

CAROLINA LEITE COVALSKI

AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PSORÍASE

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina.

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2008

CAROLINA LEITE COVALSKI

AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PSORÍASE

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina.

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício Pereira

Professor Orientador: Profa. Eliana Ternes Pereira

Professor Co-Orientador: Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2008

Aos meus pais, Carlos e Eufrázia, exemplos de honestidade, amor e respeito, pelo apoio incondicional em todos os momentos, eu dedico este trabalho. Os ensinamentos e tudo o que fizeram por mim foram essenciais à minha vida profissional.

Ao Ademar, pelo exemplo e incentivo, por muitos momentos traduzidos em atenção e carinho.

À minha prima Cristina, uma irmã por escolha, sempre dedicada e estudiosa.

Às minha madrinha Clarice pelas diversas conversas e orientações, principalmente nos momentos mais nebulosos.

Às minhas avós, Clélia e Clessi, que acompanharam minha jornada de estudos com orgulho e carinho. Aos meus avôs, João e Ilo – muitas saudades – que não puderam estar comigo neste momento, mas certamente orgulhosos e felizes com minha graduação.

Às tias e tios, primas e primos, que acompanharam a conquista de um sonho.

Aos meus queridos amigos, distantes ou próximos e aos meus colegas, pela troca de experiências, pela companhia e solidariedade. Em especial à minha dupla de internato, Tânia, pela amizade sincera e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus orientadores, Dr. Ivânio Alves Pereira e Dra. Eliana Ternes Pereira, excelentes professores, médicos brilhantes, por tornar possível a realização deste trabalho, pela dedicação em orientar e ensinar com competência e disponibilidade em todas as etapas deste projeto. Ainda pela confiança depositada em mim na realização deste estudo de grande importância.

Ao Dr. Daniel Holthausen Nunes, exemplo de competência e pela valiosa colaboração – sem a qual não seria possível a realização deste trabalho –, pelos ensinamentos e pela autorização para coleta de dados entre os pacientes sob sua responsabilidade.

À professora Andréia Morales Cascaes, que prestou colaboração essencial na análise estatística dos dados encontrados.

Às residentes do serviço de Dermatologia do HU-UFSC, Ana Kris e Evelyne, pelo auxílio prestado na coleta de dados para este trabalho.

Às colegas Tânia Camargo, Simony Seemann Meurer, Caroline Barros Pizzani, Bianca Comelli Gerent pela amizade e participação neste trabalho.

Às colegas Karina Giassi, pela amizade, pela ajuda e troca de conhecimentos pertinentes em todas as etapas deste projeto.

À colega Marianna Martins Lago, pela amizade e apoio prestado em diversas ocasiões.

Ao colega Oswaldo Petermann Neto pela ajuda e disponibilidade em prestar auxílio quando necessário.

Ao colega Murilo Vieira Coutinho pela voluntariedade em participar do projeto.

Às secretárias do Departamento de Clínica Médica do HU-UFSC pelo atendimento sempre atencioso e pelas diversas orientações prestadas com boa vontade.

Aos funcionários do laboratório do Hospital Universitário da UFSC, pelo auxílio na coleta, no manuseio e na realização dos exames laboratoriais necessários a esse estudo.

À Dra. Maria Léia Campos, então Diretora do HU-UFSC, pela aprovação declarada ao projeto deste estudo.

Ao Conselho de Ética para Pesquisa em Seres Humanos da UFSC pelas orientações prestadas e respeito em relação a este estudo.

À Diretoria do Hospital Nereu Ramos, que permitiu a coleta de dados dentro dessa instituição.

Aos pacientes com psoríase que voluntariamente expressaram desejo em participar deste projeto.

Aos indivíduos classificados como grupo controle, voluntários saudáveis que aceitaram prontamente o convite para fazer parte desta amostra.

RESUMO

RESUMO

Introdução: A psoríase é uma dermatose relativamente comum, cuja patogenia envolve processo inflamatório crônico local e sistêmico. Atualmente, alguns estudos buscam associar as doenças inflamatórias crônicas com aumento de risco para aterosclerose e eventos cardiovasculares.

Objetivo: Avaliar a prevalência dos fatores de risco cardiovascular em pacientes com psoríase, comparando-os com um grupo controle livre de Doenças Inflamatórias Sistêmicas Crônicas.

Metodologia: A amostra (N=53) foi pareada por gênero e idade entre os grupos e todos os participantes foram submetidos à realização de exames e entrevista para preenchimento completo do Protocolo de Risco Cardiovascular em Psoríase. As variáveis foram analisadas para frequências, porcentagens, médias e associação significativa com psoríase, através do teste qui quadrado ($p < 0,005$) com intervalo de confiança de 95%.

Resultados: Houve significância estatística para a associação de psoríase com razão CT/HDL-c alterada (índice aterogênico), o que traduz uma alteração de perfil lipídico. Além dos achados principais, foi significativa a correlação de predisposição para psoríase em indivíduos com familiares afetados pela doença.

Conclusão: Psoríase é associada a maior prevalência de índice aterogênico na nossa amostra.

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a relatively common skin condition, which involves chronic local and systemic inflammatory process. Currently, some studies seek to involve the chronic inflammatory disease with increased risk for atherosclerosis and cardiovascular events.

Objective: To evaluate the prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis, comparing them with a healthy control group, without chronic inflammatory systemic diseases.

Methodology: The sample (N = 53) was matched by gender and age between the groups and all participants were subjected to laboratory tests and interviews to complete the Protocol of Cardiovascular Risk in Psoriasis. The variables were analyzed for frequency, percentage, average and a significant association with psoriasis, through the chi square ($p < 0005$) with a confidence interval of 95%.

Results: There was a statistically significant association between psoriasis and rightly cholesterol / HDL-cholesterol (atherogenic index), which reflects a change in lipid profile. Besides the main findings was the significant correlation of predisposition for psoriasis in individuals with family members affected by the disease.

Conclusion: Psoriasis is associated with increased prevalence of atherogenic index in our sample.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Imagem de lesão cutânea da psoríase, para ilustração do quadro clínico.....	07
Figura 2 – Frequência e porcentagem de pacientes sem psoríase e com psoríase na amostra do estudo.....	19
Figura 3 – Frequência e porcentagem de pacientes do sexo feminino e masculino sem psoríase e com psoríase.....	20
Tabela 1 – Média, mediana e desvio padrão para idade, índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal (CA) em voluntários sem e com psoríase.....	21
Tabela 2 – Obesidade, DM, e perfil lipídico no grupo de pacientes sem psoríase e com psoríase.....	23
Tabela 3 – Associação entre obesidade, DM e perfil lipídico com psoríase.....	25
Tabela 4 – Fatores de risco cardiovascular e história familiar de psoríase em pacientes sem psoríase e com psoríase.....	27
Tabela 5 – Associação dos fatores de risco cardiovascular e história familiar para psoríase em pacientes com psoríase.....	28
Tabela 6 – Índice de severidade da Psoríase nos pacientes do grupo afetado (Grupo 1), correlacionado com achado de dislipidemias nos mesmos indivíduos.....	29

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Acta Derm Venereol – *Acta Dermato-Venereologica Journal*

Annu Rev Pathol – *Annual Review Pathology*

AR - artrite reumatóide

Arq Bras Cardiol – Arquivos Brasileiros de Cardiologia

AVE - acidente vascular encefálico

Br J Dermatol – *British Journal of Dermatology*

cm – centímetros

Cols.- colaboradores

CISDs – *chronic inflammatory systemic diseases* (Doenças Inflamatórias Sistêmicas Crônicas)

Clin Chem – *Clinical Chemistry*

Clin Chim Acta – *Clinica Chimica Acta*

Clin Dermatol – *Clinics in Dermatology*

Clin Exp Immunol – *Clinical & Experimental Immunology Journal*

Clin Rev Allergy Immunol – *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*

CT – colesterol total

DAC – doença aterosclerótica

DCV – doença cardiovascular

DM – diabetes melito

Eur J Epidemiol – *European Journal of Epidemiology*

FIG. – figura

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HDL - lipoproteína de alta densidade

HLA – antígenos leucocitários humanos (antígenos de histocompatibilidade)

HU – Hospital Universitário

IAM - infarto agudo do miocárdio

IC - intervalo de confiança

IC95% - intervalo de confiança de 95%

IFP – interfalângiana

IFN – interferon

Ig - imunoglobulina

IL - interleucina

IMC - índice de massa corporal

Immunol Lett – *Immunology Letters Journal (European Federation of Immunological Societies)*

J Acad Eur Dermatol Venereol – *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*

J Am Acad Dermatol – *Journal of the American Academy of Dermatology*

J Drugs Dermatol – *Journal of Drugs in Dermatology*

J Invest Dermatol – *Journal of Investigative Dermatology*

kg/m² – quilogramas por metro quadrado (razão de peso corporal/altura ao quadrado)

LDL - lipoproteína de baixa densidade

LDLox - lipoproteína de baixa densidade oxidada

LES - lúpus eritematoso sistêmico

Mediators Inflamm – *Mediators of Inflammation*

mg/dl – miligramas em 100ml (uso para parâmetros laboratoriais em nível sérico)

MHC – complexo principal de histocompatibilidade

Nat Immunol – *Nature Immunology Journal*

N Eng J Med – *New England Journal of Medicine*

PA - pressão arterial

PASI – índice de área e severidade da psoríase

PCR - proteína C reativa

PloS Med – *PLoS Medicine (Public Library of Science)*

PRCP – Protocolo de Risco Cardiovascular em Psoríase (elaborado para este estudo)

Proc Natl Acad Sci – *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*

TAB - tabela

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (para uso neste estudo)

TG – triglicerídeos

TGF – fator de crescimento transformante

TNF - fator de necrose tumoral

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO.....	i
FOLHA DE ROSTO.....	ii
DEDICATÓRIA.....	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
LISTA FIGURAS E DE TABELAS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
SUMÁRIO.....	xii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3 JUSTIFICATIVA.....	12
4 OBJETIVO.....	14
4.1 Objetivo Geral.....	14
4.2 Objetivos Específicos.....	14
5 METODOLOGIA.....	15
5.1 Desenho do Estudo.....	15
5.2 Local da Pesquisa.....	15

5.3	Amostra.....	15
5.3.1	Grupo de Estudo (Grupo 1).....	15
5.3.2	Grupo Controle (Grupo Zero).....	16
5.3.3	Crêterios de Exclusão.....	16
5.4	Procedimentos.....	16
5.5	Análise Estatística.....	18
5.6	Aspectos �ticos.....	18
6	RESULTADOS.....	19
7	DISCUSSÃO.....	31
8	CONCLUSÃO.....	36
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
	NORMAS ADOTADAS.....	43
	ANEXO I.....	43
	ANEXO II.....	44
	ANEXOS III.....	46
	APÊNDICE I.....	48
	APÊNDICE II.....	51

1. INTRODUÇÃO

A psoríase é uma dermatose relativamente comum, crônica e de etiologia incerta, classicamente caracterizada por alterações na epiderme e na derme, promovendo impacto considerável na qualidade de vida¹. É classificada como doença de lesões eritemato-escamosas e geralmente abre seu quadro clínico com sintomas dermatológicos. Pode ocorrer em qualquer idade e em ambos os sexos, mas observa-se maior incidência de início na fase adulta e antes da quarta década de vida². Apesar da etiologia da psoríase ser desconhecida, sua predisposição genética já está fortemente elucidada. Estudos populacionais demonstram agregação familiar em trinta por cento dos pacientes que referem familiares afetados por psoríase^{3,4}. Ainda, diferentes associações foram observadas em relação aos tipos especiais de psoríase, como artropática e palmo-plantar, por exemplo, havendo forte sugestão para pensarmos que o padrão de doença também possa ser geneticamente pré-determinado².

Na patogenia da psoríase, há um encurtamento do ciclo germinativo epidérmico, com aumento das células em proliferação e menor *turn over* celular da epiderme no local da lesão psoriásica. Toda pele do paciente com psoríase possui proliferação epidérmica acelerada, mesmo em regiões de integridade cutânea. A proliferação epidérmica por si não explica a psoríase, pois fatores inflamatórios locais e sistêmicos são de grande importância para a gênese da doença². O centro da patogênese da psoríase é um desequilíbrio de citocinas inflamatórias locais e sistêmicas⁵, o que classifica essa dermatose como uma doença de inflamação crônica – uma *CISDs* (*Chronic inflammatory systemic disease*), como Lupus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide e doença de Crohn, entre outras⁵. A possibilidade de que as *CISDs* possuam processos inflamatórios semelhantes é sugerida por evidências epidemiológicas que demonstram que os pacientes com uma dessas doenças são mais suscetíveis que grupos-controle para desenvolverem outras *CISDs*⁵.

A constatação de que é uma doença mediada por distúrbio da imunidade humoral forma a base de compreensão da psoríase^{1,2}. A explicação mais aceita é de que um antígeno na epiderme ou infecção por estreptococo beta-hemolítico dá início a um distúrbio de ativação das células T no sangue periférico – visando a captação do antígeno por células CD4 e, menos, por CD8, aumentando estas frações de linfócitos T no sangue^{2,6}. A cronicidade das

lesões pode ser explicada pela falha dos queratinócitos psoriásicos em responder às citocinas supressoras produzidas por células CD8 (citotóxico), como INF-gama, TNF-alfa e TGF-beta^{2,6}. A ação destas citocinas na suspensão do processo inflamatório ou na resolução da psoríase ainda está a ser elucidada completamente².

A psoríase afeta a pele, o escalpo e as unhas através de processo inflamatório. Ocasionalmente, afeta também articulações provocando uma entidade reumatológica denominada artrite psoriásica, cujo aparecimento pode determinar o diagnóstico da própria psoríase em uma pequena proporção dos indivíduos com a doença dermatológica^{1,2,3,6}. A característica cíclica do quadro clínico é dada pela presença de surtos (exacerbação das lesões) e remissão (acalmia) das lesões, sendo que fatores estressantes físicos ou emocionais podem mediar uma exacerbação. A recorrência dos ciclos e a gravidade do quadro clínico dermatológico ou artropático é individual de cada paciente e, como já citado, pode possuir associação na história familiar de parentes com psoríase^{1,3}.

São postulados três sítios básicos de anormalidades genéticas nos pacientes com psoríase². Ela pode estar expressa ao nível da célula T – CD4 ou CD8 – resultando em perfil diferenciado do normal em relação à produção e liberação de citocinas, permitindo proliferação anormal dos queratinócitos. O próprio queratinócito – como já citado – poderia estar alterado em relação à forma como responde às mesmas citocinas – principalmente às inibitórias do seu crescimento. Por fim, há um conhecido aumento de antígenos do tipo HLA na psoríase, sendo muito provável um desvio do padrão da estrutura de uma molécula do MHC responsável por apresentação de antígenos².

Destaca-se a importância da resposta inflamatória local e sistêmica e do estresse oxidativo na evolução da psoríase, o que explica a exuberância do quadro clínico e a presença de co-morbidades possíveis⁷. Em estudos atuais, é comum a associação de síndrome metabólica, aterosclerose e eventos tromboembólicos nos acometidos por *CISDs*^{3,5}. Investigações epidemiológicas documentam mais tabagismo e maiores índices de DM, HAS e dislipidemia nos pacientes com psoríase – o que representa alta prevalência dos fatores clássicos de risco cardiovascular, conferindo ao portador da dermatose um maior risco para doenças ateroscleróticas⁸⁻¹³.

Como co-morbidades da própria psoríase, estudos demonstram um grupo distinto de desordens, como colite, DM, síndrome metabólica e HAS^{1,14}. Novamente, observa-se que os

três últimos são fatores de risco bem determinados para o desenvolvimento de doença cardiovascular.

A aterosclerose é uma entidade de caráter progressivo pelo acúmulo de lipídios e elementos de fibrose em grandes artérias e é o fator principal de desenvolvimento das cardiopatias, IAM e AVE^{5,19}. As Doenças Cardiovasculares (DCV) vêm sendo encontradas como importante causa de morbi-mortalidade nos pacientes com *CISDs*⁵ e esse dado está claramente associado ao decréscimo na expectativa de vida desses indivíduos⁵. Na AR, por exemplo, as DCV são as principais causas de mortalidade entre os portadores¹⁶⁻¹⁹.

Para aterogênese, classicamente se enfatizava apenas a relação direta de altos níveis do colesterol total com a formação das placas de ateroma. Nos últimos quinze anos, porém, surgiram evidências crescentes de que o processo inflamatório sistêmico e alguns mecanismos imunológicos possuem papel significativo no surgimento e na evolução dessa entidade^{5,16-18}. Há indícios que processos mediados por imunidade podem aumentar a presença de fatores classicamente aterogênicos, como dislipidemia e, ainda, é provável que tenham a capacidade de converter uma placa estável em instável e induzir trombose na placa de ateroma⁵. Essas conclusões são baseadas em muitos estudos que demonstram maior número de macrófagos, monócitos e linfócitos T nas placas de ateroma – ou seja células da imunidade ativadas por MHC⁵.

A partir das evidências encontradas para a correlação de condições inflamatórias crônicas com aterosclerose – e DCV, por conseguinte – nasce a importância em se analisar um perfil de maior prevalência dos clássicos fatores de risco para DCV nos portadores de psoríase para, a partir de então, estimular medidas médicas de prevenção da aterosclerose e de eventos cardiovasculares (IAM, AVC) nos indivíduos suscetíveis. Com esse enfoque, surgem alguns estudos atuais considerando fatores como DM, dislipidemia, tabagismo, HAS, obesidade, DCV prévia ou familiar, com psoríase – nos quais também documenta-se associação com a gravidade clínica da dermatose^{11,20,21,23}.

A nossa hipótese a ser confirmada é a de que a psoríase confere maior risco para doenças cardiovasculares a partir de um incremento na prevalência dos fatores clássicos de risco cardiovascular, ou seja, desejamos apontar a presença de psoríase como fator condicional para DCV. O objetivo claro é de se estabelecer diagnósticos precoces e terapias preventivas para DCV e evitar, quando possível, os fatores de risco clássicos no paciente com psoríase – considerando-o mais susceptível para tal.

Os parâmetros considerados alterados para cada variável analisada serão aqueles que conferem anormalidade ou excesso segundo as mais atuais diretrizes médicas. Será avaliada a presença dos fatores clássicos de risco para DCV, assim como fatores predisponentes, fatores novos – como excesso de ácido úrico sérico e uso crônico de corticoesteróides sistêmicos – além do grau de atividade inflamatória da psoríase, indicados pelo PASI e pela presença de artrite psoriásica diagnosticada.

A partir dos dados publicados sobre o assunto, pode-se visualizar a necessidade e a importância da prevenção dos eventos tromboembólicos e cardiovasculares em nível ambulatorial de modo a aumentar o reconhecimento do médico quanto à presença de aterosclerose subclínica para que sejam estabelecidas medidas de prevenção geral, ou mesmo, terapêuticas precoces que evitem eventos de grande impacto como IAM e AVC.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A Psoríase

A palavra *psoríase* vem do grego e se traduz como *erupção sarnenta*. Não é doença transmissível, mas de desordem imunitária e afeta de 2 a 3% da população mundial, ou seja, cerca de 190 milhões de pessoas^{5,8,24}. Manifesta-se em homens e mulheres com igual prevalência e pode surgir em qualquer época da vida^{8,24}, sendo mais observado o aparecimento entre a segunda e quarta décadas de vida². O tipo mais comum de psoríase está associado a um curso mais severo de sintomas e relaciona-se à prevalência de antígenos leucocitários do tipo HLA (antígenos leucocitários humanos/*human leukocyte antigen* – que são moléculas do MHC, complexo principal de histocompatibilidade/*major histocompatibility complex*)¹. No ano de 2006, investigadores da Universidade de Michigan, EUA, revelaram que uma variação genética comum em um gene do sistema imune torna muito mais provável o desenvolvimento da psoríase. O estudo foi publicado no *American Journal of Human Genetics* e infere que a variação genética denominada PSORS1 afeta um entre os vinte alelos do gene HLA-C, predispondo à psoríase, o que não significa que todo indivíduo com esta variação vá desenvolver a doença – causada por uma combinação de fatores em pessoas suscetíveis. Fenômenos emocionais e infecções abrem o quadro clínico ou o exacerbam, atuando como fatores desencadeantes da predisposição genética^{1,4}. Dentre as infecções, destaca-se o estreptococo beta-hemolítico que costuma associar-se à primeira manifestação da doença, quando – em indivíduo suscetível – o sistema imunitário é fortemente ativado contra a infecção estreptocócica e permanece desordenadamente ativo após resolução da infecção²⁵. A recorrência de novas exacerbações, assim como a gravidade da apresentação clínica é variável para cada paciente^{1,25}.

A psoríase tende a provocar grande impacto na vida dos acometidos, principalmente em relação ao quadro cutâneo exuberante. A defesa epidérmica normal é constituída de 3 elementos²:

(1) Barreira física da epiderme, que inclui a capacidade de produção do extrato córneo e mucoso na pele e mucosa, respectivamente. Na psoríase, esta primeira barreira é cronicamente alterada na pele, porém a mucosa é poupada.

(2) Barreira química, constituída por peptídeos antimicrobianos e proteínas – ambos de suma importância na formação da microbiota fisiológica do tecido cutâneo.

(3) Os microorganismos nativos que, unidos à barreira química, fazem indução antimicrobiana através de peptídeos “antibióticos” que são produzidos a partir de estímulo – aumento de citocinas inflamatórias de primeira linha – e, mais importante, por contato direto com outros organismos e seus componentes (não necessariamente antígenos) em nível sistêmico. Na pele, a defesa antimicrobiana ativa o recrutamento de neutrófilos, ativando os queratinócitos, portanto compreende-se o porquê uma infecção bacteriana pode exacerbar ou abrir um quadro de lesões psoriásicas. Com a ativação dos neutrófilos, ocorre um aumento de interleucinas e fator de crescimento alfa – que são atrativos de mediadores inflamatórios na psoríase. O recrutamento das células T de defesa é o fator final, que provoca estímulo à produção das citocinas inflamatórias primárias e um provável recrutamento de células mononucleares da defesa imunológica.

As lesões cutâneas preferencialmente abrem o quadro clínico da doença e se localizam principalmente em escalpo, região periumbilical, regiões palmares e plantares, joelhos, regiões tibiais anteriores, cotovelos, região lombar e unhas – exemplo de lesões psoriáticas na figura 1. Classicamente, a psoríase se caracteriza por alterações na epiderme e na derme¹. Na epiderme, manifesta-se por hiperproliferação dos ceratinócitos e infiltrado leucocitário constituído de linfócitos T e granulócitos; já na derme, observa-se expansão vascular, ativação de fibroblastos e alteração na produção de citocinas pró-inflamatórias^{1,4,26}. Clinicamente, suas lesões caracterizam-se por placas eritematosas crônicas cobertas por escamas branco-prateadas, por vezes, causando prurido intenso referido como queixa principal em consultas médicas.

Figura 1 – Imagem de lesão cutânea da psoríase, para ilustração do quadro clínico.



Fotografias das lesões em membros inferiores de paciente com psoríase.

Banco de dados na internet, disponível em <http://dermis.net>.

Existem evidências do caráter hereditário da psoríase, embora sua forma de transmissão não esteja determinada. A ocorrência de muitos casos nos quais não se comprova o componente genético sugere mutação espontânea ou transmissão não explicada. Estudos observam uma incidência para psoríase em 6,4% dos familiares de indivíduos já diagnosticados^{3,4}. O risco estimado para filhos com apenas um dos pais acometido é de 20% para desenvolver a doença, porém, se ambos os pais exibem sintomas, o risco dos descendentes sobe para aproximadamente 75%¹. Em gêmeos monozigóticos, se um apresentar psoríase em qualquer época da vida, a chance do outro é de aproximadamente 55%¹. Observa-se, então, que a psoríase não obedece aos padrões clássicos de herança genética^{3,4}, embora seu caráter hereditário seja bastante expressivo.

O quadro clínico da psoríase se caracteriza por ciclos de exacerbação e remissão, cuja condição inflamatória crônica se mantém e se agrava fazendo quadros agudos em lesões cutâneas e articulares nos momentos de crise^{27,28}. Pode-se esperar que a doença seja de difícil controle e que traga importante morbidade física e psíquica aos afetados. Novas evidências sobre seu surgimento considerando a associação com distúrbio da imunidade têm levado

médicos a tratarem seus pacientes com medicamentos moduladores da imunidade humoral com boa eficácia mesmo em casos refratários. Assim como há evidências que suportam a base inflamatória crônica e sistêmica da psoríase, também há para o embasamento da aterosclerose – o que incita pesquisadores a examinar o risco para aterogênese em pacientes com condições inflamatórias crônicas, como as doenças auto-imunes e neste grupo, a psoríase^{5,23}.

Destaca-se a importância da resposta inflamatória local e sistêmica e do estresse oxidativo na evolução da psoríase e, a partir disso, infere-se uma série de co-morbidades associadas^{1,45}. Síndrome metabólica e maiores índices de eventos cardiovasculares são associados à psoríase^{8-14,46}. Estudos atuais encontrados na revisão bibliográfica sobre o assunto documentam que mais altas prevalências de DM, HAS e dislipidemia são encontradas em grupos acometidos por psoríase, assim como maior índice de tabagismo é observado entre esses indivíduos – formulando a hipótese de que a própria dermatose seria uma condição de risco para eventos cardiovasculares e tromboembólicos.

Aterosclerose e Risco Cardiovascular em Psoríase

Como previamente citado, a psoríase cursa com inflamação sistêmica e crônica, o que hoje é implicado fortemente na patogênese da aterosclerose – causa da grande maioria das doenças cardiovasculares. Evidências apontadas em um grande número de estudos recentes – incluindo estudos genéticos – sugerem que as doenças que cursam com inflamação crônica e as injúrias cardiovasculares – incluindo a aterosclerose – possuem patogenia comum no que rege o envolvimento de citocinas inflamatórias como TNF- α ; IL-1 e 2; IFN- α ^{5,44}. O Interferon-alfa provavelmente contribui para proliferação descontrolada dos queratinócitos epidérmicos na psoríase, por inibir a apoptose⁵. A IL-2 estimula a proliferação de células T e o TNF- α ativa e eleva a proliferação de queratinócitos, além de estimular as células T e a produção de citocinas e quimiocinas dos macrófagos e aumentar a expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular⁴⁷⁻⁴⁹.

A patogenia comum entre psoríase, aterosclerose – e doenças cardiovasculares conseqüentemente – inclui processos imunológicos com ativação de uma série de células inflamatórias e marcadores locais (placas de psoríase, placas de ateroma) e sistêmicos^{5,19,50}, que resultam tanto na formação das lesões cutâneas psoriásicas quanto na rotura de placas de ateroma⁵ – formando fragmentos soltos no intravascular, que podem provocar oclusão de vasos de menor calibre, o que causa isquemia tecidual (mais importante em miocárdio e córtex cerebral para essa abordagem). Assim, podemos inferir que tanto a psoríase quanto a aterosclerose são doenças mediadas por células T que expressam uma série de citocinas ativadas por resposta imune desordenada.

O primeiro passo para a formação da placa de ateroma é a alteração de função do endotélio vascular⁵. O LDL-colesterol se acumula nas paredes do vaso e sofre oxidação progressiva, enquanto o próximo passo envolve o recrutamento de leucócitos (monócitos e células T) que migram por diapedese para dentro da lesão em desenvolvimento. O acúmulo de macrófagos ativa citocinas e enzimas, incluindo as metaloproteinases – que degradam o tecido conectivo da matriz endotelial^{5,50}. O próximo passo é a formação de uma fibrose mais avançada na lesão – que é caracterizada por acúmulo de debris ricos em lipídios e células musculares lisas (do próprio endotélio). Essa lesão geralmente possui uma capa fibrótica composta de células de músculo liso e matriz extracelular – que circundam um núcleo necrótico e rico em lipídios^{5,50,52}.

Há uma numerosa lista de fatores genéticos e ambientais para aterosclerose encontrada em diversos tipos de estudos. Fatores com componente genético incluem aumento dos níveis de LDL-colesterol, baixos níveis de HDL-colesterol, HAS, aumento dos níveis de homocisteína, história familiar para DCV, DM, obesidade, síndrome metabólica e níveis elevados de moléculas de inflamação crônica – como a proteína C reativa^{5,52}. Fatores ambientais incluem dietas hiperlipídicas, tabagismo, sedentarismo, baixos níveis de antioxidantes e presença de agentes infecciosos (Fig.2).

Em estudo clínico por Mc Donald e Calabresi⁵³, o risco de doenças vaso-oclusivas (IAM, tromboflebite, embolia pulmonar e AVE) é demonstrado como 2,2 vezes maior em 323 pacientes com psoríase, ao compará-los com 325 pacientes em tratamento para outras condições dermatológicas. A duração da psoríase clínica não pareceu afetar os resultados dos estudos que foram analisados, porém a extensão do quadro dermatológico se associou a um maior risco cardiovascular em grupos mais velhos⁵³. A extensão do quadro clínico cutâneo é traduzida pelo grau de lesões no PASI.

As DCV respondem como principal causa de morte em nosso país, cerca de um terço dos óbitos para todas as faixas etárias [fonte Ministério da Saúde]. A partir da emissão do atestado de óbito podemos observar que dentre as doenças cardiovasculares em 1998 no Brasil, o AVE foi a primeira causa de morte seguida da doença isquêmica do coração (DIC). Na maioria dos casos, o AVE e a DIC têm etiologia comum e ocorrem a partir de fatores de risco bem estabelecidos. Dados dos estudos de Framingham, MRFIT e PROCAM demonstraram o indiscutível papel das dislipidemias (LDL-colesterol elevado e HDL-colesterol reduzido), HAS, uso crônico do tabaco, idade e DM como fatores de risco independentes para a aterosclerose e conseqüente DIC. Na etiologia do AVE, a HAS é o mais importante fator de risco e a idade avançada é considerada fator de risco para entidades cardiovasculares por grande número de placas ateroscleróticas formadas, principalmente^{28,52}. Além desses, uma série de outros fatores que foram descritos em literatura médica potencializam os fatores clássicos de risco cardiovascular, são os denominados fatores predisponentes. Dentre eles, podemos listar: história familiar precoce de DIC e AVE, obesidade – principalmente a do tipo central – sedentarismo, etnia e fatores psicossociais. Um terceiro grupo de fatores de risco, cujo papel na aterogênese é provável, contudo ainda não totalmente demonstrado, é denominado grupo de fatores condicionais. Nesse grupo encontram-se as condições de inflamação sistêmica crônica^{5,52} – tal qual a psoríase.

A questão principal antes de se traçar uma associação da psoríase com os fatores clássicos de risco cardiovascular é avaliar quais os mecanismos potenciais para este risco nos pacientes com psoríase. Os mecanismos biológicos que contribuem para acelerar o processo de formação da placa de ateroma intravascular e para o aumento das doenças cardiovasculares são ainda pouco elucidados nas *CISDs*⁵, porém, é mais provável que seja um caso de eventos multifatoriais^{5,52}. A priori, devemos observar que a psoríase e as doenças cardiovasculares podem ter desencadeamento semelhante, como já citado, em seguida, observamos se o paciente com psoríase possui mais alta prevalência dos fatores clássicos de risco cardiovascular em relação a indivíduos de mesma faixa etária e sexo que não possuam psoríase. O presente estudo pretende provocar a questão, avaliando pacientes com psoríase diagnóstica em relação à presença dos fatores clássicos de risco para doenças cardiovasculares e aterosclerose – idade avançada, sexo masculino, obesidade, tabagismo, dislipidemia, hereditariedade, episódio de doença cardiovascular prévia, HAS, DM, uso de corticoesteróides sistêmicos cronicamente, uricemia e gravidade da dermatose – documentada pelo PASI e presença de artrite psoriásica. As drogas de tratamento para psoríase, tópicas ou sistêmicas não serão incluídas como parâmetro de avaliação para risco cardiovascular, muito embora novos estudos questionam o uso de alguns medicamentos sistêmicos na patogênese da HAS.

3. JUSTIFICATIVA

As mortes por doenças cardiovasculares representam aproximadamente 30% das causas de todas as mortes no Brasil, sendo o principal grupo de causas em todas as regiões e para ambos os sexos. (Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/MS). Por notada importância, diversos estudos de saúde tendem a classificar fatores de risco para se traçar estratégias de prevenção para os eventos cardiovasculares, como IAM e AVC.

Do ponto de vista epidemiológico, são apresentadas evidências comprovadas da correlação entre inflamação sistêmica e o aumento de incidência para eventos cardiovasculares – sabe-se que a aterogênese é o ponto de partida para tais eventos. Estudos recentes demonstram importante participação da imunidade humoral na formação da placa de ateroma. Assim, há a importância em se traçar objetivamente o aumento de risco para a doença aterosclerótica e cardiovascular nas doenças auto-imunes com a necessidade de alertar médicos que tratam pacientes com psoríase para um possível risco exacerbado para DCV.

A análise detalhada da pesquisa efetuada em literatura médica indexada nos portais Medline, Pubmed e no Portal de Periódicos CAPES, mostrou que existem poucas pesquisas abordando a prevalência de quaisquer fatores de risco cardiovascular em psoríase, justificando assim a realização do presente estudo. Até o presente momento, foram encontradas apenas treze referências que abordam o assunto.

Nos resultados analisados por revisão bibliográfica, há inferência de maior prevalência dos fatores clássicos de risco cardiovascular em pacientes com psoríase comparando-os com um grupo controle. Não há clareza se a própria psoríase seria condição estabelecida para desenvolvimento da aterosclerose e risco para DCV ou se há, nos acometidos por psoríase, maior prevalência de fatores ambientais por condições próprias do indivíduo ou da característica psicológica e psiquiátrica induzida pela própria dermatose crônica. Assim, questionamos se a psoríase, por condição inflamatória crônica será condição de risco para DCV ou se há nos pacientes com psoríase associação com maior índices de tabagismo, dieta hiperlipídica e alcoolismo – pois foram encontradas algumas inferências a esse respeito na pesquisa bibliográfica do perfil do paciente com psoríase. Ainda questionamos, será a genética da predisposição para psoríase cruzada com os genes que aumentam a suscetibilidade

para DCV – história familiar de eventos cardiovasculares ou tromboembólicos associada a história familiar de psoríase?

As respostas para algumas dessas questões justificou o uso a realização do presente estudo. A hipótese principal pesquisada é de que a auto-imunidade – e a condição inflamatória crônica decorrente – pode conferir ao paciente com psoríase maior suscetibilidade para as condições orgânicas que oferecem risco para aterosclerose e DCV (obesidade, dislipidemia, DM, HAS, síndrome metabólica, uricemia elevada e condição inflamatória avaliada por PASI e presença de artrite nos pacientes acometidos por psoríase). Os parâmetros serão avaliados para os pacientes com psoríase diagnosticada e para um grupo controle, pareado por sexo e idade aproximada, selecionado entre outros ambulatórios de dermatologia e de medicina interna – não necessariamente tratando doenças atuais.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral:

O objetivo geral é a avaliação da prevalência dos fatores de risco cardiovascular em psoríase nos pacientes em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

4.2 Objetivos Específicos:

Avaliar prevalência de eventos cardiovasculares em pacientes com psoríase, comparando-os com o grupo controle.

Definir a presença de história familiar de psoríase e de eventos cardiovasculares em parentes de primeiro grau dos acometidos e do grupo controle.

Observar o perfil lipídico – presença ou não de parâmetros para dislipidemia – dos pacientes com psoríase, comparando os resultados com o grupo controle.

Observar a prevalência de Síndrome Metabólica nos portadores de psoríase, comparando-os com indivíduos do grupo controle.

5. METODOLOGIA

5.1 Desenho do Estudo:

Trata-se de um estudo transversal e que visa analisar a presença de fatores de risco para eventos cardiovasculares em pacientes com psoríase (grupo 1), comparando a prevalência destes fatores de risco em um grupo controle pareado por idade e sexo (grupo 0). Portanto trata-se de estudo caso-controle.

5.2 Local da Pesquisa:

Ambulatório de psoríase dos Serviços de Dermatologia e de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil. O ambulatório de psoríase do Serviço de Dermatologia do HU está alocado atualmente nas dependências do Hospital Nereu Ramos nesta Capital. Para acompanhamento dos pacientes no Hospital Nereu Ramos foi deferida autorização do médico responsável pelo ambulatório de psoríase e da direção do hospital, após aprovação do projeto no comitê de ética em pesquisa com seres humanos, localizado na Universidade Federal de Santa Catarina (anexo I).

5.2 Amostra:

5.3.1 Grupo de Estudo (Grupo 1):

O grupo 1 consta de 28 pacientes portadores de psoríase previamente diagnosticada, em tratamento no ambulatório de psoríase dos serviços de dermatologia e de reumatologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina. Os paciente selecionados compareceram em consultas nos referidos serviços no período de 05/05/08 a 05/10/08.

Os pacientes selecionados são incluídos após assinarem consentimento livre e esclarecido (TCLE); foram examinados pelo pesquisador (autor principal) e se submeteram a coleta simples de sangue venoso para análise laboratorial, preenchendo as necessidades do

Protocolo de Avaliação de Risco Cardiovascular em Psoríase (PRCVP). Nos anexos II e III, respectivamente, encontram-se os modelos utilizados para TCLE e PRCVP.

5.3.2 Grupo Controle (Grupo Zero):

O grupo zero inclui 25 indivíduos voluntários, funcionários do Hospital, pacientes de outros ambulatórios de dermatologia ou medicina interna ou oriundos da comunidade local. Após assinarem o consentimento livre e esclarecido, esses também foram examinados pelo pesquisador e se submeteram a coleta simples de sangue venoso para análise laboratorial, preenchendo as necessidades do Protocolo de Avaliação de Risco Cardiovascular em Psoríase (PRCVP). Foram selecionados os voluntários que assinaram o TCLE no período de 05/05/08 a 20/10/08.

5.3.3 Critérios de Exclusão:

Foram excluídos das análises estatísticas e dos procedimentos todos os indivíduos que voluntariamente solicitaram sua exclusão do trabalho. Também todo aquele paciente que não realizou por vontade própria ou por outros motivos a coleta laboratorial. Os pacientes que realizaram exames laboratoriais cujo resultado não obteve liberação até a análise estatística necessária para apresentação deste trabalho não serão incluídos nos resultados.

Os portadores – sabidamente diagnosticados – de outras doenças inflamatórias crônicas, como Lupus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide e doenças inflamatórias intestinais foram excluídos deste estudo por estas condições propiciarem aumento de risco cardiovascular, conforme referências bibliográficas.

5.4 Procedimentos:

Para todos os indivíduos da amostra foram realizados os seguintes procedimentos:

(I) Exame físico, para fornecer as informações necessárias para o preenchimento do protocolo que será utilizado nesta pesquisa: sexo; idade; peso (massa corporal em quilogramas); estatura em metros; cálculo do IMC (índice de massa corporal); circunferência

abdominal em centímetros. No grupo psoríase serão examinadas as áreas com lesões cutâneas, graduando a gravidade da psoríase segundo o Índice de Área e Severidade da Psoríase (PASI, vide apêndice I).

(II) Entrevista do paciente com questionamento para: história individual de diabetes melito, de tabagismo (se tabagista, incluir o tempo do hábito) e de hipertensão arterial sistêmica (HAS). O entrevistado necessitou responder sobre o uso recente de terapia com corticoesteróides e a dose utilizada; se faz uso de hipolipemiantes (estatinas/fibratos) e se há uso de anti-hipertensivos. Todo indivíduo incluído foi questionado sobre história individual e familiar de doença cardiovascular (pais/irmãos com história de AVC, IAM, angina, revascularização, angioplastia/stent) e história familiar de psoríase – informando ao examinador quantos familiares são afetados pela dermatose. São considerados como tendo história familiar positiva para DCV aqueles pacientes com presença de história de IAM ou AVC em parentes de primeiro grau com idade menor de 55 anos (sexo masculino) ou abaixo de 65 anos (mulheres).

(III) Para todos incluídos, foi realizada coleta simples de sangue venoso para análise bioquímica dos níveis de colesterol total e HDL (lipoproteína de alta densidade), triglicerídeos e valor de ácido úrico sérico. Através do perfil lipídico, o paciente foi classificado em portador ou não de dislipidemia. Para perfil lipídico são considerados os seguintes parâmetros: CT maior de 200mg/dl; Triglicerídeos com valor maior de 150mg/dl; HDL-colesterol abaixo de 40mg/dl e relação CT/HDL maior de 3,5 (valor de razão). Para uricemia, o valor de corte foi estabelecido em 7,0mg/dl – considerando uricemia alterada aquela que estiver acima deste valor. O laboratório de análises clínicas utilizado será o do hospital onde a pesquisa ocorrerá ou àquele para onde ocorre marcação de exames pela Unidade Local de Saúde mais próxima da moradia do indivíduo. A coleta não constitui diferencial dos exames de rotina usualmente realizados para os pacientes dos ambulatórios de psoríase que realizam tratamento medicamentoso.

(IV) Através da realização dos itens I-III foi preenchido, para cada paciente e indivíduo do grupo controle, o Protocolo de Avaliação de Risco Cardiovascular em Psoríase (PRCVP).

(V) Com os protocolos preenchidos devidamente, os dados coletados foram organizados em um banco de dados em tabela do Windows Office Excel 2007®, segundo parâmetros e ordens da Tabela de Variáveis do PRCVP.

5.5 Análise Estatística:

A análise dos dados foi conduzida no programa estatístico Stata 9.0. Foi realizada análise descritiva através de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e de medidas de tendência central e dispersão para as variáveis numéricas. O teste Qui-Quadrado foi utilizado para testar associações, considerando intervalo de confiança de 95% e valor de $p < 0,05$.

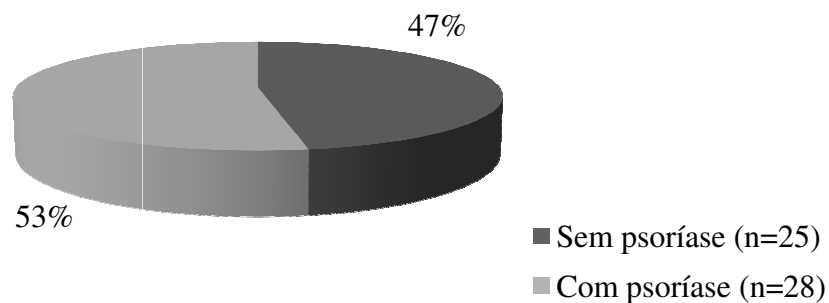
5.6 Aspectos Éticos:

O projeto de pesquisa, sob número 124/08, foi aprovado no dia 30 de junho de 2008 pelo Comitê de Ética na pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina – instituído pela PORTARIA 0584/GR/99 de 04 de novembro de 1999. Todos os indivíduos submetidos à pesquisa assinaram previamente termo de consentimento livre e esclarecido. Os resultados das análises laboratoriais e do protocolo PRCVP – aplicado a cada participante – foram informados aos pacientes dos grupos estudados e as alterações clínico-laboratoriais tratadas de acordo com a análise

6. RESULTADOS

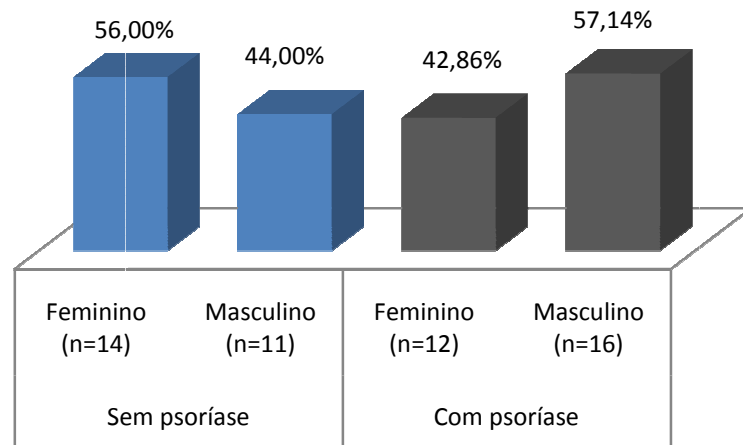
A análise comparativa das porcentagens da amostra revelaram que, num total de 53 indivíduos incluídos (N=53), 28 são portadores de psoríase e 25 indivíduos são do grupo controle. Sendo assim, a frequência de psoríase na amostra incluída foi de 53%, conforme demonstrado na figura 2.

Figura 2 – Frequência e porcentagem de pacientes sem psoríase e com psoríase (N=53). Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.



Em relação ao gênero da amostra, para o grupo com psoríase 57,14% (n=16) são indivíduos do sexo masculino e 42,86% (n=12) do sexo feminino. Para risco cardiovascular, sexo masculino é considerado como exposto, por este gênero apresentar maiores incidências de eventos cardiovasculares em literatura médica pertinente. Em relação ao grupo controle, os resultados demonstram frequência de 56% (n=14) para sexo feminino e 44% (n=11) para sexo masculino. A princípio, os indivíduos selecionados para grupo controle foram pareados por sexo e idade com os portadores de psoríase, porém, por perdas voluntárias e não-voluntárias da amostra, o grupo psoríase apresentou-se com maior número de participantes e houve diferentes frequência dos sexos feminino e masculino entre os dois grupos avaliados. Os dados sobre gênero da amostra são visualizados na figura 3.

Figura 3 – Frequência e porcentagem de pacientes do sexo feminino e masculino sem psoríase e com psoríase (N=53). Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.



As variáveis numéricas – idade em anos, IMC e CA – foram analisadas segundo mediana, média e desvio padrão. Para os pacientes com psoríase, a média de idade foi de 43,14 em anos, o IMC médio encontrado é 26,32 e a circunferência abdominal média observada é de 91,21cm – o que significa obesidade abdominal na média das circunferências abdominais aferidas, porém com desvio padrão de 14,10cm. O IMC médio dos pacientes com psoríase, nesta avaliação, não caracteriza importância para obesidade ($IMC \geq 30$), mas devemos notar que o desvio padrão foi de 4,82. Para o grupo controle, as variáveis analisadas apresentaram os resultados a seguir: média de idade em 44,80 anos – o que representa semelhança na média de idade do grupo psoríase –, o IMC encontrado é de 27,12 e o tamanho médio de CA é de 82,12cm – com desvio padrão de 11,65, apresentado-se como menores metragens para CA no grupo controle em relação do grupo psoríase. Os dados supracitados podem ser analisados na tabela 1.

Tabela 1 – Média, mediana e desvio padrão para idade, índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal (CA) em voluntários sem e com psoríase.

Variáveis*	Sem psoríase (Grupo Zero)			Com psoríase (Grupo 1)		
	Mediana	Média	Desvio Padrão	Mediana	Média	Desvio Padrão
Idade (em anos)	41,00	44,80	15,77	42,00	43,14	12,35
Índice de massa corporal	25,90	27,12	4,38	28,20	26,32	4,82
Circunferencia abdominal (em cm)	82,00	82,12	11,65	93,00	91,21	14,70

*Variáveis contínuas são apresentadas através do cálculos das médias, medianas e do desvio padrão para cada grupo.

Em relação ao perfil lipídico, a tabela 1 apresenta os resultados de ambos os grupos para frequência dos parâmetros lipídicos considerados alterados: CT acima de 200mg%, HDL abaixo de 40mg/dl, razão CT/HDL maior de 3,5 e TG acima de de 150mg/dl. Na mesma tabela, outros parâmetros de risco cardiovascular foram inseridos, como obesidade – IMC igual ou maior a 30 –, DM diagnosticada previamente à inclusão no estudo e o uso de drogas hipolipemiantes. O perfil lipídico é definido pelas determinações do colesterol total (CT), TG, HDL-c (colesterol contido nas HDL) e cálculo do LDL-c (colesterol contido nas LDL), utilizando-se a fórmula de Friedewald: $LDL-c = CT - (HDL-c + TG/5)$. Esta fórmula não deve ser empregada quando os valores dos TG forem 400mg/dl. A classificação laboratorial das dislipidemias considera valores de CT, LDL-colesterol, HDL-colesterol e TG – sendo que um dos parâmetros alterados já constitui um tipo de dislipidemia, segundo a IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose (Sociedade Brasileira de Cardiologia, abril 2007). Para fins analíticos deste estudo, é considerada presença de dislipidemia em todo participante que apresentar um dos tipos de dislipidemias classificadas pela diretriz supracitada – considerando um ou mais parâmetros de perfil lipídico alterados.

Nos portadores de psoríase encontramos índice de 46,43% (n=13) para hipercolesterolemia; hipertrigliceridemia em 35,71% (n=10) dos pacientes e HDL-colesterol baixo em 35,71% (n=10) dos participantes do grupo psoríase. Para o grupo controle, são

observados: hipercolesterolemia em 32% (n=8), hipertrigliceridemia 24% (n=6) e baixos níveis de HDL-colesterol em 16% (n=4) dos incluídos. Através da associação entre perfil lipídico com psoríase, demonstrada na tabela 3, podemos inferir que psoríase se relaciona de forma significativa com a relação CT/HDL-colesterol maior de 3,5, ou seja, comprova-se que os pacientes com psoríase apresentam maior prevalência daquela razão alterada – o que confere diferencial relativo ao perfil lipídico desses pacientes e maior risco cardiovascular.

As tabelas 2 e 3 (a seguir) apresentam os resultados de ambos os grupos para frequência dos parâmetros lipídicos considerados alterados: CT acima de 200mg/dl, HDL abaixo de 40mg/dl, razão CT/HDL maior de 3,5 e TG acima de de 150mg/dl. Nas mesmas tabelas, outros parâmetros de risco cardiovascular foram inseridos, como obesidade – representada por IMC igual ou maior a 30kg/m² – e DM diagnosticada previamente à inclusão no estudo. O uso de drogas hipolipemiantes também foi incluído como variável, para que seja avaliada a prevalência do tratamento farmacológico das dislipidemias nos pacientes com psoríase comparando-os com o grupo controle.

Em relação aos demais parâmetros de síndrome metabólica, são analisadas variáveis como obesidade e DM. O grupo psoríase apresenta 25% (n=7) para prevalência de obesidade e 11,11% (n=3) para DM. No grupo zero a prevalência de obesidade é de 36% (n=9) e presença de DM foi observada em 25% (n=5) dos indivíduos sem psoríase.

Tabela 2 – Obesidade, DM, e perfil lipídico no grupo de pacientes sem psoríase e com psoríase.

Variáveis	Sem psoríase (N=25)		Com psoríase (N=28)	
	(Grupo Zero)		(Grupo 1)	
	<i>N</i>	%	<i>n</i>	%
Obesidade				
Não	16	64,00	21	75,00
Sim	9	36,00	7	25,00
Diabete Melito				
Não	15	75,00	23	88,89
Sim	5	25,00	3	11,11
CT acima de 200mg/dl				
Não	17	68,00	15	53,57
Sim	8	32,00	13	46,43
HDL abaixo de 40mg/dl				
Não	21	84,00	18	64,29
Sim	4	16,00	10	35,71
Razão CT/HDL maior que 3,5				
Não	21	84,00	13	46,43
Sim	4	16,00	15	53,57
Triglicerídios acima de 150mg/dl				
Não	19	76,00	18	64,29
Sim	6	24,00	10	35,71
Uso de drogas hipolipemiantes				
Não	22	88,00	23	82,14
Sim	3	12,00	5	17,86

“Diabetes melitus” apresenta valores *missing*.

Nos portadores de psoríase (grupo 1) encontramos porcentagem de 46,43% (n=13) para hipercolesterolemia; hipertrigliceridemia em 35,71% (n=10) dos pacientes e HDL-c baixo em 35,71% (n=10). A presença de dislipidemias foi observada em 22 pacientes com psoríase, ou seja, 78,57% do grupo psoríase. Para o grupo controle, são observados: hipercolesterolemia em 32% (n=8), hipertrigliceridemia 24% (n=6) e baixos níveis de HDL-c em 16% (n=4) dos incluídos. A presença de dislipidemias é observada em 9 pacientes do grupo controle, caracterizando 36% desses indivíduos.

A análise comparativa do perfil lipídico e dos fatores de risco cardiovascular entre os 28 pacientes com psoríase e os 25 indivíduos do grupo controle saudável não encontrou diferenças estatisticamente significantes, com exceção da associação com relação CT/HDL-c maior de 3,5, conforme demonstram os resultados descritos na tabela 3. Assim, podemos inferir que há associação de psoríase com relação CT/HDL-c alterada ($p=0,004$), ou seja, comprova-se que os pacientes com psoríase apresentam maior prevalência daquela razão aumentada dos parâmetros considerados adequados – o que confere diferencial relativo ao perfil lipídico, que apresenta-se mais alterado nos pacientes com psoríase.

Em relação aos demais parâmetros das tabelas 2 e 3, são também analisadas porcentagens para obesidade e DM. O grupo psoríase apresenta 25% (n=7) de prevalência para obesidade e 11,11% (n=3) para DM. No grupo zero a prevalência de obesidade é de 36% (n=9) e presença de DM foi observada em 25% (n=5) dos indivíduos sem psoríase. Para essas variáveis não foram encontradas significâncias da associação com psoríase para prevalência de obesidade ($p=0,384$); DM ($p=0,210$); CT maior de 200mg/dl ($p=0,284$); HDL-c abaixo de 40mg/dl ($p=0,104$); TG acima de 150mg/dl ($p=0,354$). O uso de drogas hipolipemiantes foi mais prevalente no grupo com psoríase, porém sem significância da associação deste uso com psoríase ($p=0,552$). O valor de “p” foi encontrado através do teste do Qui Quadrado (p menor de 0,05) com intervalo de confiança de 95%. É válido observar que na abordagem da DM alguns indivíduos entrevistados não sabiam seu diagnóstico ou não possuíam triagem laboratorial para esta doença, o que provocou valores *missing* para a variável DM.

Tabela 3 – Associação entre obesidade, DM e perfil lipídico com psoríase.

Variáveis	Sem Psoríase (%) (Grupo Zero)	Com Psoríase (%) (Grupo 1)	Valor de P*
Obesidade			0,384
Não	43,24	56,76	
Sim	56,25	43,75	
Diabete Melito			0,210
Não	38,46	61,54	
Sim	62,50	37,50	
CT acima de 200mg/dl			0,284
Não	53,13	46,88	
Sim	38,10	61,90	
HDL abaixo de 40mg/dl			0,104
Não	53,85	46,15	
Sim	28,57	71,43	
Razão CT/HDL maior que 3,5			0,004
Não	61,76	38,24	
Sim	21,05	78,95	
Triglicerídios acima de 150mg/dl			0,354
Não	51,35	48,65	
Sim	37,50	62,50	
Uso de drogas hipolipemiantes			0,552
Não	48,89	51,11	
Sim	37,50	62,50	

“Diabetes melitus” apresenta valores *missing*.

*Valor de P – Teste Qui-Quadrado ($p < 0,05$); Intervalo de Confiança de 95%.

A tabela 4 apresenta os valores relativos aos fatores de risco clássicos para DCV – tabagismo, HAS, história de DCV e história familiar de DCV – além de um fator que recentemente é incluído para risco cardiovascular – ácido úrico – e os fatores predisponentes

para psoríase – fatores hereditários segundo as variáveis: história familiar de psoríase e número de familiares com psoríase. A prevalência de tabagismo no grupo psoríase foi de 21,43% (n=6), enquanto no grupo zero, o valor encontrado é de 16% (n=4); a relação de tabagismo com psoríase não apresentou significância no presente estudo ($p=0,614$). A HAS é variável com resultados semelhantes em ambos os grupos, na proporção de 25,93% (n=7) em psoríase e 24% (n=6) no grupo controle – não apresentando significância na associação com psoríase ($p=0,873$) na análise. História pessoal de DCV prévia foi encontrada apenas em 3 pacientes do grupo com psoríase, representando 10,71%. No grupo controle não foram encontrados indivíduos com história prévia de DCV, porém, a variável não apresentou significância estatística em relação ao teste do Qui Quadrado, $p=0,092$ – vide tabela 5.

Tabela 4 – Fatores de risco cardiovascular e história familiar de psoríase em pacientes sem psoríase e com psoríase (N=53). Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

Variáveis	Sem psoríase (N=25)		Com psoríase (N=28)	
	N	%	N	%
Tabagismo				
Não fumante	21	84,00	22	78,57
Fumante	4	16,00	6	21,43
Hipertensão Arterial Sistêmica				
Não	19	76,00	20	74,05
Sim	6	24,00	7	25,93
História prévia de DCV				
Não	25	100,00	25	89,29
Sim	0	0,00	3	10,71
História familiar de DCV				
Não	9	39,13	10	37,04
Sim	14	60,87	17	62,96
Valor de ácido úrico				
Menor que 7,0	19	100,00	26	92,86
Maior que 7,0	0	0,00	2	7,14
História familiar de psoríase				
Não	19	100,00	14	50,00
Sim	0	0,00	14	50,00
Número de familiares com psoríase				
Nenhum	25	100,00	14	50,00
Um	0	0,00	12	42,86
Mais do que um	0	0,00	2	7,14

“Hipertensão arterial”, “História familiar de DCV”, “Valor de ácido úrico”, “História familiar de psoríase” e “Número de familiares com psoríase” apresentam valores *missing*.

Tabela 5 – Associação dos fatores de risco cardiovascular e história familiar para psoríase em pacientes com psoríase.

Variáveis	Sem Psoríase (%)	Com Psoríase (%)	Valor de P*
Tabagismo			0,614
Não fumante	48,84	51,16	
Fumante	40,00	60,00	
Hipertensão Arterial Sistêmica			0,873
Não	48,72	51,28	
Sim	46,15	53,85	
História prévia de DCV			0,092
Não	50,00	50,00	
Sim	0,00	100,00	
História familiar de DCV			0,879
Não	47,37	52,63	
Sim	45,16	54,84	
Valor de ácido úrico			0,234
Menor que 7,0	42,22	57,78	
Maior que 7,0	0,00	100,00	
História familiar de psoríase			<0,001
Não	57,58	42,42	
Sim	0,00	100,00	
Número de familiares com psoríase			<0,001
Nenhum	64,10	35,90	
Um	0,00	100,00	
Mais do que um	0,00	100,00	

“Hipertensão arterial”, “História familiar de DCV”, “Valor de ácido úrico”, “História familiar de psoríase” e “Número de familiares com psoríase” apresentam valores *missing*.

*Valor de P Teste Qui-Quadrado ($p < 0,05$); Intervalo de Confiança de 95%.

No grupo psoríase ainda foi realizada avaliação do quadro clínico em relação à severidade. Para a gravidade da doença dermatológica, foram avaliados resultados do índice de atividade da psoríase (PASI). A psoríase é considerada severa quando o PASI está acima de 18. Nossos resultados revelaram apenas 2 pacientes com a doença demonstrada grave no momento do exame físico realizado pelo pesquisador. Observamos na tabela 6 os valores de PASI para os 28 pacientes com psoríase na amostra, traçando paralelo entre o achado de valores maiores de 18 para o índice de severidade com dislipidemias, conforme associação encontrada nas referências estudadas.

Tabela 6 – Índice de severidade da Psoríase nos pacientes do grupo afetado (Grupo 1), correlacionado com achado de dislipidemias nos mesmos indivíduos.

Número-Controle do Paciente na Amostra	PASI (Grupo 1)	Dislipidemia (Grupo 1)
1	13,6	Sim
2	20,5	Sim
3	10,4	Sim
4	7,5	Sim
5	14,4	Não
6	2,6	Sim
7	23,1	Sim
8	5,3	Sim
9	2,1	Sim
10	2	Não
11	6	Não
12	3	Não
13	16,5	Sim
14	8	Sim
15	7	Sim
16	3	Sim
17	9	Não

18	10,3	Não
19	2	Sim
20	3	Não
21	13	sim
22	8	Sim
23	2	Sim
24	3	Não
25	7	Sim
26	2,5	Sim
27	5	Sim
28	3	Sim

Podemos observar nos dados acima que apenas 2 pacientes com psoríase considerada severa foram diagnosticados como portadores de dislipidemias. Para os demais fatores de risco cardiovascular a característica psoríase grave não apresentou associação com positividade para os demais fatores.

7. DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro que analisa nos pacientes com psoríase a prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares, comparando-os com um grupo controle pareado por idade e sexo e avaliando a presença de história familiar de psoríase em todos os indivíduos participantes – conforme pesquisado nas bases de dados de Pubmed, Medline e CAPES. A média de idade para ambos os grupos apresentou semelhança, o que confere confiabilidade do pareamento dos grupos, que apresenta as porcentagens segundo faixas etárias em ambos os grupos da amostra.

A análise do perfil lipídico e uricemia nos grupos de indivíduos, incluindo a observação de dislipidemias nos permite explorar o papel da doença inflamatória crônica na aterosclerose da psoríase. Os fatores de risco clássicos que aumentam de forma independente o aparecimento de aterosclerose são observados na população estudada, tais como, HAS, DM e tabagismo, o que permitiu a análise da real associação da DCV com a psoríase, lançando mão de parâmetros clínicos e laboratoriais da aterosclerose para avaliar a prevalência de risco cardiovascular nos pacientes com psoríase.

É sabido a correlação de aterosclerose e eventos cardiovasculares com síndrome metabólica – obesidade, DM, dislipidemias –, história familiar de DCV, elevados níveis de ácido úrico sérico, HAS, tabagismo, sexo masculino e idade avançada. Assim, todos os indivíduos incluídos na amostra total foram submetidos a esses diagnósticos e a questionário de risco cardiovascular e psoríase que respondesse condições suas próprias e de seus familiares. Uma consideração importante do nosso estudo é que a amostra de pacientes com psoríase foi pareada por sexo e idade aproximada com pessoas sem psoríase, voluntários saudáveis – o que procurou evitar viés de seleção da amostra. Notamos que a porcentagem de sexo masculino foi de 57,14% do grupo psoríase, enquanto no grupo controle foi de 44%. Este fato decorre da exclusão voluntária de alguns indivíduos de ambos os grupos, acrescidos daqueles que retornaram sem exames laboratoriais por falta de marcação através de suas unidades locais de saúde ou por perda/extravio das requisições, ainda houveram àqueles cujos exames não obtiveram resultado até o presente momento – no total onze indivíduos foram excluídos da amostra, sendo quatro pacientes com psoríase e sete participantes do grupo

controle. Apesar dessa diferença de gênero entre os grupos da amostra, conforme figura 3, não há diferenças significantes para modificar a análise dos resultados.

Um ponto interessante a ser analisado na abordagem dos pacientes com psoríase em nível ambulatorial é a presença de tratamento sistêmico com metotrexate e ciclosporina, pois ambos fármacos estão associados a aumento de risco para DCV por aumento da homocisteína sérica³⁹, a ciclosporina ainda associa-se a aumentos de PA, na prática ambulatorial do paciente em tratamento para psoríase. Ciclosporina e o acitretin – outro fármaco de uso em psoríase –, também são associados à dislipidemias³⁹ segundo alguns estudos recentes. Assim, devemos questionar se nossos resultados não poderiam ser afetados pelo uso desses fármacos no grupo psoríase. No presente estudo, não foram considerados os dados encontrados em literatura atual sobre as drogas citadas, pois o tratamento da dermatose não foi considerado e pacientes sem uso desses fármacos também foram incluídos no grupo psoríase; também, a revisão bibliográfica demonstra que a importância da atividade inflamatória crônica para doenças cardiovasculares é uma associação mais bem definida.

O mais claro identificador de risco para aterosclerose – e eventos cardiovasculares, por conseguinte – é a presença da própria doença aterosclerótica no indivíduo (IV DIRETRIZ BRASILEIRA SOBRE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE 2007 SBC) – classificada neste estudo como DCV prévia. Nossos resultados apontam uma correlação de 100% dos indivíduos com história referida de eventos cardiovasculares e tromboembólicos prévios (*stent*, revascularização, IAM, AVE) relacionados ao grupo dos pacientes com psoríase. Isto representa uma associação visível do grupo psoríase – em relação ao grupo controle – com DCV. Não obstante à relevância deste dado, para fins estatísticos não foi considerada significância, pois a associação representa $p=0,092$ – no qual não podemos inferir que os pacientes com psoríase têm mais história prévia de DCV.

Em relação às variáveis laboratoriais do perfil lipídico nos participantes, o achado no nosso estudo que apresentou maior significância estatística foi uma maior prevalência da razão CT/HDL-c alterada (índice aterogênico) nos pacientes com psoríase ($p=0,004$). Através estudos clínicos e angiográficos que correlacionam razão CT/HDL-c com a progressão ou regressão da DAC, constata-se que a variável CT/HDL-c apresenta associação em relação ao número de vasos comprometidos por aterosclerose, estando mais elevada nos grupos com obstruções biarterial e multiarterial quando comparados aos grupos com obstruções uniaxiais⁵⁹. Vale ressaltar que, apesar de HAS e a idade se mostrarem como preditoras do

número de vasos comprometidos por aterosclerose em diversas pesquisas, a relação CT/HDL-c se mantém na análise multivariada, de forma independente⁵⁹. Assim, nossos resultados demonstram que os pacientes com psoríase da presente amostra relacionam-se a maiores chances para DAC multiarterial.

Para demais dados do perfil lipídico, os resultados encontrados confrontam porcentagens maiores de indivíduos com hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e HDL-c abaixo de 40mg/dl entre o grupo com psoríase. Apesar da importância desta observação, o valor de “p” para cada variável supracitada é não-significativo em níveis estatísticos o que não confere ao estudo o poder de inferir maior risco para hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia ou HDL-c baixo em indivíduos portadores de psoríase. Na abordagem do perfil lipídico dos indivíduos da amostra, ainda é observada uma porcentagem alta de dislipidemias⁵⁹ entre os pacientes com psoríase desta amostra (78,57%).

Com o objetivo de minimizar influência de drogas sobre o perfil lipídico dos participantes no nosso estudo, optamos por identificar como variável o uso de hipolipemiantes, incluindo estatinas e fibratos. Os resultados sobre essas drogas demonstram uso em 12% dos indivíduos do grupo controle – que possui porcentagem de 36% de dislipidêmicos – e, de 17,86% dos pacientes com psoríase – grupo com porcentagem de 78,57% de dislipidêmicos em algum parâmetro lipídico. Portanto, os dados sobre o uso de hipolipemiantes nos demonstram que a maioria dos dislipidêmicos não está sendo tratada para esta entidade.

Outro fator que poderia ser implicado na discussão sobre os fatores de risco cardiovascular em psoríase é a característica pessoal de cada paciente, ou seja, evidências demonstram que o portador dessa dermatose trata-se menos para doenças em geral e previne-se menos para DCV, principalmente no que diz respeito a altos índices de tabagismo, etilismo e obesidade em psoríase³⁹. Este dado poderia causar divergência de nossos resultados com a realidade da psoríase, porém, os hábitos dos pacientes com psoríase não são exclusivos da doença e, através de análises e correlação com estudos brasileiros sobre prevalência de etilismo, tabagismo e obesidade em população geral saudável, os pacientes com psoríase não apresentam valores que o diferenciem nesses hábitos. Assim, consideramos a presença de tabagismo como variável da pesquisa, pois é um fator clássico de risco cardiovascular. Os resultados de uso do tabaco demonstram que a maioria da amostra geral não classificou-se como fumante (81,13% de N=53). A prevalência de tabagismo, em porcentagem, no grupo

psoríase foi de 21,43% (n=6), o que se aproximou da mesma para o grupo 2 – 16% (n=4). Para tabagismo, a análise estatística não conferiu significância da maior prevalência em psoríase (p=0,614).

Segundo a IV DIRETRIZ BRASILEIRA SOBRE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE (2007 SBC), o excesso de peso, associado a gordura mesentérica, obesidade do tipo central – visceral ou androgênica – está associado a maior risco de doença aterosclerótica. A medida da circunferência abdominal permite que identifiquemos portadores de obesidade central e, em geral, os portadores apresentam dislipidemia. Conforme essa diretriz da SBC, os critérios para obesidade abdominal variam com as características étnicas, mas na prática, convencionou-se uma CA alterada para homens quando maior ou igual a 90cm e para mulheres, igual ou acima de 80cm. Nossos resultados indicam médias maiores para CA no grupo psoríase em comparação ao grupo 2 – vide tabela 1. Nos pacientes com psoríase, a média foi de 91,21cm (desvio padrão de 14,70) enquanto a média de circunferência abdominal no grupo controle foi de 82,12cm (desvio padrão de 11,65). Os dados que demonstram maiores medidas de CA em pacientes com psoríase e uma média alterada para esse grupo podem ser de importância na abordagem da obesidade abdominal desses pacientes.

Para a variável obesidade, consideramos como portador todo indivíduo com IMC igual ou maior de 30kg/m², conforme consenso da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Os resultados encontrados para prevalência de obesidade não apresentaram significância estatística (p=0,384) para associá-la com psoríase, nessa variável nossos resultados demonstraram uma maior porcentagem no grupo controle (36% e n=9) ao compará-lo como grupo psoríase (25% de obesos, n=7).

A presença de DM foi tratada como variável presente nos participantes que referiram diagnóstico prévio para esta doença. No questionamento a esse respeito, 7 voluntários apresentaram incerteza ao referir e foram classificados como valores *missing*. Os resultados para DM apresentam maior porcentagem de portadores no grupo controle (25% e n=5) em relação ao grupo psoríase (11,11% e n=3). Na análise estatística para essa variável não houve significância para inferirmos maior prevalência ou maior risco para DM em um dos grupos (p=0,210).

Os valores de uricemia foram analisados a partir da dosagem sérica do ácido úrico na maioria dos participantes – alguns laboratórios não apresentaram resultados para essa coleta, assim, 6 participantes não obtiveram valores de ácido úrico sérico. O valor de corte

considerado para análise foi de 7,0mg/dl, conforme parâmetro mais aceito para análise da uricemia. Para aqueles que realizaram a coleta e retornaram com resultados a análise é a seguinte: 100% (n=19) dos voluntários do grupo controle obtiveram valores menor de 7,0mg/dl, ou seja, uricemia normal. No grupo com psoríase, a porcentagem para uricemia elevada foi de 7,14% (n=2), sendo que os 28 pacientes deste grupo retornaram com os exames laboratoriais para uricemia. Assim, podemos observar que há uma maior prevalência para uricemia no grupo psoríase, segundo nossa amostra, porém, para análise estatística esse valor não apresentou significância ($p=0,234$).

Na avaliação da história familiar para psoríase nos indivíduos da amostra, 100% dos participantes do grupo controle não apresentavam nenhum parente afetado; já no grupo psoríase, a presença de história familiar foi de 50% dos indivíduos. Ainda, no grupo psoríase, 42,86% dos pacientes referiam um parente afetado pela dermatose e 7,14% relataram mais de um familiar com psoríase. Analisando os dados relativos à história familiar para essa doença, obtivemos significância estatística na associação de psoríase com história familiar para essa dermatose – o valor de “p” foi menor que 0,001 para as duas variáveis relativas à psoríase familiar.

Para correlação da severidade do quadro dermatológico da psoríase – traduzido pelo PASI – observamos paralelismo entre psoríase grave (PASI maior de 18, valor absoluto) e dislipidemias em dois pacientes. Para esta amostra, este achado não apresentou significância estatística, porém, numa amostra maior poderemos talvez traduzir as inferências encontradas na bibliografia pertinente: maior severidade do quadro dermatológico corresponde mais prevalência de fatores de risco cardiovascular. Vale lembrar que na presente amostra foram encontrados apenas os mesmos 2 pacientes com psoríase de índice maior de 18 para PASI.

8. CONCLUSÃO

Podemos concluir que pacientes com psoríase apresentaram maiores aferições em centímetros para circunferência abdominal (CA) quando comparados ao grupo controle, mesmo com IMC semelhante entre os grupos – o que poderia significar uma maior tendência à obesidade abdominal em psoríase (valor médio de CA maior de 90 cm). Inclusive foi encontrado maior número de índices de massa corporal acima de 30kg/m^2 no grupo controle (n=9) em relação aos achados do grupo psoríase (n=7).

Para perfil lipídico, a presença de dislipidemias⁵⁹ se apresentou percentualmente com maior prevalência no grupo psoríase – pacientes com psoríase. Este dado pode ser observado nos parâmetros de perfil lipídico dos indivíduos da amostra total, que demonstra uma tendência a maior frequência de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL nos acometidos pela psoríase, quando comparados com a população normal do grupo controle. Com maior significância estatística, observamos associação positiva entre psoríase e relação CT/HDL-c (p=0,04) – o que pode se traduzir em maior índice aterogênico⁵⁹ nos portadores da dermatose associado à presença de psoríase. Ainda sobre a análise do perfil lipídico, encontramos baixas prevalências do uso de hipolipemiantes (estatinas e fibratos) como drogas de tratamento para dislipidemia – somente 8 pacientes da amostra total referiram uso destes fármacos, embora em 31 de todos participantes foram observadas dislipidemias (em pelo menos um dado de perfil lipídico alterado), o que pode demonstrar ausência de tratamento preventivo para eventos cardiovasculares em muitos indivíduos.

Em relação aos dados obtidos para a variável DM, não houve associação entre esta e a psoríase. Os maiores índices percentuais para DM foram observados dentro do grupo controle.

Os valores obtidos para tabagismo apresentaram maior porcentagem e maior valor absoluto no grupo com psoríase, porém, não houve significância analítica (p=0,614) para a associação do hábito de fumar com presença da psoríase.

Para a variável relativa à HAS diagnosticada previamente nos indivíduos, houve ligeira preferência no grupo psoríase, ou seja, em valores absolutos um indivíduo a mais com

HAS entre os pacientes com psoríase na comparação com grupo controle. Esta observação não apresenta significância estatística para associar HAS à psoríase.

Em relação à história prévia de DCV nos participantes da amostra, todos os pacientes que referiram eventos cardiovasculares prévios pertencem ao grupo com psoríase, porém seu número absoluto foi pequeno – não configurando significativa associação entre psoríase e história pessoal de DCV para nossa amostra ($p=0,092$). Para história familiar de eventos cardiovasculares nos participantes do estudo, valores percentuais muito semelhantes foram observados em ambos os grupos.

A presença de uricemia elevada, que atualmente é referida como fator para risco cardiovascular, foi observada apenas entre os indivíduos do grupo psoríase, porém em número absoluto pequeno para nossa amostra – o que não nos permite inferir associação entre alta uricemia com psoríase.

Em relação à história familiar de psoríase, houve associação clara e significativa com a presença da mesma doença nos indivíduos entrevistados neste estudo.

Em relação à associação de psoríase severa com maior expressão dos fatores de risco cardiovascular, não houve significância estatística na presente amostra.

Concluimos, por fim, que há associação entre alteração de perfil lipídico e psoríase, o que configura relação com o objetivo deste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sabat R, Philipp S, Hoflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, Volk H-D, Sterry W, Wolk K. Immunopathogenesis of Psoriasis. *Experimental Dermatology* [periódico na Internet]. 2007 July [acesso em 2008 Mar 22]; 16: 779798. Blackwell Munksgaard Publishing. Disponível em: www.blackwellpublishing.com
2. Sampaio SPA, Rivitti EA. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas; 2001.
3. Ponzio HA, Patogênese da Psoríase [artigo de revisão disponível na internet]. Rio de Janeiro: Anais Brasileiros de Dermatologia; 1992.
4. Anais Brasileiros de Dermatologia [homepage na internet]. Rio de Janeiro: Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia [atualizada em 18 março de 2008, acesso em 24 de março de 2008]. Disponível em: www.anaisdedermatologia.org.br
5. Späh F, Krefeld KH. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *British Journal of Dermatology* [periódico na Internet] 2008 Jun 30 [acessado em 2008 Set 02]; 159, 10-17. Disponível em www.blackwellpublishing.com.
6. Nickoloff BJ e cols. Is Psoriasis a T-Cell Disease? *Exp Dermatol* [periódico na Internet] 2000 Sept [acessado em 2008 Ago 29]; 359 – 375. Disponível em: www.blackwellpublishing.com
7. Silva KS, Silva EAT. Psoriasis and its relation with psychological aspects, stress, and life events. *Estud. psicol. Campinas* [periódico na Internet]. 2007 April-June [acesso em 2008 Mar 10]; vol. 24, no. 2: 257-266. Disponível em: www.scielo.br
8. García TJ, Kriszbacher I, Koppán M., Bódis J, Hansson G. K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* [periódico na Internet]. 2005 July [acesso em 2008 Abr 1]; 353:429-430.
9. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *British Journal of Dermatology* [periódico na Internet] 2007 Oct [acesso em 2008 Mar 22]; 157 (4): 649–655. Blackwell Munksgaard Publishing. Disponível em: www.blackwellpublishing.com
10. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [periódico na Internet] 2007 Nov [acesso em 2008 Mar 30]; 21:1330–1332. Disponível em: www.blackwellpublishing.com
11. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K, Boehncke W-H. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *British Journal of Dermatology* [periódico na Internet] 2007 Dec [acesso em 2008 Mar 25]; 157-6: 1249-1251. Disponível em: www.blackwellpublishing.com

12. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [periódico na Internet] 2006 Nov [acessado em 2008 Abr 2]; 55(5):829-35. Disponível em: www.eblue.org
13. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* [periódico na Internet] 2008 Jan [acessado em 2008 1 Abr]; 216(2): 152-5. Disponível em: www.karger.com
14. Shapiro J, Cohen AD, David M, Hodak E, Chodik G, Viner A, Kremer E, Heymann A. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology* [periódico na Internet] 2007 Apr [acessado em 2008 Abr 2]; 56(4): 629-34. Disponível em: www.eblue.org
15. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis not explained by traditional cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2737-45.
16. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1595-601.
17. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108:2957-63.
18. Sattar N, Crompton P, Cherry L, et al. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Reum* 2007; 56:831-9.
19. Pereira IA. Aterosclerose na artrite reumatóide e sua associação com auto-imunidade humoral. [tese de doutorado] São Paulo (SP), Brasil: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo: 2007.
20. Ludwig RJ, Herzog C, Rostrock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, Kaufmann R, Vogl TJ, Boehncke W-H. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *British Journal of Dermatology* [periódico na Internet]. 2007 June [acesso em 2008 Mar 24]; 156: 271-276. British Association of Dermatologists. Blackwell Munksgaard Publishing. Disponível em: www.blackwellpublishing.com
21. Seishima M, Seishima M, Mori S, Noma A. Serum lipid and apolipoprotein levels in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology* [periódico na Internet] 1994 Jun [acesso em 2008 Mar 30]; 130 (6) , 738–742. Disponível em: www.blackwellpublishing.com
22. Carneiro SCS, Rigoni ACM. Estudo aberto com pentoxifilina em pacientes com Psoríase. *Investigação Clínica, Laboratorial e Terapêutica. An bras Dermatol*, Rio de Janeiro, 76(1):39-49, jan./fev. 2001.
23. Chritophers E. Comorbidities in Psoriasis. *Clinics in Dermatology* [periódico na Internet] 2007 Ago 06 [acessado em 2008 Set 01]; 25, 529-534. Disponível em www.elsevier.com.

25. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Archives of Dermatology* [periódico na Internet] 1992 Jan [acesso em 2008 Mar 22]; 128: 39-42. Disponível em: <http://archderm.ama-assn.org>
26. Pereira PR, Silva AS, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Stress Oxidativo na Evolução da Doença Psoriática [apresentação resumo]. *Boletim da SPHM Vol. 20*. Coimbra: XVI Reunião da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia: 26 de novembro de 2005.
27. Azulay RD, Azulay DR. *Dermatologia*. 4ª ed. Rio de Janeiro (RJ), Brasil: Guanabara Koogan: 2006.
28. Bennet C, Goldman L. *Cecil: Tratado de Medicina Interna*. 21ª ed. Rio de Janeiro (RJ), Brasil: Guanabara Koogan: 2001.
29. Hansson K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-95.
30. Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 2006; 1:297-329.
31. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Immunol* 2006; 6:508-19.
33. Danesh J, Erquo S, Walker M, et al. The Emerging Risk Factor Collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1,1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2007; 22:839-69.
34. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008; 5:e78.
35. Ettehad P, Greaves MW, Wallach D, et al. Elevated tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; 96:146-51.
36. Gangemi S, Merendino RA, Guarneri F, et al. Serum levels of interleukin-18 and s-ICAM-1 in patients affected by psoriasis preliminary considerations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17:42-6.
37. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation (American Heart Association)* 1997; 96:4219-25.
38. Jacob SE, Nassiri M, Kerdel PA, Vincek V. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2003; 12: 309-13.
39. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:347-54.
40. Pietrzak A, Lecewicz-Torun B, Chodorowska G, Rolinski J. Interleukin-18 levels in the plasma of psoriatic patients correlate with the extent of skin lesions and the PASI score. *Acta Derm Venereol* 2003; 83:262-5.

41. Szabo SK, Hammemberg C, Yoshida Y, et al. Identification and quantitation of interferon-gamma producing T cells in psoriatic lesions: localization to both CD41 and CD81 subsets. *J Invest Dermatol* 1998; 111:1072-8.
42. Szegedi A, Aleska M, Gonda, et al. Elevated rate of Thelper 1 (T(H)1) lymphocytes and serum IFN-gama levels in psoriatic patients. *Immunol Lett* 2003; 86:277-80.
43. Vanizor KB, Orem A, Cimsit G, et al. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta* 2003; 328:71-82.
44. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, et al. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007; 190:1-9.
45. Brito MFM. Systemic inflammatory response syndrome: a denomination possibly applied to dermatological phenomena. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [periódico na Internet]. 2007 Sep [acesso em 2008 Mar 20]; 82(3): 359-61. Disponível em: www.anaisdedermatologia.org.br
46. Henseler T, Christophers E. Disease Concomitance in Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* [periódico na Internet] 1995 [acessado em 2008 Ago 29]; 32: 982 – 6. Disponível em: www.aad.org
47. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *British Journal of Dermatology* [periódico na Internet]. 2007 Dec [acesso em 2008 Mar 24]; 157(6): 1103-1115. Disponível em: www.blackwellpublishing.com
47. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113:1664-75.
48. Nickoloff BJ, Qin JZ, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33:45-56.
49. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25:568-73.
50. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54:24-38.
51. Cotran RS, Kumar V, Collins T, e cols. Robbins, *Patologia Estrutural e Funcional*. Tradução da 6ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
52. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407:233-41.
53. McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 1986; 99:469-75.
54. Pereira PR, Silva AS, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Erythrocyte damage in mild and severe psoriasis. *British Journal of Dermatology* [periódico na Internet] 2004 Feb [acessado em 2008 Abr 1]; 150(2): 232-244. Disponível em: www.blackwellpublishing.com

55. Becker KG, Simon RM, Bailey-Wilson JE, Freidlin B, Biddison WE, McFarland HF, et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:9979-84.
56. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A, Girolomoni G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *British Journal of Dermatology* [periódico na Internet]. 2007 Jul [acesso em 2008 Mar 27]; 157(1): 68–73. Disponível em: www.pubmed.gov
57. Markuszeski L, et al. Heart Rate and Arrhythmia in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Archives of Medical Research* [periódico na Internet] 2007 [acessado em 2008 Set 02]; 38, 64-69. Disponível em: www.elsevier.com.
58. Choi J, Koo JYM. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S57-61.
59. Penalva e cols. Perfil Lipídico e Intensidade de Doença Coronariana Aguda. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90(1):24-30.
60. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2007; volume 88 – suplemento I. Disponível em www.cardiol.br.
61. Wu Y, Mills D, Baia M. Psoriasis: cardiovascular risk factors and other disease comorbidities. *J Drugs Dermatol* 2008 Apr; 7(4):373-7.

NORMAS ADOTADAS

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

ANEXO II



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIENCIAS DA SAÚDE

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisadores: Dr. Ivânio Alves Pereira , Médico reumatologista assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da UFSC; Professor do Departamento de Clínica Médica da UFSC no curso de Medicina, disciplina de Reumatologia. Dra. Eliana Ternes Pereira, Médica Endocrinologista e Geneticista; Professora e Diretora do Dpto de Clínica Médica da UFSC. Carolina Leite Covalski, acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

Título: AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM PSORÍASE

Eu, _____, confirmo que o pesquisador me informou sobre o conteúdo deste estudo e pude compreender que:

O estudo baseia-se na pesquisa de fatores de risco para doenças do coração que podem ser mais comuns nos pacientes com psoríase, que nas pessoas sem psoríase.

Os objetivos deste estudo são: 1 – Analisar os achados na História do paciente e no seu Exame Físico que possam promover risco cardiovascular; 2 – Analisar o perfil lipídico e valor de ácido úrico em exame laboratorial de coleta de sangue, que será realizada no Hospital Universitário; 3 – Com os dados colhidos, avaliar se há influência da psoríase no aumento dos fatores de risco para as

doenças do coração, comparando resultados do grupo com psoríase com um grupo controle (sem psoríase).

Os resultados serão de grande utilidade médica para avaliar o risco para doenças cardíacas nos pacientes com psoríase, permitindo assim, a prevenção de doenças e auxiliar na melhor qualidade de vida do paciente.

Eu entendo que a minha participação é voluntária e não é, de forma alguma, condição para que eu continue a receber o atendimento médico no ambulatório deste hospital ou realize exames laboratoriais. Por ser voluntária e sem interesse financeiro, eu não terei direito a nenhuma remuneração.

Se eu aceitar participar deste estudo, estarei disposto a realizar uma coleta simples de sangue, preenchendo as necessidades do Protocolo de Avaliação de Risco Cardiovascular elaborado pelo pesquisador e serei examinado pelos médicos do Hospital Universitário. Não sofrerei riscos neste estudo, pois não tomarei nenhum remédio, nem farei nenhum exame diferente daqueles que meu médico habitualmente realiza.

Todas as informações registradas neste estudo serão consideradas confidenciais e utilizadas somente nesta pesquisa. Minha identidade será mantida em total sigilo.

Se eu tiver mais dúvidas, posso telefonar para o doutor Ivânio Alves Pereira pelo telefone (48) 32223263, para maiores esclarecimentos, caso eu ache necessário; ou ainda, para a acadêmica Carolina Leite Covalski (48) 40092642.

Após ter lido e recebido esclarecimento verbal (através da leitura total deste termo de consentimento livre), estou de acordo em participar deste projeto de pesquisa.

Participante: _____

Testemunha: _____

Data: _____

ANEXO III**PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR EM PSORÍASE
(PRCVP):**

1. GRUPO_____ () 1 / () 2
2. Sexo_____ () M / () F
3. Idade:
4. Peso:
5. Altura:
6. IMC:
7. Circunferência Abdominal:
8. Diabetes Melito?_____ () sim / () não
9. Tabagismo?_____ () sim / () não
10. Tempo de tabagismo?
11. Colesterol total acima de 200mg %_____ () sim / () não
 - a. Valor Colesterol Total:
12. HDL abaixo de 40mg_____ () sim / () não
 - a. Valor HDL:
13. Relação CT/HDL maior de 3,5_____ () sim / () não
 - a. Valor CT/HDL:
14. Triglicérides acima de 150mg_____ () sim / () não

a. Valor Triglicerídeos:

15. Uso de drogas hipolipemiantes _____ () sim / () não

(As drogas hipolipemiantes consultadas são: estatinas e/ou fibratos)

16. Tratamento recente com corticoesteróides _____ () sim / () não

17. Dose de corticoesteróide em uso?

18. HAS _____ () sim / () não

19. Uso de anti-hipertensivos _____ () sim / () não

20. Valor ácido úrico:

21. História Familiar de DCV _____ () sim / () não

(pais/irmãos com história de AVC, IAM, angina, revascularização, angioplastia/stent).

22. História Pessoal de DCV _____ () sim / () não

23. História Familiar de Psoríase _____ () sim / () não

24. Número de familiares com psoríase?

25. Dislipidemia _____ () sim / () não

26. PASI:

APÊNDICE I

Quadro 1 – Variáveis, quadro elaborado para orientar a análise estatística.

Número de Identificação	ID
Idade (em anos completos)	ANOS
Sexo Feminino (0) Masculino (1)	SEXO
IMC (Índice de massa corporal)	IMC
Circunferência Abdominal (em cm)	CA
Obesidade Não (0) Sim (1) Incerto (99)	OBE
Grupo Sem Psoríase (0) Psoríase (1)	GRUPO
Diabetes Melito (DM) Não (0) Sim (1) Incerto (99)	DM
Tabagismo Não fumante (0) Ex-fumante (1) Fumante (2)	TABA
Colesterol Total maior de 200mg% Não (0) Sim (1)	CT
HDL abaixo de 40mg% Não (0)	HDL

Sim (1)	
Razão CT/HDL maior de 3,5. Não (0) Sim (1)	CT/HDL
Triglicerídeos acima de 150mg Não (0) Sim (1)	TG
Uso de drogas hipolipemiantes (estatinas/fibratos) Não (0) Sim (1)	HIPOLI_P
Dislipidemia Não (0) Sim (1) Incerto (99)	DISLI
Uso recente e crônico de corticoesteróides sistêmicos Não (0) Sim (1) Incerto (99)	CE
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) Não (0) Sim (1) Incerto (99)	HAS
Uso de anti-hipertensivos Não (0) Sim (1) Incerto (99)	ANTI- HAS
História prévia de DCV (IAM/AVE/angina/stent/angioplastia) Não (0) Sim (1) Incerto (99)	DCV
História familiar de DCV (IAM/AVE/angina/stent/angioplastia), parentes 1º grau Não (0)	HF

Sim (1) Incerto (99)	
Valor de ácido úrico Menor de 7,0 (0) Maior de 7,0 (1) Incerto (99)	ACUR
História Familiar de Psoríase Não (0) Sim (1) Incerto (99)	PSO-F
Número de familiares com psoríase	N-PSO
Valor de PASI	PASI
Artrite Psoriásica Não (0) Sim (1)	ARTRITE
Presença de 3 ou mais fatores de risco clássicos Não (0) Sim (1) Faltam dados (99)	FATOR

APÊNDICE II

PASI

É o índice utilizado para traduzir gravidade e extensão para psoríase. O PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) é uma estimativa subjetiva do avaliador, obtido através do cálculo de parâmetros clínicos das lesões dermatológicas e dividindo-se o corpo humano em quatro regiões: membros inferiores, membros superiores, troncos e a cabeça. Avalia-se individualmente o índice de gravidade (avaliado pela soma de três parâmetros– eritema, infiltração, descamação) e multiplica-se pela extensão da doença na região afetada conforme os valores referenciados na tabela abaixo:

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

Tabela procedente da Portaria SESA/CE N° 535. de 20 de abril de 2006; disponível em <http://www.saude.ce.gov.br/internet/publicacoes/protocolos/u02.pdf>.

