



PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES COM PSORÍASE DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Fabíola de Souza e Mello Pereira

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Sueli Coelho da Silva Carneiro
Prof. Dr. Absalom Lima Filgueira

Rio de Janeiro
Fevereiro/2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Pereira, Fabíola de Souza e Mello

Perfil Lipídico dos Pacientes com Psoríase do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro / Fabíola de Souza e Mello Pereira. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2008.

xv, 144 f. : il. ; 31 cm.

Orientadores: Sueli Coelho da Silva Carneiro e Absalom Lima Filgueira.

Dissertação (Mestrado) – UFRJ, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina – Dermatologia, 2008.

Referências Bibliográficas: f. 113-121

1. Psoríase. 2. Lipídios. 3. Doenças Vasculares. 4. Dermatologia – Tese. I. Carneiro, Sueli Coelho da Silva. II. Filgueira, Absalom Lima III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina – Dermatologia. IV. Título.

PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES COM PSORÍASE DO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Fabíola de Souza e Mello Pereira

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Sueli Coelho da Silva Carneiro
Prof. Dr. Absalom Lima Filgueira

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Aprovada por:

Presidente, Prof^a. Dr^a. Márcia Ramos-e-Silva

Prof^a. Dr^a. Fabíola Alves Araújo Reis

Prof. Dr. Célio Abdalla

Rio de Janeiro
Fevereiro/2008

Aos meus pais, Rosa e Milton, que sempre me incentivaram a buscar o conhecimento de forma incansável. Com eles aprendi que somente a qualificação e competência profissionais, junto à ética, formam um profissional digno. Obrigada pela doação sempre incondicional e por toda uma vida construída no exemplo de amor paterno, conjugal, fraterno e ao próximo.

Ao meu irmão Marcio, meu amigo e grande protetor de todas as horas, desde a infância.

Aos meus padrinhos Ed e Francisco e queridos tios Emmanuel e Norma, pelo apoio e solidariedade nas horas de angústia.

Ao meu marido Angelo, sempre com sua confiança e otimismo habituais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de certa forma contribuíram na realização deste trabalho, em especial:

À orientadora Prof^a. Dr^a. Sueli Coelho da Silva Carneiro, por acreditar que eu seria capaz de realizar este trabalho e por aceitar ser minha orientadora. Pela participação ativa em todos os momentos, na escolha e no estudo do tema, na redação do projeto, na coleta de dados e na redação do trabalho. Qualidades como determinação, seriedade e dedicação inesgotável fazem de você alguém especial, não só como profissional, mas também como pessoa. A sua contribuição na minha formação profissional foi fundamental. Obrigada por me ensinar tanto e apontar sempre o melhor caminho. Tenho enorme gratidão e muita admiração por você.

Ao Prof. Dr. Absalom Lima Filgueira, que com o seu trabalho e determinação defendeu este curso de pós-graduação em Dermatologia. Mesmo nos momentos difíceis, nunca desistiu. Obrigada pela oportunidade de realização deste mestrado.

À Professora Márcia Ramos-e-Silva, por aceitar fazer parte da minha banca examinadora e por tudo que me ensinou durante o meu curso de aperfeiçoamento em Dermatologia.

Ao Professor e amigo querido Célio Abdalla, por seu exemplo de dedicação à profissão, à família e ao próximo. Nunca serei grata o suficiente pela confiança em mim depositada e pelo carinho com que fui recebida pela família Abdalla.

À Professora Fabíola Alves Araújo Reis, que através da iniciação científica ampliou meu universo na medicina e que, por encontros e reencontros, sempre deixa a sua contribuição na minha trajetória.

À Equipe da Bioquímica e da Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, pessoas sem as quais nada poderia ter sido realizado. Jamais agradecerei o suficiente pela solicitude e total disponibilidade de pessoas que, desde o primeiro contato, sempre me dispensaram sua atenção.

Às secretárias Gilsara Jaccoud da Costa e Deise Pereira da Cunha por sua eficiência e pelo carinho de sempre.

Aos amigos Flavia de Freire Cássia, Eduardo Henrique Jorge Lago, Fátima Pessanha Fagundes, Maria Augusta Castro Japiassu, Arles Martins Brotas, Luiza Erthal Britto Kassuga, Marcelo Brollo e Simone Pereira, pela força sem igual.

Aos meus amigos da Agência Nacional de Saúde, pela compreensão e paciência nestes tempos difíceis.

Aos meus cunhados Adriano e Vander, minha sogra Teresa e tia Heloísa, pelas inúmeras ajudas nos momentos de aflição.

Aos primos Laura Sylvia, Cristina, Gisele, Elaine, Emília, Andréia, Marcelo Henrique, Guilherme, Eduardo, Rogério e Gustavo, pela amizade e por acreditarem em mim.

Aos pacientes e seus acompanhantes que, mesmo diante das enormes adversidades, ainda encontram forças para fazer parte deste estudo. São brasileiros como estes que tornam possível a realização desta e de inúmeras outras dissertações neste hospital e que pouco crédito levam por tamanha contribuição.

RESUMO

PERFIL LIPÍDICO DOS PACIENTES COM PSORÍASE DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Fabiola de Souza e Mello Pereira

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Sueli Coelho da Silva Carneiro
Prof. Dr. Absalom Lima Filgueira

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Fundamentos: A psoríase é uma doença inflamatória crônica recidivante da pele, de alta prevalência na população. Está relacionada à transmissão genética e vem sendo associada a alterações no metabolismo dos lipídios e a um maior risco de doenças cardiovasculares. **Objetivos:** Estudar o perfil lipídico de pacientes com psoríase do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal Rio de Janeiro. **Material e métodos:** Foram avaliados 108 pacientes de ambos os sexos, maiores de 20 anos de idade, com psoríase de leve a grave, comparados a 73 indivíduos normais, no período de novembro de 2004 a maio de 2006. Todos os participantes não estavam em uso de nenhuma medicação que afetasse o metabolismo lipídico nos últimos seis meses (metotrexato, ciclosporina, acitretina, hipolipemiantes, anticoncepcionais, hormônios tireoidianos etc.). Os grupos de pacientes e de controles eram semelhantes no sexo, idade, hábitos e IMC e ambos não apresentavam comorbidades associadas (diabetes, obesidade, hipertensão arterial, síndrome nefrótica, doença hepática, alcoolismo etc.) **Protocolo de Estudo:** Aplicou-se um questionário com dados de anamnese e de exame físico. Foram avaliadas doenças associadas e uso de medicações, hábitos (sedentarismo, tabagismo, etilismo), história familiar de dislipidemia, índice de massa corpórea (IMC), além da realização do escore PASI (psoriasis area score index). Coletou-se sangue periférico após 12 horas de jejum para as dosagens séricas de colesterol total, LDL-c, HDL-C, apoA, apoB, Lp(a) e triglicerídeos. **Resultados:** Observou-se que o grupo psoríase apresentou níveis de **HDL-c** ($p = 0,0001$) e **Lp(a)** ($p = 0,0001$) significativamente menor, e **TG** ($p = 0,0001$), **apo B** ($p = 0,0001$) maior que o grupo controle, na amostra geral. O mesmo foi verificado na comparação entre os gêneros. O grupo psoríase apresentou proporção de **etilismo** (31,%; $p = 0,012$), **HDL-c alterado** (61 %; $p = 0,0001$), **TG > 150 mg/dL** (36,2%; $p < 0,0001$), **apo B > 100mg/dL** (62%; $p < 0,0001$) maior e **Lp(a) > 35mg/dL** (0,9%; $p = 0,0002$) menor que o grupo controle, na amostra geral. O grupo psoríase apresentou proporção de **etilismo** (38,5,%; $p < 0,0001$), **HDL-c < 40mg/dL** (68,3%; $p = 0,001$), **TG > 150mg/dL** (44,4%; $p < 0,0001$), **apo B > 100mg/dL** (61,5%; $p = 0,004$) maior que o grupo

controle, no sexo masculino. No sexo feminino o grupo psoríase apresentou proporção de **HDL-c < 50mg/dL** (50 %; $p = 0,001$), **TG > 150mg/dL** (23,8 %; $p = 0,037$) e **apo B > 100mg/dL** (62,8%; $p = 0,001$) maior que o grupo controle. Não se observou correlação significativa das variáveis clínicas e laboratoriais com o PASI nos pacientes com psoríase. Observou-se que o sexo masculino apresentou o escore PASI (mediana de 7,6) significativamente maior que o sexo feminino (mediana de 4,1), com $p = 0,011$. **Conclusões:** A comparação do perfil lipídico entre os pacientes com psoríase e os controles destacou níveis de triglicerídeos e apo B mais elevados e HDL-c séricos reduzidos entre os pacientes portadores de psoríase. Com relação ao colesterol total, apoA, Lp(a) e LDL-c não houve a mesma relação estatística.

Palavras-chave: Psoríase, Lipídios, Doenças Vasculares

ABSTRACT

SERUM LIPIDS AND LIPOPROTEINS IN PATIENTS WITH PSORÍASIS AT CLEMENTINO FRAGA FILHO HOSPITAL OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF RIO DE JANEIRO

Fabiola de Souza e Mello Pereira

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Sueli Coelho da Silva Carneiro
Prof. Dr. Absalom Lima Filgueira

Abstract da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Dermatologia), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Dermatologia).

Background: Psoriasis is a chronic, recurrent, inflammatory cutaneous disease of a high prevalence in general population. It's genetically determined and have been associated with an abnormal plasma lipid metabolism and with an increased cardiovascular risk. **Objectives:** The aim of this study was to determine lipid profile in psoriatic ambulatory patients from Clementino Fraga Filho's Hospital at the Federal University of Rio de Janeiro. **Methods:** A cross-sectional study was performed in 108 patients from both sex, older than 20 years, with mild to severe psoriasis, and compared to 73 healthy individuals, from november 2004 to may 2006. All individuals had not taken any medication known to affect lipid metabolism (metotrexate, ciclosporin, retinoids, hipolipemiantes, oral contraceptives, etc) for the prior 6 months. Patients and controls did not differ in sex, age, personal habits and BMI and both groups had no associated comorbidities (diabetes, obesity, arterial hypertension, nephrotic syndrome, hepatic disease, alcoholism, etc). **Study Protocol:** Case patients and controls subjects completed a questionnaire on present medical conditions, medication use, family dislipidemia history and life style factors (smoking or exercising and alcohol consumption). Measurement of skin disease severity was performed using the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and body mass was evaluated using Body Mass Index (BMI). Venous blood samples for lipoprotein determination were taken after a 12 overnight fasting (total cholesterol, LDL-c, HDL-C, apoA, apoB, Lp(a) and triglycerides). **Results:** Psoriasis patients had significantly increased **TG** ($p = 0.0001$), **apo B** ($p = 0.0001$) and decreased **HDL-c** ($p = 0.0001$) and **Lp(a)** ($p = 0.0001$) in total group as much as in both sex groups. The psoriasis group presented increased proportions of **alcohol consumption** (31%; $p = 0.012$), altered **HDL-c** (61%; $p = 0.0001$), **TG > 150 mg/dL** (36.2%; $p < 0.0001$) and **apo B > 100mg/dL** (62%; $p < 0.0001$) and decreased **Lp(a) > 35mg/dL** (0.9%; $p = 0.0002$) in the general group. In the male group, psoriatic presented higher levels of **alcohol consumption** (38.5%; $p < 0.0001$), **HDL-c < 40 mg/dL** (68.3%; $p = 0.001$), **TG > 150 mg/dL** (44.4%; $p < 0.0001$), **apo B > 100mg/dL** (61.5%; $p = 0.004$). In the female patient group higher proportion of **HDL-c < 50mg/dL** (50%; $p = 0.001$), **TG >**

150mg/dL (23.8 %; $p = 0.037$) and **apo B > 100mg/dL** (62.8%; $p = 0.001$) were observed. There were no correlation between lipoproteins, life style and PASI. Males had a higher PASI than female group.

Conclusion: The liprotein pattern found in this study may possibly indicate that psoriasis is associated with an abnormal lipid profile with a significantly difference in the HDL-c, TG and apo B levels.

Key-words: Psoriasis, Lipids, Vascular Diseases

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	XII
LISTA DE ILUSTRAÇÕES, DE QUADROS E DE TABELAS	XIII
1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	20
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	21
3.1 Psoríase: definição, epidemiologia, aspectos clínicos e fisiopatogenia.....	21
3.1.1 <i>Definição.....</i>	21
3.1.2 <i>Aspectos epidemiológicos</i>	21
3.1.3 <i>Aspectos clínicos.....</i>	24
3.1.4 <i>Imunopatogenia.....</i>	26
3.2 Psoríase como doença multissistêmica	28
3.3 Dislipidemias: Principais Tipos e Classificação	31
3.3.1 <i>Principais Tipos</i>	31
3.3.2 <i>Classificações.....</i>	31
3.4 Metabolismo das lipoproteínas.....	32
3.4.1 <i>Lipoproteínas Plasmáticas: conceito e estrutura geral</i>	32
3.4.2 <i>Apoproteínas das lipoproteínas</i>	35
3.4.3 <i>Enzimas envolvidas no metabolismo lipídico.....</i>	37
3.4.4 <i>Lipoproteínas Plasmáticas: Transporte de Lipídios Exógenos</i>	40
3.4.5 <i>Lipoproteínas Plasmáticas: Transporte de Lipídios Endógenos - VLDL e LDL</i>	41
3.4.6 <i>Transporte Reverso de Colesterol - HDL.....</i>	43
3.4.7 <i>Lipoproteína (a) e aterogênese</i>	43
3.4.8 <i>Lipoproteínas e aterogênese</i>	44
3.5 Alterações lipídicas na psoríase.....	49
3.5.1 <i>Considerações históricas.....</i>	49
3.5.2 <i>Metabolismo da LDL.....</i>	55
3.5.3 <i>Metabolismo da HDL</i>	57
3.5.4 <i>Metabolismo dos triglicerídeos</i>	58
3.5.5 <i>Metabolismo da Lp (a).....</i>	59
3.5.6 <i>Apoproteína A.....</i>	60
3.5.7 <i>Apoproteína B.....</i>	61
3.5.8 <i>Psoríase e aterosclerose</i>	61
4 MATERIAL E MÉTODOS	66
4.1 Forma de apresentação	66
4.2 Revisão bibliográfica	66
4.3 Aprovação do projeto	67
4.4 Local do estudo.....	67
4.5 Natureza do estudo.....	67

4.6	Desenho do estudo e amostragem.....	67
4.7	Crêterios de inclusão.....	68
4.8	Protocolo de estudo	71
4.9	Dosagens bioquímicas	71
4.10	Análise estatística.....	73
4.11	Regras utilizadas na transcri�o de dados bibliográficos	74
5	RESULTADOS.....	75
5.1	Características gerais da amostra.....	75
5.2	Síntese dos resultados.....	77
5.2.1	<i>Objetivo 1. Verificar se existe diferença significativa nas variáveis clínicas e laboratoriais entre os grupos: psoríase e controle.</i>	<i>77</i>
5.2.2	<i>Objetivo 2. Verificar se existe correla�o significativa entre o PASI com as variáveis clínicas e laboratoriais no grupo psoríase.....</i>	<i>91</i>
5.2.3	<i>Objetivo 3. Verificar se existe diferença significativa no PASI entre o sexo masculino e feminino.</i>	<i>93</i>
6	DISCUSSÃO	94
6.1	Compara�o entre os estudos que abordam o perfil lipídico em psoríase de vários países	94
6.2	Principais limita�es e discussões sobre as variáveis abordadas	97
6.3	Correla�o entre as altera�es mais freqüentes e variáveis estudadas	100
7	CONCLUSÕES	111
8	CONSIDERA�ES FINAIS	112
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	113
	ANEXOS.....	122

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
Apo AI	Apolipoproteína A-1
Apo AII	Apolipoproteína A-2
Apo B	Apolipoproteína B
Apo C	Apolipoproteína C
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CETP	Proteína de transferência de ésteres de colesterol
CEPG	Conselho de Ensino para Graduados
CT	Colesterol Total
DAC	Doença arterial coronariana
DNA	Ácido desoxidorribonucleico
EC	Ésteres de colesterol
ERO	Espécies reativas do oxigênio
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HLA	Complexo Principal de Histocompatibilidade em Humanos
HTGL	Triglicerídeo-lipase hepática
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular do tipo 1
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
IFN	Interferon
IL	Interleucinas
IMC	Índice de massa corporal
LCAT	Lecitina Colesterol AcilTransferase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Lp(a)	Apolipoproteína a
LPL	Lipase Lipoproteica
MG	Macroglobulina (α_2)
Ox-LDL	Lipoproteína de baixa densidade oxidada
PASI	Escore de severidade e área acometida na psoríase
PCR	Proteína c reativa
PMN	Leucócitos Polimorfonucleares
Qm	Quilomicrons
S/BI	Sistema de Biblioteca e Informação
SM	Síndrome metabólica
TG	Triglicerídeos
TNF	Fator de necrose tumoral
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
VCAM-1	Molécula de adesão endotelial do tipo 1
VHS	Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE ILUSTRAÇÕES, DE QUADROS E DE TABELAS

Figura 1	Representação esquemática de um corte transversal de uma lipoproteína (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 1996)	34
Figura 2	Metabolismo normal das lipoproteínas (Adaptado de Marcovina, 2006)	39
Figura 3	Demonstração esquemática do transporte de lipídios (modificado de Kishos <i>et al.</i> , 2007)	42
Quadro 1	Densidade das partículas (adaptado de OLSON, 1998)	33
Quadro 2	Características das Lipoproteínas Plasmáticas (adaptado de OLSON, 1998)	35
Quadro 3	Apoproteínas (adaptado de OLSON, 1998)	37
Tabela 1	Características pessoais dos pacientes com psoríase e do grupo controle	77
Tabela 2	Características pessoais dos pacientes com psoríase no sexo masculino	78
Tabela 3	Características pessoais dos pacientes com psoríase no sexo feminino e do grupo controle	78
Tabela 4	Hábitos de vida dos pacientes com psoríase e do grupo controle	79
Tabela 5	Hábitos de vida dos pacientes com psoríase do sexo masculino e do grupo controle	79
Tabela 6	Hábitos de vida dos pacientes com psoríase do sexo feminino e do grupo controle	80
Tabela 7	Perfil lipídico dos pacientes com psoríase e controles na amostra geral	80
Tabela 8	Perfil lipídico dos pacientes com psoríase e controles no sexo masculino	81

Tabela 9	Perfil lipídico dos pacientes com psoríase e controles no sexo feminino.....	82
Tabela 10	Associação entre psoríase e CT > 200 mg/dL na amostra geral.....	83
Tabela 11	Associação entre psoríase e LDL-c > 130 mg/dL na amostra geral.....	84
Tabela 12	Associação entre psoríase e HDL-c alterado na amostra geral.....	84
Tabela 13	Associação entre psoríase e TG: > 150 mg/dL na amostra geral.....	84
Tabela 14	Associação entre psoríase e Apo A: > 200 mg/dL na amostra geral.....	85
Tabela 15	Associação entre psoríase e Apo B: > 100 mg/dL na amostra geral.....	85
Tabela 16	Associação entre psoríase e Lp(a): > 35 mg/dL na amostra geral.....	85
Tabela 17	Associação entre psoríase e CT > 200 mg/dL na amostra de sexo masculino.....	86
Tabela 18	Associação entre psoríase e LDL-c > 130 mg/dL na amostra de sexo masculino.....	86
Tabela 19	Associação entre psoríase e HDL-c < 40 mg/dL na amostra de sexo masculino.....	86
Tabela 20	Associação entre psoríase e TG: > 150 mg/dL na amostra de sexo masculino.....	87
Tabela 21	Associação entre psoríase e Apo A: > 200 mg/dL na amostra de sexo masculino.....	87
Tabela 22	Associação entre psoríase e Apo B: > 100 mg/dL na amostra de sexo masculino.....	87
Tabela 23	Associação entre psoríase e Lp(a): > 35 mg/dL na amostra de sexo masculino.....	88
Tabela 24	Associação entre psoríase e CT > 200 mg/dL na amostra de sexo feminino.....	88
Tabela 25	Associação entre psoríase e LDL-c > 130 mg/dL na amostra de sexo feminino.....	88
Tabela 26	Associação entre psoríase e HDL-c < 50 mg/dL na amostra de sexo feminino.....	89
Tabela 27	Associação entre psoríase e TG: >150 mg/dL na amostra de de sexo feminino.....	89
Tabela 28	Associação entre psoríase e Apo A: > 200 mg/dL na amostra de de sexo feminino.....	90

Tabela 29	Associação entre psoríase e Apo B: > 100 mg/dL na amostra de sexo feminino	90
Tabela 30	Associação entre psoríase e Lp(a): > 35 mg/dL na amostra de sexo feminino	90
Tabela 31	Correlação de Spearman com o PASI.	92
Tabela 32	Análise do PASI segundo o sexo	93

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória, recidivante, crônica, cutâneo-articular, que pode apresentar diferentes fenótipos, tanto do ponto de vista das lesões da pele quanto das articulações. Na última década houve grandes avanços na caracterização da sua cascata imunoinflamatória, o que permitiu que a psoríase se tornasse um modelo de doença imunomediada. Esses achados acabaram por reacender a teoria de que associações com outras doenças não se dariam meramente ao acaso, mas todas estariam entrelaçadas por aspectos comuns na referida via imunológica. Desta forma, o interesse atual na doença extrapola suas manifestações cutâneo articulares, trazendo consigo a necessidade de caracterizar a ocorrência de doenças concomitante que, de fato, apresentem maior prevalência neste subgrupo. Este conceito de doenças com interseções em seus aspectos fisiopatológicos traz consigo uma nova visão sobre a psoríase, bem como levanta a necessidade de uma abordagem multissistêmica para esta. (ELDER, NAIR e VOORHEES, 1994; CHRISTOPHERS e MROWIETZ, 1999)....

A ocorrência da doença é universal e dados internacionais sugerem prevalência em torno de 2% da população (GELFAND *et al.*, 2005; SHON e HENNING, 2005), mas com prevalência variável conforme a população estudada, sendo menos comum em sul-americanos (0.97%) (PINHEIRO *et al.*, 2002; GUDJONSON e ELDER, 2007).

Em sua fisiopatogenia, foi considerada uma doença causada exclusivamente pelo aumento da proliferação e pela diferenciação anormal dos queratinócitos até a última década, com base nos achados clínicos e histopatológicos. Entretanto,

estudos mais recentes indicam que as alterações epidérmicas presentes na psoríase decorrem de alterações imunológicas cutâneas. Atualmente acredita-se que a psoríase é uma doença inflamatória mediada por células T (SCHLAAK *et al.*, 1994; JULLIEN, 2006). Postula-se, ainda, que mecanismos da resposta imunológica inata também participem da fisiopatologia dessa doença (GASPARI, 2006).

Alguns tipos de HLA parecem estar relacionados não só à susceptibilidade à psoríase, como a fenótipos diferenciados (JULLIEN e BARKER, 2006). Em estudo recente realizado em no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, o HLA-*B57 esteve associado à psoríase eritrodérmica, internação relacionada à doença e à história de uso de tratamento sistêmico. Neste mesmo estudo, o HLA B57 e o HLA-Cw*06 estiveram significativamente presentes nos pacientes com psoríase tipo I em comparação com os controles (CÁSSIA, 2006).

Em 1985, Henseler e Christophers observaram duas formas distintas de psoríase, uma de início precoce e outra de início tardio. A psoríase de início precoce (tipo I) foi instável, mostrando recaídas freqüentes. Estes pacientes apresentaram uma psoríase mais extensa e maior incidência de comprometimento ungueal. Já pacientes de início tardio (tipo II) tiveram um curso menos grave e evolução mais linear da doença. (HENSELER e CHRISTOPHERS, 1985).

Além de todas as alterações descritas, um grande número de estudos demonstra uma prevalência aumentada de doenças associadas à psoríase (HENSELER e CHRISTOPHERS, 1995; CHRISTOPHERS, 2006). Dentre as principais comorbidades destacam-se: hipertensão (SEISHIMA *et al.*, 1994; LINDEGÁRD, 1996), obesidade, *diabetes mellitus* (REEDS e FUSARO, 1964) e hiperuricemia (BRENNER e GSCHNAIT, 1978).

Adicionalmente à sua associação com diversas comorbidades, a psoríase

vem sendo associada com alterações no metabolismo lipídico (PIETRZAK *et al.*, 2002). Tais alterações dos lipídios plasmáticos e da composição das lipoproteínas podem ser a razão pela qual identifica-se um risco de aterosclerose maior nesses pacientes (VAHLQUIST, MICHAELSSON e VESSBY; 1987). Em 1978, McDonald e Calabresi propuseram a predisposição para doenças vasculares oclusivas em pacientes com psoríase, especialmente em homens com acometimento cutâneo extenso. Dentre as principais manifestações vasculares encontram-se: trombose coronariana, tromboembolismo pulmonar, acidentes cérebro-vasculares e tromboflebitas.

Discute-se o fato de as alterações lipídicas serem eventos independentes, secundários à doença cutânea ou devido ao uso de medicações como ciclosporina e retinóides. (MCDONALD e CALABRESI, 1978; PISKIN *et al.*, 2003).

Os resultados sobre a composição lipídica nos psoriásicos são controversos. Dosagens de colesterol sérico em psoríase demonstraram valores aumentados, reduzidos e normais (GURKOK, PISKIN e EKUKU, 1990; SEISHIMA *et al.*, 1994; SEKIN, TOKGOZOGLU e AKKAYA, 1994; FORTINSKAIA *et al.*, 1996). Para triglicerídeos séricos foram demonstrados níveis aumentados, baixos e normais (GURKOK, PISKIN e EKUKU, 1990; FORTINSKAIA *et al.*, 1996; ROCHA PEREIRA *et al.*, 2001). Valores normais e baixos de HDL (SEISHIMA *et al.*, 1994; ROCHA PEREIRA *et al.*, 2001) foram demonstrados. Níveis de LDL também foram reportados como altos (ROCHA PEREIRA *et al.*, 2001) e normais (SEKIN, TOKGOZOGLU e AKKAYA, 1994).

Verifica-se que múltiplos estudos foram projetados com a intenção de obter resultados definitivos do perfil lipídico, embora em apenas poucos as amostras foram grandes o suficiente para a observação de significância estatística.

Necessita-se, portanto, que seja confirmada primeiramente a alteração no perfil lipídico nesses pacientes para que, no futuro, sejam desvendados os mecanismos fisiopatológicos para esse desequilíbrio.

Os resultados parciais deste trabalho foram apresentados no Congresso Brasileiro de Dermatologia (São Paulo, setembro de 2007) (anexos).

2 OBJETIVOS

- 2.1 Estudar o perfil lipídico de pacientes com psoríase, comparando os resultados a um grupo controle constituído por indivíduos saudáveis.
- 2.2 Avaliar se existe correlação entre as alterações do perfil lipídico e o PASI, o sexo e os hábitos de vida (etilismo, tabagismo e sedentarismo).
- 2.3 Correlacionar a gravidade clínica da doença, por meio de escala de avaliação que leva em conta as quatro variáveis clínicas da psoríase (área envolvida, eritema, infiltração e descamação) – PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), com o sexo

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Psoríase: definição, epidemiologia, aspectos clínicos e fisiopatogenia

3.1.1 Definição

A psoríase é uma doença inflamatória, crônica, cutâneo-articular, que pode apresentar diferentes fenótipos, tanto do ponto de vista das lesões da pele quanto das articulações. A forma cutânea chamada psoríase vulgar ou crônica em placas é a mais comum e caracteriza-se por lesões eritematoescamosas que acometem preferencialmente o couro cabeludo, superfícies extensoras (cotovelos, joelhos) e a região sacra. Existem ainda as formas gutata, invertida, pustulosa localizada e generalizada e a forma eritrodérmica.

O comprometimento articular pode ocorrer em 5 a 40% dos pacientes e divide-se em 5 subtipos: oligo/poliartrite assimétrica, artrite das interfalangeanas distais, espondilite e sacroileite, artrite reumatóide-símile e artrite mutilante (GODJONSSON e ELDER, 2007).

3.1.2 Aspectos epidemiológicos

Considerada uma doença universal, a psoríase é mais freqüente em regiões de clima frio quando comparadas a regiões tropicais, e em certos grupos raciais, o que é explicado pela influência de fatores ambientais e genéticos (RAYCHAUDHURI & FARBER, 2001). Nos Estados Unidos, a prevalência variou de 0,5% a 2,5% , na

Dinamarca de 2.9%, na Noruega de 0,6% a 4,8% e China de 0,3% a 1,2%. Não há estudos de prevalência e incidência no Brasil. A artrite psoriásica ocorre em 5 a 40% dos pacientes com psoríase e em torno de 80% dos pacientes as lesões de pele surgem antes da artrite. A idade de início da artrite psoriásica é em torno dos 40 anos (GODJONSSON e ELDER, 2007).

A psoríase ocorre com igual freqüência nos homens e mulheres. Ela pode surgir em qualquer época da vida, principalmente entre os 20 e 30 anos e entre os 50 e 60 anos de idade (VAN DE KERKHOF & PETER, 2003). Farber e Nall (1974) analisaram 5600 pacientes norte-americanos com psoríase e observaram que em 10% deles as primeiras lesões surgiram antes dos 10 anos, em 35%, antes dos 20 anos e em 58% antes dos 30 anos de idade (FARBER e NALL, *apud* GUDJONSSON e ELDER, 2007). Lomholt (*apud* GUDJONSSON e ELDER, 2007), em seu estudo nas ilhas Faroe, examinou quase 2/3 da população desta ilha, e, entre 10984 habitantes, relatou que 2,8% tinham psoríase. Naquele ambiente climático desfavorável observou as idades mais precoces de início de doença já descritas: idade média de início no sexo masculino de 13 anos, e no sexo feminino, 12 anos. Lomholt sugeriu que quanto mais precocemente a psoríase se inicia, mais importantes são os fatores ambientais envolvidos no desencadeamento da mesma.

A etiologia da psoríase ainda é desconhecida. Tanto fatores ambientais como genéticos aparentemente estão envolvidos. As evidências para a importância do fator genético na patogênese da psoríase vêm da alta concordância observada em estudos realizados em gêmeos por diversos autores. Contudo, uma diferença importante encontrada nas taxas de concordância entre pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos sugere que a hereditariedade possui um papel causal relevante na apresentação e distribuição da doença mas que fatores ambientais

também são relevantes e justificam as discordâncias encontradas (SCHON e BOEHNCKE, 2005).

Henseler e Christophers (1985) realizaram um estudo epidemiológico com 2147 pacientes os quais observaram uma curva bimodal de início de doença, com um primeiro pico entre 16-22 e um segundo entre 57-60 anos. O primeiro grupo constituiria o tipo I de psoríase, com curso clínico mais grave (recaídas freqüentes, maior freqüência de acometimento ungueal, envolvimento corporal extenso) Estes autores concluíram que apenas a psoríase tipo I possuiria marcadores HLA relacionados, e a psoríase tipo II não possuiria padrão de herança definido. Na verdade, aparentemente, a genética da psoríase é bem mais complexa, pois marcadores de HLA têm sido relacionados à psoríase do tipo II, e, além disso, genes que confeririam proteção ao desenvolvimento da doença têm sido identificados recentemente (CÁSSIA, 2006). Assim, fatores ainda desconhecidos poderiam estar envolvidos na expressividade da doença em um indivíduo, fazendo com que um padrão de herança não seja discernível.

Os estudos genéticos sugerem que a psoríase possui forma de herança multifatorial. Isto implica em um mecanismo poligênico. Estudos independentes localizaram os genes de susceptibilidade a psoríase em 15 cromossomos diferentes. A associação mais forte foi descrita para o locus *psors* 1 no cromossomo 6p21.3. O segmento PSORS 1 está contido dentro de um bloco de DNA na região do MHC de classe I (CÁSSIA, 2006).

3.1.3 Aspectos clínicos

Do ponto de vista clínico, a psoríase pode ser considerada um espectro de diferentes manifestações cutâneas que em um determinado momento, podem coexistir em um indivíduo em particular, mas todas as lesões de pele têm as mesmas características clínicas: eritema, aumento da espessura e descamação (VAN DE KERKHOF e PETER, 2003).

A lesão característica da psoríase é a placa eritematoescamosa bem delimitada. O tamanho da lesão pode variar de pápulas puntiformes até placas que cobrem uma grande superfície corporal.

O tipo mais comum de psoríase é a psoríase em placas, ou psoríase vulgar. As lesões ocorrem em placas de formato arredondado ou oval, e são encontradas comumente nos cotovelos, joelhos, couro cabeludo, região sacra e umbigo. Outra forma de doença é a psoríase gutata, que se caracteriza pelo desenvolvimento súbito de pequenas lesões de psoríase, redondas, no tronco e na região proximal das extremidades. Estes pacientes podem apresentar resolução espontânea após alguns meses ou podem desenvolver psoríase vulgar. A maior parte dos pacientes que apresenta um quadro de psoríase gutata eventualmente desenvolve psoríase vulgar (CHRISTOPHERS & MROWIETZ, 2003).

O sinal de Auspitz é uma característica específica da lesão eritematoescamosa da psoríase. Ocorre quando as escamas são removidas mecanicamente da placa. Após alguns segundos, pequenas gotículas de sangue surgem na superfície eritematosa. (VAN DER KERKHOF, 2003)

Quando a psoríase afeta as pregas cutâneas, incluindo axilas, virilhas e pescoço, é chamada psoríase flexural ou invertida. Estas lesões são tipicamente

eritematosas, brilhantes, sem descamação (CHRISTOPHERS & MROWIETZ, 2003).

A eritrodermia psoriática se caracteriza por um envolvimento total ou quase total da pele pela psoríase em atividade (acometimento de mais de 90% da superfície corporal). O eritema generalizado é a característica mais importante, e a descamação usualmente é menos proeminente quando comparada com a psoríase em placas. Esta forma pode se apresentar de forma abrupta, como eritema generalizado, ou evoluir lentamente a partir de psoríase em placas pré-existente. Alguns dos fatores desencadeantes já descritos foram infecção, drogas e retirada súbita de corticoterapia (SCHON e BOEHNCKE, 2005).

As alterações ungueais são freqüentes na psoríase e podem variar de depressões puntiformes (*“pitting”*) a onicodistrofias extensas e até perda da lâmina ungueal quando as formas pustulosas da psoríase envolvem a matriz ou o leito ungueal. Manchas de cor amarelada que geralmente estendem-se distalmente até o hiponíquio são chamadas de manchas de óleo.

A artrite psoriática se apresenta com os aspectos característicos de inflamação articular, incluindo edema, eritema e calor, em uma ou mais articulações. Moll e Wright (1973) classificaram a artrite psoriásica em cinco subgrupos. A artrite oligoarticular assimétrica é o mais freqüente (70%). Em geral, as articulações dos dedos das mãos e dos pés são primeiramente envolvidas, com sinovite da bainha dos tendões dos flexores e artrite dos dedos, levando ao quadro de “dedos em salsicha”. O envolvimento simétrico (difícil de distinguir da artrite reumatóide) ocorre em 15% dos casos de artrite psoriásica e acomete articulações maiores como os joelhos e tornozelos, os punhos e as metacarpofalangeanas. A artrite das interfalangeanas distais, a artrite mutilante e a forma axial (espondilite e sacroileíte) correspondem a 5% dos casos cada uma (MOLL e WRIGHT, *apud*

CHRISTOPHERS & MROWIETZ, 2003).

A artrite psoriásica pode ser vista em todos os tipos de lesões de pele, entretanto há maior frequência e gravidade da artrite nos pacientes com lesões cutâneas disseminadas. Em 75-85% dos pacientes, a artrite se segue ao desenvolvimento das lesões cutâneas, em média nos 10 anos subseqüentes, e no restante, se desenvolverá simultaneamente, ou mesmo antes do desenvolvimento do quadro de psoríase. O curso clínico é variável, desde sintomas leves que não requerem nenhuma terapia até uma artrite grave incapacitante.

Um trabalho publicado em 2005 mostrou o perfil de 106 pacientes acompanhados no ambulatório de dermatologia do HUCFF: a idade média na época do diagnóstico foi de 48 anos, 24% dos pacientes tiveram o diagnóstico de artrite psoriásica, sendo os joelhos (57%) e as pequenas articulações das mãos (56%) e pés (50%) os locais mais acometidos. Em todos os pacientes com artrite, observaram-se alterações ungueais. A psoríase pustulosa foi observada em 41% dos pacientes com artrite e em 9% dos pacientes sem acometimento articular ($p=0,0007$) (ASLANIAN *et al*, 2005).

3.1.4 Imunopatogenia

Hiperplasia e alteração na diferenciação dos queratinócitos são as características clássicas das lesões de psoríase. A população de células proliferativas está aproximadamente dobrada na psoríase, onde o ciclo celular é mais que 8 vezes mais curto. A produção diária de queratinócitos nas lesões psoriásicas é aproximadamente 28 vezes maior que na epiderme normal. Esta hiperproliferação dos queratinócitos é estimulada pelas citocinas liberadas tanto

pelos linfócitos T como pelos próprios queratinócitos e células T intraepiteliais (SCHLAAK *et al*, 1994).

Há uma grande quantidade de evidências de que a psoríase seja uma doença mediada por células T helper do tipo 1. O foco nos linfócitos T veio com a observação de que as lesões de psoríase melhoravam em pacientes em uso de ciclosporina e dos fatos de que o transplante de medula óssea alogeneico levava a resolução de lesões de psoríase persistentes e que psoríase pode se desenvolver em pacientes previamente não-psoriásicos que recebam um doação de medula óssea de doador com psoríase. Além disto, os linfócitos T e macrófagos surgem nos infiltrados dérmicos das lesões de psoríase antes do desenvolvimento de alterações significativas na epiderme (SCHON e BOEHNCKE, 2005).

O envolvimento dos linfócitos T na patogênese da psoríase pode ser descrito como uma seqüência de três eventos principais: ativação inicial dos linfócitos T helper (através da apresentação de antígenos mediada pelas células dendríticas maduras nos linfonodos), migração dos linfócitos T para a pele, e os vários papéis desempenhados pelas citocinas liberadas pelos linfócitos T e outras células. Uma vez no sítio de inflamação, os linfócitos T helper ativados liberam citocinas de perfil tipo 1 (Th1), que possuem um papel central na expressão fenotípica da psoríase (SCHON e BOEHNCKE, 2005).

As citocinas de perfil Th1 principais envolvidas na patogênese da psoríase são: IFN- γ , interleucina (IL)-2, e o TNF- α . A IL-2 estimula a proliferação de linfócitos T, e o tratamento com IL2 está associado com surtos de psoríase. O IFN- γ pode inibir a apoptose de queratinócitos pelo estímulo da expressão da proteína anti-apoptose Bcl-x nestas células. Isto provavelmente contribui para a hiperproliferação dos queratinócitos observada nas lesões de psoríase. O TNF α pode promover

psoríase de várias formas, como através do aumento da proliferação de queratinócitos e do estímulo da produção de citocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos T e macrófagos, de quimiocinas pelos macrófagos, e de moléculas de adesão pelas células vasculares endoteliais. Além disso, as citocinas de perfil Th1 levam à liberação de citocinas por outras células, produzindo uma cascata de mediadores químicos (SCHON e BOEHNCKE, 2005).

Nas respostas imunológicas normais, os antígenos são eliminados pela ativação das células T citotóxicas na pele e então a resposta cessa. Na psoríase, a infiltração de células T helper e a resposta efetora persistem cronicamente. O acúmulo de linfócitos T e células dendríticas maduras em torno dos vasos da derme podem funcionar como um tecido linfóide secundário na pele e, portanto, perpetuar a resposta imunológica celular no local (CÁSSIA, 2006).

3.2 Psoríase como doença multissistêmica

Diferentes padrões de lipídios séricos e perfis de lipoproteínas plasmáticas foram desenhados nos últimos quinze anos nos pacientes psoriásicos. Em parte tal enfoque deve-se ao fato de que a psoríase vem sendo abordada não mais como uma doença cutâneo-articular restrita, mas como uma doença inflamatória sistêmica, com acometimento em diferentes órgãos e sistemas, fazendo parte deste espectro os lipídios séricos.

Muitas publicações na década de 1970 traziam o interesse em avaliar as alterações endoteliais provocadas pela psoríase, mas os dois principais trabalhos que avaliaram a microvasculatura por microscopia eletrônica focaram-se exclusivamente na microvasculatura cutânea em áreas de pele sã e com a doença,

ainda numa visão de um processo inflamatório confinado à pele (BRAVERMAN *apud* MCDONALD e CALABRESI, 1978). O mesmo Braverman (1972) descreveu anormalidades microscópicas em vasos cutâneos as quais tenderiam a reverter ao normal com a terapia antipsoriásica.

A primeira publicação que levanta a discussão sobre a necessidade de uma abordagem multissistêmica à psoríase foi a de Mc Donald e Calabresi, em 1978. Testou-se a hipótese de que a psoríase estaria associada à maior incidência de doença vascular oclusiva (tromblose, infarto do miocárdio, embolia pulmonar e acidente cérebro vascular). Portanto, o estudo associava a psoríase à doença de grandes vasos e seus resultados sugeriram que os pacientes com psoríase estão sujeitos a uma maior prevalência de doenças vasculares oclusivas.

Uma questão imediatamente emergiu à época: por que tais pacientes estão mais susceptíveis às doenças vasculares oclusivas? Seria porque sofriam de um número maior de outras comorbidades que os tornavam mais susceptíveis? Haveria fatores genéticos envolvidos que unissem a psoríase à vasculopatia? Estariam ainda para ser descobertas anormalidades no sistema cardiovascular desses pacientes que os tornassem alvos de tais afecções?

Reed, em 1961, descreveu achados *post mortem* e causas de morte em 16 de 86 pacientes com psoríase e artrite psoriásica. Cinco pacientes morreram de infarto agudo do miocárdio (destes, um teve embolia pulmonar associada) e um morreu de hemorragia pulmonar e infarto pulmonar. O autor postulou a associação de psoríase, artrite e doença vascular desta maneira:

“A natureza exudativa cutânea aguda da psoríase pode ser meramente um reflexo de uma inflamação grave em qualquer outra área do corpo como a membrana sinovial, íris, uretra e os tecidos colágeno e elástico do coração e da

aorta". (REED *et al.*, *apud* MCDONALD e CALABRESI, 1978).

Embora a hipótese de que a relação psoríase e uma maior predisposição a doenças vasculares oclusivas não esteja ainda confirmada, reafirmou-se a idéia de se tratar de uma doença com envolvimento multissistêmico (MCDONALD e CALABRESI, 1978).

Para corroborar a visão emergente da época, Reese, em 1974 e Shapiro, em 1974, (REESE e SHAPIRO *apud* MCDONALD e CALABRESI, 1978) publicaram estudos os quais avaliavam o material de biópsia hepática de doentes com e sem uso de metrotexato. Ambos demonstraram que nos grupos em que houve o uso da droga, mas de forma mais alarmante no grupo sem o uso da droga, dano hepático caracterizado como não-específico era observado (esteatose e inflamação peri hepatócito).

O questionamento atual que surge diante das evidências científicas é: será que a psoríase por si só pode acarretar danos ao hepatócito, às células endoteliais e a outras células e sistemas? Partindo-se desta visão, seria a psoríase um fator de risco adicional e independente para algumas doenças como a disfunção hepática e a doença arterial? Quais, então, seriam os fatores que estariam subjacentes a esse risco?

Esta dissertação aborda apenas uma das alterações sistêmicas descritas na psoríase: a dislipidemia. A importância em se estabelecer o perfil lipídico na psoríase traduz-se na possibilidade de este influenciar diretamente o perfil de morbimortalidade da doença, uma vez que constitui um risco estabelecido para eventos cardiovasculares (GELFAND *et al.*, 2006).

Um perfil lipídico em que se observa uma redução do HDL colesterol, uma elevação do LDL e um aumento dos triglicerídeos séricos e dos triglicerídeos do

VLDL pode ser um fator que justifique a maior morbi-mortalidade por eventos cardiovasculares relatada nos pacientes com psoríase, mesmo que a dislipidemia no psoriásico não seja o único fator de risco envolvido.

3.3 Dislipidemias: Principais Tipos e Classificação

3.3.1 Principais Tipos

A apresentação laboratorial das dislipidemias se resume a 4 situações: 1) valores aumentados do CT ou hipercolesterolemia isolada; 2) valores aumentados dos TG ou hipertrigliceridemia isolada; 3) valores aumentados do CT e dos TG ou hiperlipidemia mista; 4) valores diminuídos do HDL-C isoladamente ou em associação a alterações do LDL-C e/ou dos TG (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

3.3.2 Classificações

De acordo com a sua etiologia, as dislipidemias podem ser primárias ou secundárias. Primárias se consequentes a uma causa hereditária reconhecida ou não, e secundária se consequentes a doença de base ou ao uso de medicamentos.

As dislipidemias primárias ou sem causa aparente podem ser classificadas genotipicamente ou fenotipicamente através de análises bioquímicas.

Na classificação genotípica, as dislipidemias se dividem em monogênicas, causadas por mutações em um só gene, e poligênicas, causadas por associações de múltiplas mutações que isoladamente não seriam de grande repercussão.

A classificação fenotípica ou bioquímica considera os valores do CT, LDL-C, TG e HDL-C. Colesterol total pode representar tanto elevação do colesterol contido na LDL ou na HDL. Pela fórmula de Friedwald: Colesterol total= LDL+ HDL+ TGL/5

Compreende quatro tipos principais bem definidos:

- a) Hipercolesterolemia isolada: Elevação isolada do LDL-C (≥ 130 mg/dL).
- b) Hipertrigliceridemia isolada: Elevação isolada dos TG (≥ 150 mg/dL), que reflete o aumento do volume de partículas ricas em TG como VLDL, IDL e quilomícrons.
- c) Hiperlipidemia mista: Valores aumentados de ambos LDL-C (≥ 130 mg/dL) e TG (≥ 150 mg/dL).
- d) HDL-C baixo: Redução do HDL-C (homens <40 mg/dL e mulheres <50 mg/dL) isolada ou em associação com aumento de LDL-C ou de TG.

3.4 Metabolismo das lipoproteínas

3.4.1 Lipoproteínas Plasmáticas: conceito e estrutura geral

Lipoproteínas são agregados hidrossolúveis compostos de proteínas e lipídios e cada tipo varia em massa molecular, densidade, composição química e função. São formadas por núcleo central (core) o qual contém os triglicerídeos e a forma esterificada do colesterol (ésteres de colesterol), insolúveis em meio aquoso (hidrofóbicos). A superfície externa é formada por uma camada de proteínas e lipídios anfipáticos (formando uma monocamada lipídica) composta de colesterol livre (não esterificado) e fosfolipídios, que são solúveis tanto em meio lipídico quanto aquoso (anfipáticos) e atuam como a interface entre o plasma e os componentes

centrais. Nessa camada superficial encontram-se as apoproteínas as quais conferem estabilidade estrutural às lipoproteínas, ao mesmo tempo em que determinam o destino metabólico das partículas que as contêm (GINSBERG, 1998).

Quanto menor a partícula, maior a densidade proteica no envoltório externo (como na HDL) e menor o teor lipídico no core (as densidades são inversamente proporcionais ao teor de lipídio), como está demonstrado no **quadro 1**.

Quilomícrons	0,95
VLDL	0,95 a 1,006
IDL	1,006 a 1,019
LDL	1,010 a 1,063
HDL	1,063 a 1,210

Quadro 1 Densidade das partículas (adaptado de OLSON, 1998)

Estão descritas seis diferentes lipoproteínas plasmáticas, sendo que há quatro principais (quilomicrons, VLDL, LDL e HDL) e duas especiais (IDL, que corresponde aos remanescentes de VLDL e a Lp(a), que contêm uma glicoproteína relacionada com LDL e aterosclerose) (OLSON, 1998).

As lipoproteínas são sintetizadas no fígado e/ou no intestino. Algumas transportam energia na forma de triglicerídeos (VLDL, quilomicrons); outras transportam colesterol (para síntese de membranas, hormônios esteróides, etc), como as LDL (OLSON, 1998).

A representação esquemática de um corte transversal de uma lipoproteína está demonstrada na **figura 1**.



Figura 1 Representação esquemática de um corte transversal de uma lipoproteína (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 1996)

Os triglicerídeos (TG) constituem os principais lipídios dos quilomícrons e das VLDL e são carregados por estas lipoproteínas até o fígado e para os tecidos periféricos, principalmente ao músculo, para serem utilizados como fonte de energia. Quando chegam ao plasma, parte das moléculas dos TG contidas nas lipoproteínas sofrem hidrólise por ação da lipase lipoprotéica (LPL) e da triglicerídeo-lipase hepática (HTGL), sendo clivadas em ácidos graxos e triacilglicerol. Os ácidos graxos liberados nesta reação são captados pelo fígado, músculo e tecido adiposo. No homem são 3 os veículos de transporte sanguíneo da energia derivada de triglicerídeos: os quilomícrons, a albumina (transporta ácidos graxos livres) e corpos cetônicos e VLDL (do fígado para a periferia).

Os TG contidos nas VLDL e Qm também podem ser trocados por ésteres de colesterol contidos nas LDL e HDL, troca esta mediada pela proteína de transferência do colesterol esterificado (CETP).

O colesterol é o principal lipídio da LDL e VLDL, além de ser um componente estrutural das membranas celulares e precursor dos esteróides adrenais e gonadais

e dos ácidos biliares hepáticos. A maioria do colesterol contido nas lipoproteínas está sob a forma de ésteres de colesterol, os quais são formados no plasma pela ação da enzima lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) (GINSBERG, 2002).

As características das lipoproteínas estão demonstradas no **quadro 2**.

Tipo	Apoproteína	TGL	PTNs	Fosfolipídeos	Colesterol	Mobilidade
Qm	B48, A-I, A-II, A-IV, C, E	88%	1%	7%	4%	Permanece na origem
VLDL	A-I, A-II, B100, C, E	54%	8%	16%	22%	Pré-beta
LDL	B-100	11%	21%	22%	46%	Beta
HDL	A-I, A-II, C, D, E	4%	50%	26%	20%	Alfa
IDL	B100, remanescentes de C e E	10-30%	25%	25%	30%	Beta
Lp(a)	Lp(a) (glicoproteína)	9%	36%	18%	37%	Beta

Quadro 2 Características das Lipoproteínas Plasmáticas (adaptado de OLSON, 1998)

3.4.2 Apoproteínas das lipoproteínas

As apoproteínas pertencem a classes designadas por letras (A, B, C, D e E) e os membros de cada classe recebem números romanos (I, II, III, IV e V).

As apo A-I, A-II e A-IV são encontradas na HDL. As apo A-I e A-II são sintetizadas tanto no fígado quanto no intestino, enquanto a apo A-IV forma-se apenas no intestino. A apo A-I corresponde a 80% de toda a proteína das HDL, é essencial para a integridade dessas partículas e ativa a LCAT (que esterifica colesterol).

A apo B-100 é sintetizada no fígado e serve como proteína de ligação para os receptores de LDL nas células periféricas, também sendo condição limitante na

síntese e secreção de VLDL, pelo fígado, estando presente em condições crescentes nas VLDL, IDL e LDL (CARMENA, DURIEZ e FRUCHART, 2004).

A apoproteína B-48 é essencial para a síntese e a secreção de quilomícrons (apo B-48). Após a secreção do quilomícron não desempenha outro papel no metabolismo plasmático desta lipoproteína.

As apoproteínas C são todas sintetizadas no fígado, possuem papéis metabólicos distintos, em alguns casos antagônicos. Destas as mais importantes são a apo C-II e apo C-III (presente nas VLDL, nas IDL, HDL e quilomícrons). A apo C-II ativa a LPL a qual hidrolisa os triglicerídeos dos quilomícrons e VLDL. A apo C-III é inibidora da LPL, possivelmente por interferir com a ligação entre a enzima e quilomícrons e VLDL.

A apoproteína E (apo E) é encontrada em todas as lipoproteínas, e regula a remoção dos remanescentes das lipoproteínas do plasma pelo fígado, sendo sintetizada no mesmo (KISHOS J. et al, 2007).

Apoproteína	Lipoproteína	Função metabólica
A-I	HDL, quilomícrons	Componente estrutural da HDL, ativador da LCAT
A-II	HDL, quilomícrons	Desconhecida
A-IV	HDL, quilomícrons	Facilita transferências entre HDL e quilomícrons
B48	Quilomícrons	Montagem e secreção de quilomícrons (intestino)
B100	VLDL, IDL, LDL	Montagem e secreção de VLDL (fígado); proteína estrutural e ligante do receptor para LDL
CI	Quilomícrons, VLDL, IDL, HDL	Inibe captação de remanescentes (quilomícrons, VLDL) pelo fígado
CII	Quilomícrons, VLDL, IDL, HDL	Ativador da lipase lipoproteica (LPL)
CIII	Quilomícrons, VLDL, IDL, HDL	Inibe a LPL; inibe captação de remanescentes (de quilomícrons e VLDL) pelo fígado
Apo E	Quilomícrons, VLDL, IDL, HDL	Captação de remanescentes de quilomícrons

Quadro 3 Apoproteínas (adaptado de OLSON, 1998)

3.4.3 Enzimas envolvidas no metabolismo lipídico

Quatro enzimas principais e algumas proteínas de transferência estão envolvidas no metabolismo das lipoproteínas. Entre as enzimas destacam-se: LCAT (Lecitina Colesterol AcilTransferase), Lipase Lipoproteica e a Lipase Sinusoidal ou Hepática.

A Lecitina Colesterol AcilTransferase (LCAT) catalisa a transferência do grupamento acil (em geral linoleato, ácido araquidônico) da lecitina para o colesterol livre, tendo como co-fator a apo A-I. Ambos são componentes da monocamada

lipídica externa, gerando éster de colesterol e lisolecitina. A reação transforma a molécula lipofílica polar do colesterol (externo) em um éster apolar (KISHOS J. *et al.*, 2007).

Duas possibilidades envolvem o destino dos ésteres de colesterol: migram para a região apolar central da HDL ou são transferidos para VLDL e LDL.

A Lipase lipoproteica (LPL) está presente na superfície capilar de todo o organismo e age hidrolisando os triglicerídeos (forma de energia incapaz de ser introduzida nas células na forma intacta) presentes no VLDL e nos quilomícrons, gerando ácidos graxos livres e glicerol ao nível tecidual. Os ácidos graxos livres difundem nos tecidos subjacentes, sendo captados pelo panículo adiposo onde são reestocados na forma de triglicerídeos (gordura) (KISHOS J. *et al.*, 2007).

A atividade da LPL tem como co-fator a apo-CII e é sintetizada por células-alvo da insulina (músculo e tecido adiposo), secretada no líquido intersticial e transportada por células endoteliais para ligar-se a proteoglicanas na superfície endotelial do vasos (KISHOS J. *et al.*, 2007).

A Lipase Sinusoidal Hepática, também chamada de triglicerídeo-lipase hepática, atua através da hidrólise dos triglicerídeos e fosfolípidos de remanescentes de quilomícrons e da IDL nos sinusóides hepáticos, convertendo estes últimos em LDL. A outra ação desta enzima ocorre sobre a HDL₂, que é convertida em HDL₃ (KISHOS J. *et al.*, 2007).

Diferentes proteínas participam das complexas interações entre as diversas lipoproteínas plasmáticas. Duas são cruciais neste processo:

A CETP (proteína de transferência de ésteres de colesterol) é produzida no fígado e circula em associação com LCAT na HDL. Atua na troca de ésteres de colesterol das LDL e da HDL por triglicerídeos de quilomícrons e VLDL, produzindo

3.4.4 Lipoproteínas Plasmáticas: Transporte de Lipídios Exógenos

O transporte de lipídios exógenos, realizado pelos quilomicrons, tem início com a absorção dos lipídios da dieta pelo intestino delgado. Os triglicerídeos serão encaminhados ao pâncreo adiposo e a pequena quantidade de colesterol contida nestas partículas só atingirão o fígado quando os remanescentes de quilomicrons forem degradados. O colesterol dietético também regula a síntese do colesterol hepático endógeno (SOCIEDADE BRASILEIRA CARDIOLOGIA, 1996).

A camada externa dos quilomícrons é formada por fosfolipídeos, colesterol livre, apo B48, A-I, A-II e A-IV (geradas no retículo endoplasmático rugoso do enterócito) e o conteúdo interior é formado pelos triglicerídeos absorvidos na dieta. Uma vez formados, são lançados no líquido extracelular e captados pelo sistema linfático (KISHOS J. *et al.*, 2007).

A apo C-II, recebida pela interação com a HDL, ativa a LPL, que hidrolisa seus triglicerídeos; o que sobra são quilomícrons remanescentes, que contêm ainda lipídios da dieta e são captados pelo fígado (sendo degradados pela lipase lisossômica hepática). Somente deste modo o colesterol (e demais lipídios ingeridos com a refeição) atinge o fígado (BABIAK, RUDEL, 1987). A adição de apo E (após a interação com a HDL) é necessária para que os remanescentes de quilomícrons possam ser captados pelo fígado. Antes de sua degradação, as apo C são devolvidas à HDL.

A gordura é transportada do intestino para músculos e pâncreo adiposo na forma de ácidos graxos, enquanto que o colesterol ingerido é captado pelo fígado, junto com os remanescentes de quilomícrons, podendo seguir por três vias: excretado na bile como colesterol livre, convertido a ácidos biliares ou

secretado ao sangue dentro de VLDL. Em situações anormais, os Qm podem passar a ter participação direta no processo aterogênico pela capacidade que seus remanescentes têm em permear células endoteliais (GINSBERG, 2002).

3.4.5 Lipoproteínas Plasmáticas: Transporte de Lipídios Endógenos - VLDL e LDL

O transporte de lipídios produzidos endogenamente envolve dois diferentes sistemas, o sistema da apo B100, presente na VLDL e LDL, que corresponde ao transporte de triglicerídeos (VLDL) e colesterol (LDL) do fígado para os tecidos periféricos e o sistema da apo A-I, presente na HDL, que corresponde ao transporte reverso de lipídios (sobretudo, mas não apenas, colesterol) dos tecidos periféricos para o fígado. Do transporte reverso de colesterol se origina o papel protetor das HDL.

Sistema da apoproteína B100

Da reunião do colesterol e dos triglicerídeos com apo B100. CII, CIII e E, surge, nas células hepáticas, a VLDL. Esta é liberada como partículas de muito baixa densidade (devido ao elevado teor lipídico). A apo CII ativa a LPL, que hidrolisa os triglicerídeos e, ao final desse processo, restam remanescentes de VLDL, ou lipoproteínas de densidade intermediária (IDL). Parte destas são captadas pelo fígado e degradadas. No processo, IDL perde mais triglicerídeos, apo E e apo C-II, o que representa um aumento na concentração de colesterol. Uma vez no interior das células, essas lipoproteínas são clivadas, liberando colesterol e aminoácidos. O restante é convertido em LDL, sendo a apo B100 a única apoproteína que permanece nesta (KISHOS J. *et al.*, 2007).

A LDL contém a maior parte do colesterol circulante, 75% do qual na forma

de EC (ésteres de colesterol) presente no *core*. É captada por todas as células do organismo, mas seus principais órgãos-alvo são as adrenais, as gônadas e o fígado, através do receptor para LDL. Cerca de 70% do catabolismo das LDL do plasma ocorre através dos receptores de LDL, e a captação tecidual restante se dá através de mecanismos inespecíficos (KISHOS J. *et al.*, 2007).

A meia vida plasmática da LDL é determinada pela atividade do receptor LDL. Níveis elevados de LDL implicam baixa atividade do seu receptor e aterosclerose (OLSON, 1998).

O transporte dos lipídios endógenos e exógenos está representado na **figura 3**.

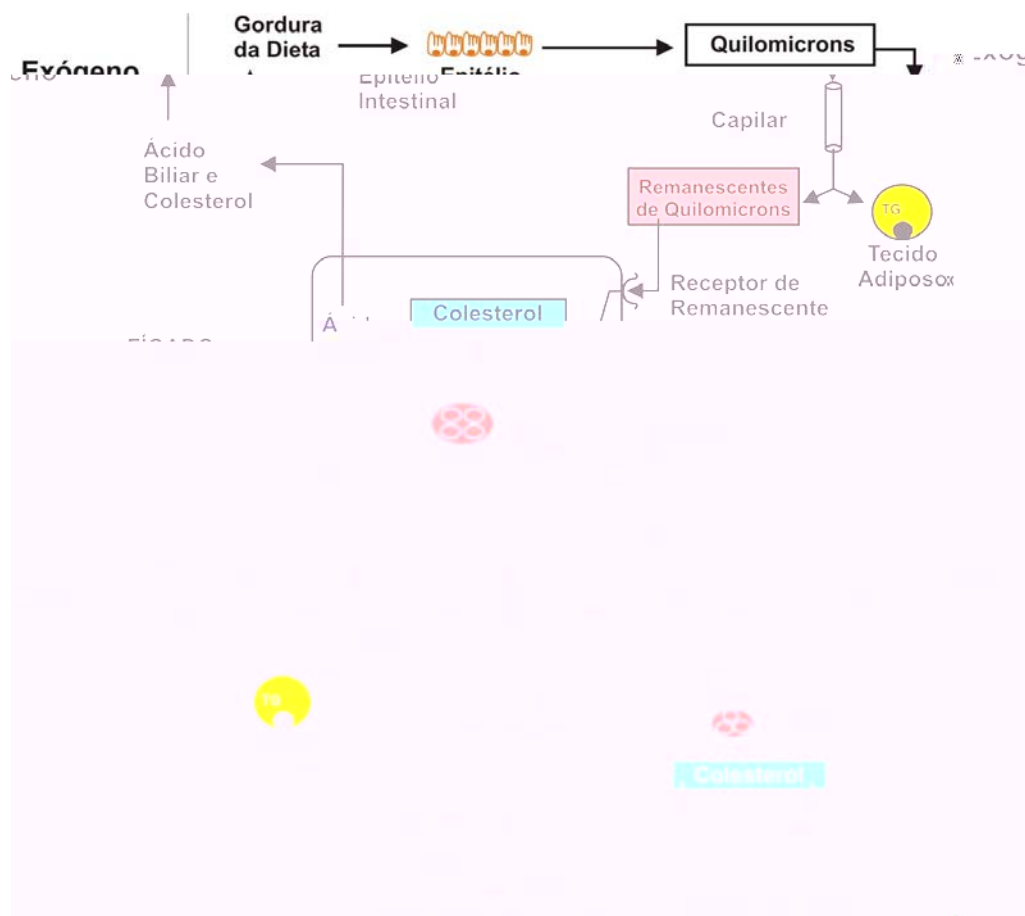


Figura 3 Demonstração esquemática do transporte de lipídios (modificado de Kishos *et al.*, 2007)

3.4.6 Transporte Reverso de Colesterol - HDL

A HDL nasce nos tecidos por coalescência, no fígado e intestinos, de fosfolipídeos com apoproteína A-I (sintetizada no fígado e intestino), apo A-II, apo A-IV e apo C, sendo lançada no plasma na forma de "HDL discóide" ou "nascente" (HDL₁).

Quando interagem com células do organismo, as HDL₁ captam moléculas excedentes de colesterol, passando a ser HDL₃ ("maduro"). A HDL₃ é rica em ésteres de colesterol por sofrer a ação da LCAT, que retira colesterol livre da superfície da HDL - liberando espaço para a captação de mais moléculas de colesterol dos tecidos. A HDL₃ troca ésteres de colesterol por triglicerídeos da VLDL, com auxílio das proteínas de transferência. Enriquecida com TG, converte-se em HDL₂. A HDL₂ é captada pelo fígado, podendo ser degradada ou liberada na forma de HDL₃, de novo (ECKARDSTEIN, NOFER e ASSMANN, 2001).

Desta forma, a LCAT converte o colesterol livre em ésteres de colesterol, formando o *core*. De discóide (HDL₁), a HDL passa a esférica (HDL₃). Além disso, a retirada de colesterol livre da monocamada externa aumenta a capacidade da HDL de retirar colesterol das células. (ASSMANN e GIOTTO, 2004)

3.4.7 Lipoproteína (a) e aterogênese

A apoproteína Lp (a) é uma glicoproteína de alto peso molecular, homóloga ao plasminogênio, sintetizada pelo fígado, seus mecanismos de degradação são incertos e discute-se um papel do LDL-receptor no seu metabolismo (CARMENA, DURIEZ, e FRUCHART, 2004). No plasma, forma uma ligação covalente com a apo

B100 das LDL, gerando uma nova lipoproteína, a Lp (a), sendo similar em composição à LDL, (com uma apoproteína adicional, a apoproteína (a) (apo(a)). Devido à sua semelhança estrutural com o plasminogênio, propôs-se que a Lp (a) pudesse atuar como um inibidor competitivo do plasminogênio, favorecendo o processo de trombose (SEÇKIN, TOKGOZOGLU e AKKAYA, 1994).

A lipoproteína (a) é um fator de risco para doença coronariana aterosclerótica e eventos trombóticos, estando quase sempre muito elevada nos pacientes em infarto agudo do miocárdio recente. Sua concentração no plasma sofre influência genética (está associada a diferentes fenótipos determinados geneticamente, diferindo no peso molecular), permanece praticamente constante durante a vida e é muito pouco influenciada pela dieta, pela idade ou tratamentos com agentes hipolipemiantes. Na maioria dos estudos o limite superior da Lp(a) plasmática é 35mg/DI (SEÇKIN, TOKGOZOGLU e AKKAYA, 1994).

3.4.8 Lipoproteínas e aterogênese

O efeito aterogênico da LDL é direto: além de fornecer o colesterol que converte macrófagos em células espumosas, LDL recruta monócitos sanguíneos para a parede arterial, estimula sua ativação até macrófago e desencadeia outros eventos inflamatórios.

Níveis de colesterol acima de 240mg/ml estão associados com um risco três vezes mais elevado para morte por doença cardíaca isquêmica, em homens, quando comparado a níveis abaixo de 200 mg/ml e existe um gradiente de risco contínuo, à medida que o colesterol eleva-se. A elevação do colesterol total reflete primariamente a elevação do LDL, o qual constitui 70% do colesterol plasmático.

A elevação do risco para aterosclerose pode estar associada à elevação no número de partículas de LDL, diminuição no tamanho da partícula ou alterações na composição do LDL plasmático. Tais modificações podem resultar na perturbação de diferentes etapas do metabolismo do LDL, incluindo a redução da atividade do receptor de LDL, aumento na produção de VLDL e aumento na quantidade de colesterol dentro da partícula de VLDL (ECKARDSTEIN, NOFER e ASSMANN, 2001).

Níveis plasmáticos aumentados de LDL-c e de apo-B das LDL mostraram-se claramente como fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose. (FAERGEMAN, 2006). A captação de colesterol mediada por receptores de LDL não gera células espumosas (precursoras da aterosclerose), mas a captação da LDL oxidada (lipoperoxidação e oxidação da apo B100) tem papel importante na fisiopatologia da formação da placa aterosclerótica. Níveis elevados de LDL-colesterol aumentam a chance de haver LDL oxidada - esta é a relação entre hipercolesterolemia e aterogênese (VANIZOR, 2003). Evidências recentes sugerem a existência de diferentes subpopulações de LDL com diferentes composições, densidades e tamanhos de lipídios e defendem que tais características sejam traduzidas em múltiplos potenciais aterogênicos. Portanto, as LDL pequenas e densas, ricas em triglicérides (e relativamente depletadas de éster de colesterol) parecem ser um forte indicador de risco de desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC) prematura (CARMENA, DURIEZ, e FRUCHART, 2004).

O processo de modificação oxidativa da LDL parece também afetar a integridade da apo B, ambas culminando na modificação da interação das LDL com as células, fazendo com que as LDL se tornem ligantes para uma via receptora coletora alternativa. Os receptores coletores ou *scavengers* são ativos nas células

endoteliais e nos macrófagos, e a captação de lipoproteínas modificadas pelos receptores coletores dos macrófagos resultam na formação de células espumosas repletas de colesterol (CARMENA, DURIEZ, e FRUCHART, 2004).

A hipótese de modificação oxidativa do LDL, ou hipótese do stress, prediz que a oxidação do LDL é um evento precoce e essencial na aterosclerose e que o ox-LDL contribui tanto para a iniciação quanto para a progressão da aterosclerose (TEKIN *et al.*, 2007).

A característica típica da aterosclerose é o acúmulo, nas placas, de LDL oxidativamente modificado, o qual contribui para o estado inflamatório da aterosclerose onde desempenha papel chave uma vez que a captação celular de ox-LDL leva à geração de espécies reativas do oxigênio (ERO) (CARMENA, DURIEZ e FRUCHART, 2004). ERO são potencialmente tóxicas uma vez que podem reagir com lipídios, proteínas e com o DNA (NAKAJIMA *et al.*, 2006). Portanto, o acúmulo de ox-LDL pode ser o desencadeante do stress oxidativo.

A segunda condição relacionada ao risco aumentado de aterosclerose é a hipertrigliceridemia. Uma metanálise de 17 estudos populacionais prospectivos demonstrou que a hipertrigliceridemia é um risco para doença cardiovascular (CARMENA, DURIEZ e FRUCHART, 2004). Entretanto, é possível que a hipertrigliceridemia sirva meramente como marcador do aumento das lipoproteínas remanescentes ricas em triglicédeos (VLDL e LDL) e que estas, sim, estão envolvidas no desenvolvimento da aterosclerose (GINSBERG, 1997; AUSTIN, HOKANSON e EDWARDS, 1998).

Dois mecanismos principais ligam a VLDL à aterosclerose e doença coronariana. O primeiro é que a hipertrigliceridemia secundária à elevação do VLDL está associada a fatores pró trombóticos séricos afetando também a adesividade

plaquetária (KOWALSKA, TUSZYNSKI e CAPUZZI, 1990). As plaquetas circulam normalmente livres, não aderindo nem entre si nem a outras células, mas plaquetas ativadas aderem a todas as lipoproteínas, especialmente às VLDLs. A adesão plaquetária mediada pela VLDL parece desempenhar um importante papel na progressão da aterosclerose (KOWALSKA, TUSZYNSKI e CAPUZZI, 1990).

O segundo mecanismo envolve o transporte reverso. Numa situação de altos títulos das lipoproteínas ricas em triglicédeos, o movimento de colesterol, que seria entregue ao fígado, completando o transporte reverso, passa a ser de retorno às células periféricas, resultando em acúmulo de colesterol nos tecidos, inclusive na parede dos vasos (GINSBERG, 2002). Deve-se ressaltar, ainda, a hipótese de que o seu potencial aterogênico encontra-se na hipertrigliceridemia pós-prandial, sendo esta considerada atualmente como preditor independente do risco de DAC pela observação de que havia associação entre sobrecarga de gordura após alimentação e espessamento intimal. (GINSBERG, 1997, KRAUSS, 1998).

Uma relação inversa entre a lipoproteína HDL e a aterosclerose foi demonstrada. Até recentemente a maioria dos estudos da função da HDL focava exclusivamente o seu papel no transporte reverso, mas evidências atuais revelam propriedades anti-oxidantes e anti-inflamatórias destas moléculas que devem contribuir tanto quanto o transporte reverso de lipídios na sua habilidade contra a doença vascular (ECKARDSTEIN, NOFER e ASSMAN, 2001).

O aumento do HDL está associado com redução do potencial aterogênico e é considerado um preditor independente do risco de formação de trombo plaquetário. Tal característica deve-se, em grande parte, ao sistema de transporte reverso de colesterol no qual o colesterol é transportado de células extra-hepáticas ("periféricas") para o fígado, que o excreta do organismo. O HDL retarda (ou evita) a

formação de lesões ricas em lipídios na parede arterial por remoção do excesso de colesterol nas células (inclusive nas células espumosas) (ECKARDSTEIN, NOFER e ASSMAN, 2001).

As HDL nascentes captam colesterol não esterificado dos tecidos periféricos pela ação da LCAT, formando as HDL maduras. Estas levam o colesterol para o fígado por duas vias: a) diretamente e b) transferindo os ésteres de colesterol para outras lipoproteínas (principalmente as VLDL e LDL), pela ação de CETP. Uma vez no fígado, o colesterol proveniente dos tecidos pode ser reaproveitado, participando de outras vias metabólicas, ou excretado na bile, com reabsorção de cerca de dois terços do mesmo através do ciclo êntero-hepático (ASSMANN e GOTTO, 2004).

Em estudos que avaliavam uma possível atuação anti-oxidante da HDL, observou-se que esta possui a capacidade de inibir a oxidação da LDL *in vitro*. Isto em parte pode ser explicado pela reconhecimento da paraoxonase, anti-oxidante importante endógeno, que é essencialmente transportada pela HDL (HORKE, 2007). Demonstrou-se que as apolipoproteínas da HDL, incluindo a apo A-I, apresentam propriedades antioxidantes intrínsecas que contribuiriam para seus efeitos vaso protetores. A importância destas propriedades das apolipoproteínas mantém-se desconhecida *in vivo* (ASSMANN e GOTTO, 2004)

Em relação aos seus efeitos anti-inflamatórios, numerosos estudos *in vitro* e *in vivo* vêm corroborando a hipótese de que o HDL, tanto nativo quanto o reconstituído, inibem a expressão de moléculas de adesão celular, moléculas de adesão endotelial do tipo 1 (VCAM-1), moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e E-selectina em células endoteliais ativadas. (ECKARDSTEIN, NOFER e ASSMAN, 2001).

Portanto, em relação ao HDL e aterosclerose, a bem documentada relação

inversa entre ambas está relacionada a diferentes propriedades da lipoproteína, aí incluídas a habilidade de promover o efluxo de colesterol de macrófagos e células espumosas da parede arterial e também pela sua capacidade anti-inflamatória/oxidante. Todas estas funções aparentemente envolvem apoA-I. Tal observação suporta a visão atual de que apo A deva ser medida como componente de avaliação para o risco cardiovascular.

3.5 Alterações lipídicas na psoríase

3.5.1 Considerações históricas

A publicação de Mc Donald e Calabresi (1978) levantou pela primeira vez a discussão sobre a necessidade de uma abordagem multissistêmica para a psoríase. Neste estudo, os autores testaram a hipótese de que a psoríase estaria associada à maior incidência de doença vascular oclusiva (tromboflebite, infarto do miocárdio, embolia pulmonar e acidente cérebro vascular) tratando-se, portanto, do primeiro estudo que associava a psoríase à doença de grandes vasos. Foram revisados os prontuários de 323 pacientes com psoríase e 325 pacientes não psoriásicos. Os resultados sugeriram que os pacientes com psoríase estão sujeitos à maior prevalência de doenças vasculares oclusivas.

Há quase cinquenta anos, Lea, Cornish e Block (1958) reportaram elevação sérica dos lipídios em pacientes com psoríase. Desde então muitas investigações têm sido realizadas nesta área com ênfase em determinar a presença de anormalidades lipídicas na doença (LEA, CORNISH e BLOCK, *apud* MALLBRIS *et al.*, 2006). Em 1975, Brenner investigou o perfil lipídico de 13 pacientes com

psoríase e comparou-os com 50 indivíduos controles saudáveis, concluindo não haver anormalidades no metabolismo lipídico nos pacientes com psoríase (BRENNER, 1975).

O trabalho de Vahlquist *et al.* (1987), envolveu a dosagem das lipoproteínas de 20 homens portadores da psoríase os quais foram divididos em dois grupos: psoríase moderada (13 indivíduos) e 07 pacientes com psoríase grave (em que quatro recebiam metotrexato, um estava em uso de metilprednisolona e um em uso de terapia antihipertensiva. Todos foram comparados com 36 indivíduos saudáveis, não obesos. Entre os achados, ressaltam-se níveis elevados de VLDL, LDL e triglicerídeos séricos, sem diferença estatística entre os dois grupos de psoríase grave e moderada, mas demonstrou-se uma tendência de um perfil de HDL reduzido no grupo psoriásico combinado vs controle e no grupo de doença severa vs controle.

Seçkin *et al.* (1994) questionava a possibilidade de alteração no perfil lipídico e concentração de lipoproteína a Lp(a) no sangue de pacientes do sexo masculino, com psoríase. Foram avaliados 32 indivíduos, com duração de doença variando entre 15 dias a 26 anos comparados a um grupo controle de 13 homens saudáveis. Nenhuma diferença significativamente estatística foi demonstrada entre os grupos na concentração de colesterol total, triglicerídeos, HDL, LDL, apo A e apo B. A Lp(a) sérica tendeu a ser mais elevada no grupo psoríase (grupo psoríase 138.03 ± 118.4 mg/L vs 75.3 ± 89.6 mg/L nos controles, $p = 0.063$). Foi também demonstrada correlação positiva entre Lp(a) e o PASI nestes pacientes ($p < 0.05$).

O estudo de Seishima *et al.* (1994), avaliou 38 pacientes pareados por 40 controles, todos do sexo masculino. Observou-se diferença significativa entre os grupos, na dosagem de triglicerídeos (média de 160 ± 60 mg/dl no grupo psoríase vs 90 ± 50 mg/dl no grupo controle, $p < 0.005$), da apo AI (125 ± 25 mg/L no grupo psoríase

vs 135 ± 15 mg/L no grupo controle, $p < 0.01$) e da apo B (100 ± 25 mg/L no grupo psoríase vs 75 ± 25 mg/L no grupo controle, $p < 0.001$). Quando realizado teste de tolerância oral à glicose e os pacientes reagrupados em teste normal e teste alterado, no grupo de teste normal as alterações nos triglicerídeos e da apolipoproteína AI não foram significativas. A alteração da apo B manteve-se após a estratificação da amostra no grupo de teste de tolerância à glicose normal.

Çimsit *et al.* (1998) descreveram a variação da lipoproteína (a) em um grupo de 21 pacientes psoriásicos, seguidos em suas fase de atividade e inatividade de doença, comparados à 20 indivíduos saudáveis, pareados em idade e sexo. Çimsit achou em relação ao PASI uma variação de 16.5 ± 4.4 para o grupo de atividade de doença e 11.8 ± 1.0 para o grupo de inatividade de doença. Houve significância estatística na comparação entre os grupos de doença em atividade e de doença fora de atividade (colesterol total, LDL elevados e HDL reduzido) e na comparação entre os grupos de atividade de doença e controle (para o colesterol total elevado e HDL reduzido).

A publicação de Orem *et al.* (1998), trouxe, além das dosagens séricas das lipoproteínas, a pesquisa de auto-anticorpos contra LDL oxidada e dos níveis da elastase leucocitária, da alfa 1 antitripsina, da alfa 2 macroglobulina e da velocidade de hemossedimentação (VHS). O objetivo era caracterizar o perfil lipídico destes pacientes, demonstrar um desbalanço oxidante/antioxidante pela presença de LDL oxidada, comprovar a resultante imunológica da existência de ox-LDL (que seriam os auto-anticorpos à ox-LDL) e de demonstrar a presença de produtos da inflamação sistêmica. Foram avaliados 33 pacientes (23 homens e 10 mulheres). A duração da doença variou de 4 a 15 anos. Foi observado um aumento significativo nos níveis de colesterol total e triglicerídeos enquanto as concentrações de HDL encontravam-se

reduzidas, todos nos pacientes com psoríase. Não havia diferença significativa nos níveis de LDL entre os grupos. A contagem leucocitária, a concentração de elastase leucocitária, de alfa 1 antitripsina e VHS, exceto de alfa 2 macroglobulina, foram significativamente elevadas no grupo psoríase. Na mesma publicação o nível de autoanticorpos contra ox-LDL estava significativamente correlacionado com o PASI ($r = 0.67$, $p < 0.01$) e com a elastase de PMN e os níveis de alfa 1 antitripsina ($r = 0.58$, $p < 0.05$; $r = 0.51$, $p < 0.05$). Tais achados sugeriram a relação entre autoanticorpos ox-LDL e a gravidade de doença, bem como a relação entre estes e os parâmetros bioquímicos de atividade de inflamação.

Rocha Pereira *et al.* (2001), publicaram uma análise em 48 pacientes (62% homens e 38% de mulheres), dos quais 24 apresentavam doença em atividade e 24 doença inativa, comparados a 40 controles saudáveis. Metade dos pacientes com psoríase ativa apresentavam doença grave (mais de 10% de superfície corporal acometida) e a outra metade apresentava doença moderada (menos de 10% de área acometida). Demonstrou-se que na amostra total de psoriásicos houve elevação significativa do colesterol total, triglicerídeos, LDL-c, VLDL-c, ApoB e Lp(a) e HDL-c reduzido quando comparados ao grupo controle, o mesmo repetindo-se quando estratificou-se por doença em atividade. No grupo de doença inativa, níveis aumentados significativos foram demonstrados para apoB e Lp(a) e reduzidos de HDL-c.

Jones *et al.* (2000) publicaram estudo pioneiro das lipoproteínas e suas subfrações especificamente na artrite psoriásica, tendo acompanhado 50 pacientes e comparado-os a 50 controles. Demonstrou-se uma redução significativa do HDL total e da sua fração HDL³ e revelou-se que a LDL encontrava-se significativamente elevada nos pacientes com artrite. Os critérios de avaliação para atividade de

doença foram explicitados como: pelo menos uma articulação inflamada associada à elevação do VHS (>20 mmm/1ªhora) e/ou alteração na viscosidade sanguínea (>1.72 mPa) e/ou PcR elevada (>10 mg/l). Vinte e cinco por cento dos pacientes com artrite psoriásica demonstravam elevação da Lp(a) (>300), comparados a 19% dos controles, sem o alcance de significância estatística. Concluiu-se que a elevação do LDL e redução do HDL, pela sua associação com um perfil aterogênico, relacionam a artrite psoriática à doença vascular (especialmente a coronariana), podendo também, segundo os autores, estar associada a maior mortalidade por tal causa.

Pietrzak *et al.* (2002), avaliaram o perfil lipídico de 26 homens e 15 mulheres com psoríase, pareados por IMC, idade e sexo comparando-os a 29 homens e 28 mulheres saudáveis. Os resultados sugerem que desordens lipídicas ocorrem mais prevalentemente na psoríase, são similares em homens e mulheres, com exceção da concentração de LDL e triglicerídeos totais.

Drateln *et al.* (2003), avaliou as lipoproteínas séricas, a secreção insulínica e a sensibilidade à insulina em pacientes psoriásicos. Participaram do estudo 44 indivíduos, sendo 22 com psoríase e 22 controles saudáveis. Entre os achados, verificou-se um perfil lipídico semelhante entre os dois grupos, com exceção ao HDL, o qual variou entre 39.7 ± 12.3 no grupo psoríase e 48.0 ± 11.2 no grupo controle, $p < 0.02$.

Em 2003 nova publicação abordava os lipídios séricos na psoríase, em que foram avaliados cem pacientes comparados a um grupo controle de 100 indivíduos saudáveis. O trabalho revelou a elevação significativa dos títulos de colesterol total e LDL no grupo de pacientes e nenhuma diferença foi demonstrada em relação aos triglicerídeos, HDL e VLDL (PISKIN *et al.*, 2003).

Vanizor (2003) avaliou os lipídios plasmáticos, a susceptibilidade do LDL à

oxidação e o status oxidante e antioxidante em pacientes com psoríase. O grupo de psoríase incluía 35 pacientes (18 homens e 17 mulheres) e 35 controles saudáveis, pareados em idade e sexo. Foram dosados os lipídios, lipoproteínas, fatores de fase aguda, produtos da peroxidação lipídica, enzimas antioxidantes, foram avaliados o status anti oxidante (TAS) e o nível de autoanticorpos contra LDL oxidado, além da susceptibilidade de oxidação do LDL *in vitro* induzida pelo cobre. Houve diferença significativa entre os grupos com níveis elevados para colesterol total, triglicerídeos, LDL-c e para níveis reduzidos de HDL-c. Além disso o estudo concluiu que os pacientes psoriásicos devem ser considerados como um grupo de risco elevado para aterosclerose uma vez que apresentava stress oxidante, redução na capacidade antioxidante e susceptibilidade lipoproteica.

Mallbris *et al.* (2006) realizou um estudo com 200 pacientes e avaliou as anormalidades lipídicas no início da doença cutânea ou em doença em estágio precoce (menos de um ano), comparando-os a 285 controles, demonstrando a elevação significativa do colesterol total em pacientes comparados aos controles (mas não após o ajuste dos fatores de confundimento). Nenhuma diferença foi demonstrada para o LDL. As concentrações de VLDL foram significativamente maiores na comparação pura mas não houve a mesma relevância estatística após o ajuste. A elevação da apo A-I plasmática esteve 11% mais elevada nos pacientes (95% IC:6-15%).

Farshchian *et al.* (2007), analisaram 30 pacientes com psoríase em placas, pareando-os a 30 indivíduos controles, saudáveis, da mesma idade. A duração média da doença foi de 7.63 anos (variando de 0.2 a 30 anos). Neste estudo não foi identificada significância estatística nos níveis séricos de lipídios entre os pacientes e os controles e na relação entre PASI e perfil lipídico .

O estudo de Tekin *et al.* (2007), traçou o perfil lipídico sérico de 84 pacientes com psoríase e analisou a presença de LDL oxidado em amostras cutâneas de pacientes. Seu principal objetivo foi comprovar a hipótese de stress oxidativo e a modificação oxidativa dos lipídios na patogênese da psoríase. O estudo apresentou o resultado de 84 pacientes com psoríase (excluídas as formas cutâneas eritrodérmica e pustulosa), comparados a 40 controles. A média das concentrações lipídicas (colesterol total, LDL e triglicerídeos) foram significativamente mais elevadas nos pacientes psoriásicos. As amostras cutâneas demonstraram marcação positiva pela imunofluorescência para LDL oxidado (ox-LDL).

Akhyani, em 2007, avaliou 50 casos de psoríase pareados a controles saudáveis, de ambos os sexos, e observou que o triglicerídeo sérico, o colesterol e o LDL-c foram significativamente mais elevados nos pacientes com psoríase.

3.5.2 Metabolismo da LDL

As mais freqüentes alterações do metabolismo das lipoproteínas associadas à psoríase são a hipercolesterolemia e elevação do LDL-c e apoproteína B (TEKIN *et al.*, 2007).

Existem diferentes proposições de mecanismos que poderiam levar à hipercolesterolemia na psoríase, como a diminuição da remoção do LDL do plasma ou da redução da conversão do colesterol a ácidos biliares no fígado (JULLIEN e BARKER, 2006). A elevação do LDL pode decorrer da redução do *clearance* das partículas e isto pode ser explicado pela redução da expressão do receptor da LDL (como observado na hipercolesterolemia familiar). Estudos em cultura de tecido demonstram que a redução da remoção de LDL via receptor pode ser explicada por

uma menor expressão do gene do receptor de LDL. O funcionamento normal de tais receptores levaria à ligação e subsequente degradação da LDL, mantendo o catabolismo intravascular dos triglicerídeos e também contribuindo para uma diminuição do colesterol plasmático, levando à diminuição das concentrações do LDL-c.

A relação entre LDL elevado e psoríase ainda não está clara. Demonstrou-se, em culturas de fibroblastos humanos, que a atividades de receptores, mediando a captação e o metabolismo da LDL, estava reduzida ou suprimida em pacientes psoriásicos. (LEREN, MAARTMANN-MOE, THUNE, 1984).

Os trabalhos de Vahquist *et al.* (1987) e o de Rocha Pereira *et al.* (2001), relataram níveis significativamente elevados de VLDL e LDL. A média de CT no segundo foi de 220.4 ± 43.7 mg/dl no grupo psoríase vs 199.8 ± 27.7 mg/dl no grupo controle, $p > 0.01$; a média de LDL de 152.2 ± 42.2 mg/dl no grupo psoríase vs 130.9 ± 25.2 mg/dl no grupo controle, $p > 0.01$ e a média de VLDL de 24.0 ± 9.9 mg/dl no grupo psoríase vs 18.6 ± 6.3 mg/dl no grupo controle, $p > 0.01$).

Seishima *et al.* (1994) não observaram alteração no perfil de LDL, VLDL ou colesterol total, assim como Seçkin *et al.* (1994) também não demonstraram nenhuma diferença significativamente estatística na concentração de colesterol total (CT) e LDL no perfil lipídico de pacientes com psoríase.

Na publicação de Orem *et al.* (1998) foi observado um aumento significativo nos níveis de colesterol total (210 ± 45 mg/dl vs 172 ± 30 mg/dl no grupo controle, $p < 0.005$). Não havia diferença significativa nos níveis de LDL entre os grupos.

Drateln *et al.* (2003) verificaram um perfil de colesterol total, LDL e VLDL semelhante entre os dois grupos. No mesmo ano Piskin revelou a elevação de colesterol total (198.90 ± 42.15 mg/dl vs 164.01 ± 43.97 mg/dl, $p < 0.001$), de LDL

(120.70 ± 36.27 mg/dl vs 93.41 ± 42.97 mg/dl no grupo controle $p < 0.001$) e para VLDL (26.32 ± 13.87 mg/dl vs 21.96 ± 9.48 mg% no grupo controle, $p > 0.05$).

Mallbris *et al.* (2006) relataram não ter alcançado nenhuma diferença entre os grupos controle e psoríase para o LDL, assim como Farshchian *et al.* (2007).

Tekin *et al.* (2007) relataram que a média das concentrações lipídicas (colesterol total, LDL e triglicérides) foram elevadas nos pacientes psoriásicos (CT grupo psoríase 183.51 ± 13.19 mg/dl vs 169.45 ± 24.02 mg/dl no grupo controle, $p < 0.03$ e LDL do grupo psoríase 108.58 ± 32.76 mg/dl vs 96.30 ± 25.65 mg/dl $p < 0.031$). Quando foi realizada a estratificação por sexo, os achados para o grupo total foi confirmado no sexo masculino mas nenhuma diferença estatística foi alcançada para os níveis de LDL e CT no grupo de sexo feminino.

3.5.3 Metabolismo da HDL

Segundo os achados de Seçkin *et al.* (1994) nenhuma diferença na concentração de HDL do perfil lipídico foi demonstrada (média de 46.28 ± 16.28 mg/dl no grupo psoríase vs 40.07 ± 58.62 mg/dl no grupo controle, $p > 0.005$), sendo confirmado posteriormente por Seishima *et al.* (1994).

Orem *et al.* (1998) observaram uma redução significativa nos níveis de HDL (grupo psoríase HDL 41 ± 3.4 mg/dl vs 45 ± 4.5 mg/dl no grupo controle, $p < 0.005$) e Rocha Pereira *et al.* (2001) demonstraram média de 45.3 ± 5.7 mg/dL no grupo psoríase total vs 49.9 ± 3.2 mg/dL no grupo controle, $p < 0.001$.

Em 2002, Pietrzak *et al.* demonstraram redução nos níveis de HDL (grupo psoríase total 45.69 ± 6.84 mg/dL vs 51.72 ± 8.61 mg/dL no grupo controle, $p < 0.001$). Após estratificação por sexo esta diferença repetiu-se em ambos os gêneros. Nesta

mesma publicação o autor descreve a correlação entre a concentração de HDL e o PASI no grupo psoríase feminino ($r = 0.440780$, $p = 0.00695$) (PIETRZAK *et al.*, 2002).

Drateln *et al.* (2003) verificaram um nível de HDL reduzido (39.7 ± 12.3 mg/dL no grupo psoríase e 48.0 ± 11.2 mg/dL no grupo controle, $p < 0.02$). Da mesma forma o estudo de Tekin, (2007) revelou que média das concentrações lipídicas de HDL foram mais baixas nos pacientes psoriásicos (HDL grupo psoríase 48.57 ± 12.88 mg/dl vs 56.18 ± 15.30 mg/dl no grupo controle, $p < 0.005$). Após a estratificação por sexo, os achados de Tekin para o grupo total foi confirmado no sexo feminino. Nenhuma diferença estatística foi alcançada para os níveis de HDL no grupo de sexo masculino.

Piskin *et al.* (2003) não revelaram alteração significativa dos títulos de HDL no grupo de pacientes, o mesmo repetindo-se no estudo de Farshchian (2007).

3.5.4 Metabolismo dos triglicerídeos

Vahquist *et al.* (1987) relataram níveis elevados de triglicerídeos. O mesmo foi observado por Seishima (1994) (média de 160 ± 60 mg/dl no grupo psoríase vs 90 ± 50 mg/dl no grupo controle, $p < 0.005$).

Segundo os achados de Seçkin *et al.* (1994), Çimsit *et al.* (1998); Drateln *et al.* (2003); Piskin *et al.* (2003) e Farshchian *et al.* (2007), nenhuma diferença significativamente estatística na concentração de triglicerídeos de pacientes psoriásicos em comparação com o grupo controle foi demonstrada.

Rocha Pereira *et al.* (2001), demonstraram média significativamente mais elevada na psoríase (121.0 ± 49.3 mg/dL vs 92.5 ± 27.3 mg/dL), o mesmo observado por Orem *et al.* (1998) (grupo psoríase 183 ± 86 mg/dl vs 148 ± 31 mg/dl no grupo

controle, $p < 0.001$) e repetindo-se na publicação de Pietrzak (2002) (grupo psoríase total 130.39 ± 33.6 mg% vs 107.14 ± 34.08 mg% no grupo controle, $p < 0.01$). Após a estratificação por sexo, esta diferença repetiu-se no grupo psoríase do sexo masculino (no grupo psoríase 140.55 ± 30.7 mg% vs 118.55 ± 34.96 mg% no grupo controle, $p < 0.02$), bem como observou-se a correlação entre a concentração de triglicérides e o IMC no grupo psoríase masculino.

As mesmas relações entre os gêneros foram confirmadas por Tekin (2007) o qual revelou que a média das concentrações lipídicas de triglicérides foram mais elevadas nos pacientes psoriásicos (grupo psoríase 124.17 ± 58.57 mg/dl vs 85.15 ± 40.98 mg/dl no grupo controle, $p < 0.001$) e, na estratificação por sexo, os achados foram confirmados para os homens (grupo psoríase 146.30 ± 67.64 mg/dl vs 85.30 ± 41.55 mg/dl no grupo controle, $p < 0.001$). Não houve diferença entre os grupos feminino de psoríase e controle feminino nas duas publicações.

3.5.5 Metabolismo da Lp (a)

Seçkin *et al.* (1994) questionavam a possibilidade de alteração do perfil lipídico e da concentração de lipoproteína a Lp(a) no sangue de pacientes do sexo masculino, com psoríase. Em seus achados, nenhuma diferença significativamente estatística foi demonstrada entre os grupos na concentração lipoproteica, embora a Lp(a) sérica tendeu a ser mais elevada no grupo psoríase (grupo psoríase 138.03 ± 118.4 mg/L vs 75.3 ± 89.6 mg/L nos controles, $p = 0.063$). Foi também demonstrada correlação positiva entre Lp(a) e o PASI nestes pacientes ($p < 0.05$).

Çimsit *et al.* (1998) descreveram a variação da lipoproteína (a) na psoríase em atividade demonstrando que o nível de Lp (a) sérico na fase inativa era 29%

inferior à fase de atividade de doença, sem alcançar significância estatística (fase atividade $0.31 \pm 0.21 \text{g/L}$, fase inatividade $0.22 \pm 0.16 \text{g/L}$ e controle $0.19 \pm 0,15 \text{g/L}$, sendo $p < 0.05$ entre o primeiro e os controles). A Lp(a) demonstrou relevância estatística na correlação entre o PASI e a fase ativa de doença ($r = 0.54$, $p < 0.05$). Na publicação de Rocha Pereira *et al.* (2001), verificou-se média de $63.7 \pm 40.1 \text{ mg/dL}$ no grupo psoríase total vs $31.7 \pm 18.1 \text{ mg/dL}$ no grupo controle, $p < 0.001$.

3.5.6 Apoproteína A

Martinez (1989) avaliou os níveis séricos de apolipoproteínas AI, AII e B, em 61 pacientes com psoríase e 34 controles, partindo do interesse de que a apo AI possa ser mais útil do que o HDL na identificação de pacientes com doença coronariana (MARCOVINA e PACKARD, 2006). Nenhuma diferença significativa foi demonstrada nos níveis de apo A entre os grupos.

Seishima *et al.* (1994), observaram redução da apoA no grupo psoríase ($125 \pm 25 \text{ mg/dl}$ no grupo psoríase vs $135 \pm 15 \text{ mg/dl}$ no grupo controle, $p < 0.01$).

Segundo os achados de Seçkin *et al.* (1994) nenhuma diferença significativamente estatística na apo AI do perfil lipídico de pacientes do sexo masculino com psoríase em comparação com o grupo controle foi demonstrada.

Çimsit *et al.* (1998) descreveram a variação da Apo AI na psoríase em atividade. Este achou, em relação à apoproteína AI uma variação, em mg/dl, de 120 ± 19 para o grupo de atividade de doença, 140 ± 23 para o grupo de inatividade de doença e 148 ± 21 no grupo controle. Houve significância estatística na comparação entre os grupos de doença em atividade e de doença inativa.

Na publicação de Rocha *et al.* (2001) demonstrou-se média de 160.2 ± 23.5

mg/dL no grupo psoríase total vs 142.2 ± 32.9 mg/dL no grupo controle, $p < 0.01$.

3.5.7 Apoproteína B

Somente dois estudos demonstraram um nível aumentado de apo B nos pacientes com psoríase (100 ± 25 mg/dl no grupo psoríase vs 75 ± 25 mg/dl no grupo controle, $p < 0.001$) (SEISHIMA *et al.*, 1994). Na publicação de Rocha Pereira *et al.* (2001) demonstrou-se média de $133.8 \pm 27.5.3$ mg/dL no grupo psoríase total vs 113.2 ± 21.5 mg/dL no grupo controle, $p < 0.001$.

As demais publicações revelaram uma variação, em mg/dl, de 100 ± 17 para o grupo de atividade de doença, 87 ± 14 para o grupo de inatividade de doença e 85 ± 12 no grupo controle, todos sem significância estatística (ÇIMSIT *et al.*, 1998). O mesmo foi relatado por Seçkin *et al* (1994) (média de 105.28 ± 28.12 mg/dl no grupo psoríase vs 99 ± 28.73 mg/dl no grupo controle, $p > 0.005$).

3.5.8 Psoríase e aterosclerose

Observou-se um aumento na mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes com psoríase grave (NEIMANN *et al.*, 2006; KIMHI *et al.*, 2006) e, segundo Mallbris (2004), a psoríase pode traduzir-se como risco independente para infarto do miocárdio uma vez que pacientes com doença grave, traduzida pela necessidade de pelo menos uma internação hospitalar, tinham 50% de aumento no risco de morte cardiovascular. (MALLBRIS *et al.*, 2004; WAKKEE, THIO e PRENS, 2007).

Há inúmeras explicações possíveis para a maior prevalência de doenças

ateroescleróticas e trombóticas, bem como aumento da morbidade e mortalidade em pacientes com psoríase (VAHLQUIST, MICHAELSSON E VESSBY; 1987; MALLBRIS *et al.*, 2004).

A primeira influência dispõe que pacientes com psoríase podem ser considerados como um grupo de maior risco aterosclerótico pelo maior estresse oxidante ao qual estão expostos, pela menor capacidade antioxidante e pela susceptibilidade dos seus conteúdos lipídico e lipoproteico à aterogenicidade (VANIZOR, 2003).

Foi observado que na psoríase as partículas de LDL parecem ser mais susceptíveis à oxidação, tornando-as potencialmente mais aterogênicas embora a causa precisa para tal susceptibilidade permaneça desconhecida (VANIZOR, 2003). Tekin, em 2007, demonstrou o acúmulo de ox-LDL em biópsias cutâneas de doentes, mas não em área perilesional, o qual deu-se, marcadamente, na porção superior da epiderme enquanto que na camada basal não foi detectada a marcação (TEKIN *et al.*, 2007).

Uma vez gerada, a partícula de ox-LDL exerceria sua ação tanto nas placas ateroscleróticas (promovendo o processo inflamatório nesta) como na superfície da pele (induzindo e perpetuando a inflamação da epiderme psoriásicaas cuacomolZOti04 Trme

gravidade de doença, (as lipoproteínas modificadas são percebidas pelo hospedeiro como imunógenos, com produção de autoanticorpos subseqüentemente) (OREM *et al.*, 1998).

Portanto, a psoríase pode estar presente, lado a lado, com um perfil lipídico alterado, um aumento na peroxidação lipídica, um desbalanço oxidante/antioxidante e uma defesa antioxidante ineficaz, todos constituindo fatores de risco para eventos cardiovasculares.

A segunda explicação possível para a maior prevalência de doenças ateroscleróticas e trombóticas refere-se ao fato da psoríase estar associada à síndrome metabólica (ECKEL, GRUNDY e ZIMMET, 2005), a qual inclui obesidade (índice de massa comporal elevado (IMC) e/ou aumento da circunferência abdominal), hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes tipo II e resistência insulínica. (HENSELER e CHRISTOPHERS, 1995; MALLBRIS, RITCHLIN e STAHLER, 2006; WAKKEE, THIO e PRENS, 2007). O estudo de Gisondi (2007), investigou a prevalência da síndrome metabólica (SM) em pacientes psoriásicos. A associação é importante na forma moderada da doença, em que a síndrome estava presente em 25.2% dos pacientes ($p= 0.03\%$). A SM foi significativamente mais comum em pacientes com psoríase do que em controles (30.1% vs 20.6%, OR 1.65, 95%IC 1.16-2.35), a partir da idade de 40 anos.

A terceira influência relaciona-se ao fato da psoríase estar associada a outros riscos tradicionais para doença oclusiva vascular (REEDS e FUSARO, 1964; BRENNER *et al.*, 1975; LINDEGÁRD, 1996; GISONDI *et al.*, 2007). Os fatores que têm uma maior prevalência em pacientes com psoríase, quando comparados a uma população de mesmo sexo e idade incluem tabagismo, obesidade, sedentarismo e stress (NALDI, 1998; NALDI *et al.*, 1999; POIKOLAINEM, KARVONEM e PUKKALA,

1999; BEHNAM, BEHNAM e KOON, 2005; NALDI *et al.*, 2005; STERRY, STROBER e MENTER, 2007).

A quarta razão baseia-se nas fortes evidências de que a inflamação crônica, característica importante na psoríase, por si só desempenha um papel na iniciação e progressão da aterosclerose (ROCHA PEREIRA *et al.*, 2004; WICK e XU, 2004). Diferentes marcadores de processo inflamatório já foram descritos tanto na psoríase, quanto na doença aterosclerótica, comprovando a similaridade em aspectos nas suas cascatas imuno-inflamatória (LIBBY, RIDKER e MASERI, 2002). Dentre os diferentes marcadores inflamatórios que são descritos em DAC e psoríase incluem: níveis elevados de proteína c reativa-PCR (a alteração da sua concentração é indicação indireta da participação de citocinas, principalmente IL6, TNF α , INF γ e IL1) (CHODORROWSKA *et al.*, 2004); alfa 2- macroglobulina (a α 2-MG é carreadora de citocinas como IL-6, IL-1, TGF β e fatores de crescimento e é um dos reguladores parácrinos do crescimento e diferenciação celular, incluindo células B e T); hiperhomocisteinemia (que constitui um fator de risco independente para a doença cardiovascular) (VANIZOR, 2003; WAKKEE, THIO e PRENS, 2007) e o fator de ativação plaquetário (inicia as cascatas inflamatórias e trombóticas através da transmissão de sinais entre diferentes tipos celulares como neutrófilos, monócitos e plaquetas) (MALLBRIS *et al.*, 2004.)

A quinta e última razão reside na constatação de que o uso de medicações sistêmicas para o tratamento da psoríase, como retinóides e ciclosporina, podem induzir hiperlipemia a qual pode contribuir para doença cardiovascular futura.

Muitos agentes terapêuticos tradicionais para a psoríase (ciclosporina, metotrexato, acitretin) podem também agravar ou acrescentar fatores de risco cardiovasculares tais como hiperlipemia, hipertensão e hiperhomocisteinemia

(MALEABA *et al.*, 2006; NALDI e GRIFFITHS, 2005). O metotrexato atua como antagonista do ácido fólico, diminuindo a síntese de DNA, inibindo a mitose e a proliferação dos queratinócitos psoriásicos. Seu efeito na resposta imune local e sistêmica inclui a supressão da proliferação linfocitária (T e B) e da produção de citocinas (inibe a síntese de DNA em

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Forma de apresentação

A apresentação deste trabalho foi realizada seguindo a terceira edição do “Manual para elaboração e normatização de Dissertações e Teses” de 2004, do Comitê Técnico de Editoração do Sistema de Biblioteca e Informação (SIBI), totalmente revista e atualizada de acordo com as alterações ocorridas nas normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e a aprovação da Resolução do Conselho de Ensino para Graduados (CEPG) 02/2002, que “Dispõe sobre a formatação e demais procedimentos para preparação de dissertações de Mestrado e teses de Doutorado na UFRJ”.

4.2 Revisão bibliográfica

A revisão bibliográfica do tema foi realizada através do sistema Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) e do LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) sem restrição de língua com preferência aos artigos dos últimos 11 anos (1996 a 2007), porém artigos mais antigos não deixaram de ser utilizados. Foram procurados não só estudos de prevalência como também artigos de revisão e de relato de casos a respeito das alterações lipídicas encontradas nos pacientes com psoríase. Informações de livros - texto e periódicos, também foram coletadas.

4.3 Aprovação do projeto

O projeto de pesquisa (nº20304) foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) em dezembro de 2006.

4.4 Local do estudo

Foram avaliados pacientes psoriásicos, no período de novembro de 2004 a maio de 2006, provenientes do Ambulatório de Dermatologia Geral e de Doenças Cutâneo Articulares do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), através de anamnese, exame físico e exames laboratoriais.

4.5 Natureza do estudo

Dissertação de Mestrado (Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – Disciplina de Dermatologia - Curso de Pós-graduação).

4.6 Desenho do estudo e amostragem

Estudo descritivo seccional, realizado através do exame dermatológico de todos os pacientes, com idade a partir de 20 anos atendidos no ambulatório do Hospital Clementino Fraga Filho da UFRJ, por período de 24 meses (2004/2006).

A amostra foi definida de acordo com a demanda do período do estudo.

4.7 Critérios de inclusão

Foram avaliados pacientes ambulatoriais, no período de novembro de 2004 a maio de 2006, com psoríase, provenientes do ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), através de anamnese, exame físico e exames laboratoriais.

O diagnóstico de psoríase seguiu os critérios definidos como: diagnóstico clínico e/ou histopatológico de psoríase vulgar, com ou sem artrite. O diagnóstico clínico foi baseado na presença de lesões eritematoescamosas localizadas principalmente nos cotovelos, joelhos, região sacra e/ou couro cabeludo, podendo acometer também qualquer outra área do tegumento. Contribuíram também para a caracterização do quadro alterações ungueais como *pitting* ungueal, onicólise e/ou espessamento da lâmina ungueal. O diagnóstico histopatológico de psoríase baseou-se na presença de acantose regular, papilomatose, adelgaçamento da porção papilar da epiderme, hiperkeratose e parakeratose, hipogranulose, ectasia de capilares na derme papilar, infiltrado inflamatório perivascular superficial, microabscesso de Munro e pústula espongiiforme de Kogoj. A artrite foi caracterizada pela presença ou história progressiva documentada de dor, calor, rubor e edema nas articulações, presença de deformidades ou seqüelas (por exemplo, anquilose ou artrite mutilante) ou por alterações radiológicas compatíveis com a artrite psoriásica como erosões e diminuição da superfície e do espaço articular.

Os pacientes controles foram 73 voluntários saudáveis e com os parâmetros idade, sexo e índice de massa corporal (IMC) ajustados em relação ao grupo psoríase. Nenhum destes indivíduos apresentaram psoríase, doenças crônicas (HAS, DM ou obesidade) ou estavam em uso de medicamentos que interfeririam

com o perfil lipídico ou com o desencadeamento de psoríase. Todos os participantes (controles e com psoríase) responderam um questionário (anexo) onde constavam dados de anamnese e exame físico e assinaram o consentimento para participação do estudo através de formulário apropriado, aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do HUCFF / Faculdade de Medicina.

Os critérios de exclusão para pacientes e controles incluíam:

- a) Portadores de doenças de base (ex: insuficiência renal ou hepática);
- b) Portadores de doenças que causam dislipidemia secundária (*diabetes mellitus*, obesidade, alcoolismo, pancreatite crônica, hipotireoidismo e síndrome nefrótica);
- c) Uso de medicamentos que afetem o perfil lipídico como, glicocorticóides orais, betabloqueadores, tiazídicos, anticoncepcionais orais, retinóides, ciclosporina, metotrexato e agentes hipolipemiantes, nos últimos seis meses;
- d) Pacientes cujo IMC foi igual ou acima de 30 kg/m²;
- e) Gravidez e amamentação;
- f) Glicose sérica em jejum de 12 horas superior a 100 mg/dl.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado através da fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso} / \text{altura}^2$$

De acordo com o IMC (kg/m²), os indivíduos são classificados em:

- J Baixo peso – IMC < 18,5
- J Peso normal – IMC: 18,5 a 24,9
- J Pré- obeso – IMC: 25 a 29,9
- J Obeso grau I – IMC: 30 a 34,9
- J Obeso grau II – IMC: 35 a 39,9

J Obeso grau III – IMC \geq 40

Critérios de definição dos outros parâmetros avaliados:

J Sedentarismo: Ausência da prática de exercício físico programado.

J Prática de atividade física: Prática de exercício programado, estruturado e repetitivo, numa frequência de pelo menos 3 vezes na semana e duração de pelo menos 30 minutos.

J Tabagismo: Hábito diário de fumar (independente do número de cigarros por dia) no momento da pesquisa.

J Etilismo social: Ingestão episódica (2 vezes/semana) e de pequena quantidade de bebida alcoólica (até dois copos), sem sinais de dependência ou perda de controle.

J

4.8 Protocolo de estudo

Os pacientes foram avaliados, aproximadamente, às 8 horas da manhã, após jejum de no mínimo 12 horas. Após entrevista inicial e exame físico, foi puncionada uma veia periférica e coletado sangue para as dosagens basais. As dosagens séricas de colesterol total, LDL-c, HDL-c, VLDL, triglicerídeos, apo B e apo A e as dosagens de Lp (a) foram realizadas no laboratório do HUCFF. O material centrifugado e o soro obtido foram armazenados em tubos ependorfs devidamente etiquetados com a identificação do paciente e armazenados em freezer a -70° C até o momento da análise.

4.9 Dosagens bioquímicas

J Colesterol total (CT):

§ método enzimático automatizado, utilizando equipamento Hitachi 917:

§ Kit: Boehringer Mannheim Systems; kit distribuído por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., São Paulo, Brasil.

§ Valores de referência:

 Ideal: até 200

 Limítrofe: 201-239

 Alto: acima de 240 mg/dL.

J HDL-colesterol:

§ método enzimático automatizado, utilizando o equipamento Hitachi 917

§ kit Boehringer Mannheim Systems; distribuído por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., São Paulo, Brasil.

§ Valores de referência:

sexo feminino: acima de 50mg/dL

sexo masculino: acima de 40 mg/dL

J LDL-colesterol :

§ calculado através da fórmula de Friedwald:

$$\text{LDL} = \text{colesterol total} - (\text{HDL} + \text{triglicerídeo}/5)$$

§ Valores de referência:

Ideal: até 130

Limítrofe: 131 a 160

Alto: acima de 160 mg/dL

J Apoproteína A:

§ Método: nefelometria, utilizando o equipamento Beckman Coulter

§ Kit: Beckman Coulter; kit distribuído por Sanofi Diagnostics do Brasil LTDA, Rio de Janeiro, Brasil.

§ Valores de referência: 90-200 mg/dL

J Apoproteína B:

§ Método: nefelometria, utilizando o equipamento Beckman Coulter

§ Kit: Beckman Coulter; kit distribuído por Sanofi Diagnostics do Brasil LTDA, Rio de Janeiro, Brasil.

§ Valores de referência: 30-100 mg/dL

J Triglicerídeos:

§ método enzimático automatizado, utilizando o equipamento Hitachi 917:

- § Kit: Boehringer Mannheim Systems; kit distribuído por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., São Paulo, Brasil.
- § Valores de referência:
 - Ideal: até 150
 - Alto: acima de 150 mg/dL
- J Lp (a):
 - § teste imunológico turbidimétrico;
 - § kit: DiaSys (Diagnosis System International), distribuído por Novatech; equipamento: Vitalabra Selectra II
 - § Valores de referência: Inferior a 35 mg/dL

4.10 Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelos seguintes métodos:

- J para comparação de variáveis numéricas entre dois grupos foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes ou o teste de Mann-Whitney (não-paramétrico).
- J para comparação de variáveis qualitativas entre grupos foi aplicado o teste de qui-quadrado (χ^2) ou exato de Fisher; e
- J o coeficiente de correlação de Spearman foi usado para medir o grau de associação entre variáveis numéricas com o escore PASI.

Foram utilizados métodos não-paramétricos, pois algumas variáveis não apresentaram distribuição normal (distribuição Gaussiana) devido à dispersão dos dados e/ou a falta de simetria da distribuição. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

4.11 Regras utilizadas na transcrição de dados bibliográficos

As citações seguiram o sistema autor-data, tendo sido feitas citações indiretas e citação de citação. A ordenação das citações no texto foi feita em ordem crescente do ano de publicação e a ordenação das referências seguiu o sistema alfabético (PAULA *et al.*, 2004).

5 RESULTADOS

5.1 Características gerais da amostra

Foram comparados 108 pacientes com psoríase a 73 indivíduos saudáveis. Os grupos eram homogêneos em relação à idade, sexo, IMC e hábitos de vida (prática de atividade física e tabagismo). A idade média da amostra geral foi de $49,1 \pm 13$ anos, com mediana de 47, idade mínima de 20 anos e máxima de 77 no grupo psoríase e $48,4 \pm 14,5$ anos, com mediana de 46, idade mínima de 22 anos e máxima de 78 no grupo controle. O subgrupo masculino era composto por 65 indivíduos com psoríase cuja idade média foi de $49,9 \pm 11,8$ anos vs 40 indivíduos com idade média de $47,2 \pm 13,9$. O subgrupo feminino foi composto por 43 mulheres cuja idade média foi de $47,8 \pm 14,8$ anos no grupo psoríase e 33 mulheres cuja idade média foi de $49,9 \pm 15,3$ anos no grupo controle.

As características clínicas dos pacientes incluíram psoríase em placas em 75%, guttata em 18%, pustulosa em 6% e eritrodérmica em 1%, com duração da psoríase entre 0,5 e 30 anos, sendo 8% na forma grave, 63% de forma clínica moderada e 29% na forma mínima. A artrite psoriásica foi encontrada em 20,3% (22/108) dos pacientes, com pequeno predomínio do sexo masculino.

O PASI médio encontrado na amostra foi de $9,0 \pm 9,3$, no sexo masculino foi de $11,1 \pm 10,8$ e no sexo feminino foi de $5,9 \pm 5,2$.

O IMC médio da amostra geral foi de $24,4 \pm 2,7$ Kg/m², com mediana de 24,2, valores mínimo de 19,2 e máximo de 29,9 no grupo psoríase e $23,6 \pm 2,8$ Kg/m², com mediana de 23,5, valores mínimo de 18,8 e máximo de 29,9 no grupo

controle. O IMC médio para o sexo masculino foi de $24,2 \pm 2,8 \text{ Kg/m}^2$, com mediana de 24, valores mínimo de 19,2 e máximo de 29,9 no grupo psoríase e $23,9 \pm 2,3 \text{ Kg/m}^2$, com mediana de 24,2, valores mínimo de 19,8 e máximo de 29,9 no grupo controle. Três pacientes do sexo masculino não tinham o IMC descrito e não entraram no cálculo estatístico. O IMC médio para o sexo feminino foi de $24,7 \pm 2,7 \text{ Kg/m}^2$, com mediana de 25,2, valores mínimo de 19,3 e máximo de 29,2 no grupo psoríase e $23,4 \pm 3,4 \text{ Kg/m}^2$, com mediana de 23,1, valores mínimo de 18,8 e máximo de 28,2 no grupo controle.

Em relação ao tabagismo e atividade física, os grupos também eram homogêneos. Foi considerado tabagismo, o hábito diário de fumar. A maioria dos indivíduos não era tabagista na amostra geral (69% do grupo de psoríase vs 72,6% dos controles) sendo os grupos similares. Também em relação ao sedentarismo, a maioria nos dois grupos não praticava atividade física usual (81,5% do grupo de psoríase vs 80,8% dos controles). Em relação ao etilismo, na amostra geral, a maioria nos 2 grupos negava uso de bebida alcoólica, ainda que esporadicamente (68,5 do grupo psoríase vs 84,9% do grupo controle). Entretanto, houve associação significativa com o etilismo entre o grupo psoríase na amostra total e no sexo masculino. Estes achados estão de acordo com os achados de Pokolainen *et al.* (1990).

5.2 Síntese dos resultados

5.2.1 Objetivo 1. Verificar se existe diferença significativa nas variáveis clínicas e laboratoriais entre os grupos: psoríase e controle.

As tabelas 1, 2, 3, 7, 8 e 9 fornecem a média e o desvio padrão (DP), das variáveis numéricas segundo o grupo (psoríase e controle), e o correspondente nível descritivo do teste estatístico (*p valor*) para a amostra geral e por sexo masculino e feminino, respectivamente.

Os resultados das características pessoais dos pacientes com psoríase e do grupo controle estão demonstrados na **tabela 1**.

Tabela 1 Características pessoais dos pacientes com psoríase e do grupo controle

	Psoríase	Controle	<i>p valor</i>
n	108	73	
M / F	65/43	40/33	0,69
Idade (anos)	49,1±13	48,4 ± 14,5	0,74
IMC (kg/m²)	24,4 ± 2,7	23,6 ± 2,8	0,061

Observamos uma proporção maior de indivíduos do sexo masculino nos 2 grupos. Em relação à idade e ao IMC os dois grupos são semelhantes

Tabela 2 Características pessoais dos pacientes com psoríase no sexo masculino

	Psoríase	Controle	<i>p valor</i>
n	65	40	
Idade (anos)	49,9±11,8	47,2 ± 13,9	0,28
IMC (kg/m²)	24,2 ± 2,8	23,9 ± 2,3	0,49

Teste t student

Em relação à idade e ao IMC os dois grupos são semelhantes

Tabela 3 Características pessoais dos pacientes com psoríase no sexo feminino e do grupo controle

	Psoríase	Controle	<i>p valor</i>
n	43	33	
Idade (anos)	47,8±14,8	49,9 ± 15,3	0,54
IMC (kg/m²)	24,7 ± 2,7	23,4 ± 3,4	0,052

Teste t student

Em relação à idade e ao IMC os dois grupos são semelhantes

Na **tabela 4** estão demonstrados os resultados dos pacientes com psoríase e do grupo controle, em relação aos hábitos de vida: etilismo (social ou ausente), tabagismo e atividade física, na amostra geral

Tabela 4 Hábitos de vida dos pacientes com psoríase e do grupo controle

	Psoríase	Controle	p valor
N	108	73	
Etilismo (% sim)	34 (31,5%)	11 (15,1%)	0,012*
Atividade Física (% sim)	20 (18,5%)	14 (19,2%)	0,91
Tabagismo (% sim)	27/87 (31%)	20 (27,4%)	0,61

Observamos que os dois grupos são homogêneos em relação às variáveis de hábitos de vida, exceto para a variável etilismo, hábito que foi mais alto no grupo psoríase.

Tabela 5 Hábitos de vida dos pacientes com psoríase do sexo masculino e do grupo controle

	Psoríase	Controle	p valor
N	65	40	
Etilismo (% sim)	25 (38,5%)	3 (7,5%)	0,0001*
Atividade Física (% sim)	12 (18,5%)	4 (10%)	0,24
Tabagismo (% sim)	17/53 (32,1%)	16 (40%)	0,42

Teste x2

Observamos que os dois grupos são homogêneos em relação às variáveis de hábitos de vida, exceto para a variável etilismo, hábito que foi mais alto no grupo psoríase.

Tabela 6 Hábitos de vida dos pacientes com psoríase do sexo feminino e do grupo controle

	Psoríase	Controle	p valor
N	43	33	
Etilismo (% sim)	9(20,9%)	8 (24,2%)	0,73
Atividade Física (% sim)	8 (18,6%)	10 (30,3%)	0,23
Tabagismo (% sim)	10/34 (29,4%)	4(12,1%)	0,082

Teste x2

Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação ao hábito de fumar, ao sedentarismo e ao etilismo, entre os grupos feminino com psoríase e de controles.

A **tabela 7** demonstra o perfil lipídico dos pacientes com psoríase e do grupo controle, sendo os resultados expressos em média e desvio padrão.

Tabela 7 Perfil lipídico dos pacientes com psoríase e controles na amostra geral

	Psoríase	Controle	p valor
CT (mg/dL)	187,6 ± 45	183,5 ± 32,6	0,47
LDL-c (mg/dL)	117,3 ± 39,1	108,8 ± 29,7	0,10
HDL-c (mg/dL)	40,7 ± 10,4	54,43 ± 13,9	0,0001*
TG (mg/dL)	146,9 ± 92,9	90,5 ± 36,1	0,0001*
Apo A (mg/dL)	148,7 ± 23,3	154,4 ± 34,5	0,14
Apo B (mg/dL)	106,9 ± 34,1	88,4 ± 22,2	0,0001*
Lp (a) (mg/dL)	9,7± 13,2	27,2 ± 30,8	0,0001*

Observamos que os pacientes com psoríase apresentavam níveis

significativamente ($p < 0,05$) mais elevados de triglicerídeos e apo B em relação ao grupo controle. De forma contrária, os níveis de HDL-c encontram-se reduzidos no grupo com psoríase.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a apo A, colesterol total e LDL-c. Em relação à Lp (a), não podemos valorizar os dados encontrados uma vez que as diluições máximas foram diferente para os grupos. No grupo controle a diluição máxima foi até 13,5 ao passo que no grupo de pacientes foi até 5,2, o que fez com que as médias e desvios padrões fossem significativos.

Tabela 8 Perfil lipídico dos pacientes com psoríase e controles no sexo masculino

	Psoríase	Controle	p valor
CT (mg/dL)	188 ± 48,4	180,1 ± 30,5	0,31
LDL-c (mg/dL)	118,3 ± 41,8	109,9 ± 29,2	0,23
HDL-c (mg/dL)	36,6 ± 7	49 ± 12,1	0,0001*
TG (mg/dL)	163,5 ± 109,9	88,1±33,9	0,0001*
Apo A (mg/dL)	142,4 ± 21	139,7 ± 28,3	0,93
Apo B (mg/dL)	109,1 ± 32,3	90 ± 18,1	0,001*
Lp (a) (mg/dL)	8,3± 6,7	19,6 ± 13,2	0,0001*

Observamos que os pacientes com psoríase do sexo masculino apresentavam níveis significativamente ($p < 0,05$) mais elevados de triglicerídeos e apo B em relação ao grupo controle. De forma contrária, os níveis de HDL-c encontram-se reduzidos no grupo com psoríase.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em

relação a apo A, colesterol total e LDL-c. Em relação à Lp (a), não podemos valorizar os dados encontrados uma vez que as diluições máximas foram diferente para os grupos. No grupo controle a diluição máxima foi até 13,5 ao passo que no grupo de pacientes foi até 5,2, o que fez com que as médias e desvios padrões fossem significativos.

Tabela 9 Perfil lipídico dos pacientes com psoríase e controles no sexo feminino

	Psoríase	Controle	<i>p valor</i>
CT (mg/dL)	187,1 ± 39,9	187,5 ± 35	

significativos.

As tabelas 10, 11 e 12 fornecem a frequência (n) e o percentual (%) das variáveis segundo o grupo (psoríase e controle), e o correspondente nível descritivo do teste estatístico (*p valor*) para a amostra geral e por sexo masculino e feminino, respectivamente.

Foram considerados alterados os seguintes valores:

- § CT: > 200 mg/dL
- § LDL-c: > 130 mg/dL
- § HDL-c: < 40 mg/dL no sexo masculino
< 50 mg/dL no sexo feminino
somatório de ambos acima, para amostra geral
- § TG: > 150 mg/dL
- § Apo A: > 200 mg/dL
- § Apo B: > 100 mg/dL
- § Lp (a): > 35 mg/dL

Tabela 10 Associação entre psoríase e CT > 200 mg/dL na amostra geral

	CT > 200 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	38 (36,2%)	67 (63,8%)	105	0,21
Controle	20 (27,4 %)	53 (72,6%)	73	

Observamos que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos psoríase e controle na variável hipercolesterolemia .

Tabela 11 Associação entre psoríase e LDL-c > 130 mg/dL na amostra geral

	LDL-c > 130 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	40 (38,1%)	65 (61,9%)	105	0,10
Controle	19 (26,4%)	53 (73,6%)	72	

Não observamos diferença significativa entre os grupos psoríase e controle na variável e LDL-c.

Tabela 12 Associação entre psoríase e HDL-c alterado na amostra geral

	HDL-c alterado			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	64 (61,0%)	41(39,1%)	105	0,0001
Controle	14 (19,2%)	59 (80,8%)	73	

Foi observada associação entre psoríase e HDL-c alterado.

Tabela 13 Associação entre psoríase e TG: > 150 mg/dL na amostra geral

	TG> 150 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	38 (36,2%)	67 (63,8%)	105	0,0001
Controle	10 (13,7%)	63 (86,3%)	73	

Observamos que há associação entre psoríase e hipertrigliceridemia .

Tabela 14 Associação entre psoríase e Apo A: > 200 mg/dL na amostra geral

	Apo A > 200 mg/dL		Total
	Sim	Não	
Psoríase	3 (3,1%)	95 (96,9%)	100
Controle	6 (8,2%)	67 (91,8%)	73

pc: poucos casos < 10 pacientes alterados

Não pôde ser realizada a observação de associação entre psoríase e Apo A > 200 mg/dL uma vez que o número de pacientes em ambos os grupos foi muito pequeno.

Tabela 15 Associação entre psoríase e Apo B: > 100 mg/dL na amostra geral

	Apo B > 100 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	67 (62%)	41 (38%)	108	0,0001
Controle	21 (28,8%)	52 (71,2%)	73	

Observamos que há associação entre psoríase e apo B > 100 mg/dL

Tabela 16 Associação entre psoríase e Lp(a): > 35 mg/dL na amostra geral

	Lp(a)>35 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	1 (0,9%)	107 (99,1%)	108	0,0002
Controle	11 (15,3%)	61 (84,7%)	72	

Foi observada associação entre os controles e Lp (a) > 35 mg/dL.

Tabela 17 Associação entre psoríase e CT > 200 mg/dL na amostra de sexo masculino

	CT > 200 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	23 (36,5%)	40 (63,5%)	63	0,22
Controle	10 (25 %)	30 (75%)	40	

Observamos que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos psoríase e controle na variável hipercolesterolemia .

Tabela 18 Associação entre psoríase e LDL-c > 130 mg/dL na amostra de sexo masculino

	LDL-c > 130 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	27 (42,9%)	36 (57,1%)	63	0,13
Controle	11 (28,2%)	28 (71,8%)	39	

Não observamos diferença significativa entre entre os grupos psoríase e controle na variável e LDL-c.

Tabela 19 Associação entre psoríase e HDL-c < 40 mg/dL na amostra de sexo masculino

	HDL-c < 40 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	43 (68,3%)	20 (31,8%)	63	0,001
Controle	10 (25%)	30 (75%)	40	

Foi observada associação entre psoríase e HDL-c < 40 mg/dL

Tabela 20 Associação entre psoríase e TG: > 150 mg/dL na amostra de sexo masculino

	TG > 150 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	28 (44,4%)	35 (55,6%)	63	0,0001
Controle	5 (12,5%)	35 (87,5%)	40	

Observamos que há associação entre psoríase e hipertrigliceridemia .

Tabela 21 Associação entre psoríase e Apo A: > 200 mg/dL na amostra de sexo masculino

	Apo A > 200 mg/dL		Total
	Sim	Não	
Psoríase	2 (3,3%)	59 (96,7%)	61
Controle	1(2,5%)	39 (97,5%)	40

pc: poucos casos < 10 pacientes alterados

Não pôde ser realizada a observação de associação entre psoríase e Apo A > 200 mg/dL uma vez que o número de pacientes em ambos os grupos foi muito pequeno.

Tabela 22 Associação entre psoríase e Apo B: > 100 mg/dL na amostra de sexo masculino

	Apo B > 100 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	40 (61,5%)	25 (38,5%)	65	0,004
Controle	13 (32,5%)	27 (67,5%)	40	

Observamos que há associação entre psoríase e apo B > 100 mg/dL

Tabela 23 Associação entre psoríase e Lp(a): > 35 mg/dL na amostra de sexo masculino

	Lp(a)>35 mg/dL		Total
	Sim	Não	
Psoríase	0 (0%)	65 (100%)	65
Controle	3 (7,7%)	36 (92,3%)	39

pc: poucos casos < 10 pacientes alterados

Não pôde ser realizada a observação de associação entre psoríase e Lp (a) > 35 mg/dL uma vez que o número de pacientes em ambos os grupos foi muito pequeno .

Tabela 24 Associação entre psoríase e CT > 200 mg/dL na amostra de sexo feminino

	CT > 200 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	15 (35,7%)	27 (64,3%)	42	0,62
Controle	10 (30,3 %)	23 (69,7%)	33	

Observamos que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos psoríase e controle na variável hipercolesterolemia .

Tabela 25 Associação entre psoríase e LDL-c > 130 mg/dL na amostra de sexo feminino

	LDL-c > 130 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	13 (31%)	29 (69,1%)	42	0,52
Controle	8 (24,2%)	25 (75,8%)	33	

Não observamos diferença significativa entre os grupos psoríase e controle na variável e LDL-c.

Tabela 26 Associação entre psoríase e HDL-c < 50 mg/dL na amostra de sexo feminino

	HDL-c < 50 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	21 (50,0%)	21 (50,0%)	42	0,001
Controle	4 (12,2%)	29 (87,8%)	33	

Observamos diferença significativa entre os grupos psoríase e controle na variável HDL-c < 50 mg/dL.

Tabela 27 Associação entre psoríase e TG: >150 mg/dL na amostra de de sexo feminino

	TG > 150 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	10 (23,8%)	32 (76,2%)	42	0,037
Controle	5 (15,2%)	28 (84,8%)	33	

Observamos diferença significativa entre os grupos psoríase e controle na variável hipertrigliceridemia .

Tabela 28 Associação entre psoríase e Apo A: > 200 mg/dL na amostra de de sexo feminino

	Apo A > 200 mg/dL		Total
	Sim	Não	
Psoríase	1 (2,7%)	36 (97,3%)	37
Controle	6 (18,2%)	27 (81,8%)	33

pc: poucos casos < 10 pacientes alterados

Não pôde ser realizada a observação de associação entre psoríase e Apo A > 200 mg/dL uma vez que o número de pacientes em ambos os grupos foi muito pequeno.

Tabela 29 Associação entre psoríase e Apo B: > 100 mg/dL na amostra de sexo feminino

	Apo B > 100 mg/dL			<i>p valor</i>
	Sim	Não	Total	
Psoríase	27 (62,8%)	16 (37,2%)	43	0,001
Controle	8 (24,2%)	25 (75,8%)	33	

Observamos que há associação entre psoríase e apo B > 100 mg/dL

Tabela 30 Associação entre psoríase e Lp(a): > 35 mg/dL na amostra de sexo feminino

	Lp(a)>35 mg/dL		Total
	Sim	Não	
Psoríase	1 (2,3%)	42 (97,7%)	43
Controle	8 (24,2%)	25 (75,8%)	33

pc: poucos casos < 10 pacientes alterados

Não pôde ser realizada a observação de associação entre psoríase e Lp (a) > 35 mg/dL uma vez que o número de pacientes em ambos os grupos foi muito pequeno .

5.2.2 **Objetivo 2. Verificar se existe correlação significativa entre o PASI com as variáveis clínicas e laboratoriais no grupo psoríase.**

A tabela 31 fornece o coeficiente de correlação de Spearman (r_s), seu respectivo nível descritivo (p) e o número de casos (n) considerados em cada correlação com o PASI na amostra geral e por sexo masculino e feminino.

Observou-se que não existe correlação significativa das variáveis clínicas e laboratoriais com o PASI nos pacientes com psoríase.

Tabela 31 Correlação de Spearman com o PASI.

		Amostra Geral	Sexo Masculino	Sexo Feminino
Idade (anos)	r_s	0,050	0,028	-0,001
	p	0,66	0,85	1,00
	n	81	49	32
IMC (Kg/m²)	r_s	-0,186	-0,157	-0,101
	p	0,10	0,28	0,58
	n	81	49	32
CT (mg/dL)	r_s	0,040	0,207	-0,163
	p	0,73	0,16	0,38
	n	78	47	31
HdL-c (mg/dL)	r_s	-0,009	0,253	-0,086
	p	0,94	0,086	0,64
	n	78	47	31
LDL-c (mg/dL)	r_s	0,067	0,258	-0,173
	p	0,56	0,080	0,35
	n	78	47	31
TG (mg/dL)	r_s	0,141	0,120	0,002
	p	0,22	0,42	0,99
	n	78	47	31
APO A (mg/dL)	r_s	-0,200	-0,026	-0,241
	p	0,090	0,86	0,22
	n	73	45	28
APO B (mg/dL)	r_s	0,068	0,013	0,102
	p	0,54	0,93	0,58
	n	81	49	32
Lp(a) (mg/dL)	r_s	0,081	0,084	0,095
	p	0,47	0,57	0,60
	n	81	49	32
CT/HDL	r_s	0,088	0,014	-0,032
	p	0,44	0,93	0,87
	n	78	47	31
LDL/HDL	r_s	0,099	0,107	-0,104
	p	0,39	0,47	0,58
	n	78	47	31

5.2.3 **Objetivo 3.** Verificar se existe diferença significativa no PASI entre o sexo masculino e feminino.

A tabela 32 fornece a média, desvio padrão (DP) e mediana do PASI segundo o sexo, e o correspondente nível descritivo do teste (*p valor*) .

Tabela 32 Análise do PASI segundo o sexo

	N	Média±DP	Mediana	<i>p valor</i>
Masculino	49	11,1±10,8	7,2	
Feminino	32	5,9±5,2	4,1	0,011
Total	81	9,0±9,3	5,7	

DP: Desvio Padrão

Observou-se que o sexo masculino apresentou o escore PASI (mediana de 7,6) significativamente maior que o sexo feminino (mediana de 4,1), com $p = 0,011$.

6 DISCUSSÃO

6.1 Comparação entre os estudos que abordam o perfil lipídico em psoríase de vários países

Diferentes padrões de lipídios séricos e perfis de lipoproteínas plasmáticas foram desenhados nos últimos quinze anos nos pacientes psoriásicos (VAHLQUIST, MICHAELSSON e VESSBY; 1987; GURKOK, PISKIN e EKUKU, 1990; SEKIN, TOKGOZOGLU e AKKAYA, 1994; SEISHIMA *et al.*, 1994; FORTINSKAIA *et al.*, 1996; ROCHA *et al.*, 2001; PISKIN *et al.*, 2003;)

Em parte tal enfoque deve-se ao fato de que muitas publicações sugeriram um padrão aumentado de morbi-mortalidade por causas cardiovasculares nestes pacientes e a dislipidemia podendo estar diretamente implicada nesta maior prevalência.

A despeito dos achados referidos nesta revisão trazerem informações a respeito do perfil lipídico dos pacientes com psoríase nos vários países, a metodologia e o desenho de muitos deles tornaram praticamente impossível uma comparação efetiva.

A principal barreira para uma comparação entre os estudos foi o fato de que cada um usou uma população diferente, com uma diversidade na gravidade e extensão da psoríase que variou de leve a moderada (DRATELN *et al.*, 2003), moderada (BRENNER *et al.*, 1975) ou de moderada a grave (VAHLQUIST, MICHAELSSON e VESSBY; 1987; PIETRZAK *et al.*, 2002; PISKIN *et al.*, 2003).

Há grande variação nas definições de gravidade, aí incluídas o PASI

(SEKIN, TOKGOZOGLU e AKKAYA, 1994; ÇIMSIT *et al.*, 1998; OREM *et al.*, 1998; PIETRZAK *et al.*, 2002; DRATELN *et al.*, 2003; MALLBRIS *et al.*, 2006, FARSHCHIAN *et al.*, 2007); percentual de superfície corporal estimada pela regra dos nove (PISKIN *et al.*, 2003); necessidade ou não de hospitalização (WAKKEE, THIO e PRENS, 2007); episódios de eritrodermia, uso de medicações sistêmicas história de remissão independente de uso ou não de medicamentos e duração da maior remissão (FAGUNDES, 2007). Estas definições não são diretamente comparáveis ainda que todas sejam capazes de refletir a gravidade. Neste estudo foi adotado o PASI e tal escolha baseou-se na rapidez, facilidade de execução, reprodutibilidade e comparatividade, uma vez que é usado na maioria das publicações.

Algumas populações foram compostas somente de homens (SEKIN, TOKGOZOGLU e AKKAYA, 1994; SEISHIMA *et al.*, 1994) enquanto outras foram formadas por adultos e adolescentes (SEKIN, TOKGOZOGLU e AKKAYA, 1994; OREM *et al.*, 1998). A psoríase possui igual distribuição entre os sexos (GELFAND *et al.*, 2005) e a exclusão de mulheres, além de não representar a população, de fato, acometida pela doença, afasta a possibilidade de surpreender uma alteração significativa nesta. Em relação à inclusão de adolescentes no grupo, a prática será inadequada se os valores de referência para as lipoproteínas em cada faixa não forem levados em consideração (POZZAN, 2003). Utilizou-se neste trabalho, assim como nos demais que investigaram adultos com psoríase, o limite mínimo de idade de 20 anos.

Em relação ao tempo de início da doença, houve um trabalho que avaliou somente pacientes com psoríase iniciada há um ano (MALLBRIS *et al.*, 2006), enquanto todos os outros incluíram a doença iniciada em qualquer tempo. Mallbris *et*

al. (2006), ao limitar a doença ao seu primeiro ano, teve a intenção de retratar o perfil lipídico no início da doença e as alterações precoces nas lipoproteínas. Apesar das alterações significativas para colesterol total e HDL, o ajuste por fatores de risco mostrou não haver significância estatística. O presente trabalho teve como objetivo traçar o perfil dos lipídios do grupo de pacientes do HUCFF elegíveis para o estudo, qualquer que fosse o tempo de duração da doença.

Os estudos consideraram diferentes formas clínicas: somente o tipo clínico em placas (FARSHCHIAN *et al.*, 2007), os tipos em placas, ungueal e guttata (TEKIN *et al.*, 2007), as formas em placas, eritrodérmica e guttata (PIETRZAK *et al.*, 2002) doença em placas, guttata e pustulosa (DRATELN *et al.*, 2003) e somente doença com envolvimento articular (JONES *et al.*, 2000).

Em um grande número de trabalhos, os grupos são pareados apenas por idade, sexo e IMC, não sendo mencionados hábitos de vida, história familiar de hiperlipidemia, uso de medicamentos, o que os torna não homogêneos. Com relação aos critérios de exclusão, de grande importância para a avaliação dos resultados, foram omitidos ou brevemente relatados em algumas das publicações (BRENNER *et al.*, 1975; VAHLQUIST, MICHAELSSON e VESSBY, 1987; ÇIMSIT *et al.*, 1998; OREM *et al.*, 1998; VANIZOR, 2003). No caso específico da dosagem de lipoproteínas é relevante a descrição dos parâmetros estipulados para o corte no IMC, na glicemia de jejum, na pressão arterial e a referência quanto à exclusão do uso de medicações associadas e de doenças concomitantes.

Em relação ao tempo mínimo de suspensão das medicações de uso sistêmico, múltiplos foram os critérios: suspensão três semanas antes (ÇIMSIT *et al.*, 1998), um mês antes (OREM *et al.*, 1998), suspensão seis meses antes (DRATELN *et al.*, 2003), ausência de suspensão (VAHLQUIST, MICHAELSSON e VESSBY,

1987) e suspensão de todas as medicações sem referência ao tempo (SEISHIMA *et al.*, 1994, 1994; PIETRZAK *et al.*, 2002).

No presente estudo a população foi composta por indivíduos de ambos os sexos, somente os acompanhados ambulatorialmente, com doença em todas as extensões e de qualquer duração, todos os tipos clínicos (inclusive com envolvimento articular), gravidade avaliada pelo PASI, critérios de exclusão explícitos. Os grupos foram pareados por idade, sexo e IMC, sendo mencionados hábitos de vida, história familiar de hiperlipidemia, uso de medicamentos (suspensão seis meses antes) e comorbidades associadas.

6.2 Principais limitações e discussões sobre as variáveis abordadas

Diferentes hábitos de vida e múltiplas medicações podem interferir no perfil lipídico. O álcool em excesso é uma das causas secundárias de hipertrigliceridemia. O exercício físico favorece a elevação do HDL-c e redução dos níveis de colesterol. A existência de comorbidades como a síndrome nefrótica, DM, síndrome de Cushing e obesidade, além do uso de medicamentos, interferem no perfil lipídico (como os diuréticos que podem elevar os TG e LDL-c e os beta-bloqueadores, que reduzem o HDL-c). (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 1996)

Condições como a menopausa, uso de estrogênio e obesidade estão associadas com a elevação do colesterol, a redução do mesmo e a hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, respectivamente. No presente trabalho excluiu-se uma série de fatores e condições clínicas que poderiam interferir com os resultados e procuramos definir grupos os mais homogêneos possíveis.

A avaliação da gravidade é outro parâmetro que possui diferentes

abordagens e entendimentos (LANGLEY e ELLIS, 2004). O método utilizado habitualmente pelas agências reguladoras americanas e companhias farmacêuticas, define a gravidade apenas de acordo com o percentual de superfície corporal envolvido (psoríase grave é definida como mais de 10% da superfície corporal envolvida) (KRUEGER *et al.*, 2000).

O cálculo do PASI (Índice de Gravidade de Psoríase por Área) é baseado na medida das lesões de psoríase a partir das quatro variáveis clínicas mais importantes: área comprometida, eritema, infiltração e descamação. Nesta escala o corpo humano é dividido em: cabeça, tronco, membros superiores, membros inferiores, correspondendo respectivamente a 10, 30, 20 e 40% de toda a superfície cutânea (FREDRIKSSON e PETTERSSON, 1978).

Uma forma alternativa de se avaliar estes pacientes também inclui a superfície corporal envolvida e o impacto na qualidade de vida (i.e. variando de nenhum, na doença leve, a intenso, na doença moderada a grave), localização das lesões (se em áreas visíveis como face ou mãos, na doença mais grave) e disposição do paciente em aceitar efeitos colaterais dos medicamentos que possam alterar o estilo de vida pessoal (KIMBALL *et al.*, 2005).

No presente trabalho houve pacientes em que o PASI foi discrepante quando comparado à avaliação clínica. Nestas situações os pacientes foram reconvidados para nova avaliação clínica e laboratorial.

O IMC foi escolhido para avaliar o grau de obesidade pela sua fácil execução, grande difusão em publicações internacionais e porque há associação entre IMC acima de 30 e o risco de doença cardiovascular e dislipidemia. No entanto, o IMC não discrimina os componentes gordo e magro e a estrutura óssea, da massa corporal total. Pessoas brevelineas e musculosas podem ter um IMC

inadequado a sua realidade e serem consideradas obesas. Diferenças étnicas também influenciam o IMC (STERRY, STROBER e MENTER, 2007).

Um outro desafio foi definir as variáveis atividade física e sedentarismo. Atividade física é definida como qualquer movimento corporal que resulte num gasto calórico. O exercício (sub-categoria da atividade física) foi definido como prática de atividade física programada, repetitiva, por 30 minutos, pelo menos 3 vezes por semana. (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 1998; AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2007).

Existe uma grande dificuldade em estimar a associação entre psoríase e uso de álcool: há divergências entre os métodos de quantificação do consumo de bebida; vários outros hábitos podem acompanhar o consumo de álcool como cigarro, cafeína, todos podendo confundir o grau de associação; o stress, que sabidamente agrava a psoríase, também pode estar ligado ao uso de álcool e, finalmente, o álcool pode meramente representar um epifenômeno (ser uma resposta à baixa auto-estima ou rejeição social) (WOLF, 1999).

O consumo aumentado de álcool e uma incidência maior de tabagismo foram associados com psoríase (VAN DE KERKHOF, 2003). Pokolainen *et al.* (1990) observaram que pacientes psoriásicos do sexo masculino relataram maior ingestão de álcool que os controles, antes e após o início da doença cutânea. Contudo os mesmos autores realizaram um estudo com pacientes do sexo feminino, e não conseguiram demonstrar que o álcool seria um fator de risco, uma vez que as pacientes com psoríase não relataram uma ingestão superior a dos controles (POIKOLAINEN *et al.*, 1994).

O etilismo esteve presente nesta população em prevalência maior na amostra geral e masculina, que nos controles. Contudo, o dado foi obtido através de

questionamento direto, o uso de questionário específico forneceria um dado mais confiável a este respeito (estimativa quali- quantitativa).

Com relação aos valores referência para a definição de normalidade e anormalidade do padrão de lipoproteínas, foram adotados aqueles preconizados pelo NCEP (*National Cholesterol Education Program*) em 2001 e recomendados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007). A análise qualitativa foi realizada em somente 2 estudos (OREM *et al.*, 1998 e DRATELN *et al.*, 2003), mas os valores de referência não foram explicitados, em ambos. Como estes valores vêm diferindo nas diretrizes ao longo dos anos, os níveis alterados e normais adotados nos estudos e nesta dissertação possuem grande chance de serem diferentes e uma comparação entre estes não pôde ser realizada.

Com relação à dosagem de Lp (a), esta apresenta grande variabilidade genética na população em geral e sua concentração plasmática pode variar muito entre os indivíduos. No presente estudo os valores de referências basearam-se nos limites sugeridos nos *kits* dos fabricantes, padrões estes que são reflexo da população norte-americana (ROUDY *et al.*, 1990).

Uma vez que nosso trabalho se trata de um estudo do tipo transversal, a variável tempo não é considerada, sendo esta uma importante limitação deste tipo de estudo.

6.3 Correlação entre as alterações mais freqüentes e variáveis estudadas

Os pacientes com psoríase na amostra geral apresentaram níveis significativamente ($p < 0,05$) mais elevados de triglicerídeos (TG) e apo B, em relação ao grupo controle. Também evidenciou-se níveis significativamente

reduzidos de HDL-c na amostra geral de psoriásicos, em relação aos controles.

Semelhante ao descrito por Vahlquist *et al.* (1987), Seishima *et al.* (1994), Orem *et al.* (1998), Rocha Pereira *et al.* (2001), Pietrzak *et al.* (2002) e Tekin *et al.* (2007), também observou-se, no presente estudo, níveis mais elevados de triglicerídeos entre os pacientes com psoríase em relação aos controles (TG > 150mg/dL em 36,2% vs 13,7% ; $p < 0,0001$, com média de $146,9 \pm 92,9$ no grupo psoríase vs $90,5 \pm 36,1$ no grupo controle , $p < 0,0001$). Quando estratificados os sexos, observou-se a mesma significância estatística para ambos: com média de $163,5 \pm 109,9$ no grupo psoríase vs $88,1 \pm 33,9$ no grupo controle, no sexo masculino e com média de $122 \pm 50,7$ no grupo psoríase vs $93,5 \pm 38,9$ no grupo controle, no sexo feminino. Nossos dados, portanto, corroboram outros da literatura. As publicações que não encontraram alteração nos níveis de triglicerídeos apresentaram uma amostra muito reduzida (Seçkin, 1994; Farshchian, 2007).

Vahlquist *et al.* (1987) relacionaram o achado de hipertrigliceridemia com o fato de haver maior prevalência de obesidade, diabetes, uso de corticosteróides e hipertensão arterial tratada com diuréticos tiazídicos e β bloqueadores nos pacientes com psoríase. No entanto esta teoria falha em explicar os casos de hipertrigliceridemia observados em doentes com psoríase sem outras comorbidades associadas e sem uso de medicações, como o grupo que compõe este estudo.

O acúmulo de quilomícrons e/ou de VLDL no compartimento plasmático resulta em hipertrigliceridemia e decorre da diminuição da hidrólise dos triglicérides destas lipoproteínas pela lipase lipoproteica ou do aumento da síntese de VLDL. Variantes genéticas das enzimas ou apolipoproteínas relacionadas a estas lipoproteínas podem causar ambas alterações metabólicas, aumento de síntese ou redução da hidrólise e parecem constituir o mecanismo para a alteração observada

no metabolismo dos triglicerídeos em diferentes comorbidades, como no hipotireoidismo, o que poderia se reproduzir na psoríase. Não há estudos sobre as enzimas envolvidas nos ciclos endógenos e exógenos dos lipídios, o que mantém a etiologia da elevação dos triglicerídeos na psoríase pouco elucidada.

Com relação ao HDL observou-se uma redução significativa dos seus níveis na amostra geral (HDL alterado em 61 % vs 19,2%; $p < 0,0001$, com média de $40,7 \pm 10,4$ no grupo psoríase vs $54,43 \pm 13,9$ no grupo controle, $p < 0,0001$) e no sexo masculino com média de $36,7 \pm 7$ no grupo psoríase vs $49 \pm 12,1$ no grupo controle, $p < 0,0001$. No sexo feminino O HDL-c médio foi de $46,9 \pm 11,6$ no grupo psoríase vs $61 \pm 13,1$ no grupo controle, $p < 0,0001$.

Tais achados confirmam os níveis de HDL reduzidos encontrados por Orem *et al.* (1998), Pietrzak *et al.* (2002), Drateln *et al.* (2003), Tekin *et al.* (2007) e Çimsit *et al.* (1998), inclusive com valores médios e desvios padrões muito próximos.

A etiologia da alteração do HDL na psoríase ainda não está desvendada, entretanto, ao se afirmar que a psoríase é uma desordem genética, há a possibilidade de que haja alterações genéticas na HDL e/ou apolipoproteína AI (DRATELN *et al.*, 2003).

A HDL é igualmente influenciada pela função hepática, atividade enzimática e pelo metabolismo das apoproteínas da HDL. Embora todas estas possíveis influências justifiquem as alterações nos níveis de HDL-c, nenhuma delas foi investigada ou foi associada à psoríase.

Os achados relacionados à apo A no presente estudo discordaram daqueles encontrados por Seishima *et al.* (1994); Çimsit *et al.* (1998) e Rocha Pereira *et al.* (2001). Na amostra do HUCFF, assim como em Seçkin *et al.* (1994), não foi alcançado nível de diferença significativa entre os grupos (média de $148,7 \pm 23,3$

para o grupo psoríase e $154,4 \pm 34,5$ na amostra geral, $p=0.14$). O mesmo repetiu-se nos dois sexos. Esperava-se, em função do perfil de HDL-c reduzido nesta amostra, que a apo A refletisse esta realidade. O nível médio nos pacientes psoriásicos foi de fato mais reduzido do que o do grupo controle mas falhou-se em alcançar significância estatística. As médias observadas no sexo feminino tenderam a ser menores no grupo psoríase do que no grupo controle ($159,1 \pm 23,5$ vs $172,2 \pm 33,2$, $p=0.09$).

Tais achados levam à afirmação proposta pelo grupo de Martinez (1989) de que a incidência mais elevada de doenças ateroscleróticas e tromboembólicas deva-se à alteração de lipoproteínas séricas mais do que à alteração de apolipoproteína A.

Uma elevação significativa nos níveis de apo B em pacientes psoriásicos, à semelhança do que foi observado no presente grupo, também foi reportada por Seishima *et al.* (1994) e o de Rocha Pereira *et al.* (2001). O nível médio de apo B foi de $106,9 \pm 34,1$ para o grupo de psoríase vs $88,4 \pm 22,2$, no grupo controle, $p=0,0001$, sendo que 62% dos pacientes com psoríase apresentavam valores acima de 100 mg/dL, $p<0,0001$, repetindo-se após a estratificação dos sexos.

Somente dois estudos, em quatro publicações, avaliaram a apo B, a partir de 1994, obtiveram êxito em demonstrar alteração nos níveis desta apoproteína, embora nada tenha sido reportado em relação às possíveis diferenças entre os gêneros. Isso não permitiu nenhuma comparação com os achados do presente estudo.

A importância dos níveis de apo B reside no fato de que é a única apoproteína da LDL atuando como a proteína de superfície celular que fixa e internaliza a LDL ao seu receptor. Também é indispensável à síntese e à montagem

da VLDL, à qual é incorporada ainda no fígado.

O estudo de Leren *et al.* (1984), o qual demonstrou que a atividade de receptores para LDL em fibroblastos estava reduzida na psoríase, trouxe consigo o questionamento sobre a possível causa de uma elevação da apo B na doença cutânea. Seishima *et al.*, em 1994, sugerem que seus achados de apo B elevada na doença sejam secundários ao retardo no catabolismo da LDL pela presença de um receptor pouco ativo nos tecidos periféricos, pautando-se nos achados de Leren. Entretanto, o presente estudo não observou um aumento paralelo entre LDL-c e apo B, como seria esperado pela teoria de Leren. Uma vez que a elevação da apo B não foi acompanhada de uma elevação significativa no LDL-c, é possível que tal aumento tenha se dado às custas da elevação do VLDL propriamente dito.

Três autores observaram uma elevação da Lp(a): Cimsit *et al.* (1998), Seckin *et al.* (1994) (que estabeleceu correlação entre o PASI e o nível de Lp(a)) e Rocha Pereira *et al.* (2001).

Os níveis de Lp(a) médios não puderam ser comparados uma vez que as titulações máximas em cada grupo foram diferentes, o que se traduziu em níveis médios muito mais altos no grupo controle (titulação máxima mais alta que nos psoriásicos). A análise qualitativa da lipoproteína, elevação acima de 35mg/dL, não pôde ser realizada porque poucos foram os casos considerados alterados em ambos os grupos.

Embora a Lp(a) esteja envolvida na aterogênese, os numerosos polimorfismos da apo (a) e as limitações da metodologia da sua dosagem limitam acentuadamente sua utilização de rotina. Com relação às apos A1 e B, o elevado custo e a ausência de informação adicional clinicamente relevante na maioria dos indivíduos, possivelmente limitam a utilização de suas determinações na prática

clínica. Portanto, como rotina, as determinações das apos B e AI e da Lp(a) não devem ser indicadas para avaliação ou estratificação do risco cardiovascular (BARTER e RYE, 2002).

A análise da amostra do HUCFF não revelou alterações significativas nos níveis de colesterol total e LDL. Estas são lipoproteínas que tiveram grande variabilidade nas publicações mundiais. Seishima *et al.* (1994), Seçkin *et al.* (1994), Drateln *et al.* (2003), Mallbris *et al.* (2006) e Farshchian *et al.* (2007) não encontraram diferença significativa entre os grupos. Orem *et al.* (1998) observaram um aumento significativo nos níveis de colesterol total mas nenhuma diferença significativa nos níveis de LDL entre os grupos.

Com relação à associação entre as variáveis quali-quantitativas e a gravidade da doença, nenhuma associação foi observada. Das muitas publicações sobre o perfil lipídico que incluíam a pesquisa da gravidade (a maioria utilizando os critérios do PASI), grande parte falhou em estabelecer esta relação. Se de fato alguma associação pudesse ser feita, tanto o PASI serviria como marcador para pesquisa e acompanhamento dos lipídios (e das comorbidades que eles que agregam), como a observação de um aumento acentuado destes, traduziria na possibilidade de uma psoríase de maior gravidade.

Observou-se um escore PASI significativamente maior no sexo masculino (mediana de 7,6 vs de 4,1). As mulheres deste trabalho apresentaram, portanto, uma psoríase de menor gravidade, de acordo com os parâmetros estudados. Este fato, embora também descrito em uma análise de estudo epidemiológico clínico-comparativo entre psoríase de início precoce e tardio (FAGUNDES, 2006) não possui paralelo na literatura, podendo representar um achado específico desta população (GRUPTA e GRUPTA, 1995).

Woodrow *et al.* (1975) observaram que o HLA 17 foi mais comum em pacientes do sexo feminino associadamente à uma idade mais precoce de início da psoríase (WOODROW *et al.*, *apud* CASSIA, 2006). Reich *et al.* (2002) encontraram um subtipo de TNF α relacionado ao início precoce e ao sexo masculino, de forma significativa. Pode-se sugerir, desta forma, que haja uma variabilidade genética entre os gêneros que poderia levar a manifestações fenotípicas diferenciadas (REICH *et al.*; *apud* FAGUNDES, 2006).

Além das diferenças genéticas, caracteristicamente as mulheres devem procurar o auxílio médico mais comumente e podem apresentar maior complacência com o tratamento instituído, o que poderia modificar o curso de uma doença crônica como a psoríase. Assim, os achados diferenciados entre os gêneros podem representar uma interação entre fatores genéticos e ambientais únicos na população do HUCFF.

As possíveis causas de um perfil lipídico sérico alterado ainda se encontram em discussão e poucos ousam levantar causas diretamente ligadas à doença como, por exemplo, por lesão endotelial hepática com alteração de recaptção dos lipídios, receptores para LDL aberrantes ou anticorpos contra LDL (LEREN, MAARTMANN-MOE, e THUNE, 1984), alterações na permeabilidade intestinal ou a presença de um sistema oxidante/antioxidante incapaz em uma situação de estresse oxidativo aumentada (VANIZOR, 2003; OREM *et al.*, 1998).

Das hipótese levantadas, a presença de receptores de LDL aberrantes e de anticorpos contra LDL já foram discutidos. As características do desarranjo nos balanços oxidantes e antioxidantes também foram abordados. As alterações hepáticas vêm sendo tema de discussão na literatura mundial. Infiltração gordurosa, inflamação periportal e necrose focal foram observados com maior frequência nas

biópsias hepáticas dos pacientes com psoríase antes do início da terapia com metotrexato, quando comparado com os controles (ZACHARIAE e SOGAARD, 1973). Nos pacientes com psoríase, a administração crônica de metotrexato está associada com um risco significativo de dano hepático, enquanto doses similares de metotrexato em pacientes com artrite reumatóide não possuem este potencial hepatotóxico (VAN DE KERKHOF, 2003). O dano hepático pode fazer com que a síntese e a recaptção lipídica modifique-se, traduzindo-se nas alterações dos lipídios séricos.

A última teoria, relacionada à permeabilidade intestinal, vem sendo defendida há mais de duas décadas (MCMILLIN *et al.*, 1999). Baseia-se no fato de que existe um desequilíbrio na permeabilidade da membrana intestinal nesses pacientes e esse afinamento na membrana intestinal, principalmente no jejuno e duodeno, permitiria a passagem de microorganismos e/ou toxinas que normalmente seriam eliminadas, encaminhando-as até os linfáticos (teoria da autointoxicação). No sistema imunológico, desencadeariam a resposta imune a qual se traduziria nos diversos órgãos e sistemas, incluindo a pele, articulações e fígado. Segundo a teoria, como os vasos linfáticos intestinais drenam gorduras e proteínas, a maior permeabilidade da membrana levaria a um maior aporte destas ao sangue e deste aos demais sistemas.

Estas são as principais hipóteses que têm sido aventadas na literatura mundial sem que exista uma hierarquia entre elas. Possivelmente seus aspectos são superponíveis na medida que a ativação do sistema imunológico é uma interseção entre todas e representa uma etapa limitante e o segundo aspecto comum, objeto deste estudo, é a conseqüente alteração dos lipídios séricos observada.

Uma vez determinado o perfil lipídico no grupo, suas aberrações devem ser

encaradas como parte de um grande espectro de comorbidades associadas à psoríase e que demandam necessariamente uma nova abordagem clínica, com uma visão do doente psoriásico que ultrapassa a pele e articulações.

As doenças cardiovasculares possuem um papel significativo como *causa mortis* na população em geral, sendo responsáveis por 56% da mortalidade relacionada a doenças crônicas, não-transmissíveis no Brasil (OLIVEIRA *et al.*, 2006). A prevalência estimada dos fatores de risco para DAC na psoríase foram significativamente mais altos na doença do que em controles (valores na doença grave e moderada, respectivamente): 7.1% e 4.4% para diabetes; 20% e 14.7% para hipertensão arterial; 6% e 4.7% hiperlipemia; 20.7% e 15.8% para obesidade e 30.1% e 28% para hábito de fumar (NEIMANN *et al.*, 2006). Assim, uma vez que estes pacientes portadores de psoríase estão sob o cuidado freqüente do dermatologista, é importante instituir uma rotina para que os fatores de risco cardiovasculares sejam pesquisados e seguidos de forma periódica.

A relação psoríase e obesidade deve ser avaliada com maior aprofundamento. A psoríase é, por si só, uma doença que traz estigmas físicos e psicológicos. Adicionalmente, pacientes com psoríase grave são, habitualmente, obesos. Ao contrário do senso comum de que a obesidade na psoríase possa refletir simplesmente hábitos sedentários derivados da exclusão social ou condição desfigurante, tanto a psoríase, quanto a obesidade, podem refletir mecanismos fisiopatológicos comuns. Neste sentido a gordura abdominal não é meramente uma massa inerte, mas um potente órgão endócrino, capaz de secretar múltiplas proteínas bioativas, as adipocitocinas, promovendo inflamação, afetando o metabolismo da glicose e a biologia vascular endotelial (STERRY, STROBER e MENTER, 2007).

Embora a estimativa da obesidade tenha se limitado ao cálculo do IMC neste estudo (pelas suas características anteriormente discutidas), o acúmulo de gordura e sua relação com psoríase vem sendo foco de pesquisas, bem como a associação a outras comorbidades.

O excesso de peso associado ao acúmulo de gordura na região mesentérica, obesidade denominada do tipo central, visceral ou androgênica, está associado a maior risco de doença aterosclerótica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Em geral, esses indivíduos apresentam dislipidemia (triglicerídeos elevados, HDL-C baixo, partículas de LDL pequenas e densas, hiperlipidemia pós prandial), resistência à insulina e hipertensão arterial sistêmica, condições que em conjunto caracterizam a síndrome metabólica.

O estudo de Gisondi *et al.* (2007), investigou a prevalência da síndrome metabólica em pacientes psoriásicos concluindo que a associação é relevante e que os pacientes psoriásicos com síndrome metabólica eram mais velhos (acima de 40 anos) e tinham duração de doença mais longa, quando comparados aos indivíduos com psoríase sem a síndrome, além de uma maior prevalência de hipertrigliceridemia e obesidade abdominal. Muitos outros estudos revelam a associação de síndrome metabólica e psoríase, demonstrando a íntima relação entre ambas e reafirmando o fato de que uma abordagem multiprofissional é mandatória no acompanhamento das doenças (MALLBRRIS *et al.*, 2006; SOMMER, *et al.*, GELFAND *et al.*, 2006; KIMHI *et al.*, 2006).

Uma vez discutidas as alterações lipídicas prevalentes no grupo, a principal questão é como as alterações relatadas podem modificar a abordagem da psoríase?

A importância principal na determinação do perfil lipídico nesta subclasse de

população é entender que a dislipidemia faz parte do espectro da doença (independentemente se causa ou consequência); que pode ser fator agravante da própria psoríase e iniciador de aterosclerose associada (pela presença das forma oxidadas); que exige pesquisa para acompanhamento periódico independentemente do tipo clínico, sexo e gravidade da doença cutânea; que demanda rastreamento de outras associações possíveis uma vez que é um dos espectros da síndrome metabólica (condição significativamente associada à psoríase); que deve fazer parte dos critérios de priorização no plano terapêutico e, finalmente, que deve gerar medidas dietéticas que visem redução da hiperlipemia e da obesidade.

7 CONCLUSÕES

- J A comparação do perfil lipídico entre os pacientes com psoríase e os controles mostrou níveis significativos de triglicerídeos e de apo B mais elevados e de HDL-c séricos reduzidos entre os pacientes com psoríase. Com relação ao colesterol total, apo A, Lp (a) e LDL-c não houve a mesma relação estatística no grupo estudado.
- J Não foi observada correlação significativa das variáveis clínicas e laboratoriais com o PASI nos pacientes com psoríase.
- J A redução nos níveis de HDL e elevação nos triglicerídeos são fatores de risco para doença aterosclerótica e tais alterações devem ser valorizadas tanto na avaliação e no acompanhamento dos pacientes quanto na escolha da terapia sistêmica (necessidade de critérios mais objetivos e rígidos), com o objetivo de minimizar as possíveis doenças vasculares.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- J Este é o primeiro trabalho de investigação, realizado no Brasil, que possibilita a caracterização do perfil lipídico de pacientes com psoríase;
- J Tendo em vista a alta freqüência em que a psoríase e doenças vasooclusivas (independentemente) ocorrem no país, é importante tornar o dermatologista apto a reconhecer o grupo de pacientes com maior risco de alteração lipídica (e com maior chance de doença aterosclerótica) e a prevenção de fenômenos tromboembólicos;
- J Sugere-se a aplicação de um protocolo para caracterização do perfil lipídico do paciente psoriásico para orientar a escolha do tratamento específico, quando necessário;
- J Sugere-se determinar o perfil do paciente psoriásico que apresenta alterações nos lipídios séricos, a fim de que sejam estratificadas as diferentes formas clínicas da doença, o que pode, certamente, surpreender um subgrupo mais susceptível. Propõe-se também o aprofundamento do estudo dos riscos cardiovasculares nesta população, na tentativa de estimá-los, tema ainda inédito em publicação nacional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKHYANI, M., EHSANI AH., ROBATI RM. et al. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. **J Eur Acad Dermatol Venerol**, v. 21, p. 1330-1332, 2007.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Physical Activity and Public Health: Updated Recommendation for Adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Med Sci Sport Med**, v.39, p. 1423-1434, 2007.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness and flexibility in health adults. **Med Sci Sport Med**, v.30, p. 975-991, 1998.

ASLANIAN, F.M.; LISBOA, F.F.; IWAMOTO, A. *et al.* Clinical and epidemiological evaluation of psoriasis: clinical variants and articular manifestations. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2005; 19: 141-142.

ASSMANN, G.; GOTTO, A. HDL Cholesterol and Protective Factors in Atherosclerosis. **Circulation**, v.199 (suppl III), p.III8-III14, 2004.

AUSTIN, M. A.; HOKANSON J. E.; EDWARDS K. L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. **Am J Cardiol** , v. 81(4A), p.7b-12b, 1998.

BABIAK, J.; RUDEL L. Lipoproteins and atherosclerosis. **Baillières Clin Endocrinol Metab** v. 1(3), p. 515-550, 1987.

BARTER, J.P; RYE A. The rationale for using apo A-I as a clinical marker of cardiovascular risk. **J Intern Med**, v. 59, p.447-454, 2002.

BEHNAM, S.M.; BEHNAM S.E.; KOON J.Y. Smoking and psoriasis. **Skinmed**, v. 41, p.74-176, 2005.

BRENNER, S.; KRAKOWSKI, A.; LEVTOV, O. *et al.* Serum Lipids in patients with Psoriasis. **Dermatologica**, v. 150, p.96-102, 1975.

BRENNER, W.; GSCHNAIT F. Serum uric acid levels in untreated and PUVA treated patients with psoriasis. **Dermatologica**, v. 157, p.91-95, 1978.

CARMENA, R.; DURIEZ, P.; FRUCHART, J.C. Atherogenic Lipoprotein Particles in Atherosclerosis. **Circulation**, v. 09 , p.III2-III7, 2004.

CASSIA, F.F. **Psoríase e artrite psoriásica: estudo das freqüências HLA e dos genes KIR em uma população miscigenada**. 133 f. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

CHODOROWSKA, G.; WOJNOWSKA, D.; JUSZKIEWICZ, M. C-reactive protein and alpha 2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. **J Eur Acad Dermatol Venerol**, v. 18, p.180-183, 2004.

CHRISTOPHERS, E. Comorbidities in psoriasis. **J Eur Acad Dermatol Venerol**, v. 20, p.52-55, 2006.

CHRISTOPHERS, E.; MROWIETZ U. Psoriasis. In: FREEDBERG, I. M. *et al.* **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003. p. 495-521.

CIMSIT, G.; OREM, A.; DEGER, O. *et al.* The variation of serum lipoprotein (a) level with disease activity in psoriasis. **Br J Dermatol** v. 13, p. 917-919, 1998.

DRATELN, R.C.; MARTINEZ, E.; MUNHOZ, B. R. *et al.* Lipid profile, insulin secretion and insulin sensitivity in psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 48, p.882-885, 2003.

ECKARDSTEIN, V. A.; NOFER J.R.; ASSMAN G. High Density Lipoproteins and Arteriosclerosis: role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.21, p.13-27, 2001.

ECKEL ,R.H.; GRUNDY S.M.; ZIMMET P.Z. The Metabolic Syndrome. **Lancet**, v. 365, p.1415-28, 2005.

ELDER, J.T.; NAIR R.P. VOORHEES J.J. Epidemiology and Genetics of Psoriasis. **J Invest Dermatol**, v. 102 (6):245-275, 1994.

FAERGEMAN, O. Apolipoproteins and guidelines for prevention of cardiovascular disease. **J Intern Med**, v. 259:434-436, 2006.

FAGUNDES, F.P. **Estudo epidemiológico clínico-comparativo: psoríase de início precoce e tardio, Brasil**. 71 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

FARSHCIAN, M.; ZAMANIAN, A.; MONSEF, A.R. *et al.* Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** v;21, p.802-805, 2007.

FORTINSKAIA, E.S.; TORKHOVSKAIA, T.I.; SHARAPOVA, G.I. *et al.* Features of distribution of free and esterified cholesterol in the epidermis, biological membranes and plasma lipoproteins in psoriasis. **Klin Lab Diagn** , v. 4, p.38-43, 1996.

FREDRIKSSON, T.; PETERSSON, U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. **Dermatologica**, v.157(4), p.238-244, 1978.

FROSTERGARD, J.; ULFGREN, A.K.; NYBERG, P. *et al.* Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. **Atherosclerosis**, v.145, p.33-43, 1999.

GASPARI, A. A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. **J Am Acad. Dermatol**, v. 54, p. s67-80, 2006.

GELFAND, J.M.; GLADMAN, D.; MEASE, P.J. *et al.* Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. **J Am Acad Dermatol**, v. 53, p.573-579, 2005.

GELFAND, J.M.; NEIMANN, A.L.; SHIN, B.D. *et al.* Risk of Myocardial Infarction in Patients with Psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 296, p.1735-1741, 2006.

GINSBERG, H.N. Is hipertrigliceridemia a risc factor for atherosclerotic cardiovascular disease? A simple question with a complicated answer. **Ann Intern Med**, v. 126 (11), p.912-914, 1997.

GINSBERG, H.N. Lipoprotein physiology. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, p. 503-519, 1998.

GINSBERG, H.N. New perspectives on Atherogenesis: Role of Abnormal Triglyceride-Rich Lipoprotein Metabolism. **Circulation**, v. 106, p. 2137-2142, 2002.

GISONDI, P; TESSARI, G.; CONTE, A. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital case-control study. **Br J Dermatol**, v. 157, p. 68-73, 2007.

GRUPTA, M.A.; GRUPTA, A.K. Age and gender differences in the impact of psoriasis: a hospital case-control study. **Int J Dermatol**, v. 34 (10), p.700-703, 1995.

GUDJONSSON, E. J.; ELDER J. T. Psoriasis: epidemiology. **Clinics in Dermatology**, v. 25, p. 535-546, 2007.

GURKOK, F.; PISKIN S.; EKUKU G. Serum lipid and lipoprotein levels in psoriasis. **Bull Leprosy**, v. 30, p.105-111, 1990.

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

HENSENLER, T.; CHRISTOPHERS E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. **J Am Acad Dermatol**, v.13, p.450-456, 1985.

HORKE S.; WITTE, I.;WILGENBUS,P *et al.* Paraoxonase-2 Reduces Oxidative Stress in Vascular Cells and Decreases Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Caspase Activation. **Circulation**, v. 115, p. 2055-2064, 2007.

JONES, M. S.; HARRIS, C.P.; LLOYD, J *et al.* Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. **An Rheum Dis**, v.59 p. 904-909, 2000.

JULLIEN, D. Psoriasis physiopathology. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 20 (suppl.2) p. 10-23, 2006.

JULLIEN, D.; BARKER, J. N. Genetics of psoriasis. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 20 (suppl.2) p. 42-51, 2006.

KIMBALL, A.B.; JACOBSON, C.; WEISS, S *et al.* The psychosocial burden psoriasis. **Am J Clin Dermatol**, v. 6, p.383-392, 2005.

KIMHI, O.; CASPI, D.; BORNSTEIN,M.N. *et al.* Prevalence and Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Psoriatic A rthritis. **Semin Arthritis Rheum**, v. 36, P.203-209, 2006.

JAIN, K.S.; KATHIRAVAN, M.K.; SOMANI, R. S. *et al.* The biology and chemistry of hyperlipidemia **Bioorg Med Chem**, v.15,p. 4674-4699, 2007.

KOWALSKA M.A.; TUSZYNSKI G.P.; CAPUZZI D.M. Plasma lipoproteins mediate platelet adhesion **Biochem Biophys Res Commun**, v. 172, p.113-118, 1990.

KRAUSS, R. M. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. **Am J Cardiol**, v. 81(4A), p.138-17B, 1998.

KRUEGER, G.G.; FELDMAN, S.R.; CAMISA, C. *et al.* Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: what defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? **J Am Acad Dermatol**, v. 43(2 Pt 1), p.281-285, 2000.

KRUEGER, G.G.; ELLIS C.N. Psoriasis Recent Advances in Understanding its Pathogenesis and Treatment. **J Am Acad Dermatol**, v. 53, p.594-1000, 2005.

LANGLEY, R.G.; ELLIS C.N. Evaluating Psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. **J Am Acad Dermatol** , v. 51, p.563-569, 2004.

LEREN, T.P.; MAARTMANN-MOE, K.; THUNE, P. Low density lipoprotein receptors in cultured skin fibroblasts from psoriasis patients. **Clin Genet**, v. 25 (3), p. 230-241, 1984.

LIBBY, P.; RIDKER M. P.; MASERI A. Inflammation and atherosclerosis. **Circulation**, v.105, p.1135-1143, 2002.

LINDEGARD, B. Diseases associated with psoriasis in a general population of middle-aged Swedes. **Dermatologica** , v. 172, p. 298-304, 1996.

MALEABA, M.; GISONDI, P.; RADAELI, A. *et al.* Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. **Br J Dermatol**, v.155, p.1165-1169, 2006.

MALLBRIS, L.; AKRE, O.; GRANATH, F. *et al.* Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatientis but not in outpatientis. **Eur J Epidemiol**, v.19, p. 225-230, 2004.

MALLBRIS, L.; AKRE O.; GRANATH F. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of disease. **J Am Acad Dermatol**, v.54, p.614-621, 2006.

MALLBRIS, L.; RITCHLIN C.T.; STAHL M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. **Curr Rheumatol Rep**, v. 8, p.355-363, 2006.

MARCOVINA, S.; PACKARD J.C. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. **J Int Med**, v. 259, p.437-446, 2006.

MARTINEZ, A. *et al.* Serum Levels of Apolipoproteins AI, All e B in Psoriasis. **Dermatologica**, v.179, p. 200-201, 1989.

MCDONALD, C.J.; CALABRESI P. Psoriasis and vascular disease. **Br J Dermatol**, v. 99, p.469-475, 1978.

MCMILLIN, D.; MCMILLIN, D.; RICHARDS, D.G.; ERIC, A. *et al.* Sistemics Aspects of Psoriasis: An Integrative Model Based on Intestinal Etiology. **Int Med**, v. 2, p.105-113, 1999.

NAKAJIMA, T.; ORIGUCHI,N.; MATSUNAGA, T. *et al.* Localization of oxidized HDL in atheromatous plaques and oxidized HDL binding sites on human aortic endothelial cells. **Ann Clin Biochem**, v. 37(pt 2), p.179-186, 2000 .

NALDI, L. Cigarette Smoking an Psoriasis. **Clin Dermatol**, v. 16 p. 571-574, 1998.

NALDI, L.; CHATENOUD, L.; LINDER, D. *et al.* Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case – control study. **J Invest Dermatol**, v.125, p.61-67, 2005.

NALDI, L.; GRIFFITHS C. E. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. **Br J Dermatol** v.152, p.597-615, 2005.

NALDI, L.; PELI,L.; PARAZZINI, F. *et al.* Association of Early-Stage Psoriasis with Smoking and Male Alcohol Consumption. **Arch Dermatol**, v. 135, p.1479-1484, 1999.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. **JAMA**, v. 285, p. 2486-2497, 2001.

NEIMANN, A.I.; SHIN, D.B.;WANG,X. *et al.* Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. **J Am Acad Dermatol**, v. 55, p. 829-835, 2006.

OLIVEIRA, G.M.M; KLEIN, C.H.; SOUZA E SILVA, N.A.; *et al.* Mortalidade por doenças cardiovasculares em três estados do Brasil de 1980 a 2002. **Rev Panam Salud Pública**, v.19, p. 85-93, 2006.

OLSON, R.E. Discovery of the Lipoproteins, Their Role in Fat Transport and Their Significance as Risk Factors, **J. Nutr**, v. 128, p. 439S–443S, 1998.

OREM, A.; CIMSIT G.; DEGER O. The significance of antibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein (LDL) in patients with psoriasis. **Clin Chim Acta**, v. 284, p.81-88, 1999.

PAULA, E.B.M. **Manual para elaboração e normalização de Dissertações e Teses/ Universidade Federal do Rio de Janeiro**. 3. ed. Rio de Janeiro: SiBI, 2004. p. 1-96.

PIETRZAK, A. *et al.* Activity of serum lipase [EC 3.1.1.3] and the diversity of serum lipid profile psoriasis. **Med Sci Monit**, v.8(1), p.CR9-13, 2002.

PINHEIRO, E.M. *et al.* Perfil dos pacientes com psoríase atendidos no HUCFF (UFRJ) no período de 1998 a 2000. **Boletim da Sociedade de Reumatologia do Rio de Janeiro**, v. 31, p.20-23, 2002.

PISKIN, S.; GURKOK, F.; EKUKLU G. Serum lipid levels in psoriasis. **Yonsei Med J**, v. 44, p.24-26, 2003.

POIKOLAINEN, K. *et al.* Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? **Br J Dermatol**, v. 300, p.780-783, 1990.

POIKOLAINEN, K.; KARVONEM, J. Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. **Br J Dermatol**, v. 130, p. 473-477, 1994.

POIKOLAINEN, K.; KARVONEM, J.; PUKKALA, E. Excess Mortality Related to Alcohol and Smoking Among Hospital-Treated Patients with Psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 135, p.1490-1493, 1999.

POZAM, R. **Perfil lipídico e risco coronariano em uma série de casos da população da cidade do Rio de Janeiro e suas implicações na prevenção primária, Brasil**. 227 f. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2003.

RAYCHAUDHURI, S.P.; FARBER, E.M. The prevalence of psoriasis in the world. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 15, p.16-17, 2001.

REEDS, R.E.; FUSARO, R.M. Psoriasis vulgaris: a clinical survey of the association with diabetes mellitus. **Arch Dermatol**, v. 89, p. 205-207, 1964.

ROCHA-PEREIRA, P.; SANTOS-SILVA, A.; REBELO, I. *et al.* Dislipidemia and oxidative stress in mild and severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. **Clin Chim Acta**, v. 303, p. 33-39, 2001.

ROCHA-PEREIRA, P.; SANTOS S. A.; REBELO I. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. **Br J Dermatol**, v.150. p.917-928, 2004.

ROUY, D.; GRAILHE, P.; NIGON, F. *et al.* Lipoprotein (a) Impairs Generation of Plasmim by Fibrin-Bound Tissue-Type Plasminogen Acvator. **Arterioscler Thromb** v. 11, p. 629-638, 1990.

SCHLAAK, J.F.; BUSLAU,M.;JOCHUM,W. *et al.* T Cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. **J Invest Dermatol**,v.102:145-149, 1994.

SCHON, M.P.; BOEHNCKE W.H.; EHNCKE W.H. Psoriasis. **N Engl J Med**, v. 352, p.1899-1912, 2005.

SECKIN, D.; TOKGOZOGLU L.; AKKAYA S. Are lipoprotein profile and lipoprotein (a) levels altered in men with psoriasis? **J Am Acad Dermatol**, v. 31, p.445-449, 1994.

SEISHIMA, M; MORI, S.; NOMA, A. *et al.* Serum lipid and apolipoprotein levels in patients with psoriasis. **Br J Dermatol**, v.130, p.738-742, 1994.

SCHMITT, J.; WOZEL, G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. **Dermatology**, v. 210, p. 194- 199, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção - Avaliação – Tratamento. **Arq Bras Cardiol**, v.67, p. 113-128, 1996.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, spl.I, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v.89, no.3, 2007.
<http://www.sbh.org.br/novo/arquivos/documentos/14.pdf> , acessado em 06 de fevereiro de 2007.

SOMMER, D.M.; JENISCH, S.; SUCHAN, M. *et al.* Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 200, p.614-621, 2006.

STERRY, W.; STROBER E.; MENTER A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. **Br J Dermatol**, v. 157, p.649-655,2007.

TEKIN, N..S.; TEKIN, I.O.; BARUT, F. *et al.* Accumulation of oxidized low density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. **Mediators Inflamm**, v. 2007, p. 1 -5, 2007.

VAHLQUIST, C.; MICHAELSSON G.; VESSBY B. Serum lipoproteins in middle-aged men with psoriasis. **Acta Derm Venereol**, v.67, p.12-15, 1987.

VAN DE KERKHOFF P. C. M. Psoriasis. In: BOLOGNIA, J.L. *et al.* **Dermatology**. 1st ed. Londres: Elsevier Limited, 2003. p 125-149.

VANIZOR, K. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. **Clin Chim Acta**, v. 328, p.71-82, 2003.

WAKKEE, M.; THIO H.B.; PRENS E.P. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated psoriasis patients. **Atherosclerosis**, v. 190, p.1-9, 2007.

WICK, G.M.; XU Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. **Annu Rev Immunol**, v.22, p.361-403, 2004.

WOLF, R.; WOLF, D.; RUOCCO, V. *et al.* Alcohol Intake and Psoriasis. **Clinics in Dermatol**, v. 17 p. 423-430, 1999.

ZACHARIAE, H.; SOGAARD, H. Liver biopsy in psoriasis, a controled study. **Dermatologica**, v. 146 p. 149-155, 1973.

ANEXOS

ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

TÍTULO DO ESTUDO : PERFIL LIPÍDICO DE PACIENTES COM PSORÍASE DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO

JUSTIFICATIVA

Você possui uma doença de pele conhecida como **PSORÍASE**. Você está sendo convidado pelo seu médico a tomar parte de um estudo clínico para avaliar os colesteróis (medir a quantidade de gordura do seu sangue). Você será entrevistado, responderá a várias perguntas sobre sua doença, a história de sua família e uma amostra de seu sangue será colhida com material esterilizado (livre de impurezas) e descartável (após o uso será desprezado) de uma veia do membro superior (um vaso do braço ou de seu antebraço). Alguns estudos mostram que pode haver um aumento das gorduras no sangue de pacientes com psoríase que podem gerar aumento da possibilidade de doenças do coração e dos vasos.

Também haverá um grupo de pessoas sem psoríase que farão parte de um grupo comparativo, chamado grupo controle. Este grupo é formado por voluntários sem a doença de pele.

OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é verificar o aumento da quantidade de colesterol (a quantidade de gordura) no sangue periférico de pacientes com o diagnóstico de psoríase.

PROCEDIMENTOS

Você será atendido pelos médicos do Ambulatório de Dermatologia, que irão lhe informar sobre o questionário e a realização dos exames de sangue

A coleta de sangue é um método simples e de rotina, será realizada por profissional habilitado, com material livre de impurezas e descartável (após o uso

será desprezado no lixo adequado para o material), após limpeza do local da coleta (braço ou antebraço).

DESCONFORTOS E RISCOS

Pelo exame de sangue: dor local, possível hematoma (sangue acumulado na pele).

POSSÍVEIS BENEFÍCIOS

A verificação do aumento dos colesteróis (gordura no sangue) e da sua possível participação no aumento dos riscos de doenças no coração e nos vasos em indivíduos com psoríase possibilitará um entendimento maior da doença e dos meios de prevenção destes acidentes vasculares.

ORIENTAÇÕES GERAIS

Você não é obrigado a participar deste estudo. Você pode recusar-se a participar e até mesmo deixá-lo a qualquer momento.

Sua decisão não afetará seu direito a assistência médica. O médico pesquisador estará a sua disposição para esclarecer qualquer dúvida que possa surgir a respeito do estudo.

Você pode se comunicar com Dra. **Fabíola de Souza e Mello Pereira**, pelos telefones 2568-9118 ou 9976-4813

As informações pessoais obtidas a seu respeito durante o estudo permanecerão confidenciais. Se você decidir participar, será necessário um consentimento por escrito.

1. Li o documento de consentimento livre e esclarecido para este estudo. Recebi as informações necessárias sobre a natureza, proposta do procedimento e o que será esperado de mim. Minhas dúvidas foram devidamente esclarecidas.
2. Concordo em participar deste estudo.
3. Informe ao médico sobre todas as doenças e medicamentos anteriores ou atuais e sobre qualquer consulta a outros médicos nos últimos três meses.
4. A minha participação neste estudo é de vontade própria, podendo recusar-me em participar ou retirar-me do estudo a qualquer momento, sem penalidade ou perda dos benefícios aos quais tenha direito.

5. Concordo que os resultados do estudo podem ser comunicados à comunidade científica (pessoas interessadas no assunto) e publicados em revistas médicas, mantendo em sigilo meu nome e meu endereço.
6. Autorizo comitês de ética (autoridades regulatórias locais ou estrangeiras), a examinarem, se assim o desejarem, estes registros médicos para confirmação das informações coletadas.

Nome do paciente _____

Assinatura _____ Data _____

Médico _____

Eu confirmo haver pessoalmente explicado, para o indivíduo acima identificado, a natureza e o propósito do estudo.

Assinatura _____ Data _____

ANEXO 2: QUESTIONÁRIO

FICHA N°

DATA:

IDENTIFICAÇÃO

Nome:

Prontuário:

Instituição:

Idade:

Raça: a- Branca b- Negra c- Parda d- amarela

Profissão:

Sexo: () F () M Estado Civil: () S () C () O

Naturalidade:

Data de nascimento:

2. HISTÓRIA CLÍNICA

Tempo de evolução (data do diagnóstico):

Data de início da doença:

Pele

Maior período de remissão:

Tratamentos prévios:

Tópicos: () antralina () análogos da vitamina D3 () tazaroteno

() derivados do alcatrão () corticóides tópicos () emolientes () outros:

Terapia por UV:

() PUVA () UVB () UVB+ () PUVA+

Sistêmicos:

() Metotrexato () Ciclosporina () Retinóide () Corticóides sistêmicos () DDS

() Outras

Fatos que motivaram a troca do tratamento: () rotacional () complicações

Fumante: Etilismo (mais que 2 xs/sem): Atv Fís (mais que 3x/sem):

3. CONDIÇÕES ASSOCIADAS:

- () diabetes mellitus () alcoolismo () depressão () epilepsia () dislipidemia ()
 artrite () diabetes () hipertensão () nefropatia () malignidade
 () hepatopatia por: () álcool () vírus () medicamento () drogas ilícitas
 () gravidez () amamentando no momento () outros.....

4. HISTÓRIA FAMILIAR

- () familiar(es) com psoríase
 grau de parentesco.....
 () diabetes mellitus () alcoolismo () depressão () epilepsia () dislipidemia ()
 artrite () diabetes () hipertensão () nefropatia () hiperuricemia
 () malignidade
 () outros.....

5. EXAME CLÍNICO:

Distribuição das lesões:

- () couro cabeludo () tronco () membros superiores
 () cotovelos () membros inferiores () joelhos
 () palmo-plantar () região sacra () dobras
 () mucosas () genitália () face
 () unhas nº tipos.....

Morfologia Atual das lesões:

- () placas () gutata () eritrodérmica () pustulosa

Simetria das lesões de pele: () sim () não

Comprometimento articular: () S () N

Tipo: () axial () periférico

- () artralgia () artrite () mono () oligo () poli simétrica
 () poliassimétrica () espondilite () sacroileite () entesites () outros

Simetria das lesões articulares: () S () N

Articulações Acometidas:

- () ombros () punhos () MCFs () IFPs () IFDs () Cx.Femurais
 () joelhos () Tornozelos () MTFs () IFs

Medida da pressão arterial

Peso:

Altura:

PASI

Em remissão há

Tratamento atual para psoríase

Data: Registro:

Laudo Externo:

6. EXAME HISTOPATOLÓGICO

Data: Registro:

Laudo Externo:

7. EXAMES LABORATORIAIS

Bioquímica

Glicose: Creatinina: Uréia: Ácido úrico

Lipidograma

Colesterol total : VLDL: TGs: LDL: HDL:

Apo A: Apo B: Lp(a):

() Tratamento atual para dislipidemia:

CÁLCULO DO PASI	ESCORE DE RIGOR* (0 A 4)			ESCORE DE EXTENSÃO** (0 A 6)	TOTAIS PARCIAIS (FATOR SEGM.)
	Eritema	Espessura	Descamação		
Cabeça(C)				x _____	X 0,1 = _____
Tronco(T)				x _____	X 0,3 = _____
MMSS (S)				x _____	X 0,2 = _____
MMII (I)				x _____	x 0,4 = _____
P.A.S.I					

* Escore de Rigor

0 = Ausente
 1 = Discreto
 2 = Moderado
 3 = Intenso
 4 = Muito Intenso

** Escore de Extensão

1 = Até 10% do segmento
 2 = De 10 a 29% do segmento
 3 = De 30 a 49% do segmento
 4 = De 50 a 69% do segmento
 5 = De 70 a 89% do segmento
 6 = De 90 a 100% do segmento

ANEXO 3: RESUMO DOS RESULTADOS

Tabela 1 Análise estatística das variáveis clínicas e laboratoriais segundo o grupo na amostra geral.

Variável	Grupo	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
Idade (anos)	psoríase	108	49,1	13,0	47	20	77	0,74
	controle	73	48,4	14,5	46	22	78	
IMC (Kg/m ²)	psoríase	108	24,4	2,7	24,2	19,2	29,9	0,061
	controle	73	23,6	2,8	23,5	18,8	29,9	
CT (mg/dL)	psoríase	105	187,6	45,0	189	101	337	0,47
	controle	73	183,5	32,6	179	99	281	
HDL-c (mg/dL)	psoríase	105	40,7	10,4	38	20	67	0,0001
	controle	73	54,4	13,9	53	28	83	
LDL-c (mg/dL)	psoríase	105	117,3	39,1	114	44	234	0,10
	controle	72	108,8	29,7	102,5	46	188	
TG (mg/dL)	psoríase	105	146,9	92,9	125	34	745	0,0001
	controle	73	90,5	36,1	86	43	198	
Apo A (mg/dL)	psoríase	98	148,7	23,3	144,5	97,6	214	0,14
	controle	73	154,4	34,5	153	81	274	
Apo B (mg/dL)	psoríase	108	106,9	34,1	111,0	4,3	230,0	0,0001
	controle	73	88,4	22,2	87,0	11,5	143	
Lp(a) (mg/dL)	psoríase	108	9,7	13,2	5,5	2,48	127	0,0001
	controle	72	27,2	30,8	14,8	10,5	165	

DP: Desvio Padrão

Tabela 2. Análise estatística das variáveis clínicas e laboratoriais segundo o grupo para o **sexo masculino**.

Variável	Grupo	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
Idade (anos)	psoríase	65	49,9	11,8	49	20	75	0,28
	controle	40	47,2	13,9	45	22	76	
IMC (Kg/m ²)	psoríase	65	24,2	2,8	24,0	19,2	29,9	0,49
	controle	40	23,9	2,3	24,2	19,8	29,9	
CT (mg/dL)	psoríase	63	188,0	48,4	190	101	337	0,31
	controle	40	180,1	30,5	178,5	99	275	
HDL-c (mg/dL)	psoríase	63	36,6	7,0	36	23	56	0,0001
	controle	40	49,0	12,1	48,5	28	70	
LDL-c (mg/dL)	psoríase	63	118,3	41,8	112	44	234	0,23
	controle	39	109,9	29,2	108	46	188	
TG (mg/dL)	psoríase	63	163,5	109,9	141	34	745	0,0001
	controle	40	88,1	33,9	82	45	185	
Apo A (mg/dL)	psoríase	61	142,4	21,0	140	97,6	214	0,93
	controle	40	139,7	28,3	142,5	81	196	
Apo B (mg/dL)	psoríase	65	109,1	32,3	111,0	48,2	230,0	0,001
	controle	40	90,0	18,1	87,0	56	133	
Lp(a) (mg/dL)	psoríase	65	8,3	6,7	5,3	2,48	29,9	0,0001
	controle	39	19,6	13,2	11,5	11,3	59,1	

DP: Desvio Padrão

Tabela 3 Análise estatística das variáveis clínicas e laboratoriais segundo o grupo para o sexo feminino.

Variável	Grupo	n	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor
Idade (anos)	psoríase	43	47,8	14,8	46	20	77	0,54
	controle	33	49,9	15,3	47	29	78	
IMC (Kg/m ²)	psoríase	43	24,7	2,7	25,2	19,3	29,3	0,052
	controle	33	23,4	3,4	23,1	18,8	28,2	
CT (mg/dL)	psoríase	42	187,1	39,9	188,5	104	257	0,96
	controle	33	187,5	35,0	180	142	281	
HDL-c (mg/dL)	psoríase	42	46,9	11,6	49,5	20	67	0,0001
	controle	33	61,0	13,1	61	35	83	
LDL-c (mg/dL)	psoríase	42	115,8	35,1	119	55	182	0,28
	controle	33	107,5	30,8	101	47	172	
TG (mg/dL)	psoríase	42	122,0	50,7	115,5	40	232	0,016
	controle	33	93,5	38,9	89	43	198	
Apo A (mg/dL)	psoríase	37	159,1	23,5	153	115	207	0,090
	controle	33	172,2	33,2	166	117	274	
Apo B (mg/dL)	psoríase	43	103,6	36,7	114,0	4,3	162,0	0,005
	controle	33	86,5	26,5	83,0	11,5	143	
Lp(a) (mg/dL)	psoríase	43	11,8	19,2	6,3	2,48	127	0,0001
	controle	33	36,1	41,7	19,8	10,5	165	

DP: Desvio Padrão

Tabela 4 Análise estatística das variáveis clínicas e laboratoriais *segundo o grupo na amostra geral.*

Variável	categoria	Grupo				p valor
		psoríase		controle		
		n	%	n	%	
Sexo	masc	65	60,2	40	54,8	0,47
	fem	43	39,8	33	45,2	
Ativ. Física	sim	20	18,5	14	19,2	0,91
	não	88	81,5	59	80,8	
Tabagismo	sim	27	31,0	20	27,4	0,61
	não	60	69,0	53	72,6	
Etilismo	sim	34	31,5	11	15,1	0,012
	não	74	68,5	62	84,9	
CT (mg/dL)	> 200	38	36,2	20	27,4	0,21
	<= 200	67	63,8	53	72,6	
HDL-c (mg/dL)	Alterado	64	61,0	14	19,2	0,0001
	Normal	41	39,1	59	80,8	
LDL-c (mg/dL)	> 130	40	38,1	19	26,4	0,10
	<= 130	65	61,9	53	73,6	
TG (mg/dL)	> 150	38	36,2	10	13,7	< 0,0001
	<= 150	67	63,8	63	86,3	
APO A (mg/dL)	> 200	3	3,1	6	8,2	Pc
	<= 200	95	96,9	67	91,8	
APO B (mg/dL)	> 100	67	62,0	21	28,8	< 0,0001
	<= 100	41	38,0	52	71,2	
Lp(a) (mg/dL)	> 35	1	0,9	11	15,3	0,0002
	<= 35	107	99,1	61	84,7	

pc: poucos casos < 10 pacientes alterados

*Tabela 5 Análise estatística das variáveis clínicas e laboratoriais segundo o grupo nos pacientes do **sexo masculino**.*

Variável	categoria	Grupo				p valor
		psoríase		controle		
		n	%	n	%	
Ativ. Física	sim	12	18,5	4	10,0	0,24
	não	53	81,5	36	90,0	
Tabagismo	sim	17	32,1	16	40,0	0,42
	não	36	67,9	24	60,0	
Etilismo	sim	25	38,5	3	7,5	< 0,0001
	não	40	61,5	37	92,5	
CT (mg/dL)	> 200	23	36,5	10	25,0	0,22
	<= 200	40	63,5	30	75,0	
HDL-c (mg/dL)	< 40	43	68,3	10	25,0	0,0001
	> 40	20	31,8	30	75,0	
LDL-c (mg/dL)	> 130	27	42,9	11	28,2	0,13
	<= 130	36	57,1	28	71,8	
TG (mg/dL)	> 150	28	44,4	5	12,5	< 0,0001
	<= 150	35	55,6	35	87,5	
APO A (mg/dL)	> 200	2	3,3	1	2,5	pc
	<= 200	59	96,7	39	97,5	
APO B (mg/dL)	> 100	40	61,5	13	32,5	0,004
	<= 100	25	38,5	27	67,5	
Lp(a) (mg/dL)	> 35	0	0,0	3	7,7	pc
	<= 35	65	100,0	36	92,3	

pc: poucos casos < 10 pacientes alterados

Tabela 6 Análise estatística das variáveis clínicas e laboratoriais segundo o grupo nas pacientes do **sexo feminino**.

Variável	categoria	Grupo				p valor
		psoríase		controle		
		n	%	n	%	
Ativ. Física	sim	8	18,6	10	30,3	0,23
	não	35	81,4	23	69,7	
Tabagismo	sim	10	29,4	4	12,1	0,082
	não	24	70,6	29	87,9	
Etilismo	sim	9	20,9	8	24,2	0,73
	não	34	79,1	25	75,8	
CT (mg/dL)	> 200	15	35,7	10	30,3	0,62
	<= 200	27	64,3	23	69,7	
HDL-c (mg/dL)	< 50	21	50,0	4	12,2	0,001
	> 50	21	50,0	29	87,8	
LDL-c (mg/dL)	> 130	13	31,0	8	24,2	0,52
	<= 130	29	69,1	25	75,8	
TG (mg/dL)	> 150	10	23,8	5	15,2	0,037
	<= 150	32	76,2	28	84,8	
APO A (mg/dL)	> 200	1	2,7	6	18,2	pc
	<= 200	36	97,3	27	81,8	
APO B (mg/dL)	> 100	27	62,8	8	24,2	0,001
	<= 100	16	37,2	25	75,8	
Lp(a) (mg/dL)	> 35	1	2,3	8	24,2	pc
	<= 35	42	97,7	25	75,8	

pc: poucos casos < 10 pacientes alterados

ANEXO 4: RESUMO DOS TRABALHOS QUE AVALIAM LIPÍDIOS EM PSORÍASE

ANO	AUTORES	FOCO DO ESTUDO	OBJETIVO	INDIVÍDUOS ESTUDADOS	RESULTADO	OBSERVAÇÕES
1958	Lea, Cornish e Block	Elevação séria dos lipídios em pacientes com psoríase.			Elevação sérica do colesterol total e triglicerídeos	Apenas disponível o abstract.
1975	Brenner	Perfil lipídico de pacientes com psoríase.		13 pacientes com Psoríase e 50 saudáveis.	Não constatadas anormalidades no metabolismo lipídico nos pacientes com psoríase.	Estudo pioneiro no tema, sendo contestado metodologicamente por não haver controle dos fatores de riscos associados.
1978	Mc Donald e Calabresi	Avaliar idade de início da psoríase, percentual de superfície corpórea acometida, história de fatores predisponentes, tipo de acidente vascular oclusivo e idade na ocasião do acidente vascular.	Testar a hipótese de que a psoríase estaria associada à maior incidência da doença vascular oclusiva.	Revisados os prontuários de 323 pacientes com psoríase e 325 não psoriásicos.	Pacientes com psoríase estão sujeitos à maior prevalência de doenças vasculares oclusivas. Pacientes com fatores de risco associados possuem maior predisposição à doença vascular.	Pela primeira vez discutiu-se a necessidade de abordagem multissistêmica para a psoríase. Primeiro estudo que associava a psoríase à doença de grande vasos.
1987	Vahlquist, et al.	Dosagem das lipoproteínas de portadores de psoríase.		13 indivíduos do sexo masculino com psoríase moderada, 07 com psoríase grave (uso de	Níveis elevados de VLDL, LDL e triglicerídeos sem significância estatística entre os dois grupos de	

ANO	AUTORES	FOCO DO ESTUDO	OBJETIVO	INDIVÍDUOS ESTUDADOS	RESULTADO	OBSERVAÇÕES
				medicamentos) e 36 indivíduos saudáveis, não obesos.	psoríase grave e moderada. Tendência de um perfil de HDL reduzido no grupo psoriásico combinado versus controle e grupo de doença severa versus controle.	
1989	Martinez, et al	Dosagem das apoproteínas A e B.	Comparar a relação entre os níveis alterados de apoproteínas e desordens tromboembólicas.	61 pacientes com psoríase comparados a 34 controles.	Nenhuma diferença significativamente estatística foi demonstrada entre os grupos.	
1994	Seçkin, et al.	Dosagem dos lipídios séricos e da Lp(a).	Possibilidade de alteração no perfil lipídico e da lipoproteína Lp(a) no sangue de pacientes do sexo masculino com psoríase.	32 indivíduos com duração da doença de 15 dias a 26 anos, e grupos de 13 homens saudáveis.	Nenhuma diferença significativamente estatística foi demonstrada entre os grupos, na concentração de colesterol total, triglicerídeos, HDL, LDL, Apo A, e Apo B.	Correlação positiva entre Lp (a) e o PASI nestes pacientes. A Lp(a) sérica tendeu a ser mais elevada no grupo psoriásico.
1994	Seishima, et al.	Dosagem de triglicerídeos Apo AI e Apo B e teste de tolerância oral à glicose (TOG).	Acessar o quanto a psoríase <i>per se</i> está associada a alterações do perfil lipídico uma vez	38 pacientes pareados por 40 controles todos do sexo masculino.	Diferenças significativa entre os grupos, na dosagem de triglicerídeos, da Apo AI e do Apo B.	Os pacientes foram subdivididos em TOG normal e alterado.

ANO	AUTORES	FOCO DO ESTUDO	OBJETIVO	INDIVÍDUOS ESTUDADOS	RESULTADO	OBSERVAÇÕES
			descartadas todas as possíveis influências externas (comorbidades e uso de medicações).		Quando realizado o TOG e os pacientes reagrupados em teste normal e teste alterado, no grupo de teste normal as alterações nos triglicerídeos e da apolipoproteína A1 não foram significativas. As alterações da Apo B manteve-se após a estratificação da amostra no grupo de teste de tolerância à glicose normal.	
1998	Cimsit, et al.	Variação de lipoproteína (a) em grupo de pacientes psoriásicos em suas fases de atividade e inatividade da doença.		21 pacientes psoriásicos e 20 saudáveis pareados em idade e sexo.	Em relação do PASI, variação de $16,5 \pm 4,4$ para o grupo de atividade de doença e $11,8 \pm 1,0$ para o de inatividade de doença. Significância estatística na comparação entre os grupos de doença, em atividade e fora de atividade – (colesterol Total LDL	

ANO	AUTORES	FOCO DO ESTUDO	OBJETIVO	INDIVÍDUOS ESTUDADOS	RESULTADO	OBSERVAÇÕES
1998	Orem, et al.	Dosagem sérica das lipoproteínas, pesquisa de auto-anticorpos contra LDL oxidada e dos níveis da elastase leucocitária, da alfa 1 antitripsina, da alfa 2 macroglobulina e da velocidade de hemossedimentação (VHS)	Caracterizar o perfil		elevados e HDL reduzido) e na comparação entre os grupos de atividade de doença versus controle (colesterol total LDL elevado e HDL reduzido).	

ANO	AUTORES	FOCO DO ESTUDO	OBJETIVO	INDIVÍDUOS ESTUDADOS	RESULTADO	OBSERVAÇÕES
					elevadas no grupo psoriásico. Nível de autoanticorpos contra ox-LDL estava significativamente correlacionado com o PASI e com a elastase de PMN e os níveis de alfa 1 antitripsina. Tais achados sugeriram a relação entre autoanticorpos ox-LDL e a gravidade de doença, bem como a relação entre estes e os parâmetros bioquímicos de atividade de inflamação.	
2000	Jones, et al.	Estudar as lipoproteínas e suas subfrações (HDL3 e LDL3), especificamente na artrite psoriásica	Investigar se há um perfil aterogênico na artrite psoriásica que impacte na mortalidade	50 pacientes e 50 controles	Demonstrou-se redução significativa do HDL total e de sua fração de HDL-3 e revelou-se que a LDL encontrava-se significativamente elevada nos pacientes com artrite.	Critérios de avaliação para atividade de doença : uma (ou mais) articulação inflamada associada à elevação do VHS

ANO	AUTORES	FOCO DO ESTUDO	OBJETIVO	INDIVÍDUOS ESTUDADOS	RESULTADO	OBSERVAÇÕES
					Elevação do LDL e redução do HDL pela sua associação com um perfil aterogênico, relacionam artrite psoriásica à doença vascular, (especialmente a coronariana), podendo, também, segundo os autores, estar associada à maior mortalidade por tal causa.	e/ou PCR elevada e/ou alteração na viscosidade sanguínea. 25% dos pacientes com artrite demonstraram elevação da Lp (a) (19% dos controles) sem significância estatística.
2001	Rocha Pereira, et al.	Dosagem do colesterol total, triglicerídeos, LDL-c, VLDL-c, ApoA e B, LP(a), e HDL-c	Avaliar o desenvolvimento de stress oxidativo e de dislipidemia na psoríase e correlacionar seus níveis com a gravidade da doença.	48 pacientes homens e mulheres, 24 com doença em atividade, 24 com doença inativa e 40 controles saudáveis.	Na amostra total dos psoriásicos houve elevação significativa do colesterol total, triglicerídeos, LDL-c, VLDL-c, Apo B e Lp(a) e HDL-c reduzido quando comparados ao grupo controle, o mesmo repetindo-se quando estratificou-se por doença em atividade. No grupo doença inativa, níveis aumentados	A capacidade anti oxidativa estava reduzida no grupo psoríase, bem como os níveis de vitaminas A e E. Os produtos de lipoperoxidação estavam elevados

ANO	AUTORES	FOCO DO ESTUDO	OBJETIVO	INDIVÍDUOS ESTUDADOS	RESULTADO	OBSERVAÇÕES
					significativamente foram demonstrados para Apo B e LP(a) e reduzidos de HDL-c.	
2002	Pietrzak, et al.	Dosagem dos lipídios séricos.		26 homens e 15 mulheres com psoríase pareados por IMC, idade e sexo a 29 homens e 28 mulheres saudáveis.	HDL reduzido significativamente no grupo psoríase e para cada subgrupo de gênero, Colesterol total e triglicerídeos elevados no grupo total e no sexo masculino	Resultados sugerem que desordens lipídicas ocorrem mais prevalentemente na Psoríase, são similares em homens e mulheres, com exceção da concentração de LDL e triglicerídeos totais.
2003	Drateln, et al.	Dosagem dos lipídios séricos, teste de tolerância á insulina e secreção insulínica.	Avaliar as lipoproteínas séricas, a secreção insulínica e a sensibilidade à insulina em pacientes psoriásicos.	44 indivíduos. 22 com Psoríase, 22 controles saudáveis.	O perfil lipidico foi semelhante entre os dois grupos, com exceção ao HDL que foi menor no grupo psoríase, significativamente.	
2003	Psikin, et al.	Dosagem dos lipídicos séricos na psoríase.		100 pacientes e 100 indivíduos saudáveis.	Revelou-se: Elevação significativa dos títulos de colesterol total e LDL no grupo de pacientes e nenhuma	

ANO	AUTORES	FOCO DO ESTUDO	OBJETIVO	INDIVÍDUOS ESTUDADOS	RESULTADO	OBSERVAÇÕES
2003	Vanizor, et al.	Dosagem das lipoproteínas, fatores de fase aguda, produtos de peroxidação lipídica, enzimas antioxidantes e avaliados o status oxidante (TAS) e o nível de autoanticorpos contra LDL oxidado, além da susceptibilidade de oxidação o LDL in vitro .	Avaliar a presença de dislipidemia e sua relação com o sistema oxidante e anti oxidante.	35 psoriáticos (18 homens e 17 mulheres) e 35 controles saudáveis pareados em idade e sexo.	diferença em relação aos triglicerídeos HDL e VLDL. Houve diferença significativa entre os grupos com níveis elevados para colesterol total, triglicerídeos, LDL-c e níveis reduzidos de HDL-c	Concluiu-se que pacientes psoriáticos devem ser considerados como um grupo de risco elevado para a aterosclerose uma vez que apresentavam

ANO	AUTORES	FOCO DO ESTUDO	OBJETIVO	INDIVÍDUOS ESTUDADOS	RESULTADO	OBSERVAÇÕES
					Concentrações de VLDL foram significativamente maiores na comparação pura, mas não houve a mesma relevância estatística após o ajuste. A Apo A1 plasmática esteve 11% mais elevada nos pacientes	
2007	Farshchian, et al.	Dosagem de lipídios e da glicemia.	Analisar os níveis séricos de lipídios entre pacientes e controles e na relação entre PASI e perfil lipídico.	30 pacientes com Psoríase em placas pareando-as com 30 indivíduos saudáveis da mesma idade	Não foi identificada significância estatística no níveis séricos dos lipídios entre os pacientes e os controles e na relação entre PASI e perfil lipídico.	
2007	Tekin, et al.	Traçar o perfil lipídico sérico de pacientes com Psoríase e analisaram a presença de LDL oxidado em amostras cutâneas de pacientes.	Comprovar a hipótese de stress oxidativo e a modificação oxidativa dos lipídios na patogênese da Psoríase.	84 pacientes com Psoríase (excluídas as formas cutâneas eritodérmicas e pustulosas) comparados a 40 controles.	A média das concentrações lipídicas (colesterol total, LDL e triglicerídeos) foram significativamente mais elevadas nos pacientes psoriáticos e de HDL reduzido.	

ANO	AUTORES	FOCO DO ESTUDO	OBJETIVO	INDIVÍDUOS ESTUDADOS	RESULTADO	OBSERVAÇÕES
					As amostras cutâneas demonstraram marcação positiva pela imunofluorescência para LDL oxidado (ox-LDL)	
2007	Akhyani	Dosagem de lipídios e da glicemia.		50 casos de Psoríase pareados a controles saudáveis de ambos os sexos	Triglicerídeos sérico, colesterol e LDL-c foram significativamente mais elevados nos pacientes com psoríase.	

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)