



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

KARINE PASCHOAL BOTELHO ALVES

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, METABÓLICO E DE REAÇÕES ADVERSAS
CUTÂNEAS EM PACIENTES COM PSORÍASE EM USO DE ANTI-TNF**

FORTALEZA

2019

KARINE PASCHOAL BOTELHO ALVES

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, METABÓLICO E DE REAÇÕES ADVERSAS CUTÂNEAS
EM PACIENTES COM PSORÍASE EM USO DE ANTI-TNF

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará (UFC), como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientador: Dr. Max Victor Carioca Freitas
Coorientadora: Dra. Maria Araci de Andrade
Pontes

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal do Ceará

Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A479p Alves, Karine Paschoal Botelho.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, METABÓLICO E DE REAÇÕES ADVERSAS CUTÂNEAS EM PACIENTES COM PSORÍASE EM USO DE ANTI-TNF / Karine Paschoal Botelho Alves. – 2019. 73 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2019.

Orientação: Prof. Dr. Max Victor Carioca Freitas.

Coorientação: Profa. Dra. Maria Araci de Andrade Pontes .

1. Psoríase. 2. Síndrome Metabólica. 3. anti-TNF. 4. Obesidade. 5. Efeitos adversos cutâneos. I. Título.
CDD 571.9

KARINE PASCHOAL BOTELHO ALVES

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, METABÓLICO E DE REAÇÕES ADVERSAS CUTÂNEAS
EM PACIENTES COM PSORÍASE EM USO DE ANTI-TNF

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará (UFC), como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Medicina

Aprovada em: 17/01/2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Max Victor Carioca Freitas (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a Dra. Maria Araci de Andrade Pontes (Coorientadora)
Secretaria de Saúde do Estado do Ceará

Prof. Dr. José Ajáx Nogueira Queiroz
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Carlos Ewerton Maia Rodrigues
Universidade Federal do Ceará (UFC)

“Verás o fruto do teu penoso trabalho
e te alegrarás” (ISAÍAS, 53:11).

RESUMO

O TNF é uma citocina inflamatória importante na patogênese da psoríase e da síndrome metabólica (SM). Pacientes com psoríase apresentam maiores índices de SM e, por isso, é indicado o seu rastreamento nessa população. Além disso, parece que o tratamento com inibidores do TNF (anti-TNF) modifica o perfil metabólico desses pacientes. O uso de anti-TNF, porém, não é isento de eventos adversos, sendo a pele um dos seus principais sítios de aparecimento. A análise da efetividade do tratamento com anti-TNF e a sua correlação com a qualidade de vida dos pacientes acometidos pode ser verificada através de dois escores específicos: o PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) e o DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). O presente estudo analisou as características demográficas, a prevalência de SM e de eventos adversos cutâneos em 83 pacientes com psoríase em uso de anti-TNF. Um objetivo secundário foi verificar se o uso de anti-TNF influenciou na alteração de parâmetros metabólicos nesses pacientes. A média de idade dos pacientes e o tempo de diagnóstico de doença foi, respectivamente, 48 ± 11 e 16 ± 9 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (61,5%). A prevalência de SM foi 36% e houve uma alta taxa de obesidade abdominal (59%) e excesso de peso (82%). O tratamento com anti-TNF alterou significativamente os valores de colesterol total ($195,5 \pm 36,17$ vs. $183,5 \pm 41,23$, $p=0,04$) e de LDL ($128,5 \pm 31,26$ vs. $113 \pm 36,31$, $p=0,04$). O uso de anti-TNF reduziu efetivamente o PASI e encontrou-se uma correlação linear positiva entre valores de PASI e de DLQI. O estudo encontrou um total de 30 eventos adversos cutâneos, sendo que 63,3% representaram infecções fúngicas, caracterizadas por tinea (36,67%), pitiríase versicolor (16,67%) e candidíase (10%). Nenhum paciente suspendeu a terapia devido a evento adverso cutâneo. Conclui-se que o uso de anti-TNF pode influenciar positivamente na melhora do perfil metabólico de pacientes com psoríase e que essas drogas possuem poucos efeitos adversos cutâneos, sendo estes em sua maioria leves e que não requerem suspensão da medicação.

Palavras-chave: Psoríase. Síndrome Metabólica. TNF. Anti-TNF. Obesidade. Efeitos adversos cutâneos.

ABSTRACT

Tumor necrosis factor (TNF) is an important inflammatory cytokine in the pathogenesis of psoriasis and metabolic syndrome (MS). Patients with psoriasis have higher rates of MS; therefore, this population requires MS screening. In addition, TNF-inhibitor treatment often modifies the metabolic profiles of these patients. Aside from that, the use of anti-TNF is not free from adverse side effects. One of the most common side effect of using anti-TNF is skin reactions. There are many tools that assist dermatologists in evaluating the effectiveness of the anti-TNF treatment, as well as, tools that help to evaluate the patients' quality of life following the course of treatment. The main evaluative tools are the PASI score (*Psoriasis Area and Severity Index*) and the DLQI score (*Dermatology Life and Quality Index*). For the purpose of this study, we have evaluated 83 patients with psoriasis who were using anti-TNF. We analyzed the sample's demographic characteristics, prevalence of metabolic syndrome, as well as the occurrences of cutaneous adverse reactions in relation to this therapy. In addition, we intended to verify whether the use of TNF inhibitors had influenced changes in the metabolic parameters within the sample. The mean age and disease duration of the patients were 48 ± 11 and 16 ± 9 years, respectively. Most patients were men (61.5%). The prevalence of MS was 36%, and high rates of abdominal obesity (59%) and overweight (82%) were observed. Anti-TNF treatment significantly altered total cholesterol levels (195.5 ± 36.17 vs. 183.5 ± 41.23 , $p=0.04$) and LDL levels (128.5 ± 31.26 vs. 113 ± 36.31 , $p=0.04$). Overall, the use of anti-TNF treatment has shown a decrease in the PASI score, and we have observed a direct linear relationship between the PASI score and the DLQI score. Within the sample population, we have found a total of thirty cases of adverse skin reactions, 63,3% of which were diagnosed fungi skin infections (tinea, pityriasis versicolor, and candidiasis). The percentage of these reactions were 36,67%, 16,67%, and 10%, respectively. None of the patients have discontinued the therapy due to the cutaneous side effects. To conclude, the use of anti-TNF can positively improve the metabolic profile of patients with psoriasis, and the majority of skin side effects are mild, and do not require the suspension of the therapy.

Key-words: Psoriasis. Metabolic syndrome. TNF. Anti-TNF. Obesity. Cutaneous adverse events.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 JUSTIFICATIVA	22
3 PERGUNTA DE PARTIDA	23
4 OBJETIVOS	24
4.1 Objetivos gerais	24
4.2 Objetivos específicos	24
5 MATERIAL E MÉTODOS	25
5.1 Delineamento do estudo	25
5.2 População do estudo	25
5.3 Critérios de inclusão	25
5.4 Critérios de exclusão	25
5.5 Coleta de dados	26
5.6 Análise de dados	26
5.7 Aspectos éticos	27
6 RESULTADOS	28
7 DISCUSSÃO	40
8 CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	54
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	62
APÊNDICE B – FICHA DEMOGRÁFICA	63
APÊNDICE C – FICHA DE REGISTRO DE CONSULTAS	64
ANEXO A - MODELO IMUNOPATOGÊNICO DA PSORÍASE	65
ANEXO B - MODELO PATOGÊNICO DA PSORÍASE BASEADO NO EIXO DE CITOCINA IL-23/IL-17	66
ANEXO C - INTERAÇÃO ENTRE TNF E IL-17	67
ANEXO D - MODELO HIPOTÉTICO DE INTERAÇÃO ENTRE A INFLAMAÇÃO CUTÂNEA PROMOVIDA PELA PSORÍASE E O TECIDO ADIPOSEO	68
ANEXO E – INTERAÇÃO ENTRE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E A FORMAÇÃO DA PLACA ATEROSCLERÓTICA	69
ANEXO F – PASI SCORE	70
ANEXO G – DLQI-BRA SCORE	71
ANEXO H - ALGORITMO DE TRATAMENTO DA PSORÍASE	72

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória sistêmica imunomediada bastante comum que pode afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos. Sua distribuição varia de acordo com a latitude, sendo menos frequente nos trópicos (GUTIERREZ et al., 2017). Nos Estados Unidos, sua prevalência varia entre 0,5% a 3,1% e, na Austrália, varia entre 2,3% a 6,6%. Em contrapartida, na Noruega, ela pode acometer até 11,6% da população (MICHALEK; LORING; JOHN, 2016). No Brasil, sua prevalência estimada é 1%. Trata-se uma doença crônica, com períodos de remissão e de exacerbação, acometendo igualmente homens e mulheres com picos de incidência na segunda e quinta décadas de vida. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2012).

Fatores genéticos e ambientais influenciam no seu desenvolvimento. Estudos revelam uma concordância de 62 a 70% em gêmeos monovitelinos e 21 a 23% para gêmeos bivitelinos, além de uma hereditariedade estimada entre 60 e 90%. A associação gênica mais forte com psoríase se encontra no cromossomo 6p21, no locus de susceptibilidade a psoríase 1 (PSORS1), que está associado a até 50% dos casos da doença. Outros 14 loci de susceptibilidade a psoríase já foram descritos em outros cromossomos, sendo nomeados em ordem sequencial de PSORS2 até PSORS15 (CHANDRAN, 2012; SINGH, 2019).

Associado aos fatores genéticos, fatores ambientais também influenciam no surgimento da doença, tais como infecções estreptocócicas e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), traumas, tabagismo, estresse emocional e obesidade (CHANDRAN, 2012). Algumas drogas, como beta-bloqueadores, lítio e cloroquina também podem induzir ao aparecimento de lesões (FRY; BAKER, 2007).

O diagnóstico de psoríase normalmente é feito com base nas características clínicas da doença que são bastante típicas. A lesão elementar constitui-se de placas com bordas bem definidas com graus variados de eritema, infiltração e descamação. A escama tem aspecto prateado, podendo ser espessa ou não. A intensidade da descamação também pode variar muito entre os pacientes. Algumas vezes o eritema predomina na lesão, outras vezes, a descamação ou a infiltração (ARRUDA; CAMPBELL; TAKAHASHI, 2001).

As características clínicas das lesões e a sua dimensão caracterizam os subtipos da doença: em placas, em gotas, eritrodérmica, ungueal, pustulosa, palmoplantar, invertida e rupiácea. A forma mais comum é a psoríase em placas, presente em 90% dos casos, com lesões

simétricas que acometem preferencialmente áreas de extensão do corpo, como cotovelos e joelhos, além de couro cabeludo e região lombar (ROMITI; MARAGNO, 2014).

Microscopicamente, há uma desordem na proliferação e diferenciação de queratinócitos. A epiderme é composta por 4 camadas: basal, espinhosa, granulosa e córnea. Numa pele normal, o tempo de diferenciação e migração dos queratinócitos da camada basal para a córnea é de 13 dias. Na psoríase, a intensa atividade mitótica reduz esse tempo para 48 horas (WEINSTEIN; VAN SCOTT, 1965).

Essas alterações microscópicas resultam no padrão histopatológico da psoríase, que apresenta alterações em epiderme e derme. As primeiras são representadas por hiperqueratose, hipogranulose e paraqueratose. As segundas, por sua vez, são representadas por infiltrado inflamatório superficial e proliferação vascular. Neutrófilos dérmicos migram para a epiderme e formam os microabscessos de Munro (SCHÖN; BOEHNCKE, 2005). Macroscopicamente, a alteração epidérmica resulta na descamação e a dérmica, no eritema da placa psoriática.

A artrite psoriática (AP) é a manifestação extracutânea mais importante da psoríase e pode suceder o aparecimento das lesões cutâneas em até 10 anos. Em apenas 15% dos casos, a AP surge concomitante à psoríase ou até antes dela. Sua prevalência varia entre 7 a 24% dos pacientes, porém estudos mais recentes mostram que ela pode acometer até 30% dos pacientes (ALINAGHI, 2018; PREY et al., 2010; RITCHLIN; COLBERT; GLADMAN, 2017). Pacientes com doença cutânea mais extensa, tem maior risco de desenvolver AP (TEY et al., 2010).

Segundo Moll e Wright (1973), a AP pode se manifestar em 5 diferentes subtipos: como oligoartrite assimétrica, artrite das articulações interfalangeanas distais, apresentação semelhante à artrite reumatoide, artrite mutilante, artrite axial. Manifestações ungueais, como pittiings e onicólise são comuns no quadro articular (RITCHLIN; COLBERT; GLADMAN, 2017).

A detecção precoce da AP é essencial, pois o controle rigoroso da inflamação nesses pacientes previne o aparecimento de deformidades. Apesar disso, até 15% dos pacientes com psoríase em acompanhamento com dermatologistas podem ser subdiagnosticados. Questionários específicos, exame físico minucioso e pronto encaminhamento ao médico reumatologista devem entrar na rotina da clínica dermatológica (VILLANI et al., 2015).

Acredita-se que gatilhos ambientais em pessoas geneticamente predispostas iniciem a resposta imunológica de formação da placa psoriática. A fase inicial da cascata patogênica consiste na ativação das células dendríticas (DCs) em células apresentadoras de antígenos

(APCs). Peptídeos antimicrobianos (defensinas, LL37 e S100A7) produzidos pelos queratinócitos e ácidos nucleicos de origem celular, viral ou bacteriano interagem com as DCs, liberando citocinas como TNF-alfa e IL-6 e promovendo a maturação das DCs em APCs. As APCs então migram para os linfonodos periféricos e induzem a diferenciação de linfócitos T naive em linfócitos T helper 1 (Th1) e 17 (Th17) e em linfócitos T citotóxicos 1 (Tc1) e 17 (Tc17) (CHIRICOZZI et al., 2018; NESTLE; KAPLAN; BARKER, 2009) (ANEXO A).

A ativação dos linfócitos T nos linfonodos periféricos inicia a fase de amplificação da doença. Essas células circulam no sangue e penetram na derme acometida através dos capilares cutâneos via moléculas de adesão, onde secretam citocinas como a IL-17, IL-22, TNF-alfa e INF-gama. Também na derme, as DCs liberam IL-23 e TNF-alfa, que, juntamente com os mediadores liberados pelos linfócitos, induzem a ativação e proliferação de queratinócitos, os quais produzem e liberam peptídeos antimicrobianos (LL37, defensinas), quimiocinas (CCL20, CXCL1, CXCL8-11), citocinas (IL-6, IL-17, TNF-alfa) e fatores estimuladores de proliferação (EGF, VEGF). Esses mediadores são importantes no recrutamento de DCs, linfócitos T e neutrófilos e na perpetuação de toda a cascata inflamatória. Acredita-se então que os queratinócitos são as células chave de todo o microambiente psoriático, pois eles estão presentes tanto na fase de indução como na fase de amplificação da doença (CHIRICOZZI et al., 2018; NESTLE; KAPLAN; BARKER, 2009).

As principais citocinas envolvidas na psoríase são: TNF-alfa, IL-22, IL-23 e IL-17. A IL-22, produzida principalmente por linfócitos Th17, estimula o aumento da espessura epidérmica ao induzir a proliferação de queratinócitos, além de aumentar a expressão de quimiocinas (CHIRICOZZI et al., 2018).

O TNF-alfa merece destaque especial, pois ele está presente tanto na fase de iniciação como na fase de amplificação da doença, e a sua neutralização pode inibir várias etapas imunológicas do desenvolvimento da psoríase (GRINE et al., 2015). Sua ação consiste no aumento da liberação de citocinas inflamatórias e no aumento da expressão de moléculas de adesão celular, além de também induzir a proliferação de queratinócitos, de vasos capilares e de células T (LIMA, E; LIMA, M, 2011).

Em última análise, o TNF-alfa coordena uma rede de citocinas que promovem a maturação incompleta de queratinócitos ao acelerar o turnover celular, induzem neoangiogênese e recrutam células inflamatórias para a pele, como linfócitos e neutrófilos. Todos esses elementos são fundamentais para a formação da placa psoriásica (BROTAS et al., 2012).

O TNF-alfa é sintetizado e liberado por diversas células do sistema imune. Na pele, quase todas as células são capazes de produzi-lo de forma constitucional ou mediante estímulo, dentre as quais podemos citar: queratinócitos, linfócitos, fibroblastos, macrófagos, DCs, células endoteliais (BROTAS et al., 2012).

Trata-se, portanto, de uma citocina marco na psoríase, sendo o primeiro alvo para o desenvolvimento de medicações que inibem diretamente a via imunológica da doença. Ele é também um mediador primordial em infecções, traumas, inflamação, homeostase tissular e na resposta do hospedeiro contra microorganismos patogênicos (BROTAS et al., 2012; CHIRICOZZI et al., 2018).

Nos últimos anos, outro conjunto de citocinas emergiu como importantes mediadores na patogênese da psoríase: o eixo IL-23/IL-17. A IL-23 é liberada por DCs, macrófagos e células de Langerhans epidérmicas, possui receptores em linfócitos T, macrófagos, neutrófilos e é a principal contribuinte na diferenciação, expansão e sobrevivência de linfócitos T produtores de IL-17 (CHIRICOZZI et al., 2018).

A IL-17 é uma citocina produzida por linfócitos T, mastócitos e neutrófilos e possui receptores no queratinócitos, células endoteliais e fibroblastos, estimulando a produção de mediadores pró-inflamatórios. Esses mediadores, por sua vez, recrutam linfócitos T, neutrófilos e DCs para a placa psoriática. A própria IL-17 estimula a expressão de seus receptores na superfície das células, fazendo um autoamplificação da sua resposta inflamatória. Sabe-se que os níveis circulantes de IL-17 se correlacionam com a gravidade da doença (CHIRICOZZI et al., 2018) (ANEXO B).

Existe uma interação entre o TNF e o eixo IL-23/IL-17. O TNF estimula a produção de IL-23 pelas DCs e, em ação sinérgica com a IL-17 potencializa sua atividade pró-inflamatória, promovendo o recrutamento de neutrófilos e aumentando a inflamação local (CHIRICOZZI et al., 2018; GRINE et al., 2015) (ANEXO C).

Os neutrófilos recrutados, por sua vez, penetram na derme nas fases iniciais de formação da placa psoriática e depois migram para a epiderme. Essas células constituem uma fonte relevante de mediadores pró-inflamatórios, incluindo a IL-17, que é, ao mesmo tempo, um fator que induz sua sobrevivência, recrutamento e ativação (CHIRICOZZI et al., 2018).

A desregulação do sistema imune existente na psoríase promove um processo inflamatório crônico sistêmico, caracterizando-a mais como uma doença sistêmica do que apenas cutânea. Pacientes com psoríase apresentam uma incidência maior de obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares. Estudos indicam que fatores genéticos subjacentes podem

estar presentes e resultar no compartilhamento de fatores de risco entre a psoríase e as doenças acima citadas (REICH, 2012).

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por 5 condições que desempenham importante fator de risco cardiovascular. Ela aumenta a mortalidade geral em 1,5 vezes e a mortalidade cardiovascular em 2,5 vezes (I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, 2005). Sua prevalência estimada na população brasileira é de 29,6% (VIDIGAL et al., 2013).

Segundo o National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) (2001) a presença de três ou mais dos seguintes critérios caracteriza a SM: obesidade abdominal (valor da circunferência abdominal em homens >102 cm e em mulheres >88 cm), triglicerídeos ≥ 150 mg/dl, HDL colesterol (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL), pressão arterial ≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg e glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL. O uso de medicações antihipertensivas, hipolipemiantes e o diagnóstico prévio de diabetes preenche os critérios específicos sugeridos pela NCEP-ATP III. Este é o critério mais conhecido e utilizado.

A Sociedade Brasileira de Diabetes (2017) recomenda, porém, os critérios da International Diabetes Federation (IDF) (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005) para o diagnóstico de SM, que estão representados na tabela 1. A presença de dois fatores associados, obrigatoriamente, obesidade configuram SM.

Tabela 1 – Critérios diagnósticos de SM segundo a IDF

Obesidade	Circunferência abdominal > 94 cm em homens europeus, >90 cm em homens asiáticos e >80 cm em mulheres
Glicemia	>100 mg/dL ou diabetes
Triglicerídeos	>150 mg/dL ou tratamento de dislipidemia
HDL-c	<40 mg/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres ou tratamento de dislipidemia
Pressão arterial	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg ou tratamento par hipertensão arterial sistêmica

Fonte: elaborada pelo autor.

Uma meta-análise publicada em 2017 mostrou que pacientes com psoríase apresentam risco 2,4 vezes maior de apresentar SM quando comparados à população geral e que a gravidade da doença interfere positivamente no risco de SM (SINGH, S; YOUNG; ARMSTRONG, 2017).

Além disso, as associações com obesidade, hipertrigliceridemia e hiperglicemia aumentam com o a gravidade da psoríase, independente de outros componentes da SM. Como a SM é um forte fator de risco para doença cardiovascular, é sugerido o rastreamento metabólico para pacientes com psoríase, especialmente aqueles com doença extensa (LANGAN et al., 2012; NEIMANN et al., 2006; YEUNG et al., 2013).

A maioria das publicações na literatura utiliza os critérios da NCEP-ATP III (2001) para caracterizar a SM. Um estudo brasileiro encontrou uma prevalência de 44,9% de síndrome metabólica em pacientes com psoríase, percentual que foi estatisticamente superior ao encontrado na população brasileira (BAETA et al., 2014). Esse percentual é maior que o encontrado em um estudo britânico com 4065 pacientes com psoríase e em outro estudo espanhol com 6868 pacientes com psoríase, que mostraram, respectivamente, a presença de SM em 34% e 28,3% desses pacientes (FERNÁNDEZ-ARMENTEROS et al., 2018; LANGAN et al., 2012).

Outro estudo turco utilizou os critérios sugeridos pela IDF e encontrou uma prevalência de 12,6% de SM em pacientes com psoríase. Esse estudo também observou, com diferença estatística, que pacientes com SM tinham idade maior e apresentavam mais tempo de doença dos que os pacientes sem síndrome metabólica (ADIŞEN. et al., 2018).

O tecido adiposo é composto por adipócitos e células estromais, como macrófagos, e, além das funções de estoque de energia e produção de lipídeos, é um órgão endócrino produtor de hormônios, chamados adipocinas, e de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF-alfa. As principais adipocinas são a leptina e a adiponectina. (DAVIDOVICI et al., 2010).

A leptina tem um papel importante na inflamação. Ela ativa monócitos e macrófagos, potencializa a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa, IL-6 e IL-9, e induz a diferenciação de linfócitos Th1. Também estimula a proliferação de queratinócitos e a angiogênese. A adiponectina, por sua vez, induz a expressão de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e IL-1, e inibe a produção e a atividade biológica do TNF-alfa. Níveis baixos de adiponectina são encontrados em pacientes com síndrome metabólica (DAVIDOVICI et al., 2010).

Na obesidade, ocorre aumento da produção das adipocinas e citocinas. A leptina aumenta a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, possibilitando a migração de monócitos para o tecido adiposo e assim aumentando a concentração de macrófagos neste tecido. Isso eleva a secreção de moléculas pró-inflamatórias, como o TNF-alfa. O próprio TNF-alfa, por sua vez, inibe a secreção de adiponectina. Tudo isso contribui de forma significativa para a promoção e manutenção de um estado inflamatório crônico (DAVIDOVICI et al., 2010).

Em contrapartida, pacientes em uso de inibidores do TNF apresentam diminuição dos níveis de leptina e aumento dos níveis de adiponectina, o que diminui o risco metabólico e, portanto, a ocorrência de eventos cardiovasculares (COLIA et al., 2016; TAKAHASHI; IIZUKA, 2011).

A pele possui interface com a hipoderme (tecido celular subcutâneo). Assim, a atividade psoriática pode promover a interação de células e moléculas inflamatórias entre os compartimentos da pele e alterar as funções metabólicas do organismo. Do mesmo modo, a inflamação crônica promovida pelas doenças metabólicas contribui para o surgimento e/ou agravamento da psoríase (DAVIDOVICI et al., 2010) (ANEXO D).

A resistência insulínica é uma condição em que quantidades normais de insulina são insuficientes para promover seu efeito nos adipócitos, hepatócitos e células musculares. Uma citocina envolvida nesse processo é o TNF-alfa, pois ele enfraquece a sinalização da insulina no tecido adiposo e muscular. A resistência insulínica promove hidrólise de lipídeos armazenados no tecido adiposo, aumentando sua concentração sanguínea. Esse evento, por sua vez, diminui a captação muscular de glicose e induz a produção de glicose pelo fígado, aumentando a sua concentração sérica e contribuindo para o desenvolvimento de diabetes (DAVIDOVICI et al., 2010).

Macrófagos e linfócitos T existentes na pele do paciente com psoríase podem migrar para os vasos sanguíneos através de moléculas de adesão presentes nas células endoteliais ativadas. Ocorre então a liberação local de enzimas e citocinas que degradam a parede do vaso sanguíneo e induzem o acúmulo de colesterol, formando a placa aterosclerótica. A inflamação continuada gradualmente desestabiliza essa placa e pode culminar na sua ruptura, com trombose e evidência clínica de oclusão vascular, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. A ativação de linfócitos T nos vasos sanguíneos também pode estar relacionado com o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (DAVIDOVICI et al., 2010) (ANEXO E).

Estudos populacionais mostram a prevalência mundial de 29,7% de hipertensão, 18,6% de hiperlipidemia, 11,4% de diabetes tipo 2, 32,1% de sobrepeso e 48,2% de obesidade nos pacientes com psoríase (KIMBALL et al., 2014). Um estudo de prevalência francês com 2210 pacientes com psoríase revelou a presença de hipertensão em 26% dos pacientes, dislipidemia em 27,5%, diabetes em 11%, obesidade em 24% e tabagismo em 32,5%. Todas essas variáveis, exceto hipertensão, tiveram uma frequência maior que na população geral. A obesidade também esteve significativamente associada à gravidade da psoríase e à presença de artrite psoriática (PHAN et al., 2016).

Outro estudo de prevalência espanhol comparou pacientes com e sem psoríase e encontrou maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares e de síndrome metabólica em pacientes do primeiro grupo. Hipertensão estava presente em 31,2% dos pacientes, dislipidemia em 28,85%, diabetes em 13,9%, obesidade em 33,7%, glicemia de jejum alterada em 21,4%, obesidade abdominal em 75,7% e síndrome metabólica em 28,3%. Pacientes psoriáticos também tiveram maior prevalência de doença isquêmica coronária e acidente vascular cerebral. Não houve diferença entre a gravidade da psoríase e a presença de fatores de risco cardiovascular (FERNÁNDEZ-ARMENTEROS et al., 2018).

Em um estudo realizado em Manaus com 72 pacientes com psoríase foi constatado uma prevalência de 70,8% de dislipidemia, 27,8% de obesidade e 65,2% de obesidade abdominal. Esses pacientes apresentavam um maior tempo de doença em relação aos pacientes que não apresentaram comorbidades (SANTOS et al., 2013). Um estudo baiano também demonstrou a correlação entre psoríase e obesidade e que o excesso de peso constitui um fator de risco para a gravidade da psoríase (DUARTE et al., 2012).

Sendo uma doença com amplo espectro de apresentação, os médicos dermatologistas dispõem, atualmente, de escalas padronizadas para avaliar a gravidade da psoríase e o seu impacto na qualidade de vida dos pacientes. O "Psoriasis Area and Severity Index" (PASI) é um instrumento que utiliza critérios objetivos para quantificar a gravidade da doença. O corpo do paciente é dividido em 4 grandes áreas corporais (cabeça, tronco, membros superiores e membros inferiores) e o examinador define um valor entre 0 a 4 para cada parâmetro clínico (eritema, infiltração e descamação). Esse valor é multiplicado pela área de superfície corpórea e por uma constante. O PASI pode variar de 0 a 72, sendo que doença moderada a grave é classificada quando possui PASI maior do que 10 (MARQUES, 2012) (ANEXO F).

Outro instrumento de avaliação de gravidade é o “Dermatology Life Quality Index” (DLQI). Trata-se de um questionário composto por 10 questões, cada uma com pontuação de 0 a 3, referentes a impressão do paciente quanto a sua doença na última semana. São avaliados os sintomas, sentimentos e interferência da doença nas atividades diárias do paciente. O DLQI foi desenvolvido na Inglaterra em 1994 e já tem validação para o português (FINLAY e KHAN, 1994; MARTINS; ARRUDA; MUGNAINI, 2004) (ANEXO G).

Um escore de DLQI entre 0-1 mostra que a doença não afeta a qualidade de vida do paciente, escores entre 2-5 e entre 6-10 significam, respectivamente, impacto leve e moderado na qualidade de vida. Pacientes com escore maior que 10 tem importante impacto na sua qualidade de vida pela doença e são considerados como portadores de psoríase grave (NAZIK; NAZIK; GUL, 2017).

Estudos populacionais mostram uma correlação positiva entre o valor de PASI e DLQI, ou seja, quanto maior a superfície corpórea acometida pela doença, maior o seu impacto na qualidade de vida e na autoestima do paciente (KWAN et al., 2018; NAZIK; NAZIK; GUL, 2017).

Há um estudo, porém, que refuta essa associação, justificando que o PASI é uma medida objetiva avaliada pelo examinador e que o DLQI é uma medida subjetiva da intensidade do comprometimento da qualidade de vida informada pelo paciente, que pode variar de acordo com o tempo de diagnóstico e aceitação da doença, assim como pelas suas condições socioeconômicas (SILVA et al., 2013).

Em virtude disso, já existem na literatura autores que sugerem reconsiderar valores do DLQI na avaliação clínica de pacientes com psoríase. Doenças de pele são estigmatizantes e trazem um grande impacto na saúde mental dos doentes, e esse escore pode tanto superestimar como subestimar a percepção da qualidade de vida (POÓR et al., 2017). Em seu artigo, Nijsten (2012) sugere a substituição do DLQI por outros questionários mais específicos que contêm mais perguntas sobre o impacto psicológico da doença na vida dos pacientes.

O PASI e o DLQI também são utilizados para o acompanhamento do paciente após início de terapias sistêmicas a fim de avaliar o grau de melhora do paciente em relação a sua doença e qualidade de vida. Mattei, Corey e Kimball (2013) mostraram que uma redução do PASI maior que 75% em comparação com o início de uma terapia sistêmica pode-se traduzir em importante melhora da qualidade de vida dos pacientes.

As opções de tratamento para a psoríase variam segundo a sua gravidade, mas todas têm o objetivo de controlar a proliferação e diferenciação dos queratinócitos. Casos mais leves

podem ser tratados apenas com medicações tópicas, tais como corticoides, análogos de vitamina D, imunomoduladores e derivados do coaltar.

A Sociedade Brasileira de Dermatologia (2012) recomenda para doenças moderada a grave o tratamento com fototerapia ou com medicações sistêmicas. Inicialmente, deve-se tentar o uso de drogas convencionais, como o metotrexato, a acitretina e a ciclosporina (ANEXO H).

A fototerapia age no bloqueio da via de sinalização induzida pela IL-17 (JOHNSON-HUANG et al., 2010). O metotrexato é a droga com mais tempo de uso na psoríase moderada a grave. Tem efeito imunossupressor, através da inibição da síntese de DNA, e antiproliferativo. A ciclosporina é também uma droga imunossupressora e tem seu mecanismo de ação através da inibição da ativação dos linfócitos T. A acitretina, por sua vez, é uma droga da classe dos retinoides e tem sua atividade inibitória nos queratinócitos e na cascata inflamatória através da diminuição dos níveis de IL-6, não sendo uma droga imunossupressora (OGAWA et al., 2017).

Pacientes com psoríase grave (PASI >10 e/ou DLQI >10) e não respondedores, com contraindicação ou com falha terapêutica às opções acima descritas são, então, indicação para o tratamento com inibidores do TNF (anti-TNF), também chamados medicamentos biológicos. Casos excepcionais podem associar anti-TNF e metotrexato visando potencializar a terapêutica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2012).

Os biológicos representam uma nova era no tratamento das doenças inflamatórias, visto que atuam modulando a resposta imunológica ao agirem em mediadores específicos. São moléculas proteicas criadas a partir de engenharia genética e administrados via parenteral. Podem ser anticorpos monoclonais, proteínas de fusão ou citocinas humanas recombinantes (ABULAFIA et al., 2012).

Eles já são usados há bastante tempo no tratamento de outras doenças inflamatórias, como a artrite reumatoide e, por isso, a literatura é ampla na descrição da sua eficácia, dos seus efeitos adversos e na quantificação dos riscos inerentes ao surgimento desses efeitos (RUDERMAN, 2012).

Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia (2012), os biológicos indicados para o tratamento da psoríase em placas são os inibidores do TNF (anti-TNF), mais especificamente o adalimumabe, o infliximabe e o etanercepte, e o ustekinumabe, um inibidor das interleucinas 12 e 23 (ABULAFIA et al., 2012). Além deles, atualmente também está

disponível o secukinumabe e o ixekizumabe, que são inibidores da IL-17, e o guselkumabe, um inibidor da IL-23. Desses últimos, apenas o terceiro não tem ainda uso aprovado pela ANVISA.

Os inibidores do TNF foram os primeiros medicamentos biológicos usados na psoríase e mostraram boa eficácia. Representam a única classe de biológicos disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro. Além da psoríase, os anti-TNF também têm uso indicado para artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doença inflamatória intestinal.

O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga especificamente ao TNF-alfa, tanto solúvel quanto o de membrana. É administrado via intravenosa e tem um rápido início de ação, sendo indicado para quadros graves. O adalimumabe é um anticorpo monoclonal anti-TNF-alfa totalmente humano e o etanercepte é uma proteína de fusão humanizada, atua como um bloqueador competitivo ao TNF solúvel, não se ligando ao de membrana, o que lhe confere um bom perfil de segurança. Ambos são aplicados via subcutânea (ABULAFIA et al., 2012).

Como o TNF faz parte da patogênese tanto da psoríase como da SM, estudos mostram que a terapia com inibidores do TNF, além de controlar a doença ao qual ele está indicado, também pode modificar parâmetros metabólicos desses pacientes (COLIA et al., 2016; MARUOTTI; D'ONOFRIO; CANTATORE, 2014).

Desse modo, essas drogas diminuem o risco de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral nessa população (YANG et al., 2016). Por esse motivo, Takahashi e Iizuka (2011) sugerem que os inibidores de TNF devem ser a primeira linha de tratamento para pacientes com psoríase que apresentem SM.

Em contrapartida, a terapia anti-TNF não é isenta de efeitos adversos. Ela promove uma supressão da imunidade celular, sendo este efeito fundamental para o controle das doenças as quais eles são indicados. Esse mesmo efeito, porém, pode trazer sérias consequências ao paciente, visto que a imunidade celular é necessária no combate a diversas infecções (ABULAFIA et al., 2012).

Quando se compara as terapias convencionais ao uso de biológicos em pacientes com psoríase, sabe-se que os pacientes do segundo grupo apresentam maior risco de apresentarem infecções como efeito adverso da medicação. Comparando-se todos os tipos de eventos adversos, porém, a terapia com biológicos é mais segura do que as terapias convencionais (CARRETETO et al., 2014).

O uso de anti-TNF em pacientes com psoríase não aumenta o risco de câncer ou de infecções graves levando a hospitalizações, sequelas ou mortes (DOMMASCH et al., 2011; GARCIA-DOVAL et al., 2017).

Pacientes em uso de anti-TNF apresentam até 20% a mais de chance de ter uma infecção (MINOZZI et al., 2016). Essas infecções podem ser de diversos sítios como, por exemplo, de vias aéreas superiores e inferiores e de pele. Há risco também de infecções oportunistas como criptococose pulmonar, histoplasmose e pneumocistose (BRESNIHAN; CUNNANE, 2003; CONNOR, 2009; KOURBERTI; ZIAKAS; MYLONAKIS, 2014).

Outra doença infecciosa que merece destaque é a tuberculose. A terapia com anti-TNF aumenta o risco de desenvolvimento de tuberculose em até 250% e, por esse motivo, todos os pacientes elegíveis para esse tratamento devem, antes de iniciar a medicação, fazer investigação para tuberculose pulmonar ou latente através de história clínica, raio-x de tórax e realização de PPD (ABULAFIA et al., 2012; MINOZZI et al., 2016).

Pacientes assintomáticos com PPD reator, ou seja, resultado maior que 5 mm, ou com raio-x de tórax alterado são classificados como portadores de infecção latente pela tuberculose (ILTB) e devem receber profilaxia com isoniazida por seis meses, iniciando pelo menos trinta dias antes da primeira dose da medicação biológica.

Um estudo brasileiro avaliou a prevalência de ILTB em 176 pacientes com doenças reumatológicas (artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriática) através da análise do PPD previamente ao início do anti-TNF e encontrou um percentual de 29,5% de exame reator (GARZIERA et al., 2017).

Além da investigação para ILTB é preciso também excluir infecções pelos vírus da hepatite B e C e HIV. Outra medida importante a ser tomada previamente ao uso do biológico é a atualização do calendário vacinal, visto que vacinas de microorganismos vivos atenuados devem ser evitadas durante o tratamento e as vacinas de vírus inativados, apesar de serem liberadas, têm risco de imunização incompleta (ABULAFIA et al., 2012).

Outras complicações descritas com o uso de anti-TNF são exacerbação de insuficiência cardíaca, aparecimento ou piora de doenças desmielinizantes, lúpus induzido por drogas, indução de autoanticorpos e de doenças autoimunes, hepatotoxicidade e discrasias hematológicas (CONNOR, 2009). É por isso que pacientes com história de doenças desmielinizantes, insuficiência cardíaca ou malignidades têm contraindicação ao seu uso (ABULAFIA et al., 2012).

A pele é o maior órgão do corpo humano e é um dos locais mais comuns de complicações relacionadas ao uso de anti-TNF. Estudos apontam que as reações adversas cutâneas estão entre os três principais tipos de efeitos adversos relacionados ao uso de anti-TNF e que aproximadamente 25% dos pacientes em uso de anti-TNF experimentam alguma dessas reações (CARMONA, 2009; SEGAERT; HERMANS, 2017; VENTURA-RÍOS et al., 2012).

Dos efeitos já relatados podemos citar: reações no local da injeção, rash cutâneo, indução ou exacerbação de psoríase, eczemas, infecções por bactérias, fungos e vírus, erupções liquenoides, vasculite leucocitoclástica, eritema multiforme, sarcoidose e lúpus cutâneo (FARRÉS, 2012; HERNÁNDEZ, 2013; HERNÁNDEZ; MEINERI; SANMARTÍ, 2013; KERBLESKI; GOTTLIEB, 2009; MOUSTOU, 2009; SEHGAL; PANDHI; KHURANA, 2015). Essas reações são, em sua maioria, leves e não requerem a suspensão da terapia (SEGAERT; HERMANS, 2017).

Flendrie et al. (2005) acompanharam 2 grupos de pacientes com artrite reumatoide, sendo um em uso de anti-TNF e outro em uso de medicações convencionais. Cada grupo foi composto por 289 pacientes, o tempo médio de acompanhamento para cada paciente foi de 2,3 anos e o objetivo do estudo foi verificar a ocorrência de reações adversas cutâneas. Elas estiveram presentes em 25% da amostra em uso de anti-TNF e em 13% da outra amostra (OR 2,26 IC 95% 1,46-3,5, $p < 0,0005$). Os resultados mostraram uma ocorrência de 128 reações adversas cutâneas nos pacientes do primeiro grupo, sendo que infecções de pele, eczemas e farmacodermia foram as reações mais comuns, com um percentual, respectivamente de 25,8%, 15,6% e 11,7%.

Lee et al. (2007) conduziram um estudo transversal com 150 pacientes com doenças reumatológicas (artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante) em uso de anti-TNF. Erupções cutâneas foram encontradas em 35 pacientes, sendo que 13 compreenderam infecções de pele. O infliximabe foi a droga mais frequentemente relacionada ao aparecimento das lesões de pele, seguido pelo adalimumabe e, por último, o etanercepte.

Hernández et al. (2013) pesquisaram a presença de reações adversas cutâneas em uma base de dados espanhola de pacientes reumatológicos que faziam uso de anti-TNF. Foi verificado um número de 920 reações adversas cutâneas nos 5437 pacientes incluídos no estudo. Infecções e reação no local da injeção compreenderam a maioria dos casos, com um número de 478 e 257 respectivamente. Infliximabe foi também a droga mais relacionada com a presença de reações adversas cutâneas.

Um estudo belga de coorte retrospectiva avaliou o surgimento de lesões de pele com o uso de anti-TNF em 917 pacientes com doença inflamatória intestinal. Em 3 anos e meio, foi-se observado um total de 264 eventos cutâneos, que compreendeu 29% dos pacientes. Apenas 10% suspenderam o anti-TNF por conta da reação adversa cutânea (CLEYNEN et al., 2015).

Poucos são os estudos que avaliam as reações adversas em pacientes com psoríase em uso de anti-TNF. Garcia-Doval et al. (2016) avaliaram o perfil de segurança de uso de anti-TNF em 2 coortes distintas: pacientes com artrite reumatoide e pacientes com psoríase. Os pacientes com artrite reumatoide apresentaram mais efeitos adversos graves. Os pacientes psoriáticos, por sua vez, apresentaram maior incidência de desordens relacionadas à pele e ao tecido subcutâneo com uma incidência de 4,7 (IC 95% 2,5-8,1) para cada 1000 pacientes-ano e risco relativo de 2,94 (IC 95% 1,39-5,93, $p=0,005$) se comparado aos pacientes do outro grupo.

Outro estudo avaliou por 5 anos uma base de dados espanhola de pacientes com psoríase em uso de biológicos e de medicações convencionais (metotrexato, ciclosporina ou acitretina). Efeitos adversos foram identificados em cada grupo. O primeiro grupo apresentou mais efeitos adversos, sendo que os mais frequentes foram infecções, infestações, reações no local da injeção e transtornos da pele e do tecido subcutâneo (CARRETERO et al., 2014).

A literatura é ampla na descrição dos efeitos adversos cutâneos e no aumento no risco de infecções em pacientes reumatológicos e com doença inflamatória intestinal (FLENDRIE et al., 2005; FRÉLING et al., 2015; LEE et al., 2007; MACHADO et al., 2013; SEGAERT; HERMANS, 2017). A psoríase, no entanto, é uma doença crônica com fisiopatogenia diferente e apresenta comorbidades associadas também diferentes. Normalmente o tratamento em monoterapia é suficiente para o controle da doença, ao contrário do que acontece, por exemplo, na artrite reumatoide. Sendo populações distintas, não se pode extrapolar os resultados de efeitos adversos encontrados em pacientes que fazem uso de biológicos por outras doenças para os doentes com psoríase. Normalmente, os biológicos têm perfil de segurança e tolerabilidade melhor na psoríase assim como menos efeitos adversos graves (GARCIA-DOVAL et al., 2016; SEHGAL; PANDHI; KHURANA, 2015).

2 JUSTIFICATIVA

Verificar a associação entre psoríase e síndrome metabólica na população cearense e os benefícios e reações adversas cutâneas resultantes do tratamento destes pacientes com anti-TNF, considerando também que há pouca literatura científica sobre o tema.

3 PERGUNTA DE PARTIDA

Qual é a prevalência de síndrome metabólica e de efeitos adversos cutâneos em pacientes com psoríase em uso de anti-TNF?

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivos Gerais

- Determinar a prevalência de síndrome metabólica em pacientes com psoríase em uso de anti-TNF;
- Determinar a prevalência de reações adversas cutâneas em pacientes com psoríase em uso de anti-TNF.

4.2 Objetivos Específicos

- Comparar os critérios de síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III em pacientes com psoríase antes e durante a terapia com anti-TNF;
- Avaliar se o tratamento com anti-TNF influenciou na melhora do perfil metabólico dos pacientes com psoríase;
- Avaliar a impressão da qualidade de vida dos pacientes com psoríase que fazem uso de anti-TNF através do questionário DLQI;
- Correlacionar os valores de PASI com o DLQI dos pacientes com psoríase em uso de anti-TNF.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte observacional e descritivo com dois momentos distintos. No primeiro período, conduzimos uma análise retrospectiva de prontuários. No segundo momento, conduzimos um estudo prospectivo de follow-up de 6 meses de pacientes com psoríase.

5.2 População do Estudo

O Centro de Dermatologia Dona Libânia (CDDL) é uma unidade da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará referência no tratamento de doenças dermatológicas, que atende pacientes de todo o Estado. Tem como missão desenvolver atividades de assistência, ensino e pesquisa em dermatologia.

Na psoríase, o CDDL dispõe de um amplo espectro de opções terapêuticas, todos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo medicações tópicas e sistêmicas de baixo e de alto custo. Possui também ambulatório especializado no tratamento desta afecção, onde os pacientes com doença mais grave são encaminhados. O ambulatório de psoríase acompanha especificamente pacientes em uso de anti-TNF.

A população do estudo compreendeu pacientes com psoríase que fazem acompanhamento no ambulatório de psoríase no CDDL. A inclusão dos pacientes e o tamanho da amostra foi feita por demanda espontânea.

5.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos os indivíduos com diagnóstico de psoríase que faziam acompanhamento regular no CDDL com idade igual ou superior a 18 anos e que estavam em uso de anti-TNF.

5.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa gestantes, pacientes com infecção pelo HIV, hepatites B e C e pacientes com outras doenças autoimunes, visto que tais condições são contraindicações ao uso de anti-TNF.

5.5 Coleta de dados

O estudo teve um período de duração de 15 meses, com início em julho/17 e finalizado em setembro/18. O período de recrutamento ocorreu entre julho/17 e março/18. Durante 9 meses, 83 pacientes foram entrevistados e examinados por médica dermatologista. Nos 6 meses seguintes, conduzimos o período de follow-up. Os pacientes foram acompanhados em consultas trimestralmente agendadas, totalizando 3 consultas ao final do estudo. Durante esse período, 11 pacientes foram excluídos por terem suspenso o anti-TNF ou por não terem comparecido a consulta, totalizando 72 pacientes ao final dos 15 meses.

Após esclarecimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) na primeira consulta, os pacientes responderam a um questionário demográfico, tiveram seu corpo sistematicamente examinado à procura de lesões de pele e foi-se calculado o PASI de acordo com a área corpórea acometida pela doença. Na primeira consulta, os pacientes também responderam ao DLQI-BRA, um questionário validado sobre qualidade de vida em dermatologia (MARTINS; ARRUDA; MUGNAINI, 2004) e foi verificado no prontuário médico os valores de exames laboratoriais da época em que os pacientes iniciaram o anti-TNF. Nas consultas subsequentes, os pacientes passaram pelo exame físico dermatológico, foi-se calculado o PASI e verificado o resultado de exames laboratoriais recentes.

5.6 Análise dos dados

Os resultados dos exames laboratoriais e de circunferência abdominal foram considerados anormais de acordo com as recomendações de NCEP-ATP III (2001). Para o LDL, consideramos como alterado valores ≥ 160 mg/dL de acordo com a Diretriz Brasileira de Dislipidemia (FALUDI et al., 2017).

Pacientes em uso de anti-hipertensivos, hipolipemiantes e antidiabéticos foram considerados como portadores de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes mellitus respectivamente.

Para o cálculo de sobrepeso e obesidade, a referência utilizada foi a classificação sugerida pela OMS, em que se classifica com sobrepeso àqueles pacientes com IMC entre 25-29,9 kg/m² e com obesidade àqueles com IMC maior ou igual a 30 kg/m² (OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC, 2000).

Em relação a análise estatística, as variáveis qualitativas foram apresentadas com o valor absoluto e frequência. As variáveis quantitativas foram expostas em valores de média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Na comparação das variáveis categóricas foi usado o teste de proporção e, das variáveis numéricas, o teste de Mann-Whitney.

Nosso estudo compreendeu quatro valores para o PASI, o de início do tratamento com anti-TNF, e o calculado em cada uma das três consultas, portanto, para que fosse possível comparar os valores do PASI de início do tratamento e o de depois, foi criada uma nova variável referente aos valores do PASI depois do início do tratamento. Essa variável foi criada com a média dos valores do PASI das três consultas para cada paciente.

O teste de McNemar e o cálculo da razão de chances foi realizado para o cruzamento dos valores de PASI de início do tratamento e da média de PASI de cada paciente durante as 3 consultas de acompanhamento. Para analisar a correlação entre o PASI e o DLQI foi realizado o teste de correlação de Pearson entre os valores da primeira consulta.

Com o objetivo de analisar se o tipo de anti-TNF utilizado pelo paciente influenciou nos resultados do PASI, foi realizado o teste de Kruskal Wallis. Para a realização desse teste foram utilizados os valores de PASI (foi considerado a diferença entre o PASI de antes e depois) somente dos pacientes que fizeram uso de apenas um tipo de medicamento nas 3 consultas.

Para contabilizar a quantidade de efeitos adversos cutâneos que teve cada anti-TNF durante o estudo, foram desconsideradas as três consultas e os pacientes que apresentaram o mesmo efeito adverso em mais de uma consulta teve o mesmo contabilizado somente uma vez. Onicomicose não foi considerado como efeito adverso cutâneo pela dificuldade de estabelecer nexos temporais com a terapia biológica, assim como também por poder ser confundida com psoríase ungueal.

Foi considerado o valor $p < 0,05$ como limiar de significância estatística. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do *software* Microsoft Excel 2016 e *software* R versão 3.5.1.

5.7 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética do CDDL com o seguinte número de CAAE: 69019517.5.0000.5036.

6 RESULTADOS

A idade média dos pacientes foi de 48 anos \pm 11 anos, sendo a idade mínima 24 anos e máxima 81 anos. Quase a totalidade dos pacientes (89,16%) estavam na faixa etária entre 18 e 60 anos. O sexo masculino representou 61,45% da amostra (51 pacientes).

O diagnóstico de psoríase vulgar compreendeu 82 pacientes e 1 paciente tinha psoríase palmo-plantar. A prevalência de artrite psoriática foi de 18%. Os pacientes, em sua maioria, tinham no máximo 17 anos de doença (66,27%), com uma média de tempo de 16 anos \pm 9 anos. A prevalência de tuberculose latente foi de 45,78% (Tabela 2).

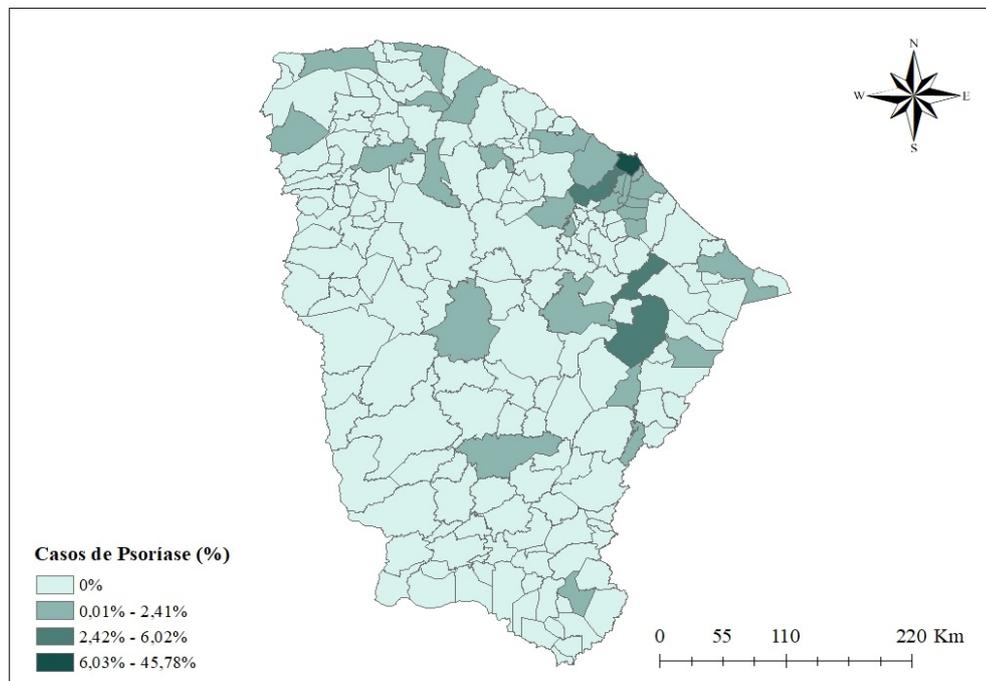
Tabela 2 – Caracterização do perfil epidemiológico dos pacientes

Variáveis Epidemiológicas	Categorias	Frequência	Percentual
Faixa etária (em anos)	18-40	19	22,89%
	41-60	55	66,27%
	\geq 61	9	10,84%
Sexo	Feminino	32	38,55%
	Masculino	51	61,45%
Cidade	Fortaleza	38	45,78%
	Interior	30	36,14%
	Região metropolitana	15	18,07%
Doença	Psoríase vulgar	82	98,80%
	Psoríase palmo-plantar	1	1,20%
Acometimento articular	Sim	15	18,07%
	Não	68	81,93%
Tempo de doença (em anos)	Menor ou igual 17	55	66,27%
	18 - 33	25	30,12%
	34 - 49	2	2,41%
	Maior ou igual 50	1	1,20%
Tuberculose latente	Sim	38	45,78%
	Não	45	54,22%
Anti-TNF em uso	Etanercepte	41	49,4
	Adalimumabe	29	35,0
	Infliximabe	13	15,6
Tempo de uso do anti-TNF	Menos de 12 meses	25	30,12%
	Mais de 12 meses	58	69,88%
Número de medicações prévias ao anti-TNF	0	1	1,2
	1	27	32,5
	2	41	49,4

Fonte:elaborada pelo autor.

Como o CDDL atende demandas de todo o estado do Ceará, a distribuição dos pacientes por cidade foi dividida entre pacientes provenientes de Fortaleza, da Região Metropolitana e do interior do Estado. Trinta e oito pacientes eram da capital, e o restante de várias outras cidades, como Aracati, Boa Viagem, Caucaia, Itaitinga, Maracanaú, Maranguape, Morada Nova, Sobral, dentre outras. A figura 1 apresenta o mapa do Ceará com a distribuição dos casos de psoríase da amostra em estudo e a tabela 3 descreve as frequências absolutas e relativas dos casos da doença segundo os municípios cearenses.

Figura 1 – Distribuição espacial do percentual de casos de psoríase da amostra em estudo no estado do Ceará



Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 3 – Distribuição de frequência dos casos de psoríase segundo os municípios cearenses

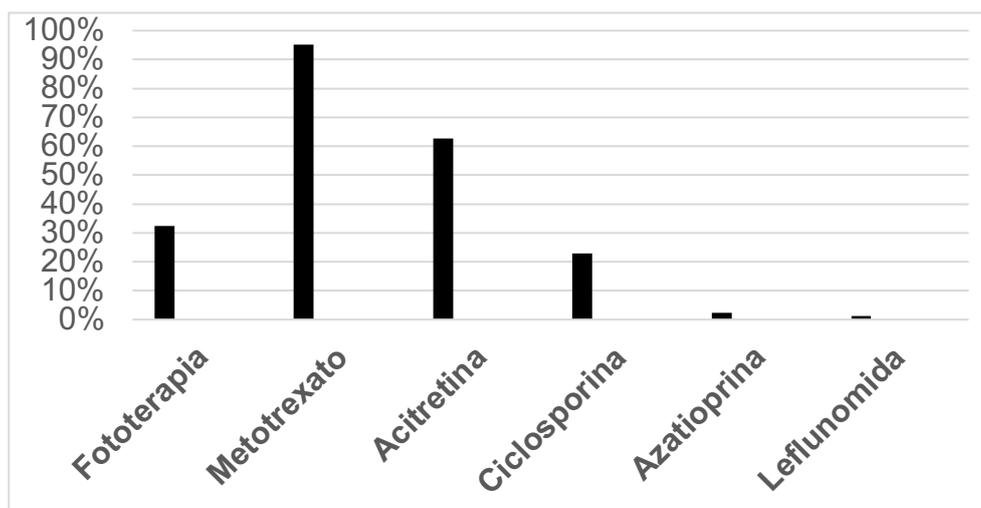
Municípios	Frequência	Percentual	Municípios	Frequência	Percentual
Acaraú	1	1,20%	Jaguaribara	1	1,20%
Acopiara	1	1,20%	Maracanaú	5	6,02%
Amontada	1	1,20%	Maranguape	4	4,82%
Aquiraz	1	1,20%	Milagres	1	1,20%
Aracati	2	2,41%	Morada nova	3	3,61%
Boa viagem	2	2,41%	Morrinhos	1	1,20%
Camocim	1	1,20%	Mulungu	1	1,20%
Caridade	1	1,20%	Pacajus	1	1,20%
Caucaia	2	2,41%	Pacatuba	1	1,20%
Chorozinho	1	1,20%	Pereiro	1	1,20%
Eusébio	1	1,20%	Quixadá	1	1,20%
Fortaleza	38	45,78%	São Gonçalo do amarante	1	1,20%
Guaiúba	2	2,41%	Sobral	2	2,41%
Horizonte	1	1,20%	Tabuleiro do Norte	1	1,20%
Itaitinga	2	2,41%	Viçosa do Ceará	1	1,20%
Itapajé	1	1,20%			

Fonte: elaborada pelo autor.

Quanto aos tratamentos prévios aos biológicos, um percentual de 32,5% realizou fototerapia. Das medicações sistêmicas, 79 pacientes (95,1%) já haviam utilizado metotrexato, 52 (62,6%) acitretina, 19 (22,8%) ciclosporina, 2 azatioprina e 1 leflunomida (Figura 2). A média de tempo de uso das três primeiras medicações foi, respectivamente, 32,27,7 meses, com o tempo mínimo de 1 mês para acitretina e ciclosporina e 2 meses para o metotrexato. O tempo máximo de uso foi de 98 meses para o metotrexato, 130 meses para acitretina e 18 meses para ciclosporina. A tabela 4 mostra as medidas descritivas do tempo de uso do metotrexato, acitretina e ciclosporina.

Aproximadamente metade dos pacientes (49,4%) utilizaram 2 medicações não biológicas antes do início do anti-TNF e 14 pacientes (16,8%) utilizaram 3. Apenas 1 paciente iniciou anti-TNF como primeira droga sistêmica para o tratamento da psoríase (Tabela 2).

Figura 2 – Caracterização dos tratamentos prévios ao anti-TNF



Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 4 – Tempo de uso (em meses) dos tratamentos prévios ao Anti-TNF

Tratamentos prévios ao ANTI TNF	Tempo de uso (em meses)			
	Média	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Metotrexato	32,15	2	98	25,66
Acitretina	27,11	1	130	27,69
Ciclosporina	7,65	1	18	5,21

Fonte: elaborada pelo autor.

Etanercepte foi o anti-TNF mais utilizado, representando 49,4% da amostra. Adalimumabe representou 35% da amostra e infliximabe 15,6% (Tabela 5). Nove pacientes (10,84%) faziam uso do anti-TNF associado ao metotrexato. Apenas 22 pacientes (26,51%) estavam em tratamento com um segundo tipo de anti-TNF, seja por falha terapêutica ou intolerância do primeiro. Além disso, apenas 1 paciente já havia feito uso de outro biológico, o ustekinumabe (Tabela 5).

Tabela 5 – Tempo de uso do anti-TNF atual

ANTI TNF atual	Tempo de uso (em meses)			
	Média	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Etanercepte	35,76	1	109	32,02
Adalimumabe	33,50	1	87	30,13
Infliximabe	59,77	1	108	35,04

Fonte: elaborada pelo autor.

O uso de anti-TNF também foi avaliado nas consultas de acompanhamento. Na segunda consulta, 2 pacientes haviam substituído o etanercepte pelo adalimumabe, 1 paciente associou o metotrexato ao anti-TNF e outro suspendeu o uso de metotrexato. Quatro pacientes foram excluídos da pesquisa, pois 2 suspenderam o uso de anti-TNF e os outros 2 não compareceram a consulta.

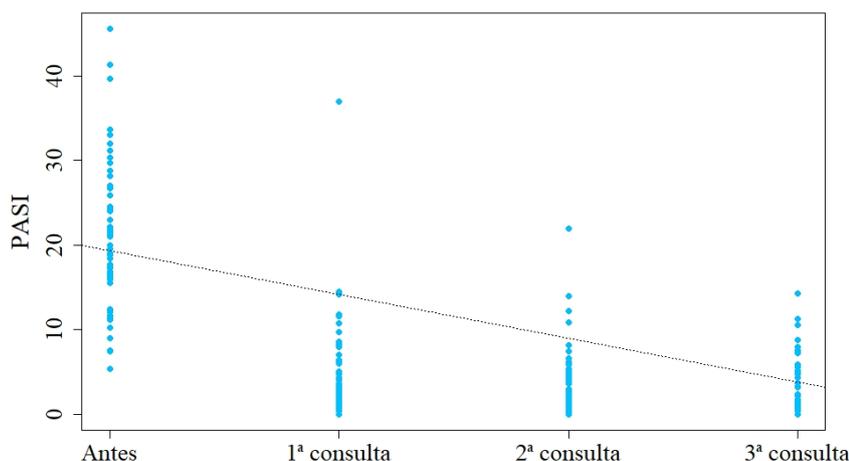
O etanercepte continuou sendo a medicação mais utilizada, representando 49,40% (41 pacientes) da amostra. Adalimumabe representou 34,94% (29 pacientes) e infliximabe 15,66% (13 pacientes). A associação de anti-TNF com metotrexato esteve presente em 3 pacientes.

Na terceira consulta, 2 pacientes haviam substituído o etanercepte pelo adalimumabe, resultando na seguinte divisão: 33 pacientes (45,83%) estavam em uso de etanercepte, 26 (36,11%) de adalimumabe, 13 (18,06%) de infliximabe e os mesmos 3 pacientes estavam em uso de metotrexato associado a anti-TNF. Mais 7 pacientes foram excluídos, sendo que 1 suspendeu o uso de biológico e 6 não compareceram a consulta.

O PASI de início de tratamento estava registrado apenas em 54 prontuários, com uma média estimada de 20. Na primeira consulta, apenas 8,43% dos pacientes apresentaram PASI maior que 10. O percentual de pacientes com doença extensa diminuiu durante o tempo do estudo. Na segunda e terceira consultas, apenas 4,82% e 3,61% da amostra apresentou PASI maior que 10.

Na primeira consulta, o PASI médio calculado foi de 3,3. Nas duas consultas subsequentes, o valor médio do também PASI continuou baixo entre os pacientes. A figura 3 mostra os valores dos PASI dos pacientes no decorrer do estudo, e a linha de tendência ajuda na visualização dessa diminuição.

Figura 3 – Evolução do PASI dos pacientes ao longo do estudo



Fonte: elaborada pelo autor.

Observou-se que existe uma associação significativa do PASI com o período de tratamento. Interpretando o valor da razão de chances, percebe-se que, depois do tratamento, os pacientes têm 246,88 vezes mais chances de ter um PASI menor que 10 (Tabela 6). Não houve, porém, associação entre o tipo de anti-TNF utilizado e o valor de PASI, ou seja, nenhum dos três anti-TNF tem qualidade superior ao outro (Tabela 7).

Tabela 6 – Análise da associação do resultado do PASI com a época do tratamento

PASI	Tratamento		Valor p*	Razão de chances
	Antes	Depois		
Menor ou igual a 10	4 (7,41 %)	79 (95,18 %)	0,01	246,88
Maior que 10	50 (92,59 %)	4 (4,82 %)		
Total	54 (100,00%)	83 (100,00%)		

*teste de McNemar

Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 7 – Associação do PASI com os anti-TNF utilizados

Estatística do teste	1,77
Valor p*	0,78

*teste de Kruskal Wallis

Fonte: elaborada pelo autor.

A tabela 8 correlaciona os valores de PASI da primeira consulta e do DLQI. Percebe-se que houve associação estatisticamente significativa entre essas variáveis. Nota-se, ainda, que essa associação se dá de forma positiva, uma vez que o coeficiente de correlação foi

de 0,45. Dessa forma, é possível concluir que com o aumento do PASI há aumento no DLQI e vice-versa.

Tabela 8 – Teste de correlação PASI primeira consulta e DLQI

Coeficiente de correlação	0,45
Valor p	0,02
IC (95%)	0,26 a 0,61

Fonte: elaborada pelo autor.

Das comorbidades avaliadas durante a primeira entrevista, 22,89% dos pacientes apresentavam hipertensão arterial, 14,45% diabetes mellitus, 10,84% intolerância a glicose, 32,53% dislipidemia. Apenas 6% eram tabagistas, mas 33,33% dos pacientes tinham história prévia de fumo. A prevalência de síndrome metabólica foi de 36,14%. Hipotireoidismo foi relatado por 4 pacientes e apenas 1 paciente referiu gota, coronariopatia, osteoporose ou síndrome do pânico (Tabela 9).

Em relação à circunferência abdominal, 58,97% apresentou aumento de medidas. Dividindo por sexo, 26 mulheres (81,25% da amostra feminina) e 20 homens (39,2% da população masculina) apresentou circunferência abdominal alterada. Quanto ao IMC, 32 pacientes (38,55%) tinham sobrepeso e 36 (43,37%) obesidade, totalizando uma amostra com mais de 80% dos participantes acima do peso.

Tabela 9 – Comorbidades encontradas nos pacientes em tratamento com anti-TNF

Categorias	Frequência	Percentual
Obesidade	36	43,37%
Sobrepeso	32	38,55%
Síndrome metabólica	30	36,14%
Dislipidemia	27	32,53%
História prévia de tabagismo	26	33,33%
Hipertensão arterial sistêmica	19	22,89%
Diabetes mellitus	12	14,45%
Intolerância a glicose	9	10,84%
Tabagismo	5	6,02%
Hipotireoidismo	4	4,81%
Gota	1	1,20%
Coronariopatia	1	1,20%
Osteoporose	1	1,20%
Síndrome do pânico	1	1,20%

Fonte: elaborada pelo autor.

A análise dos exames laboratoriais em comparação com o tempo de tratamento, mostrou uma redução significativa ($p=0,04$) nos valores de LDL e colesterol total. Houve também uma tendência de melhora dos valores de HDL e triglicerídeos, porém sem significância estatística (Tabela 11).

Tabela 10 – Avaliação dos parâmetros metabólicos dos pacientes antes e durante a terapia

Exames laboratoriais	Antes do tratamento	Após o tratamento	Valor p*
Glicose	92±23,08	95±36,42	0,25
HDL	40±13,59	42±13,61	0,66
LDL	128,5±31,26	113±36,31	0,04**
Colesterol total	195,5±36,17	183,5±41,23	0,04**
Triglicerídeos	135,5±74,10	122,5±104,92	0,42

.Valores em mediana ± DP.

*teste de Mann-Whitney. ** Os valores p em negrito, são os significativos (menor que 0,05).

Fonte: elaborada pelo autor.

Realizamos o cruzamento e o teste de significância de algumas características dos pacientes com a variável SM (Tabela 12). Analisando a referida tabela, percebe-se que pacientes com SM apresentam mais hipertensão, diabetes, dislipidemia e obesidade em relação aos pacientes sem SM, com nível de significância estatística ($p<0,05$).

Tabela 11 – Características dos pacientes com psoríase com e sem síndrome metabólica

Variáveis	Síndrome metabólica		Valor p
	Não (n=52)	Sim (n=30)	
Teste de proporções			
Sexo Feminino	20 (38,46 %)	12 (40 %)	0,89
Hipertensão	8 (15,38 %)	11 (36,67 %)	0,03
Diabetes	3 (5,77 %)	10 (33,33 %)	<0,01
Intolerância à glicose	3 (5,77%)	6 (20%)	0,05
Dislipidemia	12 (23,08 %)	15 (50 %)	0,01
Histórico de tabagismo	17 (32,69%)	14 (46,67 %)	0,21
Teste de Mann-Whitney			
Idade	47,5±10,37	50±11,14	0,12
IMC	27,60±5,05	31,35±5,87	<0,01
Circunferência abdominal	98±10,44	105,5±13,47	<0,01
PASI	1,2±3,75	1,75±7,09	0,41
Tempo de doença (anos)	15±7,52	13,5±11,32	0,61
Tempo de uso de anti-TNF (meses)	21±33,05	32,5±32,46	0,47

Nota: (a) Para as variáveis categóricas foi colocado a frequência absoluta e o percentual entre parêntesis; (b) Nas variáveis numéricas foi apresentado a mediana ± desvio-padrão; (c) Os valores p em negrito, são os significativos (menor que 0,05).

Fonte: elaborada pelo autor.

Para verificar a associação de gravidade da psoríase com o valor de exames laboratoriais de antes e durante o tratamento foi construída uma tabela comparando-se os valores de PASI com os exames em três momentos distintos: PASI >10 antes do tratamento, PASI da terceira consulta ≤ 10 e PASI da terceira consulta >10. Os resultados podem ser vistos na tabela 13. Observa-se que não houve associação estatisticamente significativa entre essas variáveis, ou seja, a gravidade da psoríase não esteve associada a alteração do perfil metabólico dos pacientes.

Tabela 12 – Associação das características laboratoriais dos pacientes antes e durante o tratamento com os valores de PASI

Variáveis	PASI >10 antes do tratamento	PASI da 3ª consulta ≤ 10	PASI da 3ª consulta >10	Valor p*
Glicose	91±24,98	95±40,65	87±3,51	0,29
Colesterol total	194±31,10	183±42,31	172±11,36	0,07
HDL	40±12,94	42±13,47	43±6,66	0,46
Triglicérides	134±68,52	122±117,94	121±35,03	0,47
LDL	130±28,81	111±36,65	109±37,27	0,96
IMC	Dado não disponível	28,9±5,54	29,3±1,98	-

Valores em mediana \pm DP.

*teste de Mann-Whitney.

Fonte: elaborada pelo autor.

Em relação aos efeitos adversos cutâneos previamente ao início do estudo, observamos um pequeno número descrito nos prontuários dos pacientes em suas consultas de acompanhamento no ambulatório de psoríase. Registros foram encontrados em 12 pacientes e todos caracterizaram infecções e infestações de pele: piodermite, erisipela, hanseníase, tineia, candidíase, escabiose, herpes zooster. Apenas 3 pacientes suspenderam o uso de biológico por conta desses eventos, sendo 1 por causa de hanseníase e outros 2 por erisipela de repetição.

Um total de 24 pacientes (29% da amostra) apresentaram reações cutâneas e observou-se um total de 30 eventos. Seis pacientes apresentaram mais de uma reação adversa ao longo do estudo, sendo que, destes, 3 faziam uso de adalimumabe, 2 de infliximabe e 1 de etanercepte.

As reações adversas cutâneas observadas e a sua quantidade foram: tineia (11), pitiríase versicolor (5), candidíase (3), abscesso cutâneo (1), rosácea (1), dermatite de contato (1), urticária (1), desidrose (1), reação a picada de inseto (2), eflúvio telógeno (1), reação no local da injeção (1), dermatite perioral (1), lipoma (1) (Tabela 14).

Tabela 13 – Quantidade de efeitos adversos cutâneos com o uso de anti-TNF

Efeitos adversos cutâneos	Frequência	Percentual
Tinea	11	36,67%
Pitíriase versicolor	5	16,67%
Candidíase	3	10,00%
Reação a picada de inseto	2	6,67%
Abscesso cutâneo	1	3,33%
Dermatite de contato	1	3,33%
Dermatite perioral	1	3,33%
Desidrose	1	3,33%
Eflúvio telógeno	1	3,33%
Lipoma	1	3,33%
Reação no local da injeção	1	3,33%
Rosácea	1	3,33%
Urticária	1	3,33%
Total	30	100,00%

Fonte: elaborada pelo autor.

A maioria dos efeitos adversos cutâneos (66,67%) foram representadas por infecções de pele e a prevalência de reações adversas cutâneas na amostra de 83 pacientes foi de 36% (Tabela 15). Nenhum paciente suspendeu o tratamento por conta das reações adversas cutâneas.

Tabela 14 – Prevalência de efeitos adversos cutâneos com o uso de anti-TNF

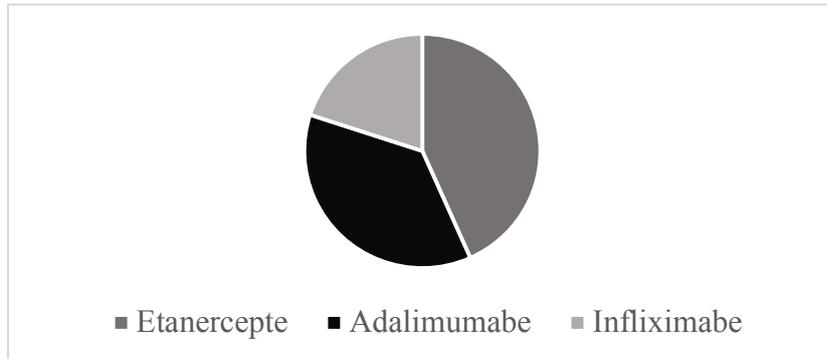
Efeitos adversos cutâneos	Frequência	Percentual
Dermatoses infecciosas	20	24,08%
Dermatoses não infecciosas	10	12,01%

Fonte: elaborada pelo autor.

Separando por anti-TNF, do total de 24 pacientes, 13 pacientes (43,33%) usavam etanercepte, 11 (36,67%) adalimumabe e 6 (20%) infliximabe (Figura 4). Ao se calcular a frequência de eventos adversos em relação a cada anti-TNF, observamos que 29,2% dos pacientes em uso de etanercepte, 31% dos pacientes em uso de adalimumabe e 38,4% dos pacientes em uso de infliximabe tiveram reações adversas cutânea (Figura 5). Na tabela 16,

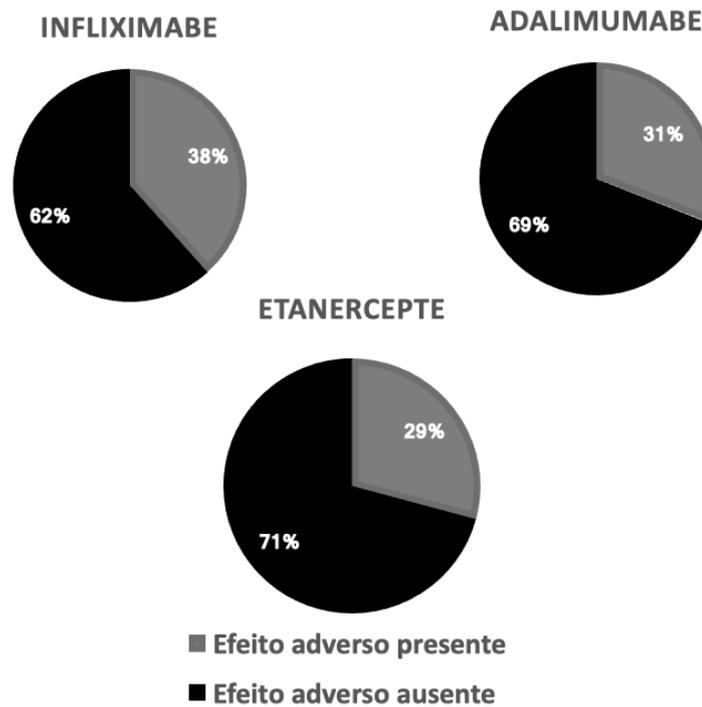
encontramos o cruzamento dos efeitos adversos cutâneos com cada tipo de anti-TNF. Essa tabela também foi construída desconsiderando as três consultas.

Figura 4 – Quantidade de efeitos adversos cutâneos encontrados por tipo de anti-TNF



Fonte: elaborada pelo autor.

Figura 5 – Percentual de eventos adversos cutâneos por tipo de anti-TNF em uso



Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 15 – Efeitos adversos cutâneos segundo o tipo de anti-TNF

Efeitos adversos	Anti-TNF		
	Etanercepte	Adalimumabe	Infliximabe
Abscesso cutâneo	0 (0 %)	1 (9,09 %)	0 (0 %)
Candidíase	0 (0 %)	2 (18,18 %)	1 (16,67 %)
Dermatite de contato	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (16,67 %)
Dermatite perioral	1 (7,69 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Desidrose	0 (0 %)	1 (9,09 %)	0 (0 %)
Eflúvio telógeno	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (16,67 %)
Lipoma	0 (0 %)	1 (9,09 %)	0 (0 %)
Pitíriase versicolor	4 (30,77 %)	1 (9,09 %)	0 (0 %)
Reação a picada de inseto	1 (7,69 %)	0 (0 %)	1 (16,67 %)
Reação no local da injeção	0 (0 %)	1 (9,09 %)	0 (0 %)
Rosácea	1 (7,69 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Tinea	5 (38,46 %)	4 (36,36 %)	2 (33,33 %)
Urticária	1 (7,69 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Total	13 (100 %)	11 (100 %)	6 (100 %)

Fonte: elaborada pelo autor.

7 DISCUSSÃO

Esse é o primeiro estudo brasileiro a analisar a relação entre o uso de anti-TNF em pacientes com psoríase e a sua relação com a evolução do perfil metabólico desses pacientes. Além disso, identificamos uma alta prevalência de SM nessa população, mostrando que pacientes com doença grave, e, portanto, em uso de anti-TNF, apresentam alta frequência da referida síndrome.

Trata-se de um estudo único com dois delineamentos diferentes, sendo que não há relatos na literatura de estudos com delineamento semelhante. No primeiro período, conduzimos uma análise retrospectiva de prontuários e, no segundo momento, conduzimos uma análise prospectiva com follow-up de 6 meses para os pacientes da amostra.

O estudo mostrou um tempo médio de doença longo entre os pacientes entrevistados (16 anos \pm 9 anos), sendo que a maioria (79,5%) tinha mais de 10 anos de doença. A faixa etária da população em estudo coincidiu com a faixa etária mais acometida pela psoríase, porém houve uma proporção maior de pacientes do sexo masculino (61,45%) em relação a pacientes do sexo feminino (38,55%). Apenas 1 paciente da amostra apresentava psoríase palmo-plantar e todo o restante, psoríase vulgar, sendo que esta também é a forma mais comum da doença.

Encontramos uma alta prevalência de AP (18%), o que pode ser explicado pela amostra ter somente contemplado pacientes com psoríase grave, portanto com maior risco de apresentarem AP (TEY et al., 2010). Alinaghi et al. (2018) conduziram uma meta-análise para avaliar a prevalência de AP em pacientes com psoríase e encontraram um percentual semelhante de 21,5% para pacientes sul-americanos. Nosso percentual pode, porém, estar subestimado como alerta Villani et al. (2015).

Como o uso de anti-TNF também está indicado para o tratamento da AP e os pacientes não eram acompanhados rotineiramente por médico reumatologista, artrites mais incipientes podem ter sido desconsideradas no momento em que foi iniciado a terapia com biológico. Além disso, durante a entrevista, os pacientes não foram questionados sobre dor articular, nem passaram por exame físico das articulações, sendo apenas considerados como portadores de AP aqueles que apresentaram esse diagnóstico escrito no prontuário médico.

Ao avaliar o uso prévio de fototerapia, observamos quase um terço dos pacientes (32,5%) tiveram histórico de uso. A fototerapia é uma boa opção terapêutica em casos extensos de psoríase com nenhum ou poucos efeitos adversos. Uma dificuldade na sua realização é o

fato do paciente necessitar visitar o centro de saúde duas a três vezes por semana até que ocorra a remissão total ou quase total do quadro dermatológico, e isso pode durar meses. A alta prevalência de fototerapia pode ser justificada pelo fato da maioria dos pacientes da amostra serem provenientes de Fortaleza,

Das terapias sistêmicas convencionais utilizadas previamente ao anti-TNF, o metotrexato foi o mais utilizado, totalizando 95% dos pacientes, com uma média de tempo de uso de 32 meses \pm 25,6 meses. Isso pode ser explicado por ele ser uma droga facilmente disponível no SUS, com baixo custo e com comodidade posológica de uso de 1 a 2 vezes na semana. Toxicidade hepática e hematológica são eventos adversos possíveis com seu uso, mas, quando observados na prática, são em sua maioria leves e não requerem a suspensão da medicação.

A acitretina é teratogênica e, portanto, contraindicada em mulheres em idade fértil. Por esse motivo, tem uso mais restrito na psoríase. Além disso, trata-se de uma medicação de alto custo somente disponível, no Ceará, em centros de referência de dermatologia do SUS. Ela foi, porém, a droga com maior tempo máximo de uso (130 meses), mostrando que, quando bem indicada em pacientes selecionados, é uma excelente opção terapêutica. Como a nossa amostra foi composta em sua maioria por pacientes do sexo masculino, esse pode ter sido o motivo pela alta prevalência de uso prévio de acitretina.

A ciclosporina, por sua vez, é uma droga de resgate, sendo indicada apenas em casos extensos e por curtos períodos de uso pela sua associação com nefrotoxicidade e hipertensão. Provavelmente por essa razão ela foi utilizada em menos de 25% dos pacientes e com um tempo médio de uso de apenas 7 meses.

Apesar seu menor risco de eventos adversos em relação as terapias tradicionais (CARRETERO et al., 2014), o uso de biológicos na psoríase está reservado para pacientes com doença grave (PASI ou DLQI>10) e que apresentem falha terapêutica, intolerância ou contraindicação às terapias tradicionais. Essa restrição de indicação pode explicar o motivo pelo qual a maioria dos pacientes (66,2%) fizeram pelo menos duas medicações convencionais antes do início da terapia com o anti-TNF.

Entre os três anti-TNF disponíveis no SUS, o etanercepte e o adalimumabe foram os mais utilizados, representando 84% da amostra. Tal fato deve-se provavelmente a sua via de administração subcutânea, podendo ser aplicados em domicílio pelo próprio paciente. O infliximabe é uma medicação de administração intravenosa em ambiente hospitalar, tendo, portanto, uso mais dificultoso quando comparado aos outros dois anti-TNF.

Analisando o comportamento do PASI de início de tratamento e ao longo do período de acompanhamento do estudo, observou-se que a terapia com anti-TNF é eficaz e que os pacientes têm 246 vezes mais chance de ter um PASI menor que 10 após o início dessa terapia. A efetividade do tratamento também pode ser corroborada pelos achados de que quase 70% dos pacientes estavam em uso da medicação a mais de 12 meses.

Não houve diferença entre o tipo de anti-TNF utilizado pelo paciente e a resposta ao tratamento, ou seja, todos foram eficazes em diminuir o valor do PASI e, portanto, controlar a doença.

Além disso, apenas 10% da amostra fazia uso de anti-TNF associado ao metotrexato e menos de um terço já havia feito uso de outra droga dessa mesma classe. Essas duas situações só ocorrem quando o paciente tem uma doença grave que não responde isoladamente ao anti-TNF escolhido para o paciente.

Em relação ao valor do PASI da primeira consulta e do DLQI, observamos que houve uma correlação positiva entre esses dois valores, ou seja, quanto maior o PASI e, portanto, a gravidade da doença, maior a chance de o paciente apresentar impacto na sua qualidade de vida.

Esse resultado corrobora com os achados de Kwan et al. (2018) e de Nazik; Nazik; Gul (2017). Esses autores avaliaram pacientes com psoríase, calcularam os escores de PASI e DLQI desses pacientes e correlacionaram essas variáveis. Ao observarem que os pacientes com doença grave tiveram uma maior chance de apresentar valores altos de DLQI (OR 3.75, IC 95% 1,33-10,58, $P=0,043$), os autores concluíram que aqueles com doença grave apresentaram maior impacto na sua qualidade de vida.

A psoríase é uma doença estigmatizante e muitos pacientes evoluem com sintomas de ansiedade e isolamento social por conta da aparência da sua pele. Sabe-se que existem muitos fatores que contribuem para a percepção do paciente sobre a doença e a sua aceitação, tais como características próprias da personalidade do paciente, apoio familiar, de amigos e de colegas de trabalho, amparo médico e psicológico.

O DLQI é uma medida objetiva que quantifica o impacto da psoríase na qualidade de vida daqueles que a possuem. Além de padronizar pesquisas, a medida do DLQI cria meios para se observar a evolução do paciente ao longo de tempo, de modo a avaliar a sua saúde mental e a dar o apoio psicológico necessário, fazendo-o entender a sua doença e estimular medidas de integração social. A associação positiva entre o PASI e o DLQI revela o quanto a

aparência da pele pode influenciar na vida de um paciente e, por conseguinte, o quanto um tratamento eficaz pode impactar na sua autoestima.

Verificamos que os pacientes com SM tenderam a apresentar um valor de PASI superior ao dos pacientes sem SM ($1,75 \pm 7,09$ vs. $1,2 \pm 3,75$; $p=0,41$), tendo, portanto, doença mais grave. Esse pode ser o motivo pelo qual os pacientes com SM tenderam a fazer uso de anti-TNF a mais tempo ($32,5 \pm 32,4$ meses vs. $21 \pm 33,05$ meses; $p=0,47$).

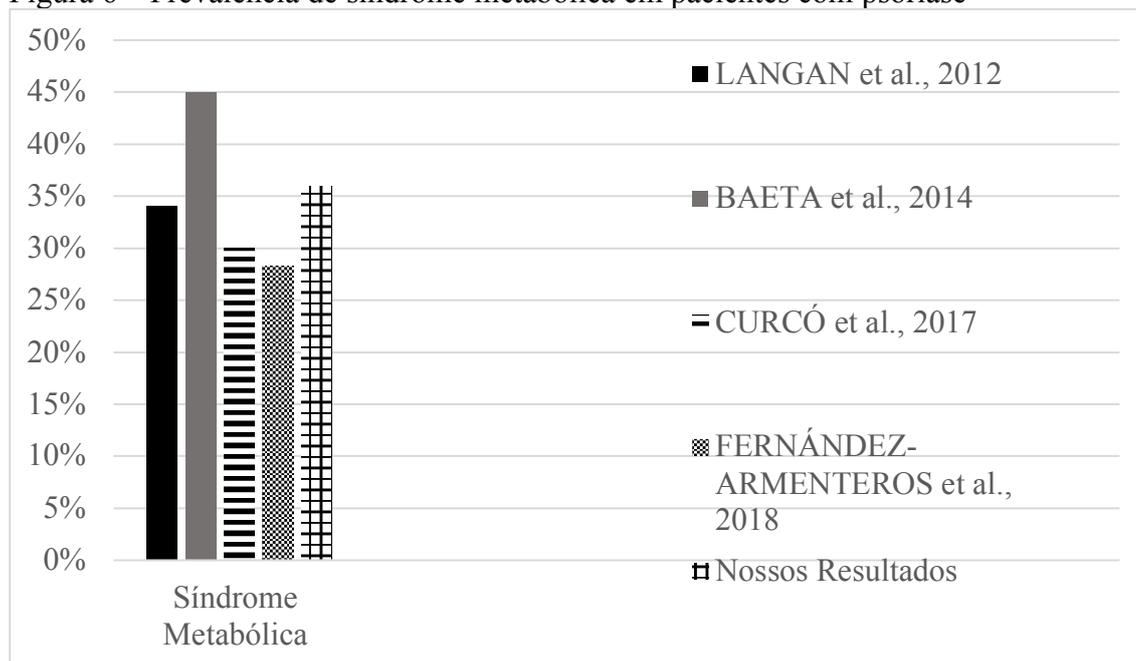
A literatura mostra que a SM pode estar presente em aproximadamente um terço dos pacientes com psoríase. Curcó et al. (2017) conduziram um estudo com 178 pacientes com psoríase em centros de referência na Espanha e encontraram uma prevalência de SM de 30%.

Nossos resultados mostraram uma prevalência de SM de 36%, percentual que foi superior ao encontrado na população brasileira e inferior ao encontrado em um estudo mineiro de pacientes com psoríase. Nesse estudo, os autores avaliaram 190 pacientes do serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Esses pacientes apresentavam psoríase de gravidade variável e faziam uso de medições tópicas ou sistêmicas. A prevalência de SM foi de 44,9% que, ao ser comparada à prevalência estimada na população brasileira, encontrou-se diferença estatística ($p<0,0001$) (BAETA et al., 2014).

Langan et al. (2012) avaliaram uma base de dados demográficos da população do Reino Unido e compararam 4065 pacientes com psoríase com 40650 pacientes sem a doença. A prevalência de SM no primeiro grupo foi de 34% e no segundo grupo foi de 26%, diferença que foi comprovada estatisticamente (OR 1.5; IC 95% 1.4-1.61). Além disso, os autores também encontraram diferença estatística entre a gravidade da psoríase e a prevalência de SM. Quanto maior a gravidade da primeira, maior foi a prevalência da segunda, chegando até a 40% em pacientes com doença grave.

Outro estudo mais recente conduzido na Espanha avaliou a prevalência de SM em 398701 pacientes de uma base de dados de um hospital regional da cidade de Lleida, região da Catalunha, sendo que, destes, 6868 possuíam psoríase. SM foi mais prevalente no segundo grupo (28,3% v.s. 15,1%) com um odds ratio de 2.21 (IC 95% 2.10-2.33, $p<0,001$) (FERNÁNDEZ-ARMENTEROS et al., 2018). Em concordância com este autor, nosso estudo também não encontrou associação entre a gravidade da psoríase e a presença isolada de variáveis metabólicas (Tabela 12). A figura 6 compara a prevalência de SM do presente estudo com os autores acima citados.

Figura 6 – Prevalência de síndrome metabólica em pacientes com psoríase



Fonte: elaborada pelo autor.

Atualmente, novos critérios de SM que avaliam os parâmetros metabólicos baseados em diferenças étnicas e regionais têm sido publicados na literatura. A principal diferença refere-se à circunferência abdominal que é específica para cada país e população. Dentre eles, temos os critérios sugeridos por Alberti et al. (2009) que utilizam para a circunferência abdominal os seguintes pontos de corte: circunferência abdominal ≥ 90 cm em homens ou ≥ 80 cm em mulheres. A prevalência de SM na nossa população segundo os critérios acima referidos foi de 51,8%.

Várias outras doenças inflamatórias sistêmicas também estão associadas à maior frequência de SM. Um estudo conduzido em um centro de referência em Reumatologia em Fortaleza com 338 pacientes com artrite reumatoide e 84 pacientes controle mostrou uma prevalência maior de SM no primeiro grupo (51,3% vs. 21,8%, $p < 0,001$) (GOMES et al., 2017).

Outro estudo também conduzido em Fortaleza comparou a presença de SM em 63 pacientes com espondilite anquilosante com 33 pacientes sem a doença e observou-se uma maior prevalência em SM nos pacientes com a doença (27% vs. 9,1%, $p = 0,04$) (MAIA et al., 2017).

Pacientes com SM apresentaram significativamente maior frequência de hipertensão (36,7% vs. 15,4%; $p = 0,03$), diabetes mellitus (33,3% vs. 5,8%; $p < 0,01$), dislipidemia (50% vs. 23%; $p = 0,01$), obesidade segundo o cálculo de IMC ($31,3 \pm 5,87$ vs. 27,6

$\pm 5,0$; $p < 0,01$) e obesidade central segundo a medida da circunferência abdominal ($105,5 \pm 13,5$ vs. $98 \pm 10,4$; $p < 0,01$). Todas essas variáveis fazem parte dos critérios da NCEP-ATP III (2001), então já era esperando que fossem mais frequentes na população com SM.

Quando comparamos os valores dos exames laboratoriais antes e durante o tratamento com anti-TNF, observamos que ele interferiu significativamente na melhora dos valores de colesterol total e LDL e que houve uma tendência de melhora dos outros parâmetros, com exceção valores de glicose. Uma possível explicação seria que os pacientes iniciaram alguma medicação hipolipemiante durante esse período. Não se pode excluir, porém, a influência do anti-TNF na melhora dos parâmetros laboratoriais.

Costa et al. (2013) conduziram um estudo retrospectivo com 210 pacientes com artrite psoriática e avaliaram a evolução do perfil metabólico desses pacientes por 2 anos. O total de pacientes foi composto de três grupos distintos: 70 pacientes em uso de metotrexato, 70 em uso etanercepte e 70 em uso adalimumabe. Os resultados mostraram que os pacientes em uso de anti-TNF tiveram uma melhora significativa da medida da circunferência abdominal e nos níveis de triglicerídeos, HDL e glicose quando comparados ao grupo em uso de metotrexato.

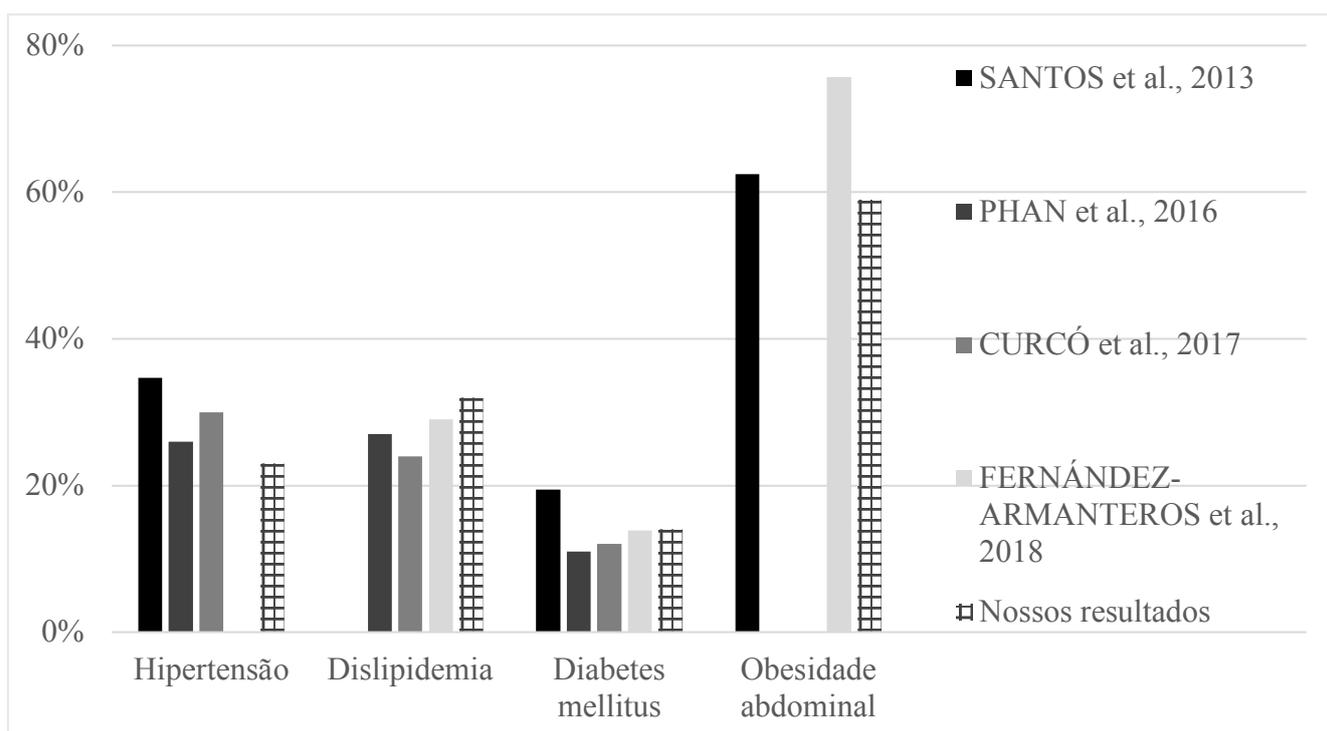
A Tabela 17 mostra o percentual de pacientes com parâmetros metabólicos alterados antes e durante a terapia com anti-TNF, a figura 7 sintetiza a frequência dessas condições em comparação com outros autores e a figura 8, a frequência de outras comorbidades.

Tabela 16 – Presença dos critérios de Síndrome Metabólica segundo o NCEP-ATP III antes e durante a terapia com anti-TNF

Critérios Síndrome Metabólica	Tratamento	
	Antes (%)	Durante (%)
Obesidade abdominal	Dado não disponível	46 (58,97%)
Glicemia de jejum alterada	14 (16,87%)	13 (15,66%)
Triglicerídeos alterado	30 (36,14%)	27 (32,53%)
HDL alterado	44 (53,01%)	40 (48,19%)
Hipertensão arterial	Dado não disponível	19 (22,89%)
Síndrome Metabólica	Dado não disponível	30 (36,14%)

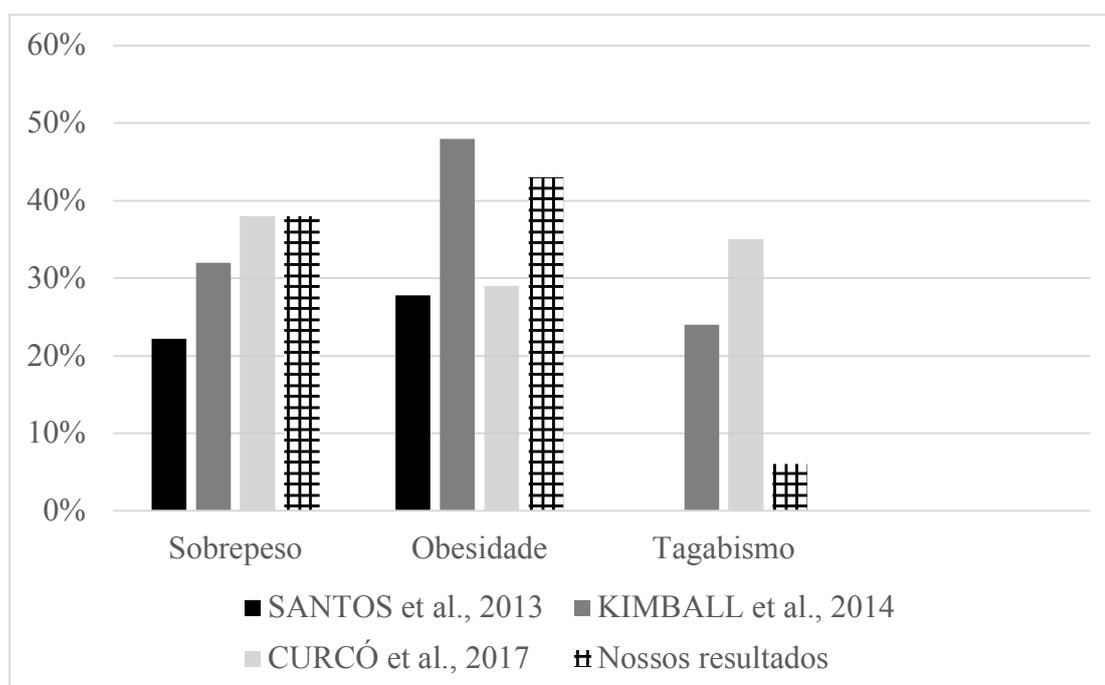
Fonte: elaborada pelo autor.

Figura 7 – Prevalência dos critérios de SM em comparação com outros autores



Fonte: elaborada pelo autor.

Figura 8 – Prevalência de sobrepeso, obesidade e tabagismo em comparação a outros autores



Fonte: elaborada pelo autor.

A prevalência de hipertensão arterial em psoriáticos na literatura gira em torno de 30% (CURCÓ et al., 2017; SANTOS et al., 2013; PHAN et al., 2016). O percentual inferior encontrado em nosso estudo (23%) pode se dever ao fato dos pacientes terem sido apenas questionados sobre história prévia de hipertensão ou uso de medicações anti-hipertensivas, não sendo aferido a medida da sua pressão arterial durante a entrevista. Como essa doença é assintomática, o número de pacientes hipertensos pode ter sido subestimado.

Separando por gênero a avaliação da circunferência abdominal, 81% das mulheres e 39% dos homens apresentaram aumento de medidas. Esse resultado é semelhante ao apresentado por Santos et al. (2013) em que 79% da amostra feminina e 43% da amostra masculina apresentaram obesidade central, havendo diferença estatística entre os gêneros. Em seu estudo, os autores avaliaram a ocorrência de obesidade e dislipidemia em 72 pacientes com psoríase acompanhados em um ambulatório de referência em dermatologia da cidade de Manaus. Baeta et al. (2014) também encontraram resultados semelhantes para a amostra feminina (86%), porém para amostra masculina os autores encontraram uma percentual maior de 69%.

Fernández-Armenteros et al. (2018) relataram que pacientes com psoríase apresentam risco 1.19 vezes maior (IC 95% 1.08-1.31, $p < 0,001$) de apresentar aumento de circunferência abdominal em relação a pacientes sem a doença. Em seu estudo, a prevalência de obesidade abdominal em pacientes com psoríase foi de 75,7%, percentual superior ao encontrado no nosso estudo (59%).

Ao se comparar a diferença entre o valor mediano da circunferência abdominal entre os pacientes com e sem SM (Tabela 11) encontramos um valor de 7,5. Portanto, podemos sugerir que os pacientes com psoríase e SM têm 7,5 cm a mais de circunferência abdominal que os pacientes sem SM.

A obesidade é a comorbidade cardiovascular mais intrinsecamente relacionada a psoríase e, portanto, sua prevalência é maior nessa população, podendo acometer de 50% até 80% desses pacientes (KIMBALL et al., 2014; SANTOS et al., 2013). Nossos resultados mostraram uma frequência de 82% de excesso de peso. Como nosso estudo somente contemplou pacientes com psoríase grave, esse pode ter sido o motivo do alto percentual encontrado.

Estudos mostram que a obesidade é um fator de risco independente para psoríase e pessoas obesas têm maior risco de desenvolver a doença. Sua presença influencia tanto na gravidade da doença cutânea, como na resposta ao seu tratamento (BAETA et al., 2014;

DUARTE et al., 2012; PHAN et al., 2016; PUIG, 2017). Podemos corroborar essa associação entre obesidade e gravidade da psoríase ao observar nos nossos resultados que os pacientes com PASI > 10 na terceira consulta tenderam a apresentar IMC superior os pacientes com PASI ≤ 10 na terceira consulta.

A análise da Tabela 11 mostrou que o IMC mediano dos pacientes com SM foi 31,35 e daqueles sem SM foi 27,60, sendo a diferença entre esses valores foi de 3,75. Podemos sugerir, então, que pacientes com psoríase e SM possuem IMC 3,75 pontos maior que aqueles com psoríase e sem SM.

Em relação a diabetes mellitus, sabe-se que pacientes com psoríase apresentam maior risco de diabetes e que esse risco aumenta com a gravidade da doença cutânea (PUIG, 2017). Nossos resultados encontraram uma prevalência de 14%, estando de acordo com a prevalência relatada na literatura que varia de 11 até 19% (SANTOS et al., 2013; PHAN et al., 2016). A prevalência de diabetes também foi superior a encontrada na população brasileira (8,9%) (VIGITEL BRASIL 2016 SAÚDE SUPLEMENTAR, 2017).

A prevalência de dislipidemia em pacientes com psoríase varia entre 24% a 29% e o percentual encontrado no nosso estudo foi de 32% (CURCÓ et al., 2017; FERNÁNDEZ-ARMENTEROS et al., 2018). O resultado superior encontrado neste estudo pode ser decorrente da alta prevalência de excesso de peso associado à psoríase grave, que promoveriam uma maior inflamação e, portanto, também um maior descontrole no metabolismo lipídico.

A associação entre tabagismo e psoríase é bem relatada, e o hábito de fumar pode ser inclusive um gatilho para o surgimento e piora da doença na pele (KIMBALL et al., 2014). A prevalência de tabagismo encontrada no nosso estudo (6%) foi bem menor dos que as taxas encontradas em trabalhos internacionais, que variam de 24% até 35%. A história prévia de tabagismo, porém, foi semelhante a relatada na literatura (31% vs. 33%) (CURCÓ et al., 2017; KIMBALL et al., 2014).

Atualmente, há uma tendência mundial em redução do tabagismo e o Brasil teve a terceira maior queda nas suas taxas em relação aos outros países do mundo nos últimos 25 anos. Tal resultado positivo deve-se à instituição de medidas antifumo pelo governo brasileiro, como: restrição fumo em lugares fechados, limitação de propagandas, alertas dos efeitos deletérios do tabaco nos maços de cigarro e aumento de impostos (REITSMA et al., 2017). Esse pode ser um motivo pelo qual encontramos uma taxa bem menor de tabagismo em pacientes com psoríase do que as relatadas no mundo e o motivo também pelo qual a prevalência de ex tabagistas foi semelhante à literatura internacional.

Apesar de sua segurança, eventos adversos são relatados com o uso de anti-TNF e sabe-se que esse grupo de medicamentos aumentam o risco de infecções. A tuberculose é um problema de saúde pública e estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada pelo seu agente causador, o *Mycobacterium tuberculosis* (HOUBEN; DODD, 2016).

O Brasil está entre os 20 países do mundo com maior carga de tuberculose, e o Ceará é um dos estados com maior incidência da doença no País (BRASIL LIVRE DA TUBERCULOSE, 2017). Quanto maior a prevalência de tuberculose, maior também a de ILTB. Esse provavelmente é o motivo pelo qual mais da metade da amostra do estudo (54%) foi diagnosticada com ILTB antes do início da terapia com anti-TNF e, portanto, fez profilaxia para a doença.

A pele é o maior órgão do corpo humano e também não está isenta de reações adversas, sejam elas infecciosas ou imunes/inflamatórias. Nosso estudo encontrou uma prevalência 36% de reações adversas cutâneas.

Das 30 reações observadas, 20 (67%) representaram infecções de pele. Apenas uma compreendeu uma infecção bacteriana (abscesso cutâneo) e as outras 19 (63,3%) compreenderam micoses superficiais (candidíase, pitiríase versicolor e tinea).

Artigos publicados sobre reações adversas cutâneas em pacientes reumatológicos em uso de anti-TNF na vida real mostraram que as infecções por fungos foram também as infecções cutâneas mais prevalentes nessa população (FLENDRIE et al., 2005; LEE et al., 2007).

Micoses superficiais são afecções de caráter insidioso e muitas vezes assintomáticas, podendo o paciente não perceber o seu surgimento e nem se incomodar com elas. Já infecções virais e bacterianas são acompanhadas por sinais e sintomas locais como dor, eritema e edema, além de também poderem vir acompanhadas de sintomas sistêmicos como febre.

Na maioria das vezes, infecções bacterianas e virais da pele são tratadas em emergências médicas, e talvez esse tenha sido o motivo pelo baixo número desses tipos de infecções e também o motivo que contribuiu para que as micoses fossem as infecções mais prevalentes.

Eventos adversos cutâneos com o uso de anti-TNF podem ser três vezes mais prevalentes em pacientes com psoríase do que em pacientes com outras doenças inflamatórias. Questiona-se, porém, se essa maior prevalência não seria enviesada, pois como esses pacientes

são acompanhados por dermatologistas, eles teriam maior probabilidade de receber um diagnóstico dermatológico (GARCIA-DOVAL et al., 2016).

Carretero et al. (2014) avaliaram o risco de eventos adversos em pacientes com psoríase em uso de medicações sistêmicas através de dados do Biobadaderm, uma coorte de registro de pacientes com psoríase em uso de medicações sistêmicas. Os autores coletaram dados por 5 anos e, nesse período, foram registrados 162 casos de doenças de pele e tecido subcutâneo nos pacientes que faziam uso de biológicos, com incidência calculada foi de 44 a cada 1000 pacientes-ano.

Uma publicação prévia com o informe dos resultados do primeiro ano de acompanhamento dos pacientes acima citados, mostrou uma frequência de 30 casos de doenças de pele e tecido subcutâneo nos pacientes com psoríase em uso de biológicos (RIVERA et al., 2011).

O maior número de eventos adversos cutâneos em pacientes com psoríase em uso de anti-TNF registrado na literatura é de um grupo holandês que acompanhou por 5 anos 173 pacientes com psoríase em uso de biológicos em um centro universitário. Um total de 123 pacientes experimentou alguma manifestação cutânea durante o acompanhamento, totalizando 322 eventos. Os três mais comuns foram: prurido com 21,7%, seguido por infecções com 18% e reações no local da injeção com 9% (VAN LÜMIG et al., 2011).

Quando se avalia as reações cutâneas pelo uso de anti-TNF em pacientes com outras doenças inflamatórias, o número de reações encontradas é inferior. Machado et al. (2013) acompanharam 257 pacientes com artrite crônica inflamatória (158 com artrite reumatoide, 87 com espondilite anquilosante e 12 com artrite psoriática) por 5 anos com o objetivo de avaliar a incidência e os fatores de risco associado a eventos adversos cutâneos nessa população. A taxa de eventos adversos observada foi de 71 casos.

Pettipher et al. (2016) acompanhou 86 pacientes com artrite reumatoide por 12 meses e verificou a ocorrência de 38 reações adversas, sendo que, destas, 18 representaram infecções e 9, lesões de pele.

Um coorte francesa com 583 pacientes com doença inflamatória intestinal em uso de anti-TNF mostrou 176 complicações dermatológicas em 14 anos de acompanhamento, envolvendo 20,5% dos pacientes e revelando uma incidência de 30,8%. Infecções de pele foram a reação adversa mais frequente com 90 casos (FRÉLING et al., 2015).

O infliximabe é o anti-TNF mais relacionado ao aparecimento de reações adversas cutâneas (HERNÁNDEZ et al., 2013; LEE et al., 2007). Como o número de pacientes em uso

de infliximabe em nosso estudo foi pequeno (n=13), esse foi o grupo que apresentou o menor número de reações adversas cutâneas.

O etanercepte parece ser a droga menos relacionada ao aparecimento de eventos adversos e seu mecanismo de ação pode explicar essa menor associação. Ao contrário das outras duas drogas que são anticorpos monoclonais, o etanercepte é um receptor solúvel e age competindo apenas com o TNF solúvel pelo sítio receptor na célula, causando uma menor inibição da ação TNF por interferir menos na sua função (SEGAERT; HERMANS, 2017).

Comparando-se as três drogas isoladamente, o etanercepte foi responsável pelo maior número de reações adversas cutâneas (43%), porém ele foi o anti-TNF utilizado por quase metade da amostra de pacientes e talvez por esse motivo ele foi, isoladamente, a droga mais relacionada a evento adverso cutâneo. A outra metade dos pacientes fazia uso de adalimumabe ou infliximabe.

Quando se divide os anti-TNF por mecanismo de ação, ou seja, receptor solúvel (n=41) e anticorpos monoclonais (n=42), verifica-se que 57% dos eventos adversos cutâneos estiveram presentes no grupo dos anticorpos monoclonais, confirmando que uma maior inibição do TNF pode provocar mais eventos adversos cutâneos.

As principais limitações desde estudo foram o pequeno número da amostra, o pouco tempo de acompanhamento (6 meses), o recrutamento da amostra de um centro de referência terciário e de todos os pacientes estarem em uso de anti-TNF, que pode ter introduzido um viés, aumentando a frequência de pacientes mais graves levando a uma superestimação da prevalência de SM. Além disso, não houve avaliação dos marcadores inflamatórios e, portanto, não podemos verificar a associação da inflamação com desenvolvimento de SM.

8 CONCLUSÃO

Evidenciamos uma alta prevalência de SM, sobrepeso e obesidade nos pacientes com psoríase e o tratamento com anti-TNF parece melhorar o perfil metabólico desses pacientes, com diminuição de colesterol total e de LDL após 6 meses de acompanhamento. Um melhor controle metabólico pode, por sua vez, também influenciar no controle das lesões de pele. Dessa forma, além da gravidade das lesões cutâneas, a presença de SM deveria ser um critério considerado para o início de anti-TNF em pacientes com psoríase. Futuros estudos longitudinais com maior tempo de acompanhamento são necessários para avaliar o efeito da terapia anti-TNF no perfil metabólico desses pacientes.

Dos parâmetros metabólicos avaliados, o excesso de peso foi o mais prevalente, e pacientes com doença cutânea mais extensa apresentaram maior percentual de SM, o que sugere a necessidade de conhecer os fatores de risco cardiovascular em pacientes com psoríase para implementar um acompanhamento multidisciplinar da doença, ressaltando a importância do diagnóstico e tratamento precoces dessas comorbidades. A padronização de prontuários médicos é importante para acompanhar a evolução dos pacientes ao longo dos tratamentos propostos para a sua doença e, assim, possibilitar a intervenção também no tratamento de comorbidades metabólicas.

O uso de anti-TNF mostrou eficácia em reduzir o valor do PASI na população em estudo. Além disso, encontrou-se uma correlação positiva entre o valor de PASI e de DLQI, mostrando que o controle da doença melhorou a qualidade de vida do paciente.

Encontramos uma alta prevalência de efeitos adversos cutâneos nos pacientes da amostra, sendo que eles foram em sua maioria representados por infecções fúngicas leves, não requerendo a suspensão do biológico. Devido ao maior bloqueio do TNF, os anticorpos monoclonais foram o subtipo de droga mais relacionados ao aparecimento dessas reações.

REFERÊNCIAS

- ABULAFIA, L. A. et al. Imunobiológicos. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (Org.). **Consenso Brasileiro de Psoríase 2012: Guias de avaliação e tratamento**. 2. ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012. Cap. 9. p. 93-110.
- ADIŞEN, E. et al. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 93, n. 2, p. 205-211, mar. 2018.
- ALBERTI, K.G.M.M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. **Circulation**, Hagerstown, v. 120, n. 16, p.1640-1645, out. 2009.
- ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. **The Lancet**, Londres, v. 366, n. 9491, p.1059-1062, set. 2005.
- ALINAGHI, F. et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, St Louis, p. 1-15, jun. 2018.
- ARRUDA, L.H.F.; CAMPBELL, G.A.M.; TAKAHASHI, M.D.F. Psoríase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 76, p. 141-167, mar. 2001.
- BAETA, I.G.R. et al. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 5, p. 735-744, set. 2014.
- BRASIL LIVRE DA TUBERCULOSE: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- BRESNIHAN, B.; CUNNANE, G. Infection complications associated with the use of biologic agents. **Rheumatic Disease Clinics Of North America**, Philadelphia, v. 29, n. 1, p. 185-202, fev. 2003.
- BROTAS, A.M. et al. Tumor necrosis factor-alpha and the cytokine network in psoriasis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 5, p. 673-683, out. 2012.
- CARMONA, L. Actualización de BIOBADASER. **Reumatología Clínica**, Barcelona, v. 5, p. 66-70, abr. 2009.
- CARRETERO, G. et al. Risk of adverse events in psoriasis patients receiving classic systemic drugs and biologics in a 5-y: 2008-2013 results of the Biobadaderm registry. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, Oxford, v. 29, n. 1, p. 156-163, mar. 2014.

CHANDRAN, V. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. **Clinical Reviews In Allergy & Immunology**, Totowa, v. 44, n. 2, p. 149-156, jan. 2012.

CHIRICOZZI, A. et al. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. **International Journal Of Molecular Sciences**, Basel, v. 19, n. 2, p. 179-210, jan. 2018.

CLEYNEN, I. et al. Characteristics of Skin Lesions Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. **Annals Of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 164, n. 1, p. 10-22, dez. 2015.

COLIA, R. et al. FRI0439 Effects of Different Anti TNF Alpha Treatments on Lipid and Carbohydrate Metabolism in Patients with Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, London, v. 75, n. 2, p. 594.3-595, jun. 2016.

CONNOR, V. Anti-TNF therapies: a comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. **Rheumatology International**, Berlim, v. 31, n. 3, p. 327-337, dez. 2009.

COSTA, L. et al. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. **Clinical Rheumatology**, Heidelberg, v. 33, n. 6, p. 833-839, ago. 2013.

CURCÓ, N. et al. Factors influencing cardiometabolic risk profile in patients with psoriasis. **Australasian Journal Of Dermatology**, New South Wales, v. 59, n. 2, p. 93-98, fev. 2017.

DAVIDOVICI, B.B. et al. Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions. **The Journal Of Investigative Dermatology**, Baltimore, v. 130, n. 7, p. 1785-1796, jul. 2010.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2017-2018. São Paulo: Clannad, 2017.

DOMMASCH, E.D. et al. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, St Louis, v. 64, n. 6, p. 1035-1050, jun. 2011.

DUARTE, G.V. et al. Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. **International Journal Of Dermatology**, Oxford, v. 52, n. 2, p. 177-181, set. 2012.

EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, Chicago, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, mai. 2001.

FALUDI, A.A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 109, n. 1, p. 1-76, ago. 2017.

FARRÉS, M.F. Efectos secundarios cutáneos de los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral α . **Piel**, Barcelona, v. 27, n. 10, p. 558-569, dez. 2012.

FERNÁNDEZ-ARMENTEROS, J.M. et al. Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. A population-based study. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, Oxford, p. 1-8, jul. 2018.

FINLAY, A.Y.; KHAN, G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. **Clinical And Experimental Dermatology**, Oxford, v. 19, n. 3, p. 210-216, mai. 1994.

FLENDRIE, M. et al. Dermatological conditions during TNF- α -blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. **Arthritis Research & Therapy**, Londres, v. 7, n. 3, p. 666-676, abr. 2005.

FRÉLING, E. et al. Cumulative Incidence of, Risk Factors for and Outcome of Dermatological Complications of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A 14-Year Experience. **The American Journal Of Gastroenterology**, Philadelphia, v. 110, n. 8, p. 1186-1196, jul. 2015.

FRY, L.; BAKER, B.S. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. **Clinics In Dermatology**, Philadelphia, v. 25, n. 6, p. 606-615, nov. 2007.

GARCIA-DOVAL, I. et al. Should tumour factor antagonista safety information be applied from patients with rheumatoid arthritis to psoriasis? Rates of serious adverse events in the prospective rheumatoid arthritis BIOBADASER and psoriasis BIODADERM cohorts. **The British Journal Of Dermatology**, Oxford, v. 176, n. 3, p. 643-649, out. 2016.

GARCIA-DOVAL, I. et al. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients: Prospective meta-analysis of Psonet registries. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, St Louis, v. 76, n. 2, p. 299-308, fev. 2017.

GARZIERA, G. et al. Latent tuberculosis infection and tuberculosis in patients with rheumatic diseases treated with anti-tumor necrosis factor agents. **Clinical Rheumatology**, Heidelberg, v. 36, n. 8, p. 1891-1896, ago. 2017.

GOMES, K.W.P. et al. Prevalence of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients from Northeastern Brazil: Association with disease activity. **Modern Rheumatology**, Filadelfia, v. 28, n. 2, p. 258-263, mai 2017.

GRINE, L. et al. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, Oxford, v. 26, n. 1, p. 25-33, fev. 2015.

GUTIERREZ, E. et al. Psoriasis: Latitude does make a difference. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, St Louis, v. 77, n. 2, p. 57-57, ago. 2017.

HERNÁNDEZ, M.V. et al. Cutaneous Adverse Events During Treatment of Chronic Inflammatory Rheumatic Conditions With Tumor Necrosis Factor Antagonists: Study Using

the Spanish Registry of Adverse Events of Biological Therapies in Rheumatic Diseases. **Arthritis Care & Research**, Hoboken, v. 65, n. 12, p. 2024-2031, nov. 2013.

Houben, R.M.G.J.; Dodd, P. J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. **Plos Medicine**, San Francisco, v. 13, n. 10, p. 1-13, out. 2016.

I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA: Arquivos Brasileiros de Cardiologia. São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia, v. 84, abr. 2005. Suplemento I.

Johnson-Huang, L.M. et al. Effective Narrow-Band UVB Radiation Therapy Suppresses the IL-23/IL-17 Axis in Normalized Psoriasis Plaques. **The Journal Of Investigative Dermatology**, Baltimore, v. 130, n. 11, p. 2654-2663, nov. 2010.

Kerbleski, J.F.; Gottlieb, A.B. Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments. **Gut**, Londres, v. 58, n. 8, p. 1033-1039, jul. 2009.

Kimball, A.B. et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). **The British Journal Of Dermatology**, Oxford, v. 171, n. 1, p. 137-147, jul. 2014.

Kourbeti, I.S.; Ziakas, P. D.; Mylonakis, E. Biologic Therapies in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Opportunistic Infections: A Meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 58, n. 12, p. 1649-1657, mar. 2014.

Kwan, Z. et al. Determinants of quality of life and psychological status in adults with psoriasis. **Archives Of Dermatological Research**, Berlin, v. 310, n. 5, p. 443-451, abr. 2018.

Langan, S.M. et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis: A Population-Based Study in the United Kingdom. **The Journal Of Investigative Dermatology**, Baltimore, v. 132, n. 3, p. 556-562, mar. 2012.

Lee, H-H. et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor- α antagonists. **The British Journal Of Dermatology**, Oxford, v. 156, n. 3, p. 486-491, mar. 2007.

Lima, E.A.; Lima, M.A. Imunopatogênese da psoríase: revisando conceitos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 6, p. 1151-1158, dez. 2011.

Machado, N.P. et al. The skin tissue is adversely affected by TNF-alpha blockers in patients with chronic inflammatory arthritis: a 5-year prospective analysis. **Clinics**, São Paulo, v. 68, n. 9, p. 1189-1196, set. 2013.

Maia, D.G. et al. Metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis receiving anti-TNF α therapy: association with predictors of cardiovascular risk. **Clinical Rheumatology**, Heidelberg, v. 36, n. 10, p. 2371-2376, abr. 2017.

MARQUES, S.A. Instrumentos de avaliação de gravidade da psoríase. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (Org.). **Consenso Brasileiro de Psoríase 2012: Guias de avaliação e tratamento**. 2. ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012. Cap. 1. p. 23-26.

MARTINS G.A.; ARRUDA L., MUGNAIN A.S.B. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v.79, n.5, p. 521-35, set. 2004.

MARUOTTI, N.; D'ONOFRIO, F.; CANTATORE, F.P. Metabolic syndrome and chronic arthritis: effects of anti-TNF- α therapy. **Clinical And Experimental Medicine**, Milão, v. 15, n. 4, p.433-438, nov. 2014.

MATTEI, P.L.; COREY, K.C.; KIMBALL, A.B. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, Oxford, v. 28, n. 3, p. 333-337, fev. 2013.

MICHALEK, I.M.; LORING, B.; JOHN, S.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, Oxford, v. 31, n. 2, p. 205-212, ago. 2016.

MINOZZI, S. et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. **Expert Opinion On Drug Safety**, Oxford, v. 15, n. 1, p. 11-34, dez. 2016.

MOLL, J.M.H.; WRIGHT, V. Psoriatic arthritis. **Seminars In Arthritis And Rheumatism**, New York, v. 3, n. 1, p.55-78, jan. 1973.

MOUSTOU, A-E. et al. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: A clinical review. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, St Louis, v. 61, n. 3, p. 486-504, set. 2009.

NAZIK, H.; NAZIK, S.; GUL, F. Body image, self-esteem, and quality of life in patients with psoriasis. **Indian Dermatology Online Journal**, Mumbai, v. 8, n. 5, p. 343-346, set. 2017.

NEIMANN, A.L. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, St Louis, v. 55, n. 5, p. 829-835, nov. 2006.

NESTLE, F.O.; KAPLAN, D.H.; BARKER, J. Psoriasis: Mechanisms of Disease. **The New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 5, n. 361, p. 496-509, jul. 2009.

NIJSTEN, T. Dermatology Life Quality Index: Time to Move Forward. **Journal Of Investigative Dermatology**, Baltimore, v. 132, n. 1, p. 11-13, jan. 2012.

OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 2000.

OGAWA, E. et al. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. **The Journal Of Dermatology**, Londres, v. 45, n. 3, p. 264-272, dez. 2017.

PETTIPHER, C. et al. A prospective study of anti-tumor necrosis factor therapy in South African rheumatoid arthritis patients. **International Journal Of Rheumatic Diseases**, Oxford, v. 19, n. 6, p. 594-599, fev. 2016.

PHAN, C. et al. Metabolic comorbidities and hypertension in psoriasis patients in France. Comparisons with French national databases. **Annales de Dermatologie et de Vénérologie**, Paris, v. 143, n. 4, p. 264-274, abr. 2016.

PREY, S. et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, Amsterdam, v. 24, p. 31-35, abr. 2010.

POÓR, A.K. et al. Is the DLQI appropriate for medical decision-making in psoriasis patients? **Archives Of Dermatological Research**, Berlim, v. 310, n. 1, p. 47-55, nov. 2017.

PUIG, L. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. **International Journal Of Molecular Sciences**, Basel, v. 19, n. 1, p.58-77, dez. 2017.

REICH, K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, Oxford, v. 26, p. 3-11, fev. 2012.

REITSMA, M.B. et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, Londres, v. 389, n. 10082, p. 1885-1906, mai. 2017.

RITCHLIN, C.T.; COLBERT, R.A.; GLADMAN, D.D. Psoriatic Arthritis. **New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 376, n. 10, p. 957-970, mar. 2017.

RIVERA, R. et al. BIOBADADERM: registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en Dermatología. Primer informe. **Actas Dermo-sifiliográficas**, Madri, v. 102, n. 2, p. 132-141, mar. 2011.

ROMITI, R.; MARAGNO, L. Dermatoses eritematoescamosas. In: BELDA JUNIOR, W.; CHIACCHIO, N. di; CRIADO, P. R. **Tratado de Dermatologia**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. Cap. 9. p. 145-170.

RUDERMAN, E.M. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. **Rheumatology**, Oxford, v. 51, n. 6, p. 37-43, dez. 2012.

SANTOS, M. et al. Obesity and dyslipidemia in patients with psoriasis treated at a dermatologic clinic in Manaus. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 6, p. 913-916, dez. 2013.

SCHÖN, M.P.; BOEHNCKE, W.-HENNING, B. Psoriasis. **The New England Journal Of Medicine**, Massachusetts, v. 352, n. 18, p. 1899-1912, mai. 2005.

SEGAERT, S.; HERMANS, C. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. **American Journal Of Clinical Dermatology**, Auckland, v. 18, n. 6, p. 771-787, jun. 2017.

SEHGAL, V.N.; PANDHI, D.; KHURANA, A. Biologics in dermatology: adverse effects. **International Journal Of Dermatology**, Oxford, v. 54, n. 12, p. 1442-1460, jul. 2015.

SILVA, M.F.P et al. Psoriasis: correlation between severity index (PASI) and systemic treatment. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 5, p. 760-763, out. 2013.

SINGH, S. et al. Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. **Gene**, Amsterdam, v. 683, p. 61-71, jan. 2019.

SINGH, S.; YOUNG, P.; ARMSTRONG, A.W. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. **Plos One**, São Francisco, v. 12, n. 7, p. 1-13, jul. 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (Org.). **Consenso Brasileiro de Psoríase 2012: Guias de avaliação e tratamento**. 2. ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012. 172 p.

TAKAHASHI, H.; IIZUKA, H. Psoriasis and metabolic syndrome. **The Journal Of Dermatology**, Toquio, v. 39, n. 3, p. 212-218, 31 out. 2011.

TEY, H.L. et al. Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. **The Journal Of Dermatology**, Londres, v. 37, n. 5, p. 426-430, fev. 2010.

VAN LÜMIG, P.p.m. et al. Safety of treatment with biologics for psoriasis in daily practice: 5-year data. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, Amsterdam, v. 26, n. 3, p.283-291, mar. 2011.

VENTURA-RÍOS, L. et al. Terapia biológica: sobrevida y seguridad en padecimientos reumáticos. Resultados del Registro Nacional Biobadamex 1.0. **Reumatología Clínica**, Barcelona, v. 8, n. 4, p. 189-194, jul. 2012.

VIDIGAL, F.C. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. **BMC Public Health**, Londres, v. 13, n. 1, p. 1-10, dez. 2013.

VIGITEL BRASIL 2016. SAÚDE SUPLEMENTAR: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

VILLANI, A. P. et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, St Louis, v. 73, n. 2, p. 242-248, ago. 2015.

WEINSTEIN, G.D.; VAN SCOTT, E.J. Autoradiographic analysis of turnover times of normal and psoriatic epidermis. **The Journal of Investigative Dermatology**, Baltimore, v. 45, n. 4, p. 257-262, jun. 1965.

YANG, Z. et al. The Effect of TNF Inhibitors on Cardiovascular Events in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: an Updated Meta-Analysis. **Clinical Reviews In Allergy & Immunology**, Totowa, v. 51, n. 2, p. 240-247, jun. 2016.

YEUNG, H. et al. Psoriasis Severity and the Prevalence of Major Medical Comorbidity. **Jama Dermatology**, Chicago, v. 149, n. 10, p. 1173-1179, out. 2013.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado como participante de uma pesquisa. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Essa pesquisa avaliará os efeitos colaterais na pele pelo uso da medicação da sua doença (infliximabe, etanercepte ou adalimumabe). Os efeitos colaterais são reações não esperadas que podem acontecer durante o uso do remédio. Você será acompanhado através de consultas com o dermatologista e terá seu corpo examinado. Se aparecer alguma reação e não for possível saber o que é só através do exame da pele, você será submetido a um exame de biópsia ou raspado da lesão. Através desse estudo, poderemos avaliar os efeitos colaterais que surgem com as medicações para o tratamento da sua doença.

Trata-se de uma participação voluntária. O pesquisador também não receberá pagamento para a realização da pesquisa e se compromete a usar seus dados somente para esse estudo.

A qualquer momento você poderá se recusar a continuar participando da pesquisa sem que isso lhe traga prejuízo, como a suspensão do seu tratamento. As informações obtidas pela pesquisa não permitirão a sua identificação, exceto pelo pesquisador. Os resultados de todos os pacientes do estudo serão divulgados somente entre os profissionais estudiosos do assunto.

Endereço dos responsáveis pela pesquisa:

<p>Nome: Karine Paschoal Botelho Instituição: Centro de Dermatologia Dona Libânia Endereço: Rua Pedro I, 1033 Telefones para contato: (85) 3101-5435/ (85) 98826-8528</p>
--

<p>ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Dermatologia Dona Libânia – Rua Pedro I, 1033 - Centro, fone: 3101-5435. O CEP é a instância responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.</p>

O abaixo assinado _____, _____anos,

RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa	Data	Assinatura
Nome do pesquisador	Data	Assinatura
Nome da testemunha (se o voluntário não souber ler)	Data	Assinatura
Nome do profissional	Data	Assinatura que aplicou o TCLE

APÊNDICE B – FICHA DEMOGRÁFICA**Nome:****Número prontuário:****Idade:****Data de nascimento:****Sexo:****Endereço:****Telefones:****Peso (kg):****Altura (cm):****Cintura abdominal:****Doença:****Ano diagnóstico:****Fator reumatoide: () positivo****() negativo****Medicações prévias:****PPD:****Profilaxia com isoniazida: () sim () não****Anti-TNF em uso:****Data de início do anti-TNF:****PASI/DAS28 de início:****Medicações antireumáticas associadas e doses:****Uso de corticoide: () sim****() não****Data início corticoide:****Dose de corticoide:****Co morbidades:****Tabagismo: () sim****() não****Terapias para comorbidades:**

APÊNDICE C – FICHA DE REGISTRO DE CONSULTAS

CONSULTA número:

Paciente:

Prontuário:

Data:

PASI/DAS28:

Terapia vigente:

Efeitos adversos cutâneos? () SIM

() NÃO

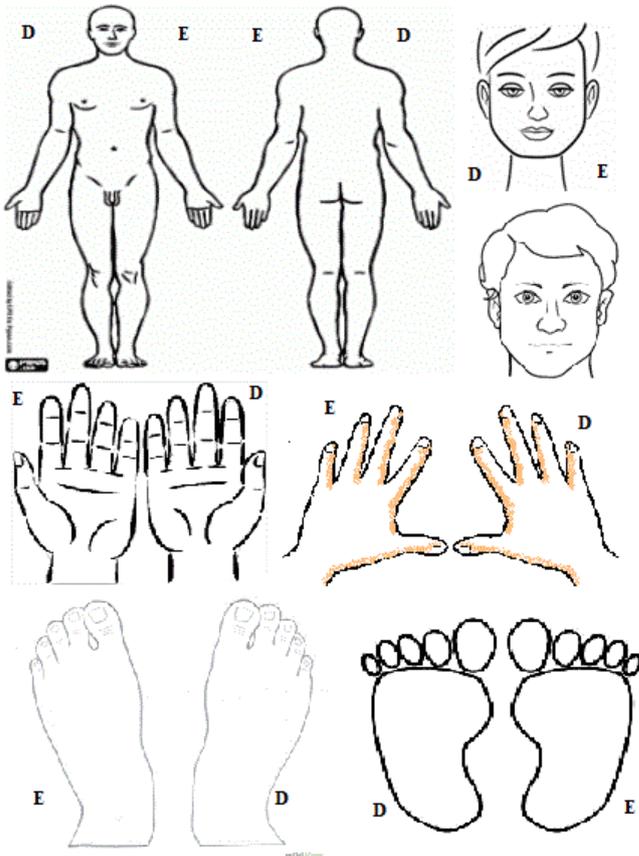
Exame físico:

Gravidade: () leve

() moderada

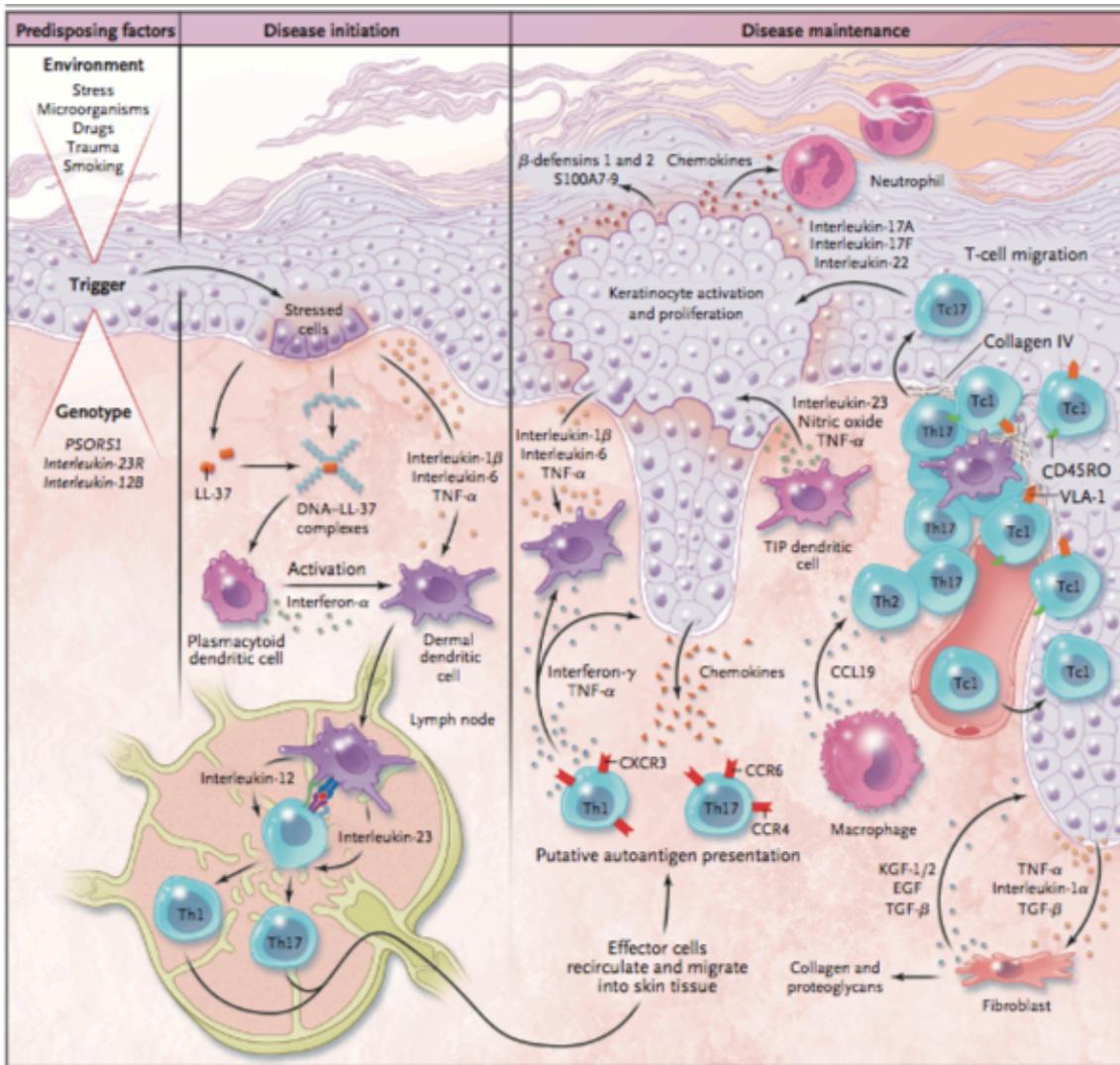
() grave

Diagnóstico:



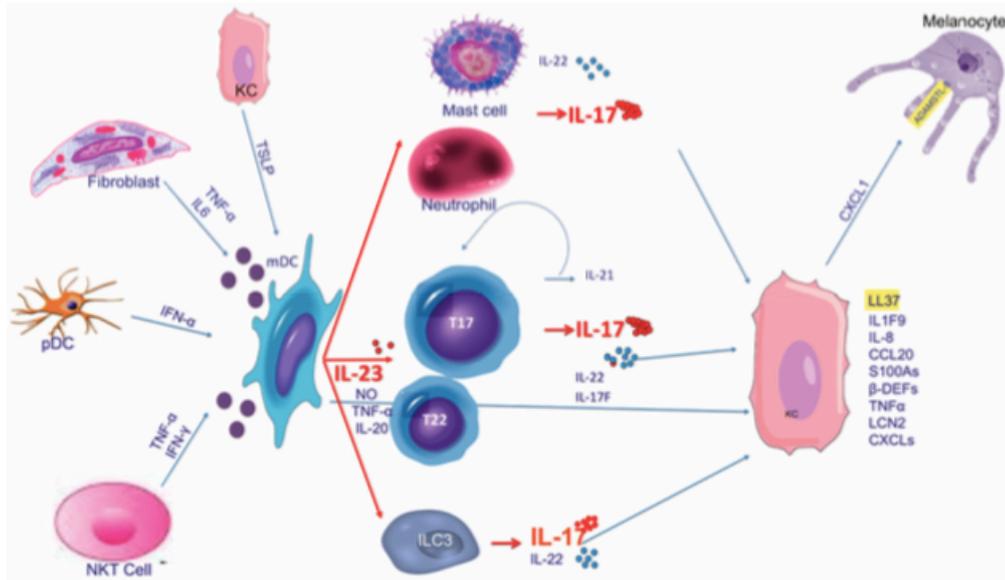
CONDUTA

ANEXO A - MODELO IMUNOPATOGÊNICO DA PSORÍASE

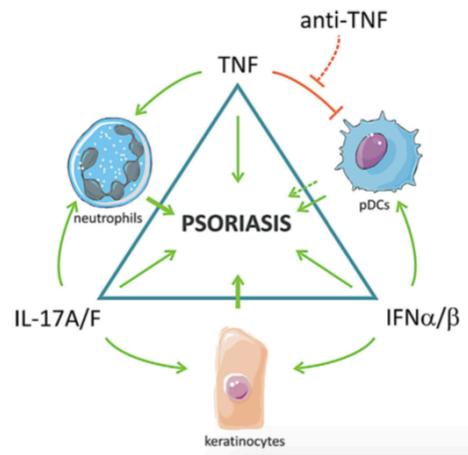


Fonte: NESTLE; KAPLAN; BARKER, 2009.

ANEXO B - MODELO PATOGENÉTICO DA PSORÍASE BASEADO NO EIXO DE CITOCINA IL-23/IL-17

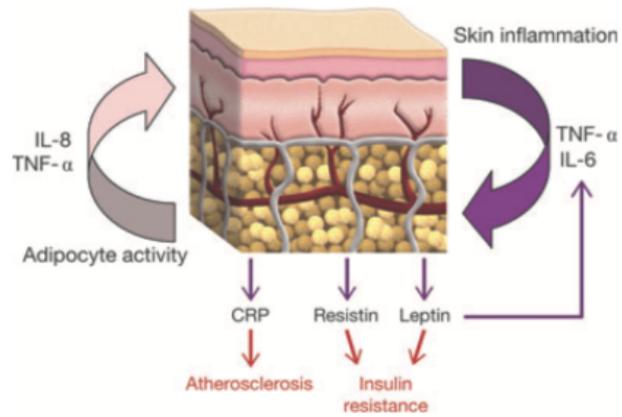


Fonte: CHIRICOZZI et al., 2018.

ANEXO C - INTERAÇÃO ENTRE TNF E IL-17

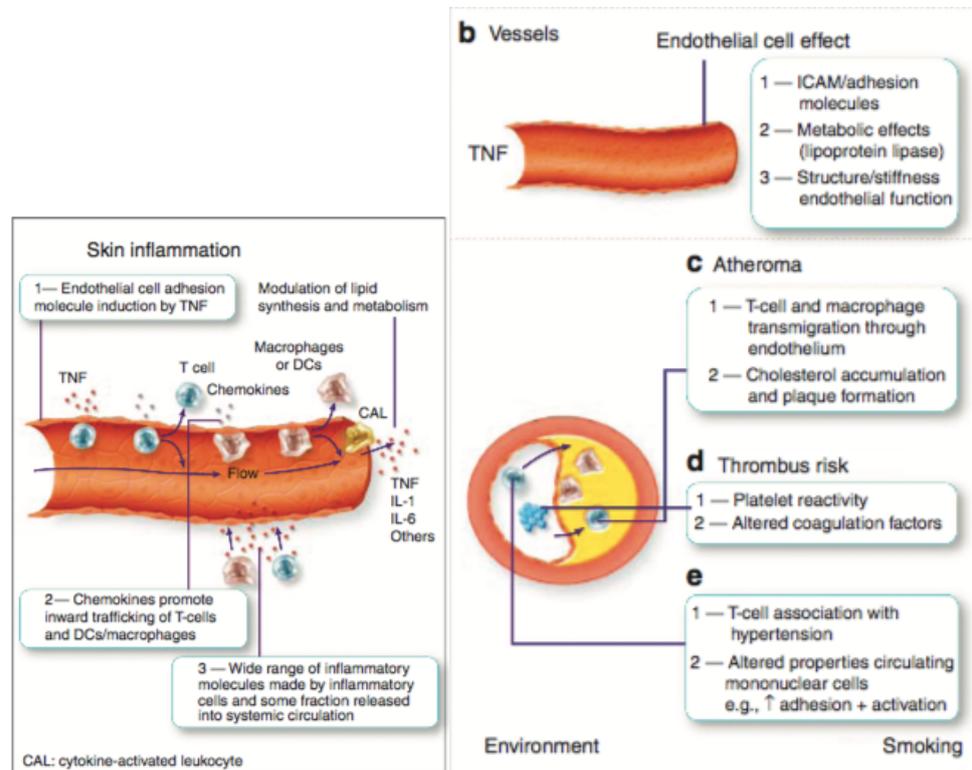
Fonte: GRINE et al., 2015.

ANEXO D - MODELO HIPOTÉTICO DE INTERAÇÃO ENTRE A INFLAMAÇÃO CUTÂNEA PROMOVIDA PELA PSORÍASE E O TECIDO ADIPOSO



Fonte: REICH, 2012.

ANEXO E – INTERAÇÃO ENTRE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E A FORMAÇÃO DA PLACA ATEROSCLERÓTICA



Fonte: DAVIDOVICI et al., 2010.

ANEXO F – PASI SCORE

UNIDADE	Eritema	Infiltração	Descamação	Soma	X área % C	Produto	X Constante	Total
Cabeça	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,1	
Tronco	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,3	
MMSS	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,2	
MMI	0 a 4	0 a 4	0 a 4	0 a 12	1 a 6	=	0,4	
TOTAL								PASI = 0 a 72

Escala de avaliação de cada item: eritema, infiltração e descamação.

- 0 = Ausente
- 1 = Leve
- 2 = Moderado
- 3 = Grave
- 4 = Muito grave

Escala de avaliação de área:

- 1 = < 10%
- 2 = 10 a < 30%
- 3 = 30 a < 50%
- 4 = 50 a < 70%
- 5 = 70 a < 90%
- 6 = 90 a 100%

Fonte: MARQUES, 2012.

ANEXO G – DLQI-BRA SCORE

· ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA (DLQI)

Nome do Hospital: _____ Data: _____
 Nome do Paciente: _____ Endereço: _____
 Diagnóstico: _____ Escore DLQI: _____

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

1. Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida?
 Muitíssimo Muito Um pouco Nada
2. Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele?
 Muitíssimo Muito Um pouco Nada
3. Na última semana, quanto sua pele interferiu em suas compras ou em suas atividades dentro e fora de casa?
 Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
4. Na última semana, quanto sua pele influenciou a escolha das roupas que você vestiu?
 Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
5. Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer?
 Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
6. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?
 Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola?
 Sim Não Não relevante

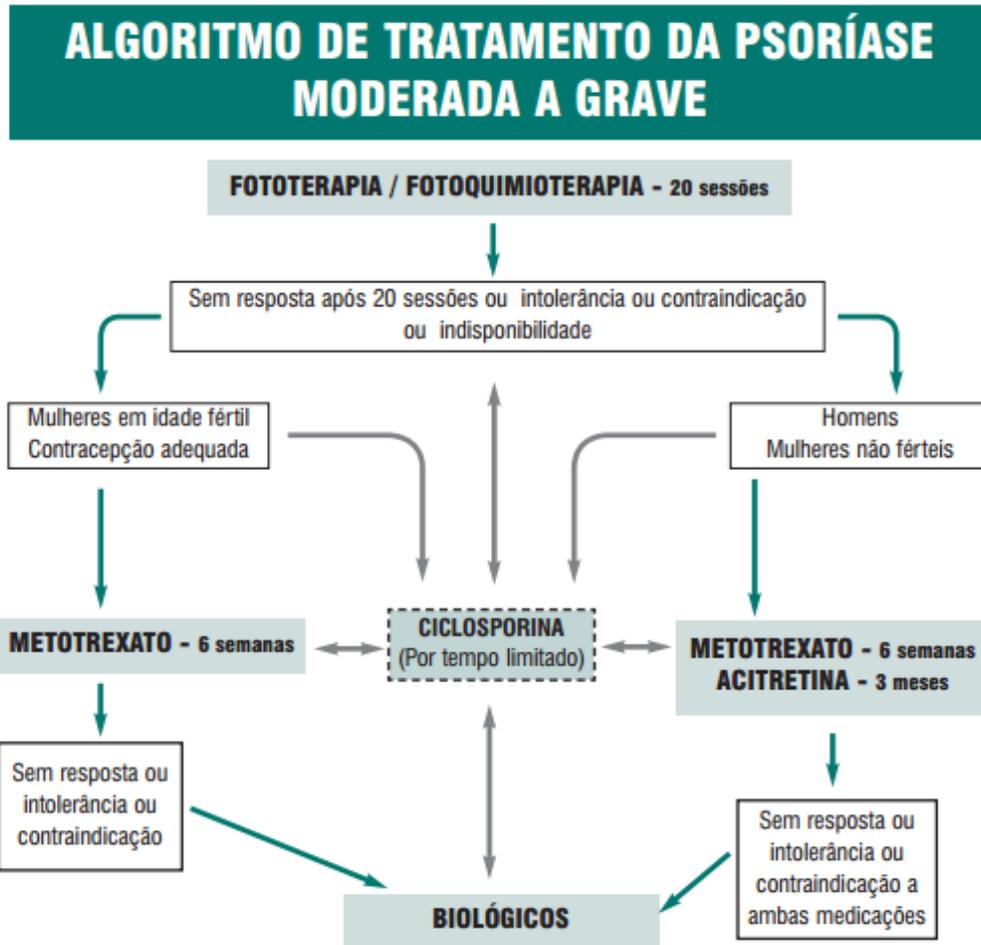
Caso sua resposta seja NÃO, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola?
 Muito Um pouco Nada

8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?
 Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?
 Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
10. Na última semana, quanto seu tratamento de pele foi um problema, deixando sua casa desorganizada ou tomando muito de seu tempo?
 Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

Pedimos a gentileza de verificarse todas as perguntas foram respondidas. Muito obrigado!

Fonte: MARTINS; ARRUDA; MUGNAINI, 2004.

ANEXO H – ALGORITMO DE TRATAMENTO DA PSORÍASE



Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2012.