



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

PSORÍASE E FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

INÊS MARIA DA MOTA ALMEIDA

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina

2011

INÊS MARIA DA MOTA ALMEIDA

PSORÍASE E FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina

6º Ano Profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel
Salazar

Modalidade – Artigo de Revisão
Bibliográfica

Orientadora – Dra. Susana Machado

Categoria – Assistente Convidada

Afiliação – Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar da Universidade
do Porto.

Agradecimentos

Expresso aqui o meu agradecimento a todos aqueles que contribuíram, de forma directa ou indirecta, para a realização deste estudo.

À Dra. Susana Machado, minha orientadora, por ter aceitado a proposta de participar neste projecto e ter contribuído com a sua experiência.

Ao Dr. Tiago Torres, que se juntou a nós neste projecto e gentilmente me forneceu material fundamental para a concretização deste estudo.

À “tia-madrinha” Eduarda, que com muito carinho e experiência académica me munuiu de conselhos e ferramentas necessárias para a realização de um trabalho melhor.

Ao meu irmão, qual Mestre em Multimédia experiente, sempre disponível para me dar a ajuda necessária quando a formatação de trabalhos se torna complicada.

Aos meus pais, por terem estado sempre ao meu lado ao longo destes anos “escolares”, por me fazerem querer sempre mais e melhor, por serem um exemplo.

Ao Tó, meu namorado, amigo e companheiro sempre presente em todas as circunstâncias.

A todos os meus familiares, em especial à avó Silvina por toda a sua paciência e mestria na transmissão de saberes. Aos meus avós, que me acompanham diariamente na memória.

A todos os meus amigos.

Muito obrigada.

Resumo

A psoríase é uma doença crónica, com diversas manifestações cutâneas e sistémicas e que apresenta comorbilidades importantes. Algumas destas comorbilidades como a obesidade, a hipertensão ou o síndrome metabólico constituem factores de risco cardiovascular. Nos doentes com psoríase activa, verifica-se um estado inflamatório sistémico persistente que está provavelmente na origem do desenvolvimento desses factores de risco e da doença cardiovascular. A aterosclerose é uma importante causa de doença cardiovascular e parte dos mecanismos imunitários e inflamatórios envolvidos na sua patogénese são semelhantes aos que se verificam na psoríase. Apesar de não estar ainda totalmente esclarecido se a psoríase por si só constitui um factor de risco independente de doença cardiovascular, a prevenção dos factores de risco é mandatória aquando da avaliação dos doentes com psoríase.

Palavras-chave

psoríase, comorbilidades, factores de risco cardiovascular, aterosclerose, inflamação

Abstract

Psoriasis is a chronic disease, with several cutaneous and systemic manifestations and presenting important comorbidities. Some of these comorbidities like obesity, hypertension or metabolic syndrome are cardiovascular risk factors. Patients with active psoriasis are in a persistent systemic inflammatory state, which may ease the development of those risk factors and therefore of cardiovascular disease. Atherosclerosis is an important cause of cardiovascular disease and some of the immunological and inflammatory mechanisms involved on its pathogenesis are similar to those occurring on the development of psoriasis. Though it is not yet clear if psoriasis may be an independent risk factor of cardiovascular disease, it is mandatory to prevent the development of risk factors when approaching patients with psoriasis.

Keywords

psoriasis, comorbidities, cardiovascular risk factors, atherosclerosis, inflammation

Índice

Introdução	1
Metodologia	3
Revisão da Literatura	4
1. A Psoríase	4
1.1. Classificação da Psoríase	4
1.1.1. Classificação da psoríase em função da idade de aparecimento	5
1.1.2. Classificação morfológica da psoríase	5
1.1.2.1. Psoríase vulgar ou em placas	5
1.1.2.2. Psoríase inversa	6
1.1.2.3. Psoríase gutata	6
1.1.2.4. Psoríase eritrodérmica	7
1.1.2.5. Psoríase pustular	7
1.1.3. Classificação da gravidade da psoríase	8
1.2. Patofisiologia da Psoríase	8
1.3. Comorbilidades da Psoríase	11
1.3.1. Artrite psoriática	12
1.3.2. Doença de Crohn	12
1.3.3. Doenças malignas	13
1.3.4. Síndrome metabólico e doença cardiovascular	13
1.3.5. Comorbilidades psicológicas e psiquiátricas	14
2. Factores de Risco Cardiovascular e Aterosclerose	15
3. Factores de Risco Cardiovascular e Aterosclerose na Psoríase	17
3.1. Implicações no tratamento	18
3.2. Psoríase: factor independente de risco cardiovascular?	19
Conclusão	22
Bibliografia	24
Anexo	31

Índice de Figuras

Figura 1 – Psoríase em placas no dorso e nádegas	5
Figura 2 – Psoríase em placas nas superfícies extensoras dos membros superiores	5
Figura 3 – Psoríase inversa na região inframamária	6
Figura 4 – Psoríase gutata no tronco e membros superiores	6
Figura 5 – Psoríase eritrodérmica na região dorsal	7
Figura 6 – Psoríase pustular generalizada no dorso e membros superiores	8
Figura 7 – Psoríase pustular localizada na região palmar	8
Figura 8 – Reacção de Koebner após tatuagem	9
Figura 9 – Reacção de Koebner por fricção da roupa	9
Figura 10 – Imagem histológica de pele normal	10
Figura 11 – Imagem histológica de pele com psoríase onde se observa um abcesso de Munro	10
Figura 12 – Imagem histológica de pele com psoríase onde se observam regiões de acantose e vascularização aumentada	10
Figura 13 – Artrite psoriática com deformidades articulares	12
Figura 14 – “Pitting” ungueal	12

Lista de Siglas e Abreviaturas

Actas Dermosifiliogr – *Actas Dermo-sifiliograficas*
An Bras Dermatol – *Anais Brasileiros de Dermatologia*
Ann Rheum Dis – *Annals of the Rheumatic Diseases*
Arch Dermatol – *Archives of Dermatology*
AVC – acidente vascular cerebral
Br J Dermatol – *British Journal of Dermatology*
Células Th1 – células T helper tipo 1
Células Th2 – células T helper tipo 2
Células Th17 – células T helper tipo 17
CISDs – doenças inflamatórias crônicas sistêmicas
Curr Probl Dermatol – *Current Problems in Dermatology*
EAM – enfarte agudo do miocárdio
Eur Heart J – *European Heart Journal*
Eur J Epidemiol – *European Journal of Epidemiology*
HDL – lipoproteína de alta densidade
ICAMs – moléculas de adesão intercelular
IECAs – inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IFN γ – interferon γ
IL – interleucina
Int J Med Sci – *International Journal of Medical Sciences*
J Am Acad Dermatol – *Journal of the American Academy of Dermatology*
JAMA – *The Journal of the American Medical Association*
J Eur Acad Dermatol Venereol – *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*
J Invest Dermatol – *Journal of Investigative Dermatology*
LDL – lipoproteína de baixa densidade
MHC – moléculas do complexo principal de histocompatibilidade
N Engl J Med – *The New England Journal of Medicine*
PASI – índice de severidade e área da psoríase
PCR – proteína C reactiva
Psychol Health Med – *Psychology Health & Medicine*
Rev Port Cardiol – *Revista Portuguesa de Cardiologia*
TNF α – fator de necrose tumoral α

Introdução

A psoríase é uma doença crónica inflamatória multisistémica, que afecta cerca de 2% da população e cujas principais manifestações são ao nível da pele e articulações⁽¹⁾. As lesões cutâneas afectam a superfície corporal numa extensão variável⁽²⁾, desde algumas placas até à totalidade da superfície corporal, com períodos de exacerbação e remissão. Pode surgir em qualquer idade e afecta ambos os sexos em igual prevalência⁽³⁾.

A etiologia da doença não está bem definida, mas reconhece-se o papel da hereditariedade e do envolvimento de factores genéticos na susceptibilidade de a desenvolver, tendo sido já identificada uma região do cromossoma 6 com replicação em várias populações⁽⁴⁾. No entanto, os factores ambientais também apresentam um papel importante no aparecimento da psoríase⁽⁵⁾.

A interacção entre estes factores genéticos e ambientais determina a patogénese da psoríase, onde se verifica um encurtamento do ciclo germinativo epidérmico, com aumento da actividade mitótica dos queratinócitos basais⁽⁴⁾, e consequente descamação continuada da pele lesada. Todavia, esta proliferação epidérmica não é responsável por si só pela patogénese da psoríase, pois a mediação por factores inflamatórios locais e sistémicos é fundamental, nomeadamente a activação de células T cutâneas e de queratinócitos epidérmicos, que estimulam a produção de mediadores inflamatórios como citocinas, factor de necrose tumoral α (doravante TNF α), entre outros⁽⁶⁾. A desregulação do sistema imunitário também desempenha um papel primordial na patogénese da psoríase⁽⁷⁾.

A psoríase está associada a grande morbilidade e diminuição da qualidade de vida⁽⁸⁾, apesar da mortalidade directamente atribuível à doença ser baixa⁽⁶⁾. No entanto, os doentes com psoríase severa apresentam um maior risco de mortalidade, relativamente aos doentes com doença leve a moderada, provavelmente devido ao risco acrescido nestes doentes de desenvolvimento de doença cardiovascular⁽⁹⁾. Os doentes com psoríase apresentam frequentemente excesso de peso, incidência aumentada de diabetes, hipertensão e hiperlipidémia e, mesmo após a correcção de alguns factores de risco cardiovascular como tabagismo, diabetes, obesidade, hiperlipidémia e hipertensão, o risco de enfarte agudo do miocárdio é maior⁽¹⁰⁾.

Os factores de risco cardiovascular são doenças ou condições, modificáveis ou não modificáveis, que traduzem uma predisposição aumentada para o desenvolvimento de doença cardiovascular, nomeadamente, doença aterosclerótica. Isto deve-se ao facto

de os mediadores inflamatórios envolvidos na patogénese da psoríase serem em parte os mesmos das doenças cardiovasculares, nomeadamente da aterosclerose⁽¹¹⁾.

A análise que se pretende fazer visa a confirmação de que a psoríase confere um risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares por estar associada a um aumento da prevalência de factores de risco cardiovasculares. Para tal, procurar-se-á elucidar de que forma estão associados a psoríase e os factores de risco cardiovascular, e determinar se a psoríase por si poderá ser considerada um factor de risco independente de doença cardiovascular.

Esta relação impõe a reestruturação da abordagem e do tratamento dos doentes com psoríase, uma vez que a prevenção de eventos tromboembólicos passa a ser considerada nestes doentes.

Metodologia

Este é um artigo de revisão bibliográfica levado a cabo recorrendo à literatura científica actual sobre psoríase e doença cardiovascular.

A pesquisa foi na íntegra conduzida na internet, em publicações online, com o auxílio de “motores de busca” relativos às ciências biomédicas como o PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Science Direct (<http://www.sciencedirect.com>), Google Scholar (<http://scholar.google.com>) ou Google Books (<http://books.google.com>). As palavras-chave usadas para a pesquisa foram “psoríase”, “factores de risco cardiovascular” e “aterosclerose”, individualmente ou em associação com outras palavras.

Em todas as publicações consultadas, também foram analisadas as respectivas listas de referências para obter mais fontes de informação relacionadas.

Os diversos conteúdos utilizados e referenciados foram obtidos de artigos científicos, a partir dos textos na íntegra ou dos resumos publicados, de “guidelines” de diversas instituições ou de passagens de livros.

Todas as fontes consultadas estão referenciadas na parte final do presente estudo (vid Bibliografia).

Revisão da Literatura

1. A Psoríase

A psoríase é provavelmente a doença diagnosticada há mais tempo na história e que não está ainda totalmente esclarecida actualmente. Na Bíblia (70 a.C.) há referência à psoríase sob a designação de *tsaraat*, um espectro de doença que inclui eczema, lepra e psoríase⁽¹²⁾. Durante centenas de anos, a psoríase era assim considerada uma forma de lepra, como todas as doenças descamativas e, portanto, uma doença contagiosa⁽¹³⁾. Só em 1841, quase 2000 anos depois, o dermatologista Ferdinand von Hebra definiu a psoríase como uma entidade distinta da lepra, dando-lhe o nome de psoríase com origem na palavra grega *psora*, que significa prurido⁽¹³⁾.

A psoríase afecta igualmente homens e mulheres, sendo que as mulheres desenvolvem a doença mais cedo⁽³⁾. Apesar de poder surgir em qualquer idade, estão documentados dois picos etários de aparecimento da doença: um por volta dos 20 anos e outro entre os 50 e os 60 anos de idade⁽⁷⁾. Com o aparecimento inicial da doença não é possível prever a sua evolução, pois pode tratar-se de uma manifestação aguda de duração limitada ou então alternar com períodos de exacerbação e remissão, espontâneos, e de frequência variável⁽¹⁴⁾.

A psoríase é mais prevalente nas populações caucasianas (1,5-3%) do que nas populações negras (0,3 a 0,7%)⁽⁵⁾, o que sugere uma influência étnica e geográfica na prevalência da doença. Por outro lado, há ainda evidência de que existe uma forte componente genética na doença, tendo sido identificados 9 loci (PSORS 1-9), localizados no cromossoma 6, que aumentam a susceptibilidade de a desenvolver⁽⁴⁾. De entre estes, distingue-se o PSORS 1 que se supõe ser o mais importante, associado a mais de 50% dos casos de psoríase⁽⁴⁾. Ainda assim, a ausência de concordância de 100% em gémeos monozigóticos sugere uma forte contribuição de factores ambientais no aparecimento da psoríase⁽⁵⁾.

Actualmente está descrita como sendo uma doença inflamatória crónica sistémica, mediada por factores imunitários e com uma predisposição genética.

1.1. Classificação da Psoríase

Existem diferentes formas de psoríase, distintas no que respeita por exemplo, à idade de aparecimento, à morfologia das lesões e à severidade da doença, havendo assim diversos modos de classificação.

1.1.1. Classificação da psoríase em função da idade de aparecimento

A idade de aparecimento da forma vulgar da psoríase, mais precoce ou mais tardia, pode estar relacionada com factores hereditários e distingue dois tipos: o tipo 1, de aparecimento antes dos 40 anos de idade, com uma incidência familiar aumentada e maior tendência para se tornar doença generalizada e o tipo 2, de aparecimento por volta dos 60 anos de idade, sem predisposição familiar e de ocorrência esporádica⁽¹⁵⁾.

1.1.2. Classificação morfológica da psoríase⁽⁴⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

A classificação fenotípica em função da morfologia das lesões é a mais utilizada, uma vez que o diagnóstico é feito quase sempre baseado na clínica. Todavia não pode ser feita uma classificação definitiva para um doente, pois no mesmo indivíduo pode haver manifestação concomitante de diferentes formas da doença ou haver evolução de uma forma para outra.

1.1.2.1. Psoríase vulgar ou em placas

É a forma mais comum de psoríase e afecta 80% a 90% dos doentes com a doença. Manifesta-se com placas eritematosas, de bordos bem definidos, cobertas por escamas esbranquiçadas a prateadas. As lesões são irregulares, arredondadas ou ovais e mais frequentes nas superfícies corporais extensoras (cotovelos e joelhos), couro cabeludo, umbigo e região lombar, normalmente distribuídas na superfície corporal de forma simétrica. Podem surgir apenas algumas lesões de pequenas dimensões (cerca de 1cm), ou aparecer em grande extensão, cobrindo quase a totalidade da superfície corporal.



Figuras 1 e 2 – Psoríase em placas. Costas e nádegas (Fig.1) e superfícies extensoras (Fig.2) de dois doentes com psoríase, ilustrando as variações de eritema e grau de descamação neste tipo de psoríase. Imagens cedidas pelo Dr. Tiago Torres, Departamento de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto (2011).

1.1.2.2. Psoríase inversa

Afecta 2-6% dos doentes com psoríase e as lesões localizam-se nas áreas intertriginosas, as áreas normalmente poupadas pela psoríase vulgar. É mais comum nas axilas, região inframamária, periumbilical, genitais, períneo e região interglútea e pode afectar as regiões flexoras como a fossa antecubital. As lesões são muito eritematosas e raramente descamam devido aos níveis elevados de humidade nessas áreas. O eritema pode ser a única manifestação desta variedade da doença, que dificilmente se distingue de outras dermatoses como o eczema ou a candidíase.



Figura 3 – Psoríase inversa. Lesões muito eritematosas e com poucas escamas na região inframamária. Meier *et al* (2009).

1.1.2.3. Psoríase gutata

Caracteriza-se por pápulas de pequeno diâmetro (cerca de 1 cm), de forma semelhante a gotas, de coloração rosada a salmão, cobertas por uma fina escama. Esta variedade é mais comum em jovens com idade inferior a 30 anos e ocorre com mais frequência no tronco e extremidades proximais. Pode ser a manifestação inicial da psoríase numa pessoa saudável ou uma exacerbação aguda de doença já conhecida e normalmente é precedida por infecção faríngea estreptocócica em 2 ou 3 semanas.



Figura 4 – Psoríase gutata. Pequenas pápulas em doente jovem com colonização estreptocócica assintomática da faringe. Meier *et al* (2009).

1.1.2.4. Psoríase eritrodérmica

Denomina-se psoríase eritrodérmica quando as lesões envolvem mais de 90% da superfície corporal. É geralmente acompanhada por prurido intenso, edema e dor, sendo a febre um sinal frequentemente presente. Pode desenvolver-se gradual ou abruptamente a partir de qualquer tipo de psoríase, particularmente após cessação abrupta da terapêutica sistémica, toxicidade relacionada com a fototerapia ou infecção. Esta forma de psoríase pode ser fatal, uma vez que a exuberância do eritema pode impedir a regulação térmica apropriada e diminuir a capacidade cutânea de barreira.

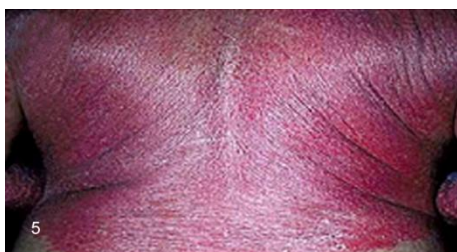


Figura 5 – Psoríase eritrodérmica. Eritema exuberante e generalizado da região dorsal. Menter *et al* (2008).

1.1.2.5. Psoríase pustular

Todas as formas de psoríase podem apresentar neutrofilia no stratum corneum e quando os aglomerados de neutrófilos se tornam suficientemente extensos para serem clinicamente visíveis, estamos perante a forma de psoríase pustular. A forma generalizada é pouco comum e caracteriza-se por áreas eritematosas avermelhadas disseminadas e pústulas de 1 - 2 mm que se aglutinam formando zonas pustulosas extensas, associadas a febre e leucocitose. Este tipo de psoríase apresenta grande morbidade e mortalidade pelo risco de superinfecção bacteriana ou fúngica.

A forma localizada envolve apenas uma zona do corpo, onde já há disseminação de placas psoriáticas ou há formação de novas placas concomitantes com as pústulas. Uma variante afecta as palmas e plantas, podendo nas formas mais severas envolver totalmente as mãos e pés. Caracteriza-se por pústulas e zonas de descamação rodeadas por eritema. Estas formas, se atingem as pregas cutâneas, podem tornar-se muito dolorosas devido à fissuração.



Figura 6 – Psoríase pustular generalizada. Áreas eritematosas extensas na região dorsal, com pústulas mais evidentes do lado esquerdo. Campalani *et al* (2005).

Figura 7 – Psoríase pustular localizada. Pústulas na região palmar com eritema generalizado. Campalani *et al* (2005).

1.1.3. Classificação da gravidade da psoríase

A definição da psoríase em função da gravidade da doença não está estabelecida de forma uniforme, e existem vários tipos de classificação. O índice de severidade e área da psoríase (PASI) é o utilizado para avaliar a gravidade da doença em ensaios clínicos e tem em conta o eritema, a espessura e grau de descamação das lesões, bem como a área da superfície corporal envolvida (vid Anexo)⁽¹⁸⁾. Esta avaliação é demasiado complexa para ser utilizado na prática clínica pelo que, de uma forma geral, se classifica a psoríase como ligeira se as lesões cobrirem menos de 2% da superfície corporal, moderada se cobrirem entre 2 e 10% e severa se cobrirem mais de 10%⁽¹⁹⁾.

Ainda assim, a maior parte dos estudos que avalia as diferentes variáveis relacionadas com a psoríase, classifica a sua gravidade em função da necessidade terapêutica ou de hospitalização. Desta forma, considera-se a psoríase severa se necessitar de terapêutica sistémica ou de hospitalização por exacerbação aguda, moderada se necessitar de terapêutica tópica e ligeira se não for necessária terapêutica.

1.2. Patofisiologia da Psoríase

As lesões de psoríase podem aparecer após trauma ou acção de irritantes não específicos sobre a pele, por agentes químicos, físicos ou mecânicos, em pele aparentemente saudável. A este fenómeno dá-se o nome de reacção de Koebner, ocorre em cerca de 20% dos doentes com psoríase e é frequente após exposição prolongada ao sol sem protecção, fricção da roupa ou realização de tatuagens⁽¹⁴⁾. A reacção ocorre possivelmente pela libertação de neuropéptidos pró-inflamatórios das terminações

nervosas⁽²⁰⁾. Também estão identificados como factores precipitantes para o aparecimento de lesões de psoríase a realização de terapêuticas com potencial pró-inflamatório, como a fototerapia e infecções, principalmente infecções do tracto respiratório por *Streptococcus*⁽⁴⁾.

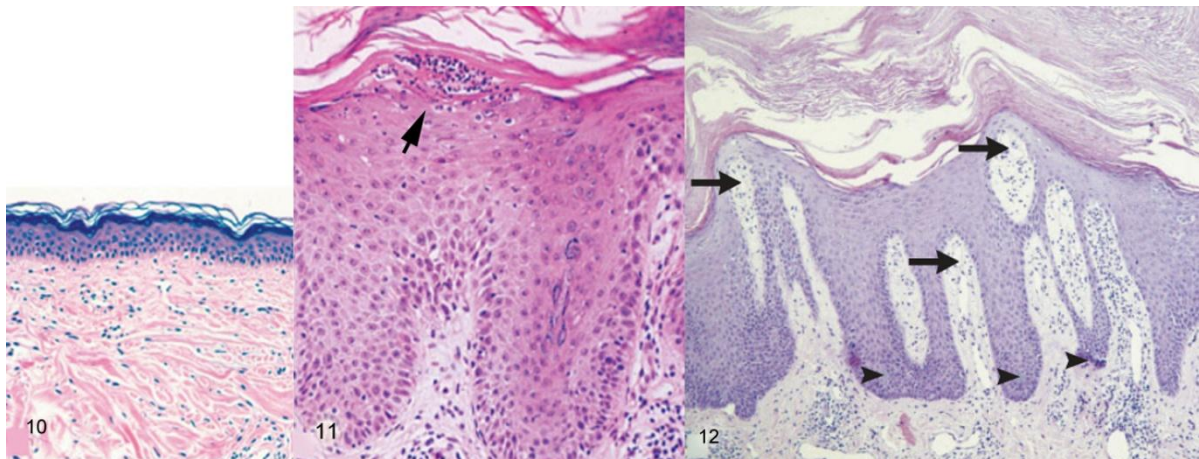


Figuras 8 e 9 – Reacção de Koebner. Após tatuagem (Fig.8) e em zona de pressão ou fricção pela roupa (Fig.9). Diluvio *et al* (2005).

Na psoríase a pele apresenta alterações patológicas ao nível de praticamente todos os tipos celulares cutâneos⁽⁴⁾ e, apesar dos diferentes tipos de psoríase, o processo histopatológico é comum, com diferentes expressões morfológicas⁽²¹⁾.

Logo no aparecimento das primeiras lesões, verificam-se alterações histológicas da pele, que incluem edema da derme, dilatação vascular na camada papilar dérmica (devido à angiogénese) e infiltração perivascular de células T, células dendríticas, mastócitos e macrófagos⁽⁷⁾. Posteriormente, à medida que a densidade de infiltrados aumenta, as células T CD8+ e granulócitos neutrofílicos encontram-se predominantemente na epiderme, formando os abscessos de Munro⁽⁴⁾⁽⁷⁾.

Outras alterações ocorrem ao nível da epiderme e são patognomónicas das lesões psoriáticas activas: hiperplasia com acantose (espessamento da camada espinhosa), hiperqueratose (espessamento da camada córnea), paraqueratose (presença de queratinócitos nucleados na camada córnea) e hipogranulose (perda da camada granular)⁽⁴⁾⁽⁷⁾. Estas alterações são o resultado de uma disfunção no processo de cornificação, que ocorre por haver um aumento da actividade mitótica dos queratinócitos. Estes passam assim a migrar da camada basal para a camada córnea em apenas 3 a 5 dias, em vez dos normais 28 a 30 dias⁽⁴⁾, o que se traduz no espessamento e descamação continuada da pele lesada.



Figuras 10, 11 e 12. Histologia. Imagem histológica de pele normal (Fig. 10), em comparação com imagens de pele com psoríase (Fig. 11 e 12). Na Fig.11 está assinalado pela seta um aglomerado de granulócitos neutrofílicos formando um abscesso de Munro. Na Fig. 12 observa-se acantose com alongamento das cristas epidérmicas (setas incompletas) e vasos sanguíneos dérmicos dilatados e a alcançar a base da epiderme (setas). Schön *et al* (2005).

Apesar de muitos factores envolvidos na origem das lesões psoriáticas permanecerem desconhecidos, reconhece-se há algum tempo a importância da imunopatogénese baseada em células T para o aparecimento e manutenção da doença, principalmente devido ao sucesso terapêutico com inibidores das células T, como a ciclosporina⁽²²⁾.

As células T são classicamente subdivididas em células T helper 1 (doravante Th1) e células T helper 2 (Th2) tendo em conta o tipo de citocinas que produzem. De acordo com o perfil de citocinas secretadas, a psoríase era considerada uma patologia de mediação imunitária com envolvimento primordial das células Th1⁽²³⁾. Actualmente, acredita-se que um novo subtipo, as células T helper 17 (doravante Th17) podem estar também envolvidas no processo imunitário da psoríase, juntamente com as Th1⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾.

Para gerar uma resposta cutânea baseada em células T é necessário haver uma apresentação antigénica na pele. Sabat *et al* (2009) propõem um modelo de patogénese considerando a psoríase uma doença imuno-mediada. Neste modelo existe uma fase inicial, a fase de sensibilização, na qual a apresentação antigénica é feita por células dendríticas epidérmicas (as células de Langerhans) e macrófagos⁽⁷⁾. Actualmente apenas se identificou um antígeno relacionado com o *Streptococcus spp.* capaz de activar esta cadeia imunitária, porém é possível que existam outros, tanto exógenos como endógenos⁽⁷⁾. Os antígenos são então processados e migram para os nódulos linfáticos regionais, onde activam as células T, por apresentação pelas células de Langerhans aos receptores das células T dos antígenos ligados a moléculas do complexo principal de

histocompatibilidade (doravante MHC)⁽⁴⁾. As moléculas MHC de classe II apresentam os antígenos às células T CD4+, enquanto as de classe I os apresentam às células T CD8+⁽⁴⁾. As células T CD4+ são fundamentais para induzir e manter as lesões psoriáticas⁽²⁶⁾ e as variações da gravidade da doença, bem como os períodos de remissão espontânea, ocorrem por desequilíbrios nas células reguladoras de CD4+ e CD8+⁽²⁶⁾.

Seguidamente, as células T naïve activam-se em células T efectoras, capazes de adquirirem as suas funções e de migrarem para os tecidos, ou diferenciam-se em células T memória⁽⁷⁾. Esta fase de sensibilização inicial não está associada a alterações cutâneas e é seguida por uma fase silenciosa, de duração variável⁽⁷⁾. Após a fase silenciosa inicia-se a fase efectora, que é cíclica, e na qual as células T activadas retornam à circulação e extravasam, preferencialmente, em locais de inflamação cutânea⁽⁷⁾. De volta à pele, ao tomarem contacto com os respectivos antígenos, as células T exercem as suas funções efectoras, nomeadamente a libertação de citocinas pró-inflamatórias. O que se torna característico da psoríase é a resposta crónica e persistente de células T efectoras⁽⁴⁾.

As células dendríticas, células T CD4+ e CD8+ e os queratinócitos são as principais células, ao nível da pele, responsáveis pela activação de uma cascata inflamatória, com produção de citocinas pró-inflamatórias como o interferão γ (doravante IFN γ), a interleucina-2 (IL-2) e o TNF α , que por sua vez induzem os queratinócitos a produzir outras citocinas inflamatórias (IL-6, IL-7, IL-8, etc)⁽²⁶⁾. O IFN γ também modifica a biologia dos queratinócitos ao aumentar a sua proliferação e provocando uma cornificação da derme defeituosa, característica das lesões de psoríase⁽²⁶⁾. O TNF α activa e aumenta a proliferação dos queratinócitos e ainda induz a expressão de moléculas de adesão intercelular (ICAMs) nas células endoteliais e queratinócitos, o que faz com que estes passem a interagir com leucócitos, permitindo o extravasamento de leucócitos para o local da inflamação⁽⁴⁾. A extensão da infiltração leucocítica das lesões, bem como o valor sérico aumentado de proteína C reactiva (doravante PCR), uma proteína de fase aguda, estão inclusive associadas com a gravidade da doença⁽²⁷⁾.

A produção crónica de citocinas inflamatórias associada à disrupção da barreira cutânea continuada pelas lesões leva à constante inflamação e hiperproliferação epidérmica⁽²⁸⁾.

1.3. Comorbilidades da Psoríase

De acordo com Puig-Sanz (2007), comorbilidades são manifestações patológicas secundárias à doença primária que afectam um ou mais órgãos, que podem desenvolver-se em qualquer momento e cujas repercussões podem ser mais graves do que as da doença primária⁽⁶⁾.

A desregulação dos mecanismos inflamatórios que caracterizam a psoríase não ocorre apenas ao nível da pele, tendo evidentes repercussões sistémicas. A psoríase pode ser enquadrada no grupo de doenças inflamatórias crónicas sistémicas (doravante CISDs), do qual também fazem parte a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistémico e a artrite reumatóide, e que se supõe que partilhem mecanismos de inflamação semelhantes⁽¹¹⁾.

À frente estão descritas as principais comorbilidades associadas com a psoríase, com especial relevo para o síndrome metabólico, um factor conhecido de risco cardiovascular.

1.3.1. Artrite psoriática

A psoríase tem várias comorbilidades associadas, mas aquela que se conhece como associação mais antiga é a artrite psoriática. Clinicamente, os doentes com artrite psoriática apresentam inflamação articular tipicamente assimétrica, rigidez matinal, dor e deformidade das articulações afectadas⁽²⁹⁾. A artrite pode aparecer em doentes sem manifestação cutânea de psoríase. No entanto, a presença de alterações ungueais concomitante com a artrite é frequente, nomeadamente o aparecimento de “pitting”⁽²⁹⁾.



Figura 13 – Artrite psoriática. Deformidades articulares por artrite psoriática. Schön *et al* (2005).

Figura 14 – Pitting. Perfurações ungueais incompletas características da psoríase. Schön *et al* (2005).

1.3.2. Doença de Crohn

Outra comorbilidade que há já algum tempo se tem procurado associar à psoríase, com base em factores genéticos comuns, é a doença de Crohn⁽³⁰⁾. A prevalência de indivíduos com doença de Crohn que manifestam psoríase é demasiado elevada para ser um acaso, pelo que se têm procurado os mecanismos através dos quais estas duas entidades clínicas possam estar associadas⁽³¹⁾. Em alguns doentes com doença de Crohn foi identificada uma mutação no cromossoma 16, próximo da região

onde se encontra o PSORS, o locus de susceptibilidade da psoríase, o que pode sugerir um predisposição genética comum⁽²⁹⁾. Por outro lado, os mecanismos de inflamação compreendidos nas duas doenças são muito semelhantes, envolvendo os mesmos tipos celulares⁽²⁹⁾.

1.3.3. Doenças malignas

Os doentes com psoríase apresentam um risco aumentado de desenvolver doenças malignas, principalmente se sofrerem de formas mais severas da doença, nas quais é feita terapêutica sistémica⁽³²⁾. Este risco é mais significativo em neoplasias linfoproliferativas e cutâneas (excepto melanoma)⁽³²⁾.

1.3.4. Síndrome metabólico e doença cardiovascular

O síndrome metabólico consiste numa associação de factores de risco cardiovascular de origem metabólica, que inclui obesidade abdominal, dislipidémia (hipertrigliceridémia, redução do HDL e aumento do LDL), elevação da tensão arterial e alterações do metabolismo glicídico (resistência à insulina e tolerância aumentada à glicose)⁽³³⁾.

Apesar de a prevalência de doentes com síndrome metabólico ser elevada nos países ocidentais, é possível estabelecer uma relação entre psoríase e síndrome metabólico⁽³⁴⁾. O estado pró-inflamatório crónico que se verifica na psoríase e nas restantes CIDs está na origem do desenvolvimento do síndrome metabólico, pois mesmo nos doentes com o síndrome que não apresentam psoríase, é observável um estado inflamatório geral, com aumento da PCR⁽²⁹⁾. De entre os vários factores que integram o síndrome metabólico, aquele que apresenta uma relevância maior é a obesidade abdominal, o principal factor patogénico do síndrome metabólico⁽⁶⁾⁽³⁴⁾. O tecido adiposo funciona como um órgão endócrino que liberta ácidos gordos livres, angiotensina II e adipocinas. Os ácidos gordos livres inibem a captação de glicose pelos músculos, contribuindo para a resistência à insulina e, em associação com a angiotensina II, apresentam um efeito nocivo sobre o pâncreas. A angiotensina II é um dos factores responsáveis pelo desenvolvimento de hipertensão, devido ao seu efeito vasoconstritor. As adipocinas são citocinas produzidas por constituintes do tecido adiposo, como o TNF α que, juntamente com outras citocinas inflamatórias produzidas, diminuem a eficácia da insulina e podem promover também a hipertensão⁽⁶⁾.

Os doentes com psoríase apresentam um índice de massa corporal elevado⁽²⁾ e um perímetro abdominal aumentado⁽³⁴⁾, estando assim em risco aumentado de desenvolver síndrome metabólico.

1.3.5. Comorbilidades psicológicas e psiquiátricas

Sendo a pele o maior e mais exposto órgão do corpo humano, é natural que indivíduos que apresentem doenças a esse nível, com alterações por vezes profundas do aspecto cutâneo normal, se sintam constrangidos e tenham uma percepção desagradável da imagem corporal. Os efeitos psicológicos provocados pela psoríase são vários e de longa duração, independentemente do grau de severidade da doença⁽³⁵⁾. Os mais comuns são sintomas de ansiedade, depressão, alterações do humor, vergonha e baixa auto-estima⁽²⁹⁾⁽³⁵⁾.

A psoríase está também associada a um grande número de comorbilidades psiquiátricas, que agravam com a severidade da doença, e com um risco aumentado de suicídio⁽³⁶⁾.

Alguns comportamentos adquiridos na tentativa de lidar melhor com a doença como o tabagismo, alcoolismo e hábitos alimentares exagerados podem contribuir não só para a comorbilidade psiquiátrica, como também para outras doenças⁽¹⁰⁾.

A psoríase é, portanto, uma doença crónica, mediada por factores imunes e inflamatórios sob a acção de uma predisposição genética. Há vários tipos de manifestações cutâneas da psoríase, em função do aspecto morfológico, mas o padrão histológico e os mecanismos envolvidos na origem patogénica da doença são semelhantes. A gravidade da psoríase também é variável. No mesmo indivíduo existem períodos de doença activa com exacerbação, alternados com períodos de remissão, e a idade de aparecimento pode estar relacionada com a gravidade da doença e com um padrão de hereditariedade.

A psoríase está associada a grande número de comorbilidades, o que é explicado pelos mecanismos de inflamação comuns. A psoríase por si só já é um factor para a diminuição da qualidade de vida pelos aspectos psicológicos e sociais que influencia, mas as comorbilidades adicionam um risco aumentado de morbilidade e mortalidade. O síndrome metabólico é a comorbilidade associada à psoríase que apresenta possivelmente maior morbilidade e mortalidade, por ser tão frequente e pela sua gravidade. Como foi descrito, o síndrome metabólico consiste numa associação de factores de risco cardiovascular, mas há outros factores de risco que não se enquadram no síndrome metabólico e que também estão relacionados com psoríase e aterosclerose. É o que se descreve no capítulo que se segue.

2. Factores de Risco Cardiovascular e Aterosclerose

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte nos países ocidentais, correspondendo a cerca de um terço das mortes em todas as faixas etárias⁽³⁷⁾.

Os factores de risco cardiovascular são doenças ou condições, modificáveis ou não modificáveis, que traduzem uma predisposição aumentada para a formação de aterosclerose, a principal responsável pela doença cardiovascular⁽²⁶⁾.

Os factores de risco clássicos, que representam um risco independente, são a dislipidémia (elevação do colesterol LDL e triglicerídeos e redução do colesterol HDL), hipertensão arterial, tabagismo, idade avançada, diabetes mellitus e síndrome metabólico. Para além destes, outros factores foram descritos como sendo importantes no desenvolvimento de doença cardiovascular, nomeadamente a história familiar de doença coronária isquémica e de acidente vascular cerebral (doravante AVC), a obesidade, principalmente a obesidade abdominal, sedentarismo, etnia e factores psicossociais. Outros factores de risco identificados são a disfunção das células endoteliais vasculares, o stress oxidativo, a hiperhomocisteinémia e o consumo de álcool exagerado.

A aterosclerose é uma doença progressiva, caracterizada pela acumulação de lípidos e elementos fibrosos nas grandes artérias⁽¹¹⁾. Inicialmente, verifica-se uma alteração da função endotelial e das respostas homeostáticas normais de modo que o colesterol LDL se acumula na parede arterial e ocorre proliferação celular do músculo liso. De seguida, são recrutados monócitos e células T para o local, que migram através do endotélio e, juntamente com macrófagos que se acumulam no local, formam estrias lipídicas. Os macrófagos produzem citocinas e enzimas que degradam a matriz do tecido conjuntivo e desta forma as placas tornam-se lesões cada vez mais complexas, cobertas por uma cápsula fibrosa. O processo inflamatório em acção continuada leva à degradação da cápsula fibrosa, o que condiciona a instabilidade da placa que pode assim libertar-se⁽¹¹⁾. O estreitamento do lúmen arterial provocada pela aterosclerose e a disrupção das placas ateromatosas podem ter como consequência o enfarte agudo do miocárdio (doravante EAM) e AVCs, duas manifestações graves de doenças cardiovascular.

Na origem da doença aterosclerótica estão factores genéticos, ambientais, hemodinâmicos, dietéticos, metabólicos e inflamatórios e o desenvolvimento da doença não depende de um factor em particular, mas da associação dos diversos factores que possam estar envolvidos. A presença de vários factores de risco cardiovascular num

indivíduo tem um efeito sinérgico e multiplicativo, pelo que há uma potenciação do risco cardiovascular global⁽³⁸⁾.

3. Factores de Risco Cardiovascular e Aterosclerose na Psoríase

A doença cardiovascular é uma causa de morbilidade e mortalidade importante nos doentes com psoríase. Actualmente, vários estudos têm identificado um aumento do risco de doenças cardiovasculares nesses doentes, com base em três hipóteses possíveis: 1) o estado inflamatório sistémico que se verifica na psoríase pode originar ou agravar outras doenças inflamatórias como a aterosclerose, 2) a terapêutica sistémica administrada em doentes com doença moderada a severa pode induzir factores de risco cardiovascular como hipertensão e 3) a psoríase está também associada a uma diminuição significativa da qualidade de vida que origina a adopção de estilos de vida menos saudáveis, ou outras condições como depressão e aumento do uso de terapêutica sistémica, que podem também interferir na relação entre a psoríase e os factores de risco cardiovascular⁽¹¹⁾⁽³⁷⁾.

Como já foi descrito na secção das comorbilidades, o estado de inflamação crónica verificado nas CISDs é capaz de induzir e potenciar o síndrome metabólico. Existem também evidências epidemiológicas que sugerem que estes doentes, em associação ou não com o síndrome metabólico, apresentam um risco maior, em relação à população geral, de desenvolver diabetes, hipertensão, obesidade e hiperlipidémia⁽³⁹⁾. Sendo estes factores de risco cardiovascular, verifica-se naturalmente que os doentes com psoríase apresentam um risco aumentado de doença cardiovascular, nomeadamente de EAM, angina, doença vascular periférica, AVC e aterosclerose⁽³⁹⁾. Por outro lado, está identificado um mecanismo patogénico de inflamação comum entre a psoríase e a aterosclerose, com resposta imunitária do tipo Th1, perfil semelhante de citocinas inflamatórias e presença de marcadores locais e sistémicos. O processo da patogénese é semelhante: activação de células T nos gânglios linfáticos após a apresentação antigénica, migração das células T activadas para os vasos sanguíneos, adesão das células T ao endotélio (e aos macrófagos na aterosclerose) e libertação de citocinas que contribuem para o ambiente inflamatório (como o TNF α e a IL-2) e tanto resultam na formação de placas psoriáticas ou de placas ateroscleróticas, como na libertação destas últimas⁽¹¹⁾⁽²⁶⁾.

Histologicamente, a psoríase e a aterosclerose também apresentam aspectos semelhantes: a infiltração de células T, a presença de monócitos/ macrófagos, células dendríticas e mastócitos⁽¹¹⁾⁽²⁶⁾.

3.1. Implicações no tratamento

Esta relação entre a psoríase e os factores de risco cardiovascular tem implicações também ao nível da terapêutica. A gravidade da doença determina geralmente o tipo de terapêutica utilizada, sendo que a maioria dos doentes podem ser tratados adequadamente recorrendo a terapêutica tópica⁽⁴⁾. Os análogos da vitamina D, os corticosteróides tópicos e o tazaroteno (retinóide) são os fármacos de aplicação tópica classicamente utilizados. Quando é necessário recorrer à terapêutica sistémica, os agentes imunossuppressores como a ciclosporina, o metotrexato ou os retinóides são utilizados⁽⁴⁾. Estes fármacos imunossuppressores têm a vantagem de poderem também reduzir o risco cardiovascular ao diminuírem a inflamação. No entanto, induzem efeitos cardiovasculares como hipertensão arterial, hiperlipidémia, e hiperhomocisteinémia, que são factores de risco, pelo que medidas preventivas devem ser tomadas ao administrar este fármacos aos doentes⁽²⁾⁽¹¹⁾.

Outros fármacos, classicamente utilizados para outra doenças, também têm sido considerados para a redução das lesões psoriáticas.

As estatinas corrigem o metabolismo lipídico ao reduzir o nível de colesterol plasmático e consequentemente reduzem o risco de doença cardiovascular. As estatinas diminuem a incidência de AVC em doentes com doença coronária, não só pela diminuição dos níveis de colesterol, mas também devido à sua capacidade anti-inflamatória, o que pode justificar a redução das lesões cutâneas da psoríase por estatinas⁽¹¹⁾⁽²⁶⁾.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) são usados principalmente para o tratamento da hipertensão. No entanto parecem ter também efeitos benéficos na prevenção da progressão das placas ateromatosas⁽¹¹⁾.

As tiazolidinedionas, nomeadamente a pioglitazona, utilizadas para o controlo dos doentes diabéticos, também melhoram o perfil cardiovascular e as lesões de psoríase⁽²⁶⁾.

Actualmente, existem novas terapêuticas biológicas, como o adalimumab, o infliximab, ustekinumab ou o etanercept, que podem apresentar efeitos benéficos na função cardiovascular e reduzir o estado inflamatório, com redução dos marcadores de inflamação sistémica⁽¹¹⁾. Tem-se verificado também que o tratamento sistémico com bloqueadores do TNF α se associa a uma diminuição do risco cardiovascular em doentes com psoríase sob terapêutica com metotrexato⁽⁶⁾.

Tendo em conta a associação entre psoríase e o risco de doença cardiovascular, há agora possibilidade de abordar o processo inflamatório de uma forma integrada, no sentido de reduzir as lesões cutâneas e reduzir o risco cardiovascular.

3.2. Psoríase: factor independente de risco cardiovascular?

A relação entre a psoríase e os factores de risco cardiovascular, apesar de não totalmente esclarecida, está estabelecida e é unânime. A dúvida que permanece é se a psoríase será, por si só, um factor de risco independente para o desenvolvimento de doença cardiovascular ou se serão as comorbilidades e comportamentos associados à doença que explicam esta associação. É neste ponto que há mais controvérsia, havendo diversos estudos recentes com conclusões contraditórias.

Gelfand *et al* (2006) realizaram um estudo em larga escala no Reino Unido, com uma amostra de doentes com psoríase e controlos envolvendo cerca de 680 000 pessoas, e sugerem que a psoríase é de facto um factor de risco independente de EAM. Esse risco é maior para doentes jovens com doença severa, e mantém-se elevado mesmo após o controlo de alguns dos factores de risco cardiovascular tradicionais. Isto sugere que uma actividade imunitária aumentada na psoríase está relacionada com o risco aumentado de EAM. Desse modo, o risco nos doentes com psoríase pode variar de acordo com a actividade da doença⁽²⁾. Num outro estudo com uma amostra de cerca de 64 000 pessoas, Gelfand *et al* (2009) sugerem que a psoríase pode ser um factor de risco independente de AVC, o que estaria de acordo com outros estudos sugerindo que a psoríase é, de facto, um factor de risco independente de doença cardiovascular no geral⁽⁴⁰⁾.

Num outro estudo recente, Mehta *et al* (2010) sugerem que os doentes com psoríase, principalmente aqueles com doença severa, apresentam um risco aumentado de mortalidade por causa cardiovascular. Mehta *et al* (2010) também concluem que a psoríase severa pode ser considerada um factor de risco independente de mortalidade por causa cardiovascular, com maior evidência para os doentes jovens⁽⁴¹⁾.

Todos estes estudos utilizam bases populacionais alargadas e foram sujeitos a análises de sensibilidade para confirmar a sua validade. Também foram feitas correcções aos resultados no sentido de eliminar possíveis factores confundidores que pudessem ter influência nos resultados. Gelfand *et al* (2006) afirmam que os resultados persistem após o controlo dos resultados para os principais factores de risco de desenvolver EAM. Também Mehta *et al* (2010) corrigiram os resultados obtidos excluindo indivíduos que possam apresentar o risco de mortalidade por doença cardiovascular alterado (história prévia de doença cardiovascular, terapêutica com fármacos passíveis de aumentar ou diminuir o risco cardiovascular) e verificaram que os resultados persistiram, mantendo um risco aumentado de mortalidade.

Mallbris *et al* (2004) já haviam identificado, num estudo realizado na Suécia, um risco aumentado de mortalidade cardiovascular em doentes com psoríase sujeitos a

internamento, o que não verificaram em doentes não internados, pelo que também associam a gravidade da doença ao aumento do risco⁽⁴²⁾.

Num estudo mais reduzido com 32 doentes com psoríase e 32 controlos, Ludwig *et al* (2007) abordam o risco de doença cardiovascular tendo em consideração o grau de calcificação das artérias coronárias, avaliado recorrendo à tomografia computadorizada. O grau de calcificação das artérias coronárias é um indicador de doença coronária e foi considerado também que a psoríase é um factor de risco independente de calcificação coronária e, consequentemente, de doença cardiovascular⁽⁴³⁾.

No entanto, outros autores contrariam esta hipótese. Stern (2010) sugere que os estudos que relacionam a psoríase e os factores de risco cardiovascular podem resultar do interesse das companhias farmacêuticas em vender terapêuticas biológicas com inibidores dos mecanismos inflamatórios. De acordo com a sua análise, os doentes com psoríase, principalmente os que apresentam doença severa, têm uma maior incidência de factores de risco cardiovascular, mas a psoríase por si só não constitui um factor de risco independente. Isto porque não se pode tornar factor de risco por não ser um critério fácil e precisamente mensurável, por não ser um preditor independente de eventos cardiovasculares em doentes de risco intermédio sem história prévia de doença cardiovascular ou ao considerar que é um critério desnecessário para avaliação do risco cardiovascular, uma vez que não fornece informação precisa e prognóstica como os tradicionais factores de risco (tensão arterial, obesidade, tabagismo, etc.)⁽⁴⁴⁾.

Wakkee *et al* (2010) estudaram na população holandesa uma amostra de cerca de 40 000 indivíduos, no sentido de determinar se a psoríase constituía um factor de risco independente para desenvolver EAM, tendo em conta a frequência de hospitalizações por EAM em doentes com psoríase e em controlos. Concluíram que há um risco ligeiramente aumentado de EAM nos doentes com psoríase, mas que não é estatisticamente significativo e que se deve ao facto de os doentes com psoríase procurarem mais cuidados de saúde e estarem assim mais susceptíveis ao diagnóstico de EAM. Desta forma, sugerem que a psoríase não só não é um factor de risco independente, como também não é um factor de risco para hospitalizações por EAM⁽⁴⁵⁾.

Gelfand *et al* (2010) contestam este estudo de Wakkee *et al* (2010), ressaltando limitações ao nível da validade da base de dados, da significância estatística e da interpretação dos resultados obtidos⁽¹⁹⁾.

Tendo em conta estes estudos que têm sido conduzidos nos últimos anos, não fica totalmente esclarecido se a psoríase é ou não um factor de risco independente de doença cardiovascular. Para esclarecer esta questão, mais estudos realizados por outros autores, visando outras populações e sujeitos a uma análise cuidada, dado o grande

número de factores confundidores que existem numa análise deste tipo, terão de ser levados a cabo.

Conclusão

A psoríase é uma das mais importantes doenças dermatológicas na prática clínica, por ser tão frequente e condicionante de um forte impacto negativo na qualidade de vida.

A psoríase é uma doença crónica inflamatória sistémica, associada a uma predisposição genética e mediada por factores imunológicos. As células Th1 e Th17 desempenham um papel primordial na patogénese da doença, assemelhando-a a uma reacção imune. Este mesmo tipo de reacção é o que está na origem da aterosclerose, havendo mecanismos de patogénese muito semelhantes e partilhados por estas duas entidades clínicas. Sendo a aterosclerose um sinal importante de doença cardiovascular, estabeleceu-se que a psoríase está associada um aumento do risco cardiovascular.

Para além da aterosclerose, a psoríase está associada a outras comorbilidades, comportamentais e sistémicas. O estado pró-inflamatório estabelecido nos doentes com psoríase representa um papel fundamental no desenvolvimento de algumas dessas comorbilidades, nomeadamente no do síndrome metabólico e de outras condições consideradas factores de risco cardiovascular. E apesar de a inflamação ter um papel fundamental, outros factores podem ajudar a estabelecer a relação entre psoríase e factores de risco cardiovascular como o stress psicológico e a não adopção de estilos de vida saudáveis.

Não é possível afirmar com certeza se a psoríase constitui um factor de risco independente para desenvolver doença cardiovascular. Há estudos contraditórios na tentativa de esclarecer este assunto, principalmente devido à dificuldade imposta pelo grande número de variáveis que têm de ser analisadas. Por outro lado, a psoríase não é um factor facilmente mensurável, o que também dificulta o estabelecimento de um prognóstico cardiovascular em função da gravidade da doença.

Constitua a psoríase um risco independente, ou não, de doença cardiovascular, a associação está claramente estabelecida e de forma mais significativa para doentes jovens e com doença severa. O aparecimento mais precoce da psoríase (psoríase tipo 1), que se sabe estar relacionado com formas mais severas da doença, pode explicar a relação da idade jovem e da severidade da doença com o maior risco de doenças cardiovasculares.

O tratamento da psoríase com agentes biológicos modificadores da resposta imunitária / inflamatória, que actuam directamente em fases chave da patogénese da doença, pode representar o futuro da terapêutica. Ainda assim, a boa prática médica direccionada aos doentes com psoríase tem de passar obrigatoriamente pela

identificação e tratamento precoce de factores de risco cardiovascular. Para além do tratamento farmacológico, é também importante esclarecer bem os doentes em relação a este risco, para que entendam que não se trata apenas de uma doença cutânea, e encorajá-los a participarem activamente na redução dos factores de risco cardiovascular modificáveis que possam apresentar, como por exemplo, a perda de peso e a cessação tabágica, bem como a adopção de hábitos de vida saudável em geral.

Bibliografia

1. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* [serial online] 2008 [última consulta 2011 Jun 09]; 58(5): 851-864. Disponível em URL:
<http://www.eblue.org/article/S0190-9622%2808%2900274-0>.
2. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* [serial online] 2006 [última consulta 2011 Jun 09]; 296(14): 1735-1741. Disponível em URL:
http://www.med.upenn.edu/cvi/pdfs/gelfand_psoriasis.pdf.
3. Diluvio L, Chimenti S. Overview of psoriasis. In: Chimenti S. Psoriasis. 1st ed. Florence, Italy: S.E.E. Società Editrice Europea di Nicodemo Maggiulli & C. snc; [serial online] 2005 [última consulta 2011 Jun 09]. p. 19-24. Disponível em URL:
http://books.google.pt/books?id=ooiBPy1lhdIC&printsec=frontcover&dq=chimenti+psoriasis&hl=pt-BR&ei=JKHzTZXONluDhQelu_HyBg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CDMQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false.
4. Schön MP, Henning-Boehncke W. Psoriasis. *N Engl J Med* [serial online] 2005 [última consulta 2011 Jun 09]; 352: 1899-1912. Disponível em URL:
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMr041320>.
5. Campalani E, Barker JN. The clinical genetics of psoriasis. *Current Genomics* [serial online] 2005 [última consulta 2011 Jun 09]; 6: 51-60. Disponível em URL:
<http://www.benthamscience.com/cg/sample/cg6-1/0005H.pdf>.
6. Puig-Sanz L. Psoriasis, a systemic disease? *Actas Dermosifiliogr* [serial online] 2007 [última consulta 2011 Jun 09]; 98: 396-402. Disponível em URL:
<http://www.elsevier.es/en/node/2057028>.

7. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology* [serial online] 2007 [última consulta 2011 Jun 09]; 16(10): 779-798. Disponível em URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0625.2007.00629.x/full>.
8. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman S, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health and Quality of Life Outcomes* [serial online] 2006 [última consulta 2011 Jun 09]; 4:35. Disponível em URL: <http://www.hqlo.com/content/4/1/35>.
9. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* [serial online] 2007 [última consulta 2011 Jun 09]; 143(12): 1493-1499. Disponível em URL: <http://archderm.ama-assn.org/cgi/content/full/143/12/1493>.
10. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Vorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* [serial online] 2008 [última consulta 2011 Jun 09]; 58(5): 826-50. Disponível em URL: <http://www.eblue.org/article/S0190-9622%2808%2900273-9/fulltext>.
11. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* [serial online] 2008 [última consulta 2011 Jun 09]; 159(2): 10-17. Disponível em URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2008.08780.x/pdf>.
12. Shai A, Vardy D, Zvulunov A. Psoriasis, biblical afflictions and patients' dignity. *Harefuah* [serial online] 2002 [última consulta 2011 Jun 09]; 141(5): 479-482. Disponível em URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12073533>.
13. Glickman FS. Lepra, psora, psoriasis. *J Am Acad Dermatol* [serial online] 1986 [última consulta 2011 Jun 09]; 14(5Pt1): 863-866. Disponível em URL: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962009000100002&script=sci_arttext.

14. Esposito M, Di Stefani A, Bergamin A, Chimenti S. Clinical Variants. In: Chimenti S. Psoriasis. 1st ed. Florence, Italy: S.E.E. Società Editrice Europea di Nicodemo Maggiulli & C. snc; [serial online] 2005 [última consulta 2011 Jun 09]. p. 25-44. Disponível em URL:
http://books.google.pt/books?id=ooiBPy1lhdIC&printsec=frontcover&dq=chimenti+psoriasis&hl=pt-BR&ei=JKHzTZXONluDhQelu_HyBg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CDMQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false.
15. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* [serial online] 1985 [última consulta 2011 Jun 09]; 13(3):450-456. Disponível em URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4056119>.
16. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* [serial online] 2007 [última consulta 2011 Jun 09]; 156: 258-62. Disponível em URL:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2006.07675.x/full>.
17. Meier M, Sheth PB. Clinical Spectrum and Severity of Psoriasis. *Curr Probl Dermatol* [serial online] 2009 [última consulta 2011 Jun 09]; 38:1-20. Disponível em URL:
http://content.karger.com/ProdukteDB/Katalogteile/isbn3_8055/_91/_51/CUPDE38_02.pdf.
18. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* [serial online] 2005 [última consulta 2011 Jun 09]; 65(Suppl II): ii65-ii68. Disponível em URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1766877/pdf/v064p0ii65.pdf>.
19. Gelfand JM, Azfar, RA, Mehta NN. Psoriasis and cardiovascular risk: strength in numbers. *J Invest Dermatol* 2010 [última consulta 2011 Jun 09]; 130(4):919-922. Disponível em URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2866113/?tool=pubmed>.
20. Veale DJ, Ritchlin C, Fitzgerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* [serial online] 2005 [última consulta 2011 Jun 09]; 64(Suppl II): ii26-ii29. Disponível em URL:

http://ard.bmj.com/content/64/suppl_2/ii26.long.

21. Citarella L, Lozzi GP, Giustizieri ML, Chimenti S. Histopathology of psoriasis. In: Chimenti S. Psoriasis. 1st ed. Florence, Italy: S.E.E. Società Editrice Europea di Nicodemo Maggiulli & C. snc; [serial online] 2005 [última consulta 2011 Jun 09]. p. 69-78. Disponível em URL:
http://books.google.pt/books?id=ooiBPY1lhdIC&printsec=frontcover&dq=chimenti+psoriasis&hl=pt-BR&ei=JKHzTZXONluDhQelu_HyBg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CDMQ6AEwAA#v=onepage&q&f=false.
22. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* [serial online] 1979 [última consulta 2011 Jun 09]; 301:555. Disponível em URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/460314>.
23. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Gallati H, et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol* [serial online] 1994 [última consulta 2011 Jun 09]; 102(2):145-149. Disponível em URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8106745>.
24. Harper EG, Changsheng G, Rizzo H, Lillis JV, Kurtz SE, Skorcheva I, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol* [serial online] 2009 [última consulta 2011 Jun 09]; 129(9):2175-2183. Disponível em URL:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2892172/>.
25. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* [serial online] 2008 [última consulta 2011 Jun 09]; 128:1207-1211. Disponível em URL:
<http://www.nature.com/jid/journal/v128/n5/full/5701213a.html>.
26. Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci* [serial online] 2010 [última consulta 2011 Jun 09]; 7:284-289. Disponível em URL:
<http://www.medsci.org/v07p0284.htm>.

27. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [serial online] 2010 [última consulta 2011 Jun 09]; 24(7):789-796. Disponível em URL:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2009.03527.x/full>.
28. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatology* [serial online] 2008 [última consulta 2011 Jun 09]; 17(1063-1072). Disponível em URL:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x/full>.
29. Moreno-Giménez JC, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez. Comorbidities in psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* [serial online] 2010 [última consulta 2011 Jun 09]; 101(Suppl 1):55-61. Disponível em URL:
http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13150850&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=103&ty=95&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=en&fichero=103v101nSupl.1a13150850pdf001_2.pdf.
30. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* [serial online] 1982 [última consulta 2011 Jun 09]; 106(3):323-330. Disponível em URL:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.1982.tb01731.x/abstract>.
31. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* [serial online] 2003 [última consulta 2011 Jun 09]; 48(6):805-821. Disponível em URL:
<http://www.eblue.org/article/S0190-9622%2803%2901128-9/fulltext>.
32. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* [serial online] 2001 [última consulta 2011 Jun 09]; 137:778-783. Disponível em URL:
<http://archderm.ama-assn.org/cgi/reprint/137/6/778.pdf>.
33. Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, Belo A. Síndrome metabólica em Portugal: prevalência e implicações no risco cardiovascular – resultados do estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol* [serial online] 2008 [última consulta 2011 Jun 09]; 27(12): 1495-1529. Disponível em URL:

www.spc.pt/CNCD/ctrabalhos/download.ashx?idFile=376.

34. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* [serial online] 2007 [última consulta 2011 Jun 09]; 157(1):68-73. Disponível em URL:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2007.07986.x/full>.
35. Magin P, Adams J, Heading G, Pond D, Smith W. The psychological sequelae of psoriasis: results of a qualitative study. *Psychol Health Med* [serial online] 2009 [última consulta 2011 Jun 09]; 14(2):150-161. Disponível em URL:
<http://www.informaworld.com/smpp/content~db=all~content=a908943074>.
36. National Psoriasis Foundation. Mental health issue brief. Portland, USA: National Psoriasis Foundation [serial online]; 2011 [última consulta 2011 Jun 09]. Disponível em URL:
<http://www.psoriasis.org/NetCommunity/Document.Doc?id=794>.
37. Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J Invest Dermatol* [serial online] 2009 [última consulta 2011 Jun 09]; 129:1601-1603. Disponível em URL:
<http://www.nature.com/jid/journal/v129/n7/full/jid200955a.html>.
38. World Health Organization. The global burden of diseases: 2004 update. Geneva, Switzerland. World Health Organization [serial online]; 2008 [última consulta 2011 Jun 09]. Disponível em URL:
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
39. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* [serial online] 2008 [última consulta 2011 Jun 09]; 159(895-902). Disponível em URL:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2008.08707.x/full>.
40. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* [serial online] 2009 [última consulta 2011 Jun 09]; 129:2411-2418. Disponível em URL:
<http://www.nature.com/jid/journal/v129/n10/abs/jid2009112a.html>.

41. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the general practice research database. *European Heart Journal* [serial online] 2010 [última consulta 2011 Jun 09]; 31(1000-1006). Disponível em URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/31/8/1000.long>.
42. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* [serial online] 2004 [última consulta 2011 Jun 09]; 19(3):225-230. Disponível em URL: <http://www.springerlink.com/content/j663212003m26732>.
43. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* [serial online] 2007 [última consulta 2011 Jun 09]; 156:271-276. Disponível em URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2006.07562.x/full>.
44. Stern RS. Psoriasis is not a useful independent risk factor for cardiovascular disease. *J Invest Dermatol* [serial online] 2010 [última consulta 2011 Jun 09]; 130:917-919. Disponível em URL: <http://s2.e-monsite.com/2010/04/06/17006185stern-j-invest-dermatol-2010-apeil-pdf.pdf>.
45. Wakkee M, Herings RMC, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol* [serial online] 2010 [última consulta 2011 Jun 09]; 130:962-967. Disponível em URL: <http://www.nature.com/jid/journal/v130/n4/full/jid2009321a.html>.

Anexo

PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

É uma das formas de avaliar a gravidade e extensão da psoríase. Trata-se de uma estimativa não objectiva, pois depende do avaliador.

Para calcular o PASI, devem seguir-se os seguintes passos, que estão resumidos na tabela abaixo.

- Divide-se a área corporal em 4 partes: cabeça, membros superiores, tronco e membros inferiores.
- Em cada uma das áreas corporais avalia-se a extensão do eritema, espessura das lesões e grau de descamação, numa escala de 0 a 4, sendo que 0 é a ausência de sinais e de 1 a 4 há aumento da gravidade dos sinais.
- Somam-se os resultados obtidos na alínea anterior, separadamente para cada área corporal.
- Determina-se o score de área corporal envolvida, numa escala de 0 a 6, em função da percentagem de área corporal afectada, na seguinte correspondência: 0 = 0%; 1 = <10%; 2 = 10–<30%; 3 = 30–<50%; 4 = 50–<70%; 5 = 70–<90%; e 6 = 90–100%.
- Multiplica-se, separadamente para cada área corporal, os valores obtidos nas alíneas c) e d).
- Multiplica-se o valor obtido na alínea e) pelo score por área corporal (na linha 6 da tabela), para cada área corporal.
- A soma dos 4 resultados obtidos na alínea anterior, dá o valor do PASI.

		Cabeça	Membros Superiores	Tronco	Membros Inferiores
1	Eritema				
2	Espessura				
3	Descamação				
4	Soma das linhas 1, 2 e 3				
5	Score de área corporal envolvida				
6	Multiplicação das linhas 4, 5 e 6 (score por área corporal)	0,1	0,2	0,3	0,4
7	Somar o resultado da linha 6 de todas as colunas para obter o PASI				