

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

**CORRELAÇÃO DE NÍVEIS SÉRICOS DE CITOCINAS COM ESPESSURA
MÉDIO-INTIMAL DE CARÓTIDAS EM PACIENTES COM PSORÍASE**

MICHELLE LARISSA ZINI LISE

Porto Alegre

2015

MICHELLE LARISSA ZINI LISE

**CORRELAÇÃO DE NÍVEIS SÉRICOS DE CITOCINAS COM
ESPESSURA MÉDIO-INTIMAL DE CARÓTIDAS EM PACIENTES COM
PSORÍASE**

Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Medicina e Ciências da
Saúde da Faculdade de Medicina da
Pontifícia Universidade Católica do Rio
Grande do Sul para a obtenção do título
de Doutor em Medicina e Ciências da
Saúde - Área de Concentração: Clínica
Médica

Orientador: Prof. Dr. Henrique Luiz Staub

Porto Alegre

2015

CIP - Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

L769 Correlação de níveis séricos de citocinas com espessura médio-intimal de carótidas em pacientes com psoríase / Michelle Larissa Zini Lise. – 2015.
127 f. ; il. color.

Orientador: Henrique Luiz Staub.

Tese (Doutorado) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Porto Alegre, 2015.

1. Psoríase. 2. Citocina. 3. Aterogênese. 4. Espessura intima-media carotídea. I. Lise, Michelle Larissa Zini.

CDU: 616.517

MICHELLE LARISSA ZINI LISE

**CORRELAÇÃO DE NÍVEIS SÉRICOS DE CITOCINAS COM ESPESSURA
MÉDIO-INTIMAL DE CARÓTIDAS EM PACIENTES COM PSORÍASE**

Tese apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Medicina e Ciências da
Saúde da Faculdade de Medicina da
Pontifícia Universidade Católica do Rio
Grande do Sul para a obtenção do título
de Doutor em Medicina e Ciências da
Saúde - Área de Concentração: Clínica
Médica

Aprovada em: 18 de dezembro de 2015.

BANCA EXAMINADORA:

Prof^a. Dr^a. Letícia Maria Eidt - SES/ADS

Prof^a. Dr^a. Luciana Roesch Schreiner - PUCRS

Prof. Dr. Carlos Kupski - PUCRS

Prof. Dr. Carlos Cezar Fritscher - PUCRS

Prof. Dr. Marcus Franck - PUCRS

Porto Alegre

2015

AGRADECIMENTOS

Um trabalho deste tipo não se faz somente com duas mãos.

Gostaria de agradecer inicialmente ao Prof. Dr. Henrique Luiz Staub, meu orientador, pelo acolhimento na PUCRS, pelo direcionamento, presteza e paciência, nesse caminho;

Um agradecimento especial aos pacientes do ambulatório de Dermatologia do Hospital São Lucas da PUCRS e a todos os voluntários que aceitaram participar desta pesquisa;

À PUCRS pela oportunidade e à CAPES, pelo imprescindível auxílio financeiro;

Ao estimado Dr. Luis Carlos Elejalde de Campos pelo apoio indispensável, ao Dr. Rodrigo Pereira Duquia pelas sugestões e às residentes do ambulatório de Dermatologia;

Ao grupo do laboratório de Imunologia do Envelhecimento, Prof. Dr. Moisés Evandro Bauer, Júlia Motta, Talita S. Baptista e Laura Petersen pela colaboração durante toda a pesquisa;

Aos colegas ecografistas do Centro Clínico da PUCRS, Dra. Cláudia Ungaretti, Dr. Elton Torres e Dra. Karen Harter sem os quais essa pesquisa não teria sido possível;

Às secretárias do Serviço de Reumatologia, Heidi e Lourdes pela disponibilidade e colaboração;

À querida Prof. Mayra Carrijo Rochael pela gentileza em fornecer as lâminas histológicas;

Ao Prof. Dr. Mário Bernardes Wagner, pelo assessoramento e ensinamento estatístico;

À Fernanda Cardoso, Flávia Brollo, Aline Defaveri do Prado, Ester Rosári Raphaelli Dal Ben e todos os colegas, amigos e familiares que estimularam e deram literalmente o sangue por essa pesquisa;

Um agradecimento especial a Diego Lengler Velazquez, pelo apoio, paciência e por estar sempre disposto a ajudar no que fosse preciso nesse longo caminho.

“Estamos na situação de uma criancinha que entra em uma imensa biblioteca, repleta de livros em muitas línguas. A criança sabe que alguém deve ter escrito aqueles livros, mas não sabe como. Não compreende as línguas em que foram escritos. Tem uma pálida suspeita de que a disposição dos livros obedece a uma ordem misteriosa, mas não sabe qual ela é”.

Albert Einstein

RESUMO

Introdução. A psoríase é uma doença autoimune frequente e clinicamente polimórfica. Citocinas pró-inflamatórias estão provavelmente envolvidas na gênese e perpetuação da doença. A relação destas citocinas com a aterogênese em pacientes com psoríase é tema em aberto. Neste estudo, objetivamos comparar níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias e espessura médio-intimal de carótidas (cIMT, método preditor de aterogênese) em psoriáticos e controles saudáveis. Em paralelo, correlacionamos as duas variáveis entre si e ambas com os índices de atividade da doença.

Métodos. O estudo, transversal controlado, incluiu pacientes com psoríase de acordo com os critérios tradicionais e controles saudáveis. O cIMT foi calculado por ecografista especializado. As citocinas IL-12p70, TNF, IL-10, IL-6, IL-1 β e IL-8 foram testadas por citometria de fluxo. A atividade da doença psoriática foi avaliada pelo PASI (*psoriasis area and severity index*) e pelo BSA (*body surface area*).

Resultados. Foram estudados 65 pacientes psoriáticos e 64 controles. A média de idade dos pacientes (51 anos) não diferiu daquela dos controles ($p=0,454$). A forma vulgar foi documentada em 84,6% % dos pacientes com psoríase. Doença leve (PASI ou BSA<10) foi observada em mais da metade dos casos. *Diabetes mellitus* e tabagismo predominaram nos casos ($p<0,05$), enquanto síndrome metabólica (SM) ocorreu com frequência similar em ambos os grupos ($p=0,822$). As medianas da IL-12p70, TNF, IL-1 β e IL-10 foram significativamente mais baixas nos casos do que em controles (p ajustado $<0,05$). Um cIMT alterado ($\geq 0,9$ mm) foi observado mais frequentemente nos casos ($p=0,039$). Não houve associação entre cIMT alterado e concentrações

de citocinas ($p > 0,05$). As concentrações de IL-12p70 se correlacionaram com BSA e PASI ($r_s > 0,3$; $p < 0,05$). As concentrações de IL-10 foram significativamente menores em psoriáticos com SM do que sem SM ($p = 0,006$), achado não observado nos controles.

Conclusões. O perfil de citocinas pró-inflamatórias (12p70, TNF, IL-1 β) e anti-inflamatória (IL-10) foi de regulação diminuída nesta população psoriática com doença predominantemente leve. Os dados do cIMT apontaram para aterosclerose subclínica em psoriáticos. As concentrações de IL-12p70 se correlacionaram com doença ativa, enquanto baixas concentrações de IL-10 se associaram à SM em psoriáticos. Novos estudos deverão esclarecer o binômio citocinas-aterogênese em pacientes com psoríase.

Palavras-chave: psoríase, citocinas, espessura íntima-média carotídea, aterogênese.

ABSTRACT

Introduction. Psoriasis is a common and clinically polymorphic autoimmune disease. Proinflammatory cytokines are probably involved in genesis and perpetuation of disease. The relationship of cytokines with atherogenesis in patients with psoriasis is an open theme. In this study, we aimed to compare levels of pro and anti-inflammatory cytokines and the carotid intima-media thickness (cIMT, an atherogenesis predictor) of psoriatics and controls. In parallel, we correlated such variables to each other, and both with disease activity parameters.

Methods. The study was cross-sectional, and included patients with psoriasis according to traditional criteria. The cIMT was calculated by an experienced Radiologist. The cytokines IL-12p70, TNF, IL-10, IL-6, IL-1 β and IL-8 were assayed by flow cytometry. The activity of psoriatic disease was evaluated by the PASI (psoriasis area and severity index) and the BSA (body surface area).

Results. Sixty-five psoriatic patients and 64 controls were studied. Mean age of patients (51 years) did not differ from controls ($p = 0.454$). The vulgaris form was documented in 84.6% of patients. Mild disease (PASI or BSA<10) was observed in more than half of cases. *Diabetes mellitus* and smoking significantly predominated in cases ($p < 0.05$), while metabolic syndrome (MS) occurred with similar frequency in both groups ($p = 0.822$). Median of IL-12p70, TNF, IL-1 β and IL-10 were significantly lower in cases than in controls (adjusted $p < 0.05$). An altered cIMT (≥ 0.9 mm) was more frequently observed in cases ($p = 0.039$). There was no association of altered cIMT and cytokine concentrations ($p > 0.05$). IL-12p70 concentrations correlated with BSA and PASI ($r_s > 0.3$; $p < 0.05$).

The IL-10 concentrations were significantly lower in psoriatic with MS than without MS ($p=0.006$), finding not observed in controls.

Conclusions. The profile of pro-inflammatory (IL-12p70, TNF, IL-1 β) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines was reduced in our psoriatic population with predominance of mild disease. The cIMT data pointed to subclinical atherosclerosis in psoriasis. IL-12p70 concentrations correlated with active disease, whereas low concentrations of IL-10 were associated with SM in psoriatics. Further studies should clarify the cytokine-atherogenesis binomial in patients with psoriasis.

Keywords: psoriasis, cytokines, carotid intima-media thickness, atherogenesis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Lesão eritemato-escamosa.....	20
Figura 2 - Lâmina de pele com psoríase	28
Figura 3 - Detalhe das alterações na psoríase.....	28
Figura 4 - Fórmula de cálculo do PASI, Fredriksson e Pettersson	33
Figura 5 - Citômetro de fluxo FACSCANTO.....	71
Figura 6 - Correlação entre níveis séricos de IL-12p70 e PASI.....	80
Figura 7 - Correlação entre níveis séricos de IL-12p70 e BSA em pacientes psoriáticos	81
Figura 8 - Correlação entre concentrações séricas de IL-10 em pacientes psoriáticos com e sem SM.	83

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Formas clínicas da psoríase	22
Quadro 2 - Índice da gravidade e extensão das lesões psoriásicas utilizadas para cálculo do PASI.....	33
Quadro 3 - Condições associadas à psoríase.....	36
Quadro 4 - cIMT(mm) em homens e mulheres brancos conforme idade	57
Quadro 5 - cIMT(mm) em homens e mulheres negros conforme idade	57
Quadro 6 - Doenças definidas como critério de exclusão	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas da amostra	76
Tabela 2 – Características clínicas dos pacientes.....	77
Tabela 3 – Comparação dos níveis séricos de citocinas por grupos.....	77
Tabela 4 – cIMT médios e cIMT alterado nos grupos	78
Tabela 5 – Associações de cIMT com níveis de citocinas e índices de atividade inflamatória da psoríase	79
Tabela 6 – Correlação entre níveis séricos de citocinas e PASI (<i>Psoriasis area and severity index</i>) em pacientes psoriáticos.....	79
Tabela 7 – Correlação entre níveis séricos de citocinas com o BSA (<i>body surface area</i>) em pacientes psoriáticos.....	81
Tabela 8 – Associação de síndrome metabólica (SM) com concentrações de citocinas, cIMT e índices de atividade da doença em pacientes psoriáticos....	82
Tabela 9 – Associação de SM metabólica com concentrações de citocinas e cIMT em controles.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC	artéria carótida comum
AP	artrite psoriática
AVC	acidente vascular cerebral
BD	Becton, Dickinson e Companhia
BIF	bifurcação da carótida
BSA	área de superfície corporal
BSA C	área de superfície corporal cabeça
BSA S	área de superfície corporal membros superiores
BSA T	área de superfície corporal tronco
BSA I	área de superfície corporal membros inferiores
CD	células dendríticas
CE	células endoteliais
cm	centímetros
CV	cardiovascular
DLQI	índice de qualidade de vida dermatológico
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
EDTA	ácido etilenodiamino tetra-acético
EROS	espécies reativas ao oxigênio
EUA	Estados Unidos Da América
FCAP	programa de análise de citometria de fluxo
GM-CSF	fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HDL	lipoproteína de alta densidade
HSL	Hospital São Lucas
IAM	infarto agudo do miocárdio
ICAM	molécula de adesão intercelular
IFN	interferon
IFN- α	interferon alfa
IFN- γ	interferon gamma
Ig	imunoglobulina
ILs	interleucinas
IL-1 α	interleucina 1-alfa
IL-1 β	interleucina 1-beta
IL-1RI	receptor tipo i de interleucina-1
IL-1Ra	antagonista do receptor de interleucina-1
IMC	índice de massa corporal
IMT	espessura da camada íntima-média
cIMT	espessura da camada íntima-média da carótida
LDL	lipoproteína de baixa densidade
Kg	quilogramas
kDa	kilodalton
MCP	proteína quimiotática de monócitos
M-CSF	fator de estimulação de colônias de macrófagos
NCEP-ATP	III National Cholesterol Education Program's - Adult Treatment Panel III
NK	assassina natural
OMS	Organização Mundial da Saúde

PASI	índice da área e severidade da psoríase
PCR	proteína c reativa
PET/CT	tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
PSORS1	gene de susceptibilidade a psoríase 1
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PUVA	fototerapia psolareno + ultravioleta a
SM	síndrome metabólica
TG	triglicédeos
TGF	fator de transformação do crescimento
Th	T auxiliares
TNF	fator de necrose tumoral
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
TNFR1	receptor 1 do fator de necrose tumoral
TNFR2	receptor 2 do fator de necrose tumoral
UV	ultravioleta
UVA	ultravioleta A
UVB	ultravioleta B
VLDL	lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	Psoríase	18
1.1.1	Epidemiologia	19
1.1.2	Manifestações Clínicas.....	19
1.1.3	Etiologia.....	22
1.1.4	Patogênese e Fisiopatologia	23
1.1.5	Diagnóstico e Tratamento	27
1.1.6	Índice de atividade da doença	31
1.1.7	Comorbidades	35
1.2	Marcadores Inflamatórios	40
1.2.1	Citocinas.....	40
1.2.2	Interleucina-1beta.....	42
1.2.3	Interleucina-6.....	43
1.2.4	Interleucina-8.....	44
1.2.5	Interleucina-10.....	45
1.2.6	Interleucina-12.....	46
1.2.7	Fator de necrose tumoral	47
1.3	Síndrome metabólica.....	49
1.4	Aterogênese e aterosclerose	50
1.4.1	Diagnóstico da aterosclerose	53
1.4.2	Ultrassonografia de carótidas.....	54
1.4.3	Psoríase e aterosclerose.....	58
2	JUSTIFICATIVA.....	60
3	HIPÓTESES CONCEITUAIS.....	61
4	OBJETIVOS.....	62
5	ASPECTOS METODOLÓGICOS	63
5.1	Delineamento	63
5.2	Tamanho da amostra.....	63
5.3	Sujeitos.....	64
5.3.1	Casos	64
5.3.2	Controles.....	66
5.4	Aspectos Éticos	66
5.5	Variáveis.....	66
5.6	Metodologia de mensuração das variáveis.....	67
5.6.1	Dados Clínicos	67
5.6.2	Coleta de sangue	70
5.6.3	Bioquímica.....	71
5.6.4	Diagnóstico de Síndrome Metabólica	72
5.6.5	Espessura da Camada Íntima Média das Carótidas.....	73
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	75
7	RESULTADOS	76
8	DISCUSSÃO.....	85
9	CONCLUSÕES.....	94
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
	ANEXOS	102
	ANEXO A - Termo de Aprovação do Comitê Científico	102
	ANEXO B - Termo de Aprovação do Comitê de Ética e Registro Plataforma Brasil	104

ANEXO C - Comprovante de Submissão de Artigo:	106
APÊNDICES.....	107
APÊNDICE A - Cartaz	107
APÊNDICE B - Questionário aplicado aos controles	108
APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	109
APÊNDICE D - Questionário aplicado aos casos	111
APÊNDICE E - Artigo Enviado para Publicação	112

1 INTRODUÇÃO

1.1 Psoríase

A psoríase é uma doença inflamatória antiga e universal, já descrita no *Corpus hippocraticum* quando Hipócrates (460-377 a.C.) usou para denominá-la o termo "psora", que significa "a coçar"(1).

A psoríase é atualmente considerada uma doença autoimune(2, 3), geneticamente determinada, desencadeada por alterações da imunidade inata(2), com infiltração de leucócitos, ativação de células cutâneas e aumento da produção de diversas moléculas inflamatórias, como citocinas e quimiocinas(4).

As diversas manifestações clínicas da psoríase a tornam mais do que um incômodo estético, trazendo grande impacto na vida dos pacientes, por interferir nas atividades diárias normais como andar, manipular objetos e até mesmo dormir(1).

Uma vez que as lesões podem se apresentar em áreas expostas, dificuldades no ambiente de trabalho, na socialização com a família e amigos, exclusão de locais públicos, e mesmo a obtenção de um emprego são problemas comuns relatados pelos portadores(5).

Pesquisa nos EUA em 1998 mostrou que cerca de 30% dos pacientes tentam o suicídio, o que coloca a psoríase em pé de igualdade com outras doenças graves como a depressão(5).

O total dos custos de saúde anual, direto e indireto, relacionado à doença gira em torno de 11,25 bilhões dólares americanos, sendo a perda do trabalho responsável por 40% desse valor(6). Pesquisa com 5.604 pacientes

nos EUA mostrou que o gasto médio anual com o tratamento da psoríase foi de \$2.528(7).

1.1.1 Epidemiologia

A psoríase afeta aproximadamente 2% da população tendo caráter recorrente sem diferença de incidência entre os sexos, podendo surgir em qualquer idade(8).

Stuart et al., baseados na idade de início da doença, distinguem dois tipos de psoríase, uma de início precoce(menos de 40 anos) que afeta cerca de 75% dos pacientes com psoríase e outra de início tardio (após os 40 anos) que ocorre em aproximadamente 25% dos casos(9).

Seu início antes dos 15 anos correlaciona-se com maior porcentagem de superfície corporal comprometida e maior frequência de casos em familiares(10).

É doença menos frequente nas regiões tropicais e subtropicais, sendo rara em negros da África Ocidental e em Afro-Americanos. Sua incidência é baixa no Japão e praticamente inexistente entre indígenas americanos(11).

É a doença autoimune mais prevalente nos Estados Unidos da América (EUA), com cerca de 125 milhões de pacientes acometidos em todo o mundo(12).

1.1.2 Manifestações Clínicas

A psoríase pode acometer qualquer área do corpo, incluindo mucosas. A forma clínica mais comum, que acomete cerca de 90% dos pacientes é a forma em placas também chamada de psoríase vulgar (Quadro 1). Caracteriza-se

pela presença de placas eritêmato-descamativas, bem delimitadas, de tamanhos variados, afetando de forma geralmente simétrica cotovelos, joelhos, couro cabeludo e região sacra (Figura 1)(13).

Figura 1- Lesão eritêmato-escamosa



Fonte: foto cedida por paciente

A psoríase pode se apresentar também na forma de pequenas placas sendo chamada neste caso de psoríase em gotas ou gutata, forma mais comum em crianças e adolescentes que está frequentemente relacionada a infecções estreptocócicas de vias aéreas. Esta forma tende a desaparecer espontaneamente após cerca de 3 meses(13, 14).

A forma eritrodérmica pode ocorrer como apresentação inicial ou ao longo do curso da doença. Ela se caracteriza pelo acometimento cutâneo universal, com eritema intenso e descamação leve. Nesses casos pode ser necessária a internação do paciente para manejo dos distúrbios

hemodinâmicos associados à perda de calor e à perda proteica aumentada(13, 14) tal como um grande queimado.

A doença pode também manifestar-se na forma de pústulas estéreis, sendo chamada de psoríase pustulosa. Essa pode ocorrer de modo generalizado, conhecido como psoríase de Von Zumbusch ou na sua forma localizada, com uma ou poucas lesões pustulosas localizadas ou ainda com pústulas presentes somente nas extremidades dos dedos de mãos e pés. Há ainda uma terceira forma pustulosa localizada somente nas palmas e plantas, chamada psoríase palmoplantar abacteriana(13, 14).

Além das lesões cutâneas, cerca de 5-10% dos pacientes apresentam também doença articular denominada artrite psoriática(AP), caracterizada por edema articular nas mãos, pés e nas grandes articulações(15). Alguns autores referem que essa forma pode acometer até 30% dos pacientes(12).

A doença pode ainda ocorrer em formas menos usuais, como a ungueal exclusiva, a psoríase facial, lesões mucosas, a forma folicular e a psoríase invertida que acomete áreas de dobras como axilas(8).

O desencadeamento ou a piora da doença sabidamente sofre influência de situações e de medicamentos específicos, tais como: trauma da pele (químico, físico), uso de lítio, betabloqueadores, uso e interrupção de corticoide sistêmico, ingestão de álcool, alterações metabólicas como hipocalcemia e situações de estresse emocional(8, 16).

Quadro 1 - Formas clínicas da psoríase

Vulgar ou em placas	Lesão típica em placas isoladas, áreas extensoras como joelhos e cotovelos.
Gutata ou em gotas	Associada à infecção estreptocócica, forma de pequenas gotas.
Pustulosa	Generalizada ou de Von Zumbush; Palmoplantar; Localizada, pústulas estéreis.
Eritrodérmica	Generalizada, febre, mais eritema do que descamação.
Inversa	Lesões dispostas nas superfícies flexoras, como axilas.
Articular	Mono ou oligoarticular, simétrica ou assimétrica, axial, mutilante.
Ungueal	Depressões, manchas, hiperkeratose, oníquia.

Fonte: adaptado de Ramos-e-Silva, Castro(2009)(8).

1.1.3 Etiologia

A origem da psoríase é ainda hoje estudada. Crê-se que seja uma patologia de origem multifatorial, com fatores genéticos, ambientais e imunológicos contribuindo para o fenótipo apresentado(17).

A importância da herança genética foi identificada frente à concordância de até 70% entre gêmeos monozigóticos e de até 20% entre dizigóticos(8). Contudo, a não concordância em 100% dos casos monozigóticos indica a existência de outros fatores responsáveis por sua expressão(8, 18).

Cerca de uma em cada três pessoas com psoríase relatam ter um parente acometido(12). Se um dos pais tem psoríase, a criança tem uma chance de 10% de ter psoríase. Se ambos os pais são acometidos, a possibilidade de desenvolver a doença aumenta para cerca de 50%(12).

Atualmente considera-se que há vários genes implicados na expressão da doença(8). No entanto, a identificação dos genes responsáveis pelo fenótipo psoriático permanece um desafio(16). O primeiro e mais influente *locus* de susceptibilidade a psoríase, o PSORS1 (psoríase susceptibilidade 1), foi

encontrado no cromossoma 6p21(19, 20). Outros *loci* potencialmente associados foram descobertos a partir do estudo genômico de famílias com múltiplos indivíduos afetados revelando outros possíveis *locus* de susceptibilidade chamados PSORS 2, 3 e 4(11).

1.1.4 Patogênese e Fisiopatologia

A fisiopatologia da psoríase é complexa e dinâmica envolvendo células da pele e do sistema imunológico(16).

A inflamação crônica das lesões sugere haver uma deficiência em processos de regulação negativa ou uma persistência de um gatilho desconhecido o que resulta em uma resposta imune inata exagerada e mantida(2).

A psoríase pode ser descrita como uma doença mediada predominantemente por células T e citocinas(21). A importância das células T na patogênese é inequívoca e atualmente amparada pela resposta dos pacientes aos agentes que sabidamente atuam na função das destas células como a ciclosporina(17).

Recentes avanços mostraram que a regulação de citocinas locais e sistêmicas desempenha um papel importante uma vez que citocinas T auxiliares (Th)1 são encontradas em níveis elevados tanto na pele lesionada quanto no sangue periférico dos pacientes(21). A desregulação das células T apresentadoras de antígenos, as interações celulares e a superexpressão de citocinas pró-inflamatórias levam à hiperproliferação de queratinócitos e a ativação dos neutrófilos e das células endoteliais(CE) na pele(18).

Muito se conseguiu compreender sobre os circuitos imunológicos que mantêm as lesões de psoríase, mas como essas lesões se desenvolvem inicialmente ainda é incerto(16).

Quanto às teorias desencadeantes, alguns creem que um antígeno ainda não identificado estimularia as células T, assim como um variado número de sinais coestimulantes, provocando uma resposta imune, que conduziria à ativação de células T e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) (22, 23) enquanto outros autores afirmam que o recrutamento e a ativação de células T ocorreriam de um modo independente de antígenos(2).

A patogênese da psoríase poderia ser dividida em duas fases: a iniciação e manutenção(16).

Acredita-se que em indivíduos geneticamente predispostos a doença possa ser desencadeada por estímulos específicos, como traumas ou infecções bacterianas, que por sua vez induziriam células dendríticas residentes (CD), macrófagos e células T a produzir citocinas iniciando uma cascata de eventos que levam às marcas da psoríase: a ativação de células imunes, acantose epidérmica e angiogênese(24). Os eventos moleculares que iniciam a ativação e interação entre CD, células apresentadoras de antígenos e células T são desconhecidos, mas podem envolver desencadeantes externos (como antígenos virais ou bacterianos) ou internos(18).

Estudos indicam ainda que as CD plasmocitoides podem desempenhar um papel na iniciação da lesão, levando ao recrutamento e ativação de CD

mieloides e das células T que seriam responsáveis pela manutenção da lesão(16).

A alteração da imunidade inata representada pela atividade das células assassina natural (NK), células T, CD, neutrófilos e queratinócitos, conduziria a um estado ativado da imunidade inata provocando o recrutamento e à ativação de células T, preferencialmente(2).

Amostras das placas de psoríase mostram um aumento significativo de vários tipos de leucócitos(4). As células T estão muito aumentadas em número e as células T CD8 +, que raramente são encontradas na epiderme normal, são a população de células predominante na epiderme lesional(4).

A derme lesional apresenta um denso infiltrado de células CD4 + compostas principalmente de células Th1(4). Os neutrófilos estão tipicamente presentes no estrato córneo das lesões e podem formar microabscessos estéreis(4).

Uma hipótese unificadora da fisiopatologia da psoríase que agregou diversos tipos de células e uma infinidade de mediadores solúveis foi o modelo de rede de citocinas(1).

Os linfócitos T infiltrantes produzem citocinas, que estimulam os queratinócitos a sintetizar mediadores solúveis da membrana, importantes para a amplificação da resposta inflamatória(25). Em nível molecular, as lesões de psoríase apresentam uma perda importante de filagrina e loricrina nas camadas suprabasais da epiderme e uma superexpressão de outros marcadores de diferenciação tais como involucrina, transglutaminase I,

psoriasina, fator inibidor da migração relacionado à proteína-8, e antileucoproteinase derivado da pele(15).

A expressão de queratinas K1 e K10 está inibida na psoríase e substituída pela expressão das queratinas K6 e K16. A epiderme também mostra um aumento da expressão de receptor de interleucina(IL) 8 e IL-6, entre outros. As lesões mostram infiltração de IL-2, interferon-gamma (IFN- γ), e linfócitos CD8+ secretores de TNF- α na epiderme, além de linfócitos CD4+ na derme(15). Essas citocinas são responsáveis por alterações na proliferação e diferenciação dos queratinócitos(15).

Um dos cerne da hipótese de ação das células T da psoríase seria que os linfócitos podem alterar a homeostase do crescimento epidérmico, levando ao aumento da proliferação dos queratinócitos com diferenciação anormal das células que terminariam seus ciclos de vida, como corneócitos(26). Durante o processo de migração na epiderme os queratinócitos tornam-se achatados, perdem o seu núcleo e morrem. Nesta fase são chamados de corneócitos.

Enquanto o ciclo celular na epiderme normal é em torno de 311 horas, nas lesões de psoríase ele está reduzido para cerca de 36 horas(8). Ocorre uma hiperproliferação dos queratinócitos e uma diferenciação anormal destes, acompanhada por infiltração de células imunes na epiderme e derme(15).

Assim, os queratinócitos produzem mais camadas de células que se acumulam e costumam atingir a superfície da pele ainda com seus núcleos, formando uma epiderme mais espessa em que a camada granulosa está geralmente ausente(4).

1.1.5 Diagnóstico e Tratamento

Em geral, as lesões da psoríase são típicas e quando somadas à história clínica são suficientes para o diagnóstico correto. Contudo, alguns casos podem mimetizar outras doenças, como a dermatite seborreica, dermatite atópica, desidrose, sífilis secundária, dermatomicoses, líquen, impetigo, doença de Bowen, entre outras(8). Nesses casos o exame histopatológico de um fragmento da pele afetada pode ser de grande auxílio.

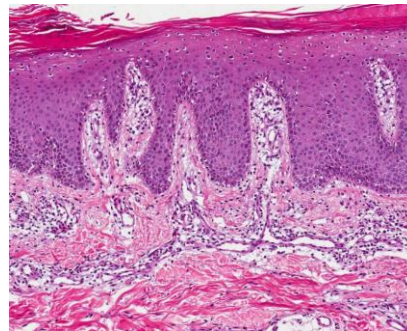
A pele a ser biopsiada deve preferencialmente estar livre de tratamento tópico recente sendo a melhor lesão para exame a pápula inicial ou a placa em expansão. Em último caso, a biópsia deve ser realizada na borda, sem necessidade de inclusão de área de pele sã perilesional(11).

Histologicamente, a doença é caracterizada por acantose (espessamento da epiderme) e paraceratose (retenção dos núcleos no estrato córneo, a camada mais externa da epiderme)(16), assim, ao exame microscópico, as lesões vulgares em placa mostram uma pele espessada com escamas paraceratóticas confluentes, perda das células da camada granulosa, e aumento do número de camadas de células epidérmicas com figuras de mitose em queratinócitos da camada basal(1) conforme a Figura 2.

As interdigitações da epiderme dentro da derme, representando extensões descendentes de epiderme, estão alongadas, e os vasos sanguíneos da derme papilar aparecem tortuosos e dilatados(1). Há um marcado infiltrado de células inflamatórias que pode conter grupos de neutrófilos na epiderme (Figura 3), células T na derme e epiderme, e ainda um aumento do número de macrófagos e de mastócitos (1, 27).

As alterações histopatológicas se traduzem no exame clínico. Assim, as placas vermelhas são devidas à dilatação dos vasos sanguíneos que estão superficializados; as escamas de coloração prata ou branca correspondem à rápida proliferação dos queratinócitos.

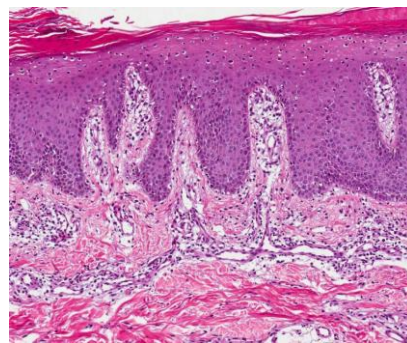
Figura 2 - Lâmina de pele com psoríase



Fonte: Rochael (2014)(28).

Legenda: pele com paraceratose, hipogranulose, acantose regular, adelgaçamento das porções suprapapilares e papilas alongadas, edematosas, com vasos dilatados e linfócitos.

Figura 3 - Detalhe das alterações na psoríase



Fonte: Rochael (2014)(29).

Legenda: detalhe das alterações epidérmicas e dérmicas, com microabscesso na camada córnea (alto, à esquerda).

Embora a doença possa apresentar longos períodos de remissão espontânea, em geral, a necessidade de tratamento continuado é a regra(8).

A evolução do tratamento da psoríase ao longo dos anos reflete não só o desconhecimento quanto à sua patogenia, quando nem o alvo nem o

mecanismo de ação eram conhecidos, como também as poucas opções disponíveis no passado(1).

A partir dos avanços no conhecimento da fisiopatogênese a terapêutica vem mudando seu foco de tratamentos inespecíficos, como arsênico e corticosteroides para tratamentos com alvos definidos como as citocinas implicadas na doença(1).

Na escolha de qualquer modalidade terapêutica devem ser considerados o sexo e a idade; a forma clínica, a localização e extensão; os antecedentes de evolução (estável ou instável); a gravidade do quadro; o comprometimento da qualidade de vida; a presença de sinais e sintomas associados como dor, prurido, limitação de movimentos e artrite; antecedentes de quadro infeccioso; comorbidades e medicamentos concomitantes; tratamentos prévios, duração, eficácia e efeitos colaterais; disponibilidade e conveniência do tratamento(11).

Casos leves em geral respondem a tratamento tópico, em monoterapia ou combinado incluindo emolientes, ceratolíticos, corticoides, análogos da vitamina D, derivados do alcatrão, retinoides e imunomoduladores(8, 11). A fototerapia ultravioleta (UV)B e a UVA associada a agentes potencializadores como os psoralenos costuma também ser efetiva(8).

O tratamento da psoríase ungueal da matriz ou do leito é classicamente refratário aos agentes tópicos. Se o comprometimento for intenso recomenda-se a fototerapia com psolareno mais UVA (PUVA) ou terapia sistêmica com metotrexato, acitretina ou ciclosporina(11).

Casos mais extensos ou em áreas especiais como a face podem exigir tratamento sistêmico o que ocorre em cerca de 25% dos doentes(11). Esses

pacientes requerem fototerapia ou fármacos como metotrexato e acitretina, e nos últimos anos os fármacos biológicos, drogas anti-fator de necrose tumoral (TNF) e antilinfocitárias(8).

Na psoríase em gotas, a presença de focos infecciosos deve ser investigada e tratada, sendo a fototerapia o tratamento de eleição(11). Na psoríase pustulosa generalizada, a medicamento de eleição é a acitretina, devendo-se atentar ao risco de teratogênese no uso em mulheres na idade fértil(11).

A avaliação da resposta ao tratamento varia de acordo com o fármaco, sendo de 4 a 6 semanas de uso para o metotrexato até cerca de 3 meses de uso para concluir pela ausência de resposta à acitretina(11).

Os esteroides sistêmicos, que em geral são indicados no tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes, são formalmente contraindicados no tratamento da psoríase, por produzirem na sua retirada efeito rebote e desencadearem formas graves da doença – psoríase pustulosa generalizada e psoríase eritrodérmica(11).

Situações de estresse e de ansiedade são referidas pelos doentes como desencadeantes ou causadoras de uma piora do quadro cutâneo e, por outro lado, a presença das lesões traz prejuízos em diversas áreas da vida com associação a quadro depressivo e mesmo a tentativas de suicídio(12). Desta forma, a psicoterapia de suporte muitas vezes é recomendada para o tratamento dos doentes(11).

1.1.6 Índice de atividade da doença

Os fatores que devem ser considerados na avaliação da gravidade da doença incluem a percepção do paciente em relação à sua doença, a presença de lesões em áreas especiais como a face, mãos, pés, genitais e unhas; a existência de sinais e sintomas como febre, sangramento, dor, rigidez articular e prurido(11).

O atual Consenso Brasileiro de Psoríase elegeu os critérios de gravidade da psoríase cutânea levando em conta não apenas a extensão do quadro, mas, também o comprometimento da qualidade de vida do doente(11). Conforme os autores, a psoríase leve não altera a qualidade de vida do doente e acomete até 2% de área corpórea, já a psoríase moderada afeta a qualidade de vida do doente e acomete de 2 a 10% de área corpórea. A psoríase grave afeta de forma significativa a qualidade de vida do doente e compromete mais de 10% de área corpórea, e nesses casos, em geral, o paciente está disposto a correr riscos para melhorar sua qualidade de vida, aceitando tratamentos que podem ter efeitos colaterais importantes(11).

De acordo com o Consenso Brasileiro, as formas eritrodérmica e pustulosa generalizada são sempre consideradas graves e demandam a internação do doente, uma vez que podem comprometer o estado geral e levar ao óbito por suas complicações(11).

1.1.6.1 PASI

Muitos métodos foram desenvolvidos a fim de avaliar de forma objetiva a gravidade das doenças de pele(30).

O *Psoriasis Area and Severity Index* , índice da área e severidade da psoríase (PASI) ou "conceito PASI" foi a primeira medida criada para descrever a gravidade clínica e aferir objetivamente a melhora terapêutica com uso de fármacos em pacientes com psoríase, diferente do parâmetro usado até então como melhora clínica: "ruim, moderado, bom, excelente"(30, 31).

O instrumento PASI (Quadro 2) e suas variações provê uma estimativa calculada pelo médico avaliador sendo o método mais comumente utilizado em ensaios clínicos de psoríase(30).

Ele foi criado para avaliar o resultado do uso de um retinoide oral em 1977 por Fredriksson e Pettersson, e segundo os autores não deveria ser considerado como um valor numérico exato, uma vez que o índice de gravidade medido tem caráter subjetivo(31).

Neste método, o corpo do paciente é esquematicamente dividido em quatro regiões: membros inferiores, membros superiores, tronco e cabeça. Para cada uma dessas regiões são avaliados três parâmetros nas lesões: eritema, infiltração e descamação(31).

Esses parâmetros são avaliados usando uma escala de quatro pontos em que: 0= ausência de sintomas; 1= sintomas leves; 2= sintomas moderados; 3= sintomas marcados; 4= sintomas muito marcados(31).

Quadro 2 - Índice da gravidade e extensão das lesões psoriásicas utilizadas para cálculo do PASI

Extensão	Índice de gravidade*		
	Eritema	Infiltração	Descamação
0 (ausente)	0 (ausente)	0 (ausente)	0 (ausente)
1 (>10%)	1 (leve)	1 (leve)	1 (leve)
2 (10%-30%)	2 (moderado)	2 (moderado)	2 (moderado)
3 (30%-50%)	3 (intenso)	3 (intenso)	3 (intenso)
4 (50%-70%)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)
5 (70%-90%)	-	-	-
6 (>90%)	-	-	-

Fonte: adaptado de Feldman, Krueger (2005)(10, 32).

Nota: * Índice de gravidade = soma dos escores de eritema, infiltração e descamação

A pontuação desses fatores é multiplicada pela extensão da doença em cada região e posteriormente é multiplicada pela porcentagem de superfície corporal que aquela região representa. Cada área do corpo tem um peso diferente no cálculo do PASI: 0,1 para cabeça; 0,2 para os braços; 0,3 para o corpo e 0,4 para as pernas.

Figura 4 - Fórmula de cálculo do PASI, Fredriksson e Pettersson

$$\text{PASI} = \frac{\overbrace{0,1 (E_C + I_C + D_C)}^{\text{Cabeça}} + \overbrace{0,2 (E_S + I_S + D_S)}^{\text{Membros Superiores}}}{\overbrace{0,3 (E_T + I_T + D_T)}^{\text{Tronco}} + \overbrace{0,4 (E_I + I_I + D_I)}^{\text{Membros Inferiores}}}$$

Fonte: Fredriksson e Pettersson (1978)(31).

Legenda: E= eritema; I= infiltração; D= descamação; C= cabeça, T= tronco; S= membros superiores; I= membros inferiores.

Ao final os dados de cada região são somados podendo ter resultados de 0 a 72(grau máximo de doença)(Figura 4)(31). Esse instrumento permite estratificar a gravidade da psoríase em leve, moderada (PASI <12) e grave (PASI ≥12), segundo esses autores.

Estudo recente de Faria e colaboradores verificou que o PASI apresenta boa confiabilidade na avaliação da gravidade da psoríase, embora existam diferenças de interpretação, em especial, nos pacientes com valores de PASI mais altos(33).

1.1.6.2 BSA

A primeira medida utilizada para descrever a extensão da área de pele afetada por doenças foi a BSA, *Body Surface Area*, ou a Área da Superfície Corpórea(30).

A BSA é calculada como a média aritmética da superfície da pele afetada por uma determinada patologia, com base no pressuposto de que a cabeça (C) representa 10% da superfície corporal, as extremidades superiores (S) 20%, o tronco (T) 30%, e as extremidades inferiores (I) 40% do total(34).

A fórmula para o cálculo da BSA é:

$$BSA = 0,1 \times BSAC + 0,2 \times BSAS + 0,3 \times BSAT + 0,4 \times BSAI$$

Fonte: Henseler (2008) (30).

C= cabeça, T= tronco; S= membros superiores; I= membros inferiores.

Para muitos propósitos clínicos a BSA é uma melhor indicadora de massa metabólica do que o peso corporal, porque é menos afetada pela massa adiposa. A percentagem de envolvimento cutâneo pela psoríase no BSA foi descrita em contagens de área numeradas de 1 a 6, em que: 1: <10%, 2: 10-29%, 3: 30-49%, 4: 50-69%, 5: 70-89%, 6: 90-100%(35).

As limitações dessa técnica incluem não considerar a intensidade inflamatória do acometimento e a dificuldade de mensuração das lesões da face e do couro cabeludo e da psoríase em gotas(11, 36).

1.1.6.3 DLQI

DLQI é o "*dermatology life quality index*" ou índice de qualidade de vida dermatológico(11). Esse índice foi desenvolvido por Finlay e Khan em 1994 e é composto por 10 questões relacionadas à vivência do paciente em relação a sua doença na semana precedente, sendo respondido como um questionário autoaplicável pelo paciente(11). Os escores se situam entre 0 e 30, e quanto maior o valor, maior é a repercussão de ordem psicológica, social, escolar ou profissional da doença no momento(11).

Um DLQI >10 significa um impacto severo na qualidade de vida do paciente(36).

O Consenso Brasileiro de Psoríase classifica como Psoríase grave aquela que apresenta PASI>10, DLQI>10 ou BSA>10(11). O Consenso recomenda ainda o uso de imunobiológicos, em pacientes com psoríase moderada a grave (PASI, BSA ou DLQI >10) que tenham apresentado falha terapêutica, contraindicação ou intolerância às terapias tradicionais(11).

1.1.7 Comorbidades

Historicamente considerada uma doença exclusivamente cutânea, a psoríase teve seu status modificado a partir do estudo dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na sua expressão. Atualmente é admitida como uma doença inflamatória crônica, sistêmica associada a diversas outras condições e doenças sistêmicas (Quadro 3).

Quadro 3 - Condições associadas à psoríase

<i>Comorbidades:</i>
Obesidade
Dislipidemia
Hipertensão
Diabetes
Acidente Vascular Cerebral
Infarto Agudo do Miocárdio
Doença Vascular Periférica
Síndrome Metabólica
Ansiedade e Depressão
Doença hepática gordurosa não alcoólica
Linfoma e câncer de pele
Doença Inflamatória Intestinal
Artrite Reumatoide
Uveíte
<i>Hábitos de consumo associados com a psoríase:</i>
Tabaco
Álcool

Fonte: Consenso Brasileiro de Psoríase e Guias de Tratamento (2006)(37); Gottlieb, Chao, Dann (2008)(18); Patel, Shelling, Prodanovich, Federman, Kirsner (2011)(38); Love, Qureshi, Karlson, Gelfand, Choi (2011)(39); Gelfand, Dommasch, Shin, Azfar, Kurd, Wang, et al. (2009)(40); Daudén, Castañeda, Suárez, García-Campayo, Blasco, Aguilar, et al. (2012)(41).

Assim como a fisiopatologia da psoríase permanece em estudo, os mecanismos envolvidos nas comorbidades a ela associadas parecem ter origem multifatorial e complexa(23). Acredita-se que as alterações inflamatórias subjacentes tanto à psoríase quanto às comorbidades associadas envolvam citocinas pró-inflamatórias tipo T-helper 1(42).

Love et al. verificou que a síndrome metabólica (SM) é duas vezes mais comum em pacientes com psoríase do que na população em geral, mesmo após ajuste para idade, sexo, raça, tabagismo e valores de proteína C reativa (PCR)(39).

Ainda os principais fatores de risco para síndrome metabólica (resistência à insulina/diabetes e obesidade) estão significativamente

aumentados nos pacientes com psoríase quando comparados com controles saudáveis(18). No estudo de Naldi e colaboradores, o índice de massa corporal(IMC) também foi associado com a psoríase(43).

Estudos mostraram que o risco relativo de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral(AVC) está aumentado nessa população, em especial nos psoriáticos mais jovens e com doença mais grave, o que se acredita que contribua para a menor expectativa de vida destes pacientes(38, 44). Interessante citar que esses achados já estão presentes em crianças e jovens com a doença(44).

Gisondi e Girolomoni também referem que os psoriáticos apresentam um risco aumentado de doenças aterotrombóticas. Acreditam que a psoríase poderia agir como um fator de risco cardiovascular(CV) independente, porém com impacto ainda não totalmente quantificado(45). Evidências sugerem que o tempo de duração e a severidade da doença estão diretamente associados ao aumento do risco cardiovascular(45). Gelfand et al. verificaram que a psoríase grave é fator de risco independente para acidente vascular cerebral, correspondendo a um risco 44% maior. Mesmo afastando os pacientes com AP o risco se manteve significativo(40).

A revisão sistemática sobre doenças cardiovasculares em pacientes com AP de Jamnitski et al. mostrou haver uma maior prevalência dessas doenças nos pacientes com artrite quando comparados com a população em geral(46). Esses autores recomendam o manejo cardiovascular adequado e a supressão da inflamação para diminuir o risco cardiovascular dos doentes(46).

Estudo de coorte de 15 anos publicado em 2010 mostrou que pacientes com psoríase grave têm uma expectativa de vida cinco anos menor, em especial devido a causas cardiovasculares, assinalando também serem mais propensos a infecções, doenças renais e demência(47).

Na busca por identificar a presença de inflamação nesses pacientes, Mehta et al. realizaram um estudo com *[18F] fluorodeoxyglucose*, e tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/CT) examinando a pele, fígado e vasos sanguíneos em uma série de pacientes com psoríase moderada a grave e identificaram que havia maior inflamação nos pacientes psoriáticos em relação aos controles(48).

Na revisão de Daudén et al., foi observada uma associação significativa entre psoríase e obesidade, e mesmo entre psoríase e sobrepeso. O risco de estar acima do peso ou obeso aumentou com a maior gravidade da psoríase(41). O mesmo grupo encontrou uma associação significativa entre psoríase e dislipidemia em 17 dos 19 estudos incluídos e que o aumento da frequência de síndrome metabólica nestes pacientes está associado com a severidade da psoríase(41). Mais estudos são necessários para se determinar se o tratamento da psoríase poderia reduzir o risco cardiovascular ou se o tratamento das comorbidades poderia contribuir para a melhora clínica da psoríase(45).

Wu et al., em estudo com 1127 pacientes verificaram que a psoríase está associada à presença artrite, depressão, distúrbios do sono, doença pulmonar obstrutiva crônica, e doença do refluxo gastroesofágico, além das já citadas comorbidades cardiovasculares(49).

Além das alterações físicas como o aumento da prevalência de malignidades, a psoríase determina um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e está associada com a perda de produtividade, depressão e risco de suicídio(18).

A síndrome depressiva tem sido associada, em diversos estudos, a alterações do sistema imunológico, caracterizadas por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda, embora ainda existam alguns resultados conflitantes(50). Não obstante os efeitos consequentes ao prejuízo estético e às limitações físicas ocasionadas pela psoríase, em tese, as alterações inflamatórias presentes na doença poderiam provocar um desequilíbrio em indivíduos suscetíveis e desencadear um quadro depressivo, o que estaria em ressonância com as pesquisas atuais que associam a depressão a desregulação inflamatória(50).

Em comum com as doenças cardiovasculares, a psoríase ainda compartilha alguns fatores de risco, incluindo o consumo excessivo de álcool e uso de tabaco(41).

A literatura fornece evidências consideráveis da associação entre psoríase e uso de tabaco(41). Estudos recentes sugerem que o tabagismo pode desencadear o desenvolvimento da psoríase através de mecanismos oxidativos, inflamatórios e genéticos(51). A direção dessa associação, no entanto, não pode ser determinada com base nos estudos realizados até o momento (principalmente estudos de caso-controle e alguns estudos transversais)(41).

Estudos têm relatado uma associação positiva entre o consumo de álcool e a presença, a gravidade e a extensão da psoríase(41). Contudo, se o consumo excessivo de álcool tem um papel importante na patogênese da psoríase ou se a psoríase provoca ou favorece o consumo excessivo de álcool continua a ser uma questão de debate(41).

Embora existam dúvidas, estudo de incidência e de base populacional demonstrou que os pacientes com psoríase apresentam maior risco de câncer do sistema linfoproliferativo e pancreático que a população geral(11). Além disso, os psoriáticos crônicos parecem ter risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de colón, bexiga e rim(11).

1.2 Marcadores Inflamatórios

Na década de 1960 os investigadores do estudo de Framingham criaram o termo “fator de risco cardiovascular”, referindo-se a situações presentes em determinadas pessoas que seriam marcadoras de propensão a doenças cardiovasculares. O *Framingham Heart Study* é um estudo prospectivo e observacional, que começou em 1948, com 5.209 homens e mulheres(52).

A partir de então, diversos estudos demonstraram que muitos marcadores inflamatórios são preditores de eventos cardiovasculares(53). Aí se incluem fibrinogênio, proteína C reativa, citocinas, quimiocinas entre outros(53).

1.2.1 Citocinas

A resposta imune depende de uma série de processos de controle que visam a ativar e a restabelecer o estado de repouso quando a resposta a um antígeno não se faz mais necessária(54).

Isso se dá, em parte, pela atuação de citocinas. As citocinas são pequenas proteínas, muito ativas biologicamente que regulam o crescimento, função e diferenciação de diversas células e ajudam a orientar a resposta imune e inflamação(21).

Elas atuam de maneira autócrina sobre as células que as produziram ou parácrina sobre células próximas(54) como parte de uma rede de sinalização extracelular que controla as respostas imunes inatas e específicas, tais como, inflamação, defesa contra infecções e proliferação de células B e T(54). Mais de 200 diferentes citocinas humanas já foram identificadas, cada uma delas com sua produção rigorosamente controlada(54).

As citocinas foram nomeadas por diversos termos como interleucinas, interferons, fatores estimuladores de colônia, quimiocinas, entre outros(54). Uma mesma citocina pode atuar em diversas células e diferentes citocinas podem desempenhar uma mesma função(54).

A ligação de uma citocina ao seu receptor desencadeia uma cascata de eventos que leva à indução ou inibição da transcrição de genes(54). Em geral atuam em rede, de forma sinérgica ou antagônica, em que a ação de uma citocina induzirá ou inibirá a produção e/ou a ação de outra(s)(54). Do mesmo modo, uma citocina atua regulando a expressão de seu próprio receptor e do receptor de outras citocinas(54).

A produção de citocinas por células T influencia o tipo de resposta imune induzida por um antígeno, da mesma forma que a migração de uma população específica de linfócitos pode modular o tipo de resposta imune no local(54). A

resposta imune individual é influenciada por fatores genéticos, determinando a suscetibilidade a infecções e a doenças autoimunes(54).

Dentre as citocinas incluem-se as interleucinas, conhecidas também como linfocinas, que estão envolvidas na comunicação entre os linfócitos, com atuação em células-alvo com efeitos específicos sobre cada alvo. As células T quando ativadas imunologicamente apresentam um variado padrão de produção de citocinas(55).

Os queratinócitos segregam uma série de citocinas e quimiocinas que ativam ou suprimem respostas imunitárias(21). No entanto, o mecanismo preciso do envolvimento das citocinas na psoríase ainda não está claro. Qualquer estímulo local ou sistêmico pode estimular a produção de citocinas de queratinócitos(21). Uma miríade de mediadores inflamatórios está aumentada na psoríase e pode contribuir para a inflamação da pele, incluindo citocinas, tais como TNF, interferon gamma (IFN- γ), IL-17, interleucina 1-alfa (IL-1 α), fator de transformação do crescimento (TGF) β 1, a IL-22 e IL-6(56).

O papel exato de citocinas séricas precisa ser esclarecido, no entanto, permanece a questão se anormalidades nas citocinas representam o ovo ou a galinha nos distúrbios dermatológicos. Parece provável que estas mudanças não sejam a causa, mas sim a consequência das doenças dermatológicas(21).

1.2.2 Interleucina-1beta

A IL-1 é uma potente citocina pró-inflamatória(57), que reduz o limiar da dor e de dano aos tecidos. Assim, embora a IL-1 seja necessária para uma resposta imunitária eficaz, níveis excessivos desta IL podem provocar danos aos tecidos(57).

Existem duas formas de IL-1, IL-1 α e IL-1beta (IL-1 β), codificadas por genes separados. IL-1 α é expressa como uma proteína intracelular liberada durante estresse ou lesão levando a inflamação local. IL-1 β é sintetizada como uma pró-molécula inativa que é secretada para o tecido circundante ou corrente sanguínea após a clivagem pela caspase-1. Tanto a IL-1 α quanto a IL-1 β se ligam ao receptor IL-1 I (IL-1RI)(57).

A IL-1 desempenha um papel chave na inflamação e na ativação de queratinócitos(58). Pesquisa de Nakajima et al. com ratos demonstrou que a IL-1 aumenta a expressão de TNF e de quimiocinas nos queratinócitos(59).

Monoterapia bloqueando a atividade da IL-1 em síndromes autoinflamatórias resulta em uma redução rápida e sustentada da gravidade das doenças(60).

1.2.3 Interleucina-6

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória produzida por monócitos e queratinócitos ativados(61), macrófagos, CE, fibroblastos, mastócitos e células tumorais diversas(62).

Representa o arquétipo da família de citocinas relacionadas com a glicoproteína 130(63).

Além de atuar como um estímulo importante para a síntese de proteínas de fase aguda, a IL-6 promove a diferenciação das células B em células plasmáticas maduras, bem como a diferenciação e a ativação de células T(63). Adicionalmente, a IL-6 exerce uma influência significativa sobre as células precursoras mieloides e os neutrófilos circulantes, promovendo a diferenciação de células progenitoras mieloides de neutrófilos, assim como a neutrofilia(63).

Além disso, atua na produção secundária de quimiocinas tais como IL-8 e MCP-1 (proteína quimiotática de monócitos-1) por células mononucleares/macrófagos, bem como na expressão de ICAM-1 (molécula de adesão intercelular-1) e outras moléculas de adesão em CE aumentando a migração de neutrófilos. Ainda, os neutrófilos maduros respondem a IL-6 liberando citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-23 e IL-17(63).

A IL-6 também induz a sua própria síntese e liberação a partir de monócitos(61) além de mediar a ativação das células T e estimular a proliferação de queratinócitos(21).

Devido a sua ação tipicamente inflamatória está implicada na patogênese de várias doenças autoimunes tornando-a um alvo terapêutico atraente para o desenvolvimento clínico de agentes anti-IL-6R(63).

1.2.4 Interleucina-8

Em 1989 Larsen et al. renomearam o fator quimiotático de neutrófilos derivado de monócitos para IL-8 e utilizaram IL-1 e TNF como estimulantes para a produção de IL-8 em fibroblastos e queratinócitos percebendo que estas citocinas eram potentes indutoras de IL-8 em fibroblastos(64).

A IL-8 é, portanto uma citocina pró-inflamatória de 8 kilodalton (kDa) cujo gene está localizado no cromossomo 4, sendo produzida por monócitos, macrófagos e CE(62, 65). Além disso, outros tipos celulares, incluindo fibroblastos, queratinócitos e células tumorais, podem secretar IL-8, particularmente sob condições de stress, tais como hipóxia ou exposição a agentes de quimioterapia. Uma vez segregada, a atividade da IL-8 depende da sua ligação aos seus receptores, que são expressos principalmente em

neutrófilos, monócitos, CE e algumas células cancerosas(64) tendo sido implicada em diversas doenças inflamatórias que envolvem a ativação de neutrófilos(66).

A IL-8 atua em um receptor de neutrófilos específico induzindo a expressão de integrinas β (62) sendo um conhecido fator quimiotático para neutrófilos e linfócitos T(21), e que induz a desgranulação dos neutrófilos por um mecanismo indireto(67). Ao mediar a ativação e a quimiotaxia de vários tipos de células do sistema imunológico, pode conduzir a estados inflamatórios crônicos se expressa de forma exagerada(64).

As propriedades pró-inflamatórias de IL-8, incluindo a ativação imunitária celular e a promoção de angiogênese(66), sugerem haver um papel importante deste peptídeo em processos inflamatórios da pele e de outros órgãos(68) sendo atualmente estudada sua ação em casos de tumores como melanoma, tumor de mama, colorretal, entre outros.

Assim, a neutralização da atividade da IL-8 representa uma estratégia terapêutica para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas(66).

1.2.5 Interleucina-10

IL-10 é uma citocina pluripotente com efeito em diversas populações celulares(69).

O gene da IL-10 está localizado no cromossoma 1q31q32 e tem a sua região promotora polimórfica(69). É produzida por monócitos, células Th2, mastócitos e alguns subtipos de células T e B ativadas(69).

Sua principal função parece ser a limitação e finalização de respostas inflamatórias(69), ou seja, tem ação anti-inflamatória.

Ela atua em células imunes circulantes e residentes, bem como, em células epiteliais(69), sendo um potente inibidor da função de macrófagos e monócitos, suprimindo a produção de diversas citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, entre outras(69). Em macrófagos a IL-10 inibe a síntese de IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF (fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos) e TNF e bloqueia a apresentação de antígenos atuando de modo imunossupressor(62).

Nesta seara, a IL-10 aumenta a expressão do antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1Ra), outra citocina anti-inflamatória(69). Dentre suas ações está a supressão da síntese de ânions superóxido e de óxido nítrico, sendo também um coestimulador do crescimento de timócitos e mastócitos, bem como um potencializador do desenvolvimento de células T citotóxicas(69).

Age ainda na ativação da transcrição de genes de proteases derivadas de mastócitos e aumenta a produção do inibidor tecidual de metaloproteinases de monócitos e de macrófagos, enquanto diminui a síntese de metaloproteinase(69).

Dessa forma, acredita-se que uma diminuição de seu nível sérico pode resultar em uma menor ação anti-inflamatória com implicações na expressão de diversas doenças, inclusive na psoríase(70).

1.2.6 Interleucina-12

A IL12 desempenha um papel importante no desenvolvimento de respostas do tipo Th1(27), estando envolvida na ativação e a diferenciação das

subpopulações de células T(71) sendo uma poderosa mediadora da diferenciação das células Th em Th1(27) desempenhando um papel em doenças autoimunes e infecciosas(72).

Ela se apresenta como um heterodímero de duas cadeias de glicoproteínas conectadas por pontes dissulfídicas(62), ou seja, uma proteína composta por duas subunidades diferentes, p35 e p40, sendo predominantemente produzida por células apresentadoras de antígenos, tais como monócitos, macrófagos, CD e células B(27).

A subunidade da IL-12p35 está expressa constitutivamente e a subunidade IL-12p40 é induzível(73). Adicionalmente a IL-12 partilha a cadeia p40 com a IL-23 que é composta também pela cadeia p19(71).

Ao estimular a diferenciação das células T helper em células Th1 ocorre aumento de IFN, TNF- α e IL-2(74), sendo também considerada a principal estimuladora da produção de IFN- γ ao atuar de maneira sinérgica com a IL-18 nessa ação(62).

1.2.7 Fator de necrose tumoral

O fator de necrose tumoral (TNF) foi originalmente descrito em 1975 como um fator causava a necrose de tumores e desde então vem sendo estudado e identificado como uma peça chave da resposta inflamatória a diferentes estímulos(75).

O TNF é produzido predominantemente pelos macrófagos ativados e linfócitos T como uma proteína de 26 kDa, pró-TNF, que é expressa sobre a membrana plasmática, onde pode ser clivada por metaloproteinases, resultando na liberação de uma forma solúvel de 17 kDa(75). Tanto o TNF

ligado à membrana quanto o solúvel são ativos e as duas formas de TNF podem ter atividades biológicas distintas(75).

O TNF interage com dois receptores diferentes, o receptor 1 do fator de necrose tumoral (TNFR1) e o receptor 2 do fator de necrose tumoral (TNFR2), que são expressos diferentemente nas diversas células e tecidos e que iniciam vias de transdução de sinal diferentes e sobrepostas(75). Estas diferentes cascatas de sinalização levam a uma variedade de respostas, incluindo sobrevivência, diferenciação, proliferação, migração e a morte celular(75).

Embora monócitos e macrófagos sejam a principal fonte de TNF na doença inflamatória, uma vasta gama de células pode produzir TNF, incluindo mastócitos, linfócitos T e B, células NK, neutrófilos, CE, células cardíacas musculares e lisas, fibroblastos e osteoclastos(75).

Os inibidores de TNF são aprovados para utilização em uma ampla gama de desordens inflamatórias incluindo artrite reumatoide, doença de Crohn, espondilite anquilosante, AP e psoríase(76).

Estudos investigando a inflamação sistêmica na psoríase com diferentes marcadores relataram resultados discrepantes(77). Várias citocinas foram implicadas incluindo TNF- α , IFN- γ , IFN- α , IL-12, IL-17, e, recentemente, IL-23(17). Há relato de aumento de IL-17A, IL-22 e IL-23(78). Outros referem níveis séricos elevados de IL-6(61, 63).

Arican et al. encontrou TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18 significativamente mais elevados no soro de pacientes com psoríase do que em controles saudáveis(21).

Para Tamilselvi et al., IL-1 β é um mediador importante na iniciação e manutenção de placas de psoríase(58). Já Al-Robaee et al. sugere que a IL-10 pode ter ação antipsoriática(69).

1.3 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica foi descrita inicialmente em 1923 por Kylin como a associação dos fatores de risco cardiovasculares: hipertensão, hiperglicemia e gota(79). Décadas após, Reaven(80) cunhou o termo síndrome X, quando associou a resistência insulínica à hiperglicemia, hipertensão, HDL (lipoproteína de alta densidade) baixo, VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade) e triglicérides elevados.

A SM ainda não tem uma definição clara, mas há um consenso de que o aumento da pressão arterial, os distúrbios do metabolismo dos glicídios e lipídios e o excesso de peso estão, de forma definitiva, associados ao aumento da morbimortalidade cardiovascular, fato observado nos países desenvolvidos e também nos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos(81).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) determinaram seus critérios diagnósticos para a SM. Ambas as definições compartilham dos componentes básicos: intolerância à glicose, obesidade, hipertensão e dislipidemia(82).

Os critérios diagnósticos do NCEP-ATP III para a SM referem que no mínimo 3 das características abaixo devem estar presentes:

- Circunferência abdominal: Homens: ≥ 102 cm; Mulheres: ≥ 88 cm.

- Medida de TG ≥ 150 mg/dL ou tratamento específico para esta anormalidade lipídica.
- Medida do HDL-colesterol < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres, ou uso de tratamento específico para dislipidemia.
- Pressão arterial, com pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg ou em uso de tratamento anti-hipertensivo.
- Glicemia em jejum ≥ 110 ou no tratamento de diabetes(83).

Informações sobre a prevalência da SM ainda são limitadas e incompletas e dependem dos critérios utilizados para a sua definição. No Brasil, os dados são escassos, especialmente em indivíduos jovens. A revisão da literatura de oito estudos com adolescentes (10-19 anos), utilizando os critérios de SM da OMS ou do NCEP-ATPIII verificaram uma prevalência de 4,2% a 15,4% (NCEP-ATPIII) e de 4,5% a 38,7% (OMS)(84).

Segundo Paoletti et al., cerca de um terço dos homens e mulheres de meia-idade na maioria dos países ocidentais têm SM(82). Estudo brasileiro de 2010 revelou também uma elevada prevalência de SM (55,6%) na nossa população(85).

1.4 Aterogênese e aterosclerose

A doença cardiovascular foi a causa direta da morte de mais de 4 milhões de pessoas na Europa em 2004(41). Sendo a principal causa de morte de homens e mulheres nos Estados Unidos e em muitas partes do mundo desenvolvido(86).

A aterosclerose é uma doença vascular inflamatória responsável pela maior causa de mortalidade no mundo(87). É uma doença progressiva, caracterizada pelo acúmulo de lipídeos e de elementos fibrosos nas artérias de grande calibre, sendo a principal causa de doença cardíaca e acidente vascular cerebral, responsável por cerca de 50% de todas as mortes nas sociedades ocidentalizadas(88).

Existem inúmeros fatores de risco identificados para aterosclerose. Estes podem ser divididos em fatores com importante componente genético e aqueles de cunho ambiental(88). A obesidade, por exemplo, é uma doença crônica, multifatorial, que resulta da interação entre o genótipo e o ambiente(41).

Durante muitos anos, a aterosclerose foi considerada uma doença de acúmulo passivo de lipídeos na parede arterial(89). Atualmente, com o maior entendimento do processo aterosclerótico revelou-se que se trata de uma consequência da disfunção endotelial e da ativação do sistema inflamatório(90).

O endotélio em estado normal não permite a adesão de leucócitos, no entanto, na presença de fatores como hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica(HAS), *diabetes mellitus*(DM) e tabagismo, porções de células arteriais endoteliais começam a expressar, na sua superfície, moléculas de adesão seletivas que se ligam a várias classes de leucócitos(89). As moléculas de adesão são responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a intimidade da parede arterial(91).

No espaço subintimal, as células inflamatórias mais importantes no processo aterosclerótico, os macrófagos, fagocitam a lipoproteína de baixa densidade (LDL) oxidada transformando-se nas células espumosas, que liberam grandes quantidades de Espécies Reativas ao Oxigênio (EROS)(89). Retidas, as partículas de LDL sofrem oxidação, causando a exposição de diversos neoepítomos e tornando-as imunogênicas(91).

Assim, a lesão inicial consiste no depósito subendotelial de macrófagos cheios de colesterol que formam as chamadas "células espumosas"(88). As estrias gordurosas são precursoras das lesões fibrosas que são a soma dos lipídeos ricos em restos necróticos, com células musculares lisas e matriz extracelular que formam então uma cápsula fibrosa(88).

A aterosclerose inclui, portanto, o recrutamento de monócitos e linfócitos à parede das artérias tendo como fator desencadeante o acúmulo de LDL que estimula as CE a produzirem moléculas pró-inflamatórias, como moléculas de adesão e fatores de crescimento, como o fator de estimulação de colônias de macrófagos(M-CSF)(88). Uma vez ativados, os macrófagos, mediante a secreção de citocinas, amplificam a inflamação(91).

Os locais preferidos para formação da lesão no interior das artérias são determinados pelas diferenças na dinâmica do fluxo sanguíneo nas mesmas(88).

Formada a placa, na sequência, os macrófagos reunidos com as células musculares lisas, sintetizam e secretam enzimas que degradam a matriz extra e pericelular provocando a instabilização da placa aterosclerótica(89),

evoluindo com calcificação e ulceração na superfície luminal e hemorragia parede do vaso(88).

A complicação clínica mais importante é a oclusão aguda do vaso, conseqüente à formação de um trombo ou coágulo, associada à ruptura ou erosão da lesão podendo resultar em enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral(88). O desenvolvimento de eventos coronários agudos trombo-mediados parece depender principalmente da composição e vulnerabilidade da placa, e não da gravidade da estenose, estabilidade essa que pode ser influenciada pela presença de calcificação e neovascularização, sendo que placas vulneráveis geralmente têm limites fibrosos finos e maior número de células inflamatórias(88).

1.4.1 Diagnóstico da aterosclerose

A necessidade de identificar os pacientes de alto risco para aterosclerose e que devem receber cuidados intensivos levou ao uso de biomarcadores na rotina clínica para a predição de eventos cardiovasculares(89).

Uma vez que a inflamação foi reconhecida como fator de risco cardiovascular, a determinação de marcadores precoces da sua presença tem sido buscada para identificar e quantificar esse risco(82), buscando a intervenção e modificação dos desfechos.

O cateterismo é ainda o procedimento padrão ouro para o diagnóstico de aterosclerose, mas é caro e está associado a riscos significativos(88). Marcadores bioquímicos como a proteína C-reativa e procedimentos não

invasivos, como ultrassom extravascular são úteis, mas apresentam algumas limitações(88).

Dentre os marcadores em estudo, é sabido que a espessura da camada íntima-média (IMT) da carótida (cIMT) é um fenótipo intermediário para a aterosclerose precoce(92), sendo a cIMT um forte preditor de eventos cardiovasculares futuros(92). Assim, a cIMT está sendo cada vez mais utilizada para a estratificação de risco em indivíduos e também como um ponto final em estudos de intervenção(92).

1.4.2 Ultrassonografia de carótidas

Nos últimos anos, estudos demonstraram que alterações na espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum, na rigidez arterial e a presença de placas na artéria carótida comum (ACC) foram associadas com a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais(93).

Sua medida é efetuada por meio de ultrassom numa aferição clínica simples, não invasiva e reprodutível(94). O custo relativamente baixo, a facilidade de utilização e a boa aceitabilidade do ultrassom pelos pacientes resultaram numa rápida expansão do seu uso nestes casos, embora o impacto clínico destas medições não esteja ainda totalmente determinado(94).

A camada íntima-média da ACC comum sofre alterações estruturais, como aumento de espessura, muito antes de ocorrer uma estenose significativa e diminuição da luz arterial(82). A sua disposição anatômica, em especial, a torna um foco de estudo acessível a exames não invasivos para identificar o desenvolvimento da doença cardiovascular em fases iniciais e, portanto, passível de tratamento(95).

A cIMT foi descrita pela primeira vez em 1986 por Pignoli et al. e é definida como a distância medida entre a interface luminal-íntima e a interface da média com a adventícia da artéria carótida comum(96). A cIMT é vista por ultrassonografia vascular de modo B como um padrão de linha dupla formado por duas linhas paralelas: 1) a junção do lúmen do vaso com a íntima e 2) a junção da média com a adventícia(86).

Atualmente, a medida da cIMT é recomendada para estratificação do risco cardiovascular, em consonância com uma série de estudos observacionais que têm mostrado seu valor na predição de eventos cardiovasculares(97).

Nos pacientes hipertensos do Estudo Lacidipina Europeu sobre Aterosclerose, a cIMT basal previu fortemente eventos cardiovasculares que ocorreram durante 4 anos de seguimento sob tratamento anti-hipertensivo, mesmo após o ajuste para todos os principais fatores de risco de base(97).

Trabalhos sugerem a utilização de um protocolo específico nas medições da cIMT para tornar as medidas reproduzíveis. Lorenz et al. recomenda a medição de cIMT nas áreas livres de placas, utilizando definições anatômicas exatas(92). Estudo publicado em 2006 utilizou a medida da cIMT bilateralmente em três pontos: artéria carótida comum (ACC-cIMT, de 20 a 60 milímetros proximalmente a partir da divisão de fluxo), bifurcação da carótida (BIF-cIMT e 0 a 20 mm proximalmente a partir da divisão de fluxo) e o bulbo da artéria carótida interna (bulbo-cIMT, 0 e 20 mm distal da divisão de fluxo)(98).

A metodologia atual para a coleta da medida da cIMT por ultrassom é a descrita pelo Consenso de Mannheim(99) que determina que a medida deve

ser feita em uma região livre de placa e com um padrão de linha dupla claramente identificada; na parede oposta da ACC pelo menos 5 mm abaixo da sua extremidade o que evita a variabilidade interindividual da medida(99).

A cIMT média varia de acordo com a idade do indivíduo, de 0,5 mm (500 microns) na população mais jovem a 0,8 milímetros (800 microns) em idosos. A espessura também varia com a raça e o gênero, de modo que as curvas "normais" esperadas são mais bem estabelecidas para cada grupo racial e por gênero(86). Os valores basais de cIMT foram estabelecidos com base em cortes transversais da população saudável em geral, em todas as distribuições de idade(86).

O estudo de Lim et al. com homens e mulheres assintomáticos com idades entre 35 e 75 anos, demonstrou que a cIMT na ACC e na sua bifurcação aumenta significativamente com a idade(100). Os limites superiores (97,5 percentual) de cIMT encontrados na ACC para os participantes de 35 a 39 anos foram 0,60mm; de 40 a 49 anos foram 0,64mm, de 50 a 59 anos foi 0,71mm e de 60 anos ou mais de idade foi 0,81 mm(100).

A análise transversal dos dados sugeriu que os aumentos na espessura média da parede da ACC relacionados à idade, são de cerca de 0,010 mm/ano em ambos os sexos(101). Os autores referem que a aterosclerose precoce envolve apenas a íntima, que é muito mais fina do que a média na ausência de doença, e que pequenas alterações de 0,1 a 0,2 mm de cIMT total podem representar um aumento substancial do envolvimento aterosclerótico do paciente, sem, contudo, interferir significativamente com o fluxo de sangue na luz do vaso(101).

Por sua vez, a placa de carótida é definida como a presença de um espessamento focal que é pelo menos 50% maior do que a espessura da parede do vaso circundante ou como uma região focal com cIMT superior a 1,5 mm, que se projeta para o lúmen e que é diferente do limite adjacente(102).

O estudo ARIC, de Howard et al. de 1993 com 15.800 participantes entre 45 e 64 anos apresentou uma descrição da distribuição do cIMT na população geral norte-americana, buscando estabelecer um "nomograma" para a espessura da parede da artéria(101). Nesse estudo verificaram que os homens tinham espessura de parede uniformemente maior do que as mulheres, independente de idade e etnia. Os achados deste estudo da cIMT esquerda para o percentil 50 e 75 tiveram a seguinte distribuição, conforme a idade e o sexo em indivíduos brancos:

Quadro 4 - cIMT(mm) em homens e mulheres brancos conforme idade

Percentil	Mulheres (idade em anos)			Homens (idade em anos)		
	45	55	65	45	55	65
50	0,54	0,62	0,71	0,60	0,68	0,77
75	0,61	0,71	0,81	0,70	0,80	0,93

Fonte: adaptado de Howard, Sharrett, Heiss, Evans, Chambless, Riley , et al.(1993)(101).

Nota: cIMT= espessura da camada íntima-média da carótida.

Já nos indivíduos negros o grupo ARIC encontrou o percentil 50 e 75 com a seguinte distribuição, conforme a idade e o sexo:

Quadro 5 - cIMT(mm) em homens e mulheres negros conforme idade

Percentil	Mulheres (idade em anos)			Homens (idade em anos)		
	45	55	65	45	55	65
50	0,56	0,65	0,72	0,62	0,71	0,82
75	0,64	0,75	0,85	0,72	0,83	0,99

Fonte: adaptado de Howard, Sharrett, Heiss, Evans, Chambless, Riley , et al.(1993)(101).

Nota: cIMT= espessura da camada íntima-média da carótida.

A presença da placa na carótida ou de cIMT maior ou igual ao percentil 75 para a idade do paciente, sexo e raça/etnia são indicativos de maior risco de doenças cardiovasculares e podem significar a necessidade de intervenções mais agressivas nesses pacientes a fim de haver uma redução do risco(102).

No Brasil, conforme a 6ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, a medida da espessura $>0,9\text{mm}$ é considerada como marcador de lesão subclínica de órgão alvo(103).

Neste estudo utilizamos o valor $\geq 0,9$ como cIMT alterado independente da idade(104, 105).

1.4.3 Psoríase e aterosclerose

A aterosclerose tem muitos pontos em comum com a psoríase e com outras doenças inflamatórias, como artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e lúpus eritematoso(41).

Na psoríase, o processo inflamatório da doença é acompanhado por anormalidades nas ILs, com aumento de TNF- α e de proteína C-reativa, alterações que também desempenham um papel na gênese da aterosclerose(41).

Gisondi et al. sugerem que a inflamação da pele ligada a psoríase em placa crônica, mesmo sem envolvimento articular, pode afetar a função endotelial e aterosclerose(106) tendo encontrado uma associação positiva entre os anos de duração psoríase, mas não com a gravidade da doença(106) o que pode sugerir que a persistência da inflamação da pele em vez da sua

gravidade seja um fator de risco relevante para o prejuízo endotelial, associada de forma independente com o aumento da rigidez arterial e aterosclerose(106).

Já Mehta et al. detectaram numerosas áreas de inflamação com PET/CT incluindo o aumento da inflamação nos vasos sanguíneos, no fígado, nas articulações e estruturas periarticulares, e na pele, revelando uma inflamação vascular mais grave do que os controles, pareados por sexo e idade(48).

2 JUSTIFICATIVA

A psoríase é uma afecção frequente na população geral(8), o que por si só justificaria novos estudos que contribuam para a compreensão da sua patogênese e da sua relação com a aterosclerose. Nos últimos anos, a ocorrência de doenças cardiovasculares tem aumentado exponencialmente, associada ao aumento da obesidade e da síndrome metabólica(82). Diversos estudos evidenciaram uma maior morbidade cardiovascular em psoriáticos, embora os mesmos ainda não estabeleçam qual a doença precursora(5, 10, 18, 38-41).

Novas tecnologias vêm sendo incorporadas visando ao diagnóstico precoce da morbidade cardiovascular e conseqüente tentativa de prevenção de mortalidade em diversos grupos de pacientes, incluindo aqueles com psoríase. Assim, o uso da ultrassonografia de artérias carótidas, bem como a medida de marcadores inflamatórios sanguíneos como as citocinas, perfazem novos elementos diagnósticos potencialmente úteis na detecção precoce (e, portanto na prevenção) da doença aterosclerótica(97).

Estudos que combinem níveis séricos dessas citocinas e exame ultrassonográfico de carótidas (cIMT) ainda não foram efetuados em pacientes psoriáticos. A análise em paralelo destas variáveis nos permitirá uma compreensão mais detalhada dos mecanismos de inflamação na psoríase, bem como da relação entre psoríase, síndrome metabólica e doença aterosclerótica.

3 HIPÓTESES CONCEITUAIS

- Pacientes com psoríase apresentam alterações nas concentrações séricas de citocinas e de cIMT (variáveis expositivas) em relação a controles sadios.
- Existe associação entre ambas as variáveis expositivas em pacientes psoriáticos.
- Há correlação positiva entre variáveis expositivas e índices de atividade clínica da doença psoriática.
- A eventual ocorrência de síndrome metabólica em psoriáticos e controles se associa a alterações de cIMT e de concentrações de citocinas.

4 OBJETIVOS

1. Avaliar níveis séricos de citocinas e cIMT (variáveis expositivas) em pacientes com psoríase e controles sadios.
2. Averiguar associação entre as variáveis expositivas em pacientes psoriáticos.
3. Verificar eventuais correlações entre as variáveis expositivas e os índices de atividade inflamatória da psoríase.
4. Averiguar associação entre síndrome metabólica e variáveis expositivas em psoriáticos e controles.

5 ASPECTOS METODOLÓGICOS

5.1 Delineamento

O estudo foi delineado como observacional transversal. Os participantes da pesquisa foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão e, a partir de então, foram agrupados em dois grupos, denominados casos e controles. O grupo de casos foi composto pelos indivíduos com psoríase e o grupo controle pelos indivíduos sem psoríase.

5.2 Tamanho da amostra

Este estudo é de uma variável contínua havendo o mesmo número de indivíduos com e sem a variável ($m=1$).

Considerando a diferença média esperada entre os indivíduos numa população com distribuição normal, e sendo razoável que neste estudo a diferença média esperada entre os indivíduos seja de moderada a grande, estabelecemos que a diferença real entre os casos e os controles é de 0,6 unidades de desvio-padrão ($\sigma=0,6$) - correspondendo a um estudo de poder moderado.

Estabelecida a probabilidade (poder) do estudo de 0,9(90%), ou seja, a capacidade de detectar uma diferença significativa, quando ela existe, em 90% das vezes.

O erro Tipo I (α) associado ao teste desta hipótese nula é 0,05, ou seja, se aceita cometer o erro de rejeitar a hipótese nula em 5% dos casos quando ela for verdadeira.

Assim, estimou-se a necessidade de estudar 59 indivíduos com a variável e 59 indivíduos sem a variável para sermos capazes de rejeitar corretamente a hipótese nula de que haja igualdade de médias populacionais entre os grupos.

5.3 Sujeitos

5.3.1 Casos

Fizeram parte do estudo todos os pacientes maiores de 18 anos com psoríase exclusivamente cutânea do Ambulatório de Psoríase do Serviço de Dermatologia do Hospital São Lucas (HSL) que aceitaram participar do estudo e contemplaram os critérios de inclusão e exclusão, sem perdas. As amostras foram coletadas entre junho de 2013 e agosto de 2015, após a aprovação pelo Comitê Científico da Faculdade de Medicina da PUCRS e pelo Comitê de Ética do HSL (Anexos A e B).

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com histórico de lesões psoriáticas há pelo menos três meses, com diagnóstico clínico confirmado pela pesquisadora dermatologista.

Recrutamento: Ambulatório de Dermatologia do HSL da Pontifícia Universidade Católica – RS e consultórios médicos dos pesquisadores, cartazes distribuídos no HSL (Apêndice A) e anúncio em jornal.

Critérios de exclusão: Uso de medicamentos sistêmicos nos últimos 3 meses incluindo anti-inflamatórios não hormonais e imunossupressores/imunomoduladores (metotrexato, ciclosporina, psoraleno,

azatioprina, hidroxiureia, micofenolato mofetil, agentes biológicos, retinoides orais, fototerapia). Foram também excluídos pacientes com: a) artrites; b) histórico de doenças autoimunes como tireoidite, vitiligo, diabetes tipo 1, asma, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide; c) história de lesão cerebral orgânica, ou distúrbio neurológico como epilepsia ou demência; d) insuficiência renal; e) neoplasia ativa em tratamento; f) transplantados; g) que tenham apresentado sintomas infecciosos nos 15 dias anteriores à coleta de sangue; h) gestantes(Quadro 6).

Para definição da presença dessas condições foi considerado o declarado na entrevista.

Quadro 6 - Doenças definidas como critério de exclusão

Artrite psoriática	Asma	Transplantes
Artrite reumatoide	Síndrome de Sjögren	Insuficiência renal em diálise
Gastrite atrófica/anemia perniciosa	Sintomas infecciosos (<u>15 dias anteriores</u> à coleta de sangue)	Tireoidite Graves/ Hashimoto
Síndrome antifosfolípide	Hepatite autoimune	Espondilite anquilosante
Granulomatose Wegener	Demência	Doença celíaca
Alopecia areata	Doença mista do tecido conectivo	Púrpura trombocitopênica idiopática
Epilepsia	Esclerodermia	Febre reumática
Poliarterite nodosa	Dermatomiosite	Poliangiite microscópica
Sarcoidose	Takaiasu	Behçet
Miastenia gravis	Esclerose múltipla	Síndrome de Goodpasture
Vitiligo	Lúpus sistêmico	Lesão cerebral orgânica
Pênfigo	Policondrite recidivante	Buerger
Narcolepsia	Colangite esclerosante	Arterite temporal
Diabetes tipo 1	Neoplasia ativa em tratamento	Cirrose biliar primária
Cogan	Polimiosite	Dermatite atópica
Púrpura trombocitopênica trombótica	Crohn/ retocolite ulcerativa	Nefropatia imunoglobulina (IG)A
Doença Guillain-Barré		

Fonte: a autora (2011).

5.3.2 Controles

Indivíduos sem psoríase, maiores de 18 anos, foram alocados entre funcionários do hospital, acompanhantes não consanguíneos dos pacientes e voluntários sabedores do estudo através de cartazes expostos no hospital.

Os voluntários também se adequaram ao questionário sobre condições gerais de saúde e fatores de exclusão (Apêndice B).

5.4 Aspectos Éticos

Todos os participantes receberam e concordaram com a assinatura um termo de consentimento livre e esclarecido, que abordava as questões do projeto, bem como a garantia de confidencialidade (Apêndice C). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Científico da Faculdade de Medicina da PUCRS e pelo Comitê de Ética do HSL (Parecer CEP 190.254/2013, Anexo B).

5.5 Variáveis

Variável de exposição: Níveis séricos de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF e cIMT.

Desfecho: Psoríase.

Variáveis paralelas ou de ajuste: Idade, sexo, fototipo, histórico de HAS, tabagismo, DM e presença de síndrome metabólica foram avaliados em ambos os grupos.

5.6 Metodologia de mensuração das variáveis

5.6.1 Dados Clínicos

5.6.1.1 Psoríase

Foram coletados dados acerca do tipo, tempo de doença, tratamento atual realizado, história familiar e comorbidades, conforme o modelo de entrevista (Apêndice D).

O diagnóstico e o tipo clínico de psoríase presente foram determinados no exame físico, pela pesquisadora, sendo este dividido, para fins de catalogação, em: vulgar, gutata, ungueal exclusiva, palmo plantar exclusiva e couro cabeludo exclusiva(11).

5.6.1.1.1 BSA (Body surface area)

A percentagem de envolvimento cutâneo pela psoríase no BSA foi descrita em porcentagem: <10%, 10-29%, 30-49%, 50-69%, 70-89%, 90-100%(35). Foi considerado como psoríase severa um BSA maior que 10%(37).

5.6.1.1.2 PASI (Psoriasis area severity index)

A gravidade da doença foi determinada através do exame clínico utilizando-se a medida PASI(31), como descrito na seção Psoríase.

Foi considerado como relevante um PASI maior que 10(37).

5.6.1.2 Pressão arterial

Foi considerado hipertenso o indivíduo que referia ter diagnóstico prévio de hipertensão arterial na entrevista e estava em uso de medicamento específico para controle(107).

5.6.1.3 Diabetes

Pacientes com DM tipo 1 foram excluídos da amostra. Foi considerado diabético o indivíduo que referia ter diagnóstico prévio de diabetes na entrevista e estava em uso de medicamento específico para controle(108).

5.6.1.4 Dislipidemia

Neste estudo foi considerado dislipidêmico o indivíduo que estivesse em uso de medicamento específico para tal ou apresentasse ao exame bioquímico TG \geq 150 mg/dl ou HDL baixo(83).

5.6.1.5 Obesidade central

De acordo com a recomendação da 6ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial(103) fez-se a medida da circunferência da cintura, adotando-se os valores de normalidade utilizados no NCEP III, de 88 cm para mulheres e 102 cm para homens(83). A circunferência abdominal foi medida no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, por ser o índice antropométrico mais representativo da gordura intra-abdominal e de aferição mais simples e reprodutível, sendo a medida recomendada(81). Foi utilizada fita métrica tipo trena flexível, da marca Sanny Medical.

5.6.1.6 Peso

O peso foi medido em quilogramas(kg) com a balança número 257747 da marca Welmy do ambulatório de dermatologia devidamente aferida pelo Inmetro. Os indivíduos estavam em uso de roupas leves, sem sapatos.

5.6.1.7 Altura

A altura foi medida em centímetros(cm) com a mesma balança Welmy, com os pacientes sem sapatos, em postura ereta.

5.6.1.8 Índice de Massa Corporal

O IMC foi definido como peso/(altura)², no qual valores de IMC ≥ 25 kg/m² foram considerados como anormais(83).

5.6.1.9 Fototipo

O fototipo da pele foi determinado conforme a classificação de Fitzpatrick, descrito em 6 categorias (I a VI)(109). A escala Fitzpatrick foi criada em 1976 pelo dermatologista e diretor do departamento de Dermatologia da Escola de Medicina de Harvard, Thomas B. Fitzpatrick.

Fitzpatrick classificou a pele em fototipos a partir da capacidade de cada pessoa de se bronzear sob exposição solar e da sua sensibilidade e tendência a ficar vermelha quando expostas aos raios solares, conforme Quadro 7 (110).

Quadro 7 - Classificação de fototipos de Fitzpatrick

Classificação	Cor da pele	Eritema	Pigmentação	Sensibilidade ao Sol
I	Branca	Sempre queima	Nunca bronzeia	Muito sensível ao Sol
II	Branca	Sempre queima	Bronzeia muito pouco	Sensível ao Sol
III	Morena clara	Queima (moderadamente)	Bronzeia (moderadamente)	Sensibilidade normal ao Sol
IV	Morena moderada	Queima (pouco)	Sempre bronzeia	Sensibilidade normal ao Sol
V	Morena escura	Queima (raramente)	Sempre bronzeia	Pouco sensível ao Sol
VI	Negra	Nunca queima	Totalmente pigmentada	Insensível ao Sol

Fonte: adaptado Fitzpatrick(1988)(109).

5.6.1.10 Tabagismo

Foi avaliado o hábito tabágico dos participantes. Indivíduos que fumaram pelo menos um cigarro por semana durante o último ano foram considerados fumantes(111).

5.6.1.11 Álcool

Quanto ao uso de álcool, os indivíduos foram divididos em: usuário; não usuário, sendo considerado usuário o indivíduo que teve consumo de álcool habitual (ingestão de bebida alcoólica nos últimos 30 dias, independente da dose)(112).

5.6.1.12 Depressão

Baseado no relato dos sujeitos, a ficha de análise clínica continha uma pergunta a fim de determinar se havia diagnóstico médico firmado de depressão atual ou passada(113).

5.6.1.13 Outros fármacos em uso

Os participantes foram questionados sobre o uso de fármacos para qualquer outro a fim de identificar as drogas e doenças definidas nos critérios de exclusão.

5.6.2 Coleta de sangue

Foi coletada uma amostra de 8 ml sangue venoso de cada indivíduo após um período de jejum noturno de 12 h.

5.6.2.1 Interleucinas

Uma alíquota de 4 ml de sangue periférico coletado por punção venosa foi colocada em tubo Vacuette contendo Ácido Etilenodiamino Tetra-acético (EDTA) e centrifugada para separação do plasma. Foi utilizada a temperatura de 4 graus Celsius, com aceleração de 8, break de 8, a 1800 RPM, durante 10 minutos.

Figura 5 - Citômetro de fluxo FACSCANTO



Fonte: a autora (2014).

O plasma foi então pipetado e armazenado em criotubos de 1,5ml e armazenado a menos 80°C no freezer Sanyo do laboratório de Imunologia do HSL até a análise.

As concentrações de citocinas foram determinadas por citometria de fluxo utilizando o Kit Human Inflammatory Cytokine, comercializado pela BD (Becton, Dickinson e Companhia Biosciences - San Jose, CA, EUA) para quantificar as seguintes interleucinas: IL-8, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF e IL-12p70. As amostras foram adquiridas no citômetro de fluxo FACSCanto II (BD Biosciences). A sensibilidade e desempenho geral do instrumento foi verificado com o Cytometer Setup & Tracking beads (BD Biosciences) antes da aquisição dos dados. Para análise dos resultados utilizou-se o programa de análise de citometria de fluxo (FCAP) v1.0.1 (Soft Flow Inc., Pecs, Hungary) de acordo com as instruções do fabricante.

5.6.3 Bioquímica

Uma alíquota de 4 ml sangue periférico foi coletada na mesma punção venosa, armazenada em tubo sem conservantes ou anticoagulantes e encaminhada ao laboratório de Análises Clínicas do HSL, para exame.

Procedimentos enzimáticos automatizados foram usados para medir a glicemia de jejum e triglicerídeos(TG) e lipoproteína de alta densidade (HDL) com o aparelho Advia 1650; Bayer Health Care, Tarrytown, NY, EUA.

5.6.3.1 Glicemia de jejum

A glicemia de jejum alterada foi considerada de acordo com os critérios do NCEP-ATP III como ≥ 110 mg/dL ou pacientes sabidamente diabéticos em uso de medicamento(81).

5.6.3.2 Triglicerídeos

Valores de triglicerídeos ≥ 150 mg/dL foram considerados como ponto de corte para valor aumentado(83).

5.6.3.3 HDL

O exame de HDL foi realizado somente nos indivíduos que apresentavam dois critérios de SM positivos de acordo com o NCEP-ATP III(81). Foram considerados alterados os valores de HDL < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres(81).

5.6.4 Diagnóstico de Síndrome Metabólica

Foram utilizados os critérios estabelecidos pelo NCEP-ATP III para a SM, em que no mínimo 3 destas características deveriam estar presentes:

- Circunferência abdominal: Homens: ≥ 102 cm; Mulheres: ≥ 88 cm.
- Medida de TG ≥ 150 mg/dL ou tratamento específico para esta anormalidade lipídica.

- Medida do HDL-colesterol < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres, ou uso de tratamento específico para dislipidemia.
- Pressão arterial, uso de tratamento anti-hipertensivo.
- Glicemia em jejum ≥ 110 ou no tratamento de diabetes(83).

5.6.5 Espessura da Camada Íntima Média das Carótidas

As medidas de ultrassonografia foram realizadas de forma aleatória por três médicos especialistas experientes do Centro de Ultrassonografia da PUCRS, cegos para as demais variáveis em estudo. Os examinadores não sabiam se o indivíduo era ou não portador da doença. Os examinados utilizaram roupas e sapatos que cobriam o corpo deixando somente as mãos, face e pescoço descobertos.

A ultrassonografia foi feita por medida automática, com equipamento de alta resolução modelo Philips HD11 XE[®], pertencente ao Centro de Ultrassonografia da PUCRS, com uso de transdutores lineares de 10 MHz, sem custo para os mesmos.

Foi procedido o exame de ambas as artérias carótidas, na busca da espessura da camada médio-intimal no ponto padronizado como de maior reprodutibilidade. Para isso foram feitas visões longitudinais da carótida comum esquerda e direita; e das bifurcações das carótidas internas e externas.

A medida do cIMT foi efetuada nas carótidas do examinado na posição supina com o pescoço estendido. A sonda foi colocada no plano longitudinal, na posição anterolateral do lado direito do pescoço seguido pelo lado esquerdo do pescoço, e a medição da espessura da íntima da artéria carótida média foi

feita 1 cm distal ao bulbo carótida na parede posterior, conforme o Consenso de Mannheim(99). Na presença de placa na carótida neste local, a medição foi feita ao longo da artéria carótida, 1 a 3 cm de distância da luz da carótida.

A medida da espessura $\geq 0,9\text{mm}$ foi considerada como cIMT alterado(105, 114).

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados como média e desvio padrão, para os dados simétricos, e por mediana e amplitude interquartil quando assimétricos.

As variáveis categóricas foram expressas através de frequência e percentual.

As comparações entre variáveis quantitativas foram realizadas através do Teste do t de Student ou de Welsh e, Teste de Mann-Whitney quando indicado. Dados categóricos foram avaliados através do Teste Exato de Fisher.

As correlações entre níveis de citocinas e índices de atividade inflamatória foram mensuradas pelo coeficiente de correlação de Spearman.

Foi realizada transformação logarítmica dos dados assimétricos para realização de Análise de Covariância (ANCOVA) para fatores confundidores.

Houve um interesse *a priori* na comparação de citocinas e cIMT psoriática vs controles; por conseguinte, um nível de significância de 0,05 foi utilizado para todas as comparações do estudo. Todas as análises foram realizadas no software *Statistical Package for Social Sciences*, SPSS 21.0 Statistics (IBM, Chicago, IL, EUA).

7 RESULTADOS

Foram estudados dados de 65 pacientes com psoríase e de 64 voluntários sem psoríase, denominados controles, contemplando 64 mulheres e 65 homens. A Tabela 1 mostra os dados clínico-demográficos da amostra.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas da amostra

CARACTERÍSTICAS	Casos (n: 65)	Controles (n: 64)	p
IDADE ANOS (M±DP)	51,0±14,5	49,2±12,4	0,454 *
SEXO MASCULINO n(%)	33(50,8)	32(50,0)	>0,999 †
FOTOTIPO n(%)	2 12	24	0,042 †
	3 44	35	
	4 8	3	
	5 1	2	
HISTORICO DM2 n(%)	10(15,4)	2(3,1)	0,030 †
HISTORICO HAS n(%)	20(30,8)	15(23,4)	0,429 †
AVC FAMÍLIA n(%)	19(29,2)	20(31,3)	0,849 †
IAM FAMÍLIA n(%)	22(33,8)	24(37,5)	0,715 †
IAM PESSOAL n(%)	1(1,5)	0(0)	>0,999 †
AVC PESSOAL n(%)	1(1,5)	1(1,6)	>0,999 †
TABAGISMO ATUAL n(%)	18(27,7)	4(6,3)	0,002 †
USO ATUAL DE ÁLCOOL	49(75,3)	58(90,6)	0,034 †
DEPRESSÃO n(%)	17(26,2)	10(15,6)	0,194 †
IMC MÉDIO (M±DP)	27,11 ± 6,18	26,80 ± 3,93	0,337 *
IMC ALTERADO (>25) n(%)	36(55,4)	46(71,9)	0,067 †
OBESIDADE CENTRAL n(%)	19(29,2)	20(31,3)	0,849 †
DISLIPIDEMIA n(%)	21(32,3)	31(48,4)	0,074 †
GLICEMIA ALTERADA(>110)	16(24,6)	6(9,4)	0,034 †
SINDROME METABOLICA n(%)	11(16,9)	12(18,8)	0,822 †

n: número amostral. DM2: *diabetes mellitus*. HAS: hipertensão arterial sistêmica. AVC: acidente vascular cerebral. IAM: infarto agudo do miocárdio. IMC: índice de massa corporal. M±DP: Média ± Desvio Padrão. *: teste T de Student; †: Teste Exato de Fisher.

Os grupos se distribuíram de forma homogênea quanto à maioria das variáveis. Enquanto os fototipos mais baixos e o hábito etílico predominaram significativamente nos controles, o histórico de DM2 e o tabagismo atual foram mais frequentes nos pacientes com psoríase, bem como, alterações nas medidas de glicemia de jejum.

Os dados clínicos acerca das características dos pacientes com psoríase estão sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2 – Características clínicas dos pacientes

IDADE DE INICIO DA DOENÇA ANOS (M±DP)		31,7±16,1
INICIO PRECOCE(≤15 anos) n (%)		11 (16,9)
DURAÇÃO DA DOENÇA ANOS (M±DP)		19,3±13,4
TIPO CLÍNICO n(%)	VULGAR	55(84,6)
	GUTATA	2(3,1)
	PALMO-PLANTAR	2(3,1)
	COURO	6(9,2)
	CABELUDO	
HISTÓRIA FAMILIAR DE PSORÍASE PRESENTE n (%)		28 (43,1)
BSA MÉDIO% (M±DP)		11,86 ± 12,41
BSA >10 n (%)		28 (43,1)
PASI MÉDIO (M±DP)		6,60 ± 6,56
PASI >10 n (%)		20 (30,8)

n: número amostral. M ± DP: Média ± Desvio Padrão. BSA: *body surface area*. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*.

Em termos gerais, os pacientes, em média com 31 anos de idade no início da doença, apresentaram enfermidade de longa duração. Houve grande predomínio de psoríase do tipo vulgar. Menos da metade dos pacientes apresentaram BSA elevado, enquanto um terço (30,8%) dos pacientes apresentou elevações de PASI acima de 10.

A Tabela 3 compara as concentrações séricas das diversas citocinas em pacientes com psoríase e controles.

Tabela 3 – Comparação dos níveis séricos de citocinas por grupos

VARIÁVEIS	Casos (n:65)	Controles (n:64)	p**	p#
IL-12p70 (pg/mL) ME(IQ)	4,86 (4,23-5,42)	5,23 (4,69-5,77)	0,042	0,036
TNF (pg/mL) ME(IQ)	5,29 (4,45-5,64)	5,78 (5,15-6,32)	0,001	<0,001
IL-10 (pg/mL) ME(IQ)	7,36 (6,64-8,04)	7,70 (7,19-8,35)	0,014	0,028
IL-6 (pg/mL) ME(IQ)	6,86 (6,01-7,98)	6,63 (6,10-7,64)	0,912	0,378
IL-1β (pg/mL) ME(IQ)	6,48 (6,06-7,14)	7,01 (6,44-7,56)	0,006	0,006
IL-8 (pg/mL) ME(IQ)	6,46 (5,28-8,90)	6,54 (5,86-7,88)	0,808	0,540

n: número amostral. ME: Mediana. IQ: Intervalo Interquartil. **Teste de Mann-Whitney.
ANCOVA por fototipo, *diabetes mellitus 2*, tabagismo e consumo de álcool atual.

As medianas das concentrações de IL-12p70, TNF, IL-10 e IL-1 β foram significativamente menores na população psoriática do que em controles.

Na Tabela 4, os cIMT médios e a frequência de cIMT alterados são comparados em casos e controles.

Tabela 4 – cIMT médios e cIMT alterado nos grupos

VARIÁVEIS	Casos(n:55)	Controles(n:59)	p
cIMT médio M \pm DP	0,67 \pm 0,30	0,59 \pm 0,13	0,057 Δ
cIMT alterado(\geq 0,9mm) n (%)	13(23,6)	5(8,5)	0,039 \dagger

n: número amostral. cIMT: espessura da camada íntima-média da carótida. M \pm DP: Média \pm Desvio Padrão. ME: Mediana. IQ: Intervalo Interquartil. Δ : Teste T de Welsh. \dagger : Teste Exato de Fisher.

Os cIMT médios diferiram em casos e controles. Um cIMT alterado (\geq 0,9mm) foi documentado de forma significativamente maior no grupo de pacientes. O cIMT médio variou positivamente conforme a idade aumentou em ambos os grupos ($p < 0,001$, Spearman).

Não houve associação entre cIMT alterado e duração da doença ($p = 0,31$, Mann-Whitney).

A Tabela 5 expressa a associação de cIMT alterado (variável categórica) com concentrações de citocinas e índices de atividade inflamatória da psoríase (variáveis contínuas).

Tabela 5 – Associações de cIMT com níveis de citocinas e índices de atividade inflamatória da psoríase

VARIÁVEIS	cIMT Alterado ($\geq 0,9$ mm)		p**
	Sim (n:13)	Não (n:42)	
IL-12p70 (pg/mL) ME(IQ)	4,89 (4,23-5,39)	4,61 (4,14-5,48)	0,656
TNF (pg/mL) ME(IQ)	5,24 (4,47-5,87)	5,24 (4,48-5,81)	0,820
IL-10 (pg/mL) ME(IQ)	7,34 (6,64-7,97)	7,45 (6,55-8,31)	0,976
IL-6 (pg/mL) ME(IQ)	6,48 (5,65-7,91)	7,27 (6,27-7,61)	0,332
IL-1 β (pg/mL) ME(IQ)	6,48 (6,05-7,27)	6,39 (5,87-6,91)	0,586
IL-8 (pg/mL) ME(IQ)	5,99 (4,79-8,77)	6,61 (5,63-8,89)	0,394
BSA (%) ME(IQ)	8 (2-16)	6 (2-18)	0,882
PASI ME(IQ)	3,25(0,78-11,43)	6,00 (1,70-10,00)	0,656

ME: mediana. IQ: Intervalo Interquartil. cIMT: espessura da camada íntima-média da carótida. BSA: *body surface area*. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*. ** Teste de Mann-Whitney.

Não houve associação de cIMT alterado com concentrações de citocinas e índices de atividade inflamatória da psoríase.

Na Tabela 6 podem-se observar as correlações entre concentrações séricas de citocinas e PASI nos pacientes com psoríase.

Tabela 6 – Correlação entre níveis séricos de citocinas e PASI (*Psoriasis area and severity index*) em pacientes psoriáticos

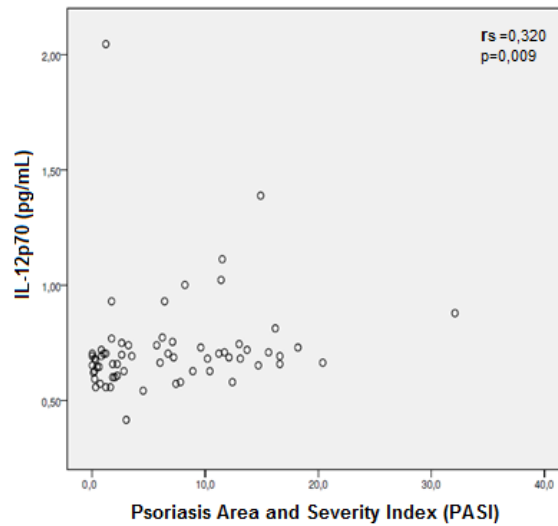
VARIÁVEIS		PASI n:65 Δ
IL-12p70	r_s	0,320
	p	0,009
TNF	r_s	0,186
	p	0,138
IL-10	r_s	0,150
	p	0,232
IL-6	r_s	0,226
	p	0,070
IL-1 β	r_s	0,158
	p	0,209
IL-8	r_s	0,207
	p	0,098

n: número amostral. Δ : Teste de correlação de Spearman (r_s).

Houve correlação significativa entre concentrações de IL-12p70, mas não de outras citocinas, com o grau de atividade da doença avaliada pelo PASI.

Figura 6 mostra graficamente a correlação entre níveis de IL-12p70 com o PASI (*Psoriasis area and severity index*) em pacientes com psoríase.

Figura 6 - Correlação entre níveis séricos de IL-12p70 e PASI



Fonte: a autora (2015).

De acordo com a Figura 6, concentrações crescentes de IL-12p70 se correlacionaram com graus crescentes de atividade da doença medidos pelo PASI.

Na Tabela 7, observa-se a correlação entre concentrações séricas de citocinas e BSA (*body surface area*) em pacientes com psoríase.

Tabela 7 – Correlação entre níveis séricos de citocinas com o BSA (*body surface area*) em pacientes psoriáticos

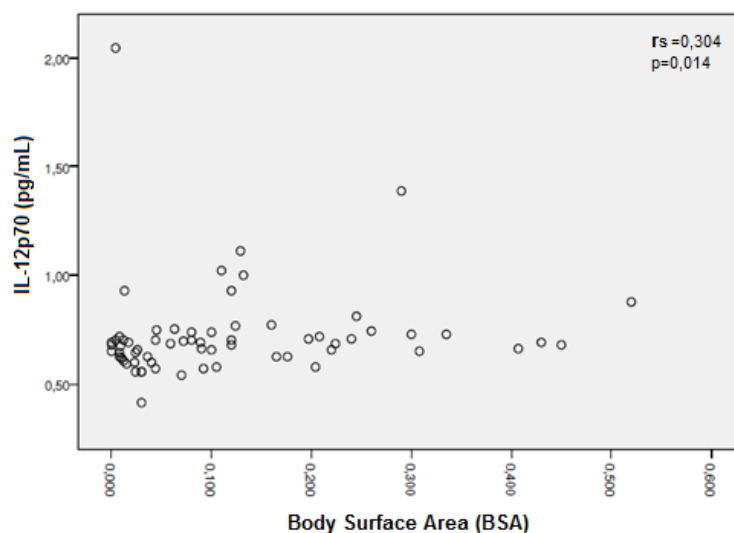
VARIÁVEIS		BSA n:65 Δ
IL-12p70	r_s	0,304
	p	0,014
TNF	r_s	0,190
	p	0,129
IL-10	r_s	0,110
	p	0,384
IL-6	r_s	0,228
	p	0,068
IL-1 β	r_s	0,176
	p	0,161
IL-8	r_s	0,210
	p	0,093

n: número amostral. Δ : Teste de correlação de Spearman (r_s).

Houve correlação significativa entre concentrações de IL-12p70, mas não de outras citocinas, com a atividade da doença avaliada pelo BSA.

A Figura 7 mostra graficamente a correlação entre níveis de IL-12p70 com BSA (*body surface area*) em pacientes com psoríase.

Figura 7 - Correlação entre níveis séricos de IL-12p70 e BSA em pacientes psoriáticos



Fonte: a autora (2015).

De acordo com a Figura 7, concentrações crescentes de IL-12p70 se correlacionaram com graus crescentes de atividade da doença medidos pelo BSA.

A associação entre síndrome metabólica e concentração de citocinas, cIMT e índices de atividade inflamatória em pacientes psoriáticos pode ser observada na Tabela 8.

Tabela 8 – Associação de síndrome metabólica (SM) com concentrações de citocinas, cIMT e índices de atividade da doença em pacientes psoriáticos

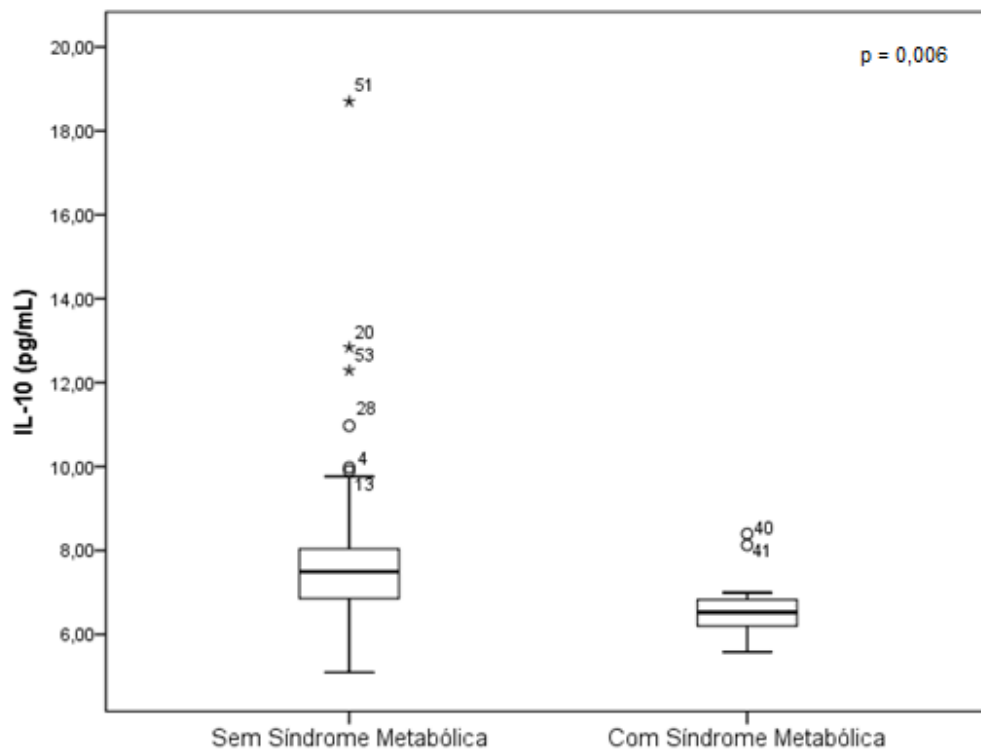
VARIÁVEIS	SM (presente)	SM (ausente)	p
	n:11	n:54	
IL12p70 (pg/mL) ME (IQ)	4,61 (4,23-5,05)	4,92 (4,23-5,50)	0,363**
TNF (pg/mL) ME (IQ)	4,60 (3,95-5,41)	5,24 (4,59-5,90)	0,093**
IL10 (pg/mL) ME (IQ)	6,53 (6,15-6,99)	7,49 (6,85-8,07)	0,006**
IL6 (pg/mL) ME (IQ)	6,60 (6,03-7,16)	7,05 (5,94-8,05)	0,506**
IL1 β (pg/mL) ME (IQ)	6,15 (5,64-6,68)	6,56 (6,09-7,33)	0,070**
IL8 (pg/mL) ME (IQ)	7,23 (4,71-9,36)	6,44 (5,32-8,77)	0,979**
PASI ME (IQ)	10,4(1,00-16,20)	1,20(3,10-10,50)	0,214**
BSA ME (IQ)	12(4-24)	7(2-16)	0,186**
cIMT Alterado	n:9	n:46	0,428†
	3(33,3%)	10(21,7%)	

n: número amostral. SM: síndrome metabólica. ME:mediana. IQ: Intervalo Interquartil. **Teste de Mann-Whitney. †: Teste Exato de Fisher. cIMT:espessura da camada íntima-média da carótida. BSA: *body surface area*. PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*.

As medianas da IL10, mas não de outras variáveis estudadas, foram significativamente mais baixas em pacientes psoriáticos com SM.

A Figura 8 detalha as concentrações de IL-10 em pacientes psoriáticos com e sem SM.

Figura 8 - Correlação entre concentrações séricas de IL-10 em pacientes psoriáticos com e sem SM.



Fonte: a autora (2015).

A Figura 8 demonstra concentrações mais elevadas da IL-10 no grupo de pacientes psoriáticos sem síndrome metabólica.

A eventual associação de SM com concentração de citocinas e cIMT nos controles pode ser observada na Tabela 9.

Tabela 9 – Associação de SM metabólica com concentrações de citocinas e cIMT em controles

VARIÁVEIS	SM (presente)	SM (ausente)	p**
	n:12	n:52	
IL-12p70 (pg/mL) ME(IQ)	5,64 (4,69-7,43)	5,23 (4,69-5,59)	0,161**
TNF (pg/mL) ME(IQ)	5,75 (5,07-6,98)	5,84 (5,15-6,32)	0,952**
IL-10 (pg/mL) ME(IQ)	7,97 (7,32-8,33)	7,65 (7,14-8,35)	0,612**
I-L6 (pg/mL) ME(IQ)	6,97 (6,42-7,85)	6,60 (5,97-7,64)	0,449**
IL-1 β (pg/mL) ME(IQ)	7,08 (6,67-7,50)	6,93 (6,37-6,65)	0,582**
IL-8 (pg/mL) ME(IQ)	6,35 (5,60-9,24)	6,54 (5,89-7,89)	0,823**
cIMT ALTERADO n:59	n:10	n:49	0,577†
n(%)	0 (0%)	5 (10,2%)	

n: número amostral. SM: síndrome metabólica. ME: mediana. IQ: Intervalo Interquartil. SM: síndrome metabólica. cIMT: espessura da camada íntima-média da carótida. ** Teste de Mann-Whitney. † Teste Exato de Fisher.

As medianas das citocinas e a frequência de cIMT alterado não diferiram significativamente em controles com ou sem SM.

8 DISCUSSÃO

A relação da psoríase com inflamação crônica e aterosclerose é enigmática. Nosso estudo averiguou a mediação, por citocinas, de um eventual processo de aterogênese subclínica em psoriáticos. Para tal, foram avaliadas duas variáveis de exposição (citocinas e cIMT) em psoriáticos e controles. As variáveis foram correlacionadas entre si, e ambas com índices de atividade da doença.

Em termos gerais, nossa população psoriática foi composta por indivíduos adultos que apresentavam doença de longa duração. O fato de excluirmos pacientes sob medicamento oral contribuiu para que a maioria apresentasse doença leve. A forma vulgar da psoríase predominou fortemente.

No que concerne aos dados demográficos da amostra, não houve diferença entre casos e controles quanto à idade, sexo, HAS, depressão, IMC, dislipidemia, obesidade central, SM e doença cardiovascular (pessoal ou familiar). Os fototipos baixos foram mais frequentes nos controles.

Embora não tenha havido diferença em relação aos controles, cerca de um quarto de nossos pacientes com psoríase referiram diagnóstico prévio ou atual de depressão. A psoríase está associada a uma baixa autoestima e a distúrbios do humor; como ansiedade em 30% e depressão em até 60% casos(11). Depressão, frustração com o tratamento, medo do agravamento da doença e constrangimento em estabelecimentos de serviços foram achados comuns entre os pacientes(5).

Em relação ao hábito alcoólico, uma definida associação com psoríase foi previamente descrita(41). Nosso estudo evidenciou hábito alcoólico mais frequente nos controles, não confirmando esta associação.

De outra forma, histórico de DM e glicemia atual alterada prevaleceram significativamente em nossos pacientes psoriáticos. O grupo de Buerger já havia apontado a resistência à insulina como fator que contribui para o deflagramento da psoríase, o que impulsionaria tanto as comorbidades cardiovasculares como o fenótipo cutâneo da doença(115). Tal estado "pré-diabético" seria provocado, pelo menos em parte, pela magnitude da inflamação psoriática(115).

Coimbra et al. relataram que pacientes com psoríase leve sob tratamento tópico apresentavam um perfil lipídico semelhante aos controles(116), o que também ocorreu em nosso estudo. A frequência de SM (aproximadamente 17%) foi semelhante em ambos os grupos. Sabidamente, a SM é muito prevalente na população geral(67); a alta frequência SM em nossos controles reflete esse cenário. O fato de termos estudado pacientes com psoríase leve também pode explicar a frequência similar de SM em psoriáticos e controles.

Estudos recentes sugerem que o tabagismo pode contribuir para o desencadeamento do processo psoriático através de mecanismos oxidativos, inflamatórios e genéticos(51). Tabagismo corrente foi referido por 27,7% da nossa população psoriática, valor significativamente maior do que o observado nos controles (6,3%).

Sabe-se que o histórico familiar de psoríase é preditivo para início mais precoce do quadro. Cerca de dois terços das crianças com psoríase apresentam histórico familiar; o risco de ocorrência da doença foi calculado em 2,5%, 28% e 65%, quando nenhum dos pais, um dos pais ou ambos são afetados, respectivamente(11). Histórico familiar de psoríase esteve presente

em 43% da nossa população-alvo, desses, 45% apresentaram início de doença antes dos 15 anos.

A definição da severidade da psoríase inclui aspectos físicos da doença, sintomas, medida do impacto da doença na percepção do paciente e a classificação da duração da doença e da sua resposta à terapia(36). A Regra dos Dez ($BSA > 10\%$ ou $PASI > 10$ ou $DLQI > 10$) é indicativa de psoríase severa(36). Essa regra é atualmente utilizada pela Sociedade Brasileira de Dermatologia. Um quarto critério a ser considerado é a presença de áreas dolorosas, que implicam em incapacidade(36).

A maioria dos nossos pacientes psoriáticos apresentou BSA e PASI baixos. A exclusão de pacientes sob medicamento oral anti-inflamatório e imunossupressor foi certamente responsável por esta tendência de doença mais leve; por outro lado, esta abordagem pode ter contribuído para uma melhor acuidade no perfil laboratorial das citocinas.

Há estudos que correlacionam positivamente o PASI à obesidade(117). Nos psoriáticos, a obesidade é considerada um fator de risco independente para doenças cardíacas crônicas(118).

Embora não houvesse significância estatística em relação aos controles, um IMC alterado foi encontrado em 55,4% dos nossos pacientes, sendo quase a metade desses com $IMC \geq 30$. Na revisão de Daudén et al., houve associação significativa entre a psoríase e a obesidade, e mesmo entre psoríase e sobrepeso. De importância, o risco de estar acima do peso ou obeso aumentou com a gravidade da psoríase(41).

A interface que envolve citocinas, resposta inflamatória crônica e aterogênese em indivíduos com psoríase é de grande interesse na literatura atual, e um dos objetos deste estudo. Avaliamos, em particular, as

concentrações de IL-12p70, TNF, IL-6, IL-1 β e IL-8 como moléculas pró-inflamatórias, e da IL-10 como citocina anti-inflamatória.

A origem das citocinas circulantes em pacientes psoriáticos é enigmática(119). Grandes quantidades de citocinas livres são aparentemente necessárias para indução de respostas biológicas na pele; em paralelo, as mesmas citocinas induziriam inflamação generalizada(119). É possível que os receptores dos queratinócitos sejam altamente sensíveis à ação de citocinas inflamatórias em pacientes com psoríase(119). A IL-12 é uma citocina pró-inflamatória associada, entre outras ações, ao deflagramento e à persistência do processo psoriático. A IL-6 e o TNF, superexpressos no processo psoriático, podem estimular o eixo hipotalâmico hipofisário, e induzir obesidade central, hipertensão e resistência à insulina(11). Os níveis séricos de IL-6 são considerados marcadores da atividade inflamatória na psoríase, bem como um indicador da resposta ao tratamento(63).

O papel exato do TNF- α na psoríase ainda não é claro(119), mas a molécula é provavelmente importante na manutenção do processo inflamatório psoriático. Drogas de ação anti-TNF estão sendo correntemente utilizadas com sucesso na psoríase e artrite psoriática, assim como na artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doença de Crohn(76).

Na psoríase, a IL-1, em sinergia com o TNF- α e IFN- γ atuaria como gatilho para novas lesões amplificando a inflamação em curso(57). De acordo com Tsimikas et al., a expressão de IL-1 se associa à aterogênese e risco de doenças cardiovasculares, o que motivou sua testagem em nosso estudo(120).

Em relação a IL-8 (citocina altamente quimiotática para neutrófilos), há indícios de que também possa estar envolvida na patogenia da psoríase(21,

67). De acordo com um estudo datado de 1999, entretanto, não houve correlação entre níveis séricos desta citocina e severidade da doença(68).

A IL-10, diferentemente das anteriores, é uma citocina de característica imunossupressora e anti-inflamatória. Uma eventual diminuição da IL-10 sérica poderia ter implicação no aparecimento e expressão clínica da psoríase(70), fato que motivou sua dosagem em nosso estudo. Postula-se que citocinas Th1, Th17 e Th22 desempenham um importante papel da psoríase; a expressão de IFN- γ , IL-2, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26 e TNF- α se mostrou aumentada no soro e também na pele lesionada(121). Quando comparados aos controles, nossos pacientes com psoríase apresentaram baixas concentrações de citocinas pró-inflamatórias (IL-12p70, TNF, IL-1 β), mesmo após o ajuste para fatores de confusão.

Em nosso estudo, a prevalência de pacientes com doença leve e inativa pode explicar o perfil baixo das citocinas pró-inflamatórias. De interesse, os níveis séricos de IL-12/23p40 e IL-17 foram equivalentes em pacientes e controles em um estudo recente(114). Em outro relato prévio, os níveis séricos de IL-12p70 também não diferiram em pacientes com psoríase e em voluntários saudáveis(122). Em 2003, outro grupo de autores reportou níveis baixos de IL-12 em psoriáticos(67).

Diferentemente dos nossos dados, um estudo de 2005 documentou níveis de TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18 significativamente mais elevados no soro de pacientes com psoríase ativa do que nos controles(123). Como um todo, o papel das citocinas pró-inflamatórias no deflagramento e perpetuação da psoríase está longe de ser consensual.

Embora os níveis de IL-12p70 de nossos pacientes não tenham diferido dos controles, verificamos uma correlação particular dos seus níveis com a atividade da doença, medida pelo BSA e PASI.

Em 2010, um estudo demonstrou níveis séricos elevados de IL-12 e de outras citocinas inflamatórias em pacientes com psoríase, em comparação com os controles; neste estudo níveis séricos aumentados de IL-12 e de citocinas Th1 e Th17 se correlacionaram com o PASI(124).

De fato, a IL-12 parece desempenhar um papel crucial na resposta das células T na psoríase(125). Neste contexto, o bloqueio da ação da IL-12 e da IL-23 com ustekinumabe tem sido uma estratégia terapêutica útil para estes pacientes(126).

Nossos dados revelaram baixos níveis de IL-10 em psoriáticos em comparação aos controles, mesmo após o ajuste para fatores de confusão. É um achado intrigante. A IL-10, que suprime as ações inflamatórias de citocinas Th1, parece desempenhar papel decisivo na patogênese da psoríase(70).

Baixos níveis de IL-10 foram previamente relatados em pacientes com psoríase(124, 127), mas outros autores não confirmaram este achado(128). Polimorfismos no gene promotor da IL-10 podem ser responsáveis pela maior ou menor secreção desta e pela severidade da doença psoriática(129).

Em um ensaio clínico recentemente publicado, doses baixas de IL-10, em conjunto com IL-4 e IL-11, foram eficazes no tratamento da psoríase vulgar(126). De importância, pacientes psoriáticos sob tratamento apresentaram expressão aumentada de IL-10 mRNA em células mononucleares periféricas em relação a pacientes não tratados, de onde se infere que a restauração dos efeitos da IL-10 possa ser clinicamente benéfica(69).

A psoríase *per se* está associada a um risco acrescido de aterosclerose. A patogênese compartilhada da disfunção endotelial parece ser comum a ambas psoríase e aterosclerose(130). Tal mecanismo provavelmente envolve a rede Th1 e Th17(131).

De acordo com dados de 2007, a probabilidade de IAM é maior em psoriáticos do que na população geral, com o risco relativo sendo especialmente mais elevado em pacientes mais jovens e com psoríase mais grave; o risco foi confirmado após ajuste para fatores de confusão como DM, obesidade, hipertensão e dislipidemia(132).

A aterosclerose subclínica pode ser medida pelo cIMT, o que propicia uma intervenção mais precoce em grupos de risco. A demonstração de uma correlação entre cIMT e eventos cardiovasculares em estudos clínicos levou a *Federal Drug Administration* a aceitar a padronização do ultrassom de duas dimensões em estudos de progressão da aterosclerose(133).

O aumento do cIMT representa uma espessura anormal da íntima e da média, ou de ambas; associa-se a mudanças do fluxo, tensão da parede ou do diâmetro da luz do vaso(134). Ressalte-se que um espessamento do cIMT é uma característica do envelhecimento da parede arterial; não um sinônimo de aterosclerose subclínica, estando, contudo, relacionado a ela, uma vez que as alterações moleculares e celulares que estão na base do espessamento estão implicadas no desenvolvimento e progressão da aterosclerose(102). É sabido que o cIMT é fortemente influenciado pela idade(133), dado que confirmamos em nossa pesquisa.

Os níveis médios de cIMT diferiram em pacientes e controles no nosso estudo e a frequência de cIMT alterado ($\geq 0,9$ mm) foi maior em psoriáticos. Este achado está em concordância com relatos prévios(135, 136). Cabe ressaltar

que nossos dados de cIMT foram obtidos de uma população com predomínio de doença psoriática leve. Depreende-se, então, que o processo ateromatoso na psoríase pode não guardar relação direta com a severidade da doença. Diferentemente de nossos dados, Dowlarshahi et al. documentaram risco cardiovascular semelhante em psoriáticos e na população geral(77).

Em nosso estudo, as alterações de cIMT não se associaram a concentrações de citocinas como um todo, e tampouco com os índices de atividade ou tempo de duração da doença. Assim, a aterogênese na psoríase pode estar sendo mediada por mecanismos outros que não a rede de citocinas. De fato, dados prévios documentaram associações apenas modestas de aterosclerose carotídea com marcadores inflamatórios(137). Em nossa casuística, o histórico de DM e o hábito tabágico, ambos mais prevalentes em psoriáticos, podem estar teoricamente implicados neste processo de aterogênese subclínica.

Por outro lado, e de forma intrigante, a terapia com bloqueadores de TNF e metotrexato reduziu a frequência de eventos cardiovasculares em pacientes com psoríase, de acordo com um estudo recente. O ustekinumabe, por sua vez, mostrou-se útil na redução do risco cardiovascular apenas a longo prazo(138). Considerando-se todos estes dados, a relação de citocinas pró-inflamatórias com aterogênese em indivíduos com psoríase ainda é assunto a ser elucidado.

Averiguamos, também, uma eventual associação de SM com as variáveis de exposição em psoriáticos e controles. Interessantemente, uma associação de SM com IL-10 baixa foi observada nos psoriáticos, mas não nos controles. Estes dados sugerem que a psoríase, como protótipo de doença

inflamatória crônica, funcionou como condição necessária para a depleção da IL-10 em indivíduos com SM.

Nosso estudo tem limitações que devem ser comentadas. Os critérios rígidos de inclusão (o não uso de fármacos orais) geraram uma amostra de pacientes psoriáticos com doença mais leve e limitada. O perfil de citocinas seria provavelmente diferente em pacientes com doença mais grave e ativa. Mesmo assim, uma interessante depleção da IL-10 e uma definida correlação da IL-12p70 com a atividade da doença foram demonstradas nos psoriáticos.

Como outra limitação, problemas logísticos não permitiram a obtenção do cIMT para todos os indivíduos testados para citocinas. Ainda, o uso de variáveis contínuas (concentração de citocinas, índices de atividade da doença) inviabilizou um eventual delineamento de caso-controle. O desenho transversal do estudo, ao analisar simultaneamente variáveis expositivas e desfecho, não permitiu a definição de causalidades.

O conjunto destes dados indica que a interface de citocinas, inflamação e aterogênese na psoríase é ainda obscura e deve ser elucidada, no âmbito multidisciplinar, em estudos futuros.

9 CONCLUSÕES

1. Tanto o perfil das citocinas pró-inflamatórias (IL-12p70, TNF, IL-1 β) como de anti-inflamatória (IL-10) foram regulados negativamente em nossa população com psoríase leve.
2. Aterosclerose subclínica, avaliada pelo cIMT, foi documentada mesmo em uma população com doença psoriática leve, caso deste estudo.
3. Os níveis séricos de IL-12p70 se correlacionaram positivamente com os índices de atividade inflamatória da doença psoriática.
4. Os baixos níveis de IL-10 de nossa população-alvo sugerem um papel imunossupressor para esta citocina na psoríase.
5. A ocorrência de SM em pacientes com psoríase, mas não nos controles, se associou à depleção de IL-10.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2004;113(12):1664-75.
2. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1098-107.
3. de Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatol Ther*. 2004;17(5):341-9.
4. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression. *Trends Immunol*. 2004;25(6):295-305.
5. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol*. 2001;137(3):280-4.
6. Fowler JF, Duh MS, Rovba L, Buteau S, Pinheiro L, Lobo F, et al. The impact of psoriasis on health care costs and patient work loss. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(5):772-80.
7. Bhutani T, Wong JW, Bebo BF, Armstrong AW. Access to health care in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: data from national psoriasis foundation survey panels. *JAMA Dermatol*. 2013;149(6):717-21.
8. Ramos-e-Silva M, Castro MCR. *Fundamentos de Dermatologia*. 1 ed. Rio de Janeiro, Brasil: Atheneu; 2009. 2329 p.
9. Stuart P, Malick F, Nair RP, Henseler T, Lim HW, Jenisch S, et al. Analysis of phenotypic variation in psoriasis as a function of age at onset and family history. *Arch Dermatol Res*. 2002;294(5):207-13.
10. Krueger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issues. *J Invest Dermatol*. 1994;102(6):14S-8S.
11. Dermatologia SBd. Consenso Brasileiro de Psoríase e Guias de Tratamento. http://formsus.datasus.gov.br/imgarq/8754/1100601_109700.pdf.
12. Foundation NP. Psoriasis Statistics. <http://www.psoriasis.org/about/stats2013>.
13. Sampaio SdA, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3th ed. São Paulo: Artes Médicas; 2007. 1600 p.
14. Sampaio SAP, Castro RM, Rivitti EA. *Dermatologia Básica*. 2th ed 1982. 454 p.
15. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005;26(5):662-87.
16. Johnson-Huang LM, Lowes MA, Krueger JG. Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. *Dis Model Mech*. 2012;5(4):423-33.
17. Nakajima K, Kanda T, Takaishi M, Shiga T, Miyoshi K, Nakajima H, et al. Distinct roles of IL-23 and IL-17 in the development of psoriasis-like lesions in a mouse model. *J Immunol*. 2011;186(7):4481-9.
18. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(1):5-21.
19. Nair RP, Stuart P, Henseler T, Jenisch S, Chia NV, Westphal E, et al. Localization of psoriasis-susceptibility locus PSORS1 to a 60-kb interval telomeric to HLA-C. *Am J Hum Genet*. 2000;66(6):1833-44.
20. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet*. 1997;6(5):813-20.
21. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2005;2005(5):273-9.

22. Vena GA, Vestita M, Cassano N. Psoriasis and cardiovascular disease. *Dermatol Ther.* 2010;23(2):144-51.
23. Vena GA, Vestita M, Cassano N. Can early treatment with biologicals modify the natural history of comorbidities? *Dermatol Ther.* 2010;23(2):181-93.
24. Danilenko DM. Review paper: preclinical models of psoriasis. *Vet Pathol.* 2008;45(4):563-75.
25. Albanesi C, Scarponi C, Cavani A, Federici M, Nasorri F, Girolomoni G. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2000;115(1):81-7.
26. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today.* 1999;20(1):40-6.
27. Tada Y, Asahina A, Takekoshi T, Kishimoto E, Mitsui H, Saeki H, et al. Interleukin 12 production by monocytes from patients with psoriasis and its inhibition by ciclosporin A. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1180-3.
28. Rochaël MC. Lâmina de pele, psoríase. 2014.
29. Rochaël MC. Detalhe das alterações na psoríase. 2014.
30. Henseler T, Schmitt-Rau K. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008;47(10):1019-23.
31. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238-44.
32. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii65-8; discussion ii9-73.
33. Faria JR, Aarão AR, Jimenez LM, Silva OH, Avelleira JC. Inter-rater concordance study of the PASI (Psoriasis Area and Severity Index). *An Bras Dermatol.* 2010;85(5):625-9.
34. Wallace AB. The exposure treatment of burns. *Lancet.* 1951;1(6653):501-4.
35. Jacobson CC, Kimball AB. Rethinking the Psoriasis Area and Severity Index: the impact of area should be increased. *Br J Dermatol.* 2004;151(2):381-7.
36. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):861-7.
37. SBD SBDD-. Consenso Brasileiro de Psoríase e Guias de Tratamento. Brasil: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2009. p. 37-40.
38. Patel RV, Shelling ML, Prodanovich S, Federman DG, Kirsner RS. Psoriasis and vascular disease-risk factors and outcomes: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med.* 2011;26(9):1036-49.
39. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol.* 2011;147(4):419-24.
40. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(10):2411-8.
41. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. [Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities]. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103 Suppl 1:1-64.
42. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159 Suppl 2:2-9.
43. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol.* 1999;135(12):1479-84.
44. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 Suppl 2:3-11.
45. Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(3):313-24.

46. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2012.
47. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):586-92.
48. Mehta NN, Yu Y, Saboury B, Foroughi N, Krishnamoorthy P, Raper A, et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol*. 2011;147(9):1031-9.
49. Wu Y, Mills D, Bala M. Psoriasis: cardiovascular risk factors and other disease comorbidities. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(4):373-7.
50. Marques AH, Cizza G, Sternberg E. [Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29 Suppl 1:S27-32.
51. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1162-8.
52. Dawber TR, Kannel K, Lyell LP. An Approach to Longitudinal Studies in a Community: The Framingham Study. 2006;107.
53. Siegel D, Devaraj S, Mitra A, Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Jialal I. Inflammation, Atherosclerosis, and Psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012.
54. Roitt IM, Brodtkoff J, Male P. *Imunologia*. 6ª ed. São Paulo 2003.
55. Rao A, Avni O. Molecular aspects of T-cell differentiation. *Br Med Bull*. 2000;56(4):969-84.
56. Wang CQ, Akalu YT, Suarez-Farinas M, Gonzalez J, Mitsui H, Lowes MA, et al. IL-17 and TNF synergistically modulate cytokine expression while suppressing melanogenesis: potential relevance to psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(12):2741-52.
57. Sanmiguel JC, Olaru F, Li J, Mohr E, Jensen LE. Interleukin-1 regulates keratinocyte expression of T cell targeting chemokines through interleukin-1 receptor associated kinase-1 (IRAK1) dependent and independent pathways. *Cell Signal*. 2009;21(5):685-94.
58. Tamilselvi E, Haripriya D, Hemamalini M, Pushpa G, Swapna S. Association of disease severity with IL-1 levels in methotrexate-treated psoriasis patients. *Scand J Immunol*. 2013;78(6):545-53.
59. Nakajima A, Matsuki T, Komine M, Asahina A, Horai R, Nakae S, et al. TNF, but not IL-6 and IL-17, is crucial for the development of T cell-independent psoriasis-like dermatitis in Il1rn^{-/-} mice. *J Immunol*. 2010;185(3):1887-93.
60. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(8):633-52.
61. Neuner P, Urbanski A, Trautinger F, Möller A, Kirnbauer R, Kapp A, et al. Increased IL-6 production by monocytes and keratinocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1991;97(1):27-33.
62. Ferencik M, Rovensky J, Matha V, Holjencik Jj. *Dicionário de Imunologia*. Bratislava 2008.
63. Saggini A, Chimenti S, Chiricozzi A. IL-6 as a druggable target in psoriasis: focus on pustular variants. *J Immunol Res*. 2014;2014:964069.
64. Larsen CG, Anderson AO, Oppenheim JJ, Matsushima K. Production of interleukin-8 by human dermal fibroblasts and keratinocytes in response to interleukin-1 or tumour necrosis factor. *Immunology*. 1989;68(1):31-6.
65. Sticherling M, Bornscheuer E, Schröder JM, Christophers E. Localization of neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8-immunoreactivity in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 1991;96(1):26-30.

66. Skov L, Beurskens FJ, Zachariae CO, Reitamo S, Teeling J, Satijn D, et al. IL-8 as antibody therapeutic target in inflammatory diseases: reduction of clinical activity in palmoplantar pustulosis. *J Immunol*. 2008;181(1):669-79.
67. Jacob SE, Nassiri M, Kerdel FA, Vincek V. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2003;12(5):309-13.
68. Sticherling M, Sautier W, Schröder JM, Christophers E. Interleukin-8 plays its role at local level in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 1999;79(1):4-8.
69. Al-Robaee AA, Al-Zolibani AA, Al-Shobili HA, Kazamel A, Settin A. IL-10 implications in psoriasis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2008;2(1):53-8.
70. Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, Jasulaitis D, Leupold M, Audring H, et al. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. *J Clin Invest*. 1998;101(4):783-94.
71. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227-55.
72. Hall MA, McGlenn E, Coakley G, Fisher SA, Boki K, Middleton D, et al. Genetic polymorphism of IL-12 p40 gene in immune-mediated disease. *Genes Immun*. 2000;1(3):219-24.
73. Litjens NH, van der Plas MJ, Ravensbergen B, Numan-Ruberg SC, van Assen Y, Thio HB, et al. Psoriasis is not associated with IL-12p70/IL-12p40 production and IL12B promoter polymorphism. *J Invest Dermatol*. 2004;122(4):923-6.
74. Diamantino F, Ferreira A. [Future perspectives in the treatment of psoriasis: news in biological therapies]. *Acta Med Port*. 2011;24(6):997-1004.
75. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008;214(2):149-60.
76. Gottlieb AB, Chamian F, Masud S, Cardinale I, Abello MV, Lowes MA, et al. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J Immunol*. 2005;175(4):2721-9.
77. Dowlatshahi EA, Kavousi M, Nijsten T, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, et al. Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013;133(10):2347-54.
78. Waite JC, Skokos D. Th17 response and inflammatory autoimmune diseases. *Int J Inflam*. 2012;2012:819467.
79. Kylin E. Studies of the hypertension hyperglycemia hyperuricemia syndrome. *Zentralbl Innere Med*. 1923(44):105-27.
80. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition*. 1997;13(1):65; discussion 4, 6.
81. Hipertensão SBd, Cardiologia SBd, Metabologia SBdEe, Diabetes SBd, Obesidade SBdEd. [I Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84 Suppl 1:1-28.
82. Paoletti R, Bolego C, Poli A, Cignarella A. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(2):145-52.
83. Expert Panel on Detection Ea, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
84. Moraes AC, Fulaz CS, Netto-Oliveira ER, Reichert FF. [Prevalence of metabolic syndrome in adolescents: a systematic review]. *Cad Saude Publica*. 2009;25(6):1195-202.
85. Leão LSCdS, Barros ÉG, Koifman RJ. Prevalence of metabolic syndrome in adults referred to a nutrition out-patient clinic in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Cardiol*. 2010;23(2):93-100.
86. Liviakis L, Pogue B, Paramsothy P, Bourne A, Gill EA. Carotid intima-media thickness for the practicing lipidologist. *J Clin Lipidol*. 2010;4(1):24-35.

87. Taleb S, Romain M, Ramkhalawon B, Uyttenhove C, Pasterkamp G, Herbin O, et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *J Exp Med*. 2009;206(10):2067-77.
88. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-41.
89. Pitthan E, Martins OMO. Marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial: qual o papel na predição de risco? *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul*. 2010.
90. Casella Filho A, Araújo RGd, Galvão TG, Chagas ACP. Inflamação e Aterosclerose: Integração de Novas Teorias e Valorização dos Novos Marcadores. http://www.rbc.org.br/detalhe_artigo.asp?id=198: *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*; 2003
91. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. [V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
92. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-67.
93. Hong S. CM-Y, Woo J.T., Lee K.W., Nam M.-S., Hyun Baik S., Kim Y.S. and Park Y. Predicting cardiovascular outcomes by intima-medial thickness (IMT). *Diabetes* 2012. 2012;61(SUPPL. 1 (A115)).
94. Varma Y. AAA, Singh G., Sharma V.K., Gupta M., Rao N., Yadav B.S., Gupta R. and Sharma A. Correlation of carotid intima-medial thickness (CIMT) with the extent of coronary artery disease (CAD). *International Journal of Cardiology*. 2011;147(SUPPL.1(S7)).
95. Przywara B. PM, Opara M., Pluszczyk M., Kawecki D., Fudal M., Piaszyńska-Pindycka M., Irlík G., Jarzab J. and Nowalany-Kozielska E. The evaluation of the ultrasonic intima-media complex thickness in connective tissue disease patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2010;28(5):62(S73).
96. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.
97. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, et al. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation*. 2009;120(12):1084-90.
98. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37(1):87-92.
99. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6.
100. Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R. Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):112-6.
101. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*. 1993;24(9):1297-304.
102. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.

103. Cardiologia SBd, Hipertensão SBd, Nefrologia SBd. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Suppl):1-51.
104. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):14-22.
105. Zwiebel WJ, Pellerito J. *Introdução à Ultra-Sonografia Vascular.* 5a ed 2006. 576 p.
106. Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, Valbusa F, Marino F, Zamboni M, et al. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology.* 2009;218(2):110-3.
107. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72.
108. Diabetes SBd. Diretriz. Diretrizes SBD 2013-2014. São Paulo: José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio; 2014. 382 p.
109. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124(6):869-71.
110. Dermatologia SBd. Classificação dos fototipos de pele <http://www.sbd.org.br/cuidados/por-que-as-pessoas-tem-tons-de-pele-diferentes/> [Available from: <http://www.sbd.org.br/cuidados/por-que-as-pessoas-tem-tons-de-pele-diferentes/>].
111. IBGE. Gestão BMdPOe. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio: tabagismo 2008. Rio de Janeiro: IBGE; 2009. 134p p.
112. IBGE. Gestão. BMdPOe. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Rio de Janeiro: IBGE; 2014. 181p p.
113. WHO. CID-10- Classificação Estatística Internacional de Doenças. 3 ed: Universidade de São Paulo; 2008.
114. Kyriakou A, Patsatsi A, Vyzantiadis TA, Sotiriadis D. Serum levels of TNF- α , IL-12/23p40, and IL-17 in plaque psoriasis and their correlation with disease severity. *J Immunol Res.* 2014;2014:467541.
115. Buerger C, Richter B, Woth K, Salgo R, Malisiewicz B, Diehl S, et al. Interleukin-1 β interferes with epidermal homeostasis through induction of insulin resistance: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2012;132(9):2206-14.
116. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. Psoriasis therapy and cardiovascular risk factors: a 12-week follow-up study. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(6):423-32.
117. Duarte GV, Oliveira MeF, Cardoso TM, Follador I, Silva TS, Cavalheiro CM, et al. Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2013;52(2):177-81.
118. Al-Mutairi N, Nour T. The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: a randomized controlled prospective trial. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(6):749-56.
119. Arican O, Aral M, Sasmaz S, P. C. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005;5:273-9.
120. Tsimikas S, Duff GW, Berger PB, Rogus J, Huttner K, Clopton P, et al. Pro-inflammatory interleukin-1 genotypes potentiate the risk of coronary artery disease and cardiovascular events mediated by oxidized phospholipids and lipoprotein(a). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(17):1724-34.
121. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol.* 2005;4(4):198-203.
122. Economidou J, Barkis J, Demetriou Z, Avgerinou G, Psarra K, Degiannis D, et al. Effects of cyclosporin A on immune activation markers in patients with active psoriasis. *Dermatology.* 1999;199(2):144-8.

123. Filozof C, Fernández Pinilla MC, Fernández-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev.* 2004;5(2):95-103.
124. Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(6):645-9.
125. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* 2015;21(7):719-29.
126. Roberti ML, Ricottini L, Capponi A, Sclauzero E, Vicenti P, Fiorentini E, et al. Immunomodulating treatment with low dose interleukin-4, interleukin-10 and interleukin-11 in psoriasis vulgaris. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014;28(1):133-9.
127. Verghese B, Bhatnagar S, Tanwar R, Bhattacharjee J. Serum cytokine profile in psoriasis-a case-control study in a tertiary care hospital from northern India. *Indian J Clin Biochem.* 2011;26(4):373-7.
128. Borska L, Andrys C, Krejsek J, Hamakova K, Kremlacek J, Ettler K, et al. Serum levels of the pro-inflammatory cytokine interleukin-12 and the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with psoriasis treated by the Goeckerman regimen. *Int J Dermatol.* 2008;47(8):800-5.
129. Kingo K, Köks S, Silm H, Vasar E. IL-10 promoter polymorphisms influence disease severity and course in psoriasis. *Genes Immun.* 2003;4(6):455-7.
130. Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ, Armstrong AW. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2014;20(4):513-28.
131. Chu TW, Tsai TF. Psoriasis and cardiovascular comorbidities with emphasis in Asia. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012;147(2):189-202.
132. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1493-9.
133. Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO. [Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint]. *Ultraschall Med.* 2003;24(3):162-74.
134. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96(5):1432-7.
135. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(1):1-6.
136. El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, Omran E, George S, Neseem N, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(6):661-6.
137. Thakore AH, Guo CY, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Vasan RS, et al. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2007;99(11):1598-602.
138. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, Bagel J, Lebwohl M, Blauvelt A, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(1):168-77.

ANEXOS

ANEXO A - Termo de Aprovação do Comitê Científico



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
FACULDADE DE MEDICINA
COMISSÃO CIENTÍFICA

PARECER DO RELATOR

1. Título: adequado, claro, conciso?

SIM

2. Introdução: fundamentação, justificativa e relevância adequadas e pertinentes? Hipótese é apresentada?

SIM

3. Objetivos: claros e adequados?

SIM.

4. Métodos

a. **Delineamento:** clareza, mascaramento,...

Adequado para o propósito do estudo.

b. **Pacientes ou material:** critérios de inclusão e exclusão, fatores de confusão,...

Adequado.

c. **Aferição das variáveis:** limitações, subjetividade,...

As variáveis a serem analisadas estão descritas no texto.

d. **Estatística:** cálculo do tamanho da amostra, valor de p, poder, testes estatísticos,...

O cálculo do tamanho amostral consta no projeto, serão incluídos 120 pacientes no estudo.

5. Referências bibliográficas: revisão da literatura, estudos prévios relevantes,...

Adequada.

6. Avaliação final

a. Aprovado 17.10.12

b. Retornar com modificações para avaliação

c. Reprovado

• **Questões específicas** (em caso de retorno para modificações):

BPC
Bartira Ercília Pinheiro da L.
Coordenadora da Comissão Científica
FAMED - HSL - PUCRS

PUCRS

FACULDADE DE MEDICINA - HSL/PUCRS
Av. Ipiranga, 6690 - P. 60 - 3º andar - CEP 90610-000
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3304 - Fax (51) 3320-3040
E-mail: nuclem@pucrs.br
www.pucrs.br/medicina



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
FACULDADE DE MEDICINA
COMISSÃO CIENTÍFICA

Porto Alegre, 17 de outubro de 2012.

Senhor(a) Pesquisador(a)

A Comissão Científica da Faculdade de Medicina e do Hospital São Lucas da PUCRS aprovou seu projeto intitulado "Correlação de níveis séricos de IL-17 e IL-23 com ultrassonografia de carótidas em pacientes com psoríase".

O projeto, assim como todos os documentos que o acompanharam, os quais receberam a presente aprovação, devem ser submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa/PUCRS através da Plataforma Brasil, nas mesmas versões apresentadas a esta Comissão.

Atenciosamente

Profa Bartira E Pinheiro da Costa
Coordenador da Comissão Científica
FAMED-HSL/PUCRS

Ao Prof Dr Henrique Luiz Staub

ANEXO B - Termo de Aprovação do Comitê de Ética e Registro Plataforma Brasil

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação de níveis séricos de IL-17 e IL-23 com ultrassonografia de carótidas em pacientes com psoríase

Pesquisador: Henrique Luiz Staub

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 10054412.8.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 190.254

Data da Relatoria: 21/01/2013

Apresentação do Projeto: O projeto visa relacionar marcadores inflamatórios relacionados com a psoríase co preditores de síndrome metabólica representados pela espessura médio-intimal das carótidas no homem.

Objetivo da Pesquisa: Verificar o risco de pacientes com psoríase de apresentarem alterações mediointimais das carótidas relacionando IL-17 e IL-23 com ultrassom.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Risco mínimo face exame de sangue venoso único e ultrassom de carótidas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Importante face à falta de estudos prévios.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Adequados

Recomendações: Pendências quanto a termo de consentimento, cegamento de pesquisador e orçamento resolvidas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Pendências resolvidas.

Situação do Parecer: Aprovado

Endereço: Av.Ipiranga, 6681 Bairro: CEP:90.619-900 UF: RS Telefone:
513)320--3345 Município: (PORTO ALEGRE Fax: (513)320--3345 E-mail:
cep@puhrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL - PUC/RS



Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO ALEGRE, 29 de Janeiro de 2013

Assinado por: Rodolfo Herberto Schneider (Coordenador)

Endereço: Av.Ipiranga, 6681 Bairro: CEP:90.619-900 UF: RS Telefone:
(513)320--3345 Município: PORTO ALEGRE Fax: (513)320--3345 E-mail:
cep@puhrs.br

ANEXO C - Comprovante de Submissão de Artigo:

"Cytokine profile and atherogenesis in drug-free patients with mild psoriasis" à revista Journal of General Internal Medicine.

JGIM SUPPORT STAFF

Dear Dr. Lise,

Thank you for sending me your submission files. I have received the requested files and will send them to the editor today for consideration. We will be back in touch with you. Thanks!

Sincerely,

Rebecca Berry

Assistant Managing Editor, Journal of General Internal Medicine

APÊNDICES

APÊNDICE A - Cartaz



**DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL
SÃO LUCAS DA PUCRS**

CONVIDA PACIENTES COM

PSORÍASE

SEM ARTRITE E SEM USO DE MEDICAÇÃO ORAL
PARA A DOENÇA

PARA PESQUISA SEM CUSTOS NO HOSPITAL

AGENDAR: MICHELLE 51-30135274

dramizini@yahoo.com.br

APÊNDICE B - Questionário aplicado aos controles

PERFIL DE CONTROLES

Data: _____ Nome: _____

Idade: _____ Data Nascimento: _____ Médico: _____

Sexo () masculino () feminino Fototipo () I () II () III () IV () V

Procedência: _____ Telefone: _____

1. Apresentou sintomas infecciosos como gripe, resfriado, febre, coriza, tosse, ardência ao urinar ou diarreia nos últimos 15 dias?

2. Tem alguma doença? Não () Sim () Qual?

3. DM: Não () Sim () DM 2 () Quanto tempo do diagnóstico? Anos. Tratamento atual?

4. HAS: Sim () Não () Quanto tempo do diagnóstico? Anos. Tratamento atual?

5. História familiar de AVC ou IAM? Não () Sim () Quem?

6. História pessoal de AVC ou IAM? Não () Sim () Qual?

7. TABAGISMO- Nunca fumou () Ex-fumante () Fumante atual ()
Quantos/dia _____

8. ÁLCOOL- Nunca usou () Bebe 1x/mês ou menos () Bebe 1x/semana ou mais ()
Bebe diariamente () Quanto?

9. DEPRESSÃO: Sim () Não () Internações? Sim () Não () Tratamento atual?

10. Faz uso de outros remédios?

PESO: kg ALTURA: cm IMC: CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL: cm

EXAMES	VALORES

DADOS DA ULTRASSONOGRAFIA DE CARÓTIDAS

Espessura médio-intimal carótida D:

Espessura médio-intimal carótida E:

APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: Correlação de níveis séricos de citocinas com espessura médio-intimal de carótidas em pacientes com psoríase.

Equipe de Pesquisa: Michelle Lise, Henrique Staub.

Nome do Participante: _____

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

Os ambulatórios de Reumatologia e de Dermatologia do Hospital São Lucas da PUCRS atendem dezenas de pacientes portadores de psoríase.

Este estudo está sendo realizado para verificar a presença de alterações nas artérias carótidas, que são vasos sanguíneos do pescoço, e também alterações em substâncias presentes no sangue. Essas medidas podem mostrar a presença de um risco maior de desenvolver doenças cardiovasculares nas pessoas.

A ideia é estudar fatores relacionados ao estado cardiovascular dos pacientes com psoríase que possam influenciar na evolução clínica da doença e do tratamento. Estes testes poderão ajudar a diagnosticar precocemente alguns riscos presentes ou eventualmente auxiliar na formulação de novos tratamentos.

O QUE SERÁ FEITO?

Você está sendo convidado para uma entrevista com um dos pesquisadores, na qual será perguntado se deseja participar da pesquisa. Caso concorde, após assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, serão coletados dados de sua história médica pregressa, e explicados os procedimentos a serem realizados. Os procedimentos são os mesmos de sua avaliação periódica rotineira.

Será coletado um volume de aproximadamente 10 mL de sangue venoso para realizar a dosagem das citocinas. Em seguida, ou em outro momento, conforme organizado com o pesquisador, você passará por uma avaliação ecográfica de seu pescoço, para avaliar seus vasos sanguíneos. Também serão consultados dados do seu prontuário médico.

O material biológico coletado para pesquisa será congelado e armazenado até as análises realizadas pelos pesquisadores do laboratório de Imunologia da PUCRS e demais colaboradores. Os resultados serão publicados em revistas de circulação do meio médico e em congressos, mantendo sigilo da sua identidade.

Rubrica do Paciente/ Participante Rubrica do Pesquisador/Investigador

Para que o estudo possa ser realizado, é necessário que você faça a opção autorizando ou não a coleta dos diferentes materiais ou realização de exames:

Sangue: _____ **AUTORIZO (favor escrever SIM ou NÃO)**

Ecografia do pescoço: _____ **AUTORIZO (favor escrever SIM ou NÃO)**

Exame físico: _____ **AUTORIZO (favor escrever SIM ou NÃO)**

Análise genética: _____ **AUTORIZO (favor escrever SIM ou NÃO)**

OBS.: Nem todos os testes citados acima serão necessariamente realizados.

CONFIDENCIALIDADE

Os registros serão mantidos em segredo.

MATERIAL EM ESTUDO E ARMAZENAMENTO

O material poderá ser utilizado apenas para esta pesquisa, ou também ser armazenado para emprego em futuros estudos. É necessário que você faça a opção autorizando ou não o armazenamento para emprego futuro: _____

AUTORIZO (favor escrever SIM ou NÃO).

Se houver possibilidade de fazermos novas análises com o material coletado, será novamente solicitada a aprovação das Comissões de Ética em Pesquisa para realizar a avaliação adicional. Os estudos são desenvolvidos de forma anônima. Os resultados da pesquisa estarão disponíveis a você em qualquer momento por qualquer motivo.

LIBERDADE

A sua participação na pesquisa é totalmente voluntária e você pode desistir, a qualquer momento, sem prejuízo do tratamento e sem a necessidade de explicar o motivo.

Eu, _____ fui informado(a) pelo (a) _____ dos objetivos e justificativas dessa pesquisa de forma bem clara e detalhada. Recebi informações sobre cada passo que estarei envolvido(a). Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza, e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Estou ciente que as informações por mim fornecidas serão mantidas em segredo e usadas somente conforme opção acima. Fui informado(a) que se existem danos a minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização, conforme a lei. Também sei que não terei nenhum custo que seja relacionado à pesquisa.

Eu, _____
_____ concordo em participar da pesquisa acima descrita.

Participante

Pesquisador

Caso tenha novas perguntas sobre o estudo, você pode entrar em contato com a Dra. Michelle Lise, celular (51) 8427-3576, com o Dr. Henrique Staub (51) 3320-5057 e com o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS pelo fone (51) 3320-3345.

Esta pesquisa tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS. Sob as condições acima mencionadas, concordo em participar do presente estudo. Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovando-o e assinando-o após lê-lo com todo cuidado possível.

Porto Alegre, ____ de _____ de 20__.

Participante

Pesquisador

APÊNDICE D - Questionário aplicado aos casos

Ficha de Análise Clínica

PERFIL DE PACIENTES COM PSORÍASE

Data: _____

Nome: _____

Idade: _____ Data Nascimento: _____ Prontuário: _____

Sexo () masculino () feminino Fototipo () I () II () III () IV () V

Procedência: _____ Telefone: _____

1. Apresentou sintomas infecciosos como gripe, resfriado, febre, coriza, tosse, ardência ao urinar ou diarreia nos últimos 15 dias?
2. Tem alguma doença? Não () Sim () Qual?
3. DM: Não () Sim () DM1 () DM 2 () Quanto tempo do diagnóstico? Anos. Tratamento atual?
4. HAS: Não () Sim () Uso de remédios? Quais?
5. História familiar de AVC ou IAM? Não () Sim () Quem?
6. História pessoal de AVC ou IAM? Não () Sim () Qual?
7. TABAGISMO- Nunca fumou () Ex-fumante () Fumante atual () Quantos/dia _____
8. ÁLCOOL- Nunca usou () Bebe 1x/mês ou menos () Bebe 1x/semana ou mais () Bebe diariamente () Quanto?
9. DEPRESSÃO: Não () Sim () Internações? Sim () Não () Tratamento atual?
10. Faz uso de outros remédios?

PSORÍASE

Data do diagnóstico(ano):	Início dos sintomas (idade):	
Tipo clínico atual: vulgar () gutata () pustulosa() ungueal() inversa() eritrodérmica() palmoplantar()	Doença articular: Sim () Não ()	HF: Sim () Não ()
Tratamento atual:		

PESO: kg ALTURA: cm IMC: CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL: cm

BSA: PASI:

Extensão	Eritema	Infiltração	Descamação
0 (ausente)	0 (ausente)	0 (ausente)	0 (ausente)
1 (>10%)	1 (leve)	1 (leve)	1 (leve)
2 (10%-30%)	2 (moderado)	2 (moderado)	2 (moderado)
3 (30%-50%)	3 (intenso)	3 (intenso)	3 (intenso)
4 (50%-70%)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)
5 (70%-90%)			
6 (>90%)			

EXAMES LABORATORIAIS

EXAMES	VALORES

DADOS DA ULTRASSONOGRAFIA DE CARÓTIDAS

Espessura médio-intimal carótida D:

Espessura médio-intimal carótida E:

APÊNDICE E - Artigo Enviado para Publicação**CYTOKINE PROFILE AND INCREASED ATHEROGENESIS IN DRUG-FREE PATIENTS WITH MILD PSORIASIS**

Michelle Larissa Zini Lise¹, Talita Siara Almeida Baptista², Laura Esteves Petersen², Karen Harter³, Claudia de Almeida Lopes Ungaretti³, Elton Torres³, Henrique Luiz Staub⁴.

¹Doctor, Phd student in the Program of Medicine and Health Sciences of Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil; ²Biomedical, Laboratory of Immunosenescence, Institute of Biomedical Research, Faculty of Biosciences, PUCRS, Porto Alegre, Brazil; ³Doctor, Ultrasonography Service, Saint Lucas Hospital of PUCRS; ⁴Doctor, Phd, Rheumatology Department, Saint Lucas Hospital of PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author: Michelle Lise. Av. Soledade, 569/912, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 90470-340, Brazil. Telephone: +555184273576 Fax: +555130135274 Email: dramizini@yahoo.com.br

Author Contributions: Dr(s) Lise, Staub, had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Study concept and design: Lise, Staub. Acquisition, analysis, and interpretation of data: Lise, Staub, Baptista, Petersen, Ungaretti, Harter, Torres. Drafting of the manuscript: Lise, Staub, Baptista, Petersen, Ungaretti, Harter, Torres. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Lise, Staub. Obtained funding: Lise, Staub. Administrative,

technical, or material support: Lise, Staub, Baptista, Petersen, Torres. Study supervision: Staub.

The authors have no conflict of interest to declare.

Text word count: 2019.

Abstract:

Importance: The study of serum cytokines and carotid ultrasound examination were not performed jointly in psoriatic patients. The parallel analysis of these variables will enable a more detailed understanding of the inflammation in psoriasis, as well as the relationship between psoriasis, metabolic syndrome(MS), and atherosclerotic disease.

Objective: To investigate the link of subclinical atherogenesis with MS and psoriasis severity and the role of cytokines.

Design: Cross-sectional study. Disease activity was evaluated by the psoriasis area and severity index (PASI) and by the body surface area (BSA) by a trained dermatologist. We measured IL-12p70, TNF, IL-10, IL-6, IL-1 β and IL-8 concentrations by cytometer bead array and carotid intima-media thickness (cIMT) by blinded observers, controlling for diabetes (DM), hypertension, central adiposity and MS.

Setting: Outpatient clinic from a referral center.

Participants: All eligible patients over 18 years from our outpatient clinic from 2013 to 2014 were enrolled as well as volunteer controls from community, free of oral anti-inflammatory drugs and autoimmune diseases.

Results: Sixty-five patients and 64 controls were studied. Over 84% had vulgar form of psoriasis, less than 45% of the patients had severe disease (considered as PASI or BSA ≥ 10). Central obesity was present in almost 30% of patients, and overweight in 55%, with a median BMI of 27,11 and over 32% were dyslipidemic. Previous DM, current impaired fasting glucose and smoking significantly predominated in cases ($p < .05$). Median of IL-12p70, TNF, IL-1 β and IL-10 were significantly lower in cases than controls (adjusted $p < .05$). Altered cIMT (≥ 0.9 mm) was higher in cases ($p = .039$). IL-12p70 concentrations correlated with both PASI and BSA ($r > .3$; $p < .05$). Serum IL-10 was significantly lower in psoriatic patients with MS ($p = .006$), finding not observed in controls.

Conclusion: cIMT data pointed to subclinical atherogenesis in psoriatics even with mild disease. IL-12p70 levels associated to active disease, and a low serum IL-10 related to MS in psoriatic patients. Our data suggest that psoriasis was a condition for IL-10 depletion in individuals with MS and that even patients with mild disease should be evaluated to subclinical atherogenesis.

Keywords: psoriasis, cytokines, carotid intimal-media thickness, atherogenesis.

Introduction

Psoriasis is a chronic, autoimmune disorder characterized by skin or joint (or both) manifestations[1]. Up to 2% of general population can be affected[1, 2]. An increased frequency of obesity, metabolic syndrome (MS) and cardiovascular disease has been reported in psoriasis; such comorbidities are probably mediated by T-helper 1 (Th1) cytokines[3].

Of interest, an imbalance between endothelial damage and repair, as well as systemic inflammation, have been linked to early atherosclerosis in psoriatic patients, independently of MS[4]. In this context, the carotid intima-media thickness (cIMT) has been utilized as a marker of subclinical atherosclerosis and as a robust predictor of cardiovascular events[5]. The association of psoriasis with accelerated atherogenesis is nowadays a topic of major interest.

In the current study, we set out to compare levels of pro and anti-inflammatory cytokines, as well as the cIMT, in psoriatic patients and healthy controls. We aimed to correlate cIMT and cytokine each other, and each of them with disease activity. Finally, we averigated an eventual association of MS with the exposure variables (cytokines, IMT).

Material and methods

Study design and population

This cross-sectional study included all patients above 18 years of age with psoriasis followed in our outpatient clinic that fits inclusion and exclusion criteria. There were no dropouts. Exclusion factors were therapy with anti-inflammatory, immunosuppressants or biological agents; current phototherapy; concomitant psoriatic arthritis or other autoimmune systemic disorders; neurological disturbs such as epilepsy or dementiae; renal insufficiency; transplant; cancer on current treatment; pregnancy, and infectious diseases present in the last fifteen days before blood sample collection.

According to a previous description [6], patients were diagnosed psoriasis and classified into different forms of disease by a trained

Dermatologist. Controls without psoriasis were recruited from general population.

Biochemical examinations were performed for the diagnosis of metabolic syndrome. Multiple soluble cytokines (IL-8, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF, and IL-12p70) were simultaneously measured by flow cytometry using the cytometric bead array (CBA) Human Inflammatory Cytokine Kit (BD Biosciences). Acquisition was performed with a FACSCanto II flow cytometer (BD Biosciences). The instrument has been checked for sensitivity and overall performance with Cytometer Setup & Tracking beads (BD Biosciences) prior to data acquisition. Quantitative results were generated using FCAP Array v1.0.1 software (Soft Flow Inc., Pecs, Hungary).

The body surface area (BSA) and the psoriatic area severity index (PASI) were utilized to assess disease activity. A BSA [11] and a PASI [12] above 10 were considered elevated. An experienced Radiologist, blind to clinical data and cytokine concentrations, calculated the cIMT according to Mannheim consensus. An cIMT \geq .9 mm was considered as altered[13]. This study was approved by the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Brazil, institutional board. All participants signed informed consent term.

Sample size and power estimates

The sample size of 59 individuals with the variable (psoriasis) and 59 without ($m=1$) was calculated considering that the average difference between individuals is moderate to large, it was also established necessary that an actual difference between cases and controls of 0.6 standard deviation units ($\sigma = .6$) would be able to properly remove the null hypothesis of the equality of the

population means of these two groups with probability (power), .9 (90%). There was interest a priori in comparing psoriatic cIMT and cytokines vs. controls; hence a significance level of .05 was used for all comparisons, so the Type I error associated with test of this null hypothesis is .05 (α), i.e., it is accepted that the hypothesis is wrong at 1:20 occurrences.

Identification of confounders

Potential confounders to the measurement of the variables were searched in both groups: age, sex, phototype, diabetes mellitus (DM) [7], hypertension[8], history of stroke, history of myocardial infarction, current smoking[9], alcohol intake (considered positive if present in the last 30 days), body mass index (BMI), central obesity, dyslipidemia (so considered if individual on antilipidemic drugs), MS [10], and depression.

Statistical analysis

Results were presented as mean and standard deviation (SD) for data normally distributed, or median (interquartile interval) for non-parametric data. Categorical variables were expressed in percentage and compared using the T-Student test or Fisher test. Group comparison was carried out using the Mann-Whitney test; we utilized analysis of covariance (ANCOVA) for adjustment of confusion factors. The Spearman coefficient was employed to calculate correlations of continuous variables (cytokines and disease activity index). Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences, SPSS 21.0 Statistics (IBM, Chicago, IL, EUA). p values < .05 were considered significant.

Results

Sixty-five patients and sixty-four controls were studied. In the psoriatic population, the age of disease onset (mean plus standard deviation, SD) was 31.6±16.0, while disease duration was 19.3±13.4 years. The vulgaris form of psoriasis was diagnosed in 55 patients (84.6%). Family history of psoriasis was referred by 28 patients (43.1%). Mean BSA was 11.8±12.4; a BSA above 10 was seen in 28 patients (43.1%). Mean PASI was 6.60± 6.56; a PASI above 10 was demonstrated in 20 patients (30.8%).

Demographic and clinical data from patients and controls are shown in table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of psoriatic patients and controls

		Cases (n:65)	Controls (n:64)	p
Age (mean ± SD)		51.0 ± 14.5	49.20 ± 12.4	.454#
Males		33 (50.8%)	32 (50 %)	>.999*
Phototype	2	12 (18.5%)	24 (37.5%)	.042*
	3	44 (67.7%)	35 (54.7%)	
	4	8 (12.3%)	3 (4.7%)	
	5	1 (1.5%)	2 (3.1%)	
Diabetes mellitus		10 (15.4%)	2 (3.1%)	.030*
Hypertension		20 (30.8%)	15 (23.4%)	.429*
Hystory of stroke		1 (1.5%)	1 (1.6%)	>.999*
Hystory of MI		1 (1.5%)	0 (0%)	>.999*
Current smoking		18 (27.7%)	4 (6.3%)	.002*
Alcohol intake		49 (75.3%)	58 (90.6%)	.034*
Depression		17 (26.2%)	10 (15.6%)	.194*
BMI (mean ± SD)		27.1 ± 6.1	26.8 ± 3.9	.337*
Abnormal BMI (>25)		36 (55.4%)	46 (71.9%)	.067*
Impaired fasting glucose		16 (24.6%)	6 (9.4%)	.034*
Dyslipidemia		21 (32.3%)	31 (48.4%)	.074*
Metabolic syndrome		11 (16.9%)	12 (18.8%)	.822*
Family history of stroke		19 (29.2%)	20 (31.3%)	.849*
Family history of MI		22 (33.8%)	24 (37.5%)	.715*

n: sample number; SD: standard deviation; MI: myocardial infarction; BMI: body mass index; #T Student test; *Fisher test.

Groups distributed homogeneously as to the majority of variables. Lower phototype and alcohol intake were significantly more frequent in controls, whereas DM and current smoking significantly prevailed in cases. Central obesity was present in almost 30% of patients, and overweight in 55%, with a median BMI of 27,11 and over 32% were dyslipidemic.

Serum cytokine concentrations of cases and controls are seen in table 2.

Table 2. Cytokine concentrations (pg/mL, median) in psoriatic patients and controls

n:129	Cases (n:65)	Controls (n:64)	p*	p**
IL-12p70 (pg/mL) ME(IR)	4.86 (4.23-5.42)	5.23 (4.69-5.77)	.042	.036
TNF (pg/mL) ME(IR)	5.29 (4.45-5.64)	5.78 (5.15-6.32)	.001	<.001
IL-10 (pg/mL) ME(IR)	7.36 (6.64-8.04)	7.70 (7.19-8.35)	.014	.028
IL-6 (pg/mL) ME(IR)	6.86 (6.01-7.98)	6.63 (6.10-7.64)	.912	.378
IL-1 β (pg/mL) ME(IR)	6.48 (6.06-7.14)	7.01 (6.44-7.56)	.042	.006
IL-8 (pg/mL) ME(IR)	6.46 (5.28-8.90)	6.54 (5.86-7.88)	.808	.540

n: sample number; ME: median; IR: interquartile range;*Mann-Whitney test. **Data adjusted for phototype, diabetes mellitus, current smoking and alcohol intake using ANCOVA.

The IL-12p70, TNF, IL-10 and IL-1 β medians were lower in cases than controls ($p < .05$). After adjustment for confusion factors (phototype, diabetes mellitus, current smoking and alcohol abuse) using ANCOVA, significance was maintained for the all the forementioned cytokines.

Fifty-four psoriatic patients and 59 controls had cIMT measured. An altered cIMT ($\geq .9$ mm) was detected in 13 psoriatic patients (23.6 %) and 5 controls (8.5%). This difference was statistically significant ($p = .038$, Fisher test).

The associations of an altered cIMT with cytokine concentrations and index of clinical activity of psoriasis can be seen in table 3.

Table 3. Association of altered cIMT with cytokine concentrations (pg/mL, median, IR) and index of clinical activity in psoriatic patients

Altered cIMT ($\geq .9$ mm)	Yes (n:13)	No (n:42)	P*
IL-12p70 (pg/mL) ME(IR)	4.89 (4.23-5.39)	4.61 (4.14-5.48)	.656
TNF (pg/mL) ME(IR)	5.24 (4.47-5.87)	5.24 (4.48-5.81)	.820
IL-10 (pg/mL) ME(IR)	7.34 (6.64-7.97)	7.45 (6.55-8.31)	.976
IL-6 (pg/mL) ME(IR)	6.48 (5.65-7.91)	7.27 (6.27-7.61)	.332
IL-1 β (pg/mL) ME(IR)	6.48 (6.05-7.27)	6.39 (5.87-6.91)	.586
IL-8 (pg/mL) ME(IR)	5.99 (4.79-8.77)	6.61 (5.63-8.89)	.394
BSA (%) ME(IR)	8 (2-16)	6 (2-18)	.882
PASI ME(IR)	3.25(0.78-11.43)	6.00 (1.70-10.00)	.620

n: sample number; cIMT: carotid intima-media thickness; BSA: body surface area; PASI: psoriasis area and severity index; ME: median; IR: interquartile range; *Mann-Whitney test.

In patients with altered cIMT, there were no differences in cytokine levels and disease activity as measured by the BSA and PASI in psoriatic patients.

Table 4 shows the correlations of cytokine levels with index of disease activity (PASI and BSA) in psoriatic patients.

Table 4. Correlations of cytokine concentrations and index of disease activity in psoriasis (PASI and BSA)

n:65		PASI	BSA
IL12p70	rs	.305	.320
	P	.014	.009
TNF	rs	.191	.186
	P	.128	.138
IL10	rs	.112	.151
	P	.374	.230
IL6	rs	.227	.226
	P	.069	.070
IL1 β	rs	.177	.158
	p	.159	.210
IL8	rs	.209	.207
	p	.094	.098

n: sample number; BSA: body surface area; PASI: psoriasis area and severity index; rs: Spearman coefficient of correlation.

A significant correlation of IL-12p70 levels, but not of other cytokines, with PASI and BSA were demonstrated in psoriatic patients.

In psoriatic patients, the associations of MS with cytokine levels, cIMT and disease activity are seen in table 5.

Table 5. Association of metabolic syndrome (MS) with cytokine concentrations (pg/mL, median, IR), altered cIMT (≥ 0.9 mm) and index of disease activity in patients with psoriasis (PASI and BSA, median)

	MS present	MS absent	P*
	n:11	n:54	
IL12p70 (pg/mL) ME(IR)	4.61 (4.23-5.05)	4.92 (4.23-5.50)	.363
TNF(pg/mL) ME(IR)	4.60 (3.95-5.41)	5.24 (4.59-5.90)	.093
IL10 (pg/mL) ME(IR)	6.53 (6.15-6.99)	7.49 (6.85-8.07)	.006
IL6 (pg/mL) ME(IR)	6.60 (6.03-7.16)	7.05 (5.94-8.05)	.506
IL1 β (pg/mL) ME(IR)	6.15 (5.64-6.68)	6.56 (6.09-7.33)	.070
IL8 (pg/mL) ME(IR)	7.23 (4.71-9.36)	6.44 (5.32-8.77)	.979
PASI ME(IR)	10.4(1.00-16.20)	1.20(3.10-10.50)	.214
BSA ME(IR)	12(4-24)	7(2-16)	.186
Altered cIMT	n:9	n:46	.428 \diamond
	3(33.3%)	10(21.7%)	

MS: metabolic syndrome; n: sample number; cIMT: carotid intima-media thickness; BSA: body surface area; PASI: psoriasis area and severity index; ME: median; IR: interquartile range; *Mann-Whitney; Δ Fisher test.

The median of IL-10 was significantly lower in psoriatic patients with MS as compared to those without MS.

In controls, differently, the presence of MS did not associate to cytokines levels and cIMT ($p > .05$, Mann-Whitney test).

Discussion

Our study looked at the potential link of psoriasis with subclinical atherogenesis. We evaluated two exposition variables (cytokines, cIMT) in psoriatics and controls, and tried to correlate each other and both with disease

activity. Overall, our psoriatic population was of middle-age individuals with disease of long duration. The vulgaris form of psoriasis largely predominated.

The majority of our patients showed low BSA and PASI. The decision for including patients free of anti-inflammatory and immunosuppressant was certainly responsible for this bias towards milder disease, which on the other side probably improved the accuracy of laboratory cytokine profile.

Variables such as hypertension, personal and family history of stroke or myocardial infarction, dyslipidemia, body mass index and depression were seen in patients and controls in a similar fashion. While previous diabetes mellitus, actual impaired fasting glucose and smoking significantly prevailed in psoriatics, the frequency of MS (approximately 20%) was alike in both groups. Knowingly, MS is much prevalent in general population[14]; the high MS frequency in our controls reflects this scenario. The fact that we studied patients with mild psoriasis might also explain the similar frequency of MS in psoriatics and controls.

When compared to controls, our patients with psoriasis presented low concentrations of proinflammatory cytokines (IL-12p70, TNF, IL-1 β), even after adjustment for confusion factors. It has been postulated that Th1, Th17 and Th22 cytokines play an important pathogenetic role in psoriasis; indeed, interferon (IFN) γ , IL-2, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26, and TNF- α were all increased in serum and lesional skin [11]. Also differently from our data, a 2005 study reported that serum TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, and IL-18 levels were significantly higher in active psoriatic patients than in controls [12].

In our study, the predominance of patients with mild and inactive disease could account for the low profile of proinflammatory cytokines. Corroborating our findings, serum levels of IL-12/23p40 and IL-17 were equivalent in psoriatic patients and controls, according to a recent study [13]. Yet in 2003, a group of authors had already reported low levels of IL-12 in psoriatics [14]. As seen, data regarding the role of proinflammatory cytokines in psoriasis are far from clear.

Although the IL-12p70 levels of our patients did not differ from controls, we demonstrated a particular correlation of IL-12 levels with disease activity as measured by the BSA and PASI. In 2010, a study demonstrated high serum levels of IL-12 and other inflammatory cytokines in patients with psoriasis as compared to controls; increased serum levels IL-12, as well as of Th1 and Th17 cytokines, correlated with PASI [15]. In fact, IL-12 seems to play a pivotal role in T cell responses in psoriasis [16]. Blocking of IL-12 and IL-23 with ustekinumab has been a useful therapeutic strategy for these patients [17].

Our data revealed low IL-10 levels in psoriatics as compared to controls, even after adjustment for confusion factors. It is an intriguing finding. IL-10 is an immunosuppressive molecule by inhibiting the Th1 cytokine profile, and a cardinal cytokine in psoriasis [18]. Low IL-10 levels have been reported in psoriatic patients [15, 19], but other authors did not confirm this finding [20]. IL-10 promoter polymorphisms might be responsible by low or high IL-10 secretion and disease severity in psoriasis [21]. Of note, treatment with low-dose IL-10, in conjunction with IL-4 and IL-11, was proved effective in psoriasis vulgaris in a recent clinical trial [17].

Psoriasis is linked to an increased risk of atherosclerosis. A common mechanism explaining both disorders probably involves the Th1 and Th17

network [22]. It is known that subclinical atherosclerosis can be measured by cIMT, which improves early intervention in risk groups.

Our study showed that the frequency of altered cIMT was higher in psoriatics than controls, even mostly psoriatics having mild disease, which identifies the presence of atherosclerosis already in these patients.

Nevertheless, an abnormal cIMT did not associate to cytokine levels as a whole, neither with disease activity. Thus, atherogenesis in psoriasis might be mediated by a mechanism other than the cytokine net. Of importance, therapy with methotrexate and TNF blockers reduced cardiovascular events in psoriatic patients, according to a recent study. Ustekinumab, in turn, was useful in decreasing cardiovascular risk only in the long-term [23].

We also looked for an eventual association of MS with the exposition variables in psoriatics and controls. Interestingly, an association of MS with low IL-10 was noticed in patients, but not in controls. Our data suggest that psoriasis, as a chronic inflammatory disease, was a condition for IL-10 depletion in individuals with MS.

Our study has limitations, which must be commented. Sample was selected by a rigid inclusion criteria (drug-free individuals and, as a consequence, patients with milder disease). Cytokine profile would be probably different in patients with more severe and active disease. Even so, an interesting depletion of IL-10 plus a defined correlation of IL-12p70 with disease activity were demonstrated in psoriatics. As other limitation, logistic problems did not allow cIMT data for all patients tested for cytokines.

Conclusions:

In summary, cIMT data pointed to the presence of subclinical atherosclerosis in psoriatics. Both proinflammatory (IL-12p70, TNF, IL-1 β) and anti-inflammatory (IL-10) cytokine profiles were downregulated in our population with mild psoriasis. Increasing levels of IL-12p70, but no other cytokines, associated to active disease. Low IL-10 was observed in psoriatic patients, in particular those with MS. Further studies may clarify the link of cytokines, particularly IL-12 and IL-10, with atherogenesis and MS in psoriasis. We suggest that even patients with mild psoriasis should be evaluated to subclinical atherogenesis.

Correspondence: Michelle Lise. Av. Soledade, 569/912, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 90470-340, Brazil (dramizini@yahoo.com.br).

Author Contributions: Dr(s) Lise, Staub, had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Study concept and design: Lise, Staub. Acquisition, analysis, and interpretation of data: Lise, Staub, Baptista, Petersen, Ungaretti, Harter, Torres. Drafting of the manuscript: Lise, Staub, Baptista, Petersen, Ungaretti, Harter, Torres. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Lise, Staub. Obtained funding: Lise, Staub. Administrative, technical, or material support: Lise, Staub, Baptista, Petersen, Torres. Study supervision: Staub.

Financial Disclosure: None reported

Funding/Support: This work was partially supported by the Higher Education Personnel Improvement Coordination- CAPES.

Disclaimer: CAPES had no role in any part of the work.

Acknowledgment: Statistical analysis: we are indebted to Mário Bernardes Wagner, PUCRS/UFRGS.

References

1. Boehncke, W.H. and M.P. Schön, Psoriasis. *Lancet*, 2015.
2. Kim, N., B. Thrash, and A. Menter, Comorbidities in psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg*, 2010. 29(1): p. 10-5.
3. Gulliver, W., Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*, 2008. 159 Suppl 2: p. 2-9.
4. Pirro, M., et al., Systemic inflammation and imbalance between endothelial injury and repair in patients with psoriasis are associated with preclinical atherosclerosis. *Eur J Prev Cardiol*, 2015. 22(8): p. 1027-35.
5. Lorenz, M.W., et al., Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2007. 115(4): p. 459-67.
6. Naldi, L. and D. Gambini, The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*, 2007. 25(6): p. 510-8.
7. Chobanian, A.V., et al., The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003. 289(19): p. 2560-72.
8. Grundy, S.M., et al., Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol*, 2005. 4(4): p. 198-203.
9. Filozof, C., M.C. Fernández Pinilla, and A. Fernández-Cruz, Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev*, 2004. 5(2): p. 95-103.
10. Expert Panel on Detection, E.a., and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001. 285(19): p. 2486-97.
11. Michalak-Stoma, A., et al., Cytokine network in psoriasis revisited. *Eur Cytokine Netw*, 2011. 22(4): p. 160-8.
12. Arican O, et al., Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.*, 2005. 5: p. 273-9.
13. Kyriakou, A., et al., Serum levels of TNF- α , IL-12/23p40, and IL-17 in plaque psoriasis and their correlation with disease severity. *J Immunol Res*, 2014. 2014: p. 467541.
14. Jacob, S.E., et al., Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*, 2003. 12(5): p. 309-13.
15. Takahashi, H., et al., Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2010. 35(6): p. 645-9.

16. Teng, M.W., et al., IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*, 2015. 21(7): p. 719-29.
17. Roberti, M.L., et al., Immunomodulating treatment with low dose interleukin-4, interleukin-10 and interleukin-11 in psoriasis vulgaris. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2014. 28(1): p. 133-9.
18. Asadullah, K., et al., IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. *J Clin Invest*, 1998. 101(4): p. 783-94.
19. Verghese, B., et al., Serum cytokine profile in psoriasis-a case-control study in a tertiary care hospital from northern India. *Indian J Clin Biochem*, 2011. 26(4): p. 373-7.
20. Borska, L., et al., Serum levels of the pro-inflammatory cytokine interleukin-12 and the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with psoriasis treated by the Goeckerman regimen. *Int J Dermatol*, 2008. 47(8): p. 800-5.
21. Kingo, K., et al., IL-10 promoter polymorphisms influence disease severity and course in psoriasis. *Genes Immun*, 2003. 4(6): p. 455-7.
22. Chu, T.W. and T.F. Tsai, Psoriasis and cardiovascular comorbidities with emphasis in Asia. *G Ital Dermatol Venereol*, 2012. 147(2): p. 189-202.
23. Hugh, J., et al., From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2014. 70(1): p. 168-77.