

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Medicina – ano Profissionalizante
2013 / 2014

Dissertação com vista à atribuição do grau de Mestre

**PSORÍASE E RISCO DE DOENÇA
CARDIOVASCULAR**

Artigo original de Investigação Médica

Aluna:

Ana Rita Jesus Sales

Orientador:

Dr. Tiago Costa Ferreira Torres

Porto, junho de 2014

Agradecimentos

Ao longo deste percurso muitos têm sido aqueles que, de uma forma ou de outra, me foram encorajando e apoiando em direção a uma meta há muito desejada.

Começo por agradecer incondicionalmente àqueles que sempre me acarinharam, me orientaram e valorizaram toda a vida. Aos meus pais e à minha irmã devo tudo o que sou e tudo o que alcancei.

Agradeço também aos meus amigos pelos sorrisos, choros e palavras amigas ditas no momento certo. Foram sem dúvida incansáveis e imprescindíveis durante todo o meu curso e durante todo o meu estudo. Acima de tudo, quero agradecer ao Ricardo, à Adriana, à Catarina, à Cátia, ao Marco e à Sarah. Mais do que amigos, tornaram-se irmãos.

Ao meu orientador, Dr. Tiago Torres, o meu muito obrigada pelos momentos de instrução e aprendizagem, pela disponibilidade e acessibilidade que sempre teve para comigo, pela motivação que sempre demonstrou pelo trabalho e pelo querer fazer mais e melhor. Foi sem dúvida o meu maior apoio neste projeto, sem o qual nunca teria conseguido finalizá-lo.

À Professora Margarida Lima, mentora de uma disciplina fundamental, que nos auxilia na iniciação à investigação médica, e torna tudo tão mais simplificado.

Dedico este trabalho à Minha Avó, que tanta falta me faz, à Minha Mãe e à Minha Irmã, as 3 Grandes Mulheres da minha Vida.

Este trabalho, apresentado na Modalidade de Artigo de Investigação Médica, foi redigido de acordo com as normas de elaboração da dissertação, preconizadas pelo Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, e foi redigido ao abrigo do Novo Acordo Ortográfico.

Nota Introdutória

O artigo original, apresentado para fins de obtenção do grau de Mestre em Medicina, resultou de um projeto de investigação desenvolvido no âmbito da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC) do Curso de Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS/UP) e do Centro Hospitalar do Porto (CHP).

A proposta de projeto de investigação subjacente a este trabalho, que se apresenta no final do mesmo, foi elaborada durante o ano letivo 2012/2013 e o projeto foi executado durante o ano letivo 2013/2014, no Serviço de Dermatologia do Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), sob a orientação do Dr. Tiago Torres, médico dermatologista, com a supervisão da Prof. Doutora Margarida Lima, responsável pela DIIC.

A apresentação deste trabalho está organizada em duas partes distintas:

- Na primeira parte, é apresentado o artigo original, que vai ser submetido para publicação.
- Na segunda parte é exposta a proposta de projeto de investigação, subjacente a este trabalho.

No âmbito deste projeto foram recentemente publicados os seguintes artigos em revistas científicas sujeitas a revisão por pares, indexadas na MedLine, onde surjo como segunda autora:

- Torres T, Sales R, Vasconcelos C, Selores M. Psoríase e Doença Cardiovascular. Acta Med Port 2013;26(5):601-607. PMID: 24192101.
- Torres T, Sales R, Vasconcelos C, Martins da Silva B, Selores M. Framingham Risk Score underestimates cardiovascular disease risk in severe psoriatic patients: implications in cardiovascular risk factors management and primary prevention of cardiovascular disease. J Dermatol. 2013;40(11):923-6. PMID: 24128349.

Para além disso, foram apresentados dois posters no Congresso Internacional de Psoríase em Julho de 2013, das quais fui também segunda autora:

- Cardiovascular risk factors in patients with severe psoriasis: are they being well screened and treated? A real-world setting study. Torres T, Sales R, Ferreira J, Carvalho C, Vasconcelos C, Silva B, Selores M. 4th Congress of the Psoriasis International Network, Julho 2013.
- Should we consider different treatment goal for cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. Torres T, Sales R, Ferreira J, Carvalho C, Vasconcelos C, Silva B, Selores M. 4th Congress of the Psoriasis International Network, Julho 2013.

Finalmente, foi submetido para publicação na revista Acta Dermatovenerologica Croatica o seguinte artigo de revisão, do qual sou primeira autora:

- Psoríase e Síndrome Metabólica.

Índice

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO	1
RESUMO	2
ABSTRACT	3
INTRODUÇÃO	4
MATERIAIS E MÉTODOS	5
RESULTADOS.....	7
DISCUSSÃO.....	10
CONCLUSÕES	13
REFERÊNCIAS	14
PROPOSTA DE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO	17
PLANO CIENTÍFICO	18
RESUMO	19
INTRODUÇÃO	20
ENQUADRAMENTO TEÓRICO / ESTADO DA ARTE	22
Tabagismo	23
Hipertensão arterial	23
Resistência à insulina/ diabetes tipo II	23
Obesidade	24
Dislipidemia	25
Síndrome metabólica.....	25
Doenças cardiovasculares.....	26
Mecanismos partilhados entre Psoríase e doenças cardiovasculares	27
Monitorização de doentes com Psoríase	28
PROBLEMAS	29
QUESTÕES	29
OBJETIVOS DO ESTUDO	30
INTERVENIENTES.....	31
Instituições, Departamentos e Serviços.....	31
Equipa de investigação	31
METODOLOGIA	33
Critérios de revisão da literatura	33
Desenho do estudo.....	33
Plano de trabalho	34
Material e métodos	38
Análise de dados.....	40

CALENDARIZAÇÃO	41
Duração	41
Datas de início e conclusão	41
Cronograma global das atividades desenvolvidas.....	41
Indicadores de produção	42
Comunicações orais e posters.....	42
Trabalhos escritos.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
QUESTÕES ÉTICAS.....	48
Informação dos participantes e consentimento informado	49
Informação dos participantes.....	49
Consentimento informado	49
Outras questões com implicações éticas.....	49
Riscos e benefícios	49
Confidencialidade e anonimização.....	49
PLANO FINANCEIRO	50
Orçamento	51
Financiamento	51
GLOSSÁRIO	52
Abreviaturas	53
Siglas e acrónimos	53
Termos técnicos	53
ANEXOS	55
Termo de consentimento informado	57
Folheto informativo para os participantes.....	58
Carta dirigida à Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP59	
Formulário para registo de dados (Protocolo de avaliação de doentes) ...60	
Score de risco de Framingham	62
“HeartSCORE”	64
ADENDA	65
Folha de rosto do estudo de investigação	68
Pedidos de autorização institucional	70
Presidente do Conselho de Administração do CHP	70
Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP.....	70
Diretora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP70	

Termos de responsabilidade.....	71
Aluno	71
Orientador do projeto	71
Supervisor do projeto / Responsável pela DIIC	71
Termos de autorização local.....	72
Diretores de Serviço	72
Diretores / Conselhos de Gestão de Departamento	72

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO

PSORÍASE E RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR

RESUMO

Introdução: A psoríase é uma doença inflamatória crónica que tem sido associada a maior risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular.

Objetivos: Avaliar e comparar com população controlo a prevalência de fatores de risco cardiometabólicos, síndrome metabólica e seus componentes e risco de doença cardiovascular, através de *scores* de risco de Framingham e HeartSCORE; avaliar o subdiagnóstico e subtratamento desses fatores de risco nos doentes com Psoríase.

Metodologia: Estudo transversal, tipo caso-controlo, envolvendo 103 doentes com psoríase grave e 100 doentes com patologias dermatológicas, sem envolvimento sistémico. Foram critérios de exclusão: presença de doença cardiovascular, artrite psoriática, doença inflamatória crónica, neoplasia ou infeção.

Resultados: O estudo incluiu 103 casos e 100 controlos. Na população com psoríase, observou-se uma elevada prevalência dos fatores de risco cardiometabólicos: 47.6% com hipertensão arterial, 12.6% com diabetes mellitus, 35.0% com hipercolesterolemia e 16.5% com hipertrigliceridemia. Contudo, apenas 61.2%, 84.6%, 63.9% e 15.8% dos doentes estavam devidamente diagnosticados para hipertensão arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, respetivamente. Adicionalmente, apenas 23.3%, 63.6%, 34.8% e 66.7%, respetivamente, estavam corretamente tratados segundo orientações internacionais atuais.

Comparativamente com a população controlo, observou-se maior prevalência nos casos de hipertensão arterial ($p = 0.034$), obesidade ($p < 0.001$) e síndrome metabólica ($p < 0.001$). Quanto aos critérios de síndrome metabólica, encontraram-se diferenças significativas relativamente ao perímetro abdominal ($p < 0.001$) e ao componente relacionado com níveis de glicose ($p = 0.013$). Não existiram diferenças entre os grupos relativamente ao risco cardiovascular avaliado pelos dois *scores* de risco ($p > 0.05$).

Conclusões: A psoríase associa-se a prevalência aumentada de hipertensão, obesidade, adiposidade central e síndrome metabólica, comparativamente com controlos. Verificou-se igualmente uma elevada prevalência de subdiagnóstico e subtratamento dos fatores de risco, que poderá contribuir para o aumento do risco de doença cardiovascular nestes doentes. Finalmente, não se observou diferença de risco cardiovascular entre casos e controlos utilizando os *scores* de risco. Estes *scores* poderão não ser os ideais nesta população porque não têm em conta o risco atribuível à psoríase. É essencial o diagnóstico e tratamento dos fatores de risco e a educação destes doentes.

Palavras-chave: Psoríase, fatores de risco cardiovascular, doença cardiovascular, síndrome metabólica, *score* de risco de Framingham, HeartSCORE.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic inflammatory disease that has been associated with increased risk of cardiovascular morbidity and mortality.

Objectives: To evaluate and compare with a control population, the prevalence of cardiometabolic risk factors, metabolic syndrome and its components and risk of cardiovascular disease by Framingham risk scores and HeartScore; to describe and characterize the underdiagnosis and undertreatment of cardiometabolic risk factors in patients with Psoriasis.

Methods: Cross-sectional study, case- control, involving 103 patients with severe psoriasis and 100 patients with dermatological non-psoriatic pathologies without systemic involvement. Exclusion criteria were: presence of cardiovascular disease, psoriatic arthritis, chronic inflammatory disease, malignancy or infection.

Results: The study included 103 cases and 100 controls. In the population with psoriasis, we observed a high prevalence of cardiometabolic risk factors: 47.6% with hypertension, 12.6% with diabetes mellitus, 35.0% with hypercholesterolemia and 16.5% with hypertriglyceridemia. However, only 61.2%, 84.6%, 63.9% and 15.8% of patients were properly diagnosed for hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, respectively. Additionally, only 23.3%, 63.6%, 34.8% and 66.7%, respectively, were correctly treated according to current international guidelines. Compared with the control population, we observed a higher prevalence in cases of hypertension ($p = 0.034$), obesity ($p < 0.001$), and metabolic syndrome ($p < 0.001$). The criteria for metabolic syndrome, we found significant differences compared to waist circumference ($p < 0.001$) and associated with glucose levels ($p = 0.013$) component. There were no differences among groups relating to cardiovascular risk assessed by both risk scores ($p > 0.05$).

Conclusions: Psoriasis is associated with increased prevalence of hypertension, obesity, central obesity and metabolic syndrome compared with controls. There was also a high prevalence of underdiagnosis and undertreatment of risk factors that may contribute to the increased risk of cardiovascular disease in these patients. Finally, no difference in cardiovascular risk between cases and controls using risk scores was observed. These scores may not be ideal in this population because they do not take into account the risk attributable to psoriasis. It is essential to the diagnosis and treatment of risk factors and education of these patients.

Keywords: Psoriasis, cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, metabolic syndrome, Framingham risk score, HeartScore.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica, multissistémica e imunomediada, que afeta cerca de 2 a 3% da população mundial (Gisondi and Girolomoni 2009, Rosa et al. 2012). Afeta igualmente homens e mulheres, com 2 picos de incidência, entre os 20 e 30 anos e os 50 e 60 anos (McDonald et al. 2012). Existem fenótipos diferentes de psoríase, que se classificam de acordo com a aparência morfológica (Menter et al. 2008), em placas, eritrodérmica, inversa, pustulosas e gutata (Gisondi and Girolomoni 2009, Gottlieb and Dann 2009). O fenótipo mais comum é a psoríase em placas, afetando cerca de 80% dos doentes. Embora a mortalidade total atribuída à psoríase seja baixa, certas formas como a eritrodérmica e pustulosa generalizada, estão relacionadas com um maior risco de morbilidade e mortalidade (Pearce et al. 2006). Contudo, o impacto na qualidade de vida é extremamente elevado, estimando-se que seja igual ou superior ao observado noutras patologias como neoplasias malignas, artrite, doença cardíaca, diabetes e depressão (Rapp et al. 1999).

Nos últimos anos, a psoríase deixou de ser considerada uma doença exclusivamente cutânea, sendo atualmente considerada uma doença inflamatória sistémica associada a diversas comorbilidades, em especial cardiometabólicas, como a hipertensão arterial (HTA), resistência à insulina/diabetes tipo II, obesidade, dislipidemia e síndrome metabólica, e a um risco mais elevado de eventos cardiovasculares (Gisondi and Girolomoni 2009, Gottlieb and Dann 2009, Dahlof 2010, Ferket et al. 2010, McDonald et al. 2012, Torres et al. 2013).

A inflamação crónica sistémica associada à psoríase parece ser o elo de ligação entre a psoríase e doença cardiovascular, promovendo uma aterosclerose acelerada (Hansson 2005, Boehncke et al. 2011, Gonzalez-Gay et al. 2012). Ambas as patologias partilham processos fisiopatológicos comuns, como a ativação das células T *helper* 1 (Th1) e 17 (Th17) e múltiplas das citocinas pró-inflamatórias. O aumento da prevalência de fatores de risco cardiovasculares tradicionais exerce um efeito aditivo (Gonzalez-Gay et al. 2012).

Recentemente foi estimado que a psoríase aumenta em 6,2% o risco de eventos cardiovasculares a 10 anos (Mehta et al. 2011). Assim, além do tratamento eficaz da psoríase, no sentido de diminuir a inflamação sistémica, é igualmente importante o rastreio e tratamento das comorbilidades cardiovasculares nestes doentes (Gonzalez-Gay et al. 2012, Fernandez-Torres et al. 2013).

Os objetivos deste estudo são avaliar e comparar com uma população controlo a prevalência de fatores de risco cardiometabólicos, a síndrome metabólica e os seus componentes e o risco de doença cardiovascular através de *scores* de risco de Framingham e HeartSCORE, e avaliar na população psoriática o subdiagnóstico e subtratamento dos fatores de risco cardiometabólicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se um estudo de investigação clínica, institucional, de caráter analítico, observacional e transversal, de tipo caso-controlo, aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Porto (CHP). Os participantes foram doentes da Consulta de Dermatologia do CHP, entre 1 de outubro de 2011 a 31 de setembro de 2012. Os casos consistiram em doentes adultos com psoríase grave em placas (tratamento sistémico e/ou *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) > 10), enquanto que os controlos consistiram em doentes seguidos nesta consulta, sem psoríase. Os doentes com artrite psoriática, doença cardiovascular prévia, doença inflamatória crónica (ex. Lúpus, Artrite Reumatóide, Doença de Crohn), neoplasia ou infeção foram automaticamente excluídos deste estudo.

Todos os participantes foram avaliados quanto ao género, idade, peso, altura, perímetro abdominal e pressão arterial. Foram também obtidos os valores de glicemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c) e de lípidos, nomeadamente lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), colesterol total e triglicerídeos, para avaliar a presença ou ausência de síndrome metabólica (SM). Apenas nos doentes com psoríase, foi analisada a idade de início e duração da doença, bem como existência de história familiar.

A hipertensão arterial foi definida nos doentes previamente diagnosticados com a condição, nos doentes com pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg, com duas medições obtidas na posição sentada, num período de 15 minutos, ou $\geq 130/80$ mmHg se diabéticos, e/ou aqueles com tratamento anti-hipertensivo. Assumiu-se HTA bem controlada quando $< 140/90$ mmHg (se risco normal) e $< 130/80$ mmHg (se alto risco).

A diabetes mellitus (DM) foi assumida nos doentes previamente diagnosticados com a condição, nos doentes em tratamento com anti-diabéticos orais ou insulina, e/ou com níveis de glicemia em jejum > 126 mg/dL. Assumiu-se DM bem controlada se HbA1c $< 7\%$.

A hipercolesterolemia foi diagnosticada nos doentes sob tratamento ou com colesterol LDL > 160 mg/dL. Assumiu-se hipercolesterolemia bem controlada quando LDL < 160 mg/dL (se risco normal), LDL < 130 mg/dL (se risco moderado) e LDL < 100 mg/dL (se alto risco); a hipertrigliceridemia foi diagnosticada nos doentes sob tratamento ou com triglicerídeos > 200 mg/dL e assumiu-se como controlada quando inferior a esse valor. A dislipidemia foi diagnosticada na presença de, pelo menos, um dos seguintes parâmetros: LDL > 160 mg/dL, HDL < 40 mg/dL, triglicerídeos > 200 mg/dL, ou história de fármacos hipolipemiantes;

Relativamente à obesidade, foram utilizados dois parâmetros: o índice de massa corporal (IMC) e o perímetro abdominal. O IMC foi obtido pela divisão do peso (em quilogramas - kg) pelo quadrado da altura (em metros - m). Considerou-se obesidade quando IMC ≥ 30 kg/m². O perímetro abdominal foi obtido com uma fita não elástica, entre a última costela e a parte superior da crista ilíaca. Os *cut-off* relacionados com a obesidade visceral foram, segundo

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III), 102 cm para os homens e 88 cm para as mulheres. Segundo NCEP/ATP III, a síndrome metabólica é caracterizada por, pelo menos, 3 dos seguintes critérios: perímetro abdominal ≥ 102 cm (nos homens) e ≥ 88 cm (nas mulheres); pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg, e/ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg, e/ou sob tratamento; colesterol HDL < 40 mg/dL (nos homens) e < 50 mg/dL (nas mulheres); triglicéridos ≥ 150 mg/dL e/ou sob tratamento; e níveis de glicose ≥ 100 mg/dL.

O tabagismo foi definido sempre que o doente relatou o uso de qualquer quantidade de tabaco dentro dos 30 dias que antecederam a avaliação clínica.

O score de risco de Framingham (FRS) prediz o risco de desenvolver doença cardíaca coronária, fatal ou não fatal, num período de tempo de 10 anos. Este *score* é utilizado nos doentes sem doença cardiovascular prévia (acidente vascular cerebral, doença coronária) e cuja idade varia entre os 30 e os 74 anos. Neste algoritmo, os indivíduos receberam uma pontuação com base em valores categóricos de idade, género, colesterol total, HDL, pressão arterial, tabagismo e diabetes mellitus. Os doentes com pontuação inferior a 10% são considerados de baixo risco, entre 10 e 20% têm risco moderado e superior a 20% têm alto risco. O HeartSCORE também calcula a probabilidade de morte devido a eventos cardiovasculares num período de 10 anos, mas só se aplica a indivíduos com idade entre os 40 e os 74 anos. Este parece ser o *score* de risco mais indicado para os países europeus e as variáveis utilizadas são a idade, género, tabagismo, pressão arterial sistólica e colesterol total. Os indivíduos com valor $< 1\%$ são considerados de baixo risco, $\geq 1\%$ e $< 5\%$ têm risco moderado e $\geq 5\%$ são considerados como tendo alto risco.

Toda a análise estatística foi realizada com IBM® SPSS® *Statistics Version* 21.0, 2012. Os testes estatísticos utilizados foram: Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e Qui-quadrado, tendo-se considerado estatisticamente significativo o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

O estudo incluiu 203 participantes, 103 casos e 100 controlos. Os doentes com psoríase tinham uma idade média de $47,4 \pm 10,9$ anos e havia 65 homens (63,1%) e 38 mulheres (36,9%) (**Tabela I**). Nestes doentes, 42,7% referiram história familiar de psoríase e o PASI atual médio era de $12,9 \pm 8,0$. Nos controlos, a idade média era de $48,0 \pm 12,0$ anos, e incluía 62 homens (62%) e 38 mulheres (38%). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação à idade e género ($p > 0,05$). Em contrapartida, encontraram-se diferenças estatisticamente significativas relativamente ao perímetro abdominal e IMC ($p < 0,01$), assim como à pressão arterial diastólica ($p < 0,05$), sendo superiores nos casos.

Dos fatores de risco cardiovascular analisados, apenas a hipertensão arterial e a obesidade tiveram correlação significativa com a psoríase ($p=0,034$ e $p < 0,001$, respetivamente). Quanto aos restantes fatores, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p > 0,05$).

Tabela I. Caraterísticas demográficas e clínicas dos doentes em estudo

	Casos n (%)	Controlos n (%)	p value
⁺ Homens, n (%)	65 (63,1%)	62 (62,0%)	0,986
⁺⁺ Idade*	$47,4 \pm 10,9$	$48,0 \pm 12,0$	0,690
⁺⁺ Perímetro abdominal*	$96,3 \pm 12,7$	$89,4 \pm 11,7$	0,000
⁺⁺ Índice Massa Corporal*	$28,7 \pm 5,2$	$26,0 \pm 4,1$	0,000
⁺⁺ Pressão Arterial Sistólica *	$133,6 \pm 15,9$	$130,2 \pm 14,2$	0,103
⁺⁺ Pressão Arterial Diastólica *	$80,8 \pm 8,9$	$77,9 \pm 9,0$	0,022
Fatores de risco cardiovascular			
⁺ Hipertensão Arterial, n (%)	49 (47,6%)	32 (32,0%)	0,034
⁺ Diabetes Mellitus, n (%)	13 (12,6%)	6 (6,0%)	0,168
⁺ Dislipidemia, n (%)	56 (54,4%)	45 (45,0%)	0,232
⁺ Obesidade, n (%)	38 (36,9%)	13 (13,0%)	0,000
⁺ Tabagismo, n (%)	27 (26,2%)	23 (23,0%)	0,713
Caraterísticas da Psoríase Grave			
Duração da doença *	$22,1 \pm 11,2$	---	---
PASI atual *	$12,9 \pm 8,0$	---	---
História Familiar, n (%)	44 (42,7%)	---	---
Tratamento Psoríase Grave			
Apenas tópicos	17 (16,5%)	---	---
Fototerapia prévia	63 (61,2%)	---	---
Acitretina prévia	30 (29,1%)	---	---
Ciclosporina prévia	53 (51,5%)	---	---
Metotrexato prévio	33 (32,0%)	---	---
Terapia biológica prévia	22 (21,4%)	---	---

* Média $\pm$ desvio-padrão; ⁺ Teste Qui-quadrado; ⁺⁺ Teste t-Student. PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*.

Nos doentes com psoríase grave, constatou-se que 47,6% apresentavam hipertensão arterial, sendo que apenas 61,2% estavam diagnosticados (**Tabela II**). Dos doentes diagnosticados, todos faziam tratamento, mas apenas 23,3% se encontravam controlados. A hipercolesterolemia, presente em 35% dos doentes com psoríase grave e diagnosticada em 63,9%, encontrava-se tratada em todos os doentes diagnosticados, mas controlada em apenas 34,8%. 12,6% dos doentes apresentavam diabetes mellitus, sendo que a grande maioria estava diagnosticada (84,6%), no entanto, controlada em apenas 63,6%. Constatou-se ainda que a hipertrigliceridemia apesar de ser encontrada em apenas 16,5% dos doentes com psoríase grave, 84,2% destes não estava sequer diagnosticada.

Tabela II – Prevalência, diagnóstico e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares nos doentes com psoríase grave

	Prevalência n (%)	FRCV diagnosticado		FRCV sob tratamento	
		Não	Sim	Controlado	Não controlado
Hipertensão Arterial	49 (47,6%)	38,8%	61,2%	23,3%	76,7%
Diabetes Mellitus	13 (12,6%)	15,4%	84,6%	63,6%	36,4%
Hipercolesterolemia	36 (35,0%)	36,1%	63,9%	34,8%	65,2%
Hipertrigliceridemia	17 (16,5%)	84,2%	15,8%	66,7%	33,3%

FRCV, Fator de risco cardiovascular.

A prevalência dos vários critérios de síndrome metabólica, baseando no NCEP/ATP III, com os respetivos valores de p é dada na **Tabela III**. Dos casos, 18 doentes tinham 3 critérios (17,5%), 14 tinham 4 critérios (13,6%) e 2 possuíam os 5 critérios (1,9%). Dos controlos, 8 doentes tinham 3 critérios de SM, 3 tinham 4 critérios e apenas 1 incluía os 5 critérios de SM. Após análise, a síndrome metabólica foi significativamente mais frequente em doentes com psoríase grave comparativamente aos doentes sem psoríase (33% vs 12%, $p = 0,001$).

Relativamente aos critérios de SM, encontrámos diferenças significativas, quer entre psoríase e perímetro abdominal ($p < 0,001$), quer entre psoríase e glicose ($p = 0,013$). Havia uma tendência para a frequência de psoriáticos com HDL baixo ser superior à dos controlos, mas o valor não atingiu níveis estatisticamente significativos ($p = 0,055$). Em contrapartida, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos relativamente à pressão arterial e triglicéridos ($p > 0,05$).

Tabela III. Critérios de Síndrome Metabólica nos doentes em estudo

	Casos n (%)	Controlos n (%)	p value⁺
Síndrome Metabólica	34 (33,0%)	12 (12,0%)	0,001
P abdominal ≥ 102 cm / ≥ 88 cm	48 (46,6%)	22 (22,0%)	0,000
PAS ≥ 130 mmHg, e/ou PAD ≥ 85 mmHg, e/ou sob tratamento	61 (59,2%)	48 (48,0%)	0,144
HDL < 40 mg/dL / < 50 mg/dL	29 (28,2%)	16 (16,0%)	0,055
TG ≥ 150 mg/dL e/ou sob tratamento	32 (31,1%)	22 (22,0%)	0,193
Glicose ≥ 100 mg/dL	29 (28,2%)	13 (13,0%)	0,013

⁺Teste Qui-quadrado. PAS, Pressão Arterial Sistólica; PAD, Pressão Arterial Diastólica; HDL, *High Density Lipoprotein*; TG, triglicérideos.

O *score* de risco de Framingham foi calculado para 195 doentes (100 casos e 95 controlos) e o HeartSCORE para 164 doentes (86 casos e 78 controlos), de acordo com as idades dos doentes. Da análise estatística, não existiram diferenças significativas entre os grupos e o risco cardiovascular nos vários *scores* de risco ($p > 0,05$) (**Tabela IV**).

Tabela IV. Risco cardiovascular de acordo com os diferentes *scores* de risco

		Min-Máx	Mediana (IIQ)	p value⁺	Baixo risco	Moderado risco	Alto risco	p value⁺⁺
Framingham	Casos	1% – 40%	7 [3 – 11]	0,909	71 (71,0%)	22 (22,0%)	7 (7,0%)	0,948
	Controlos	1% - 22%	7 [3 – 11]		68 (71,6%)	20 (21,0%)	7 (7,4%)	
HeartSCORE	Casos	0% - 15%	1 [0 – 3]	0,912	28 (32,6%)	40 (46,5%)	18 (20,9%)	0,766
	Controlos	0% - 25%	1 [0 – 2,25]		25 (32,0%)	40 (51,3%)	13 (16,7%)	

⁺ Teste Mann-Whitney; ⁺⁺ Teste de Kruskal-Wallis. IIQ – Intervalos Interquartis 25-75.

DISCUSSÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica mediada essencialmente por linfócitos *T-helper* 1 e 17. Esta disfunção produz uma inflamação sistémica que consequentemente leva a uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, tais como, interferão gama (INF- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 2 (IL-2). A produção excessiva resulta no recrutamento de outras células do sistema imune e na expressão do fator de crescimento do endotélio vascular, promovendo assim a proliferação vascular (Kaye et al. 2008, Shelling et al. 2008, Spah 2008, Alexandroff et al. 2009).

A inflamação aterosclerótica assemelha-se àquela observada na psoríase, em que ocorre uma desregulação entre os linfócitos Th17 e os linfócitos T reguladores (Treg), com aumento da expressão de citocinas dependentes dos linfócitos Th17 por diminuição dos Treg (Ludwig et al. 2007).

A associação entre doença cardiovascular e psoríase foi descrita há quase 50 anos (Mallbris et al. 2006). Na última década, observou-se um aumento da investigação nesta área, avaliando por exemplo, a prevalência dos fatores de risco cardiovascular, bem como a incidência de eventos cardiovasculares nos doentes com psoríase.

No nosso estudo, descrevemos e comparámos a prevalência de múltiplos fatores de risco cardiovascular entre os grupos, constatando que havia diferenças significativas relativamente à hipertensão arterial e à obesidade, sendo superiores nos doentes com psoríase grave.

A prevalência aumentada de HTA em doentes com psoríase comparativamente com os controlos tem sido demonstrada em vários estudos (Sommer et al. 2006, Armstrong et al. 2013). Um estudo de 581 doentes hospitalizados por psoríase demonstrou um odds ratio aumentado para a hipertensão (3,27) quando comparado com doentes hospitalizados sem psoríase (Sommer et al. 2006). Em contrapartida, um estudo com 127 706 doentes com psoríase não demonstrou relação entre psoríase e hipertensão em doentes com psoríase moderada ou severa (Neimann et al. 2006). A razão entre estas duas doenças ainda está por esclarecer, no entanto, observaram-se níveis aumentados da enzima conversora da angiotensina e da renina nos doentes com psoríase, tendo como funções regular o tónus vascular e estimular a libertação de citocinas pró-inflamatórias (Huskic et al. 2004), bem como estimular a libertação de endotelina-1, vasoconstritor potente que pode contribuir para a prevalência aumentada de HTA nos doentes psoriáticos (Armstrong et al. 2013).

A obesidade é uma comorbilidade frequente na psoríase, e são vários os estudos que comprovam os nossos resultados, demonstrando que estes doentes têm mais frequentemente excesso de peso e obesidade comparativamente com os controlos (Neimann et al. 2006, Sommer et al. 2006, Huerta et al. 2007). Num estudo populacional recente em doentes com psoríase ligeira e grave, verificou-se que o risco de obesidade era superior quando comparado com o

grupo controlo e que se associava com a gravidade da doença (OR 1,27; 95% CI, 1,24-1,31; e OR 1,79; 95% CI, 1,55-2,05 para doença ligeira e grave, respetivamente) (Armstrong et al. 2013). No entanto, e apesar desta forte associação, é ainda controverso se a obesidade é causa ou consequência da psoríase e a etiologia permanece incerta.

A síndrome metabólica é a presença conjunta de fatores de risco que, associados, levam a um maior risco cardiometabólico do doente. No nosso estudo, constatámos que os doentes psoriáticos tinham uma prevalência aumentada de SM e dos seus critérios individualmente, nomeadamente aumento do perímetro abdominal e glicose. Segundo a literatura, múltiplos estudos confirmam a associação entre psoríase e SM (Gisoni et al. 2007, Cohen et al. 2008, Langan et al. 2012, Zindanci et al. 2012). Zindanci et al. (2012) verificaram que a síndrome metabólica estava aumentada em 3 vezes nos doentes com psoríase e era mais prevalente depois dos 40 anos. Langan et al. (2012) confirmaram a associação e verificaram que era tanto maior, quanto maior a gravidade da doença. Além disso, a relação com a obesidade, hipertrigliceridémia e hiperglicemia aumenta com a gravidade da doença, independente de outros componentes de síndrome metabólica.

A obesidade abdominal e a resistência à insulina são considerados fatores de risco subjacentes ao desenvolvimento de SM, estando esta síndrome também associada a um estado pró-inflamatório e pró-trombótico (Levi et al. 2008).

Apesar de termos verificado maior prevalência dos fatores de risco cardiovascular nos doentes com psoríase, detetámos nestes uma proporção considerável de doentes não diagnosticados: 38,8%, 15,4%, 36,1% e 84,2% para a HTA, DM, hipercolesterolémia e hipertrigliceridémia, respetivamente, assim como uma proporção considerável de doentes com psoríase sob tratamento, não controlados: 76,7%, 36,4%, 65,2% e 33,3%, respetivamente. As nossas observações vão de encontro com as de Kimball et al. (2012), que verificaram a hipertensão, diabetes e hiperlipidemia moderadamente subdiagnosticadas nestes doentes. Além disso, mesmo tendo sido diagnosticados, houve uma alta taxa de fracasso no controlo do tratamento, estando apenas 37%, 60% e 70% dos doentes com psoríase controlados para a diabetes, hipertensão ou hiperlipidémia, respetivamente. Estes dados realçam a importância de rastrear e tratar corretamente estas comorbilidades nestes doentes.

É conhecida a associação entre psoríase e o aumento de risco de doença cardiovascular (aterosclerose, doença coronária e cerebrovascular), muito provavelmente devido ao estado inflamatório crónico da doença, bem como aumento da mortalidade devido a estes fatores, principalmente nos casos mais graves (Gelfand et al. 2009, Abuabara et al. 2010). No entanto, ainda são poucos os estudos que determinam o risco de mortalidade e de eventos cardiovasculares através do *score* de risco de Framingham, e mais raros ainda, os que utilizam índices mais apropriados para países com baixa prevalência de fatores de risco cardiovascular, nomeadamente Portugal, como o HeartSCORE. Rosa et al. (2012) calcularam o risco de

Framingham em 89 doentes com psoríase e verificaram que 68,4% dos doentes tinham baixo risco, 18,4% risco moderado e 13,3% alto risco. Gisondi et al. (2010) encontraram um risco de Framingham superior nos doentes com psoríase relativamente aos controlos ($11,2 \pm 8,1$ vs $7,3 \pm 6,3$, $p < 0,001$). Apesar do que existe na literatura, no nosso estudo verificámos que não houve diferenças significativas entre os grupos relativamente aos *scores* de risco utilizados. Nos 100 doentes com psoríase avaliados para o FRS, 71% tinham baixo risco, 22% risco moderado e 7% alto risco.

De acordo com a literatura, o FRS estima o risco a longo prazo de eventos cardíacos adversos *major*, mas pode subestimar o risco em doentes com psoríase, por não ter em conta o excesso de risco atribuível à psoríase severa. Mehta et al. (2011) concluíram que a psoríase grave pode conferir um aumento de 6,2% sobre o risco a longo prazo de doenças cardiovasculares com base no FRS. Recentemente os autores avaliaram o impacto que a psoríase poderá ter no tratamento correto dos FRCV para a mesma população (100 doentes com psoríase grave). Depois de considerar o risco atribuível estimado, o valor médio do FRS aumentou de 8,4% para 14,6%. 57% dos doentes foram reclassificados para um risco mais elevado, sendo que 63,4 % dos doentes com baixo risco foram reclassificados para risco moderado e 54,5% dos doentes com risco moderado foram reclassificados para alto risco. Além disso, observou-se que uma proporção considerável de doentes foi reclassificada para uma categoria de maior risco e que 28,6% e 42,9% dos doentes considerados inicialmente bem tratados para a hipertensão e hipercolesterolémia, respetivamente, passaram a estar subtratados (Torres et al. 2013). Estes dados confirmam que a avaliação do risco de doenças cardiovasculares através de *scores* como FRS em doentes com psoríase grave pode subestimar o risco real para a doença cardiovascular. É importante tratar e controlar os fatores de risco cardiovascular nestes doentes, através de uma forma mais agressiva, tendo em conta o risco atribuído à psoríase severa. Os *treatment goals* atuais para os fatores de risco cardiovascular, como HTA e hipercolesterolémia, podem ser inapropriados para os doentes com psoríase severa, devendo ser reavaliados nestes doentes.

CONCLUSÕES

Neste estudo, os fatores de risco cardiometabólicos foram mais prevalentes nos doentes com psoríase grave comparativamente aos controlos. Apesar de elevada prevalência destes fatores, encontravam-se sobretudo subdiagnosticados e subtratados, razões que poderão contribuir para aumentar o risco de doença cardiovascular nestes doentes, realçando assim a importância de rastrear e tratar corretamente os fatores de risco nos doentes com psoríase. Finalmente, não se observaram diferenças de risco cardiovascular entre os grupos utilizando os *scores* de risco. No entanto, estes *scores* poderão não ser os ideais nesta população por não terem em conta o risco atribuível à doença. Por esta razão, os doentes com psoríase devem ser tratados e controlados de uma forma mais agressiva, para os fatores de risco cardiovascular. Desta forma, os *treatment goals* estabelecidos podem não ser os adequados, e por isso, devem ser reavaliados nestes doentes.

REFERÊNCIAS

Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM (2010). "Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K." *Br J Dermatol* 163: 586-592.

Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RD, Lang CC, Struthers AD, Armstrong DJ (2009). "More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis." *Br J Dermatol* 161: 1-7.

Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ (2013). "The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies." *J Hypertens* 31: 433-442.

Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B (2011). "The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity." *Exp Dermatol* 20: 303-307.

Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J (2008). "Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study." *Dermatology* 216: 152-155.

Dahlof B (2010). "Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment." *Am J Cardiol* 105: 3A-9A.

Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Kraaijenhagen RA, Steyerberg EW, Hunink MG (2010). "Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: Which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check?" *Arch Intern Med* 170: 27-40.

Fernandez-Torres R, Pita-Fernandez S, Fonseca E (2013). "Psoriasis and cardiovascular risk. Assessment by different cardiovascular risk scores." *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27: 1566-1570.

Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, Troxel AB (2009). "The risk of stroke in patients with psoriasis." *J Invest Dermatol* 129: 2411-2418.

Gisoni P, Girolomoni G (2009). "Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors." *Semin Thromb Hemost* 35: 313-324.

Gisoni P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A, Girolomoni G (2007). "Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study." *Br J Dermatol* 157: 68-73.

Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Vela C, Gonzalez-Juanatey C (2012). "Psoriasis: a skin disease associated with increased cardiovascular risk." *Actas Dermosifiliogr* 103: 595-598.

Gottlieb AB, Dann F (2009). "Comorbidities in patients with psoriasis." *Am J Med* 122: 1150 e1151-1159.

Hansson GK (2005). "Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease." *N Engl J Med* 352: 1685-1695.

Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA (2007). "Incidence and risk factors for psoriasis in the general population." *Arch Dermatol* 143: 1559-1565.

Huskic J, Alendar F, Matavulj A, Ostoic L (2004). "Serum angiotensin converting enzyme in patients with psoriasis." *Med Arh* 58: 202-205.

Kaye JA, Li L, Jick SS (2008). "Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis." *Br J Dermatol* 159: 895-902.

Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, Reich K, Langley RG, You Y, Hsu MC, Yeilding N, Rader DJ, Mehta NN (2012). "Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis." *J Am Acad Dermatol* 67: 76-85.

Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, Margolis DJ, Gelfand JM (2012). "Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom." *J Invest Dermatol* 132: 556-562.

Levi M, Nieuwdorp M, van der Poll T, Strokes E (2008). "Metabolic modulation of inflammation-induced activation of coagulation." *Semin Thromb Hemost* 34: 26-32.

Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, Kaufmann R, Vogl TJ, Boehncke WH (2007). "Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification." *Br J Dermatol* 156: 271-276.

Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M (2006). "Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease." *J Am Acad Dermatol* 54: 614-621.

McDonald I, Connolly M, Tobin AM (2012). "A review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism." *J Nutr Metab* 2012: 965385.

Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB, Gelfand JM (2011). "Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events." *Am J Med* 124: 775 e771-776.

Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R (2008). "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* 58: 826-850.

Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM (2006). "Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis." *J Am Acad Dermatol* 55: 829-835.

Pearce DJ, Lucas J, Wood B, Chen J, Balkrishnan R, Feldman SR (2006). "Death from psoriasis: representative US data." *J Dermatolog Treat* 17: 302-303.

Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM (1999). "Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases." *J Am Acad Dermatol* 41: 401-407.

Rosa DJ, Machado RF, Matias FA, Cedrim SD, Noronha FL, Gaburri D, Gamonal A (2012). "Influence of severity of the cutaneous manifestations and age on the prevalence of several cardiovascular risk factors in patients with psoriasis." *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26: 348-353.

Shelling ML, Federman DG, Prodanovich S, Kirsner RS (2008). "Psoriasis and vascular disease: an unsolved mystery." *Am J Med* 121: 360-365.

Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M (2006). "Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis." *Arch Dermatol Res* 298: 321-328.

Spah F (2008). "Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach." *Br J Dermatol* 159: 10-17.

Torres T, Sales R, Vasconcelos C, Martins da Silva B, Selores M (2013). "Framingham Risk Score underestimates cardiovascular disease risk in severe psoriatic patients: implications in cardiovascular risk factors management and primary prevention of cardiovascular disease." *J Dermatol* 40: 923-926.

Torres T, Sales R, Vasconcelos C, Selores M (2013). "[Psoriasis and cardiovascular disease]." *Acta Med Port* 26: 601-607.

Zindanci I, Albayrak O, Kavala M, Kocaturk E, Can B, Sudogan S, Koc M (2012). "Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis." *ScientificWorldJournal* 2012: 312463.

PROPOSTA DE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

PSORÍASE E RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR

PLANO CIENTÍFICO

RESUMO

Introdução e objetivos: A psoríase é uma doença inflamatória crónica, imunomediada, que tem sido associada a um risco aumentado de doença cardiovascular, por um lado devido ao aumento da incidência de fatores de risco cardiovasculares, como a hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemia, e por outro, pelo estado inflamatório sistémico existente em particular nos doentes mais graves, responsável pelo desenvolvimento de aterosclerose precoce. O presente estudo tem como objetivos: caraterizar do ponto de vista clínico e sócio-demográfico a população com psoríase crónica em placas, grave, seguida no serviço de dermatologia do Centro Hospitalar do Porto; avaliar, nestes doentes e comparando-os com doentes sem psoríase: a prevalência dos fatores de risco cardiovasculares; o risco de doença cardiovascular, através de *scores* de risco de Framingham e HeartSCORE; a prevalência de síndrome metabólico e dos seus componentes e o perfil lipídico e de insulinoresistência; nos doentes com psoríase grave, descrever e caraterizar a presença, diagnóstico e correto tratamento dos fatores de risco de doença cardiovascular, e avaliar o impacto da psoríase grave no risco de doença cardiovascular utilizando o *score* de risco de Framingham e consequência no tratamento dos fatores de risco.

Material e métodos: Este estudo, de âmbito clínico e epidemiológico, é de natureza observacional e transversal e encontra-se integrado num outro estudo que teve como principal objetivo avaliar a relação entre fatores e risco cardiovascular e fatores genéticos em doentes com psoríase, em que diversas variáveis foram registadas: género, idade, peso, altura, perímetro abdominal, índice de massa corporal, pressão arterial, glicemia, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol total e triglicédeos, entre outras, e em que foram avaliados o *score* de risco de Framingham e HeartSCORE. No âmbito deste estudo, serão analisadas as variáveis referidas e interpretados os resultados, com vista a atingir os objetivos acima mencionados.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crónica, multissistémica e imunomediada, que afeta cerca de 2 a 3% da população mundial (1, 2). Afeta igualmente homens e mulheres e, embora o início da doença possa ocorrer em qualquer idade, é mais frequentemente encontrada entre os 15 e 20 anos e novamente entre os 50 e 60 (3).

Existem fenótipos diferentes de psoríase que se classificam, de acordo com a aparência morfológica, em placas, eritrodérmica, inversa, pustulosas e gutata (2, 4). O fenótipo mais comum é a psoríase em placas. Embora a mortalidade total atribuída à psoríase seja baixa, certas formas como a eritrodérmica e pustulosa generalizada, estão relacionadas com um maior risco de morbilidade e mortalidade (5).

Os processos inflamatórios crónicos imunomediados subjacentes à psoríase podem desencadear ou mesmo agravar, determinadas comorbilidades associadas à psoríase. As comorbilidades incluem: artrite psoriática, depressão e diminuição da qualidade de vida, neoplasias, comorbilidades e doença cardiovasculares (2, 4-6). Atualmente sabe-se que os doentes psoriáticos têm quase o dobro do risco de doença cardiovascular. A razão exata para este aumento do risco é ainda desconhecida. No entanto, estudos têm demonstrado taxas significativamente maiores de tabagismo, hipertensão arterial, resistência à insulina/diabetes tipo II, obesidade, dislipidemia, síndrome metabólica e consumo excessivo de álcool nestes doentes (2-5). Apesar do número crescente de estudos que associam a psoríase a um aumento do risco, doenças e mortalidade cardiovascular, são poucos os que determinam o risco cardiovascular por meio de *scores* de risco de Framingham, ou de outros menos comuns como HeartSCORE, DORICA ou REGICOR nos doentes com psoríase (7).

A inflamação parece ser o elo de ligação entre as duas doenças (8-10). As características patogénicas comuns à aterosclerose e psoríase são, por exemplo, atividades imunológicas e o papel das citocinas pro-inflamatórias, bem como ambas partilham o compromisso imune de células mediadas por T helper 1 (Th1) e o mesmo padrão de ativação de células T e a expressão de moléculas de adesão.

Assim, a inflamação crónica parece ter um papel muito importante no desenvolvimento acelerado de aterosclerose em doentes com psoríase mas, apesar de poder ser o fator principal para desenvolver doenças cardiovasculares, há também os fatores de risco tradicionais que exercem um efeito aditivo (10).

Explorar os mecanismos partilhados entre a psoríase e a aterosclerose, permite compreender melhor a relação entre estas duas doenças e fornecer a base para desenvolver terapêuticas, que previnam ou tratem complicações cardiovasculares em doentes com psoríase. Deste modo, acredita-se que os dermatologistas devem ter um papel proativo no rastreio de comorbilidades cardiovasculares, quer seja na deteção desses fatores de risco, quer seja na promoção de estilos

de vida saudáveis, como cessação tabágica, moderação do consumo de álcool e exercício físico regularmente (7, 10).

A nível global, existem cada vez mais estudos que associam estas duas doenças. No entanto, a falta de estudos relacionados com a psoríase, a nível nacional, e mais concretamente, sobre a psoríase e doença cardiovascular, deu origem a esta proposta. Deste modo, neste estudo pretendemos abordar as seguintes questões: Quais as características da população psoriática do serviço de dermatologia do Centro Hospitalar do Porto? Qual a prevalência dos fatores de risco cardiovasculares nos doentes em estudo? Qual o risco cardiovascular nos doentes com psoríase? Os doentes com psoríase grave terão maior risco de doença cardiovascular? Qual será a prevalência de síndrome metabólico nos doentes em estudo? Quais os componentes mais frequentes? Haverá diferenças entre os casos e controlos em relação ao perfil lipídico e insulinoresistência? Estarão os doentes com psoríase bem diagnosticados e bem tratados em relação aos fatores de risco cardiovasculares? A psoríase terá impacto no risco de doença cardiovascular? E haverá consequência no tratamento dos fatores de risco?

ENQUADRAMENTO TEÓRICO / ESTADO DA ARTE

A psoríase é uma doença inflamatória crónica, multissistémica e imunomediada, que afeta cerca de 2 a 3% da população mundial (1, 2) sendo que, a sua prevalência é maior na população caucasiana (10). Afeta igualmente homens e mulheres e, embora o início da doença possa ocorrer em qualquer idade, é mais frequentemente encontrada entre os 15 e 20 anos e novamente entre os 50 e 60 (3). No entanto, quanto mais cedo surgir, mais severa é a sua evolução (1).

Existem fenótipos diferentes de psoríase que se classificam, de acordo com a aparência morfológica, em placa, eritrodérmica, inversa, formas pustulosas e gutata (2, 4). O fenótipo mais comum é a psoríase em placa. Afeta cerca de 80 a 90% dos doentes e manifesta-se por placas eritematosas bem definidas, tipicamente escamosas e secas, cor branca-acinzentada, forma redonda a oval, tamanho que varia desde alguns milímetros a vários centímetros. Localizam-se sobretudo no couro cabeludo, membros, tronco e nádegas, tendo predileção pelas superfícies extensoras, como os cotovelos e os joelhos. Cerca de 80% dos doentes psoriáticos têm manifestações ligeiras a moderadas, enquanto os restantes apresentam doença moderada a grave, tendo mais de 10% da área de superfície corporal afetada (2). Embora a mortalidade total atribuída à psoríase seja baixa, certas formas como a eritrodérmica e pustulosa generalizada, estão relacionadas com um maior risco de morbilidade e mortalidade (5).

Até aos anos 80, acreditava-se que a psoríase era uma doença que estava relacionada com a proliferação de queratinócitos na epiderme e que o infiltrado inflamatório cutâneo pudesse ser um evento secundário. No entanto, com os avanços científicos concluiu-se que, quer a imunidade inata, quer a imunidade adaptativa, são extremamente importantes na iniciação e manutenção das placas psoriáticas (2). Assim, são reconhecidas as células T, as células dendríticas apresentadoras de antígenos e as redes de citocinas, como tendo um papel importante na patogénese desta doença. A desregulação entre a interação das células T e a sobreexpressão de citocinas pro-inflamatórias leva a uma hiper-proliferação de queratinócitos e a uma ativação cutânea de neutrófilos e células endoteliais. É a ativação crónica das células T que origina as lesões cutâneas psoriáticas características (5).

Os processos inflamatórios crónicos imunomediados subjacentes à psoríase podem desencadear ou mesmo agravar, determinadas comorbilidades associadas à psoríase. As comorbilidades incluem: artrite psoriática, depressão e diminuição da qualidade de vida, neoplasia, comorbilidades e doenças cardiovasculares e mortalidade (2, 4-6). A primeira evidência do aumento do risco cardiovascular em doentes com psoríase foi observada há 50 anos atrás (1). Atualmente sabe-se que os doentes psoriáticos têm quase o dobro do risco de doenças cardiovasculares. A razão exata para este aumento do risco é ainda desconhecida. No entanto, estudos têm demonstrado taxas significativamente maiores de tabagismo, hipertensão arterial,

resistência à insulina/diabetes tipo II, obesidade, dislipidemia, síndrome metabólica e consumo excessivo de álcool em pacientes com psoríase (2-5).

Tabagismo

Vários estudos têm demonstrado que há uma maior prevalência de tabagismo nos doentes psoriáticos comparativamente aos restantes doentes (11-13). Embora a relação entre o consumo de cigarros e as doenças cardiovasculares tenha sido bem estabelecida, a ligação entre o cigarro e a psoríase necessita de fundamentação. O fumo do cigarro expõe o corpo a substâncias potencialmente tóxicas, como é o caso da nicotina, espécies reativas ao oxigénio e óxido nítrico, substâncias essas que poderão estar envolvidas na patogénese da psoríase (14).

Hipertensão arterial

Em Portugal, estima-se que a prevalência de hipertensão na população geral seja de 42,1%, sendo que apenas 11,2% estão controlados (15). No entanto, os dados que relacionam a prevalência de hipertensão em doentes com psoríase, começam a ter cada vez mais impacto, uma vez que, a nível global, vários estudos têm concluído que a prevalência de hipertensão arterial em doentes com psoríase é maior quando comparada com outros doentes dermatológicos (16, 17). Alguns deles vão mais longe e relatam a possibilidade de existirem fatores de risco comuns a estas duas doenças - hipertensão e psoríase - como por exemplo a angiotensina II (um produto da enzima conversora de angiotensina), que tem como funções regular o tónus vascular e estimular a libertação de citocinas pro-inflamatórias. Na verdade, têm-se observado níveis aumentados desta enzima, assim como níveis elevados da renina plasmática, em doentes com psoríase (18).

Apesar de haver vários estudos neste sentido, esta é uma associação que não é completamente suportada por toda a literatura atual, sendo necessários mais estudos que confirmem a relação entre estas duas patologias.

Resistência à insulina/ diabetes tipo II

Nas últimas décadas observou-se um aumento dramático da prevalência de diabetes tipo II a nível mundial. Vários estudos demonstraram uma possível associação entre psoríase e um aumento dos níveis séricos de glicose, hiperinsulinémia, resistência à insulina e diabetes tipo II (19). Por exemplo, Neimann et al observou uma prevalência de diabetes de 7.1% em doentes com psoríase grave comparativamente com 3,3% no grupo controlo (16). Qureshi et al (20) mostrou que a psoríase estava independentemente associada com Diabetes Mellitus (DM) (risco relativo, RR=1.63), enquanto o risco global (razão de Odds, OR) de desenvolver DM era de 2.56 e que o risco se correlacionava com a gravidade da psoríase. Além disso, vários trabalhos mostraram a prevalência aumentada de DM nos doentes com psoríase parecia ser independente de fatores de risco tradicionais de diabetes, como a dislipidemia e obesidade (21, 22), apesar de

se saber que a obesidade e especialmente a obesidade abdominal está fortemente associada ao desenvolvimento de síndrome metabólico e diabetes tipo II.

Os mecanismos potenciais para esta relação permanecem ainda um pouco por esclarecer. Boehncke et al (2) mostrou uma associação significativa entre a gravidade da psoríase e a secreção de insulina e níveis séricos de resistina, citocina aumentada em estados de resistência à insulina. Por outro lado é conhecido o papel do TNF- α (do inglês *tumor necrosis factor alpha*), uma das principais citocinas pró-inflamatórias na psoríase, na regulação da função da insulina. A indução de resistência à insulina pelo TNF- α poderá ser em parte pelo seu efeito a nível dos adipócitos e hepatócitos (23). Assim, a resistência à insulina observada nos doentes com psoríase grave poderia, em parte ser devida à inflamação crónica sistémica observada nestes doentes, conceito cada vez mais aceite (16). Além disso, estudos genéticos revelaram uma associação entre loci de suscetibilidade de diabetes e de psoríase (24).

Obesidade

A obesidade é uma comorbilidade comum da psoríase, e vários estudos têm demonstrado que os doentes psoriáticos têm mais frequentemente excesso de peso (índice de massa corporal, IMC ≥ 25 kg/m² e < 30 kg/m²) ou são mais obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) quando comparados com doentes sem psoríase. Neimann et al concluiu que a prevalência da obesidade em doentes com psoríase severa era de 20,7% quando comparada com 13,2% do grupo controlo (16). No entanto, é ainda controverso, se a obesidade é considerada um fator que contribui para a psoríase ou se se trata de uma manifestação desta doença, ou seja, se a obesidade é um fator causativo ou um resultado da psoríase.

Apesar de haver uma forte associação entre estas duas doenças, a etiologia desta ligação permanece ainda incerta. Sabe-se que nos doentes obesos existe um aumento subcutâneo dos mediadores inflamatórios, semelhantes aos encontrados na resposta inflamatória mediada por células Th1. Assim, acredita-se que as citocinas produzidas na pele possam agir diretamente sobre o tecido adiposo e vice-versa. Esta hipótese é corroborada por níveis aumentados de proteína C reativa (PCR), TNF- α , interleucina (IL) -2 e IL-6, encontrados nas duas patologias (1, 25). O TNF- α leva a hiperinsulinémia através da resistência à insulina, fazendo com que as células endoteliais produzam moléculas de adesão aos monócitos, assim como reduz a síntese de adiponectina, prejudicando a sinalização da insulina. Estes elementos comuns estão envolvidos nas fases iniciais da inflamação. Deste modo, a obesidade pode potenciar a inflamação da psoríase, e simultaneamente, facilitar o desenvolvimento de síndrome metabólico (25).

Existe igualmente evidência que a perda de peso tem efeito na eficácia das terapêuticas usadas no tratamento da psoríase, assim como na gravidade da doença, provavelmente por diminuir a inflamação sistémica (26).

Dislipidemia

Vários estudos observacionais e caso-controlo têm demonstrado uma associação entre psoríase e dislipidemia aterogénica, mesmo quando ajustados à idade, sexo e obesidade (16, 17, 27, 28). Os doentes psoriáticos têm concentrações plasmáticas mais elevadas de triglicédeos, colesterol total, VLDL (*very low density lipoproteins*), LDL (*very low density lipoproteins*) e lipoproteína A, mas igualmente concentrações séricas baixas de HDL (*high density lipoproteins*) e apolipoproteína B (27, 29-31).

Interessante é também a demonstração que este perfil dislipidémico se encontra presente desde o início da doença cutânea (inferior a 1 ano) sugerindo que dislipoproteinémia possa ser determinada geneticamente em vez de adquirida. Além disso, um polimorfismo genético da apolipoproteína E, fortemente associada com estados dislipidémicos, foi demonstrado estar presente em doentes com psoríase em placa e gutata (32). Contudo, apesar da existência de estudos genéticos que associem estas patologias, a relação fisiopatológica entre elas não foi ainda totalmente esclarecida, mas provavelmente está relacionada com a produção aumentada de citocinas pro-inflamatórias, principalmente o TNF- α , a leptina e a IL-6, observada nos doentes com psoríase, que tem um papel importante na regulação os níveis de lípidos, ácidos gordos livres e colesterol (33-35).

Síndrome metabólica

A síndrome metabólica aglomera um conjunto de fatores de risco de doença cardiovascular que em conjunto aumentam o risco cardiometabólico. Os doentes com esta síndrome têm um aumento de 3 a 9 vezes do risco de desenvolver diabetes tipo II, de 2-3 vezes de eventos cardiovasculares, nomeadamente enfarte agudo do miocárdio (EAM) e acidente vascular cerebral (AVC) e de 1,5 vezes de mortalidade (36).

Entre os vários critérios de diagnóstico de síndrome metabólica, o National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) é muito utilizado nos EUA e na Europa, e define a síndrome metabólica como a presença de 3 ou mais dos seguintes componentes: obesidade abdominal (circunferência da cintura ≥ 102 cm em homens, ≥ 88 cm em mulheres), aumento da resistência à insulina / elevada glicemia em jejum (≥ 100 mg/dL, ou em tratamento), diminuição da lipoproteína de alta densidade (< 40 mg/dL em homens, < 50 mg/dL em mulheres, ou em tratamento), hipertrigliceridémia (≥ 150 mg/dL, ou em tratamento) e hipertensão arterial (pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg, ou diastólica ≥ 85 mmHg, ou em tratamento) (37). Segundo a Fundação Internacional da Diabetes (IDF), o síndrome metabólico é caracterizado por, obrigatoriamente, perímetro abdominal ≥ 94 cm (nos homens) e ≥ 80 cm (nas mulheres) ou IMC ≥ 30 kg/m² e, posteriormente, 2 dos seguintes critérios: pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg, e/ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg, e/ou sob tratamento; colesterol HDL < 40 mg/dL (nos homens) e < 50 mg/dL (nas mulheres); triglicédeos ≥ 150

mg/dL e/ou sob tratamento; e níveis de glicose ≥ 100 mg/dL e/ou sob tratamento para a diabetes (38).

Os doentes com psoríase têm um risco aumentado de síndrome metabólico e dos seus componentes individualmente. Por exemplo, comparando uma população de doentes com psoríase grave com uma população controlo internada para cirurgia de melanoma em fase inicial observou-se que o risco de desenvolver síndrome metabólico era significativamente superior nos primeiros (OR de 5.92; 95% intervalo de confiança: 2.78-12.8) (17).

A obesidade abdominal e a resistência à insulina são consideradas fatores de risco subjacentes ao desenvolvimento de síndrome metabólico. Além disso, esta síndrome está também associado a um estado pro-inflamatório e pro-trombótico, que consiste em níveis elevados de fatores, como a IL-6, TNF- α , leptina, inibidor de ativador de plasminogénio (PAI-1), fibrinogénio e PCR, e diminuição dos níveis de anti-inflamatórios, tais como adiponectina. Como referido anteriormente, entre as citocinas inflamatórias, o TNF- α desempenha um papel crucial quer na psoríase, quer na síndrome metabólica (39-42).

A leptina parece ter um papel central nesta ligação. Independentemente da obesidade e da síndrome metabólica, observou-se nos doentes com psoríase hiperleptinemia. Além disso, observou-se nos doentes com psoríase graves níveis séricos elevados de leptina e o recetor cutâneo da leptina (43, 44).

Doenças cardiovasculares

A prevalência global das doenças cardiovasculares tem aumentado. Estas originam anualmente 18 milhões de mortes e constituem uma causa importante de morbilidade e mortalidade mundial. Em Portugal, o problema é também importante, não só em relação à doença coronária mas principalmente pelo acidente vascular cerebral, cuja incidência é das mais elevadas em todo o mundo (45).

As doenças cardiovasculares e a mortalidade relacionada em doentes com psoríase têm sido cada vez mais abordadas em vários estudos (2, 4-6). Os doentes com psoríase têm um risco aumentado de desenvolver doenças aterotrombóticas, independentemente da existência concomitante de fatores de risco cardiovasculares. Num estudo de McDonald e Calabresi, o risco de doenças arteriais e venosas foi cerca de 2 vezes superior nos doentes psoriáticos comparativamente aos restantes, com surgimento de doenças como enfarte agudo do miocárdio, tromboflebite, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral. Constatou-se que a duração da doença não teve efeito sobre o risco cardiovascular, enquanto que o grau de envolvimento cutâneo se associou a um risco maior nas faixas etárias mais velhas (2, 6). Outros estudos avaliam a prevalência de doença arterial coronária, medindo a calcificação da artéria coronária. Neste, concluiu-se que os doentes com psoríase grave tinham maior prevalência de doença arterial coronária, que era tanto mais grave quanto mais calcificada estivesse a artéria. E, por

fim, outros estudos têm mostrado que a psoríase se associa com biomarcadores de aterosclerose. Assim, a aterosclerose subclínica, cujo diagnóstico é feito devido a um aumento da espessura da íntima-média da artéria carótida comum, tem sido relacionada com doenças inflamatórias crónicas, tais como a psoríase, ou seja, indivíduos com psoríase parecem ter a espessura da íntima-média da carótida comum aumentada relativamente aos controlos. Esta associação pode fornecer informações importantes relativamente ao prognóstico de doentes com psoríase e o desenvolvimento de complicações cardiovasculares (10).

Contudo, o aumento das doenças cardiovasculares entre os doentes com psoríase não é completamente compreendido e pode ser o resultado de vários mecanismos (6).

Mecanismos partilhados entre Psoríase e doenças cardiovasculares

Existem evidências de que a psoríase está associada ao aumento de aterosclerose e risco de doença cardiovascular, e a inflamação parece ser o elo de ligação entre as duas doenças (8-10).

A aterosclerose tem uma série de características patogénicas comuns com a psoríase, como por exemplo, atividades imunológicas e o papel das citocinas pro-inflamatórias, bem como ambas partilham o compromisso imune de células mediadas por Th1 e o mesmo padrão de ativação de células T e a expressão de moléculas de adesão. No nódulo linfático, as células apresentadoras de antígenos ativam as células T *naive* para aumentar a expressão de antígenos associados à função de leucócitos associado ao antígeno-1 (LFA-1, inglês *leukocyte function associated antigen type 1*). Estas células T ativadas migram para os vasos sanguíneos e aderem ao endotélio (e os macrófagos no caso da aterosclerose). Depois do extravasamento mediado por LFA-1 e pelas moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1, do inglês *intercellular adhesion molecule type 1*), as células T ativadas interagem com as células dendríticas (além dos macrófagos e queratinócitos na psoríase e das células musculares lisas na aterosclerose). Posteriormente, as células T reativadas e os macrófagos secretam quimiocinas e citocinas, tais como a IL6 e fator de necrose tumoral- α , levando à libertação de proteínas de fase aguda, como a PCR, originando deste modo a inflamação, e posterior formação das placas ateroscleróticas ou psoriáticas (8).

Assim, a inflamação crónica parece ter um papel muito importante no desenvolvimento acelerado de aterosclerose em doentes com psoríase mas, apesar de poder ser o fator principal para desenvolver doenças cardiovasculares, há também os fatores de risco tradicionais que exercem um efeito aditivo (10).

Explorar os mecanismos partilhados entre a psoríase e a aterosclerose, permite compreender melhor a relação entre estas duas doenças e fornecer a base para desenvolver terapêuticas, que previnam ou tratem complicações cardiovasculares em doentes com psoríase.

Monitorização de doentes com Psoríase

Do ponto de vista dermatológico, o tratamento dos doentes com psoríase passa por diminuir a severidade cutânea da doença e por isso, diminuir a carga inflamatória, e controlar adequadamente os fatores de risco cardiovasculares modificáveis, referidos anteriormente (10). Assim, acredita-se que os dermatologistas devem ter um papel proativo no rastreio de comorbilidades cardiovasculares, quer seja na deteção desses fatores de risco, quer seja na promoção de estilos de vida saudáveis, como cessação tabágica, moderação do consumo de álcool e exercício físico regularmente (7, 10).

Apesar do número crescente de estudos que associam a psoríase a um aumento do risco, doenças e mortalidade cardiovascular, são poucos os que determinam o risco cardiovascular por meio de *scores* de risco de Framingham, ou de outros mais raros como HeartSCORE, DORICA ou REGICOR nos doentes com psoríase. O uso sistemático de *scores* de risco cardiovascular pode ser extremamente útil no sentido de identificar os doentes que necessitem de mudanças no estilo de vida ou de intervenções terapêuticas (7).

O *score* de risco de Framingham prediz o risco de desenvolver doença coronária, fatal ou não fatal, num período de 10 anos. É validado em doentes que tenham entre os 30 e os 74 anos, e que não tenham tido grandes eventos cardiovasculares prévios, como doença coronária, acidente vascular cerebral ou doença vascular periférica. Os indivíduos com pontuação inferior a 10% são considerados de baixo risco, os que tiverem uma pontuação entre 10% e 20%, têm um risco moderado, e aqueles cuja pontuação seja igual ou superior a 20% são considerados indivíduos de alto risco (7, 46). Este *score* é mais apropriado para as populações que têm maior risco cardiovascular, como por exemplo, os EUA, e pensa-se que sobrestima o risco cardiovascular em países europeus, embora as diretrizes conjuntas britânicas ainda recomendem o uso do algoritmo de risco de Framingham (46).

O HeartSCORE indica a probabilidade de mortalidade por eventos cardiovasculares nos próximos 10 anos, em doentes com idades entre 40 e os 74 anos. Este *score* de risco foi inicialmente criado para ser usado na gestão clínica Europeia, e por isso, baseia-se em dados de 12 países europeus, dos quais Portugal não faz parte. Considera-se risco elevado de morte cardiovascular quando o resultado é maior do que 5% (7, 47).

Apesar de HeartSCORE, REGICOR e DORICA serem considerados *scores* de risco mais adequados para as populações europeias, a verdade é que os dados estão mais direcionados para países como Espanha, não havendo dados específicos para Portugal. Deste modo, torna-se difícil decidir o melhor *score* preditor de risco cardiovascular para os doentes portugueses com psoríase.

PROBLEMAS

A falta de estudos relacionados com a psoríase, a nível nacional, e mais concretamente, de estudos que avaliem a relação entre a psoríase e doença cardiovascular, deu origem a esta proposta.

QUESTÕES

- Quais as características sócio-demográficas e clínicas da população psoriática do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do Porto?
- Qual a prevalência dos fatores de risco cardiovasculares nos doentes em estudo?
- Qual o risco cardiovascular, avaliado através de *scores* de risco de Framingham e HeartSCORE?
- Os doentes com psoríase grave terão maior risco de doença cardiovascular do que os doentes sem psoríase?
- Qual será a prevalência de síndrome metabólico nos doentes em estudo? Quais os componentes mais frequentes?
- Haverá diferenças entre os casos e controlos em relação ao perfil lipídico e insulinoresistência?
- Estarão os doentes com psoríase bem diagnosticados e bem tratados em relação aos fatores de risco cardiovasculares?
- A psoríase terá impacto no risco de doença cardiovascular? E haverá consequência no tratamento dos fatores de risco?

OBJETIVOS DO ESTUDO

Os objetivos deste estudo são:

- a) Caracterizar do ponto de vista clínico e sócio-demográfico a população com psoríase crónica em placas, grave, seguida no serviço de dermatologia do Centro Hospitalar do Porto;
- b) Avaliar, nestes doentes e comparando-os com doentes sem psoríase: a prevalência dos fatores de risco cardiovasculares; o risco de doença cardiovascular, através de *scores* de risco de Framingham e HeartSCORE; a prevalência de síndrome metabólico e dos seus componentes e o perfil lipídico e de insulinoresistência;
- c) Nos doentes com psoríase grave, descrever e caracterizar a presença, diagnóstico e correto tratamento dos fatores de risco de doença cardiovascular, e avaliar o impacto da psoríase grave no risco de doença cardiovascular utilizando o *score* de risco de Framingham e consequência no tratamento dos fatores de risco.

INTERVENIENTES

Instituições, Departamentos e Serviços

- Centro Hospitalar do Porto (CHP).
 - Hospital de Santo António (HSA).
 - Departamento de Ambulatório.
 - Serviço de Dermatologia.

Equipa de investigação

Constituição

Aluna

- Rita Sales: aluna da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC) do Curso de Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do ICBAS/UP

Orientador do projeto

- Tiago Torres: médico, dermatologista, assistente hospitalar, Serviço de Dermatologia do HSA/CHP.

Supervisora da DIIC

- Margarida Lima: médica, imunohemoterapeuta, assistente hospitalar graduada, SHC do HSA/CHP; professora auxiliar convidada do ICBAS/UP; Regente da DIIC.

Funções e responsabilidades

- A conceção e elaboração da proposta e execução do projeto são da responsabilidade da aluna;
- O orientador acompanhará a aluna na elaboração da proposta, na execução do projeto e na análise e interpretação dos resultados;
- A regente da DIIC supervisionará todas as fases do projeto, desde a sua conceção até à apresentação dos resultados, passando pela sua execução e análise/interpretação dos dados;

Tempo dedicado ao projeto

Nome e apelido	Função	% Tempo dedicado ao projeto	Nº de meses	Pessoas * Mês
Rita Sales	Aluna	10%	22	2,20
Tiago Torres	Orientador	5%	22	1,10
Margarida Lima	Supervisora	2,5%	22	0,55
TOTAL				3,85

Condições e motivações para a realização do estudo

Capacidades instaladas e recursos disponíveis

A primeira etapa (recolha dos dados dos doentes) já foi realizada no âmbito do estudo mais vasto em que este se insere e ocorreu na Consulta de Dermatologia. Para tal, foram usadas os equipamentos disponíveis nos consultórios médicos, incluindo balança, estadiómetro, fita para medição de perímetros e esfigmomanómetro digital.

A etapa seguinte (análise/interpretação dos dados), a desenvolver no âmbito deste projeto, ocorrerá no Serviço de Dermatologia, com recurso a computador com SPSS instalado.

Mérito da equipa de investigação

O Dr. Tiago Torres é responsável pela consulta especializada de Psoríase do HSA/CHP. Atualmente é aluno do 4º ano de Doutoramento em Ciências Médicas pelo ICBAS/UP, com um projeto de investigação sobre a importância da psoríase no desenvolvimento de aterosclerose precoce e na pesquisa de polimorfismos genéticos que possam identificar os doentes em maior risco de desenvolver doença cardiovascular. Tem, nos últimos anos, apresentado e publicado (em revistas indexadas) diversos trabalhos nesta área.

A equipa de investigação submeteu, para já, dois resumos de posters para o Congresso Mundial de Psoríase, que irá decorrer em Paris, de 4 a 7 de Julho de 2013. Tem também em vista publicar um artigo de revisão acerca da Psoríase e doença cardiovascular na Acta Médica Portuguesa.

Motivações pessoais para a realização do estudo

Este estudo, além de contribuir para a minha tese de MIM, serve principalmente para me auxiliar na estruturação e elaboração de um projeto de investigação.

METODOLOGIA

Critérios de revisão da literatura

Foi realizada uma revisão de estudos epidemiológicos que investigaram o risco de comorbilidades cardiovasculares em doentes com psoríase. Para tal, foram pesquisados artigos indexados na MedLine, utilizando a PubMed como ferramenta eletrónica, e usando o termo psoríase em combinação com comorbilidades, síndrome metabólico, obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão, doença cardiovascular e aterosclerose. A revisão da literatura limitou-se a artigos sobre temas humanos, artigos escritos em Inglês ou em Português e publicados entre 2000 e 2013. Dos artigos originais consultados, foram obtidos os seguintes dados: tipo de base de dados, autor, ano, período de inclusão, número de doentes com psoríase e número e origem dos controlos (ou seja, se população em geral ou doentes de dermatologia). Para além disso, foram também consultados diversos artigos sobre o tema, sugeridos e facultados pelo orientador.

Desenho do estudo

Tipo de estudo

Este estudo está integrado no trabalho de doutoramento do orientador. É um estudo de investigação clínica, nacional e institucional, de carácter analítico, observacional e transversal, de tipo caso-controlo e de âmbito clínico e epidemiológico.

Fases do estudo

O estudo será desenvolvido em duas fases:

- a) Na 1ª fase será feita a revisão casuística de um grupo de doentes com psoríase em placas, grave, seguidos na Consulta de Dermatologia do CHP.
- b) Na 2ª fase será feita a comparação entre os doentes com psoríase grave e doentes sem psoríase ou outras doenças inflamatórias crónicas seguidos na mesma consulta.

Universo, população e amostra

Universo:

Doentes adultos com psoríase grave em placas.

População:

Doentes adultos com Psoríase grave em placas, seguidos na Consulta de Dermatologia do CHP. Estimamos que sejam seguidos, atualmente, nesta consulta, cerca de 300 doentes com psoríase grave.

Amostra:

Método de amostragem: Não aleatória, por conveniência (consecutiva).

Tamanho pretendido para a amostra: 100 casos e 100 controlos.

Seleção dos participantes

Doentes que frequentaram a Consulta de Dermatologia do CHP entre 1 de Outubro de 2011 a 31 de Setembro de 2012, até ser atingido o tamanho da amostra pretendido.

Crítérios de elegibilidade

Crítérios de inclusão

Casos: Ser doente da Consulta de Dermatologia do CHP; ter psoríase; ter idade superior a 18 anos; ter assinado, de forma livre e esclarecida o termo de consentimento informado.

Grupo em estudo: psoríase grave em placas (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI >12 e/ou tratamento sistémico).

Controlos: Ser doente da Consulta de Dermatologia do CHP; não ter psoríase; ter idade superior a 18 anos; ter assinado, de forma livre e esclarecida, o termo de consentimento informado.

Crítérios de exclusão

Casos: Psoríase ligeira (PASI <12), artrite psoriática, doença cardiovascular prévia, doença inflamatória crónica (ex. Lupus, Artrite Reumatóide, Doença de Crohn), neoplasia ou infeção.

Controlos: Doença cardiovascular prévia, doença inflamatória crónica (ex. Lupus, Artrite Reumatóide, Doença de Crohn), neoplasia ou infeção.

Plano de trabalho

Tarefas associadas ao projeto

Lista de tarefas

Durante a execução do projeto estão previstas as seguintes tarefas:

Nº da tarefa	Designação da tarefa	Data de início (dia/mês/ano)	Data de conclusão (dia/mês/ano)
1	Seleção dos participantes	01/10/2011 *	31/09/2012 *
2	Obter o consentimento informado	01/10/2011 *	31/09/2012 *
3	Recolha dos dados dos doentes	01/10/2011 *	31/09/2012 *
4	Consulta e organização dos dados com elaboração de um ficheiro em Excel	01/01/2013	31/03/2013

* Etapas já decorridas, no âmbito do trabalho em que este está integrado.

Descrição das tarefas

Tarefa 1: Seleção dos participantes.	
Duração:	12 meses
Datas de início:	01/10/2011 *
Datas de conclusão:	31/09/2012 *
Instituições, Departamentos e Serviços:	Serviço de Dermatologia do CHP
Objetivos:	Atingir o tamanho pretendido para a amostra
Descrição:	Proceder à seleção dos participantes, de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão
Investigadores envolvidos:	Tiago Torres
Funções e responsabilidades dos investigadores:	Selecionar os participantes para o estudo

Tarefa 2: Obter o consentimento informado dos doentes.	
Duração:	12 meses
Datas de início e conclusão:	01/10/2011 *
Datas de conclusão:	31/09/2012 *
Instituições, Departamentos e Serviços:	Serviço de Dermatologia do CHP
Objetivos:	Obter o consentimento informado de todos os doentes.
Descrição:	Assinar, de forma livre e esclarecida o termo de consentimento informado.
Investigadores envolvidos:	Tiago Torres
Funções e responsabilidades dos investigadores:	Esclarecer devidamente os doentes envolvidos no estudo.

Tarefa 3: Recolha dos dados dos doentes.	
Duração:	12 meses
Data de início:	01/10/2011 *
Data de conclusão:	31/09/2012 *
Instituições, Departamentos e Serviços:	Serviço de Dermatologia do CHP
Objetivos:	Recolha dos dados individuais dos doentes.
Descrição:	Recolha dos seguintes dados: sexo, idade, peso, altura, perímetro abdominal, idade de início da psoríase, tempo de evolução da doença, história familiar, pressão arterial, diagnóstico e tratamento de hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólica, história de álcool e tabaco, concentrações séricas de colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol total, triglicédeos e glicose.
Investigadores envolvidos:	Tiago Torres
Funções e responsabilidades dos investigadores:	Recolha dos dados e consulta dos resultados das análises sanguíneas

Tarefa 4: Consulta e organização dos dados com elaboração de um ficheiro em Excel.	
Duração:	3 meses
Data prevista para o início:	01/05/2013
Data prevista para a conclusão:	31/07/2013
Instituições, Departamentos e Serviços:	Serviço de Dermatologia do CHP
Objetivos:	Consultar e organizar os dados colhidos para elaborar um ficheiro eletrónico em Excel
Descrição:	Organizar os dados anonimizados dos doentes colhidos para o trabalho de doutoramento do investigador principal e elaborar um ficheiro eletrónico em Excel.
Investigadores envolvidos:	Rita Sales Tiago Torres
Funções e responsabilidades dos investigadores:	Elaborar um ficheiro Excel

Tarefa 5: Análise estatística dos dados e interpretação dos resultados	
Duração:	9 meses
Data prevista para o início:	01/09/2013
Data prevista para a conclusão:	31/05/2014
Instituições, Departamentos e Serviços:	Serviço de Dermatologia do CHP
Objetivos:	Fazer o tratamento estatístico dos dados e interpretar os resultados
Descrição:	Exportar os dados do ficheiro Excel para o SPSS (<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>). Fazer o tratamento estatístico dos dados: estatística descritiva e inferencial. Fazer a representação dos dados mais adequada a cada caso, na forma de tabelas e gráficos.
Investigadores envolvidos:	Rita Sales Tiago Torres
Funções e responsabilidades dos investigadores:	Fazer o tratamento estatístico dos dados e interpretar os resultados.

Material e métodos

Instrumentos de recolha de dados

Os dados foram colhidos usando o formulário de recolha de dados clínicos do trabalho de doutoramento em que este estudo se integra e que é enviado em anexo.

Procedimentos técnicos

Fundamento teórico e método

No âmbito do trabalho de doutoramento do Dr. Tiago Torres, todos os doentes, com ou sem psoríase, foram avaliados quanto ao sexo, idade, peso, altura, perímetro abdominal, e pressão arterial. Foram também obtidos os valores de glicose e de lípidos, nomeadamente de colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol total e de triglicerídeos, para avaliar a presença ou ausência de síndrome metabólico. Apenas nos doentes com psoríase, foi avaliada a idade de início e tempo de evolução da doença, história familiar e o tratamento atual e tempo de tratamento. Por fim, foram calculados os *scores* de risco de Framingham e HeartSCORE para os doentes do estudo.

A hipertensão foi definida nos doentes previamente diagnosticados com a condição, nos doentes com pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg, com duas medições obtidas na posição sentada, num período de 15 minutos, ou $\geq 130/80$ mmHg se diabéticos, e/ou aqueles com tratamento anti-hipertensivo.

A diabetes mellitus foi assumida nos doentes previamente diagnosticados com a condição, nos doentes em tratamento com anti-diabéticos orais ou insulina, e/ou com níveis de glicemia em jejum > 126 mg/dL.

A dislipidemia foi diagnosticada na presença de, pelo menos, um dos seguintes parâmetros: colesterol LDL > 160 mg/dL, colesterol HDL < 40 mg/dL, triglicerídeos > 200 mg/dL, ou história de fármacos hipolipemiantes. A hipercolesterolemia foi diagnosticada nos doentes sob tratamento ou com colesterol LDH > 160 mg/dL; a hipertrigliceridémia nos doentes sob tratamento ou com triglicerídeos > 200 mg/dL.

Relativamente à obesidade, foram utilizados dois parâmetros: o índice de massa corporal (IMC) e o perímetro abdominal. O IMC foi obtido pela divisão do peso (em quilogramas) pelo quadrado da altura (em metros). Considerou-se obesidade com um IMC ≥ 30 kg/m². O perímetro abdominal foi obtido com uma fita não elástica, entre a última costela e a parte superior da crista ilíaca. Os *cut-off* relacionados com a obesidade visceral foram, segundo NCEP/ATP III de 2004, 102 cm para os homens e 88 cm para as mulheres e, segundo o IDF de 2006, 94 cm para os homens e 80 cm para as mulheres.

O tabagismo foi definido sempre que o doente relatou o uso de qualquer quantidade de tabaco dentro dos 30 dias que antecederam a avaliação clínica.

Segundo NCEP/ATP III, 2004, a síndrome metabólica é caracterizada por, pelo menos, 3 dos seguintes critérios: perímetro abdominal ≥ 102 cm (nos homens) e ≥ 88 cm (nas mulheres); pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg, e/ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg, e/ou sob tratamento; colesterol HDL < 40 mg/dL (nos homens) e < 50 mg/dL (nas mulheres); triglicerídeos ≥ 150 mg/dL e/ou sob tratamento; e níveis de glicose ≥ 100 mg/dL. Segundo o IDF de 2006, a síndrome metabólica é caracterizado por, obrigatoriamente, perímetro abdominal ≥ 94 cm (nos homens) e ≥ 80 cm (nas mulheres) ou IMC ≥ 30 kg/m² e, posteriormente, 2 dos seguintes critérios: pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg, e/ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg, e/ou sob tratamento; colesterol HDL < 40 mg/dL (nos homens) e < 50 mg/dL (nas mulheres); triglicerídeos ≥ 150 mg/dL e/ou sob tratamento; e níveis de glicose ≥ 100 mg/dL.

O score de risco de Framingham prediz o risco de desenvolver doença cardíaca coronária, fatal ou não fatal, num período de tempo de 10 anos. Este *score* é utilizado nos doentes sem doença cardiovascular prévia (acidente vascular cerebral, doença coronária) e cuja idade varia entre os 30 e os 74 anos. Neste algoritmo, os indivíduos recebem uma pontuação com base em valores categóricos de idade, sexo, colesterol total, colesterol HDL, pressão arterial, tabagismo e diabetes mellitus. A folha de pontuação está disponível online (<http://www.medcalc.com/heartrisk.html>). Os doentes com pontuação $< 10\%$, são considerados de baixo risco, os que têm uma pontuação entre 10 e 20%, têm risco moderado e aqueles cuja pontuação é $\geq 20\%$, têm alto risco para eventos coronários num período de 10 anos.

O score de risco HeartSCORE também calcula a probabilidade de morte devido a eventos cardiovasculares num período de 10 anos. No entanto, só se aplica a indivíduos com idade entre os 40 e os 74 anos. Este parece ser o *score* de risco mais indicado para os países europeus e as variáveis utilizadas são a idade, o sexo, tabagismo, pressão arterial sistólica e colesterol total. Os indivíduos com um valor $< 1\%$, são considerados de baixo risco; os que têm um valor $\geq 1\%$ e $< 5\%$, são considerados de risco moderado; os que têm um valor $\geq 5\%$ e $< 10\%$, são considerados de alto risco; e aqueles com valor $\geq 10\%$, são considerados como tendo risco muito alto para eventos coronários nos próximos 10 anos. Os dados colhidos serão posteriormente organizados num ficheiro eletrónico e estatisticamente interpretados com recurso a SPSS e comparados com a literatura.

Equipamento

O equipamento usado foi o seguinte: balança, estadiómetro, fita para medição do perímetro abdominal e esfigmomanómetro digital.

Material consumível

O único material consumível a usar no âmbito do estudo serão CD para gravação dos dados.

Análise de dados

Para a análise dos dados, será feita uma análise estatística descritiva (medidas de distribuição central e medidas dispersão), no sentido em que serão calculadas, para as variáveis qualitativas (ex. género), as frequências absolutas e relativas e, para as variáveis quantitativas numéricas contínuas (ex. peso, IMC, etc.), as médias e desvios-padrão, as medianas, os percentis e os valores mínimos e máximos, conforme aplicável.

Será também utilizada a estatística inferencial para avaliar se os doentes com psoríase grave diferem dos doentes sem psoríase, no que respeita, por exemplo, à prevalência dos fatores de risco e ao scores de risco cardiovascular. Para esse fim serão usados os testes estatísticos mais adequados, paramétricos e/ou não paramétricos, conforme o tipo de distribuição (normal / não normal), das variáveis em causa. Procuraremos ainda avaliar a existência de correlação entre algumas das variáveis em estudo.

CALENDARIZAÇÃO

Duração

Global: 22 meses

Planeamento: 11 meses. Execução: 11 meses.

Datas de início e conclusão

Global: setembro de 2012 a julho de 2014

Planeamento: setembro de 2012 a julho de 2013

Execução: setembro de 2013 a julho de 2014

Cronograma global das atividades desenvolvidas

	ANO LETIVO 2012/2013													ANO LETIVO 2013/2014											
Mês	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07		
Escolha da área																									
Integração na equipa																									
Escolha do tema e do assunto																									
Identificação dos problemas																									
Formulação das questões																									
Delineamento das hipóteses																									
Definição dos objetivos																									
Revisão bibliográfica																									
Conceção do estudo																									
Redação da proposta																									
Submissão da proposta																									
Apresentação da proposta																									
Consulta e organização de dados																									
Análise dos resultados																									
Apresentação resultados																									
Prova de dissertação do MIM																									

Indicadores de produção

Comunicações orais e posters

- Apresentação oral da proposta nas JIIC (28 junho 2013)
- Apresentação oral dos resultados nas JIIC (junho / julho 2014)
- Apresentação dos resultados em poster, em reunião científica (Paris, julho 2013)

Trabalhos escritos

- Proposta de projeto de investigação (maio de 2013)
- Dissertação de MIM (julho de 2014)
- Artigo para publicação em revista médica nacional ou internacional com arbitragem científica (2014)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosa DJ, Machado RF, Matias FA, Cedrim SD, Noronha FL, Gaburri D, et al. Influence of severity of the cutaneous manifestations and age on the prevalence of several cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012 Mar;26(3):348-53. PubMed PMID: 21545540.
2. Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2009 Apr;35(3):313-24. PubMed PMID: 19452407.
3. McDonald I, Connolly M, Tobin AM. A review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism. *Journal of nutrition and metabolism*. 2012;2012:965385. PubMed PMID: 22690330. Pubmed Central PMCID: 3368579.
4. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *The American journal of medicine*. 2009 Dec;122(12):1150 e1-9. PubMed PMID: 19958894.
5. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *The Journal of dermatological treatment*. 2008;19(1):5-21. PubMed PMID: 18273720.
6. Gisondi P, Girolomoni G. Cardiometabolic comorbidities and the approach to patients with psoriasis. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2009 Dec;100 Suppl 2:14-21. PubMed PMID: 20096157.
7. Fernandez-Torres R, Pita-Fernandez S, Fonseca E. Psoriasis and cardiovascular risk. Assessment by different cardiovascular risk scores. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012 Jun 25. PubMed PMID: 22731956.
8. Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *International journal of medical sciences*. 2010;7(5):284-9. PubMed PMID: 20827428. Pubmed Central PMCID: 2934727.
9. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin A, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Experimental dermatology*. 2011 20:303-7.
10. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Vela C, Gonzalez-Juanatey C. Psoriasis: a skin disease associated with increased cardiovascular risk. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2012 Sep;103(7):595-8. PubMed PMID: 22465257.
11. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Archives of dermatology*. 2005 Dec;141(12):1527-34. PubMed PMID: 16365253.

12. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *The American journal of medicine*. 2007 Nov;120(11):953-9. PubMed PMID: 17976422. Pubmed Central PMCID: 2696351.
13. Favato G. High incidence of smoking habit in psoriatic patients. *The American journal of medicine*. 2008 Apr;121(4):e17. PubMed PMID: 18374672.
14. Orosz Z, Csiszar A, Labinskyy N, Smith K, Kaminski PM, Ferdinandy P, et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2007 Jan;292(1):H130-9. PubMed PMID: 17213480.
15. Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, Fiuza M. Prevalência e Padrões de Tratamento da Hipertensão Arterial nos Cuidados de Saúde Primários em Portugal. Resultados do Estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol*. 2009;28(5):499-523.
16. 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*. 2006 Nov;55(5):829-35. PubMed PMID: 17052489.
17. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Archives of dermatological research*. 2006 Dec;298(7):321-8. PubMed PMID: 17021763.
18. Huskic J, Alendar F, Matavulj A, Ostoic L. Serum angiotensin converting enzyme in patients with psoriasis. *Medicinski arhiv*. 2004;58(4):202-5. PubMed PMID: 15526584.
19. Grzybowski G, Fafara I, Zaba R, Wierusz-Wysocka B. [Evaluation of glucose, insulin, C-peptide uric acid serum levels in patients with psoriasis]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2001 Dec;11(66):495-8. PubMed PMID: 11899846. Ocena stezenia glukozy, insuliny, peptydu C i kwasu moczowego w surowicy chorych na luszczyce pospolita.
20. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Archives of dermatology*. 2009 Apr;145(4):379-82. PubMed PMID: 19380659. Pubmed Central PMCID: 2849106.
21. Koh-Banerjee P, Wang Y, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB. Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. *American journal of epidemiology*. 2004 Jun 15;159(12):1150-9. PubMed PMID: 15191932.
22. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Overweight and obesity and weight change in middle aged men: impact on cardiovascular disease and diabetes. *Journal of epidemiology and community health*. 2005 Feb;59(2):134-9. PubMed PMID: 15650145. Pubmed Central PMCID: 1733005.
23. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-

alpha: implications for insulin resistance. *Diabetes*. 2002 Nov;51(11):3176-88. PubMed PMID: 12401708.

24. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, Allen M, Smith R, Burden AD. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *Journal of medical genetics*. 2008;45(1):14-6.

25. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2010 Mar;29(1):10-5. PubMed PMID: 20430302.

26. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2008 Nov;88(5):1242-7. PubMed PMID: 18996858.

27. Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, Yandi YE, Calapoglu M. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2003 Feb;328(1-2):71-82. PubMed PMID: 12559600.

28. 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 : JEADV*. 2007 Nov;21(10):1330-2. PubMed PMID: 17958837.

29. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007 Jan;190(1):1-9. PubMed PMID: 16942772.

30. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2001 Jan;303(1-2):33-9. PubMed PMID: 11163020.

31. Reynoso-von Drateln C, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR, Bustos-Saldana R, Gonzalez-Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003 Jun;48(6):882-5. PubMed PMID: 12789179.

32. Campalani E, Allen MH, Fairhurst D, Young HS, Mendonca CO, Burden AD, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin. *The British journal of dermatology*. 2006 Feb;154(2):345-52. PubMed PMID: 16433808.

33. Zuliani G, Volpato S, Ble A, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, et al. High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community-dwelling older adults: the InChianti study. *Atherosclerosis*. 2007 Jun;192(2):384-90. PubMed PMID: 16787648. Pubmed Central PMCID: 2645783.

34. Zhang HH, Halbleib M, Ahmad F, Manganiello VC, Greenberg AS. Tumor necrosis factor- α stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes*. 2002 Oct;51(10):2929-35. PubMed PMID: 12351429.
35. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003 Jul;88(7):3005-10. PubMed PMID: 12843134.
36. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Sep 28;56(14):1113-32. PubMed PMID: 20863953.
37. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421. PubMed PMID: 12485966.
38. Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *The Journal of dermatology*. 2012 Mar;39(3):212-8. PubMed PMID: 22035413.
39. Levi M, Nieuwdorp M, van der Poll T, Strokes E. Metabolic modulation of inflammation-induced activation of coagulation. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2008 Feb;34(1):26-32. PubMed PMID: 18393140.
40. Correia ML, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2006 Nov;8(6):603-10. PubMed PMID: 17026484.
41. Mojiminiyi OA, Abdella NA, Al Arouj M, Ben Nakhi A. Adiponectin, insulin resistance and clinical expression of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *International journal of obesity*. 2007 Feb;31(2):213-20. PubMed PMID: 16755284.
42. Patel DA, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Adiponectin and its correlates of cardiovascular risk in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism: clinical and experimental*. 2006 Nov;55(11):1551-7. PubMed PMID: 17046560.
43. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsson AA, Gunnarsson SI, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *The British journal of dermatology*. 2008 Aug;159(2):342-50. PubMed PMID: 18547319. Pubmed Central PMCID: 2757771.
44. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT, et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Archives of dermatology*. 2008 Dec;144(12):1571-5. PubMed PMID: 19075139.

45. 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.* 2008;27(12):1495-529.
46. Gisondi P, Farina S, Giordano MV, Girolomoni G. Usefulness of the framingham risk score in patients with chronic psoriasis. *The American journal of cardiology.* 2010 Dec 15;106(12):1754-7. PubMed PMID: 21055711.
47. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal.* 2003 Jun;24(11):987-1003. PubMed PMID: 12788299.

QUESTÕES ÉTICAS

Informação dos participantes e consentimento informado

O presente estudo, “Psoríase e risco de doença cardiovascular”, realizado pela aluna Ana Rita Jesus Sales, encontra-se inserido na tese de doutoramento do seu orientador, Dr. Tiago Torres, intitulado “Fatores de risco cardiovasculares e psoríase – haverá uma ligação genética?”.

No âmbito deste estudo não serão necessárias colheitas de produtos biológicos, realização de quaisquer exames ou análises, nomeadamente estudos genéticos; também não haverá saída de amostras para outras instituições, nem deslocações adicionais dos doentes ao Hospital.

Informação dos participantes

No trabalho de doutoramento em que este projeto se encontra inserido, foi o Dr. Tiago Torres que informou os participantes, durante a consulta de Dermatologia.

O folheto informativo que foi distribuído aos participantes, escrito de uma forma simples e acessível, é enviado em anexo, no final do trabalho.

Consentimento informado

O Dr. Tiago Torres solicitou a assinatura do termo de consentimento informado, modelo este enviado também em anexo, no final do trabalho.

Outras questões com implicações éticas

Riscos e benefícios

No trabalho de doutoramento em que este estudo se encontra inserido, os riscos para os participantes foram os relacionados com a colheita de sangue; os benefícios potenciais são indiretos, relacionados com uma melhor compreensão da doença.

Para o presente estudo, não serão necessárias colheitas adicionais de sangue.

Confidencialidade e anonimização

Os dados relativos à identificação dos participantes neste estudo são absolutamente confidenciais. O registo dos dados será feito de forma anonimizada.

PLANO FINANCEIRO

Orçamento

Não serão efetuadas consultas, internamentos, exames complementares de diagnóstico no CHP, especificamente no âmbito deste projeto.

Não haverá despesas para o CHP, nem para os participantes do estudo.

	Custo estimado (€)
Material administrativo (fotocópias, folhas)	5,00
Impressão de posters para apresentação de resultados	200,00
Inscrição aluno em congresso médico	200,00
Organização das Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica	50,00
TOTAL	€455,00

Financiamento

O estudo será financiado pelo ICBAS/UP, através de uma bolsa atribuída à DIIC.

GLOSSÁRIO

Abreviaturas

cm, centímetro.

dL, decilitro.

kg, quilograma.

m, metro.

mg, miligrama.

mmHg, milímetro de Mercúrio.

Siglas e acrónimos

CHP, Centro Hospitalar do Porto.

CI, Confidence Interval (índice de confiança)

DA, Departamento de Ambulatório.

DIIC, Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica.

EUA, Estados Unidos da América.

HSA, Hospital de Santo António.

ICBAS, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar.

IDF, International Diabetes Federation.

JIIC, Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica.

MIM, Mestrado Integrado em Medicina.

NCEP/ATP III, National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III.

OR, *Odds Ratio* (Razão de Odds)

RR, Risco Relativo.

SD, Serviço de Dermatologia.

SHC, Serviço de Hematologia Clínica.

SPSS, Statistical Package for Social Sciences.

UP, Universidade do Porto.

Termos técnicos

AVC, Acidente Vascular Cerebral.

DM, Diabetes Mellitus.

EAM, Enfarte Agudo do Miocárdio.

HDL, *High Density Lipoproteins* (lipoproteínas de alta densidade).

ICAM-1, *InterCellular Adhesion Molecule-1* (moléculas de adesão intercelular tipo 1).

IL, Interleucina.

IMC, Índice de Massa Corporal.

LDL, *Low Density Lipoproteins* (lipoproteínas de baixa densidade).

LFA-1, *Leukocyte Function Associated Antigen-1* (função de leucócitos associado ao antígeno-1).

PAI-1, *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (inibidor de ativador de plasminogénio-1)

PASI, *Psoriasis Area and Severity Index* (Índice de severidade e área da psoríase).

PCR, Proteína C Reativa.

Th1, *T helper 1*.

TNF- α , *Tumor Necrosis Factor-alpha* (Fator de necrose tumoral alfa)

VLDL, *Very Low Density Lipoproteins* (lipoproteínas de muito baixa densidade).

ANEXOS

- Termos de consentimento informado e folheto informativo do estudo “Fatores de risco cardiovasculares e psoríase – haverá uma ligação genética?”, em que este estudo se insere.
- Carta dirigida à Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP a solicitar dispensa de consentimento informado para este estudo específico.
- Formulários de recolha de dados clínicos do estudo “Fatores de risco cardiovasculares e psoríase – haverá uma ligação genética?” em que este estudo se insere.

Termo de consentimento informado

O presente estudo, “Psoríase e Risco de Doença Cardiovascular”, realizado pela aluna Ana Rita Jesus Sales, encontra-se inserido na tese de doutoramento do seu orientador, Dr. Tiago Torres, intitulado “Factores de risco cardiovasculares e psoríase – haverá uma ligação genética?”, cujo termo de consentimento informado se transcreve abaixo.

Factores de risco cardiovasculares e psoríase – haverá uma ligação genética?

Eu, abaixo-assinado _____
fui informado de que o estudo de investigação acima mencionado se destina estudar a associação de factores de risco cardiovasculares à Psoríase e a procurar causas genéticas para esta associação.

Concordo que sejam efectuados os exames e a colheita de amostra de sangue para realizar as análises que fazem parte do estudo.

Sei que uma parte do sangue vai ser utilizada de imediato para fazer algumas análises e que outra parte vai ser armazenada para ser utilizada posteriormente. Essas amostras e os produtos delas derivadas poderão ser conservadas por um período mínimo de 3 anos.

Também sei que algumas análises não podem ser efectuadas neste hospital e que, por isso, têm que ser realizadas noutras instituições.

Sei ainda que alguns dos estudos que vão ser efectuados são estudos genéticos.

Sei que os riscos para mim são os relacionados com uma colheita de sangue e que os benefícios de participar neste estudo não irão provavelmente afectar-me directamente mas que poderei ajudar na investigação da psoríase.

Foi-me garantido que todos os dados relativos à identificação dos participantes neste estudo são confidenciais, e que a participação neste estudo não acarretará custos para mim.

Sei que posso recusar-me a participar ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por esse facto, sendo nesse caso as amostras destruídas. Compreendi a informação que me foi dada, tive oportunidade fazer perguntas e as dúvidas foram esclarecidas.

Aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado.

Também autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, garantindo o anonimato.

Nome do participante no estudo.

Assinatura _____ Data [_____/_____/_____]

Nome do médico responsável

Assinatura _____ Data [_____/_____/_____]

Folheto informativo para os participantes

O presente estudo, “Psoríase e Risco de Doença Cardiovascular”, realizado pela aluna Ana Rita Jesus Sales, encontra-se inserido na tese de doutoramento do seu orientador, Dr. Tiago Torres, intitulado “Factores de risco cardiovasculares e psoríase – haverá uma ligação genética?”, cujo folheto informativo se transcreve abaixo.

Factores de risco cardiovasculares e psoríase – haverá uma ligação genética?

A psoríase é uma doença cutânea crónica que tem sido associada a um risco mais elevado de desenvolvimento de factores de risco cardiovasculares, como dislipidémia, obesidade, hipertensão arterial e marcadores bioquímicos de inflamação sistémica.

A identificação precoce destes factores de risco em doentes com psoríase permitirá um tratamento mais precoce, diminuindo o risco de desenvolvimento destas comorbilidades e da mortalidade a elas associadas.

Objectivo do estudo: avaliar os vários factores de risco cardiovasculares em doentes com psoríase e possíveis marcadores genéticos associados ao desenvolvimento de doença cardiovascular nestes doentes, através de análises sanguíneas. Para isso, solicitamos a sua colaboração para lhe efectuarmos uma colheita sanguínea para estudo analítico.

Riscos em participar neste estudo: apenas os inerentes a uma colheita de sangue.

Benefícios em participar neste estudo: provavelmente não haverá nenhum benefício directo para si. Contudo terá a possibilidade de ajudar na investigação da sua doença: a psoríase.

A sua participação é muito importante para o avançar da ciência e para um melhor conhecimento desta patologia. Desde já lhe agradecemos a sua colaboração.

Investigador responsável: Tiago Torres – Médico do Serviço de Dermatologia do CHP-HSA

Em caso de dúvidas ou qualquer esclarecimento: 226097429

Carta dirigida à Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP

(a solicitar dispensa de consentimento informado para este estudo específico)

Exma. Senhora Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP

Ana Rita Jesus Sales, na qualidade de aluna, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. dispensa de consentimento informado para o estudo de investigação abaixo mencionado.

Este estudo, “Psoríase e Risco de Doença Cardiovascular” encontra-se inserido na tese de doutoramento do seu orientador, Dr. Tiago Torres, intitulada “Factores de risco cardiovasculares e psoríase – haverá uma ligação genética?”.

No presente estudo serão usados dados sócio-demográficos e clínicos colhidos no âmbito do referido estudo, com o qual este estudo está relacionado, e que me serão fornecidos de forma anonimizada, tendo em vista uma análise mais detalhada dos fatores de risco cardiovascular. Todo este processo será supervisionado pelo meu orientador.

O presente estudo não necessitará de colheitas de produtos biológicos, nem de realização de quaisquer exames ou análises, nomeadamente estudos genéticos. No âmbito deste estudo não haverá saída de amostras para outras instituições, nem deslocações adicionais dos doentes ao Hospital.

Data

Assinatura

____/____/____

Formulário para registo de dados (Protocolo de avaliação de doentes)

Factores de risco cardiovasculares e psoríase – haverá uma ligação genética?

Nº de código	Grupo Psoríase: _____
	Grupo Controlo: _____
Data de Nascimento: ____/____/____	Idade: _____
Sexo: M ____ / F ____	

Peso: _____	Altura: _____
IMC: _____	Perímetro abdominal: _____

Tempo de evolução: _____ Idade de início: _____ História familiar: Sim ____ Não ____ Parentesco: _____ PASI (actual/máximo): _____ BSA (actual/máximo): _____ DLQI: _____ Artrite psoriática: Sim ____ Não ____	
TA: _____ FC: _____	Rigidez arterial: _____ Pressão arterial central: _____

Doença Cardiovascular diagnosticada Doença cerebrovascular: _____ AVC : _____ AIT : _____ Demência multienfarte : _____ Doença coronária: _____ EAM: _____ Angina: _____ Angioplastia: _____ Bypass: _____ Se sim tentar saber qtos vasos com estenose > 50%: _____ Insuf. Cardíaca: _____ Doença vascular periférica: _____	Medicação actual (para doença CV): Anti-Hipertensores ARA: _____ IECA: _____ B-Bloq: _____ Antag Cálcio: _____ Diurético: _____ Dislipidémicos Estatina: _____ Fibrato: _____ Ezetimiba: _____ Anti-diabéticos Insulina _____ Metformina _____ Sulfinolureias _____ Pioglitazona _____ Anti-agregantes AAS _____ Clopidogrel _____ Ticlopidina _____ Hipocoagulação _____
Factores de risco cardiovascular diagnosticados (pelo médico/faz medicação) HTA: _____ DM: _____ Dislipidemia: _____ Obesidade (IMC>30): _____ Tabaco Fumador: _____ Não fumador : _____ Ex-fumador: _____ Álcool _____	

Score de risco de Framingham

Mulheres:

Step 1

Age	LDL Pts	Chol Pts
Years		
30-34	-9	[-9]
35-39	-4	[-4]
40-44	0	[0]
45-49	3	[3]
50-54	6	[6]
55-59	7	[7]
60-64	8	[8]
65-69	8	[8]
70-74	8	[8]

Step 2

LDL - C		
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts
<100	<2.59	-2
100-129	2.60-3.36	0
130-159	3.37-4.14	0
160-190	4.15-4.92	2
≥190	≥4.92	2

Cholesterol		
(mg/dl)	(mmol/L)	Chol Pts
<160	<4.14	[-2]
160-199	4.15-5.17	[0]
200-239	5.18-6.21	[1]
240-279	6.22-7.24	[1]
≥280	≥7.25	[3]

Step 3

HDL - C			
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts	Chol Pts
<35	<0.90	5	[5]
35-44	0.91-1.16	2	[2]
45-49	1.17-1.29	1	[1]
50-59	1.30-1.55	0	[0]
≥60	≥1.56	-2	[-3]

Step 4

Blood Pressure				
Systolic (mm Hg)	Diastolic (mm Hg)			
	<80	80-84	85-89	90-99
<120	-3 [-3] pts			
120-129		0 [0] pts		
130-139			0 [0] pts	
140-159				2 [2] pts
≥160				3 [3] pts

+ Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number

Step 5

Diabetes		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	4	[4]

Step 6

Smoker		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

(sum from steps 1-6)

Step 7

Adding up the points	
Age	_____
LDL-C or Chol	_____
HDL - C	_____
Blood Pressure	_____
Diabetes	_____
Smoker	_____
Point total	_____

(determine CHD risk from point total)

Step 8

CHD Risk			
LDL Pts	10 Yr	Chol Pts	10 Yr
Total	CHD Risk	Total	CHD Risk
≤-2	1%	≤-2	[1%]
-1	2%	[-1]	[2%]
0	2%	[0]	[2%]
1	2%	[1]	[2%]
2	3%	[2]	[3%]
3	3%	[3]	[3%]
4	4%	[4]	[4%]
5	5%	[5]	[4%]
6	6%	[6]	[5%]
7	7%	[7]	[6%]
8	8%	[8]	[7%]
9	9%	[9]	[8%]
10	11%	[10]	[10%]
11	13%	[11]	[11%]
12	15%	[12]	[13%]
13	17%	[13]	[15%]
14	20%	[14]	[18%]
15	24%	[15]	[20%]
16	27%	[16]	[24%]
≥17	≥32%	≥17	≥27%

(compare to average person your age)

Step 9

Comparative Risk			
Age (years)	Average 10 Yr CHD Risk	Average 10 Yr Hard* CHD Risk	Low**
30-34	<1%	<1%	<1%
35-39	<1%	<1%	1%
40-44	2%	1%	2%
45-49	5%	2%	3%
50-54	8%	3%	5%
55-59	12%	7%	7%
60-64	12%	8%	8%
65-69	13%	8%	8%
70-74	14%	11%	8%

* Hard CHD events exclude angina pectoris

** Low risk was calculated for a person the same age, optimal blood pressure, LDL-C 100-129 mg/dL or cholesterol 160-199 mg/dL, HDL-C 45 mg/dL for men or 55 mg/dL for women, non-smoker, no diabetes

Risk estimates were derived from the experience of the Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USA

Homens:

Step 1

Age			
Years	LDL Pts	Chol Pts	
30-34	-1	[-1]	
35-39	0	[0]	
40-44	1	[1]	
45-49	2	[2]	
50-54	3	[3]	
55-59	4	[4]	
60-64	5	[5]	
65-69	6	[6]	
70-74	7	[7]	

Step 2

LDL - C			
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts	
<100	<2.59	-3	
100-129	2.60-3.36	0	
130-159	3.37-4.14	0	
160-190	4.15-4.92	1	
≥190	≥4.92	2	

Cholesterol			
(mg/dl)	(mmol/L)	Chol Pts	
<160	<4.14	[-3]	
160-199	4.15-5.17	[0]	
200-239	5.18-6.21	[1]	
240-279	6.22-7.24	[2]	
≥280	≥7.25	[3]	

Step 3

HDL - C			
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts	Chol Pts
<35	<0.90	2	[2]
35-44	0.91-1.16	1	[1]
45-49	1.17-1.29	0	[0]
50-59	1.30-1.55	0	[0]
≥60	≥1.56	-1	[-2]

Step 4

Blood Pressure					
Systolic (mm Hg)	Diastolic (mm Hg)				
	<80	80-84	85-89	90-99	≥100
<120	0 [0] pts				
120-129		0 [0] pts			
130-139			1 [1] pts		
140-159				2 [2] pts	
≥160					3 [3] pts

Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number

Step 5

Diabetes		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

Step 6

Smoker		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

(sum from steps 1-6)

Step 7

Adding up the points	
Age	_____
LDL-C or Chol	_____
HDL - C	_____
Blood Pressure	_____
Diabetes	_____
Smoker	_____
Point total	_____

(determine CHD risk from point total)

Step 8

CHD Risk			
LDL Pts	10 Yr	Chol Pts	10 Yr
Total	CHD Risk	Total	CHD Risk
<-3	1%		
-2	2%		
-1	2%	[-1]	[2%]
0	3%	[0]	[3%]
1	4%	[1]	[3%]
2	4%	[2]	[4%]
3	6%	[3]	[5%]
4	7%	[4]	[7%]
5	9%	[5]	[8%]
6	11%	[6]	[10%]
7	14%	[7]	[13%]
8	18%	[8]	[16%]
9	22%	[9]	[20%]
10	27%	[10]	[25%]
11	33%	[11]	[31%]
12	40%	[12]	[37%]
13	47%	[13]	[45%]
≥14	≥56%	≥14	≥53%

(compare to average person your age)

Step 9

Comparative Risk				
Age (years)	Average 10 Yr CHD Risk	Average 10 Yr Hard* CHD Risk	Low** Risk	
30-34	3%	1%	2%	
35-39	5%	4%	3%	
40-44	7%	4%	4%	
45-49	11%	8%	4%	
50-54	14%	10%	6%	
55-59	16%	13%	7%	
60-64	21%	20%	9%	
65-69	25%	22%	11%	
70-74	30%	25%	14%	

* Hard CHD events exclude angina pectoris

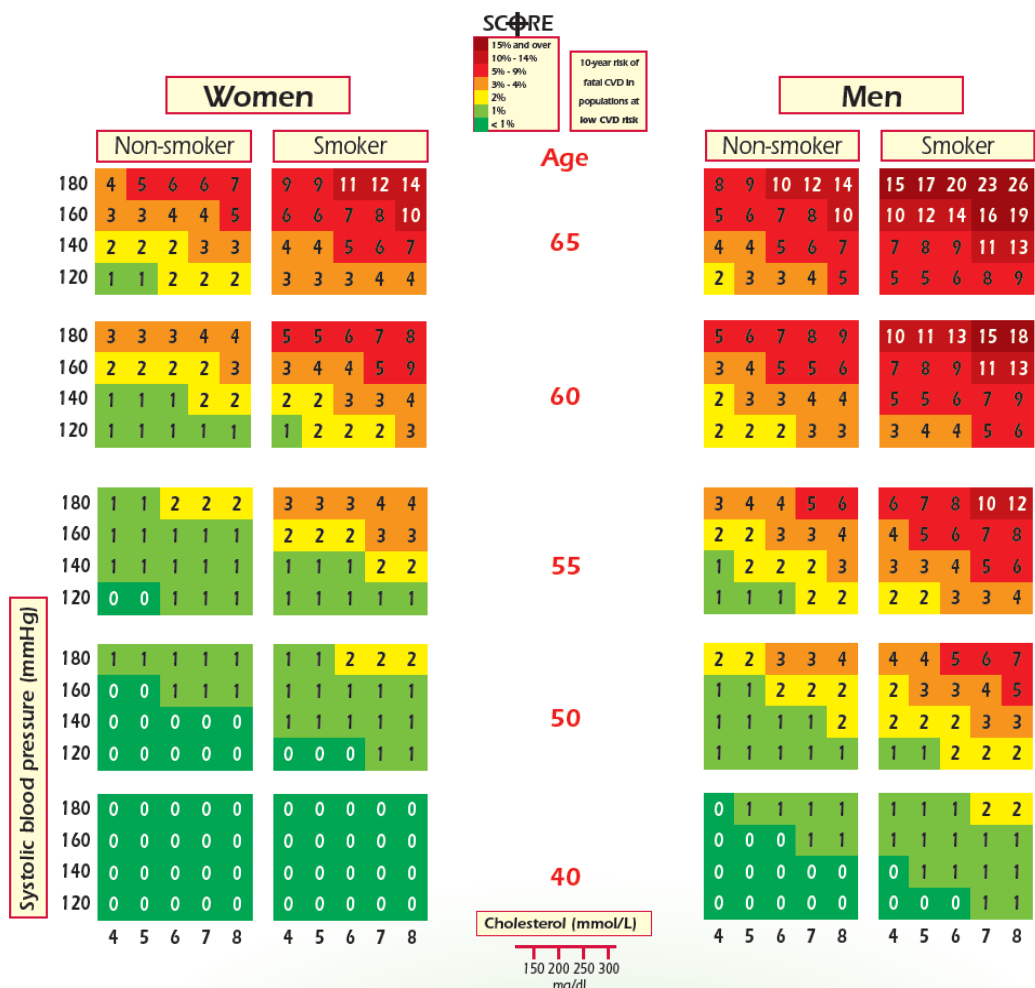
** Low risk was calculated for a person the same age, optimal blood pressure, LDL-C 100-129 mg/dL or cholesterol 160-199 mg/dL, HDL-C 45 mg/dL for men or 55 mg/dL for women, non-smoker, no diabetes

Risk estimates were derived from the experience of the Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USA

“HeartSCORE”

SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



How do I use the SCORE charts to assess CVD risk in asymptomatic persons?

1. Use the **low risk charts** in Andorra, Austria, Belgium*, Cyprus, Denmark, Finland, France, Germany, Greece*, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Luxembourg, Malta, Monaco, The Netherlands*, Norway, Portugal, San Marino, Slovenia, Spain*, Sweden*, Switzerland and the United Kingdom.

Use the **high risk charts** in other European countries. Of these, some are at very high risk and the charts may underestimate risk in these. These include Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Latvia, Lithuania, Macedonia FYR, Moldova, Russia, Ukraine and Uzbekistan.

*Updated, re-calibrated charts are now available for Belgium, Germany, Greece, The Netherlands, Spain, Sweden and Poland.

2. Find the cell nearest to the person's age, cholesterol and BP values, bearing in mind that risk will be higher as the person approaches the next age, cholesterol or BP category.

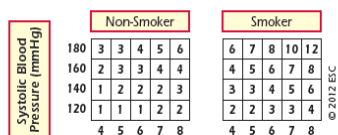
3. Check the qualifiers.

4. Establish the total 10 year risk for fatal CVD.

Relative Risk Charts

Note that a low total cardiovascular risk in a young person may conceal a high relative risk; this may be explained to the person by using the relative risk chart. As the person ages, a high relative risk will translate into a high total risk. More intensive lifestyle advice will be needed in such persons. This chart refers to relative risk, not percentage risk, so that a person in the top right corner is at 12 times higher risk than a person in the bottom left corner.

Another approach to explaining risk to younger persons is to use cardiovascular risk age. For example, in the high risk chart, a 40 year old male hypertensive smoker has a risk of 4%, which is the same as a 65 year old with no risk factors, so that his risk age is 65. This can be reduced by reducing his risk factors.



Risk estimation using SCORE: Qualifiers

• The charts should be used in the light of the clinician's knowledge and judgement, especially with regard to local conditions.

• As with all risk estimation systems, risk will be over-estimated in countries with a falling CVD mortality rate, and under estimated if it is rising.

• At any given age, risk appears lower for women than men. However, inspection of the charts shows that their risk is merely deferred by 10 years, with a 60 year old woman resembling a 50 year old man in terms of risk.

• Risk may be higher than indicated in the chart in:

- Sedentary or obese subjects, especially those with central obesity
- Those with a strong family history of premature CVD
- Socially deprived individuals and those from some ethnic minorities
- Individuals with diabetes: the SCORE charts should only be used in those with type 1 diabetes without target organ damage; other diabetic subjects are already at very high risk
- Those with low HDL cholesterol* or increased triglyceride, fibrinogen, apoB, Lp(a) levels and perhaps increased high-sensitivity CRP
- Asymptomatic subjects with evidence of pre-clinical atherosclerosis, for example plaque on ultrasonography.
- Those with moderate to severe chronic kidney disease (GFR <60 mL/min/1.73 m²)

*Note that HDL cholesterol impacts on risk in both sexes, at all ages, and at all level of risk. This effect can be estimated using the electronic version of SCORE, HeartScore, which has been updated to include HDL cholesterol level.

ADENDA

- Folha de rosto de estudo de investigação.
- Pedidos de autorização (presidente do Conselho de Administração do CHP, presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP, diretora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP).
- Termos de responsabilidade (aluna, orientador, regente da DIIC).
- Autorizações locais (departamentos e serviços do CHP envolvidos no projeto).

**Lista de documentos para
TRABALHOS ACADÉMICOS DE INVESTIGAÇÃO (que conferem grau)**

	Data de entrega (ou NA, não aplicável)	Secretariado (Assinatura)
--	---	------------------------------

Documentos comprovativos

Inscrição em Licenciatura, Mestrado ou Doutoramento	NA	
---	----	--

Cartas do Aluno, a solicitar autorização institucional

Presidente do Conselho de Administração	✓	
Presidente da CES	✓	
Diretor do DEFI	✓	

Termos de responsabilidade de Alunos e Orientadores

Aluno	✓	
Orientador do Projeto	✓	
Supervisor do Projeto, Docente responsável pela DIIC	✓	

Termos de autorização local (no CHP)

Responsáveis por Unidades / Gabinetes / Setores*	NA	
Diretores de Serviço	✓	
Diretores / Conselhos de Gestão de Departamentos	✓	

Proposta

Folha de Rosto do Estudo de Investigação (modelo próprio)	✓	
Proposta de Trabalho Académico de Investigação	✓	

Anexos

Curriculum Vitae do Aluno	NA	
Termo de Consentimento Informado	✓ (*)	
Folheto com informação para dar aos Participantes	✓ (*)	
Carta a solicitar dispensa de Consentimento Informado	✓	
Formulário para recolha de dados dos processos clínicos	✓ (*)	

(*) Do estudo em que este trabalho se insere

SECRETARIADO: Data

Assinatura

____/____/____

Folha de rosto do estudo de investigação

TÍTULO

PSORÍASE E RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR

CLASSIFICAÇÃO

Trabalho Académico de Investigação X (Mestrado Integrado em Medicina)
Projeto de Investigação X
Ensaio Clínico ☐ Medicamentos ☐ Dispositivos médicos ☐
Outro ☐ Qual?

VERSÃO

Novo X Modificação / Adenda ☐ Prolongamento ☐

CALENDARIZAÇÃO

Data início: 05/2013 Data conclusão: 07/2014 Prazo a cumprir: 05/2013

ALUNOS E ORIENTADORES

Aluno

Ana Rita Jesus Sales; Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC) do Curso de Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do ICBAS/UP

E-mail: rita_sales88@hotmail.com Telemóvel: 913306291.

Orientador do projeto

Tiago Torres; médico, dermatologista, Serviço de Dermatologia do CHP; aluno de doutoramento em Ciências Médicas do ICBAS/UP

E-mail: tiagotorres2002@hotmail.com Telemóvel: 916381829

Supervisor do projeto / Responsável pela DIIC

Margarida Lima: Médica, especialista em imunohemoterapia, assistente hospitalar graduada, Serviço de Hematologia Clínica do HSA/CHP; professora auxiliar convidada do ICBAS/UP; regente da DIIC.

E-mail: director.defi@hgsa.min-saude.pt Telemóvel: 966 327 115

OUTROS INVESTIGADORES

Não se aplica

PROMOTOR O próprio X

INSTITUIÇÕES E SERVIÇOS

Unidades, Departamentos e Serviço do CHP

Hospital de Santo António, Departamento de Ambulatório, Serviço de Dermatologia.

Sem outras Instituições intervenientes

CARACTERÍSTICAS do estudo

Alvo do estudo

Animais ☐ Humanos ☒ Multicêntrico ☐ Institucional ☒

Países / Instituições envolvidos

Multinacional ☐ Nacional ☒

Natureza do estudo

Clínico ☒ Terapêutico ☐ Epidemiológico ☒ Laboratorial ☐

Características do estudo (desenho)

Descritivo ☐ Analítico ☒ Observacional ☒ Experimental ☐

Transversal ☒ Longitudinal ☐
(Retrospectivo ☐ Prospectivo ☐)

Estudo de síntese ☐ (Revisão narrativa ☐ sistemática meta-análise ☐)

Revisão sistemática ☐ Revisão ☐

Participantes

Existência de grupo controlo: Não ☐ Sim ☒

Seleção dos Participantes: Aleatória ☐ Não aleatória ☒

Estudos observacionais:

Tipo: Caso ☐ Série de casos ☐ Casos-controlos ☒ Coortes ☐ Outro ☐

Estudos experimentais (Não se aplica)

Outros aspetos relevantes para a apreciação do estudo:

Participação de grupos vulneráveis Não ☒

Convocação de doentes / participantes Não ☒

Consentimento informado Não ☒

Inquéritos / questionários Não ☒

Entrevistas Não ☒

Colheita de produtos biológicos Não ☒

Armazenamento de produtos biológicos Não ☒

Criação de bancos de produtos biológicos Não ☒

Realização de exames / análises Não ☒

Realização de estudos genéticos Não ☒

Recolha de dados Sim ☒

Criação de bases de dados Sim ☒ (Anonimizados – Ficheiro Excel)

Saída para outras instituições Não ☒

ORÇAMENTO E FINANCIAMENTO

Orçamento total: 455 euros Contrato financeiro em anexo: Não ☒ Sim ☐

Financiamento: Interno (CHP) 0,00 Euros Externo (Outros) 455,00 euros

Entidades financiadoras: ICBAS / UP, Bolsa para os alunos da DIIC

INDICADORES

Relatórios de progresso ☐ (periodicidade:) Relatório final ☐

Outros ☒ Quais? Dissertação Mestrado Integrado em Medicina

Data:

Assinatura do proponente (Aluno):

Pedidos de autorização institucional

Trabalho académico de investigação: **Psoríase e Risco de Doença Cardiovascular**

Aluna da DIIC do curso de MIM do ICBAS/UP e do CHP: **Ana Rita Jesus Sales**

Presidente do Conselho de Administração do CHP

Exmo. Senhor Presidente do Conselho de Administração do CHP

Ana Rita Jesus Sales, na qualidade de aluna, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data

Assinatura

____/____/____

Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP

Exma. Senhora Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP

Ana Rita Jesus Sales, na qualidade de aluna, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data

Assinatura

____/____/____

Diretora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP

Exma. Senhora Diretora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP

Ana Rita Jesus Sales, na qualidade de aluna, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Data

Assinatura

____/____/____

Termos de responsabilidade

Trabalho académico de investigação: **Psoríase e Risco de Doença Cardiovascular**

Aluna da DIIC do curso de MIM do ICBAS/UP e do CHP: **Ana Rita Jesus Sales**

Aluno

Na qualidade de aluna, comprometo-me a executar o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados, respeitando os princípios éticos e deontológicos e as normas internas da instituição.

Aluno

Ana Rita Jesus Sales

Data

___/___/___

Assinatura

Orientador do projeto

Na qualidade de orientador, solicito autorização do Conselho de Administração para que o aluno acima referido possa desenvolver no CHP o seu estudo de investigação. Informo que me comprometo a prestar a orientação necessária para uma boa execução do mesmo e a acompanhar a aluna nas diferentes fases da sua realização, de acordo com o programa de trabalhos e meios apresentados, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Nome

Tiago Torres

Data

___/___/___

Assinatura

Instituição

HSA/CHP

Departamento

Ambulatório

Serviço / Sector

Dermatologia

Supervisor do projeto / Responsável pela DIIC

Na qualidade de Docente Responsável pela DIIC / Supervisor do Aluno no CHP, comprometo-me a prestar a orientação necessária para uma boa execução do estudo de investigação, de acordo com o programa de trabalhos e meios apresentados. Mais declaro que acompanharei a aluna, responsabilizando-me por supervisionar a execução do trabalho no CHP, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Nome

Margarida Lima

Data

___/___/___

Assinatura

Departamento: DEFI

Termos de autorização local

Trabalho académico de investigação: **Psoríase e Risco de Doença Cardiovascular**

Aluna da DIIC do curso de MIM do ICBAS/UP e do CHP: **Ana Rita Jesus Sales**

Diretores de Serviço

Na qualidade de Diretor de Serviço, declaro que autorizo a execução do estudo de investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Serviço	Nome do Director	Data	Assinatura
Dermatologia	Manuela Selores	___/___/___	_____

Diretores / Conselhos de Gestão de Departamento

Na qualidade de Diretor do Departamento, declaro que autorizo a execução do estudo de investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

Departamento	Nome do Director	Data	Assinatura
Ambulatório	José Barros	___/___/___	_____