



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPgCS
CURSO DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Avaliação de marcadores clínicos e biológicos associados com a Psoríase Vulgar

GLEISON VIEIRA DUARTE

TESE DE DOUTORADO

Salvador (Bahia), 2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Processamento Técnico, Biblioteca Universitária de Saúde,
Sistema de Bibliotecas da UFBA

D812 Duarte, Gleison Vieira.

Avaliação de marcadores clínicos e biológicos associados com a
Psoríase Vulgar / Gleison Vieira Duarte. - Salvador, 2015.

111 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Edgar Marcelino de Carvalho.

Tese (doutorado) - Universidade Federal da Bahia, Faculdade de
Medicina da Bahia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde, 2015.

1. Índice de gravidade de doença. 2. Psoríase. 3. Comorbidades.
4. Obesidade. 5. Biomarcadores farmacológicos. 6. Citocinas. I.
Carvalho, Edgar Marcelino de. II. Universidade Federal da Bahia.
Faculdade de Medicina da Bahia, Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 616.517

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – PPgCS
CURSO DE DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Avaliação de marcadores clínicos e biológicos
associados com a Psoríase Vulgar**

GLEISON VIEIRA DUARTE

Professor-orientador: EDGAR CARVALHO

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para obtenção de grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Salvador - BA

2015

COMISSAO EXAMINADORA**Membros Titulares:**

Prof. Dr. Paulo Roberto Lima Machado – Mestrado e doutorado em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professor adjunto da Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública.

Profa. Dra. Ivonise Follador – Mestrado e doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia. Preceptora e médica da UFBA.

Profa. Dra. Silvane Maria Braga Santos – Mestre e Doutora em Imunologia pela Universidade Federal da Bahia. Professora Adjunta da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

Prof. Dr. Heitor de Sá Gonçalves - Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará. Diretor geral do Centro de Dermatologia Dona Libânia da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará.

Profa. Dra. Luiza Keiko Matsuka Oyafuso – Mestrado em Morfologia e Doutorado em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo. Professora Assistente da Fundação Universitária do ABC.

Membros Suplentes:

Dr Edgar Marcelino de Carvalho (Professor-orientador) – Mestrado e Doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia. Professor titular da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e da UFBA.

Dra Maria de Fátima Paim Oliveira – Mestrado e doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia. Preceptora e médica da UFBA.

DEDICATÓRIA

À minha família, cuja união transcende o sangue, maior incentivadora em cada etapa da minha vida.

Fontes de Financiamento

1. Serviço de Imunologia (SIM)
2. Bolsa de estudo da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**)

Instituições participantes

1. Serviço de Imunologia (SIM)
2. Serviço de Dermatologia do Ambulatório Magalhães Neto com Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos.

AGRADECIMENTOS

- Ao Dr Edgar Marcelino, por concretizar a realização do estudo, pela sua orientação, por todo aprendizado que me possibilitou nesta nova etapa, e pelo estímulo e confiança sempre.
- A Dra Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira, pelo papel fundamental na realização do estudo, por suas orientações, participação em publicações, sugestões sempre precisas e pela confiança depositada.
- A Dra Ivonise Follador, pelo apoio, participação em publicações, e pela seu constante incentivo em crescimento de seus alunos.
- A Dra Vitória Rêgo, chefe do Serviço de Dermatologia do C-HUPES, UFBA, que permitiu a realização da pesquisa e o apoiou fornecendo todo material necessário à sua execução.
- Aos estudantes de iniciação científica Vanessa Lys Boeira, Larissa Porto e Thaizza Correia, que participaram da coleta e processamento de dados, essenciais para o sucesso do estudo no cronograma previsto e contribuíram na elaboração de publicações
- Ao Dr Thiago Silva, responsável pela coleta de sangue, dosagem de citocinas e suas análises estatísticas e revisão de aspectos imunológicos desta pesquisa.
- Ao estudante de bioquímica Michael Macedo, que contribuiu na coleta, dosagem de citocinas e revisão dos manuscritos.
- A Dra Olívia Bacellar, pela revisão e planejamento da avaliação imunológica dos pacientes, sempre disponível e entusiasta com o projeto em andamento.
- Aos funcionários do Serviço de Imunologia e do serviço de Dermatologia e aos residentes pela atenção e ajuda, pelo encaminhamento de pacientes e pela colaboração na realização do estudo.
- Ao Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira pela celeridade e disponibilidade constantes.
- A todas as instituições participantes, por possibilitarem a realização deste estudo.
- Aos pacientes e aos seus familiares por permitirem a concretização desta pesquisa.
- Aos meus amigos, sempre incentivando, acreditando e festejando comigo cada conquista.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS	10
ROL DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
RESUMO	12
I. INTRODUÇÃO	13
II. REVISÃO DE LITERATURA	15
II.1 Aspectos clínicos, histológicos e imunologia da Psoríase vulgar	15
II.2 Comorbidades associadas à psoríase	22
II.2.1 Obesidade	26
II.2.2 Síndrome metabólica e doença cardiovascular	27
II.3 Importância e histórico dos Biomarcadores	29
II.4 Biomarcadores de gravidade da psoríase	32
II.5 Biomarcadores associados à psoríase e obesidade	36
II.5.1 Adipocinas (leptina, adiponectina, visfatina, vaspina, quemerina)	36
II.5.2 Outras citocinas/quimiocinas associadas à psoríase/obesidade	42
II.6 Biomarcadores da predição de resposta terapêutica	43
II.6.1 Fototerapia	43
II.6.2 Tratamentos Biológicos	44
II.6.3 Tratamentos sistêmicos em geral	44
II.7. Biomarcadores associados a outras comorbidades na psoríase	45
III. OBJETIVOS	48
IV. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS	49
V. RESULTADOS GERAIS	55
VI. ARTIGO	71
VII. DISCUSSÃO	77
VIII. PROPOSTAS DE ESTUDO	88
IX. CONCLUSÕES	89
X. SUMMARY	90
XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91

XII. ANEXOS	107
1. Termo de Consentimento Livre e Pré-esclarecido	107
2. Formulário para Coleta de Dados	108
3. Parecer/Resolução aditiva N° 002/2009 do Comitê de Ética em Pesquisa	110
4. Cálculo do <i>Psoriasis Area Severity Index</i> (PASI)	111
5. Cálculo do <i>Body Surface Area</i> (BSA)	112
6. Carta de aceitação de artigo para publicação	113

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

Figura I	Mapa da obesidade segundo a Organização Mundial da Saúde.	14
Figura II	Células chave na psoríase e seus mediadores.	18
Figura III	Fatores envolvidos na patogênese da psoríase	19
Tabela I	Comorbidades associadas à psoríase.	23
Quadro I	Vantagens e desvantagens dos atuais biomarcadores de psoríase	31
Quadro II	Estudos comparando os níveis de OPN no plasma e tecido entre pacientes e controles	35
Figura IV	Resultado de metanálise de 12 estudos comparando níveis de adiponectina em pacientes com psoríase x controles.	39
Tabela 1	Características clínicas e demográficas da população de pacientes com psoríase (n=117) e controles (n=27)	56
Tabela 2	Frequência de comorbidades e história familiar de psoríase ou obesidade entre pacientes com psoríase incluídos no estudo	57
Tabela 3	Estudo das características clínicas dos pacientes com psoríase comparados quanto ao gênero	60
Tabela 4	Médias de PASI e BSA em pacientes com e sem obesidade pelo IMC	62
Tabela 5	Análise de regressão logística multivariada de fatores associados com altos níveis de osteopontina em pacientes com psoríase.	67
Figura 1	Correlação entre BSA e PASI	58
Figura 2	Comparação de médias de PASI em pacientes com (n=49) e sem acometimento facial (n=68)	58
Figura 3	Frequência de acometimento facial em pacientes com PASI > 10 (n=37) versus PASI < 10 (n=80)	59
Figura 4	Frequência de artrite psoriática em pacientes com psoríase com e sem acometimento ungueal ao exame físico	61
Figura 5	Frequência de acometimento ungueal em pacientes com critérios de artrite psoriática (n=16)	61
Figura 6	Médias de PASI em pacientes com (n=101) e sem obesidade central pelo método de ICA (n=16)	62
Figura 7	Níveis séricos de osteopontina em pacientes com psoríase(n=117) e controles (n=27)	64
Figura 8	Níveis séricos de osteopontina em pacientes com psoríase e controles, obesos e não-obesos	64
Figura 9	Correlação entre OPN e PASI	65
Figura 10	Níveis séricos de CXCL9, CCL5 e CCL2 no soro de pacientes com psoríase versus controles.	68
Figura 11	Correlação entre CXCL9 e PASI	69
Figura 12	Correlação entre níveis séricos de OPN e TNF- α e OPN e CXCL9	70

ROL DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP	Artrite psoriática	RBP	Proteína de ligação ao retinol
BSA	Área de superfície corpórea (<i>Body Surface Area</i>)		(<i>Retinol-binding protein</i>)
CA	Circunferência abdominal		
CCL-5	Quimiocina ligante C-C 5 (<i>Chemokine (C-C motif) ligand 5</i>)	SM	Síndrome metabólica
CXCL-9/8/2/1	Quimiocina ligante C-X-C 9 (<i>Chemokine (C-X-C motif) ligand 9</i>)	TG	Triglicérides
HAS	Hipertensão arterial sistêmica	TH	T auxiliar (<i>T helper</i>)
DLQI	Índice de qualidade de vida em dermatologia (<i>Dermatology life quality index</i>)	TGF- β	Fator de transformação do crescimento β
DM	Diabetes mellitus (tipo 2)		
ELISA	Ensaio de imunoadsorção ligado a enzima (<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>)		
HAS	Hipertensão arterial sistêmica	UVB-NB / PUVA	Ultravioleta B de banda estreita / Fototerapia de ultravioleta A
HDL/LDL	Lipoproteína de alta/baixa densidade (<i>High/low-density lipoprotein</i>)		(<i>Narrowband ultraviolet B / Ultraviolet A phototherapy</i>)
HLA	Antígeno leucocitário humano (<i>Human leukocyte antigen</i>)		
ICQ	Índice cintura-quadril	TNF	Fator de necrose tumoral (<i>Tumor necrosis factor</i>)
ICA	Índice cintura-altura		
IMC	Índice de massa corporal		
IFN- γ	Interferon-gama	VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular (<i>Vascular endothelial growth factor</i>)
iOPN	Osteopontina intracelular		
sOPN	Osteopontina secretada		
OPN	Osteopontina		
PASI	Índice de área e gravidade da psoríase (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)		
PCR/ PCR-hs	Proteína C reativa / alta sensibilidade		
PBMC	Células mononucleares do sangue periférico (<i>Peripheral blood mononuclear cells</i>)		

RESUMO

Avaliação de marcadores clínicos e biológicos associados com a Psoríase Vulgar

Introdução: A identificação de biomarcadores associados com a psoríase tem o potencial de prever susceptibilidade à artrite psoriática, fornecer evidências sobre história natural, resposta terapêutica e revelar vias patogênicas que promovam comorbidades a ela associadas. Um aumento da resposta inflamatória tem sido documentado na obesidade, uma condição que é associada com a ocorrência e gravidade da psoríase. A osteopontina (OPN), TNF e CXCL9 são aumentados em pacientes com psoríase, embora OPN também tenha sido documentada no tecido adiposo de pacientes obesos, sem psoríase. A prevalência da obesidade é muito maior em pacientes com psoríase em comparação com a população em geral.

Objetivo: avaliar níveis de quimiocinas e citocinas (CXCL9, CCL2, CCL5, TNF) e OPN na psoríase e obesidade. **Desenho do estudo:** corte transversal incluindo 117 pacientes com psoríase e 27 indivíduos saudáveis pareados por índice de massa corporal. **Métodos:** marcadores clínicos e níveis de OPN/quimiocinas foram avaliados quanto à associação com gravidade da psoríase e à obesidade. Níveis séricos de marcadores pró-inflamatórios foram avaliados por ELISA. **Resultados:** concentrações de OPN, CCL5 e CXCL9 foram significativamente mais elevadas em pacientes com psoríase em comparação com os controles, independente da obesidade. Não houve diferença entre os níveis de CCL2 em pacientes com psoríase e os controles ($P > 0,05$), embora maiores em pacientes com psoríase obesos em comparação com não-obesos ($p < 0,001$). Envolvimento facial e o escore do índice de gravidade área psoríase (PASI) não foram associados ($P > 0,05$) com os níveis de OPN ou níveis elevados de quimiocinas. Não houve correlação significativa entre os níveis de OPN e CXCL9 ou TNF em pacientes com psoríase. **Conclusões:** este trabalho confirma que os níveis séricos de OPN, CCL5 e CXCL9 são mais elevados em pacientes com psoríase, fornecendo evidências de que concentrações aumentadas não são uma consequência da obesidade e que a produção do OPN é independente de TNF e CXCL9.

Palavras-chave: psoríase, gravidade, citocinas, biomarcadores, comorbidades, obesidade.

I. INTRODUÇÃO

“Psoriasis is a chronic, noncommunicable, painful, disfiguring, and disabling disease for which there is no cure”.

World Health Organization

O recente reconhecimento do impacto da psoríase sobre a saúde e qualidade de vida, equiparável ao de outras doenças graves, como câncer e insuficiência cardíaca (Rapp e cols., 1999), realça a necessidade de estudos sobre marcadores associados à psoríase e suas comorbidades e sobre o tratamento precoce da psoríase como forma de reduzir a prevalência destas.

A obesidade e obesidade centrípeta estão entre as mais frequentes comorbidades associadas à psoríase. Nas populações ocidentais a prevalência de obesidade cresce em grande velocidade, por conta da modificação de fatores ambientais, tornando-se uma verdadeira epidemia (Figura 1) (WHO, 2000).

A associação entre psoríase e obesidade, ambas responsáveis isoladamente por estado crônico inflamatório leve, torna ainda mais complexas as vias inflamatórias, apesar de não parecer haver relação de causa e consequência (Duarte e cols., 2010). A psoríase e a obesidade interagem de forma bastante intrincada, de maneira que compartilham muitos marcadores inflamatórios e o real papel destes na patogênese, gravidade e resposta terapêutica da psoríase precisa ser elucidado.

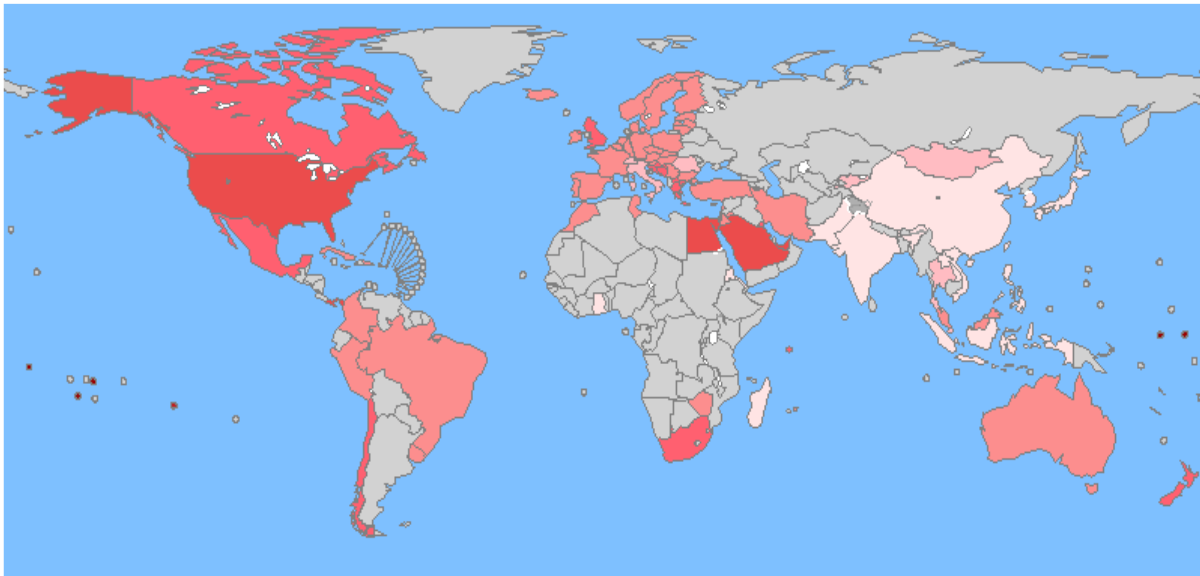
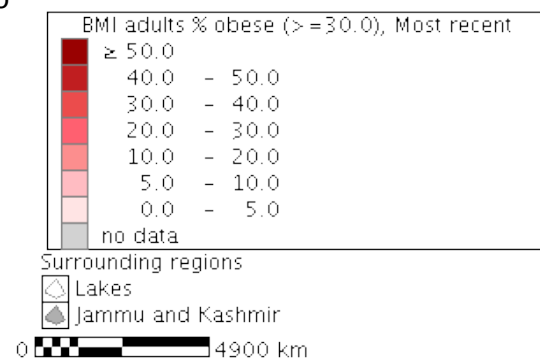


Figura I. Mapa da obesidade (IMC ≥ 30) segundo a Organização Mundial da Saúde. (WHO, 2014)



Objetivando investigar se marcadores pró-inflamatórias em pacientes com psoríase são influenciados pela presença de obesidade, nesse estudo seus níveis séricos foram avaliados em pacientes com psoríase com e sem obesidade e em controles obesos e não-obesos.

II. REVISÃO DE LITERATURA

II.1. Aspectos clínicos, histológicos e imunologia da Psoríase vulgar

A psoríase é doença inflamatória crônica da pele, porém, não confinada a ela. Caracteriza-se por lesões eritemato-descamativas com padrões e distribuição corpórea variáveis, com vários fenótipos distintos: formas vulgar, invertida, gutata, eritrodérmica, palmo-plantar e pustulosa. As escamas psoriásicas são secas e de cor branca prateada, e apresentam-se em lâminas superpostas, que ao serem destacadas (curetagem metódica de Brocq), desfazem-se em fragmentos estratificados comparados ao raspado de uma vela (sinal da vela). Essas escamas, ao serem removidas, evidenciam pontos sangrantes (sinal do orvalho sangrante ou sinal de Auspitz) (Takahashi, 2009; Sampaio SAP & Rivitti EA, 2007). A maioria dos pacientes pode apresentar queixa de prurido ou queimação intensos. A face é relativamente poupada nos adultos, embora possa ser acometida em formas extensas, simulando dermatite seborréica (Kerkhof, 2003).

A forma vulgar corresponde a 80% ou mais dos casos (Menter e cols., 2008). É caracterizada por pápulas e placas escamosas e infiltradas distribuídas simetricamente, afetando preferencialmente couro cabeludo, joelhos, região lombosacra e cotovelos.

A psoríase pode apresentar comprometimento ungueal em 5 a 20% dos indivíduos acometidos (Schon & Henning, 2005; Kormeili e cols., 2004). Podem ocorrer lesões da matriz ungueal (depressões cupuliformes ou pittings ungueais,

leuconíquia, fragmentação da lâmina ungueal, pontos avermelhados na lúnula) ou da lâmina ungueal (onicólise, descoloração em gota de “óleo”, hiperkeratose e hemorragia subungueal) (Reich, 2009). A língua pode ser afetada como manchas ou como “língua geográfica” (Takahashi, 2009).

A idade de início do quadro é bimodal. A psoríase tipo I ou de início precoce apresenta tendência a disseminação, maior número de recorrências, maior frequência de história familiar de psoríase e de associação com HLA-Cw6 e HLA-DR7, quando comparada à psoríase tipo II ou de início tardio (durante ou após a quinta década de vida) (Christophers, 2001).

Histopatologicamente a psoríase é caracterizada por acantose, paraqueratose, hiperqueratose, alongamentos das cristas epidérmicas, perda da camada granulosa, infiltrado misto dermo-epidérmico, dilatação vascular e angiogênese. O agrupamento subcórneo de neutrófilos forma os microabscessos de Munro, considerados característica importante no diagnóstico histopatológico (Lowe e cols., 2007; Nickoloff & Nestle, 2004). Esse quadro histopatológico clássico é observado em apenas uma pequena percentagem das lesões, que nas formas iniciais podem revelar apenas infiltrado inflamatório confinado à derme (Gillum & Golitz, 2004).

A patogênese da doença ainda não é totalmente esclarecida. Fatores genéticos, ambientais e imunológicos são implicados. Dentre os fatores ambientais, estão as infecções, drogas, trauma, etilismo e tabagismo (Sommer e cols., 2006; Kremers e cols., 2007).

As evidências da participação imune na patogênese da psoríase são fortemente sugeridas pelo desenvolvimento da doença em receptores de transplante

de medula óssea de doador com psoríase, bem como pela sua melhora em portadores após ablação seguida de transplante de medula óssea de doador sem psoríase, e pelo sucesso nos tratamentos com inibidores de TNF- α , ciclosporina e metotrexate (Schön e cols., 2005; Lowes e cols., 2007; Lowes e cols., 2008).

Tais observações contrariam o pensamento prevalente na década de setenta de que a doença teria como causa a hiperproliferação e alteração na diferenciação de queratinócitos (Lowes e cols., 2007).

A resposta imunológica anormal é responsável pelo dano tecidual que resulta em disfunção dos queratinócitos. A migração de linfócitos T ativados é um dos eventos iniciais na psoríase (Kormeili e cols., 2004).

A maioria dos linfócitos T na derme é do tipo CD4, enquanto na epiderme do tipo CD8 citotóxicos. A ativação de linfócitos por células apresentadoras de antígenos leva à produção de uma cascata de citocinas e expressão de ligantes que levam a fenômenos co-estimulatórios entre as duas células, como CD40 e CD40 ligante (Kormeili e cols., 2004).

Até a década passada, aceitava-se que a doença decorria de desequilíbrio entre citocinas Th1 e Th2 (Kormeili e cols., 2004). Porém, níveis elevados de IL-17 foram encontrados em portadores de diversas doenças autoimunes, como artrite reumatoide e psoríase. Células Th17 também estimulam a migração de outras células Th (como Th1) ao tecido-alvo. Por conta desses aspectos, acredita-se que células Th17 são potentes indutores de autoimunidade, ao promover inflamação tecidual e mobilizar outros compartimentos do sistema imune (Bettelli e cols.2008). As células TH17 são caracterizadas pela produção de IL-17 (IL-17A), IL-17F, IL-21 e IL-22. A IL-17A é a citocina produzida em maior quantidade. É o protótipo da família

das seis citocinas IL-17 (IL17- A, B, C, D, E e F). IL-22 e IL-21 são citocinas produzidas preferencialmente, mas não exclusivamente, por células Th17 (Blauvelt, 2008).

Nas lesões psoriáticas, células dendríticas e queratinócitos também produzem IL-17, e ao mesmo tempo estimulam a sua produção por células Th17. A IL-22, no entanto, ao invés da IL-17, é a citocina mais específica secretada por células Th17. Tem potente ação estimulatória da proliferação queratinocítica, sendo considerado mediador chave na patogênese da psoríase entre as citocinas Th17 (Blauvelt, 2008). (Figura II)

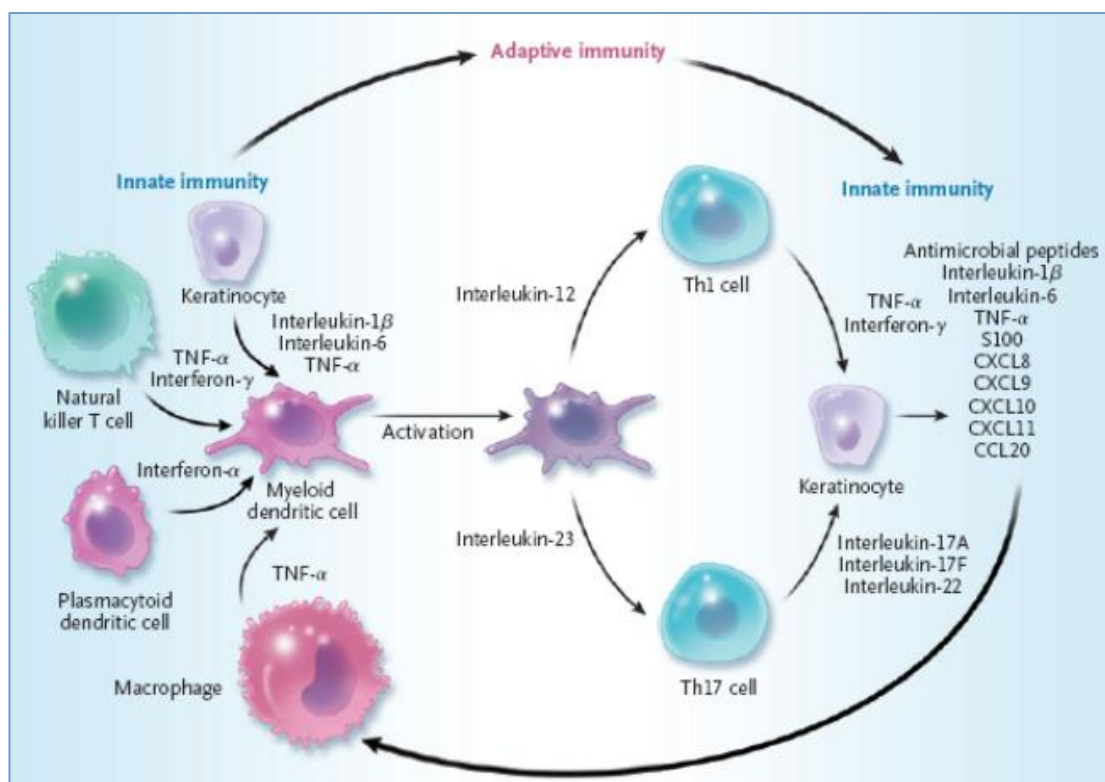


Figura II: Células chave na psoríase e seus mediadores. Diversas células são responsáveis pelas respostas imunes inata e adaptativa, de padrão predominantemente Th1/Th17 e seus mediadores pelo sistema de retroalimentação, através da produção de quimiocinas e citocinas. (Adaptado de: Nestle e cols., N Eng J Med, 2009).

Atualmente, as interleucinas 20 e 22 são propostas como principais mediadores na diferenciação de queratinócitos. A IL-22 é produzida por células Th1 e Th17, principalmente, e intermedia a indução de acantose e de inflamação dérmica induzidas por IL-23. Assim, a IL-22 faria a conexão entre sistema imune e queratinócitos (Zheng e cols., 2007). (Figura III).

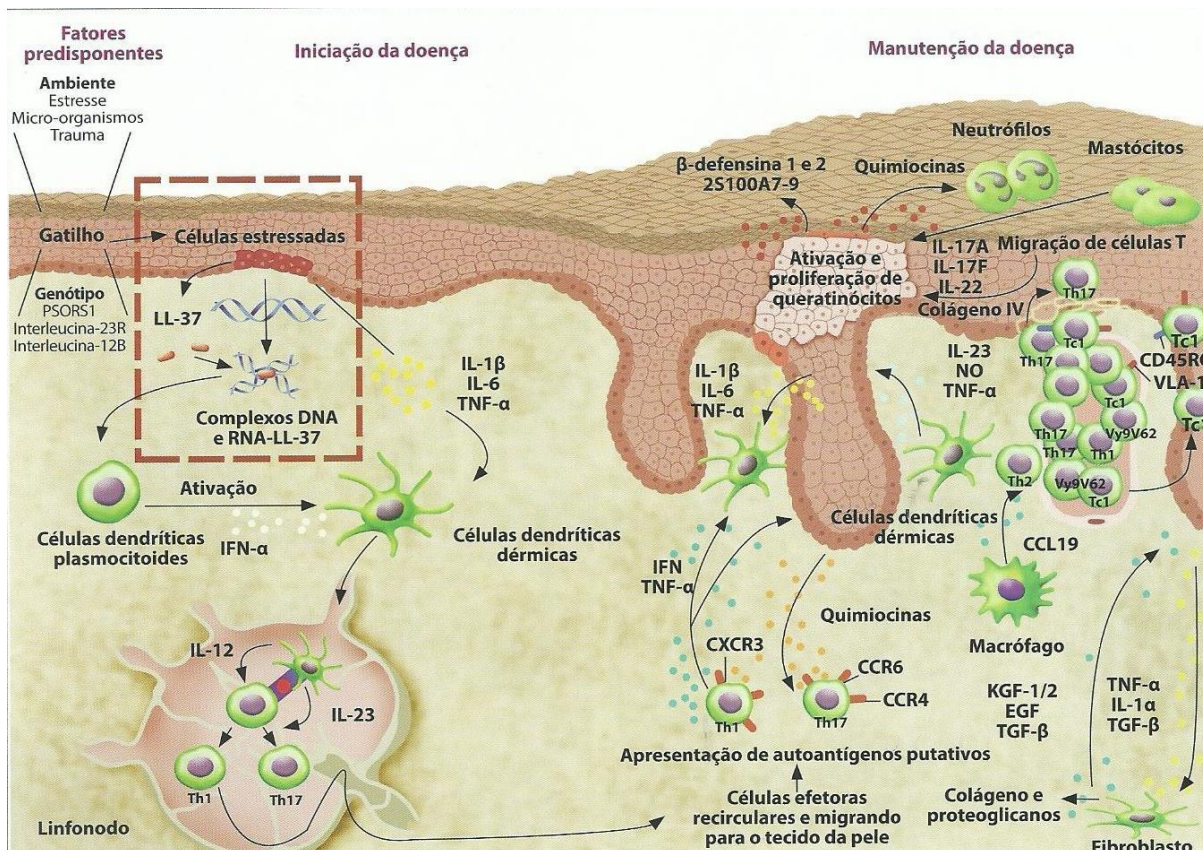


Figura III: Fatores envolvidos na patogênese da psoríase. Imunidade inata e adquirida, fatores genéticos e ambientais mostram interdependência. Enquanto quimiocinas produzidas por queratinócitos estimulam a imunidade inata e adquirida, células imunes induzem inflamação e proliferação queratinocítica. (Adaptado de: Nestle e cols., N Eng J Med, 2009,).

Adicionalmente ao papel das citocinas, diversas quimiocinas demonstram importância na patogênese da psoríase.

As quimiocinas são peptídeos de baixo peso molecular (8-14kd) que colaboram na organização da imunidade inata e adaptativa. Após a interação de quimiocinas com seus receptores, leucócitos aderem ao endotélio e iniciam a migração transendotelial. Já nos espaços perivasculares, os leucócitos são dirigidos por um gradiente de citocinas à região sub ou intraepidérmica. De acordo com o arranjo amino terminal dos resíduos de cisteínas, as quimiocinas são classificadas em 4 subclasses: CXC (CXCLs – ligantes), CC (CCL), C (XCL) e CX₃C (CX₃CL). Os receptores de quimiocinas promovem a sobrevivência das células, induzem expressão de genes e, principalmente, permitem migração celular direcionada. Diversas evidências demonstram papel imunomodulador dos mesmos (Ekman e cols., 2013).

Mais de 45 quimiocinas são conhecidas e quase 20 delas são associadas de alguma forma com o processo inflamatório encontrado na psoríase. Uma das primeiras quimiocinas identificada em escamas de psoríase foi a IL-8 (CXCL8), um potente quimiotático de neutrófilos. O papel patogênico dos neutrófilos na psoríase ainda é pouco claro, e apesar de alguns estudos mostrarem correlação entre seu quantitativo e o Índice de área e gravidade da psoríase (PASI), o bloqueio desta quimiocina mostrou respostas discretas (Choe e cols., 2012; Coimbra e cols., 2014).

CCL5 e CCL2 são mais frequentemente detectadas em queratinócitos de pacientes com psoríase do que controles com dermatite atópica (Giustizieri e cols., 2001). Em um estudo realizado em 22 crianças com psoríase e 22 controles de mesma idade, níveis séricos de quimiocinas foram comparados entre os dois grupos antes e após tratamento com coaltar e ultravioleta (método de Goeckerman), mostrando que as concentrações de CCL2 e CXCL1 foram maiores em pacientes do que em controles e que as concentrações de CCL5 reduziram com o tratamento

da psoríase (Pohl e cols., 2009).

A expressão de CCL5 (RANTES - *regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*) é induzida significativamente por IFN- γ e TNF- α em combinação. O aumento destas citocinas na psoríase promove maior produção de CCL5 por queratinócitos, sendo observado apenas nas placas psoriáticas, mas não na pele perilesional e pode ser controlado *in vitro* utilizando-se análogo de vitamina D (tocacitol), capaz de inibir a produção de CCL5 em cultura de queratinócitos. Além da importância na imunopatogênese, esta quimiocina explica parcialmente a ação desta classe de medicamento. (Fukuoka, 1998). Outro estudo utilizou a inibição seletiva de células CCR5+, não demonstrando efeito clínico significativo quando comparado ao placebo, sugerindo não ser um receptor central na patogênese da doença. (de Groot e cols., 2007). Interessante ressaltar que tal quimiocina é fator supressor do vírus HIV, expresso por células TCD8+. Em pacientes HIV+ a piora ou desencadeamento da psoríase pode decorrer da depleção de LTCD4+ com funções regulatórias e da produção exacerbada de TNF em fases avançadas da doença. Células TCD8+ poderiam também estar envolvidas com a produção de citocinas TH17, a despeito de perfil TH2 predominante nas fases avançadas da infecção. (Parker, 2014).

Johnston e cols. (2008) compararam 30 pacientes com psoríase com e sem obesidade, na ausência de terapia sistêmica, com grupo de pacientes sem psoríase, avaliando níveis de IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12p70, CCL2, CXCL8 e CXCL9. Os níveis pré-tratamento destas moléculas foram maiores do que no grupo controle. Porém, pacientes tratados com UVB-NB (Ultravioleta B *narrowband*) apresentaram redução dos níveis de CXCL8 apenas, após tratamento (Johnston e cols., 2008).

Finalmente, apesar de cada vez mais aceita a concepção da psoríase como doença autoimune (Davidson & Diamond, 2001; Kim & Krueger, 2015), há ainda grande lacuna de conhecimento a respeito de auto-antígenos, ou antígenos exógenos responsáveis pela ativação e diferenciação de células T na pele. Alguns estudos propõem antígenos estreptocócicos. Semelhanças estruturais da proteína M estreptocócica com queratinas tipo I justificam hipóteses de funcionamento destas como autoantígeno, principalmente a queratina 17 (K17) (Lowes e cols., 2007; Sabat e cols., 2007). Essa queratina é expressa nas articulações e na pele, mas não é encontrada em outros órgãos não afetados pela psoríase, e pouca expressa nas mucosas, menos freqüentemente acometidas pela doença. Sob condições normais não costuma ser expressa, exceto no leito ungueal, nas glândulas sebáceas, sudoríparas e nos folículos pilosos. Por conta do acometimento freqüentemente inaugurativo da psoríase no couro cabeludo, especula-se que a expressão de K17 seja causa, e não consequência, da ativação de linfócitos T, uma vez que neste é fisiologicamente presente (Sabat e cols., 2007). Estudos mostram ter capacidade de induzir produção de citocinas pró-inflamatórias, como também ser estimulada sua expressão em queratinócitos por IL-17 e IL-22 (Jin & Wang, 2014). Além da K17 outros antígenos, como Pso p27, proteína homóloga à sequência de aminoácidos do core do antígeno do carcinoma espinocelular (SCCA 1 e 2), estão sendo também investigados como possíveis agentes na patogênese da psoríase. (Iversen e cols., 2011).

II.2. Comorbidades associadas à psoríase

Desde 1818, quando Alibert notou a associação de psoríase com comprometimento articular (artrite psoriásica - AP), várias outras comorbidades vem

sendo descritas. Dentre elas, a doença inflamatória intestinal (DII), obesidade, diabetes mellitus (DM), doenças cardiovasculares, uveíte e depressão (Henseler & Christophers, 1995; Christophers 2007). Outras comorbidades são de descrição mais recente, como doença celíaca e disfunção erétil (DE) (Birkenfeld e cols., 2009; Gisondi e cols., 2010; Goulding e cols., 2011). (Tabela I)

Tabela I. Comorbidades associadas à psoríase.

Clássicas	Artrite psorásica (AP)
	Doença inflamatória intestinal crônica (DIIC)
	Distúrbios psicológicos e psiquiátricos (DPP)
	Uveíte
Emergentes	Síndrome metabólica (SM) e/ou um dos seus componentes (obesidade, por exemplo)
	Doenças cardiovasculares
	Doença gordurosa do fígado não alcoólica (NAFLD)
	Aterosclerose
Relacionadas ao estilo de vida	Tabagismo
	Alcoolismo
	Ansiedade
Relacionadas ao tratamento	Dislipidemias (Acitretina)
	Nefrotoxicidade (Ciclosporina)
	Hipertensão (Ciclosporina)
	Hepatotoxicidade (Metotrexato, leflunomida e acitretina)
	Câncer de pele (PUVA)

Fonte: Oliveira e cols. An Bras Dermatol. 2015

As manifestações clínicas das comorbidades geralmente aparecem anos após o início da psoríase e apresentam uma frequência maior nos casos de quadros graves da dermatose (Naldi e cols., 2010; Kimball e cols., 2008; Chang e cols., 2009).

Os portadores de psoríase apresentam maior frequência de tabagismo e etilismo, o que também contribui para uma elevação do risco de doença cardiovascular (Higgins e cols., 2000; Poikolainen e cols., 1990; Poikolainen e cols., 1999; Naldi e cols., 2005).

O risco de desencadeamento da psoríase é 70% maior em tabagistas quando comparados a não fumantes (Wolk e cols., 2009). Por sua vez, o etilismo é relacionado a maior risco de esteatose alcoólica (Gisondi e cols., 2009), cirrose (Mrowietz e cols., 2006) e menor resposta aos tratamentos para psoríase (Gupta e cols., 1993).

No Brasil, poucos estudos avaliaram aspectos comórbidos em pacientes com psoríase. Estudo brasileiro, de caso-controle com 689 indivíduos, sendo 348 portadores de psoríase e 341 no grupo controle, identificou no grupo com psoríase maior frequência de hipertensão (HAS), dislipidemia, tabagismo atual ou passado, ingestão etílica, sobrepeso, obesidade, síndrome metabólica (SM) e depressão. (Menegon e cols., 2011). Estudo realizado em Salvador (Bahia) mostrou que a presença e número maior de comorbidades são associados com maior média de idade, maiores médias de índice de massa corporal (IMC), índice cintura-quadril (ICQ) e circunferência abdominal (CA) e maior tempo de psoríase (Duarte e cols., no prelo). O desenvolvimento de comorbidades em doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico depende da duração da doença. (Cristophers, 2006; Gottlieb & Dann, 2009).

Porém, a despeito de serem conhecidas há décadas, a maioria das comorbidades em portadores de psoríase é subdiagnosticada, com prevalências abaixo das descritas em populações de portadores de psoríase em outros países e mesmo inferiores às encontradas em populações brasileiras sem psoríase. (Duarte e cols., no prelo). Nos Estados Unidos, mais de 50% dos clínicos desconhecem a recomendação de pesquisa sistemática de fatores de risco cardiovascular em pacientes com psoríase. (Parsi e cols., 2011).

O mecanismo fisiopatogênico comum entre as diversas comorbidades e a psoríase consiste no estado pró-inflamatório produzido por ativação contínua e leve do sistema imune inato e adquirido e por desbalanço entre adipocinas pró- e anti-inflamatórias (Lowe e cols., 2007; Davidovici e cols., 2010; Duarte e cols., 2011). O processo inflamatório responsável pelo desenvolvimento das lesões cutâneas na psoríase é possivelmente também implicado no desenvolvimento da SM ou dos seus componentes (Shapiro e cols., 2012).

Outros processos inflamatórios, como dermatites (atópica, desidrótica e de contato), foram comparados à psoríase, por Shapiro e cols. (2012), porém, de forma intrigante, não são capazes de alterar o status metabólico de seus portadores. Dermatite atópica (DA) e psoríase, em comum, apresentam padrão de citocinas Th1, porém o padrão Th2 é predominante nas fases iniciais da DA. Ambas as dermatoses apresentam ativação inicial de células T, através de células apresentadoras de antígeno, sua migração e função efetora na pele, com secreção de citocinas e magnificação da cascata imune. Uma possível explicação é o ambiente de citocinas específico encontrado nestas dermatoses, prevalecendo um perfil Th2 na DA e um perfil Th1/Th17 na psoríase. Na DA, há aumento da expressão predominantemente do grupo de quimiocinas CC, que são envolvidas na atração de eosinófilos e células Th2. Na psoríase, em contraste, há primariamente expressão de quimiocinas CXC, associadas a células Th1 e neutrófilos. Na psoríase as lesões apresentam aumento da expressão de CCL4, CXCL8, CXCL2, CCL2 e CXCL10, bem como os níveis séricos de CXCL10 são maiores em pacientes com psoríase do que em controles sem psoríase ou com DA (Shapiro e cols., 2012).

II.2.1. Obesidade

Segundo a OMS a obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal no indivíduo, cujo parâmetro mais comumente utilizado para o diagnóstico em adultos é o índice de massa corporal (IMC) $\geq 30\text{kg/m}^2$. A obesidade é um fator de risco que compõe a SM (WHO, 2000).

Estudo desenvolvido no serviço de Dermatologia da Universidade Federal da Bahia demonstrou prevalências elevadas de excesso de peso em pacientes acompanhados no serviço. Além disso, foi avaliada a associação entre obesidade e psoríase. Neste estudo, observou-se correlação entre os valores de índice de área e gravidade da psoríase (PASI) e as medidas de IMC ($R=0.0154$, $p=0.01$), circunferência abdominal ($R=0.207$, $p=0.001$), e índice cintura quadril ($R=0.164$, $p=0.007$), bem como com as formas graves de psoríase, artrite psoriática (AP) e envolvimento facial em paciente com excesso de peso (Duarte e cols., 2013).

O estudo Nurses Health II, coorte com dados de 78.626 enfermeiras acompanhadas durante 14 anos, aponta como fatores de risco importantes para o desenvolvimento da psoríase a obesidade e o ganho ponderal. A análise multivariada mostrou que o risco relativo seria maior naquelas mulheres com IMC mais elevados (Setty e cols., 2007).

Alguns estudos indicam que a perda de peso pode melhorar ou levar a remissão da psoríase. No entanto, pode não ser suficiente para controlar a doença *per se* (Ettinger e cols., 2006; Farias e cols., 2012; Giglio e cols., 2012). Farias e cols. (2012) descreveram a maior série de casos de pacientes com psoríase submetidos a cirurgia bariátrica ($n=10$). Nesta série, a média de IMC era de $38,8 \pm 5,2 \text{kg/m}^2$. Utilizando o índice de qualidade de vida em dermatologia (DLQI) como ferramenta

de avaliação de gravidade, observou-se que sua média caiu de $14,9 \pm 6,8$ pontos para $5 \pm 6,3$ pontos no seguimento ($p=0,0045$).

A obesidade e a produção de moléculas pró-inflamatórias associam-se com as formas clínicas e a gravidade da psoríase (Johston e cols., 2008; Çerman e cols., 2008). Ainda que haja especulações sobre o real envolvimento da obesidade na fisiopatogenia da psoríase, há demonstração de que adipocinas, como a leptina, resistina, adiponectina, entre outras, estão ligadas aos mecanismos patogênicos da psoríase.

II.2.2. Síndrome Metabólica e doença cardiovascular

A SM engloba um grupo de fatores de risco, incluindo obesidade central, dislipidemia, HAS e resistência insulínica. Um estudo de base populacional realizado no Reino Unido confirmou a associação entre psoríase e SM, sendo que, quanto maior a gravidade da psoríase, mais forte se mostra essa associação. (Langan e cols., 2012). Além disso, associações com obesidade, hipertrigliceridemia e hiperglicemia aumentam também com a gravidade da psoríase independente dos outros componentes da SM. A presença de SM é um preditor forte para o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV). Os pacientes com psoríase grave tem maior risco de mortalidade cardiovascular independente dos fatores de risco tradicionalmente considerados (Mentha e cols., 2010).

Níveis do inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), proteína anti-fibrinolítica produzida no fígado e gordura visceral, estão relacionados com DCV. (Davidovici e cols., 2010). Assim esses achados sugerem que a obesidade poderia potencializar as vias inflamatórias mediadas por $TNF\alpha$ e IL-6 vistas na psoríase,

levando adicionalmente a diminuição da regulação glicêmica, dislipidemia, disfunção endotelial e HAS com conseqüente aumento do risco cardiovascular pela inflamação psoriásica. Os pacientes com duração de psoríase maior que oito anos apresentam prevalência maior de doença coronariana (Armstrong e cols., 2012).

As patogenias da psoríase, SM e ateromatose carotídea apresentam pontos comuns, ao compartilhar ativação de células Th1. O TNF inibe a tirosinoquinase do receptor de insulina e favorece a liberação de ácidos graxos livres, promovendo resistência à insulina. O aumento de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2 (IGF2) também é responsável por proliferação epidérmica, aterosclerose, dislipidemia e DM em pacientes com psoríase (Zeyda e cols. 2011). Genes relacionados a vias inflamatórias (TNFAIP3 - *tumour necrosis factor inducible protein* - e sua proteína de interação *TNFAIP3-interacting protein* - TNIP1) e a concentrações de colesterol (APOE4) foram recentemente associados à psoríase, adicionando novas evidências aos mecanismos compartilhados por doenças cardiovasculares e pela psoríase (Zhang e cols., 201; Chandram, 2013).

Outros estudos mostram que a ativação persistente do sistema imune inato é uma característica da resistência insulínica e do DM. Estudo realizado em indivíduos saudáveis de 18-40 anos com IMC de 18-30 kg/m², avaliando níveis de adipocinas após estimulação com endotoxina (LPS), sugere que um aumento coordenado de resistina e leptina associado à atenuação da sinalização por adiponectina durante a ativação do sistema imune inato poderia contribuir de fato para desenvolvimento de estado pró-aterogênico, com resistência insulínica e dislipidemia (Anderson e cols., 2007).

A psoríase é também fator de risco para DCV em mulheres com doença de longa duração e com artrite concomitante (Li e cols., 2012). A ligação entre a

psoríase e as suas comorbidades é o estado de inflamação crônica, comum a estas patologias. Mesmo após o ajuste para fatores de risco de doença cardíaca, tais como tabagismo, DM, obesidade, HAS e hiperlipidemia, a probabilidade de infarto agudo do miocárdio é maior nos pacientes com psoríase do que na população geral, com o risco relativo sendo especialmente mais elevado em pacientes mais jovens e com psoríase mais grave (Gelfand e cols., 2007).

Outro aspecto ainda controverso é se todas as formas de psoríase representam um fator de risco independente para doença cardiovascular. Alguns estudos sugerem que apenas formas graves (Coimbra e cols., 2010; Kimball e cols., 2012; Brauchili e cols., 2008; Rocha-Pereira e cols., 2001) apresentariam tal risco; estudo em população brasileira utilizando score de Framingham para identificação de outros fatores de risco em pacientes com psoríase, não foi capaz de encontrar diferenças significativas entre formas leves-moderadas e formas graves (PASI < 10 em 71% dos pacientes com risco cardiovascular moderado a alto), possivelmente devido à alta prevalência destes fatores em ambos os grupos (Rosa e cols., 2012).

II.3. Importância e histórico dos biomarcadores

Biomarcadores são variáveis relativas a uma doença, capazes de prover informações a respeito de seus processos subjacentes e/ou mecanismos fisiopatológicos. Podem ser de ordem genética, celular, imagem ou fisiológica-laboratorial (Ritchlin e cols., 2010). Marcadores biológicos incluem marcadores de resposta a medicações, de diagnóstico, prognóstico, fisiopatologia, inflamação, grau de atividade da doença e dano da doença não relacionado ao uso de medicações

(de Vlam e cols., 2008). Devido ao seu amplo espectro de utilização na prática clínica, o uso de biomarcadores constitui uma importante ferramenta de diagnóstico e manejo terapêutico de pacientes, principalmente em se tratando de doenças de provável etiologia autoimune. Novos biomarcadores têm sido descobertos, no entanto o seu uso não é tão recente.

A utilização de níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) como marcadores de atividade, gravidade e progressão da artrite reumatóide (AR) foram descritos desde 1977 (Amos e cols., 1977). Ambos marcadores são ainda os mais bem caracterizados preditores de risco de rápida progressão da AR e funcionam ainda como marcadores de atividade das citocinas e de risco de progressão radiológica da AR (Kersdal e cols., 2011). Posteriormente, com melhor entendimento dos diferentes tipos celulares envolvidos na patogênese e na progressão da AR, novos marcadores - de atividade destas células - foram correlacionados à atividade e à progressão radiológica da doença. A redução dos níveis séricos de sulfato de queratan e o aumento dos níveis de ácido hialurônico (AH) em pacientes com AR são associados a aumento da VHS e de erosões articulares (Poole e cols., 1990). Diversos estudos mostraram o papel das citocinas como IL-1, TNF α , IL-6, IL-17, que estimulando a atividade do condroblasto e a expressão de metaloproteinases, contribuem para degradação e destruição das cartilagens (Manicourt e cols., 1993; Kersdal e cols., 2011).

Na psoríase, porém, somente em 1989, TNF α e IL-6 foram identificados como biomarcadores de atividade local da psoríase, correlacionados com a eficácia de terapia tópica (Oxholm e cols., 1989). O quadro I resume informações referentes aos biomarcadores laboratoriais atualmente em investigação na área da psoríase e será detalhado nos próximos capítulos.

Quadro I. Vantagens e desvantagens dos atuais biomarcadores de psoríase

Biomarcadores séricos	Variáveis correlacionadas aos biomarcadores					Referência
	PASI	AP	Obesidade	Preditor de resposta terapêutica	Redução após tratamento	
VHS	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Kanelleas, 2011 Elkayam, 2009
PCR	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Ritchlin, 2010 Strober, 2008
hs-PCR	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Boencke, 2011 Kanelleas, 2011 Chandran, 2013
Leptina	Sim	Não	Sim	Não	Não	Chen, 2008 Cerman, 2008
Adiponectina	Não	Não	Sim	Sim	Não	Boencke, 2011
Resistina	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Boencke, 2011 Johnston, 2008
Vaspina	Não	Não	Não	Não	Não	Saalbach, 2012
Osteopontina	*	Não	Sim	Não	Sim	Buback, 2009 Buommino, 2012 Kadry, 2011 Kadry, 2013 Chen, 2008
LDLox	Não	Sim	Não	Não	Não	Tekin, 2007 Profumo, 2012
VEGF	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Boencke, 2011 Azfar, 2008 Takahashi, 2008 Flisiak, 2011 Akman, 2008
CCL2/3/5/8, CXCL1/8	Não	Não	Não	Não	Sim	Pohl, 2009 Fitzgerald, 2012 Johnston, 2008
CXCL9	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Stoof, 2001
IL-6	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Elkayam, 2000 Oxholm, 1989 Gerdes, 2011 Fitzgerald, 2012 Takahashi, 2008
IL-18/ TGFβ1	Sim	Não	Não	Não	Sim	Flisiak, 2006 Flisiak, 2008
IL-12/23	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Szodoray, 2007 Coimbra, 2010 Takahashi, 2008
P-selectina	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Garbaraviciene, 2010

Sim- Associação existente ou descrita na literature; Não – associação não existente ou não descrita. * Associação controversa. VHS – velocidade de hemossedimentação; PCR – proteína C reativa; hs-PCR – proteína C reativa de alta sensibilidade. Fonte: próprio autor.

II.4. Biomarcadores de gravidade da psoríase

O PASI, apesar da avaliação clínica mais comum, possui limitações associadas à subjetividade de mensuração de parâmetros de área, infiltração, eritema e descamação, além de não se correlacionar perfeitamente com medidas de qualidade de vida e não se adequar na avaliação de formas palmo-plantares, ungueais e pustulosas. O PASI também requer capacitação específica para a consideração real de áreas afetadas sem inclusão de áreas de pele são entremeadas. Assim, não há consenso absoluto de como se medir a gravidade da psoríase em um dado paciente. A busca por biomarcadores associados à gravidade da psoríase pode ser útil como parâmetro complementar ao PASI ou quando este não for aplicável. Além disso, marcadores capazes de identificar pacientes com suscetibilidade de desenvolver psoríase grave ou artrite psoriática poderiam auxiliar no uso precoce de formas terapêuticas mais efetivas.

Um estudo evidenciou aumento sérico de leptina em pacientes do sexo feminino, associado à SM, HAS, obesidade e psoríase. Em análise independente, o nível sérico elevado de leptina também se correlacionou com maior gravidade da psoríase (Chen e cols., 2008). Foi também demonstrado que níveis séricos de leptina, expressão de leptina no tecido e expressão do receptor de leptina foram significativamente mais elevados em pacientes com psoríase grave quando comparados a pacientes com psoríase leve-moderada e controles (Çerman e cols., 2008). No entanto, pacientes de peso normal apresentaram níveis de leptina diretamente relacionados ao IMC, porém sem correlação com o PASI (Hercogová e cols., 2010; Bardazzi e cols., 2010). Outros estudos são necessários para avaliar se

pacientes com psoríase e excesso de peso possuem de fato níveis de leptina maiores que os de pacientes com excesso de peso sem psoríase. Ademais, até mesmo a relação entre PASI e IMC é controversa, pois em população chinesa “Han” não foi encontrada nenhuma relação entre tais escores (Xue e cols., 2013), tal como fora observado em estudo em população caucasiana (Johnston e cols., 2008). Tal controvérsia soma novos questionamentos quanto à correlação independente entre leptina e PASI.

A resistina é outra adipocina que se correlaciona com a gravidade da psoríase. É elevada em formas graves de psoríase e está relacionada ao aumento de outras citocinas pró-inflamatórias (Johnston e cols., 2008). Níveis de leptina e resistina reduziram-se significativamente após 8 semanas em pacientes tratados com anti-TNF α (Shibata e cols., 2009). Posteriormente Takahashi e cols. (2013) demonstraram que tal efeito não é específico desta classe terapêutica, ocorrendo também após 24 semanas de tratamento com ustekinumab (anti p40) e UVB-NB, sem diferenças de níveis de redução quando comparados ao tratamento com anti-TNF α . Ambos os autores identificaram também elevação de adiponectina após 8 e 24 semanas de tratamento, respectivamente (Shibata e cols., 2009; Takahashi e cols., 2013).

A osteopontina (OPN) é uma glicoproteína produzida por células do sistema imune, células tumorais, queratinócitos, osteoblastos, entre outras, capaz de interagir com diferentes receptores, potencializando respostas imunes de padrão Th1 e inibindo respostas Th2 (Zeyda e cols., 2011). Sua síntese é estimulada por hipóxia, hipoglicemia, hipofosfatemia/hipocalcemia (via produção renal tubular proximal de 1,25-2OH-vitamina D – calcitriol), citocinas pró-inflamatórias e paratormônio (PTH). Por tais estímulos, a osteopontina possui importante função na

biomineralização e remodelamento ósseo. Interage com receptores expressos ubiquamente, incluindo integrinas e CD44. Integrinas e CD44 possuem, em comum, interações com a matriz extracelular, as primeiras como importante ponte ao colágeno e o segundo ao ácido hialurônico (Kadry e cols., 2011; Chen e cols.,2008).

OPN é expressa de duas formas: secretada (sOPN) e intracelular (iOPN). A primeira possui funções na adesão, migração celular, secreção de citocinas Th1 e antiapoptose. A segunda regula a migração macrofágica e secreção de interferon-alfa (IFN- α) em células dendríticas plasmocitóides. Ambas participam da regulação de linhagens Th17, sendo associadas a desordens autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide e esclerose múltipla. Concentrações elevadas são identificadas em portadores de psoríase e também em indivíduos obesos sem psoríase (Buback e cols., 2009; Komorowski e cols., 2011). Estudos a respeito da correlação entre gravidade da psoríase e OPN são controversos (Quadro II).

Quadro II. Estudos comparando presença de OPN no plasma e tecido de pacientes com psoríase e controles.

Referência	Casos (PV)	Controles	Métodos	Correlação PASI x OPN	Achados principais
Chen, 2008	n=40. OPN: 64,35.	n=37 OPN:50,59.	ELISA	Sem correlação	Não associada com sexo, gravidade, presença de AP, dislipidemia, idade de início ou duração da doença.
Buommino, 2009	n=30	n=11	RT-PCR	Sem correlação	Sem correlação com AP. Níveis de OPN no plasma – não descritos.
Erturkler, 2011	n=63 OPN: 18,82 ± 5,26.	n=50 + 60 casos de doença de Behçet. OPN: 14,93 ± 4,09.	ELISA	Sem correlação.	Sem correlação entre OPN e idade ou presença de comorbidades.
Kadry, 2011	n=20 OPN: 79,03 ± 20,9.	n=10 OPN: 33,02 ± 14,08.	ELISA – plasma e sobrenadante de tecido.	Não realizada	Correlação negativa entre OPN e selênio em pacientes com PV.
Abdou, 2012	n=36.	n=10	IHQ de amostra de pele.	Correlação positiva entre OPN e PASI.	Localização nuclear da OPN pode ter papel mais significativo na patogênese da PV.
Buommino, 2012	n=12 OPN: 70,9 ± 31,03.	n=15 OPN: 12,4 ± 1,9.	ELISA – plasma. RT-PCR – (PBMC) e pele.	Não realizada.	Adição <i>in vitro</i> de TNF ou anti-TNF às PBMC: <i>up</i> e <i>down-regulation</i> da expressão do gene da OPN, respectivamente.
Amin, 2012	n=14.	n=10	IHQ da lesão, perilesional e pele normal.	Não realizada	Diferenças de expressão de OPN entre pele lesional x peri-lesional, não-lesional x controle e lesional x controle.
Kadry, 2013	n=35 OPN: 90,4 ± 21,2.	n=35 OPN: 34,70 ± 13.	ELISA – plasma.	R=0,92 p<0,001	Elevação associada a diabetes, resistência insulínica e SM.
E-I-Eishi, 2013	n=36 OPN: 17 ± 5,0	n=20 OPN: 2 ± 1,0	Dosagens pré e pós-MTX, PUVA e ciclosporina	R=0,6 pré e pós-tratamentos	Ciclosporina: maior redução do PASI. PUVA: maior redução de OPN e menor redução do PASI.
Hay Rania, 2014	n=50 OPN: 26,72 ± 9,36	n=60 OPN: 10,54 ± 3,42	ELISA – plasma.	Não realizada	Níveis > 28,8 associados a OR=1,23 para SM.
Toosi, 2015	n=40	n=40	ELISA – plasma.	Sem correlação	Ausência de interação do IMC nos níveis de OPN (regressão logística multivariada)

PV – psoríase vulgar; PBMC – *peripheral blood mononuclear cells* (células mononucleares do sangue periférico); AP – artrite psoriática; IHQ – imuno-histoquímica. RT-PCR – reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase. OR – odds ratio. IMC – índice de massa corpórea. MTX – metotrexato. Níveis expressos em ng/mL. Fonte: próprio autor.

Boehncke e cols. (2011) identificaram em 42 pacientes com psoríase vulgar, avaliados antes e após 12 e 24 semanas de tratamento sistêmico, que PCR, VEGF, resistina, adiponectina, teste de tolerância à glicose foram significativamente correlacionadas aos valores de PASI. Porém, a avaliação de resposta ao tratamento identificou que mudanças nos valores de PASI eram correlacionadas apenas com níveis de adipocinas, quando comparados pacientes que alcançaram PASI 50 versus PASI 75.

As concentrações de anticorpos contra LDL oxidado foram correlacionadas com a gravidade da psoríase e foi sugerida que a dislipidemia poderia participar na ativação do sistema imune como possível antígeno na psoríase. (Opie, 2007).

A concentração plasmática de IL-18 é significativamente elevada em pacientes com psoríase, havendo correlação positiva entre IL-18 e PASI. O tratamento das lesões de pele também ocasionou a redução plasmática da IL-18. Neste mesmo estudo, os níveis de fator transformador de crescimento beta 1 plasmático (TGF- β 1), também foram mensurados, evidenciando correlação significativa entre PASI e concentração plasmática de TGF- β 1. Estes achados sustentaram associação entre concentração plasmática de IL-18, TGF- β 1 e gravidade da psoríase. (Flisiak e cols., 2006). Posteriormente outros autores mostraram que níveis de IL-22 foram também correlacionados positivamente com PASI. (Nakajima e cols., 2011).

II.5. Biomarcadores associados à psoríase e/ou obesidade

II.5.1. Adipocinas (leptina, adiponectina, visfatina, vaspina, quemerina)

A primeira adipocina descrita foi a lipoproteína lipase, na década de 80, e a partir da descoberta da leptina, a mais conhecida integrante do grupo de proteínas secretadas por adipócitos, mais de 50 outras moléculas foram descobertas (Leite e cols., 2009). Seus mecanismos fisiopatológicos podem fornecer uma ligação entre a obesidade, o estado inflamatório concomitante e suas consequências em longo prazo (Gerdes e cols., 2011; Anderson e cols., 2006). Estes produtos do tecido adiposo incluem mediadores inflamatórios, tais como TNF- α e IL-6, adiponectina, leptina, visfatina (Gerdes e cols., 2011)

No caso da obesidade, uma desregulação de adipocinas contribui para inflamação crônica e o desenvolvimento de SM e doenças cardiovasculares (Anderson e cols., 2006; Gerdes e cols., 2011). Assim, as adipocinas podem desempenhar um papel na patogênese da psoríase e de comorbidades associadas (Gerdes e cols., 2011; Kaur e cols., 2011, Xue e cols., 2012).

Leptina

A leptina é capaz de estimular a proliferação queratinocítica, angiogênese e aumentar expressão de moléculas de adesão (Hergogová e cols., 2010; Bardazzi e cols., 2010; Çerman e cols., 2008). Tais achados tornam ainda mais complexo o *overlap* entre imunorregulação e regulação do metabolismo. Foi evidenciado o aumento sérico de leptina em pacientes do sexo feminino associado a SM, HAS, obesidade e psoríase (Chen e cols., 2008). Níveis de

leptina em pacientes com psoríase e excesso de peso (sobrepeso ou obesidade) foram maiores do que os observados em pacientes com psoríase sem excesso de peso, e tais níveis foram correlacionados ao IMC ($r=0,5156$) (Xue e cols., 2013). A relação entre PASI e IMC foi encontrada especificamente na amostra do sexo masculino. Çerman e cols. (2008) e Xue (2013) demonstraram maior expressão imunohistoquímica de leptina na pele de pacientes do que não portadores de psoríase. Çerman e cols. (2008), adicionalmente, identificaram correlação positiva entre expressão de leptina e duração da psoríase ($r=0,97$). Xue e cols. (2013), utilizando ensaio de contagem de células incubadas com leptina, demonstraram que leptina aumentava a proliferação de queratinócitos de forma dose-dependente e, além disso, promoveu aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-6 e IL-8). Este estudo sugere que leptina pode participar na homeostase cutânea, especialmente epidérmica, e que de fato níveis elevados de leptina em pacientes obesos poderiam explicar a associação entre obesidade e gravidade da psoríase.

Adiponectina

A adiponectina, produzida em níveis inversamente proporcionais ao IMC e à razão cintura-quadril, exerce ação contrária, promovendo sensibilização à insulina, redução da produção de TNF α e da atividade fagocítica macrófaga. A obesidade, principalmente visceral, promove estado de “hipoadiponectinemia”, que resultaria em maior risco cardiovascular (Sterry e cols., 2007). Estudos sugerem uma relação inversa entre níveis circulantes de adiponectina e DM tipo 2 e risco de DCV (Anderson e cols., 2006; Gerdes e cols., 2011), sendo atualmente a única adipocina com efeito antidiabético, antiaterogênico e anti-inflamatório (Leite e cols., 2009). A leptina e a adiponectina parecem agir como

antagonistas em suas funções metabólicas. (Gerdes e cols., 2011; Kaur e cols., 2011).

Os estudos sobre níveis de adiponectina em psoríase são conflitantes. Meta-análise incluindo 12 estudos comparando níveis em pacientes com psoríase e controles foi realizada em um total de 389 casos e 360 controles para adiponectina total e 132 casos e 132 controles para adiponectina de alto peso molecular (Zhu e cols., 2013). Esta é a forma ativa da adiponectina e é considerada melhor marcador de distúrbio metabólico do que a adiponectina total. O estudo mostrou que os níveis de adiponectina total e de alto peso molecular não foram estatisticamente diferentes entre casos e controles. Análises estratificadas por IMC, localização do estudo (pacientes caucasianos versus orientais), amostra (plasma versus soro), idade, entre outras variáveis, também não identificaram diferenças. Foi encontrada apenas uma diferença *borderline* no intervalo de confiança na comparação entre pacientes <40 anos versus ≥ 40 anos (Zhu e cols., 2013). (Figura III)

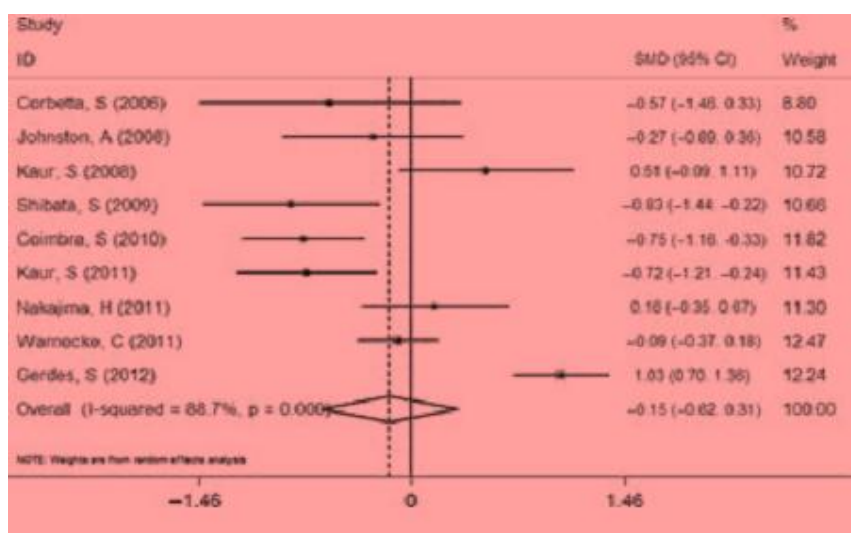


Figura IV. Resultado de metanálise de 12 estudos comparando níveis de adiponectina em pacientes com psoríase x controles. Adaptado de: Zhu e cols., J Dermatol, 2013.

Em conclusão, os autores sugerem estudos com maior tamanho amostral para esclarecer a real associação entre psoríase e a adiponectina. Apesar de não dispor de grupo controle sadio, Eder e cols. (2012) compararam pacientes com psoríase (n=155) com pacientes com AP (n=203), quanto à prevalência de SM e níveis de leptina e adiponectina. O estudo identificou maiores níveis de adiponectina e leptina em pacientes do sexo feminino com AP do que em pacientes com psoríase. Não foi encontrada diferença nos níveis de leptina em homens (Eder e cols., 2012).

Visfatina/ vaspina

Visfatina e a vaspina estão entre as mais recentemente adipocinas descritas. Visfatina é uma adipocina pró-inflamatória que foi identificada por estar aumentada em doenças inflamatórias crônicas, tais como artrite reumatóide e doença inflamatória intestinal (Gerdes e cols., 2011). Na psoríase, os dados *in vivo* mostraram um aumento do perfil gênico de expressão de visfatina (Gerdes e cols., 2011). Em 2011, um estudo investigou os efeitos *in vitro* da visfatina em queratinócitos humanos. A visfatina sozinha não foi capaz de produzir efeitos, no entanto quando associada ao TNF α , aumentou expressão de ligantes de quimiocinas nos queratinócitos (Kanda e cols., 2011).

Dois estudos identificaram níveis séricos de visfatina mais elevados em pacientes com psoríase do que em pacientes-controle (Ismail e cols., 2012, Gerdes e cols., 2012).

A vaspina é uma adipocina produzida pelo tecido adiposo visceral. Foi demonstrada associação entre o seus níveis séricos com obesidade e com

resistência à insulina, bem como correlação positiva dos níveis séricos com IMC em indivíduos saudáveis. Em contraste, no soro de pacientes com psoríase, as concentrações de vaspina foram totalmente independentes do IMC (Saalbach e cols., 2012). Embora a psoríase esteja freqüentemente associada à obesidade e a relação entre vaspina e obesidade ser confirmada por outros estudos, não foram detectados níveis elevados de vaspina na psoríase (Saalbach e cols., 2012).

Quemerina

A quemerina é uma adipocina recentemente descrita, com atividade pró-inflamatória sobre células dendríticas plasmocitóides, macrófagos e efeitos quimiotáticos. Dependendo de como sofre proteólise, pode ter efeito anti-inflamatório (Sell e cols., 2007; Broch e cols., 2010).

Recentemente, estudo mostrou que níveis séricos de IL-6, IL-21, IL-22, leptina, quemerina e resistina foram significativamente maiores em portadores (n=30) do que em não portadores de psoríase (n=30). Foi identificada correlação positiva entre resistina e TNF α e correlação negativa entre *retinol binding protein 4* (RBP-4) e IL-6 em portadores de psoríase. Através de análise de regressão logística multivariada foram identificadas correlações positivas entre IL-22 e adiponectina e entre quemerina e resistina. Apesar dos interessantes achados, ressalva-se que tal estudo incluiu pacientes em tratamentos sistêmicos e fototerapia (89,9% da amostra) e apresentou reduzido tamanho amostral (Nakajima e cols., 2013).

A associação entre RBP-4 e obesidade tem sido conflitante em alguns estudos, porém poderia fornecer link entre a captação de glicose por adipócitos e resistência à insulina, além de possuir efeitos pró-inflamatórios. Estudos

mostram *down-regulation* desta proteína por TNF α (Sell e cols., 2007; Broch e cols., 2010).

Assim, as adipocinas explicam parte das conexões entre doenças cardiovasculares e psoríase e são potenciais marcadores de gravidade da psoríase, risco de comorbidades e de sucesso terapêutico. (Ritchlin e cols., 2010; Zeyda e cols., 2011; Bertola e cols., 2009).

Do ponto de vista prático, em paciente obesos, considerando-se que a inflamação participa de círculo vicioso de causa e consequência do excesso de tecido adiposo branco, o controle da inflamação pode ser benéfico na redução da resistência insulínica (Leite e cols., 2009).

Experimentalmente, foi demonstrada melhora da sinalização insulínica e do metabolismo glicídico através do uso de salicilatos (Yuan e cols., 2001; Hirosumi e cols., 2002). Além disso, as tiazolidinedionas possuem efeitos pleiotrópicos na sensibilização insulínica, incluindo dentre eles a redução de mediadores inflamatórios, como o TNF α (Leite e cols., 2009).

II.5.2. Outras citocinas/quimiocinas associadas à psoríase/obesidade

Citocinas como IL-1, IL-6 e TNF α são importantes na perda ponderal. O TNF α , conhecido como caquexina, promove redução do apetite e redução de peso, ao promover aumento do catabolismo protéico e redução da síntese de *insulin growth fator 4* (IGF-4), que possui efeito anabolizante. A elevação de TNF α , observada na obesidade, é provavelmente decorrente de aumento da produção por células adiposas. Ela contribui para o aumento da resistência à insulina, desenvolvimento de DM e aterosclerose (Jullien, 2008; Hamminga e

cols., 2006). Ao contrário, a perda de peso leva a diminuição de TNF α e IL-6, com diminuição do estresse oxidativo, além de promover aumento da sensibilidade à insulina (Hamminga e cols., 2006; Hergogová e cols., 2010; Bardazzi e cols., 2010).

Citocinas Th17, além de papel central na patogênese da psoríase, poderiam ser responsáveis por induzir processo inflamatório em outros órgãos. Pacientes com doença coronariana instável, por exemplo, apresentam elevação dos níveis séricos de IL17 (Hasmi & Zeng, 2006; Azfar & Gelfand, 2008).

A resposta inflamatória crônica com produção de citocinas Th1 e Th17 na psoríase promove inflamação sistêmica. O intrincamento entre resposta inflamatória e metabólica provavelmente se origina do fato de que fome e infecções foram as duas principais forças de evolução das espécies. O tecido adiposo, o fígado e o sistema hematopoiético que controlam as funções imunes e metabólicas dos organismos superiores possivelmente possuem estruturas ancestrais comuns. Uma prova direta deste intrincamento é a demonstração de ativação de receptores *Toll like 4* por ácidos graxos alimentares, na superfície celular tanto de adipócitos quanto macrófagos, favorecendo estado de resistência à insulina (Jullien, 2008).

Como descrito no Quadro I, outras características desejáveis em um marcador são a capacidade de predição de resposta terapêutica ou de sofrer redução após instituído o tratamento.

II.6. Biomarcadores de predição de resposta terapêutica

II.6.1. Fototerapia

Johnston e cols. (2008) avaliaram 30 pacientes em tratamento com fototerapia UVB-NB, comparando antes e após o tratamento os níveis de quimiocinas (CCL2, CXCL8 e CXCL9), adipoquinas (leptina, resistina) e interleucinas (IL-1, IL-6). Níveis de resistina foram correlacionados à gravidade medida pelo PASI ($r=0.372$, $P=0.043$). Após tratamento com UVB-NB houve redução dos níveis de CXCL8 e IL-22, com redução não estatisticamente significativa de resistina. A resistina é reconhecidamente capaz de induzir produção de CXCL8 por monócitos, e sabendo-se que queratinócitos tanto produzem quanto respondem a CXCL8, é possível que a resistina seja o mediador mais importante identificado neste estudo. Outro estudo identificou que as produções de CCL2, CXCL1 e de CCL5 caíram após o tratamento da psoríase (Pohl e cols., 2009).

II.6.2. Tratamentos Biológicos

A proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) foram dosadas antes e 12 semanas após em 41 pacientes em uso de etanercept 50 mg/2x por semana. O estudo identificou correlação positiva entre PASI e hs-CRP e que quanto maior a diferença alcançada na redução de VHS e hs-CRP, maior a chance de alcance de PASI 75. (Kanelleas e cols., 2011). Resultados similares foram identificados em

estudos com infliximab (Gratacos e cols., 2007), adalimumab (Van den Bosch, 2010) e ustekinumab (Lebwohl, 2011).

II.6.3. Tratamentos sistêmicos em geral

- Expressão plaquetária de P-selectina. Plaquetas ativadas expressando P-selectina (CD62P) são capazes de induzir o extravasamento de leucócitos. Dentre diversas dermatoses inflamatórias e infecciosas avaliadas, 41 pacientes com psoríase foram avaliados, sendo identificada através de citometria de fluxo a expressão de CD62P na admissão e na véspera da alta hospitalar, bem como dosada em soro através de ELISA. Foi identificada elevada correlação com PASI ($r=0.51$; $P<0.01$), assim como a mudança no PASI e expressão de P-selectina ($r = 0.4$; $P = 0.006$). Houve boa correlação ($r=0.63$; $P<0.01$) com valores de P-selectina solúvel identificados através de ELISA, mais acessível no uso rotineiro (Garbaraviciene e cols., 2010).
- Pacientes com psoríase vulgar ($n=42$) em tratamentos sistêmicos foram avaliados antes e após 12 e 24 semanas de tratamento, clinicamente (PASI) e laboratorialmente (hs-CRP, VEGF, resistina, adiponectina, teste de tolerância à glicose e PCR). Tais moléculas foram significativamente correlacionadas aos valores de PASI. Porém, a avaliação de resposta ao tratamento identificou que mudanças nos valores de PASI eram correlacionadas apenas com níveis de adipocinas, quando comparados pacientes que alcançaram PASI 50 *versus* PASI 75 (Boehncke e cols., 2011).

II.7. Biomarcadores associados a outras comorbidades na psoríase

Estudo recente desenvolvido no serviço de dermatologia do C-HUPES (UFBA) demonstrou que IMC, ICQ e CA apresentam correlação com número de comorbidades (Duarte e cols., no prelo – anexo 6). Porém a elevada prevalência de valores anormais destas medidas antropométricas em pacientes com psoríase torna tais medidas pouco específicas como marcadores de comorbidades futuras ou concomitantes (Duarte e cols., 2013). Tal lacuna torna imperativa a procura por biomarcadores para comorbidades na psoríase. Ademais, de acordo com Maksymowych (2009), para ser considerado um biomarcador válido, o efeito de comorbidades nos níveis de um biomarcador solúvel é uma importante fonte de variabilidade que precisa ser examinada (Maksymowych, 2009).

Previamente, além das adipocinas referidas nos capítulos anteriores, o LDL oxidado foi também avaliado quanto ao seu potencial de biomarcador de comorbidades na psoríase. Os níveis lipídicos (colesterol total, triglicérides e LDL colesterol) em pacientes com psoríase apresentam-se significativamente elevados (Oliveira e cols., 2015). A pele psoriática apresenta marcação positiva para lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDLox), sugerindo que LDLox apresente um papel importante na inflamação. (Tekin e cols., 2007). Foi confirmado que LDLox e o óxido nítrico podem ser utilizados como marcadores de aterosclerose subclínica acelerada em pacientes com AR e AP, funcionando como marcadores de prognóstico (Profumo e cols., 2012).

A osteopontina está entre os mais promissores biomarcadores na psoríase. Concentrações elevadas de osteopontina são identificadas em portadores de

psoríase (Buback e cols., 2009) e também em indivíduos obesos sem psoríase (Komorowski e cols., 2011). A síntese da OPN é feita em parte por macrófagos do tecido adiposo, sendo esta uma das explicações da inflamação tissular induzida pela obesidade.

Chen e cols. (2009) identificaram concentrações séricas mais elevadas de OPN em pacientes com psoríase, DM e HAS. Elevações em pacientes com psoríase também foram consideradas fatores de mau prognóstico para doença cardiovascular (Chen e cols., 2009). A osteopontina foi previamente identificada em alta expressão no tecido adiposo murino e humano, tendo sido posteriormente reconhecida como envolvida na patogênese da inflamação associada à obesidade e também na resistência insulínica em ratos. (Zeyda e cols., 2011).

Não são bem conhecidos os alvos celulares da OPN no tecido adiposo obeso. Foi demonstrado que adipócitos possuem receptores de OPN e que esta prejudica a diferenciação e a sensibilidade insulínica de adipócitos, por meio da determinação da expressão dos genes do receptor peroxissomal proliferador gama e da adiponectina, e também pela captação de glicose estimulada por insulina (Zeyda e cols., 2011).

Baseado nos estudos descritos é possível que níveis séricos de OPN e quimiocinas em pacientes com psoríase sejam influenciados pela presença de obesidade e que tais níveis sejam positivamente correlacionados ao grau de excesso de peso ou à gravidade da psoríase. Para avaliar tais hipóteses, foi desenvolvido protocolo de estudo objetivando avaliar as concentrações dos mesmos em pacientes com psoríase na presença e ausência de obesidade e em controles obesos e não-obesos, e se tais concentrações se associam à gravidade da mesma.

III. OBJETIVOS

III.1 Objetivo Principal

Identificar marcadores clínicos e/ou biológicos associados com a psoríase e com a gravidade da psoríase vulgar.

III.2 Objetivos Específicos

III.2.1. Correlacionar marcadores clínicos com escore gravidade da psoríase (PASI) ou artrite psoriática.

III.2.2. Avaliar se a produção de moléculas pró-inflamatórias (TNF, CXCL9, CCL2, CCL5) e OPN está associada à psoríase e à gravidade da psoríase.

III.2.3. Avaliar se a produção de moléculas pró-inflamatórias (TNF, CXCL9, CCL2, CCL5) e OPN está associada com obesidade e com obesidade associada à psoríase.

III.2.4. Correlacionar níveis de OPN com moléculas pró-inflamatórias envolvidas na patogênese da psoríase (CXCL9, TNF).

IV. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

População

De Agosto/2010 a Junho/2013, foram recrutados 117 pacientes adultos que apresentavam psoríase vulgar, em atividade, e 29 indivíduos voluntários, formando grupo controle. Todos concordaram em participar do estudo de corte transversal, através de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo comitê de ética da Maternidade Climério de Oliveira. O grupo de psoríase é acompanhado no Ambulatório de Psoríase do Serviço de Dermatologia do Complexo-Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos (C-HUPES) da Universidade Federal da Bahia. O grupo controle foi formado por pacientes sem psoríase e sem doença autoimune, também selecionados no ambulatório do Serviço de Dermatologia, portadores de alopecia androgenética, nevo(s) melanocítico(s), ou melasma. Os pacientes não tinham feito uso de medicação sistêmica, nem foram submetidos à fototerapia nas 4 semanas precedentes.

Após seleção da população descrita, foi utilizada técnica de pareamento por exclusão sem reposição, utilizando-se como estratégia para identificar a condição de sobreposição dos grupos as observações de IMC no grupo controle maiores que a máxima observação do grupo psoríase. Assim, foram apontados e excluídos dois indivíduos-controle com IMC acima de tal valor. Após exclusão, as variáveis epidemiológicas idade, gênero, IMC, ICA, ICQ e CA foram comparadas entre os dois grupos de forma a avaliar balanceamento das distribuições das variáveis relevantes entre os grupos.

Cálculo amostral

O cálculo amostral do estudo foi estimado levando-se em conta observações prévias nas quais a produção de CXCL9 em pacientes com psoríase foi 3,4 vezes maior que em controles sem psoríase. Tendo por base esta estimativa e com o poder de 80% é que se definiu um N=111, para pacientes e controles (SPSS *SamplePower*).

Critérios de inclusão e exclusão:

Foram incluídos indivíduos com idade ≥ 18 anos, com psoríase vulgar em atividade, com ou sem artrite psoriática, na ausência de tratamento para psoríase com medicações sistêmicas ou fototerapia por período mínimo de um mês ou virgens de tratamento, após concordância na assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos indivíduos com outros fenótipos de psoríase (*gutatta*, pustulosa generalizada ou palmo-plantar, eritrodérmica, ungueal pura, palmo-plantar).

Avaliação clínica

A avaliação clínica foi feita por 3 investigadores. Questionário estruturado foi utilizado para coleta de dados. (Anexo II).

Os parâmetros clínicos recolhidos incluíram idade, sexo, peso, altura, gravidade da psoríase (PASI, BSA), circunferência da cintura, quadril, envolvimento facial/ungueal, tempo de doença, idade de início, história familiar, tabagismo, terapias atuais e prévias, a presença de comorbidades como HAS, DM, dislipidemia, depressão, AP, entre outros.

O acometimento facial foi considerado presente se lesões na face, exceto orla do couro cabeludo. A obesidade central se valores alterados de ICA, RCQ ou

CA para o sexo. O diagnóstico de dislipidemia se duas mensurações de TG \geq 150 ou HDL \leq 40 em homens e \leq 50 em mulheres ou LDL \geq 130 (Lloyd-Jones e cols., 2010).

A avaliação do etilismo foi feita conforme frequência média de consumo de bebidas alcoólicas: “nenhum” – menos de um consumo por semana, “leve” – 1 a 3 consumos, “moderado” – 4 consumos por semana a um por dia e “intenso” – mais de um consumo por dia. Não foi estudado etilismo pregresso.

O tabagismo foi avaliado através do índice anos-maço, calculado pelo produto da duração em anos do tabagismo com a carga deste, em maços (20 unidades) consumidos por dia, para pacientes com e sem tabagismo atual. Para pacientes com tabagismo atual foi feita também estratificação da carga diária média consumida: <10 cigarros/dia, 10 a 20 cigarros/dia ou >20 cigarros/dia.

O PASI é baseado em mensurações de espessura, eritema e descamação das lesões (cada um recebendo escore de 0-4), ponderados pela área corporal de envolvimento. (Anexo IV)

Foram calculados PASI e BSA (*body surface area*) em todos os pacientes, usados para avaliar a gravidade da psoríase, juntamente com envolvimento facial. Os parâmetros utilizados para cálculo da área corporal são mostrados no anexo V.

Foram utilizados como pontos de corte PASI 10 e BSA 10, conforme Finlay para classificação da psoríase como grave (Finlay, 2005).

Foram comparados indivíduos com PASI < 10 x PASI \geq 10. Além disso, como forma de excluir a interferência de valores intermediários, foi feita uma segunda análise comparando com pontos de corte de PASI < 10 *versus* PASI \geq 15.

Obesidade foi diagnosticada se $IMC \geq 30$. Foram considerados como critérios de obesidade central: relação cintura-quadril (RCQ) $> 0,9$ em homens ou $> 0,85$ em mulheres ou circunferência abdominal (CA) > 102 e 88 centímetros, respectivamente, ou se o índice cintura -altura (ICA) $> 0,5$ em ambos os sexos.

Determinação das concentrações plasmática de OPN, TNF α e quimiocinas (CXCL9, CCL2 e CCL5)

Para cada participante foram coletados 10 ml de sangue venoso. Após 15 min de centrifugação a 400g o plasma foi pipetado rapidamente e mantido congelado a $-20^{\circ}C$ até análise. Kits OPN Quantikine® - ELISA foram adquiridos a partir de R&D Systems Europe (DOST00, Abingdon, Reino Unido). O limite de sensibilidade deste ensaio foi de 0,011 ng/ml. Quantidades de OPN nas amostras foram calculadas em comparação com um padrão de séries, e os resultados foram expressos como ng/mL. CXCL9 foi analisada por ELISA Quantikine® CXCL9 Human/MIG imunoensaio (R&D, código DCX900). CXCL9 detectável variou 31,3-2.000 pg/mL. CCL2 e CCL5 foram analisados pela Human CCL2/MCP-1 Quantikine® ELISA Kit (R&D, código DCP00) e Human CCL5 / RANTES Quantikine® ELISA Kit (R&D, código DRN00B), ambos ensaios com faixa de 31,2-2000 pg/mL. TNF α foi analisado pela Human TNF ELISA Kit BdOptEIA™ (BD Biosciences Pharmingen). TNF α detectável variou 7,8-500 pg/ml. Os imunoensaios foram realizados de acordo com as instruções do fabricante e SoftMax® ProV5 espectrômetro foi utilizado nestes ensaios .

Análise estatística

Um total de 117 amostras de plasma de pacientes com psoríase e 27 amostras de plasma de indivíduos controle foram incluídas e pareadas pelo IMC,

com razão pacientes/controle aproximadamente de 1:4. Dois indivíduos do grupo controle foram excluídos no momento do pareamento dos grupos por IMC. A osteopontina foi analisada no plasma de todos os pacientes e controles. Os níveis de TNF- α foram analisados em 74 pacientes com psoríase. Para análise de CCL2 e CCL5, um subgrupo de 31 pacientes e nove controles foi selecionado.

Variáveis contínuas foram descritas através de médias (\pm desvio padrão) ou medianas e amplitude, e as variáveis categóricas como proporções.

Variáveis quantitativas foram testadas pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors. Comparações entre variáveis quantitativas paramétricas e não-paramétricas foram feitas pelos testes T-student/Anova e Mann-Whitney/Kruskal-Wallis, respectivamente, a depender do número de variáveis estudadas. Correlações foram realizadas pelos testes de Pearson ou Spearman, a depender da distribuição. Teste do χ^2 foi utilizado para avaliar associação entre duas variáveis categóricas. Análise de curvas ROC (*Analyses of receiver operating characteristics*) foi realizada para cálculo dos melhores valores dos marcadores estudados associados com a ocorrência de psoríase, de acordo com o valor de maior acurácia obtido. Por fim, modelo de regressão logística multivariada foi realizado para cada marcador, de forma a avaliar a associação entre os níveis do marcador e psoríase e sua gravidade e também entre psoríase e outras características clínico-epidemiológicas investigadas. O modelo utilizou a seguinte construção:

$$G(x) = \beta_0 + \beta_1 (\text{Possui artrite}) + \beta_2 (\text{Acometimento da face}) + \beta_3 (\text{Obesidade}) + \beta_4 (\text{Obesidade centrípeta}) + \beta_5 (\text{idade}) + \beta_6 (\text{tempo de doença}).$$

Além disso, para identificar se a variável idade tem efeito sobre a OPN quando associada a outros fatores foi construído um modelo com interação abaixo:

$$G(x) = \beta_0 + \beta_1 (\text{Possui psoríase}) + \beta_2 (\text{possui artrite}) + \beta_3 (\text{Obesidade}) + \beta_4 (\text{Obesidade centrípeta}) + \beta_5 (\text{idade}) + \beta_6 (\text{Possui psoríase}) \times (\text{idade}) + \beta_7 (\text{possui artrite}) \times (\text{idade}) + \beta_8 (\text{Obesidade}) \times (\text{idade}) + \beta_9 (\text{Obesidade centrípeta}) \times (\text{idade}).$$

Resultados foram considerados estatisticamente significativos se $p < 0,05$. Análises estatísticas foram realizadas nos softwares: SPSS e GraphPad Prism versão 5.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA) para análises gerais, incluindo curvas ROC. Para estudo de regressão logística foi utilizado o software SAS 9.0® (SAS Institute Inc., Cary, NC, U.S.A.).

Aspectos éticos

Todos os integrantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo I). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira, segundo parecer aditivo N.º 002/2009 de 23/01/2009 (Anexo III).

V. RESULTADOS GERAIS

V.1. Dados clínico-epidemiológicos das populações estudadas

Foram recrutados 117 pacientes com psoríase e 29 indivíduos voluntários, que compuseram o grupo controle, sendo dois indivíduos do grupo controle excluídos para pareamento pelo IMC. As características gerais da população de pacientes com psoríase incluída no estudo são mostradas na Tabela 1.

Comparando-se as duas populações estudadas, portadores de psoríase e grupo controle, por meio de dados epidemiológicos e antropométricos, observou-se diferença na média de idade, maior no grupo de portadores de psoríase. Os dois grupos foram comparáveis nas avaliações antropométricas de obesidade e obesidade central.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas da população de pacientes com psoríase (n=117) e controles (n=27).

Variáveis	Psoríase	Controle	Valor de P
Gênero (Fem)	49,5%	64,0%	P > 0,05 (χ^2)
Idade (anos)	50 ± 14	39 ± 14	P<0,05 (teste T)
IMC (kg/m ²)	28,32 ± 5,5	30,3 ± 6,0	P>0,05 (teste T)
CA (cm)	95 ± 13	93 ± 27	P>0,05 (teste T)
ICQ	0,9 ± 0,08	0,7 ± 0,3	P>0,05 (teste T)
ICA	0,58 ± 0,08	0,57 ± 0,2	P>0,05 (teste T)
Tempo de doença (meses)	50,11 ± 14,52 49 (21-88)	NSA	NSA
Idade ao diagnóstico (anos)	37,34 ± 16,48 38 (6-83)	NSA	NSA
PASI	9,0 ± 8,0	NSA	NSA
BSA	16,97 ± 18,83	NSA	NSA

IMC – índice de massa corporal; CA – circunferência abdominal; RCQ – razão cintura quadril; ICA – índice cintura altura; NSA – não se aplica; PASI – índice de área e gravidade da psoríase; BSA – área de superfície corpórea. Variáveis quantitativas foram apresentadas como média ± desvio-padrão e/ou como mediana e amplitude na linha imediatamente abaixo.

Trinta e sete pacientes (31,2%) apresentavam psoríase moderada a grave (PASI >10). Envolvimento facial e ungueal foram vistos em 49 (41%) e 56 (47%) pacientes, respectivamente. As frequências de comorbidades e histórico patológico familiar na população de pacientes com psoríase são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2. Frequências de comorbidades e história familiar de psoríase ou obesidade entre pacientes com psoríase incluídos no estudo.

Comorbidade/antecedente	Frequência	Percentual
Psoríase grave (PASI >10)	37 (117)	31,2%
Artrite psoriática	16 (117)	13,6%
Obesidade	39 (117)	33,3%
Diabetes mellitus	12 (117)	10%
Hipertensão	30 (117)	25,6%
Dislipidemia	25 (117)	21,3%
Etilismo	63 (117)	53,8%
Tabagismo	50 (117)	42%
Doença gordurosa hepática	10 (117)	8,5%
História familiar psoríase	48 (117)	41%
História familiar de obesidade	53 (117)	45,2%

PASI – índice de área e gravidade da psoríase.

Dentre pacientes etilistas, 29,1% referiam consumo igual ou inferior a uma vez por semana; 22,7% de 1 a 3 vezes por semana; 1,8% de 4 a 6 vezes por semana e 3,6% referiam consumo de 1 ou mais vezes ao dia. O tipo de consumo referido foi de fermentados na maioria dos usuários (88%). Dentre pacientes com PASI \geq 10, 38,9% referiam algum consumo de bebidas alcoólicas e 61% negavam ingestão de bebidas alcoólicas. Dentre pacientes com PASI < 10 o consumo de álcool foi referido em 63% dos indivíduos e negado em 37%.

Idade e duração da doença não apresentaram correlação ($r=0,008$ - $P=0.354$; Spearman). Possíveis medicamentos que podem interferir na gravidade da psoríase foram registrados: inibidor de conversor da angiotensina (três pacientes), β -bloqueadores (dois pacientes) e anti-inflamatórios não-esteroidais (dois pacientes).

Não foram encontradas incongruências entre valores de PASI e BSA quando feita a correlação destes parâmetros em pacientes com psoríase. Como mostrado na Figura 1, as medidas de gravidade foram altamente correlatas ($r=0,72$, $p<0,01$).

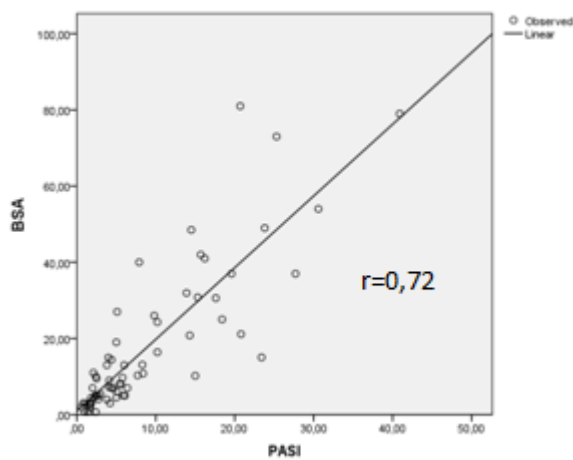


Figura 1. Correlação entre BSA e PASI. ($r=0,72$; $p<0,01$, Correlação de Pearson).

Como observamos na Figura 2, pacientes com acometimento facial ($n=49$) apresentaram maiores médias de PASI ($11,9 \pm 1,31$) do que pacientes sem acometimento ($n=68$) ($6,7 \pm 0,77$, $p=0,01$, teste T *student*).

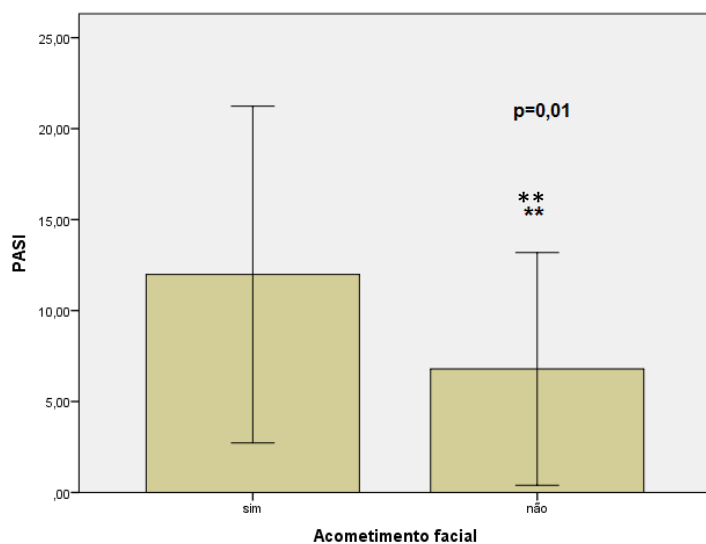


Figura 2. Comparação das médias de PASI em pacientes com ($n=49$) e sem acometimento facial ($n=68$).

Nos pacientes com acometimento facial (n=49) a frequência de portadores de formas graves pelo PASI (PASI > 10) foi superior à de formas leves (p=0,008, χ^2), como mostrado na Figura 3.

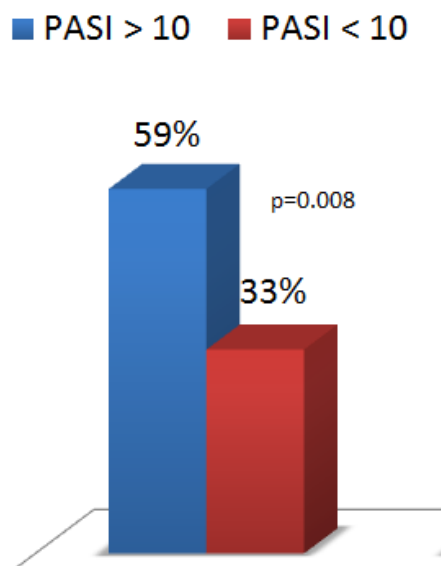


Figura 3. Frequência de acometimento facial em pacientes com PASI > 10 (n=37) versus PASI < 10 (n=80) (p=0,008, χ^2).

No grupo de pacientes com psoríase não foram encontradas diferenças entre o gênero, relativas à obesidade (IMC), obesidade centrípeta (ICA, CA, ICQ), e à cronicidade (idade inaugural da psoríase, tempo de doença e idade no momento da avaliação), excetuando-se que pacientes do sexo masculino apresentaram formas mais graves de psoríase, através de ambos os critérios, PASI e BSA. (Tabela 3).

Tabela 3. Estudo das características clínicas dos pacientes com psoríase comparados quanto ao gênero.

Variável	Gênero		
	Masculino	Feminino	P (teste)
PASI	11,3	6,3	<0,01, T
BSA	23,0	11,0	<0,01, T
Idade (anos)	52	48	>0,05, T
Idade ao diagnóstico (anos)	40	33	>0,05, T
Tempo de doença (meses)	133	165	>0,05, M-W
IMC (kg/m ²)	27,0	29,0	>0,05, T
ICA	0,58	0,58	>0,05, T

PASI – índice de área e gravidade da psoríase; BSA - área de superfície corporal; IMC – índice de massa corporal; ICA – índice cintura altura; T - teste T *student*; M-W – teste de Mann-Whitney. Valores mostrados como médias.

A prevalência de AP foi avaliada entre as diferentes classes de pacientes com psoríase (obesos x não-obesos, envolvimento facial ausente x presente, PASI < 10 x PASI ≥ 10, envolvimento ungueal presente x ausente). Houve diferença de frequência apenas na comparação entre presença (20% dos pacientes) *versus* ausência (8,2% dos pacientes) de envolvimento ungueal (X^2 , $p < 0,05$). (Figura 4).

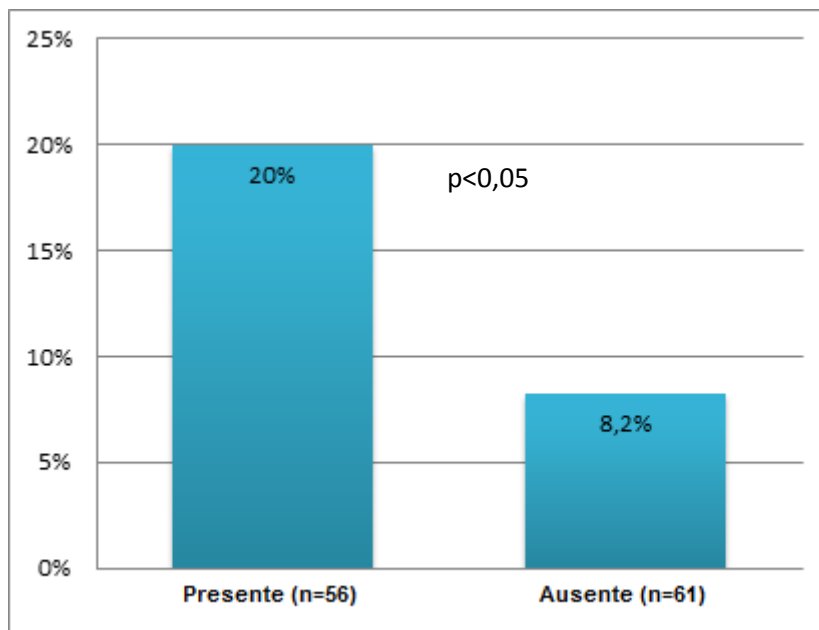


Figura 4. Frequência de artrite psoriática em pacientes com psoríase com (n=56) e sem (n=61) acometimento ungueal ao exame físico. ($p < 0,05$, χ^2)

Analogamente, a presença de acometimento ungueal foi expressiva em pacientes portadores de AP (Figura 5).

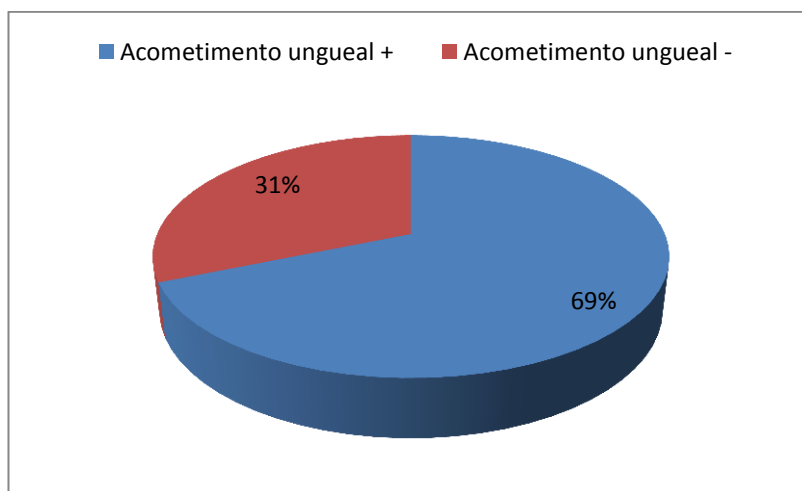


Figura 5. Frequência de acometimento ungueal em pacientes com critérios de artrite psoriática (n=16; presente: 11; ausente: 5).

A Figura 6 mostra que pacientes com medida do índice cintura-altura (ICA) acima do valor de referência utilizado (n=101) apresentaram maiores médias de

PASI do que pacientes com valores normais de ICA (n=16) (p=0,03). Por outro lado, valores de PASI e BSA não foram diferentes entre pacientes com e sem obesidade medida pelo IMC (tabela 4).

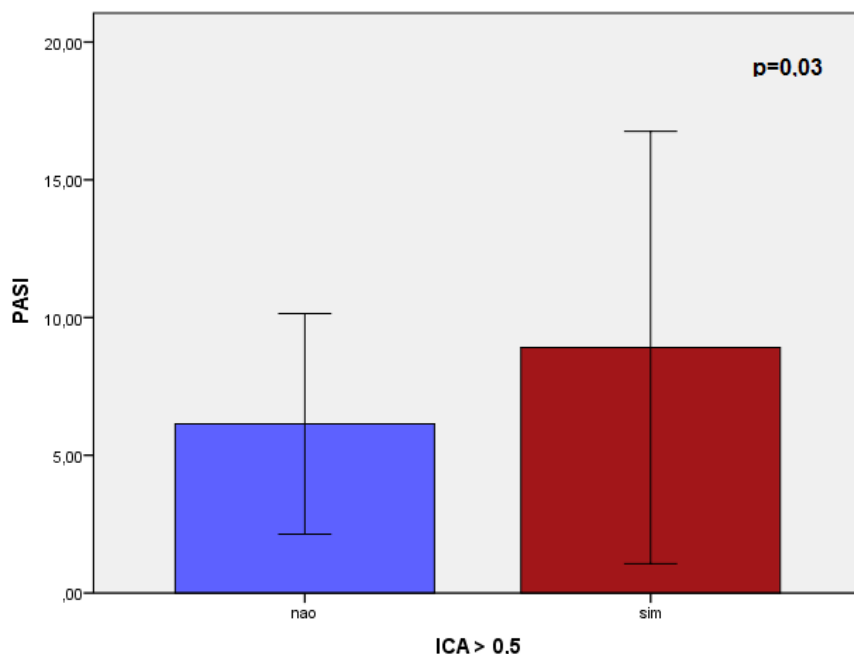


Figura 6. Médias de PASI em pacientes com (n=101) e sem obesidade central (n=16) pelo método de ICA (p=0,03, teste T *student*).

Tabela 4. Médias de PASI e BSA em pacientes com e sem obesidade pelo IMC.

	IMC <30 (n=78)	IMC ≥30 (n=39)	P
PASI	8,5	8,4	P > 0,05, T.
BSA	16	14	P > 0,05, T.

PASI – índice de área e gravidade da psoríase; BSA – área de superfície corporal; T–Teste T *student*.

A análise das médias de IMC em pacientes com PASI < 10 (28,1 kg/m²) x PASI ≥ 10 (28,6 kg/m²) também não mostrou ausência de diferenças significativas (p > 0,05, teste T *student*). A correlação entre IMC e PASI não foi estatisticamente

significativa ($P=0,5$, Correlação de Pearson), tal como entre IMC e BSA ($P=0,7$, Correlação de Pearson).

V.2. Análise de biomarcadores no plasma

Para fins de análise de marcadores no plasma foi optado por se adotar como parâmetro de gravidade o PASI, além do envolvimento facial (sim/não), uma vez que além de apresentarem correlação significativa, BSA e PASI não mostraram diferenças nas análises previamente mostradas.

Concentrações plasmáticas de OPN no grupo controle e no grupo de pacientes com psoríase

Concentrações de OPN em pacientes com psoríase (mediana de 44,6 ng/mL, amplitude 3-500) foram significativamente maiores do que os do grupo de controle (mediana de 12,5 ng / mL, amplitude 2,5-47,5; $P < 0,05$) (Figura 7).

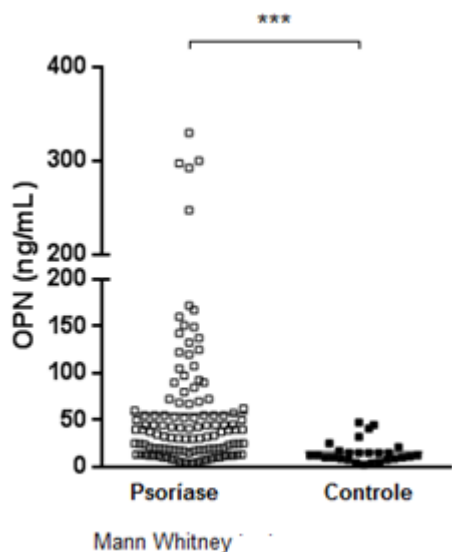


Figura 7. Níveis plasmáticos de osteopontina (OPN) em pacientes com psoríase (n=117) e controles (n=27). *** $P < 0,0001$, Teste de Mann Whitney.

Concentrações de OPN foram comparadas por estratificação entre pacientes obesos (n=39) e não-obesos (n=78), com seus respectivos controles (9 em cada grupo) (Figura 8).

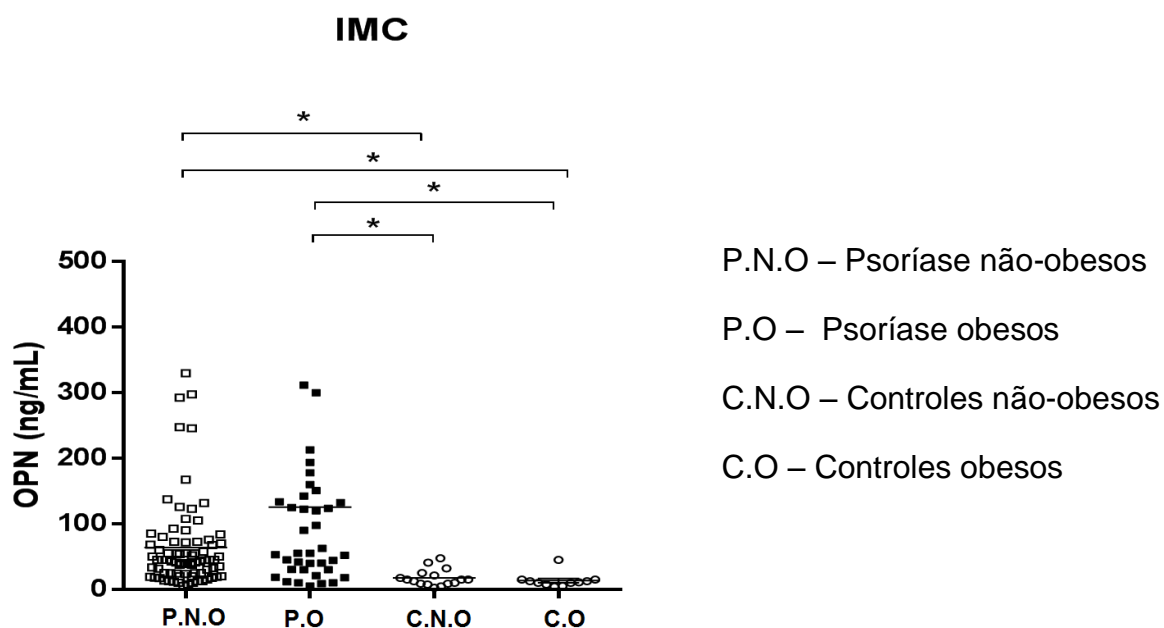


Figura 8. Níveis plasmáticos de osteopontina (OPN) em pacientes com psoríase e controles, obesos e não-obesos. (* $p < 0.05$, Kruskal-Wallis).

Não houve diferenças nos níveis de OPN entre os pacientes com psoríase (obesos e não-obesos), mas ambos os grupos apresentaram níveis significativamente mais elevados de OPN em comparação com seus respectivos controles. Em pacientes com psoríase não houve correlação estatística entre o IMC e OPN ($p=0,6$, Correlação de Spearman). Não foram encontradas diferenças nos níveis de OPN entre pacientes com PASI <10 (mediana 83 ng/ml) x PASI > 10 (mediana 77, $p=0,7$; Teste T de *student*) nem entre pacientes com PASI < 10 (mediana 83 ng/ml) x PASI ≥ 15 (mediana 88, $p=0,57$, Teste T de *student*) ou entre pacientes com BSA < 10 (mediana 108 ng/ml) x BSA ≥ 10 (mediana 123, $p=0,57$, Teste T de *student*).

Não houve correlação entre o escore PASI e níveis de OPN ($P=0,4$) (Spearman). (Figura 9)

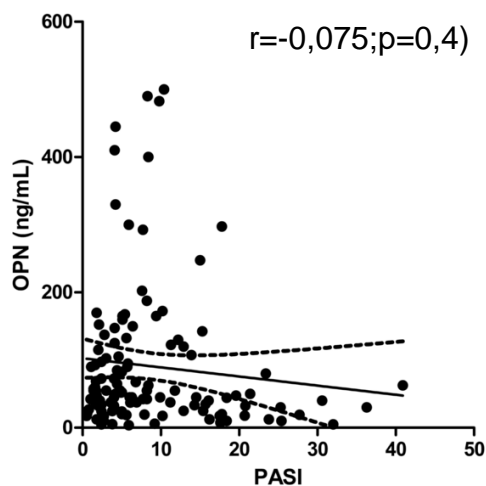


Figura 9. Correlação entre OPN e PASI ($n=117$; $R=-0.075$; 95% IC= $-0.257 - 0.111$; $p=0,4$, Correlação de Spearman)

A obesidade central, determinada pela ICA, CA e RCQ, não promoveu diferenças significativas nos níveis do OPN. Comparando os pacientes com

psoríase recentemente diagnosticada (≤ 5 anos, $n=28$) versus psoríase diagnosticada a longo prazo (≥ 15 anos, $n=39$), não mostrou diferenças nos níveis de OPN (67 e 96 ng/mL, respectivamente). Nenhuma outra variável epidemiológica influenciou os níveis de OPN.

A construção de curvas ROC foi realizada para calcular o valor de corte mais preciso de OPN plasmática. A área sob a curva foi de 0,795 (95% de intervalo de confiança [IC] 0,712-0,878). O melhor valor de corte de OPN plasmática para a ocorrência de psoríase foi de 17,65 ng/mL, com sensibilidade de 76% e 77% de especificidade.

Para verificar quais possíveis fatores associados com altos níveis de OPN em pacientes com psoríase foi construído um modelo de regressão logística multivariada, que demonstrou que os níveis de OPN acima desse ponto de corte foram positivamente associados com a psoríase (valor β_1 2,9575; $p < 0,001$). Níveis plasmáticos elevados de OPN foram associados com um *odds ratio* de 19,25 para a ocorrência de psoríase em relação a indivíduos-controle (IC 95% 6,82-54,3). Psoríase moderada a grave não foi um preditor de níveis elevados de OPN (valor β_1 0,2166, $P = 0,7$). Apesar das diferenças de idade entre pacientes e controles, não houve associação entre os níveis elevados de OPN e idade ou entre OPN e tempo de doença. Para identificar se a variável idade tem efeito sobre a OPN quando associada a outros fatores foi construído um modelo com interação, abaixo:

$$G(x) = \beta_0 + \beta_1(\text{Possui psoríase}) + \beta_2(\text{possui artrite}) + \beta_3(\text{Obesidade}) + \beta_4(\text{Obesidade centrípeta}) + \beta_5(\text{idade}) + \beta_6(\text{Possui psoríase}) \times (\text{idade}) + \beta_7(\text{possui artrite}) \times (\text{idade}) + \beta_8(\text{Obesidade}) \times (\text{idade}) + \beta_9(\text{Obesidade centrípeta}) \times (\text{idade}).$$

A medida *deviance* foi utilizada para avaliar a existência de interação e a evidência é de que não houve interação entre as variáveis ao nível de significância de 5%. Não foram encontrados efeitos significativos de observações supostamente influentes por meio da análise de resíduos.

Para as análises multivariadas, escolhemos como possíveis fatores de risco para níveis elevados de OPN aqueles listados na Tabela 5.

Tabela 5. Análise de regressão logística multivariada de fatores associados com altos níveis de OPN em pacientes com psoríase.

Mediador inflamatório	Variável epidemiológica	B	Valor de P
OPN \geq 17,65 ng/mL	Psoríase vulgar	2,9575	P<0,001
	Psoríase moderada-grave	0,2166	0,70
	Artrite psoriática	0,4809	0,56
	Envolvimento facial	-0,0152	0,97
	Obesidade	0,2470	0,67
	ICA \geq 0,5	-0,060	0,94
	Idade	-0,006	0,73
	Tempo de doença	-0,002	0,13

ICA – índice cintura altura.

Ao nível de significância de 5% as variáveis, exceto diagnóstico de psoríase, não são significativas para predizer a osteopontina (elevada ou não) em pacientes com psoríase. Foi realizada análise de possíveis pontos influentes por meio da medida DFBETA, entretanto a remoção dos pontos supostamente influentes não teve efeito sobre a decisão contra a significância das variáveis para explicar OPN elevada em pacientes com psoríase.

Níveis de quimiocinas (CCL2, CCL5 e CXCL9) em pacientes com psoríase *versus* controles

As concentrações das quimiocinas (CCL2, CCL5 e CXCL9) foram determinadas no soro de pacientes com psoríase e no grupo controle. Os níveis de CCL5 e CXCL9 foram significativamente mais elevados em pacientes com psoríase que nos controles. (Figura 10). Não foram observadas diferenças nas concentrações de CCL2 entre os grupos.

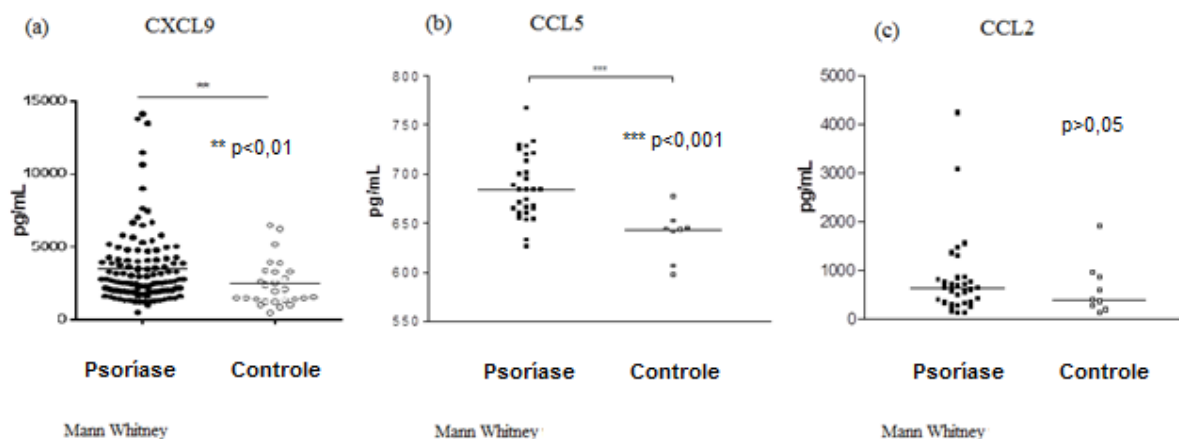


Figura 10. Níveis plasmáticos de CXCL9 (a, n=117 x 27), CCL5 (b, n=31 x 9) e CCL2 (c, N=31 x 9) no soro de pacientes com psoríase *versus* (x) controles.

Para avaliar se os níveis de quimiocinas são influenciados pela gravidade da psoríase ou pela obesidade, eles foram comparados entre pacientes com PASI <10 *versus* PASI > 10, pacientes com PASI <10 e PASI > 15, e pacientes obesos e não-obesos. Não houve correlação entre o escore PASI e níveis de CXCL9 ($P=0,1$, Correlação de Spearman). (Figura 11)

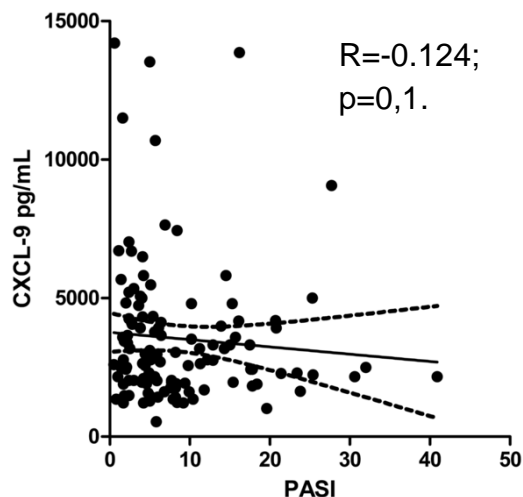


Figura 11. Correlação entre CXCL9 e PASI (n=117; $R=-0.124$; 95% IC=-0.3045 – 0.063; $p=0,1$, Correlação de Spearman).

Não foram observadas diferenças entre os pacientes com psoríase obesos e não-obesos, exceto para os níveis de CCL2, cujas medianas foram 690 pg/mL (260-4230) e 425pg/mL (129-3080), respectivamente ($P < 0,001$). Níveis medianos de CXCL9, CCL2 ou CCL5 foram estatisticamente semelhantes entre pacientes com PASI < 10 versus pacientes com PASI ≥ 10 (teste de Mann-Whitney). A presença de obesidade central, determinada pela ICA, RCQ e CA não promoveu diferenças significativas nos níveis de quimiocinas em pacientes com psoríase ou em controles.

Níveis de TNF em pacientes com psoríase e correlação com outros biomarcadores

Para avaliar se as concentrações de OPN foram correlacionadas às de TNF ou de CXCL9, os valores de OPN e de TNF e OPN e CXCL9 foram apresentados graficamente na Figura 12 (a e b, respectivamente). Níveis de OPN não foram

correlacionados com as de TNF ($P=0,68$; Correlação de Spearman) ou com CXCL9 ($P=0,88$; Correlação de Spearman).

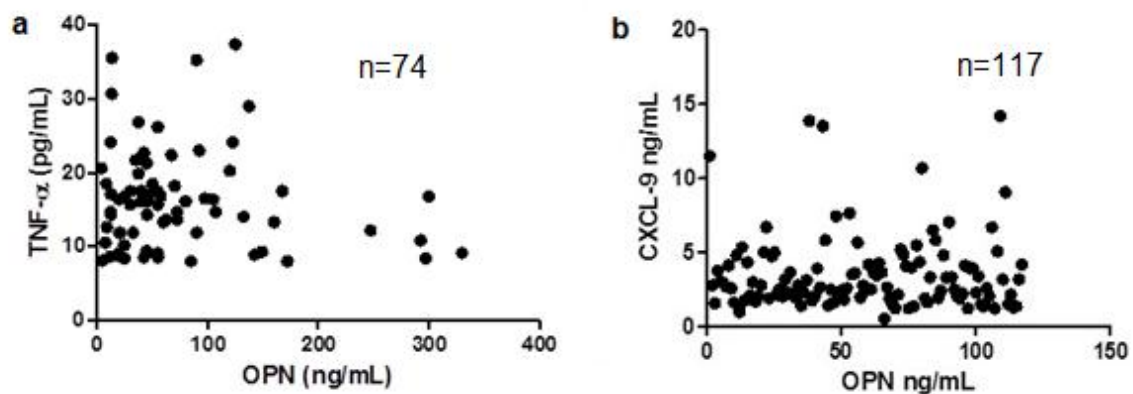


Figura 12. Correlação entre níveis plasmáticos de OPN e TNF- α (a; $R=-0,048$; $P=0,68$; 95% IC=-0.28–0.18) e OPN e CXCL9 (b; $R=0,013$; $P=0,88$; 95% IC=-0.17–0.19, Correlação de Spearman)

Cytokine 74 (2015) 287–292



Contents lists available at ScienceDirect

Cytokine

journal homepage: www.journals.elsevier.com/cytokine

Osteopontin, CCL5 and CXCL9 are independently associated with psoriasis, regardless of the presence of obesity



G.V. Duarte^{a,*}, V. Boeira^a, T. Correia^a, L. Porto-Silva^a, T. Cardoso^b, M.N. Macedo^b, M.F. Oliveira^a, E. Carvalho^{b,c}

^a Dermatology Department, Federal University of Bahia, Rua Padre Feijó s/n, Salvador, Bahia 40.110-150, Brazil

^b Immunology Department, Federal University of Bahia, Rua Padre Feijó s/n, Salvador, Bahia 40.110-150, Brazil

^c Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz (Fiocruz), Salvador, Bahia, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 November 2014

Received in revised form 21 April 2015

Accepted 22 April 2015

Available online 9 May 2015

Keywords:

Severity

Cytokines

Biomarkers

Comorbidities

Obesity

ABSTRACT

Psoriasis is an autoimmune disease associated with the production of pro-inflammatory cytokines. The identification of these molecules in the pathogenesis of psoriasis facilitated the use of monoclonal antibodies to block their actions as a treatment for severe psoriasis. An increased inflammatory response has been documented in patients with obesity, a condition that is associated with the occurrence and severity of psoriasis. Osteopontin (OPN), TNF and CXCL9 levels are enhanced in patients with psoriasis, although OPN has been documented in the adipose tissue of obese patients without psoriasis. The prevalence of obesity is much higher in psoriasis patients compared with the general population. Thus, we aimed to evaluate the relationship between cytokine levels and psoriasis in the context of obesity. We compared OPN and CXCL9 plasma levels among 117 psoriasis patients and 27 healthy body mass index-matched subjects using ELISA. We also analyzed the TNF, CCL2 and CCL5 levels in a smaller subgroup of patients and matched controls. Median OPN, CCL5 and CXCL9 levels were significantly higher in psoriasis patients compared with the controls, independent of obesity. There was no difference between the median CCL2 levels in the psoriasis patients and the controls ($P < 0.05$), although the CCL2 levels were elevated in obese patients compared with non-obese psoriasis patients ($P < 0.001$). Facial involvement and the psoriasis area severity index (PASI) score were not associated ($P < 0.05$) with OPN levels or elevated levels of chemokines. There was no significant correlation between the OPN and CXCL9 levels or the OPN and TNF levels in psoriasis patients. This work confirms that OPN, CCL5 and CXCL9 plasma levels are higher in psoriasis patients and provides evidence that their higher levels are not a consequence of obesity. Furthermore, the results demonstrate that OPN production is independent of TNF- α and CXCL9.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Osteopontin (OPN) is a glycoprotein produced by immune system cells, adipose tissue macrophages, keratinocytes, hepatocytes, smooth muscle, endothelial cells, and osteoblasts, among others [1]. OPN can interact with different ubiquitously expressed receptors, including integrins and CD44 variants, and acts in physiological and pathological processes, including inflammation and immune responses, enhancing Th1 and inhibiting Th2 responses. OPN also participates in the regulation of Th17 cell lineage and is associated with autoimmune disorders, such as rheumatoid arthritis and Crohn's disease [1]. OPN has two variants: secreted and intracellular. Secreted OPN functions in adhesion, cellular

migration, secretion of Th1 cytokines, and prevents apoptosis. Intracellular OPN regulates macrophage migration and secretion of TNF- α from dendritic and plasma cells. Both OPN variants participate in the regulation of the Th17 cell lineage and are associated with autoimmune disorders [1,2]. Elevated serum concentrations of OPN were identified in psoriasis patients [2,3] and in the adipose tissue of obese subjects [3] as a result of macrophage accumulation [4]; elevated OPN levels may contribute to obesity-induced inflammation [1]. This could explain why OPN concentrations are not reduced after bariatric surgery weight loss [3–6], why OPN levels in obese individuals do not correlate with body fat percentage, and the high expression of OPN in adipose tissues [7].

Chemokines are often found at higher levels in peripheral blood than cytokines, making them a more convenient and reliable target for quantification [8]. Chemokines are possible therapeutic targets for psoriasis; chemokine inhibition could decrease pro-inflammatory cytokines at an early stage of the disease and

* Corresponding author at: Avenida Tancredo Neves, 620 Sala 417, Caminho das Árvores, Salvador, Bahia, Brazil. Tel./fax: +55 713565 0691.

E-mail address: glesionvduarte@yahoo.com.br (G.V. Duarte).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.04.015>

1043-4666/© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

may be an interesting alternative to specific cytokine blockade, as chemokine receptors have more than one ligand and different chemokines can bind to different receptors. This may favor chemokines and OPN as the most promising biomarker candidates in psoriasis [2,9]. The chemokine network of different chronic inflammatory skin diseases, such as psoriasis and atopic dermatitis, reflects the predominant Th polarization. CC chemokines may be associated with eosinophil and Th2 cell chemoattraction in atopic dermatitis, while CXC chemokines associate with neutrophils and Th1 in psoriasis [10]. Psoriasis epidermis lesions express CCL4, CXCL8, CXCL2, CCL2, CXCL9, and CXCL10 [11,12]. CXCL9 is among the most studied chemokines in psoriasis; in keratinocytes, dose-dependent inhibition of CXCL9 transcription occurs after dimethyl fumarate therapy [13] and its levels are consistently higher in psoriasis patients when compared to controls [14,15]. High serum levels of CXCL8, CXCL9, and CXCR3 were also described in psoriasis patients [12,13]. The levels of CCL2 and CCL5 decrease after Goeckerman therapy and consequent improvement of skin lesions [16]; nevertheless, this field remains controversial. Recently, a positive correlation between OPN and BMI in obese individuals was observed [17]. Plasma OPN levels are raised in patients with coronary artery disease, hypertension, and diabetes mellitus [18]; chemokines, cytokines, and adipokines are frequently enhanced in obese individuals as well [19]. Chemokines, including CCL2, CCL5, CCL7, CCL8, CXCL5, CXCL8, and CXCL10, are overexpressed in adipose tissue and their serum levels are dramatically increased in obese versus lean individuals [20]. According to Maksymowich et al., the effect of comorbidities on levels of a soluble biomarker is an important source of variability that should be examined [21].

The role of cytokines and chemokines in psoriasis is well-studied, but the relationship between osteopontin, obesity, and psoriasis is not completely understood.

As obesity prevalence is much higher in psoriasis patients [22,23], this prompted us to investigate whether OPN, CXCL9, CCL2, and CCL5 elevation in psoriasis is associated with the presence of obesity. Moreover, we analyzed if these molecules could also be biomarkers of psoriasis severity.

2. Methods

2.1. Patients

From August 2010 to June 2013, 117 adult (≥ 18 year-old) patients who presented plaque psoriasis and 29 body mass index (BMI)-matched controls were admitted to the outpatient Dermatology Clinic of the Federal University of Bahia (Brazil) and invited to participate in the study. The patients had not used any systemic psoriasis drug or been submitted to phototherapy in the preceding 4 weeks. Patients and healthy volunteers signed an informed written consent to participate in this study, which was approved by the *Maternidade Clímério de Oliveira* ethics committee. Clinical parameters were collected, including age, gender, body weight, height, psoriasis severity, waist circumference, facial/nail involvement, duration of disease, age of onset, family history, smoking status, previous and current therapies, and the presence of comorbidities (including hypertension, diabetes, dyslipidemia, depression, psoriatic arthritis (PsA), among others). The psoriasis area severity index (PASI) was used to assess the severity of psoriasis and a score ≥ 10 was considered as moderate-to-severe psoriasis. Facial involvement was also analyzed as a predictor of severity [24,25]. Obesity was diagnosed if BMI ≥ 30 . Central obesity was considered if waist-to-hip ratio (WHR) ≥ 0.9 in men or ≥ 0.85 in women or waist-circumference (WC) ≥ 102 or 88 cm, respectively, or if waist-to-height ratio (RWH) ≥ 0.5 in both genders.

2.2. Measurement of plasma OPN, TNF- α and chemokines concentrations

For each participant, 10 mL of venous blood samples were collected. After 15 min of centrifugation at 400g, the plasma was rapidly pipetted off and kept frozen at -20 °C until analysis. OPN levels were evaluated by Quantikine[®] enzyme-linked immunosorbent assay kits purchased from R&D Systems Europe (product code DOST00, Abingdon, UK). The sensitivity limit of this assay was 0.011 ng/mL. Quantities of OPN in the samples were calculated in comparison to a serial standard, and the results were expressed as ng/mL. CXCL9 was analyzed by a Quantikine[®] ELISA Human CXCL9/MIG Immunoassay (R&D, product code DCX900). The detectable CXCL9 ranged from 31.3 to 2000 pg/mL. CCL2 and CCL5 were analyzed by a Human CCL2/MCP-1 Quantikine[®] ELISA Kit (R&D, product code DCP00) and a Human CCL5/RANTES Quantikine[®] ELISA Kit (R&D, product code DRN00B), respectively, whose assays' ranges were both 31.2–2000 pg/mL. TNF was analyzed by a Human TNF ELISA Kit Bd OptEIA™ (BD Biosciences Pharmingen 555212). The detectable TNF- α ranged from 7.8 to 500 pg/mL. The immunoassays were performed according to manufacturer's instructions and a SoftMax[®] ProV5 spectrometer was used in these assays.

2.3. Statistical analysis

A total of 117 plasma samples from psoriasis patients and 27 plasma samples from BMI-matched control subjects were enrolled. Two control subjects were excluded to match the groups by BMI. Osteopontin was determined in all plasma from patients and controls and TNF- α was analyzed in 74 psoriasis patients. For CCL2 and CCL5 levels, we analyzed a subgroup of 31 patients and 9 controls (approximately, 1/3 of patients and 1/3 of controls, selecting the first 31 patients and 9 controls readily available for analysis). In order to reduce the interference of intermediate PASI values in the analyses, besides comparing PASI ≤ 10 versus PASI > 10 , patients were also compared for having PASI values ≤ 10 versus > 15 . Statistical analyses were performed in GraphPad Prism 5 version 5.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA) and SAS 9.0[®] (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Quantitative variables were analyzed using a Kolmogorov–Smirnov–Lilliefors normality test. Comparisons between quantitative variables were performed using the Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests. The chi-square test was used to determine the association between two categorical variables. Correlations between non-parametric distribution variables were ascertained using the Spearman test. Analyses of receiver operating characteristics (ROC) curves were performed to calculate the cut-off values of plasma OPN associated with the occurrence of psoriasis, according to the most accurate values obtained. A logistic regression model was conducted to evaluate the association between plasma OPN levels, psoriasis, and psoriasis severity, and between psoriasis and the epidemiological features of the psoriasis patients. Results were considered statistically significant at P -values < 0.05 .

3. Results

3.1. Epidemiological features and obesity evaluation in patients with psoriasis and control subjects

The age, gender, and different measurements of obesity are shown in Table 1. There was a significant difference in age between the two groups. The two groups were comparable regarding obesity evaluation. Thirty-seven patients (31.2%) presented moderate-to-severe psoriasis (PASI ≥ 10). The mean \pm SD PASI

Table 1
Epidemiologic features and overweight measurement in psoriasis patients and controls.

Variable	Psoriasis	Controls	P-value
Gender (fem)	49.5%	64.0%	$P > 0.05$
Age (years)	50 ± 14	39 ± 14	$P < 0.05$
BMI (kg/m ²)	28.3 ± 5.5	30.0 ± 6.0	$P > 0.05$
WC (cm)	95 ± 13	93 ± 27	$P > 0.05$
WHR	0.9 ± 0.08	0.7 ± 0.3	$P > 0.05$
RWH	0.58 ± 0.08	0.57 ± 0.2	$P > 0.05$

Legend: BMI – body mass index; WC – waist circumference; WHR – waist-to-hip ratio; RWH – waist-to-height ratio.

score was 9.0 ± 8.0 (range: 0.5–40.9). PsA was diagnosed in 16 (13.6%) patients. Other comorbidities were diagnosed, including diabetes mellitus (12; 10%), hypertension (30; 25.6%), dyslipidemia (25; 21.3%), alcohol use (63; 53.8%), smoking (50; 42%), and non-alcoholic fatty liver disease (10; 8.5%). A family history of psoriasis was present in 48 (41%) patients. Facial and nail involvement were seen in 49 (41%) and 56 (47%) patients, respectively. PASI scores of patients with facial involvement (12.1 ± 9.0) were higher than in patients without (6.8 ± 6.4 , $P < 0.001$).

Age and duration of the disease did not present a linear correlation ($P = 0.354$; Spearman). Possible medications that could interfere in psoriasis severity were registered as follows: angiotensin convertor inhibitor (three patients), β -blockers (two patients), and non-steroidal anti-inflammatories (two patients).

3.2. Levels of OPN in psoriasis and control group

OPN levels in psoriasis patients (median 44.6 ng/mL (range 3–500)) were significantly higher than those in the healthy control group (median 12.5 ng/mL (range 2.5–47.5; $P < 0.05$)) (Fig. 1). OPN levels were compared, with controls, between obese and non-obese patients. (Fig. 2); there were no differences between obese and non-obese psoriasis patients, but both groups had statistically higher levels of OPN compared to their related controls. Additionally, in patients with psoriasis, no statistical correlation between BMI and OPN was observed. No differences in OPN levels were found between patients with $PASI < 10$ × $PASI \geq 10$ nor between patients with $PASI < 10$ × $PASI \geq 15$. OPN levels were not associated with the presence of facial involvement or PsA. Central obesity, determined by RHT, WC, and WHR, did not show significant differences in OPN levels. Comparing patients with recently diagnosed psoriasis (≤ 5 years) versus long-term psoriasis

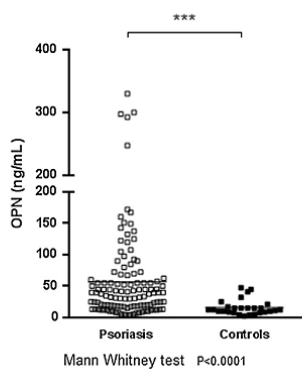


Fig. 1. Comparison of osteopontin (OPN) plasma levels between patients and controls *** $P < 0.0001$.

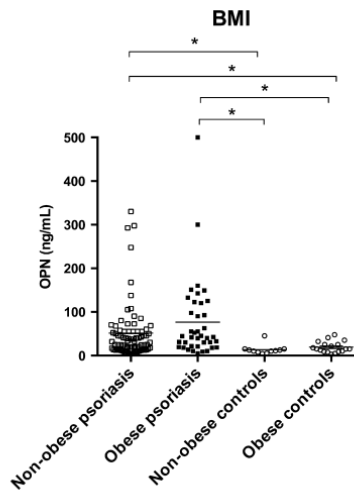


Fig. 2. Comparison of osteopontin (OPN) plasma levels in obese and non-obese patients and controls. * $p < 0.05$.

(≥ 15 years), there were no differences in OPN levels. No other epidemiological variable influenced OPN levels.

Analyses of non-parametric ROC were performed to calculate the most accurate cut-off value of plasma OPN. The area under the curve was 0.795 (95% confidence interval [CI] 0.712–0.878). The best cut-off value of plasma OPN for the occurrence of psoriasis was 17.65 ng/mL, with 76% sensitivity and 77% specificity. A logistic regression model demonstrated that OPN levels above this cut-off were positively associated with psoriasis (β value 2.9575; $p < 0.001$). The occurrence of high OPN plasma levels was associated with an OR = 19.25 for the occurrence of psoriasis in relation to healthy individuals (95% CI 6.82–54.3). Moderate to severe psoriasis was not a predictor of high OPN levels (β value 0.2166, $P = 0.7$). Despite age differences among patients and controls, no association between high OPN levels and age or disease duration was found. For multivariate analyses, we chose possible risk factors for high OPN levels (Table 2).

3.3. Levels of chemokines (CCL2, CCL5 and CXCL9) in psoriasis and control groups

CCL5, and CXCL9 were significantly higher in psoriasis patients than in controls (Fig. 3). To evaluate if chemokine levels are influenced by psoriasis severity or by obesity, they were compared between patients with $PASI < 10$ and $PASI > 10$, patients with

Table 2
Multivariate logistic regression analysis of factors associated with high plasma OPN in psoriasis patients.

Inflammatory mediator	Clinical/epidemiological variable	β	P-value
OPN ≥ 17.65 ng/mL	Psoriasis vulgaris	0.0017	$P < 0.01$
	Severe psoriasis	0.2166	0.70
	PsA diagnosis	0.4809	0.56
	Facial involvement	-0.0152	0.97
	Obesity	0.2470	0.67
	WTR ≥ 0.5	-0.060	0.94
	Age	-0.006	0.73
	Disease's duration	-0.002	0.13

PASI < 10 and PASI \geq 15, and obese and non-obese patients. No correlation was found between PASI score and OPN ($P = 0.4$) or CXCL9 levels ($P = 0.1$). There were no differences observed between obese and non-obese psoriasis patients, except for CCL2 levels, which were, on average, 690 pg/mL (260–4230) and 425 pg/mL (129–3080), respectively ($P < 0.001$). Psoriasis severity did not alter CXCL9, CCL2, or CCL5 levels. Central obesity, determined by RHT, WHR, and WTR, did not show significant differences in chemokine levels in psoriasis patients or in controls. To evaluate if OPN levels were associated with TNF and CXCL9, two known chemokines that are enhanced in psoriasis patients, the values of OPN and TNF and OPN and CXCL9 were plotted in Fig. 4a and b, respectively. OPN levels were not correlated with TNF ($P = 0.68$; Spearman) or with CXCL9 ($P = 0.88$; Spearman).

4. Discussion

Pro-inflammatory cytokines are produced in elevated concentrations in psoriasis and obesity. Recently, accumulating evidence shows an increase in OPN levels in both psoriasis and obesity patients. There are strong associations between obesity and psoriasis, the severity of psoriasis increasing with increase in weight [22,23]. In the present study, we confirmed that osteopontin, CXCL9, and CCL5 were higher in patients with psoriasis than in BMI-matched controls. Patients and controls were not age-matched in this work, which may be a drawback. In the present study, we showed, by multivariate logistic regression analysis, that neither age nor disease duration were associated with OPN levels ≥ 17.65 .

We confirmed previous observations that OPN plasma levels were enhanced in patients with psoriasis. However, the absence of differences between OPN levels in obese and non-obese psoriasis patients and between obese and non-obese controls suggests that OPN is a factor in psoriasis pathogenesis. We also showed that increases in CXCL9 and CCL5 levels in psoriasis were not affected by obesity or central obesity. Moreover, the absence of a correlation between OPN and TNF or CXCL9 levels suggests that the source of OPN in psoriasis patients may be different than that of TNF and CXCL9.

High serum concentrations of OPN were identified in psoriasis patients and also in obese patients without psoriasis [2,3]. Studies have shown increased plasma levels of OPN in obese versus lean subjects, but no differences were found between obese and overweight patients [17,26]. Nevertheless, the result of weight loss on OPN levels is not clear, as different studies have shown conflicting findings [4–7]. Additionally, OPN levels in psoriasis patients

may be influenced by the presence of comorbidities; an association between high OPN levels and hypertension or diabetes was observed [27]. Therefore, it is possible that OPN participates in the pathogenesis of inflammatory and metabolic conditions associated with obesity, including non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis, more than reflecting high BMI *per se*.

In the present study, using a considerable number of psoriasis patients and obese and non-obese controls, it was observed that OPN was higher in psoriasis patients than in controls, though we did not find an association between obesity and increasing levels of OPN. The absence of a relationship between obesity and OPN may be because its activity is primarily in the adipose tissues and not in the circulation [28].

PsA is an important and severe complication of psoriasis. According to some studies, facial involvement has received little attention and might be a sign of severe psoriasis [24,25,29]. We observed in our cohort 41% of patients with facial involvement and 13% with PsA. The identification of biomarkers associated with psoriasis severity is important to predict the natural history of the disease, identification of patients with susceptibility to develop severe disease, and to determine the early use of more effective therapies. Attempts to associate cytokine levels, and more specifically chemokines such as CCL2, CCL3, CXCL1, CXCL9, IL-6, and IL-12 or IL-13, with psoriasis severity have shown contradictory results [14–16]. One study showed that, despite higher levels of CXCL9, CXCL10, CCL17, CCL20, and CCL22 in psoriasis patients than controls, only CCL20 correlated with disease severity and none of these cytokines were affected by clinical improvement after UVB therapy [14]. Another study did not find differences in CXCL9, CXCL10, or CXCL16 between patients and controls, nor correlation with disease severity [30]. IL-1, IL-6, CCL2, CCL3, CCL5, CXCL5, CXCL1, CXCL8, and CXCL9 were evaluated by two different studies, which did not find correlations with disease severity [15,16]. Finally, a meta-analysis evaluated 22 studies on IL-6, and concluded that PASI has no effect on the standardized mean differences in IL-6 [31].

Regarding OPN, one study found a high correlation between OPN and PASI [32], although several studies in psoriasis patients have not found any correlations between plasma OPN and PASI [27,33,34]. Two studies evaluated correlations between immunohistochemistry expression of OPN and severity [35,36], but only in one case was a correlation between PASI and OPN documented. However, both studies were performed with small samples. Factors that may contribute to the contradictory findings include age, obesity, and disease duration. In the present study, these confounding factors were considered and no association between PASI and OPN was documented.

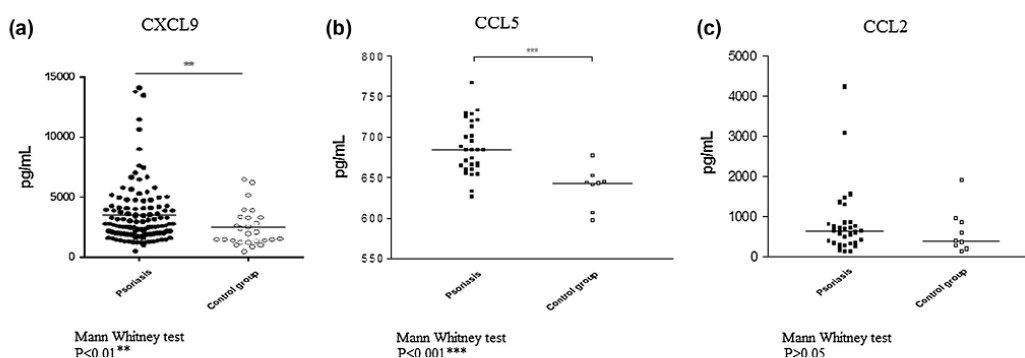


Fig. 3. Comparison of CXCL-9 (a), CCL-2 (b), and CCL-5 (c) plasma levels between psoriasis patients and controls.

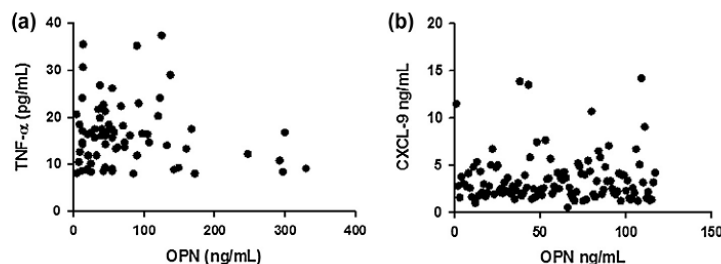


Fig. 4. Correlation between levels of OPN and TNF- α (4a; $P > 0.05$; 95% CI = -0.28 to 0.18) and CXCL9 (4b; $P > 0.05$; 95% CI = -0.17 to 0.19).

Tissue OPN, detected by ELISA, was compared among patients in treatment with methotrexate, cyclosporine, and PUVA and healthy volunteers. Baseline lesional skin OPN levels correlated to PASI. The three therapeutic modalities were associated with significant decreases in the mean levels of PASI and tissue OPN. PUVA achieved the greatest reduction in OPN levels, although it caused the least reduction in PASI; cyclosporine promoted the greatest reduction in PASI, but did not cause the greatest reduction in OPN levels [37]. An indirect correlation with psoriasis severity is the finding that the intensity and quality (nuclear or cytoplasmic pattern) of OPN expression were modified after PUVA therapy [34].

We found that CCL5 and CXCL9 levels in psoriasis patients were higher than those observed in the control group and not affected by psoriasis severity or obesity. CCL5 is a T lymphocyte chemotactic factor and its increase is in agreement with the pathogenesis of psoriasis [15,16]. Studies have shown that CCL2 levels in psoriasis patients are higher than in normal subjects [15,16], promoting angiogenesis and inflammation [16], and reduced after biological therapy [38]. CCL2 is the most extensively studied CC chemokine and has a role in the pathogenesis of obesity and macrovascular complications of diabetes [39,40]. Several studies associated high CCL2 levels with atherosclerosis, but it has not yet been proven whether this finding is independent of traditional cardiovascular risk factors, including hypertension [18,41,42]. Atherosclerosis and psoriasis share several pathogenic pathways and, up to now, CCL2 enhancement appears to correlate more strongly in obese individuals than in those of normal body weight [39]. We did not observe differences in CCL2 levels between psoriasis patients and the control group. Our findings may be related to one or both of the following factors: High CCL2 levels detected in obese versus non-obese patients, although these were not confirmed by other anthropometric measures; and/or a small subgroup sample. Further studies addressing CCL2 levels in larger cohorts of BMI-matched psoriasis patients and controls are needed, and the effects of a number of comorbidities must be evaluated to consider CCL2 as an independent psoriasis biomarker. We also highlight that one limitation of CCL5 and CCL2 subgroup analysis is the fewer number of controls.

As psoriasis treatment knowledge has progressed, novel approaches, such as phosphodiesterase 4 inhibitors (PDE4), which inhibit several pro-inflammatory cytokines and chemokines' production simultaneously, have demonstrated the clinical relevance of chemokines [43]. Furthermore, this reinforces the need to understand the chemokine network on psoriasis pathogenesis. As OPN receptors were found in keratinocytes and monocytes [1], it is possible that OPN could enhance cytokine and chemokine production by activating these cells, which could, in turn, enhance Th1 or Th17 polarization. Local expression of OPN in lesional keratinocytes, inflammatory cells, and endothelial cells and its correlation with severity favors the hypothesis that OPN is involved in the pathophysiology of psoriasis [35]. The absence of correlation

between plasma OPN and CXCL9 or between plasma OPN and TNF may be related to an independent inflammatory pathway or source of OPN in psoriatic disease and needs to be confirmed by other studies. In contrast to plasma OPN, it is possible that the high correlation of skin OPN with psoriasis severity reflects a local role and a more pronounced action in the epidermal and dermal compartments of psoriatic skin than in circulating T cells. Analogous to macrophages of adipose tissue in obesity and synovial T cells in rheumatoid synovitis, the overexpression of OPN in psoriasis seems to be correlated to disease severity only in the skin, as suggested by previous studies. The confined reduction of local OPN after systemic therapies or phototherapy may reflect an indirect rather than direct effect of the therapy on OPN levels, once OPN is not proportionally reduced with the decrease of PASI score [28,37,44]. Since OPN plasma levels were also reduced after therapy with adalimumab or etanercept [45], further studies addressing OPN levels in non-responder patients treated with anti-TNF- α are necessary to investigate its importance as an alternative inflammatory pathway in psoriasis.

In conclusion, this work emphasizes that OPN, CCL2, CXCL9, and CCL5 plasma levels might not be biomarkers of psoriasis severity, but that OPN, CCL5, and CXCL9 elevation in psoriasis patients is not a consequence of excess weight. Moreover, the absence of a relationship between OPN and the production of inflammatory cytokines and chemokines emphasizes the importance of this molecule in psoriasis pathogenesis and as a psoriasis biomarker.

Financial support

Financial support for this study was provided by FAPESB – Fundação de amparo à pesquisa do estado da Bahia – and Immunology Service of Federal University of Bahia.

Acknowledgment

We acknowledge Yuri Oliveira and Otávio Nassif for their review assistance.

References

- [1] Zeyda M, Gollinger K, Todoric J, et al. Osteopontin is an activator of human adipose tissue macrophages and directly affects adipocyte function. *Endocrinology* 2011;152(6):2219–27.
- [2] Buback F, Renkl AC, Schulz G, et al. Osteopontin and the skin: multiple emerging roles in cutaneous biology and pathology. *Exp Dermatol* 2009;18(9):750–9.
- [3] Komorowski J, Jankiewicz-Wika J, Kolomecki K, et al. Systemic blood osteopontin, endostatin, and E-selectin concentrations after vertical banding surgery in severely obese adults. *Cytokine* 2011;55(1):56–61.
- [4] Bertola A, Deveaux V, Bonnafous S, et al. Elevated expression of osteopontin may be related to adipose tissue macrophage accumulation and liver steatosis in morbid obesity. *Diabetes* 2009;58(1):125–33.

- [5] Riedl M, Vila G, Maier C, et al. Plasma osteopontin increases after bariatric surgery and correlates with markers of bone turnover but not with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2307–12.
- [6] Schaller G, Aso Y, Scherthaner GH. Increase of osteopontin plasma concentrations after bariatric surgery independent from inflammation and insulin resistance. *Obes Surg* 2009;19(3):351–6.
- [7] You JS, Ji H, Chang KJ, et al. Serum osteopontin concentration is decreased by exercise-induced fat loss but is not correlated with body fat percentage in obese humans. *Mol Med Rep* 2013;8(2):579–84.
- [8] Sandberg M, Frykman A, Ernerudh J, et al. Cord blood cytokines and chemokines and development of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:519–27.
- [9] Ritchlin CT, Qureshi AA, De Vlam K, et al. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis: GRAPPA 2008. *J Rheumatol* 2010;37(2):462–7.
- [10] Giustizieri ML, Mascia F, Frezzolini A, et al. Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:871–7.
- [11] Wilsmann-Theis D, Hagemann T, Jordan J, et al. Psoriasis and atopic dermatitis: are there more similarities or more differences? *Eur J Dermatol* 2008;18(2):172–80.
- [12] Flier J, Boersma DM, van Beek PJ, et al. Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9, and CXCL11 in different types of skin inflammation. *J Pathol* 2001;194:398–405.
- [13] Stoof TJ, Flier J, Sampat S, et al. The antipsoriatic drug dimethylfumarate strongly suppresses chemokine production in human keratinocytes and peripheral blood mononuclear cells. *Br J Dermatol* 2001;144(6):1114–20.
- [14] Ekman AK, Stigurdardottir G, Carlström M, et al. Systemically elevated Th1-, Th2- and Th17-associated chemokines in psoriasis vulgaris before and after ultraviolet B treatment. *Acta Derm Venereol* 2013;93(5):527–31.
- [15] Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008;159(2):342–50.
- [16] Pohl D, Andrýs C, Borská L, CC and CXC chemokines patterns in psoriasis determined by protein array method were influenced by Goeckerman's therapy. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2009;52(1):9–13.
- [17] Ahmad R, Al-Mass A, Al-Ghawas D, et al. Interaction of osteopontin with IL-18 in obese individuals: implications for insulin resistance. *PLoS One* 2013;8(5):e63944.
- [18] Ohmori R, Momiya Y, Taniguchi H, et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003;170:333–7.
- [19] Lee BC, Lee J (2014) Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta* 1842:3:446–62.
- [20] Surmi BK, Hasty AH. The role of chemokines in recruitment of immune cells to the artery wall and adipose tissue. *Vascul Pharmacol* 2010;52(1–2):27–36.
- [21] Maksymowych WP, Fitzgerald O, Wells GA, et al. Proposal for levels of evidence schema for validation of a soluble biomarker reflecting damage endpoints in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, and recommendations for study design. *J Rheumatol* 2009;36(8):1792–9.
- [22] Duarte GV, de Oliveira MF, Cardoso TM, et al. Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *Int J Dermatol* 2013;52(2):177–81.
- [23] Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, et al. Prevalence of obesity/adiposity in Japanese psoriasis patients: adiposity is correlated with the severity of psoriasis. *J Dermatol Sci* 2009;55(1):74–6.
- [24] Canpolat F, Cemil BC, Eskioğlu F, et al. Is facial involvement a sign of severe psoriasis? *Eur J Dermatol* 2008;18(2):169–71.
- [25] Park JY, Rim JH, Choe YB. Facial psoriasis: comparison of patients with and without facial involvement. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(4):582–4.
- [26] Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Ramírez B, et al. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3719–27.
- [27] Chen YJ, Shen JL, Wu CY, et al. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(2):225–30.
- [28] Kiefer FW, Zeyda M, Todoric J, et al. Osteopontin expression in human and murine obesity: extensive local up-regulation in adipose tissue but minimal systemic alterations. *Endocrinology* 2008;149(3):1350–7.
- [29] Woo SM, Choi JW, Yoon HS, et al. Classification of facial psoriasis based on the distributions of facial lesions. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(6):959–63.
- [30] Lima XT, Oliveira RT, Braga FG, et al. Circulating levels of chemokines in psoriasis. *Autoimmunity* 2015 Feb;48(1):57–60.
- [31] Dowlatshahi EA, van der Voort EA, Arends LR, et al. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2013;169(2):266–82.
- [32] Kadry D, Hegazy RA, Rashed L. Osteopontin and adiponectin: how far are they related in the complexity of psoriasis? *Arch Dermatol Res* 2013;305(10):939–44.
- [33] Buommino E, Tufano MA, Balato N, et al. Osteopontin: a new emerging role in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2009;301(6):397–404.
- [34] Erturkler E, Cicek D, Kaman D, et al. Plasma osteopontin levels in patients with Behcet's disease and psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011;21(2):203–8.
- [35] Abdou AG, El Farag S, Seleit I, et al. Osteopontin expression in chronic plaque psoriasis: an association with the severity of disease. *Anal Quant Cytol Histol* 2012;34(2):79–85.
- [36] Amin M, Azim ZA. Immunohistochemical study of osteopontin, Ki-67, and CD34 of psoriasis in Mansoura, Egypt. *Indian J Pathol Microbiol* 2012;55(1):56–60.
- [37] El-Eishi NH, Kadry D, Hegazy RA, et al. Estimation of tissue osteopontin levels before and after different traditional therapeutic modalities in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(3):351–5.
- [38] Lembo S, Capasso R, Balato A, et al. MCP-1 in psoriatic patients: effect of biological therapy. *J Dermatol Treat* 2014;25(1):83–6.
- [39] Panee J. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine* 2012;60(1):1–12.
- [40] Sozer V, Himmetoglu S, Korkmaz GG, et al. Paraoxonase, oxidized low density lipoprotein, monocyte chemoattractant protein-1 and adhesion molecules are associated with macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Minerva Med.* 105(3):237–44.
- [41] Coll B, Alonso-Villaverde C, Joven J. Monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis: is there room for an additional biomarker? *Clin Chim Acta* 2007;383(1–2):21–9.
- [42] Martynowicz H, Janus A, Nowacki D, et al. The role of chemokines in hypertension. *Adv Clin Exp Med* 2014;23(3):319–25.
- [43] Schafer PH, Day RM. Novel systemic drugs for psoriasis: mechanism of action for apremilast, a specific inhibitor of PDE4. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(6):1041–2.
- [44] Xu G, Nie H, Li N, et al. Role of osteopontin in amplification and perpetuation of rheumatoid synovitis. *J Clin Invest* 2005;115(4):1060–7.
- [45] Buommino E, De Filippis A, Gaudiello F, et al. Modification of osteopontin and MMP-9 levels in patients with psoriasis on anti-TNF- α therapy. *Arch Dermatol Res* 2012;304(6):481–5.

VI. DISCUSSÃO

Os dados da população de pacientes com psoríase acompanhados no Ambulatório de Dermatologia do HUPES refletem o cenário da psoríase no mundo, com frequências altas de comorbidades, a exemplo de DM (10%), HAS (25,6%), dislipidemia (21,3%), uso de álcool (53,8%), tabagismo (42%) e doença hepática gordurosa não-alcoólica (8,5%) (Pearce e cols., 2005; Puig-Sanz, 2007), porém com frequência significativamente alta de pacientes com formas graves (31,2%), quando a literatura estima em torno de 20% (Menter e cols. 2008), possivelmente por se tratar de ambulatório de referência.

Refletindo também a literatura, pacientes com acometimento facial apresentaram maiores médias de PASI do que pacientes sem acometimento (Canpolat e cols., 2008.), chamando atenção para um sinal de alerta na prática diária, onde o cálculo sistemático do PASI nem sempre é exequível. A maior média de PASI e de BSA em pacientes do sexo masculino confirma achados prévios por nossa equipe de estudo e por outros grupos (Huang e cols., 2010; Duarte e cols., 2013). Analogamente, a presença de acometimento ungueal reforça a necessidade de busca por sinais e sintomas de artrite psoriática, como mostrado pela frequência 2,5 vezes maior de AP em pacientes com alterações ungueais *versus* pacientes sem alterações ungueais (20 e 8,2%, respectivamente). O envolvimento ungueal em portadores de AP pode chegar a 90% (Menter e cols., 2008).

Foi observada nessa amostra tendência de menor consumo de álcool nos indivíduos com PASI > 10 quando comparados aos de PASI < 10, o que pode refletir o uso prévio de medicações sistêmicas interferindo neste consumo, no subgrupo de

pacientes com tratamentos suspensos há pelo menos um mês. Chama atenção a elevada prevalência de etilismo, sobretudo por se tratar de ambulatório de referência em psoríase.

Não foram identificadas nessa população médias significativamente maiores de PASI ou BSA em pacientes obesos *versus* não-obesos, contrastando com achados prévios (Duarte e cols., 2013). Esta análise é possivelmente limitada pelo menor tamanho amostral e por desvantagens no uso do IMC, detalhadas neste capítulo. Previamente fora descrita correlação linear mais importante do PASI com adiposidade visceral medida por análise de impedância bioelétrica do que com o IMC (Takahashi e cols., 2009). Utilizando-se o ICA, observou-se, porém, que médias de PASI foram maiores nos pacientes classificados com obesidade central *versus* pacientes sem obesidade central.

O PASI foi utilizado como parâmetro principal de gravidade uma vez que é a medida mais utilizada por agências regulatórias, e por ter apresentado maior correlação ($r=0,7$) com as mensurações de superfície corpórea afetada (BSA) do que previamente descrito na literatura (PASI x BSA, $r=0,24$; $p=0,02$) (Murray e cols., 2009).

Marcadores clínicos ou epidemiológicos que atendam as variáveis buscadas para um biomarcador ideal são atualmente indisponíveis. O estudo dos biomarcadores no campo da psoríase é relativamente recente. Dentre as diversas moléculas estudadas, diversos candidatos não apresentam especificidade para psoríase ou alta sensibilidade na previsão de suas comorbidades ou de resposta terapêutica.

A respeito de marcadores clínicos ou epidemiológicos, foi previamente demonstrado em população brasileira que a gravidade da psoríase medida pelo PASI apresenta correlação significativa com medidas antropométricas, tais como IMC, ICQ e CA (Duarte e cols., 2012).

As medidas de CA e ICQ são ainda os indicadores mais utilizados na aferição da distribuição centralizada do tecido adiposo em avaliações individuais e coletivas, contudo as diferenças na composição corporal dos diversos grupos etários e raciais dificultam o desenvolvimento de pontos de corte universais. Em estudo de coorte realizado na Tailândia, o ICA foi o melhor dos índices antropométricos analisados para prever doença coronariana em homens desta população (Aekplakorn e cols., 2007). Outros estudos recentes demonstram que o ICA possui correlação mais forte com doenças cardiovasculares do que a CA (Wakabayshi e cols., 2013; Xu e cols., 2013).

Paller e cols. (2013) demonstraram que crianças com psoríase possuem maiores médias de ICA do que crianças não afetadas (Paller e cols., 2013). O IMC não parece ser o melhor método para o acompanhamento de pacientes com psoríase, apesar de ainda ser o mais recomendado em todos os *guidelines*, por não se adequar a diferentes etnias/idades, níveis de massa muscular, estrutura óssea e não aferir adiposidade central (Sterry e cols., 2007; Kimball e cols., 2012, Duarte e cols., 2010).

Recentemente, Duarte & Porto-Silva (2014) demonstraram que a média de PASI nos pacientes com $ICA \geq 0,5$ foi significativamente maior do que nos pacientes com $ICA < 0,5$ e que havia correlação positiva entre ICA e IMC. É possível que o ICA em pacientes com psoríase seja mais fidedigno que o IMC na identificação de

obesidade, porém ainda não há consenso sobre qual o melhor método. O ICA poderia estar sendo utilizado com parâmetros rígidos para a população brasileira ou o IMC poderia estar subestimando a real prevalência de obesidade. Na ausência de método antropométrico padrão ouro, tivemos o cuidado de utilizar diferentes medidas, de forma que a avaliação de obesidade não fosse comprometida (Duarte & Porto-Silva, 2014).

Assim como em outras patologias inflamatórias e autoimunes, a pesquisa de biomarcadores na psoríase tem se direcionado às citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. No entanto, citocinas pró-inflamatórias são produzidas em concentrações elevadas também na obesidade e existem fortes associações entre a obesidade e a psoríase, a gravidade da psoríase e sua prevalência aumentando com o aumento de peso (Duarte e cols., 2013; Takahashi e cols., 2009).

Não surpreendente, assim como observado com outras citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-6) detectadas em elevados níveis em pacientes obesos, evidências mostram um aumento nos níveis de OPN em ambos os pacientes, com psoríase (Buback e cols. 2009) ou com obesidade (Komorowski e cols., 2011).

No presente estudo, constatou-se que os níveis de OPN, CXCL9 e CCL5 foram mais elevados nos pacientes com psoríase do que nos controles pareados por IMC. Apesar de diferença estatisticamente significativa de idade entre pacientes e controles, observamos, por análise de regressão logística multivariada, que nem a idade, nem a duração da doença foram associadas com níveis de OPN >17,65 ng/mL.

Estudos prévios mostraram que os níveis plasmáticos do OPN estão elevados em pacientes com psoríase (Chen e cols., 2008; Kadry e cols., 2011). No

entanto, a ausência de diferenças entre os níveis de OPN em pacientes com psoríase obesos e não-obesos e entre os controles obesos e não-obesos, descrita neste estudo, sugere que a OPN não parece ser relacionada à obesidade e é possivelmente associada apenas à psoríase. Enquanto as evidências de que a elevação da OPN em pacientes obesos sem psoríase são mais consistentes (Buback e cols., 2009; Komorowsky e cols., 2001), estudos falham em identificar diferenças entre os pacientes obesos e com sobrepeso (Ahmad e cols., 2013; Gómez-Ambrosi e cols., 2007) e, além do mais, o resultado da perda de peso nos níveis de OPN não é claro, já que diferentes estudos têm mostrado resultados conflitantes (Bertola e cols. 2009; Riedl e cols., 2008; Schaller e cols., 2009; You e cols., 2013).

Adicionalmente, os níveis de OPN em pacientes com psoríase podem ser influenciados pela presença de comorbidades, a exemplo da associação entre níveis elevados de OPN e HAS ou DM (Chen e cols., 2009). Portanto, é possível que a OPN participe na patogênese de doenças inflamatórias e metabólicas associadas com obesidade, incluindo a doença gordurosa do fígado não-alcoólica e aterosclerose, mais do que reflita o IMC elevado *per se*. Não se pode olvidar que a ausência de uma relação direta entre a obesidade e a OPN plasmática pode se dever a uma atividade predominantemente nos tecidos adiposos e não na circulação periférica (Kiefer e cols., 2008).

Observamos também que os níveis aumentados de CXCL9 e CCL5 na psoríase não foram afetados pela presença de obesidade ou obesidade central. Níveis de CCL2 e CCL5 não foram avaliados quanto à presença de artrite psoriática.

Além disso, a ausência de correlação entre a OPN e de TNF ou entre OPN e

CXCL9 sugere que a fonte de OPN em pacientes com psoríase pode ser diferente daquela do TNF e CXCL9.

As tentativas de associar os níveis de citocinas e quimiocinas, mais especificamente, CCL2, CCL3, CXCL1, CXCL9, IL-6, IL-12 ou IL-13, com a gravidade da psoríase têm mostrado resultados contraditórios (Ekman e cols., 2013; Johnston e cols., 2008; Pohl e cols., 2009). Um estudo mostrou que, apesar de níveis mais elevados de CXCL9, CXCL10, CCL17, CCL20 e CCL22 em pacientes com psoríase do que os controles, apenas CCL20 foi correlacionada com a gravidade da doença e nenhuma dessas citocinas foi afetada pela melhora clínica após a terapia com UVB (Ekman e cols., 2013). Outro estudo não encontrou diferenças nas concentrações de CXCL9, CXCL10 ou CXCL16 entre pacientes e controles, nem correlação com a gravidade da doença (Lima e cols., 2015). IL-1, IL-6, CCL2, CCL3, CCL5, CXCL5, CXCL1, CXCL8 e CXCL9 foram avaliados por dois estudos diferentes, que não encontraram correlação com a gravidade da doença (Johnston e cols., 2008; Pohl e cols., 2009). Por fim, uma meta-análise de 22 estudos avaliando níveis plasmáticos de IL-6 concluiu que valores de PASI não têm efeito sobre as diferenças médias padronizadas de IL-6 (Dowlatshahi e cols., 2013).

Quanto à OPN, dois estudos constataram correlação entre OPN e PASI (Kadry e cols., 2013; El-Eishi e cols., 2013), apesar de vários estudos em pacientes com psoríase, como mostrado no Quadro 2, não encontrarem quaisquer correlações entre OPN plasmática e PASI (Chen e cols., 2009; Buommino e cols., 2009; Erturkler e cols., 2011).

Dois estudos com pequeno número amostral avaliaram as correlações entre OPN tecidual e gravidade da psoríase (Abdou e cols., 2012; Amin, 2012), ambos documentando correlação entre PASI e OPN. Fatores que podem contribuir para os

resultados contraditórios incluem a idade, obesidade e duração da doença. Utilizamos o modelo de regressão logística para avaliar tais associações que configurariam fatores de confusão, e nenhuma associação entre o PASI e OPN foi observada.

Através de dosagem de OPN tecidual detectada por ELISA, pacientes com psoríase em tratamento com metotrexato, ciclosporina ou PUVA foram comparados com voluntários saudáveis. Os níveis basais de OPN da pele lesional foram correlacionados significativamente com o PASI. As três modalidades terapêuticas foram associados com diminuição significativa nos níveis médios de PASI e OPN tecidual. Dessas modalidades, a fototerapia com PUVA alcançou a maior redução nos níveis de OPN, embora tenha causado a menor redução no PASI; ciclosporina promoveu a maior redução no PASI, mas não causou a maior redução nos níveis de OPN (El-Eishi e cols., 2013). Uma correlação indireta com a gravidade da psoríase é a constatação de que a intensidade e qualidade (padrão nuclear ou padrão citoplasmático) de expressão OPN foram modificadas após a terapia com PUVA (Ertukler e cols., 2011).

No presente estudo, foi observado que níveis de CCL5 e CXCL9 em pacientes com psoríase foram maiores do que os observados no grupo controle e que estes níveis não foram alterados pela gravidade da psoríase ou pela obesidade. CCL5 é um fator quimiotático de linfócitos T e seu aumento está de acordo com a patogênese da psoríase.

Estudos têm demonstrado que os níveis de CCL2 em pacientes com psoríase são mais elevados do que em indivíduos normais (Johnston e cols., 2008; Pohl e

cols., 2009), promovendo angiogênese e a inflamação (Pohl e cols., 2009), e são reduzidos após o tratamento biológico (Lembo e cols., 2014).

CCL2 é a quimiocina CC mais extensivamente estudada e tem um papel importante na patogênese da obesidade e em complicações macrovasculares do DM (Panee e cols., 2012; Sozer e cols., 2014). Vários estudos associaram altos níveis de CCL2 com aterosclerose, mas ainda não foi comprovado se esta constatação é independente de fatores de risco cardiovasculares tradicionais, incluindo HAS (Coll e cols., 2007; Martynowicz e cols., 2014; Ohmori e cols., 2003). . Aterosclerose e psoríase compartilham várias vias patogênicas e, até o momento, o incremento nos níveis de CCL2 na aterosclerose observa-se mais fortemente em indivíduos obesos do que naqueles de peso normal (Panee e cols., 2012).

Neste estudo não foram observadas diferenças nos níveis de CCL2 entre pacientes com psoríase e do grupo controle. Estes resultados podem estar relacionados a um ou ambos os seguintes fatores:

- I. altos níveis de CCL2 foram detectados em obesos *versus* pacientes não-obesos, embora tal diferença observada pelo método do IMC não tenha sido confirmada por outras medidas antropométricas e / ou
- II. menor subgrupo amostral.

Como o conhecimento do tratamento de psoríase tem progredido, novas abordagens, como o uso de antagonistas da fosfodiesterase 4 (PDE4), como apremilast, que inibe a produção de várias citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas simultaneamente, demonstraram a relevância clínica de quimiocinas (Schafer e

cols., 2013). Além disso, reforçam a necessidade de compreender a rede de quimiocinas envolvidas na patogênese da psoríase.

Como receptores de OPN foram encontrados em queratinócitos e monócitos (Zeyda e cols., 2011), é possível que a OPN aumente a produção de citocinas e quimiocinas através da ativação destas células, o que poderia, por sua vez, promover a polarização Th1 ou Th17. A expressão local de OPN em queratinócitos lesionais, células inflamatórias e células endoteliais e a sua correlação com a gravidade favorecem a hipótese de que a OPN está envolvida na fisiopatologia da psoríase (Abdou e cols., 2012).

A ausência de correlação entre OPN plasmática e CXCL9 ou entre OPN plasmática e TNF pode estar relacionada a uma via inflamatória e fonte independente na psoríase e deve ser confirmada por outros estudos. Contrastando com este achado, estudo de Buommino e cols. (2012) mostrou correlação positiva entre expressão gênica de OPN e exposição a TNF e correlação negativa após exposição a drogas anti-TNF (etanercept, adalimumab). Estudos avaliando níveis de OPN e CXCL9 em pacientes com psoríase não foram identificados na literatura até presente data. Em estudo de Nakajima e cols. (2012), outros candidatos a marcadores apresentaram correlações positivas (adiponectina e resistina, resistina e TNF), enquanto IL-6 e leptina não apresentaram correlação significativa (Nakajima e cols., 2012), mostrando interações distintas entre adipocinas e citocinas envolvidas na psoríase.

Contrastando com a OPN plasmática, é possível que a correlação de OPN tecidual com a gravidade da psoríase reflita um papel local e uma ação mais pronunciada nos compartimentos epidérmico e dérmico da pele psoriática do que

nas células T circulantes. De forma análoga aos macrófagos do tecido adiposo na obesidade e às células T sinoviais na artrite, a expressão de OPN na psoríase parece estar correlacionada com a gravidade da doença apenas na pele, tal como sugerido por estudos anteriores (Amin e cols., 2012). A redução confinada de OPN tecidual após terapias sistêmicas ou fototerapia pode refletir um efeito indireto da terapia sobre os níveis de OPN, em vez de direto, uma vez que OPN não é proporcionalmente reduzida com a diminuição da pontuação do PASI (Kiefer e cols., 2008, El-Eishi e cols., 2013; Xu e cols., 2005).

Outros estudos mostram que outras citocinas associadas à psoríase, como IFN- γ , IL-17A, IL-23p19, sofrem redução de seus níveis cutâneos, mas não periféricos, após tratamento com ciclosporina ou agentes anti-TNF- α (Zaba e cols., 2007; Lowes e cols., 2008; Haider e cols., 2008).

Uma vez que os níveis de OPN *in vitro* foram reduzidos após o tratamento com adalimumab ou o etanercept (Buommino e cols., 2012), outros estudos avaliando os níveis de OPN em pacientes não respondedores, tratados com anti-TNF- α , são necessários para investigar sua importância como via inflamatória alternativa no tratamento da psoríase.

Reconhecemos, além disto, a necessidade de outros estudos diante de limitações inerentes ao desenho desta pesquisa. Estudos abordando concentrações de CCL2 e CCL5 em maior número de pacientes com psoríase e controles pareados por IMC são necessários, uma vez que a ausência de diferenças de níveis de CCL2 observadas entre pacientes e controles pode se dever a limitação metodológica. Além disso, os efeitos de um número de comorbidades devem ser avaliados para avaliar se OPN é associada de forma independente à psoríase.

Sumarizando os resultados obtidos, observamos neste estudo que:

- a. pacientes com acometimento ungueal apresentaram maior frequência de artrite psoriática;
- b. pacientes com acometimento facial ou com ICA > 0,5 apresentaram maiores médias de escore PASI e/ou frequência de psoríase grave;
- c. concentrações plasmáticas de OPN, CCL2, CXCL9 e de CCL5 não foram associados à gravidade da psoríase pelo PASI ou envolvimento facial;
- d. maiores concentrações de OPN, CCL5, e CXCL9 foram identificados em pacientes com psoríase versus controles, independentemente da obesidade;
- e. concentrações plasmáticas de OPN foram altamente (OR=19.25) associadas com a ocorrência de psoríase;
- f. concentrações de CCL2 foram mais altas em pacientes com psoríase obesos versus não-obesos;
- g. não foi identificada correlação entre OPN e CXCL9 ou entre OPN e TNF.

Este estudo, ao avaliar a relação entre psoríase, OPN, moléculas inflamatórias e obesidade, tema escassamente estudado, demonstrou elevação de OPN em pacientes com psoríase, mas não em obesos sem psoríase, e ausência de correlação dos níveis de OPN com citocinas pró-inflamatórias (TNF, CXCL9). É possível que a OPN participe da patogênese de condições metabólicas e inflamatórias associadas à obesidade, porém não ser necessariamente um reflexo do aumento do IMC *per se*.

VIII. PROPOSTAS DE ESTUDO

1. Avaliar níveis de OPN em pacientes adultos, brasileiros, com psoríase, com ou sem artrite psoriática, em pacientes candidatos a tratamento com anti-TNF, pré e pós-tratamento e análise do perfil de modulação da mesma em pacientes com e sem resposta aos mesmos.
2. Identificação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene da OPN associados à suscetibilidade à boa ou não-resposta ao tratamento em pacientes em uso de imunobiológicos anti-TNF.
3. Correlacionar níveis séricos de OPN com genótipos de OPN.
4. Avaliar níveis teciduais de OPN nas lesões de pele de pacientes com psoríase, sua correlação com gravidade da psoríase e com níveis séricos de OPN.

IX. CONCLUSÕES

- Concentrações elevadas de OPN, CXCL9 e CCL5 se associam com a psoríase, mas não com obesidade, obesidade central e gravidade da doença.
- Ausência de correlação entre as concentrações de OPN e TNF ou CXCL9 sugere que a fonte e/ou via de participação da OPN na psoríase seja diferente destas outras citocinas.

X. SUMMARY

Background: Identification of biomarkers associated with psoriasis has the potential to predict arthritis susceptibility, provide insights into natural history, therapeutic response and reveal disease pathways that promote associated comorbidities. An increased inflammatory response has been documented in patients with obesity, a condition that is associated with the occurrence and severity of psoriasis. Osteopontin (OPN), TNF and CXCL9 levels are enhanced in patients with psoriasis, although OPN has been documented in the adipose tissue of obese patients without psoriasis. The prevalence of obesity is much higher in psoriasis patients compared with the general population. **Objective:** to evaluate chemokines, cytokines (CXCL9, CCL2, CCL5, TNF) and OPN levels in psoriasis and obesity. **Design:** transversal study including 117 psoriasis patients and 27 body mass index-matched controls. **Methods:** clinical markers and OPN/chemokines levels were evaluated regarding association with psoriasis' severity or with obesity. Plasmatic levels of pro-inflammatory molecules were assessed by ELISA. **Results:** median OPN, CCL5 and CXCL9 levels were significantly higher in psoriasis patients compared with controls, independent of obesity. There was no difference between the median CCL2 levels in psoriasis patients and controls ($P>0.05$), although CCL2 levels were greater in obese compared with non-obese psoriasis patients ($P<0.001$). Facial involvement and psoriasis area severity index (PASI) score were not associated ($P>0.05$) with OPN levels or elevated levels of chemokines. There was no significant correlation between OPN and CXCL9 levels or OPN and TNF levels in psoriasis patients. **Conclusions:** this work confirms that OPN, CCL5 and CXCL9 plasma levels are higher in psoriasis patients, providing evidence that their higher levels are not a consequence of obesity and that OPN production is independent of TNF and CXCL9.

Key-words: psoriasis, severity, cytokines, biomarkers, comorbidities, obesity.

XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdou AG, El Farargy S, Seleit I e cols.. Osteopontin expression in chronic plaque psoriasis: an association with the severity of disease. *Anal Quant Cytol Histol* 34(2):79-85, 2012.
2. Aekplakorn W, Pakpeankitwatana V, Lee CM, Woodward M, Barzi F, Yamwong S, e cols.. Abdominal obesity and coronary heart disease in Thai men. *Obesity* 15(4):1036-42, 2007.
3. Ahmad R, Al-Mass A, Al-Ghawas D e cols.. Interaction of osteopontin with IL-18 in obese individuals: implications for insulin resistance. *PLoS One* 13;8(5):e63944, 2013.
4. Akman A, Dicle O, Yilmaz F, e cols.. Discrepant levels of vascular endothelial growth factor in psoriasis patients treated with PUVA, Re-PUVA and narrow-band UVB. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 24(3): 123-7, 2008.
5. Amin M, Azim ZA. Immunohistochemical study of osteopontin, Ki-67, and CD34 of psoriasis in Mansoura, Egypt. *Indian J Pathol Microbiol.* 55(1):56-60, 2012.
6. Amos RS, Constable TJ, Crockson RA, e cols.. Rheumatoid arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *Br Med J* 22; 1(6055): 195-7, 1977.
7. Anderson PD, Mehta NN, Wolfe ML, Hinkle CC, Pruscino L, Comiskey LL, Tabita-Martinez J, Sellers KF, Rickels MR, Ahima RS, Reilly MP. Innate immunity modulates adipokines in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(6):2272-9, 2007.
8. Armstrong AW, Harskamp CT, Ledo L, e cols.. Coronary artery disease in patients with psoriasis referred for coronary angiography. *Am J Cardiol.* 109(7):976-80, 2012.
9. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Current Opinion Rheumatology*, 20(4): 416-22, 2008.
10. Bardazzi F, Balestri R, Baldi E, e cols.. Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. *Dermatol Ther*, 23 Suppl 1:S14-9, 2010.

11. Bertola A, Deveaux V, Bonnafous S e cols.. Elevated expression of osteopontin may be related to adipose tissue macrophage accumulation and liver steatosis in morbid obesity. *Diabetes* 58(1): 125-133, 2009.
12. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature*, 19:1051-7, 2008.
13. Birkenfeld S, Dreiherr J, Weitzman D, Cohen AD. Coeliac disease associated with psoriasis. *Br J Dermatol.* 161(6):1331–1334, 2009.
14. Blauvelt, A. T- helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 128: 1064-7, 2008.
15. Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, e cols.. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25(10):1187-93, 2011.
16. Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *British Journal of Dermatology.* 159(6): 1331-7, 2008.
17. Broch M, Ramírez R, Auguet MT e cols.. Macrophages are novel sites of expression and regulation of retinol binding protein-4 (RBP-4). *Physiol Res* 59 : 299–303, 2010.
18. Buback F, Renkl AC, Schulz G e cols... Osteopontin and the skin: multiple emerging roles in cutaneous biology and pathology. *Exp Dermatol* 18(9): 750-9, 2009.
19. Buommino E, De Filippis A, Gaudiello F, Balato A, Balato N, Tufano MA, Ayala F. Modification of osteopontin and MMP-9 levels in patients with psoriasis on anti-TNF- α therapy. *Arch Dermatol Res.* Aug;304(6):481-5, 2012.
20. Buommino E, Tufano MA, Balato N, Canozo N, Donnarumma M, Gallo L, Balato A, Ayala F. Osteopontin: a new emerging role in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 301(6):397-404, 2009.
21. Canpolat F, Cemil BC, Eskioglu F, Akis HK. Is facial involvement a sign of severe psoriasis? *Eur J Dermatol.* 18(2):169-71, 2008.

22. Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, e cols.. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol* 159(4): 820-6, 2008.
23. Chandran V The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 44(2):149-56, 2013.
24. Chang YT, Chen TJ, Liu PC, Chen YC, e cols.. Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan. *Acta Derm Venereol.* 89(3):262-6, 2009.
25. Chen YJ, Shen JL, Wu CY e cols.. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 60(2): 225-30, 2009.
26. Choe YB, Hwang YJ, Hahn HJ e cols.. A comparison of serum inflammatory cytokines according to phenotype in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 167(4):762-7, 2012.
27. Christophers E. Psoriasis - epidemiology and clinical spectrum. *Clinical Experimental Dermatology*, 26:314-20, 2001.
28. _____. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 25(6):529-34, 2007.
29. Coimbra S, Oliveira H, Neuparth MJ, Figueiredo A, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A Inflammatory markers of cardiovascular disease risk in Portuguese psoriatic patients: relation with narrow-band ultraviolet B and psoralen plus ultraviolet A. *Int J Dermatol.* 53(3):393-6, 2014.
30. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, e cols.. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol.* 163(6):1282-90, 2010.
31. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, e cols.. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 24(12):1386-94, 2010.
32. Coll B, Alonso-Villaverde C, Joven J. Monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis: is there room for an additional biomarker? *Clin Chim Acta.* 383(1-2):21-9, 2007.

33. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Puig L, e cols.. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.*130(7):1785-96, 2010.
34. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001 Aug 2;345(5):340-50.
35. de Groot M, Teunissen MB, Ortonne JP, Lambert JR, Naeyaert JM, Picavet DI, Arreaza MG, Simon JS, Kraan M, Bos JD, de Rie MA. Expression of the chemokine receptor CCR5 in psoriasis and results of a randomized placebo controlled trial with a CCR5 inhibitor. *Archives of Dermatologic Research*, 299(7): 305-13, 2007.
36. de Menezes EJE, Azaro E, de Souza CA, dos Santos Filho PV, Mello CA, Neves M Jr, de Amaral PC, Fahel E. Remission of Psoriasis after Open Gastric Bypass. *Obesity Surgery*, 16(1): 94-7, 2006.
37. de Vlam K., A.B. Gottlieb, O. Fitzgerald. Biological biomarkers in psoriatic disease. A review. *J Rheumatol.* 35(7): p. 1443-8, 2008.
38. Dowlatshahi EA, van der Voort EA, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 169(2):266-82, 2013.
39. Duarte GV, Follador I, Cavalheiro CM, Silva TS, Oliveira Mde F. Psoriasis and obesity: literature review and recommendations for management. *An Bras Dermatol.* 85:355–360, 2010.
40. Duarte GV, Oliveira MD, Cardoso TM, Follador I, e cols.. Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *Int J Dermatol.* 52(2):177-81, 2013.
41. Duarte GV, Silva LP. Correlation between psoriasis' severity and waist-to-height ratio. *An Bras Dermatol.* 89(5):846-7, 2014.
42. Duarte GV, Oliveira MFP, Follador I, Silva TS, Carvalho EM. Diagnosis and underdiagnosis of comorbidities in psoriasis patients – need for a multidisciplinary approach. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* No prelo.
43. Eder L, Jayakar J, Pollock R, Pellett F, Thavaneswaran A, Chandran V, Rosen CF, Gladman DD. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Ann Rheum Dis.* 72(12):1956-61, 2012.

44. Ekman AK, Sigurdardottir G, Carlström M e cols.. Conclusions before and after ultraviolet B treatment. *Acta Derm Venereol.* 93(5):527-31, 2013.
45. Ekman AK, Sigurdardottir G, Carlström M, Kartul N, Jenmalm MC, Enerbäck C. Systemically elevated Th1-, Th2- and Th17-associated chemokines in psoriasis vulgaris before and after ultraviolet B treatment. *Acta Derm Venereol* 4;93(5):527-31, 2013.
46. El-Eishi NH, Kadry D, Hegazy RA, e cols.. Estimation of tissue osteopontin levels before and after different traditional therapeutic modalities in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 27(3):351-5, 2013.
47. Erturkler E, Cicek D, Kaman D e cols.. Plasma osteopontin levels in patients with Behcet's disease and psoriasis. *Eur J Dermatol* 21(2):203-8, 2011.
48. Farias MM, Achurra P, Boza C, e cols.. Psoriasis following bariatric surgery: clinical evolution and impact on quality of life on 10 patients. *Obes Surg.*; 22(6):877-80, 2012.
49. Finlay. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol* 152(5):861-7, 2005.
50. Fitzgerald O, Chandran V. Update on Biomarkers in Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA 2010 Annual Meeting. *J Rheumatol.* 39:427–430, 2012.
51. Flisiak I, Zaniewski P, Rogalska M, e cols.. Effect of psoriasis activity on VEGF and its soluble receptors concentrations in serum and plaque scales. *Cytokine* 52(3): 225-9, 2010.
52. Fukuoka M, Ogino Y, Sato H, Ohta T, Komoriya K, Nishioka K, Katayama I. RANTES expression in psoriatic skin, and regulation of RANTES and IL-8 production in cultured epidermal keratinocytes by active vitamin D3 (tacalcitol). *Br J Dermatol.*138(1):63-70, 1998.
53. Garbaraviciene J, Diehl S, Varwig D, e cols.. Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis. *Exp Dermatol* 19(8): 736-41, 2010.
54. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, e cols.. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 143(12):1493-9, 2007.

55. Gerdes S, Osadtschy S, Rostami-Yazdi M, e cols.. Leptin, adiponectin, visfatin and retinol-binding protein-4 – mediators of comorbidities in patients with psoriasis? *Exp Dermatol* 21(1): 43-7, 2012.
56. Giglio MD, Gisondi P, Tessari G, e cols.. Weight reduction alone may not be sufficient to maintain disease remission in obese patients with psoriasis: a randomized, investigator-blinded study. *Dermatology*. 224(1):31-7, 2012.
57. Gilum SP, Golitz, EL. Psoriasiform dermatitis. In: Barnhill LR, Crowson AN, (ed.). *Textbook of Dermatopathology*. 2. ed. New York, 61-63, 2004.
58. Gisondi P, Farina S, Giordano MV, Girolomoni G. Usefulness of the framingham risk score in patients with chronic psoriasis. *Am J Cardiol*. 106(12):1754-7, 2010
59. Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: diseasespecific and non-disease-specific risk factors. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 35(3):313-24, 2009
60. Gisondi P, Del Giglio M, Cozzi A, Girolomoni G. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract. *Dermatol Ther*. 23(2):155-9, 2010
61. Giustizieri ML, Mascia F, Frezzolini A, De Pità O, Chinni LM, e cols.. Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107(5):871-7, 2001.
62. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Ramírez B e cols.. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 92(9):3719-27, 2007.
63. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, Van Voorhees AS, Elmets CA, Leonardi CL, Beutner KR, Bhushan R, Menter A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58:826-50, 2008
64. Goulding JM, Price CL, Defty CL, Hulangamuwa CS, Bader E, Ahmed I. Erectile dysfunction in patients with psoriasis: increased prevalence, an unmet need, and a chance to intervene. *Br J Dermatol*. 164(1):103-9, 2011.

65. Gratacos J, Casado E, Real J, e cols.. Prediction of major clinical response (ACR50) to infliximab in psoriatic arthritis refractory to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 66(4): 493-497, 2007.
66. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Ellis CN. Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: A prospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 28: 730-2, 1993.
67. Haider AS, Cohen J, Fei J, Zaba LC, Cardinale I, Toyoko K, Ott J, Krueger JG. Insights into gene modulation by therapeutic TNF and IFN γ antibodies: TNF regulates IFN γ production by T cells and TNF-regulated genes linked to psoriasis transcriptome. *J Invest Dermatol.* 128(3):655-66, 2008.
68. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Medical Hypotheses* 67(4):768-73, 2006.
69. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 17:699–706, 2006.
70. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 32:982-6, 1995.
71. Hercogová J, Ricceri F, Tripo L, Lotti T, Prignano F. Psoriasis and body mass index. *Dermatologic Therapy*, 23(2):152-4, 2010.
72. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 25:107, 2000.
73. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, e cols.. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 420:333-6, 2002.
74. Huang YH, Yang LC, Hui RY, Chang YC, Yang YW, Yang CH, Chen YH, Chung WH, Kuan YZ, Chiu CS. Relationships between obesity and the clinical severity of psoriasis in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 24(9):1035-9, 2010.
75. Ismail SA, Mohamed SA. Serum levels of visfatin and omentin-1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity. *Br J Dermatol.* 167(2): 436-9, 2012.

76. Iversen OJ, Lysvand H, Hagen L. The autoantigen Pso p27: a post-translational modification of SCCA molecules. *Autoimmunity*. 2011 May;44(3):229-34.
77. Jin L, Wang G. Keratin 17: a critical player in the pathogenesis of psoriasis. *Med Res Rev*.34(2):438-54, 2014.
78. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsdottir AA, Gunnarsson SI, Steinsson JT, Elder JT, Valdimarsson H. Obesity in psoriasis: Leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *British Journal of Dermatology* 159(2): 342-50, 2008.
79. Jullien D. Physiopathologie du syndrome métabolique. *Annales Dermatologie Venereologie*,135(4): S243-8, 2008.
80. Kadry D, Hegazy RA, Rashed L. Osteopontin and adiponectin: how far are they related in the complexity of psoriasis? *Arch Dermatol Res*. 305(10):939-44, 2013.
81. Kadry D, Rashed L. Plasma and tissue osteopontin in relation to plasma selenium in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 26(1):66-70, 2012.
82. Kanda N, Hau CS, Tada Y, e cols.. Visfatin enhances CXCL8, CXCL10, and CCL20 production in human keratinocytes. *Endocrinology* 152(8): 3155-64, 2011.
83. Kanelleas A, Liapi C, Katoulis A, e cols.. The role of inflammatory markers in assessing disease severity and response to treatment in patients with psoriasis treated with etanercept. *Clin Exp Dermatol* 36(8): 845-50, 2011.
84. Karsdal MA, Woodworth T, Henriksen K, e cols.. Biochemical markers of ongoing joint damage in rheumatoid arthritis-current and future applications, limitations and opportunities. *Arthritis Res Ther* 28; 13(2): 215, 2011.
85. Kaur S, Zilmer K, Leping V, e cols.. The levels of adiponectin and leptin and their relation to other markers of cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 25(11):1328-33, 2011.
86. Kiefer FW, Zeyda M, Todoric J, e cols.. Osteopontin expression in human and murine obesity: extensive local up-regulation in adipose tissue but minimal systemic alterations. *Endocrinology* 149(3):1350-7, 2008.

87. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 33(1):13-23, 2015.
88. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, e cols.. National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 58(6):1031-42, 2008.
89. Komorowski J, Jankiewicz-Wika J, Kolomecki K e cols.. Systemic blood osteopontin, endostatin, and E-selectin concentrations after vertical banding surgery in severely obese adults. *Cytokine* 55(1): 56-61, 2011.
90. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE. Heart disease in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57:347-54, 2007.
91. Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CE, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 66(5): 731-741, 2011.
92. Leite LD, Rocha EDM, Brandão-Neto J. Obesidade: uma doença inflamatória. *Revista Ciência & Saúde, Porto Alegre*, v. 2, n. 2:85-95, 2009.
93. Lembo S, Capasso R, Balato A e cols.. MCP-1 in psoriatic patients: effect of biological therapy. *J Dermatolog Treat* 25(1):83-6, 2014.
94. Lima XT, Oliveira RT, Braga FG, e cols.. (2015) Circulating levels of chemokines in psoriasis. *Autoimmunity*. 48(1):57-60, 2015
95. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445: 866-73, 2007
96. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, e cols.. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 128: 1207-11, 2008.
97. Loyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, e cols.. American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 121(4):586-613, 2010.
98. Maksymowych, WP, Fitzgerald O, Wells GA e cols.. Proposal for levels of evidence schema for validation of a soluble biomarker reflecting damage

- endpoints in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, and recommendations for study design. *J Rheumatol* 36(8): 1792-9, 2009.
99. Manicourt D.H, Triki R, Fukuda K, Devogelaer JP, e cols.. Levels of circulating tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis. Relationship to serum levels of hyaluronan and antigenic keratan sulfate. *Arthritis Rheum* 36(4):490-9, 1993.
100. Martynowicz H, Janus A, Nowacki D, e cols.. The role of chemokines in hypertension. *Adv Clin Exp Med*. 23(3):319-25, 2014.
101. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 31(8):1000-6, 2010.
102. Menegon D, Pereira AG, Camerini AC, Cestari T. Evaluation of comorbidities in psoriasis patients: Controlled study. In: *European Academy of Dermatology and Venearology Congress*, 2011.
103. 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. 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. *Journal Am Acad Dermatol*, 58(5): 826-50, 2008.
104. 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. 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(5):826-50, 2008.
105. Mentha NN, Azfar RS, Shin DB, e cols.. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 31(8):1000-6, 2010.
106. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management. *Archives of Dermatologic Research*, 298(7): 309-19, 2006.
107. Murray ML, Bergstresser PR, Adams-Huet B, Cohen JB. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. *Clin Exp Dermatol*. 34(2):140-4, 2009.

108. Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M e cols.. Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 303: 451-5, 2011.
109. Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Sano S. Clear association between serum levels of adipokines and T-helper 17-related cytokines in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 38(1):66-70, 2013.
110. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, e cols.. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *Journal of Investigative Dermatology* 125: 61–67, 2005.
111. Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatologic Therapy*, 23(2):114-8, 2010.
112. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 30;361(5):496-509, 2009.
113. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 13:1664-75, 2004.
114. Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H e cols.. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 170:333-37, 2003.
115. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 90(1):9-20, 2015.
116. Opie LH. Metabolic syndrome. *Circulation* 115(3):32-35, 2007.
117. Oxholm, A., e cols.. Expression of interleukin-6-like molecules and tumour necrosis factor after topical treatment of psoriasis with a new vitamin D analogue (MC 903). *Acta Derm Venereol.* 69(5): p. 385-90, 1989.
118. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, Choon SE, Cordero KM, Girolomoni G, e cols... Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol.* 149:166–176, 2013.
119. Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine* 60(1):1-12, 2012.

120. Park JY, Rim JH, Choe YB, Youn JI. Facial psoriasis: Comparison of patients with and without facial involvement. *J Am Acad Dermatol* 50(4): 582-4, 2004.
121. Parker SR. The skin and HIV: no superficial matter. *Top Antivir Med.* 2014 Sep-Oct;22(4):680-4.
122. Parsi KK, Brezinski EA, Lin TC, Li CS, Armstrong AW. Are patients with psoriasis being screened for cardiovascular risk factors? A study of screening practices and awareness among primary care physicians and cardiologists. *J Am Acad Dermatol.* 67(3):357-62., 2011
123. Pohl D, Andryś C, Borská L e cols.. CC and CXC chemokines patterns in psoriasis determined by protein array method were influenced by Goeckerman's therapy. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 52(1):9-13, 2009.
124. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 135:1490-3, 1999.
125. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, e cols.. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ.* 300:780-3, 1990.
126. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J. Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *British Journal of Dermatology.* 130:473-7, 1994.
127. Poletti ED, Muñoz SMR, Llamas EG. Psoriasis: ¿espejo de riesgo cardiovascular? *Med Int Mex* 24(3):210-6, 2008.
128. Poole AR, Witter J, Roberts N, e cols.. Inflammation and cartilage metabolism in rheumatoid arthritis. Studies of the blood markers hyaluronic acid, orosomucoid, and keratan sulfate. *Arthritis Rheum* 33(6): 790-91, 1990.
129. Porto Ferreira C, Martins CJ, Issa PR, de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira R, Da-Cruz AM. Psoriasis affects individuals of African descent and white Brazilians similarly. *Actas Dermosifiliogr.* 101(3):230-4. 2010.
130. Profumo E, Di Franco M, Buttari B, e cols.. Biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Mediators Inflamm.* 503942, 2012.
131. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 41(3 Pt 1):401-7, 1999.

132. Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23 Suppl 1:15-21, 2009.
133. Riedl M, Vila G, Maier C e cols.. Plasma osteopontin increases after bariatric surgery and correlates with markers of bone turnover but not with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 93(6):2307-12, 2008.
134. Ritchlin, C.T., e cols.. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis: GRAPPA 2008. *J Rheumatol* 37(2): p. 462-7, 2010.
135. 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. *Clin Chim Acta.* 303(1-2):33-9, 2001.
136. Rosa DJ, Machado RF, Matias FA, Cedrim SD, Noronha FL, Gaburri D, Gamonal A. 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(3):348-53, 2012.
137. Saalbach A, Vester K, Rall K, e cols.. Vaspin – a link of obesity and psoriasis? *Exp Dermatol* 21(4): 309-12, 2012.
138. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, e cols.. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology*, 16:779-98, 2007.
139. SAP & Rivitti EA (ed.). *Dermatologia*. 3. ed., Artes Médicas: São Paulo, 227-246, 2007.
140. Schafer PH, Day RM. Novel systemic drugs for psoriasis: mechanism of action for apremilast, a specific inhibitor of PDE4. *J Am Acad Dermatol* 68(6):1041-42, 2013.
141. Schaller G, Aso Y, Schernthaner GH e cols.. Increase of osteopontin plasma concentrations after bariatric surgery independent from inflammation and insulin resistance. *Obes Surg* 19(3):351-6, 2009.
142. Schon MP, Henning WB. Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 352: 1899-912, 2005.
143. Sell H, Eckel J. Regulation of retinol binding protein 4 production in primary human adipocytes by adiponectin, troglitazone and TNF- α . *Diabetologia* 50: 2221–3, 2007.

144. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Internal Medicine*, 167: 1670–5, 2007.
145. Shapiro J, Cohen AD, Weitzman D, Tal R, David M. Psoriasis and cardiovascular risk factors: a case-control study on inpatients comparing psoriasis to dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 66(2):252-8, 2012.
146. Shibata S, Saeki H, Tada Y e cols.. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci* 55:62-63, 2009.
147. 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 Dermatologic Research*, 298:321-328, 2006.
148. Sozer V, Himmetoglu S, Korkmaz GG, e cols.. Paraonase, oxidized low density lipoprotein, monocyte chemoattractant protein-1 and adhesion molecules are associated with macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Minerva Med*. 105(3):237-44, 2014.
149. Sterry W, Strober BE, Menter A, International Psoriasis Council Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol*.157:649–655, 2007.
150. Strom BL. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Archives of Dermatology*, 143(12):1493-99, 2007.
151. Szodoray P, Alex P, Chappell-Woodward CM, e cols.. Circulating cytokines in Norwegian patients with psoriatic arthritis determined by a multiplex cytokine array system. *Rheumatology (Oxford)* 46(3): 417–25, 2007.
152. Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum level of adiponectin increases and those of leptin and resistin decrease following the treatment of psoriasis. *J Dermatol*. 40(6):475-6, 2013.
153. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, e cols.. Plasma adiponectin and leptin levels in Japanese patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 159:1207–1208, 2008.
154. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Prevalence of obesity/adiposity in Japanese psoriasis patients: adiposity is correlated with the severity of psoriasis. *J Dermatol Sci*. 55(1):74-6, 2009.

155. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, e cols.. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm.* 2007: 78454, 2007
156. Van den Bosch F, Manger B, Goupille P, et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis* 69(2): 394-399, 2010.
157. Van de Kerhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (ed.). *Dermatology*. New York: Mosby (1): 125-49, 2003.
158. Wakabayashi I. Necessity of Both Waist Circumference and Waist-to-Height Ratio for Better Evaluation of Central Obesity. *Metab Syndr Relat Disord.* 11(3):189-94, 2013.
159. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, e cols.. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Dermato-Venereologica*, 89(5):492-7, 2009.
160. Xu G, Nie H, Li N, e cols.. Role of osteopontin in amplification and perpetuation of rheumatoid synovitis. *J Clin Invest.* 115(4):1060-67, 2005.
161. Xu Z, Qi X, Dahl AK, Xu W. Waist-to-height ratio is the best indicator for undiagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 30(6):e201-7, 2013.
162. Xue K, Liu H, Jian Q, Liu B, Zhu D, Zhang M, Gao L, Li C. Leptin induces secretion of pro-inflammatory cytokines by human keratinocytes in vitro - a possible reason for increased severity of psoriasis in patients with a high body mass index. *Exp Dermatol.* 22(6):406-10, 2013.
163. Xue Y, Jiang L, Cheng Q, e cols.. Adipokines in psoriatic arthritis patients: the correlations with osteoclast precursors and bone erosions. *PLoS One.* 7(10):e46740, 2012.
164. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO; 2000.
165. You JS, Ji HI, Chang KJ e cols.. Serum osteopontin concentration is decreased by exercise-induced fat loss but is not correlated with body fat percentage in obese humans *Mol Med Rep* 8(2):579-84, 2013.
166. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, e cols.. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of *Ikkbeta*. *Science.* 293(5535):1673-7, 2001.

167. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Novitskaya I, Khatcherian A, Bluth MJ, Lowes MA, Krueger JG. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med.* 24;204(13):3183-94, 2007.
168. Zeyda M, Gollinger K, Todoric J e cols.. Osteopontin is an activator of human adipose tissue macrophages and directly affects adipocyte function. *Endocrinology* 152(6):2219-27, 2011.
169. Zhang C, Zhu K, Zheng H, e cols.. The effect of overweight and obesity on psoriasis patients in Chinese Han population: a hospital-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 25(1):87-91, 2010.
170. Zhang H, Wu LM, Wu J. Cross-talk between apolipoprotein E and cytokines. *Mediators Inflamm.* 2011:949072, 2011.
171. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P. Interleukin-22, a Th17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 445(7128):648-51, 2007.
172. Zhu KJ, Shi G, Zhang C, Li M, Zhu CY, Fan YM. Adiponectin levels in patients with psoriasis: A meta-analysis. *J Dermatol.* 40(6):438-42, 2013.

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO NO PROJETO SOBRE ASSOCIAÇÃO ENTRE PSORÍASE E OBESIDADE NA CIDADE DE SALVADOR.

Nome do paciente: _____

Endereço: _____

Data: _____

Declaro que permito a minha participação como paciente em um estudo de transversal sobre “*Avaliação da relação entre Psoríase e Obesidade em pacientes de serviço de dermatologia de um hospital universitário em Salvador - BAHIA*”, disponibilizando meus dados registrados hoje e durante o meu acompanhamento no ambulatório de Dermatologia do Hospital Prof. Edgard Santos. Eu fui esclarecido (a) que esta doença é de longa duração que pode ser agravada pelo excesso de peso, segundo as informações de pesquisas recentes. O estudo visa comparar a gravidade da psoríase em indivíduos com excesso de peso com aquela em indivíduos de peso normal.

Fui informado que:

- 1) poderei recusar à qualquer momento sem que isso implique em qualquer prejuízo no meu tratamento;
- 2) será necessária medição de peso, altura, cintura, quadril e pressão arterial;
- 3) será necessária coleta de 20 a 30 ml de sangue
- 4) as informações geradas ao fim do estudo estarão acessíveis à todos os participantes e publicadas em revista médica;
- 4) que não haverá custos ou riscos na participação na pesquisa.

Permito que sejam retirados de 20 a 30 ml de sangue para para dosagem de substâncias associadas à gravidade da psoríase, entendendo que estes exames não me causarão mal. Os riscos durante a realização dos exames são riscos pequenos e será prestada toda assistência médica necessária durante a realização dos mesmos.

NO CASO DE VOCÊ TER DIFICULDADE PARA LER (Sim ou Não), O ESCRITO ACIMA, DEVE ATESTAR TAMBÉM QUE O DR(A) _____, QUANDO DA LEITURA PAUSADA DESSE DOCUMENTO, ESCLARECEU TODAS SUAS DÚVIDAS E PARA CONCORDAR EM PARTICIPAR DO ESTUDO, VOCÊ DEVERÁ COLOCAR ABAIXO A IMPRESSÃO DO SEU DEDO POLEGAR.

Assinatura do participante _____

Data _____

Assinatura do Investigador _____

Data _____

ANEXO II

Data _____

Telefones _____

1. Nome _____
2. Registro _____
3. Data de nascimento ____/____/____
4. Gênero 1 () M 2 () F
5. Procedência 1 () capital 2 () interior estado
6. Tempo de diagnóstico em meses (____)
7. Idade ao diagnóstico (____) anos
8. Tratamentos
- | | Prévios | Atual |
|--------------|---------|-------|
| tópicos | 1 () | 1 () |
| MTX | 2 () | 2 () |
| Acitretina | 3 () | 3 () |
| Ciclosporina | 4 () | 4 () |
| FOTO | 5 () | 5 () |
| Biológico | 6 () | 6 () |
9. Forma da psoríase
 1 () vulgar 2 () invertida 3 () palmo-plantar 4 () ungueal 5 () eritrodérmica 6 () gutata
 7 () pustulosa
10. Artropatia psoriática diagnosticada? 1 () sim 2 () não
11. Se não: presença de dor articular? 1 () sim 2 () não
12. Acometimento da face (**exceto orla do couro cabeludo**) 1 () sim 2 () não
13. História familiar de psoríase 1 () sim 2 () não
14. História familiar de obesidade 1 () sim 2 () não

Altura _____ Peso _____ Cintura _____ Quadril _____

1. Fuma/fumou	1 () sim	2 () não
ANOS DE CONSUMO	()	MAÇOS/DIA ()

Fuma ainda...		
1 () <10 cigarros/dia	2 () 10 a 20 cigarros/dia	3 () >20 cigarros/dia:
2. Faz uso de bebida alcoólica	1 () sim	2 () não. Tipo: () 1 fermentado
3. Quantidade de ingesta alcoólica	() 2 destilado	
4. Especificar quantidade consumida : _____		
Frequencia	1() menos de 1 consumo por semana	

2() Leve – 1 a 3 consumos por semana

3() Moderado – 4 consumos por semana a um por dia
4() Intenso – mais de 1 consumo por dia

5. Comorbidades	1() DM	2 () HAS	3 () dislipidemia
4 () Outras (citar _____)			
6. PASI _____ pontos	BSA: _____		
7. Insulina de jejum _____	HOMA- IR: _____		
8. Colesterol total 1_____	HDL 1_____	LDL 1_____	TG 1_____ Glicose 1_____
9. Colesterol total 2_____	HDL 2_____	LDL 2_____	TG 2_____ Glicose 2_____
10. Pressão Arterial 1 _____X_____	Pressão arterial 2 _____X_____		
11. Uso de medicações:			

() anti-maláricos (hidroxicloroquina, cloroquina)			
() IECA			
() beta-bloqueadores			
() lítio			
() AINE's	tipo: _____	dose: _____	quando: _____
() corticoides	tipo: _____	dose: _____	quando: _____

ANEXO III



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
IORG0003460. Assurance FWA00002471, October 26, 2010
IRB00004123, October 5, 2007 - October 4, 2010

Rua Augusto Viana, s/nº, Canela – Hospital Universitário Professor Edgard Santos, 1º andar
 Cep: 40.110-160 – Salvador-Bahia telefãx: (71) 3203-2740 e-mail: cepmco@ufba.br homepage: www.cepmeo.ufba.br

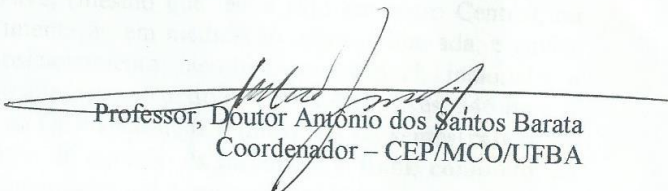
PARECER/RESOLUÇÃO ADITIVA N.º 002/2009

Para análise e deliberação deste Institucional a Professora, Mestre, **Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira**, Pesquisadora Responsável pelo Projeto de Pesquisa “**Frequência da obesidade em portadores de psoríase admitidos em um hospital universitário de Salvador-Bahia**”, posto sob pendências através do Parecer/Resolução N° 015/2008 de 30.01.2008, que foram atendidas e aceitas através do Parecer/Resolução Aditiva N° 037/2008 de 03 de Março de 2008, ambos deste Colegiado, apresentou, em 20 de Janeiro de 2009, a “**Emenda**” ao Projeto destacando-se nesta a ampliação da Equipe com a inclusão de 02 (dois) Estudantes de Medicina, **Tadeu S. Silva e Carolina M. Alves Cavaleiro**, e 01 (hum) Doutor em Medicina, Professor **Edgar Marcelino de Carvalho** (“**Curricula**” anexos), além do novo “**Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido**”. Também foi anexado o “**Relatório Parcial**” sobre o andamento do mesmo.

Inexistindo na proposição analisada conflito administrativo, processual e ético que contra-indique a execução local do Estudo e a procedente qualificação dos novos Membros do “**Staff**”, fica a mesma emenda **aprovada** por esta Instância.

APROVADO.

Salvador, 23 de Janeiro de 2009


 Professor, Doutor Antônio dos Santos Barata
 Coordenador – CEP/MCO/UFBA

Observações importantes. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (à) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas “**Recomendações Adicionais**” apenas, **bem como a impostergável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação**, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).

ANEXO IV

Cálculo do PASI

Escore	Sistema de pontuação do PASI						
	0	1	2	3	4	5	6
Escala de infiltração/eritema/ Descamação (sinais)	Nenhuma	Leve	Moderada	Grave	Muito grave	-	-
Percentual da área	Nenhum	1–9	10–29	30–49	50–69	70–89	90–100
Resultados do PASI para cada área corporal: soma dos escores para sinais da psoríase e multiplicar pelo escore relativo a extensão do seu acometimento. Após, multiplicar pela média ponderada abaixo:							
	Cabeça	Tronco	Membros inferiores	Membros superiores			
× Média ponderada	0.1	0.3	0.4	0.2			
Escore Total do PASI = soma dos PASIs das regiões corporais							

Eritema, descamação e infiltração (espessura) recebem escore zero, cada, se ausentes, e escore de 1-4 conforme gravidade crescente.

Cada segmento corpóreo avaliado recebe pontuação específica, que deve ser multiplicada pelo somatório das mensurações de espessura, eritema e descamação das lesões para cada área abaixo:

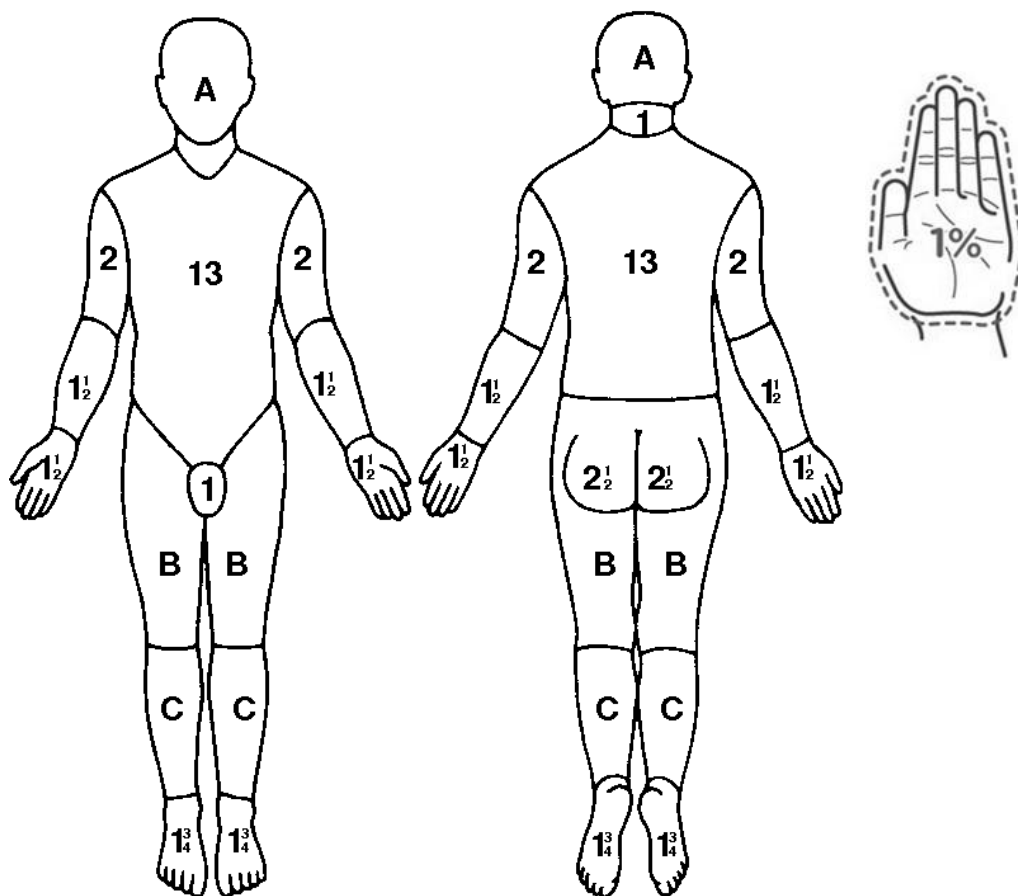
- 0.1 - cabeça
- 0.2 - braços (inclusive axila)
- 0.3 - tronco (inclusive virilha)
- 0.4 - pernas (inclusive nádegas)

Por fim, multiplica-se esse produto pelo escore correspondente à área acometida, segundo o percentual abaixo:

0 = 0% (sem lesões); 1 = 10%; 2 = 10–30%; 3 = 30–50%; 4 = 50–70%; 5 = 70–90% e 6 = 90–100%.

ANEXO V

Cálculo do Body Surface Area (BSA)



ANEXO VI

Carta de aceitação de artigo para publicação



**Anais Brasileiros de Dermatologia
(Brazilian Annals of Dermatology)**

Av. Rio Branco, 39 17. and.
Rio de Janeiro - RJ - Brasil
CEP 20090-003 Tel./Fax: +55
21 2253-6747

Rio de Janeiro, segunda-feira, 11 de janeiro de 2016

**Ilmo(a) Sr.(a)
Prof(a), Dr(a) GLEISON VIEIRA DUARTE**

Referente ao código de fluxo: **4716**

Seção: **Investigação**

Temos o prazer de informar que o manuscrito **Diagnóstico e subdiagnóstico de comorbidades em pacientes com psoríase - necessidade de abordagem multidisciplinar.** foi aprovado pelo Conselho Editorial dos Anais Brasileiros de Dermatologia (Brazilian Annals of Dermatology) e será publicado em breve. Lembramos que algumas modificações poderão ser solicitadas até a publicação do artigo.

Obrigado por submeter seu trabalho à Anais Brasileiros de Dermatologia (Brazilian Annals of Dermatology).

Atenciosamente,

Dr. SINÉSIO TALHARI

Editor Científico dos Anais Brasileiros de Dermatologia

Dr. Bernardo Gontijo

Editor Associado

Dr. Silvio Alencar Marques

Editor Associado

Dr. Everton Carlos S. do Vale

Editor Associado

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Gleison V. Duarte

Avenida Tancredo Neves, 620, sala 417.

CEP:41820-020

Salvador - Bahia.

Tel./fax: 71 3565-3848

email: gleisonvduarte@yahoo.com.br