população geral em 2012 nessa mesma

população. Nota-se que a prevalência de sobrepeso encontrada nos dois grupos é consideravelmente maior que a da população geral.

Além disso, a prevalência de obesidade entre os pacientes com psoríase se mostrou muito maior que a da população geral.

Quanto à presença de comorbidades, observou-se que os pacientes com psoríase apresentaram maior prevalência de todas as comorbidades avaliadas quando comparados aos pacientes sem psoríase. HAS foi encontrada em 48,7% dos casos e em 26,8% dos controles (p 0,015). DM foi encontrada em 19,5% dos casos e em 2,4% dos controles (p 0,009). Dislipidemia foi encontrada em 24,8% dos casos e 2,4% dos controles (p 0,002). Ressalta-se que como foram excluídos dos controles mulheres na menopausa, tabagistas e etilistas além de pacientes com outras doenças inflamatórias sistêmicas além de psoríase, esses resultados não podem ser considerados relevantes pois apresentam um importante viés de seleção.

6.4 Dosagem de Citocinas

As citocinas leptina e adiponectina estão envolvidas na fisiopatologia da obesidade (55–57). Quanto maior o IMC de um paciente maior é a leptina, uma citocina pró-inflamatória, e menor a adiponectina, uma citocina protetora, com efeitos anti-inflamatórios.

Acredita-se que leptina e adiponectina estão também envolvidas na fisiopatologia da psoríase de maneira independente, ou seja, sem vínculo necessário com obesidade.

6.5 Citocinas e IMC

Nosso estudo avaliou as dosagens de leptina e adiponectina nos pacientes de maneiras diferentes. Primeiramente avaliamos a diferença entre os pacientes com e sem excesso de peso dentre os casos separadamente (Tabela 6). Os pacientes com excesso de peso tiveram leptina mais alta que os pacientes sem excesso de peso ($p < 0,001$). Já a adiponectina dos pacientes com excesso de peso foi menor do que a dos pacientes sem excesso de peso, porém essa relação não teve significância estatística comprovada ($p 0,433$).

Avaliamos também as citocinas entre os controles separadamente, divididos em dois grupos: com e sem excesso de peso (Tabela 7). Não encontramos relação estatisticamente significativa entre leptina ($p 0,959$) e adiponectina ($p 0,229$) dos pacientes com excesso de peso e dos sem excesso de peso entre os controles.

A seguir, comparamos casos com controles estratificando pelo IMC. Comparamos os pacientes com excesso de peso, casos com controles (Tabela 8). Nos pacientes com excesso de peso, entretanto, observou-se que a adiponectina dos casos era menor que a dos controles ($p 0,04$) e que a leptina dos casos era maior que a dos controles, porém essa relação não atingiu relevância estatística ($p 0,11$).

Comparamos também os pacientes sem excesso de peso, casos com controles (tabela 9). Observamos que entre os pacientes sem excesso de peso não houve diferenças relevantes na dosagem de leptina ($p 0,36$) ou adiponectina ($p 0,7$).

Por último, comparamos as citocinas de casos com controles sem

estratificar pelo IMC (Tabela 10), e não encontramos diferenças nas dosagens de leptina (p 0,754) ou adiponectina (p 0,176) entre esses dois grupos.

Interessante notar que os dados encontrados no nosso estudo corroboram os dados da literatura, porém só encontramos diferenças entre citocinas de casos e controles na presença de obesidade. Pode-se dizer, portanto, que nos pacientes avaliados pelo nosso estudo, parece haver uma relação concreta entre adiponectina e psoríase, porém essa relação é dependente da presença de excesso de peso. Encontramos também uma relação entre leptina e psoríase na presença de excesso de peso, porém essa relação já não atingiu um nível de significância estatística.

Cabe ainda ressaltar que o coeficiente de correlação entre IMC e citocinas (Tabela 12) se mostrou positivo para IMC e leptina (*spearman* 0,49 e $p < 0,001$) entre os casos e negativo para IMC e adiponectina (*spearman* -0,11) entre os casos, porém essa relação não atingiu relevância estatística (p 0,22). Os dados foram semelhantes quando analisamos todos os pacientes em conjunto.

6.6 Citocinas e gravidade da psoríase

Dados da literatura descrevem uma relação significativa entre gravidade da psoríase e citocinas inflamatórias. Sugere-se que quanto mais grave a psoríase maior a leptina e menor a adiponectina. Em nosso trabalho não observamos tal relação.

Na análise univariada não encontramos correlação entre excesso de

peso e os parâmetros PASI (p 0,25), BSA (p 0,5) ou DLQI (p 0,434) entre os casos (Tabela 5). O coeficiente de correlação entre PASI e citocinas inflamatórias não se mostrou relevante (Tabela 11). Para adiponectina encontramos *spearman* de 0,029 (p 0,762) e para leptina, *spearman* de -0,128 (p 0,18).

6.7 Citocinas e tratamento sistêmico

Alguns trabalhos sugerem que pacientes em uso de medicamentos sistêmicos para tratamento da psoríase apresentam alteração nos valores de citocinas inflamatórias. A literatura encontrada sugere que pacientes com psoríase em uso de medicamentos com caráter anti-inflamatório e anti TNF- α apresentam menores valores de leptina e maiores valores de adiponectina quando comparados a pacientes com psoríase que não estão em uso de medicações sistêmicas. Não observamos correlação significativa entre leptina (p 0,269) ou adiponectina (p 0,806) de casos com e sem tratamento sistêmico (Tabela 13). Não observamos correlação entre PASI dos pacientes com psoríase e as citocinas dosadas na presença ou ausência de tratamento sistêmico (Tabela 14). Os valores de *spearman* foram de -0,224 para leptina (p 0,11) e 0,02 para adiponectina (p 0,87).

Dos 113 casos do nosso estudo, encontramos 61 pacientes (54,9%) com psoríase em tratamento sistêmico e 50 pacientes sem tratamento sistêmico. Os valores de adiponectina ou leptina não foram diferentes entre esses dois grupos (p 0,806 e p 0,269 respectivamente). Dentre os 113 casos havia 69 com IMC \geq 25 Kg/m², dos quais 36 (52,1%) estavam em uso de algum tipo de tratamento sistêmico. Dentre os 43 pacientes casos com IMC < 25 Kg/m², 25 (58,1%) estavam em uso

de algum tipo de tratamento sistêmico.

6.8 Análise multivariada

Na análise multivariada não encontramos relação entre as citocinas e as demais variáveis.

7- CONCLUSÃO

1- Quando comparamos casos e controles, encontramos valores de adiponectina menores nos casos na presença de excesso de peso (p 0,04). Não encontramos relação significativa entre leptina de casos e controles com excesso de peso. Não encontramos diferenças nas citocinas de casos e controles sem excesso de peso. Não encontramos diferenças nas citocinas de casos e controles quando não se leva em consideração o peso.

2- A prevalência de obesidade e sobrepeso encontrada entre os pacientes com psoríase atendidos na Clínica dermatológica da Santa Casa de Belo Horizonte é maior que a da população geral. Para obesidade encontramos uma diferença de 33% *versus* 17,4% e para excesso de peso uma diferença de 61,6 *versus* 51% entre os casos.

3 – A hiperleptinemia está associada à obesidade, porém não conseguimos comprovar a associação com psoríase de forma independente.

4 – A hipoadiponectinemia está associada à psoríase, porém essa relação é dependente da presença de excesso de peso.

5- Os níveis de leptina e adiponectina não se correlacionaram à gravidade da psoríase. Não encontramos relação entre o IMC e a gravidade da psoríase.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ayala F, Ayala F. Clinical aspects and comorbidities of psoriasis. *J Rheumatol Suppl.* 2009 Aug;83:19–20.
2. Farley E, Menter A. Psoriasis: comorbidities and associations. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* 2011 Feb;146(1):9–15.
3. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol.* 2011 Feb;20(2):81–7.
4. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsdottir AA, Gunnarsson SI, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol.* 2008 Aug;159(2):342–50.
5. Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Sano S. Clear association between serum levels of adipokines and T-helper 17-related cytokines in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2013 Jan;38(1):66–70.
6. Hercogová J, Ricceri F, Tripo L, Lotti T, Prignano F. Psoriasis and body mass index. *Dermatol Ther.* 2010 Apr;23(2):152–4.
7. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatol Oxf Engl.* 2012 Mar;51(3):552–6.
8. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Daudén E, et al. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2013 Jul 15;
9. Bardazzi F, Balestri R, Baldi E, Antonucci A, De Tommaso S, Patrizi A. Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. *Dermatol Ther.* 2010 Feb;23 Suppl 1:S14–19.
10. Bens G, Maccari F, Estève E. [Psoriasis: a systemic disease]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2012 Apr;41(4):338–48.
11. Consenso de psoríase, 2012;SBD.
12. Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010 Jan;28(1):67–72.

13. Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol*. 2008 Nov;159(5):997–1035.
14. Livro - Dermatologia - Sebastião A. P. Sampaio e Evandro A. Rivitti; 3 edição.
15. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007 Dec;25(6):574–80.
16. Alsufyani MA, Golant AK, Lebwohl M. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol Ther*. 2010 Apr;23(2):137–43.
17. Gisondi P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat ADC*. 2010;18(4):297–304.
18. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012 Mar;132(3 Pt 1):556–62.
19. Federman DG, Shelling M, Prodanovich S, Gunderson CG, Kirsner RS. Psoriasis: an opportunity to identify cardiovascular risk. *Br J Dermatol*. 2009 Jan;160(1):1–7.
20. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253.
21. World health statistics 2013. [S.l.]: World Health Organization; 2013.
22. Murray ML, Bergstresser PR, Adams-Huet B, Cohen JB. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Mar;34(2):140–4.
23. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5):829–35.
24. Higa-Sansone G, Szomstein S, Soto F, Brascesco O, Cohen C, Rosenthal RJ. Psoriasis remission after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg*. 2004 Sep;14(8):1132–4.
25. De Menezes Ettinger JEMT, Azaro E, de Souza CAM, dos Santos Filho PV, Mello CAB, Neves M Jr, et al. Remission of psoriasis after open gastric bypass. *Obes Surg*. 2006 Jan;16(1):94–7.

26. Clark L, Lebwohl M. The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Mar;58(3):443–6.
27. Farias MM, Achurra P, Boza C, Vega A, de la Cruz C. Psoriasis following bariatric surgery: clinical evolution and impact on quality of life on 10 patients. *Obes Surg*. 2012 Jun;22(6):877–80.
28. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S64–73.
29. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005 Dec;141(12):1527–34.
30. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(4):895–902.
31. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingård E, Ståhle M. Excessive Body Weight and Smoking Associates with a High Risk of Onset of Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(5):492–7.
32. Zhang C, Zhu KJ, Zheng HF, Cui Y, Zhou FS, Chen YL, et al. The effect of overweight and obesity on psoriasis patients in Chinese Han population: a hospital-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2011 Jan;25(1):87–91.
33. Duarte GV, Oliveira M de FSP, Cardoso TM, Follador I, Silva TS, Cavalheiro CMA, et al. Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2013 Feb;52(2):177–81.
34. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med*. 2009 Dec;122(12):1150.e1–9.
35. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2008 Nov;88(5):1242–7.
36. Naldi L, Addis A, Chimenti S, Giannetti A, Picardo M, Tomino C, et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatol Basel Switz*. 2008;217(4):365–73.
37. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, et al. Obesity and Psoriasis: Inflammatory

Nature of Obesity, Relationship Between Psoriasis and Obesity, and Therapeutic Implications. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 Nov 23;

38. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HAM, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses*. 2006;67(4):768–73.

39. Xue K, Liu H, Jian Q, Liu B, Zhu D, Zhang M, et al. Leptin induces secretion of pro-inflammatory cytokines by human keratinocytes in vitro--a possible reason for increased severity of psoriasis in patients with a high body mass index. *Exp Dermatol*. 2013 Jun;22(6):406–10.

40. Gerdes S, Mrowietz U. [Comorbidities and psoriasis. Impact on clinical practice]. *Hautarzt Z Für Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 2012 Mar;63(3):202–13.

41. Kapoor S. Comorbidities associated with leptin and psoriasis. *J Drugs Dermatol JDD*. 2013 May;12(5):515.

42. Gaeta M, Castelvechio S, Ricci C, Pigatto P, Pellissero G, Cappato R. Role of psoriasis as independent predictor of cardiovascular disease: A meta-regression analysis. *Int J Cardiol*. 2013 Mar 8;

43. Chen Y-J, Wu C-Y, Shen J-L, Chu S-Y, Chen C-K, Chang Y-T, et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol*. 2008 Dec;144(12):1571–5.

44. Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbaşı MO, Ergun T. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(4):820–6.

45. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Jörg 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 Jul;130(7):1785–96.

46. Zhu K-J, Shi G, Zhang C, Li M, Zhu C-Y, Fan Y-M. Adiponectin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *J Dermatol*. 2013 Jun;40(6):438–42.

47. Zhu K-J, Zhang C, Li M, Zhu C-Y, Shi G, Fan Y-M. Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2013 Jul;38(5):478–83.

48. Chen Y-J, Wu C-Y, Shen J-L, Chu S-Y, Chen C-K, Chang Y-T, et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol*. 2008 Dec;144(12):1571–5.

49. Shibata S, Tada Y, Hau C, Tatsuta A, Yamamoto M, Kamata M, et al. Adiponectin as an anti-inflammatory factor in the pathogenesis of psoriasis: induction of elevated serum adiponectin levels following therapy. *Br J Dermatol*. 2011 Mar;164(3):667–70.
50. Shibata S, Saeki H, Tada Y, Karakawa M, Komine M, Tamaki K. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci*. 2009 Jul;55(1):62–3.
51. Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum level of adiponectin increases and those of leptin and resistin decrease following the treatment of psoriasis. *J Dermatol*. 2013 Jun;40(6):475–6.
52. Ozdemir M, Yüksel M, Gökbel H, Okudan N, Mevlitoğlu I. Serum leptin, adiponectin, resistin and ghrelin levels in psoriatic patients treated with cyclosporin. *J Dermatol*. 2012 May;39(5):443–8.
53. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):861–7.
54. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1–452.
55. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*. 2001 Aug;60(3):329–39.
56. Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest*. 2002 Nov;25(10):855–61.
57. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab*. 2004 Feb;30(1):13–9.

9- APÊNDICES

APÊNDICE 1

PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)

O PASI é um score utilizado para a classificação da gravidade da psoríase, é também usado como um dos critérios para a indicação de tratamento sistêmico e para o acompanhamento dos pacientes. As placas são graduadas com base em três critérios: eritema (R), espessura (T) e descamação (S). Gravidade é pontuada para cada critério em uma escala de 0 a 4 (0 para nenhum envolvimento; 1 para envolvimento leve, 2 para envolvimento moderado, 3 para envolvimento grave, 4 para envolvimento muito grave). O corpo é dividido em 4 regiões: cabeça (h), extremidades superiores (u), tronco (t), extremidades inferiores (l). Em cada uma dessas áreas, a fração correspondente a área total acometida é graduada de 0 a 6 (0 para nenhum envolvimento e 6 para envolvimento de 90%). As várias regiões do corpo são estratificadas de modo a refletir sua respectiva proporção de superfície corpórea. Ele vai de 0 a 72 sendo que valores acima de 10 já indicam uma doença moderada a grave (8).

O score PASI pode então ser calculado:

$$\text{PASI} = 0.1(\text{Rh} + \text{Th} + \text{Sh})\text{Ah} + 0.2(\text{Ru} + \text{Tu} + \text{Su})\text{Au} + 0.3(\text{Rt} + \text{Tt} + \text{St})\text{At} + 0.4(\text{Rl} + \text{Tl} + \text{Sl})\text{Al}$$

APÊNDICE 2

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

O DLQI consiste em dez itens divididos em seis categorias: sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho/escola, relações interpessoais e tratamento. As respostas geram escores entre zero e três e o cálculo final, que pode variar de 0 a 30, é um somatório simples desses escores, com os índices maiores indicando pior qualidade de vida relacionada à doença.

Sintomas e sentimentos	Questões 1 e 2	Pontuação máxima 6
Atividades diárias	Questões 3 e 4	Pontuação máxima 6
Lazer	Questões 5 e 6	Pontuação máxima 6
Trabalho/Escola	Questão 7	Pontuação máxima 3
Relações interpessoais	Questões 8 e 9	Pontuação máxima 6
Tratamento	Questão 10	Pontuação máxima 3

Pontuação para cada questão:

Extremamente	3 pontos
Muito	2 pontos
Não muito	0 pontos
Sem relevância	0 pontos
Questão não respondida	0 pontos

Significado da pontuação do DLQI

0-1 ponto = sem efeito nenhum na vida do paciente

2-5 pontos = pequeno efeito na vida do paciente

6-10 pontos = moderado efeito na vida do paciente

11-20 pontos = efeito importante na vida do paciente

21-30 pontos = efeito extremamente importante na vida do paciente

DLQI- ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA

Data:

Número:

Nome:

Registro:

Escore DLQI:

O objetivo deste questionário é medir o quanto seu problema de pele afetou sua vida NO DECORRER DA ÚLTIMA SEMANA. Marque com um X a melhor resposta para cada pergunta.

1- Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

2- Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada

3- Na última semana, quanto sua pele interferiu nas suas compras ou nas suas atividades dentro e fora de casa?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

4- Na última semana, quanto sua pele influenciou na escolha das roupas que você vestiu?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

5- Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

6- Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

7- Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola?

Sim Não Não relevante

Caso sua resposta seja NÃO, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola?

Muito Um pouco Nada

8- Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

9- Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

10- Na última semana, quanto o seu tratamento para a pele foi um problema deixando sua casa desorganizada ou tomando muito o seu tempo?

Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

Pedimos a gentileza de verificar se todas as perguntas foram respondidas por você. Muito obrigado.

APÊNDICE 3**Tabela 1: Classificação de peso pelo IMC (7)**

CLASSIFICAÇÃO	IMC (kg/m²)
Baixo Peso	<18,5
Peso normal	18,5-24,9
Sobrepeso – Pré-obeso	25 a 29,9
Obeso I	30 a 34,9
Obeso II	35 a 39,9
Obeso III	≥ 40

APÊNDICE 4

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO DOS PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE PSORÍASE

Nome: _____ Prontuário: _____
 Idade: _____ DN: _____ Data: _____
 Endereço: _____
 Telefone de contato: _____

1. Tem diagnóstico de psoríase há quanto tempo?

2. Em uso de tratamento oral/sistêmico? Se sim, qual?

* Sim * Não _____

4. Peso, Altura e Valor de Índice de massa corporal (IMC):

5. Circunferência abdominal:

6. PASI:

7. DLQI

8. Comorbidades:

*Sim *Não Se resposta positiva, especificar quais:

9. Faz uso de medicamentos?

* Sim * Não Se resposta positiva, especificar quais:

10. Resultados de exames relevantes:

Glicemia

Acido urico

TGL

COL T e Frações

Leptina

Adiponectina

APÊNDICE 5
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Psoríase e obesidade: Associação Mútua?

Pesquisadores Responsáveis: Dra. Nádia Couto Bavoso; 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/ 99917892/32819908

Nome do paciente: _____

Idade: _____ anos R.G. _____

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “PSORÍASE E OBESIDADE: ASSOCIAÇÃO MÚTUA?” de responsabilidade dos pesquisadores Dra. Nádia Couto Bavoso, Dra. Maria Marta sarquis Soares, Dra. Michelle dos Santos Diniz e Dr. Jackson Machado Pinto.

Durante uma consulta habitual no ambulatório de dermatologia da Santa Casa de Belo Horizonte o Sr/Sra será convidado/a a participar do estudo. Inicialmente será realizado um exame clínico para determinar a gravidade de sua doença, exame esse já realizado em todas as consultas de rotina. Serão realizados também a pesagem de todos os pacientes, além de tomada da medida da circunferência abdominal e altura.

O senhor(a) será solicitado a responder um questionário de avaliação de qualidade de vida e algumas perguntas referentes a sua doença e tratamentos prévios.

Em algum momento do projeto será necessária a coleta de sangue, para que sejam dosados exames como glicemia, colesterol, triglicérides e possivelmente dois hormônios específicos do sangue que podem influenciar em sua doença, chamados leptina e adiponectina. Os riscos envolvidos nesse projeto estão relacionados ao risco da punção venosa (coleta do sangue) como dor local e hematomas.

O benefício desse estudo para os participantes e para todos os pacientes com psoríase é que a demonstração da associação da psoríase com a obesidade pode mudar a forma de tratamento dos pacientes.

A participação no estudo é completamente voluntária e pode ser interrompida a qualquer momento sem prejuízo a continuidade do tratamento, que será feito no ambulatório de dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte localizados no Centro de Especialidades Médicas. Todas as informações fornecidas e geradas durante o estudo são confidenciais. A identidade do voluntário é mantida em sigilo.

Qualquer dano ao sujeito da pesquisa comprovadamente resultante da presente investigação, na ausência de patrocinador, será assumido pelo investigador e colaboradores, não cabendo ao paciente qualquer custo.

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

Testemunha

Testemunha

10- ANEXOS**ANEXO 1****PROTOCOLO PARA ELISA - Humano (R&D Systems)
Análise dos Níveis de Citocinas no Plasma de Pacientes com
Psoríase**

As amostras de plasma obtidas de pacientes com psoríase foram descongeladas para avaliação dos níveis do hormônio protéico adiponectina e da proteína inflamatória leptina pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) sanduíche, utilizando-se kits R&D Systems.

Brevemente, à 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 (anticorpo de captura). As placas foram incubadas por, pelo menos, 12 horas a 4° C. Os anticorpos não aderidos nas placas foram descartados por inversão e lavagem em PBS-Tween 0,1%. Em seguida, bloqueou-se as placas com uma solução contendo albumina de soro bovino 1%, durante duas horas à temperatura ambiente (200 µL/poço). Após nova lavagem das placas (PBS-Tween 0,1%), em cada poço foi adicionado 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 4°C e em seguida lavadas (PBS-Tween 0,1%). Após a lavagem, incubou-se as placas 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%), acrescentou-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 de neurociências do ICB-UFMG.

ANEXO 2

Comitê de Ética em Pesquisa

Registro CEP: 094/2011 (Este número deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)


Belo Horizonte, 21 de dezembro 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 16 de dezembro de 2011, analisou e **APROVOU** o protocolo de pesquisa "**Psoríase e Obesidade: Associação mútua?**", registrado neste CEP sob número 094/2011, no qual V. Sa. figura como pesquisadora responsável.

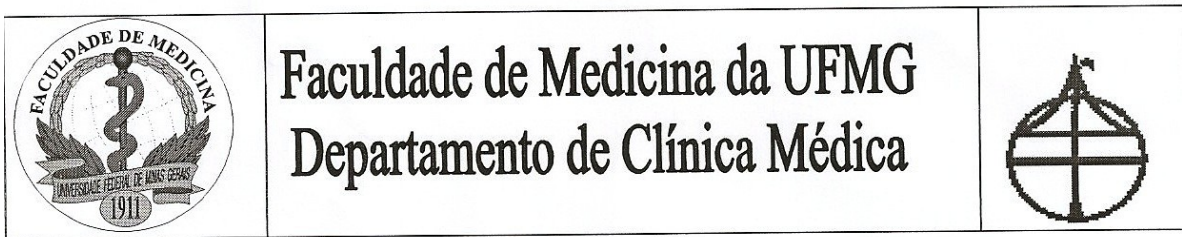
Atenciosamente,


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.

ANEXO 3

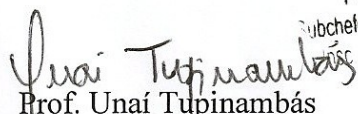


PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
 ADULTO
 PROJETO DE MESTRADO

ALUNO: Nádia Couto Bavoso
 ORIENTADOR: Prof. Maria Marta Sarquis Soares

O projeto *“Psoríase e Obesidade: associação mútua?”* foi aprovado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicada à Saúde do Adulto, conforme parecer anexo, datado de 30/01/2013. Assim fica ratificada sua aprovação pelo Departamento de Clínica Médica para encaminhamento ao COEP/UFMG.

Belo Horizonte, 01 de fevereiro de 2013.


 Prof. Unai Tupinambás
 Subchefe do Departamento de Clínica Médica
 UFMG: 193496 SIAPE: 6467325-1

ANEXO 4

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS

**COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Psoríase e Obesidade: associação mútua?

Pesquisador: Maria Marta Sarquis Soares

Versão: 2

CAAE: 15989813.8.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 027455/2013

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Psoríase e Obesidade: associação mútua? que tem como pesquisador responsável Maria Marta Sarquis Soares, foi recebido para análise ética no CEP Universidade Federal de Minas Gerais em 30/04/2013 às 09:24.